

III. 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 Klinike za ginekologiju KBC-a „Sestre milosrdnice“ i Hrvatskog društva za kolposkopiju i bolesti vrata maternice HLZ-a 24. siječnja 2015. u hotelu Internacional u Zagrebu održan je 3. hrvatski simpozij o prevenciji i liječenju početnog raka vrata maternice s međunarodnim sudjelovanjem. Svrha simpozija bila je okupiti stručnjake brojnih medicinskih specijalnosti iz zemlje i inozemstva koji se multidisciplinarno bave prevencijom i liječenjem početnog stadija raka vrata maternice kako bi zajedničkim naporima pripomogli u smanjivanju kako incidencije tako i mortaliteta od toga sijela raka. Osim o primarnoj prevenciji, koja uključuje edukaciju i cijepljenje, na kongresu se raspravljalo i o važnosti citodijagnostike, kolposkopije i patohistologije, kao metodama sekundarne prevencije raka vrata maternice. Ujedno su predstavljeni i rezultati LETZ metode u liječenju premalignih lezija vrata maternice, koja je na Klinici za ginekologiju KBC-a „Sestre milosrdnice“ uvedena još prije 20 godina te razmatrani drugi kirurški pristupi u liječenju početnog raka vrata maternice.

Primarna prevencija:

javnozdravstveni pokazatelj

Govoreći o javnozdravstvenim pokazateljima, prof. dr. sc. Damir Eljuga iz KBC-a „Sestre milosrdnice“ istaknuo je kako je rak vrata maternice drugi najčešći smrtonosni tumor u žena u svijetu, a na ljestvici učestalosti malignih bolesti u žena nalazi se odmah iza vodećeg, raka dojke. Rak vrata maternice sedmi je na ljestvici učestalosti karcinoma općenito. Unatoč razmjerno jednostavnoj, jeftinoj i pouzdanoj dijagnostici toga raka te suvremenim spoznajama o načinu njegova nastanka i razmjer-

Svrha simpozija bila je okupiti stručnjake brojnih specijalnosti iz zemlje i inozemstva koji se multidisciplinarno bave prevencijom i liječenjem početnog stadija raka vrata maternice kako bi pripomogli u smanjivanju incidencije i mortaliteta od toga sijela. Osim o primarnoj prevenciji, na skupu se raspravljalo i o važnosti citodijagnostike, kolposkopije i patohistologije, kao metodama sekundarne prevencije. Ukoliko se želi da incidencija i mortalitet od raka vrata maternice u Hrvatskoj budu značajno manji, potrebno je uložiti više napora u edukaciji mladih, povećati odziv žena u Nacionalnom programu ranog otkrivanja raka vrata maternice i uvrstiti cjepivo protiv HPV-a u kalendar cijepljenja.

no sporog rasta i širenja, dosegnuta razina znanja o načinima prevencije i mogućnostima ranog otkrivanja te smanjenju incidencije i mortaliteta još uvijek nije dovoljna. Ukoliko se želi i u Hrvatskoj dostići niske stope incidencije i mortaliteta, potrebno je i dalje sustavno provoditi edukaciju o uzročnicima raka vrata maternice i mogućnostima zaštite, poticati žene na redovite odlaske na ginekološke preglede s Papa-testom na tzv. oportunistički probir i podržavati 2012. godine započeti Nacionalni program ranog otkrivanja raka vrata maternice. Kako bi ciljevi programa bili realizirani, treba težiti da odziv pozvanih žena u Nacionalnom probiru raka vrata maternice dosegne 80%.

Doc. dr. sc. Joško Zekan iz Klinike za ženske bolesti i porode u Petrovoj detaljnije je govorio o Nacionalnom programu ranog otkrivanja raka vrata maternice u Hrvatskoj. Posljednje desetljeće u Hrvatskoj incidencija raka vrata maternice je između 14 i 16/100.000. U 2012. zabilježeno je 320 novooboljelih, što tu zloćudnu bolest svrstava na 10. mjesto po incidenciji malignih bolesti u žena. Međutim, u populaciji žena od 30 do 49 godina incidencija raka vrata maternice je na trećemu mjestu. Ministarstvo zdravlja Vlade RH pokrenulo je u studenom 2012. nacionalni program ranog otkrivanja raka vrata maternice kojem su ciljna populacija sve asimptomatske žene u dobi od 25 do 65 godina. Interval



Liječnici različitih specijalnosti odazvali su se na skup u velikom broju i time pokazali razumijevanje za važnost multidisciplinarnog pristupa prevenciji i liječenju bolesti

probira je tri godine, a test konvencionalni Papa-test, koji se provodi prema zadanim smjernicama ginekoloških i citoloških društava. Ciljevi programa su smanjenje incidencije invazivnog raka vrata maternice za 60% u dobnoj skupini 25-65 godina tijekom osam godina od početka programa, smanjenje smrtnosti za 80% u dobnoj skupini 25-70 godina u razdoblju od 13 godina i postupno ukidanje oportunističkog probira.

Dr. Emir Henić iz *Reproductive Medicine Center (RMC), Skåne University Hospital Malmö/Lund*, Švedska, u izlaganju je istaknuo kako je u Švedskoj nacionalni screening program uveden još 1960. godine te obuhvaća sve žene u dobi od 23 do 60 godina. Analizom dosadašnjih rezultata u prevenciji raka vrata maternice, u Švedskoj se citološka kontrola preporučuje svake treće godine, žene se pozivaju prema utvrđenom

planu i sve probe i rezultati se registriraju. Standard je bio Papa-test, a u posljednjih pet godina se kao standard primjenjuje *Liquid based* citološki (LBC) test. HPV analiza se koristi u sekundarnom *screeningu*, za žene starije od 30 godina s citološkim promjenama prvog stupnja (CIN1) radi daljnje trijaže. Približno 80% žena se redovito odaziva pozivima za kontrolu. Najviše zahvaljujući tom programu incidencija raka vrata maternice konstantno je opadala, od 25/10.000 šezdesetih godina prošlog stoljeća do današnjih <10/100.000. Svake godine u Švedskoj se dijagnosticira 430 novih slučajeva i oko 130 žena umire od raka vrata maternice. Analiza je pokazala da se 75% od svih slučajeva karcinoma vrata maternice dijagnosticira u grupi koja se ne odaziva pozivima na kontrole. Izlječivost karcinoma dijagnostičiranog u okviru *screening*-programa je značajno veća od one gdje je tumor otkriven nakon pojave simptoma (92:62%). Kvadrivalentna HPV vakcina je uvedena u vakcinacijski program i pokrivenost je oko 80%. Sljedeći koraci da bi se ostvario cilj, *0-vision*, su uvođenje HPV testa već u primarnom *screeningu*, produžavanje *screeninga* do 65 godina starosti i uvođenje polivalentne vakcine.

Važnost edukacije adolescenata

Doc. dr. sc. Dubravko Lepušić iz Klinike za ženske bolesti i porodništvo KBC-a „Sestre milosrdnice“ u predavanju o važnosti edukacije adolescenata o spolno odgovornom ponašanju naglasio je nužnost osposobljavanja adolescenata za kritičko prosuđivanje životnih situacija i vlastitih postupaka te odgovorno donošenje odluka. U sklopu toga iznimno je važna edukacija putem društvenih mreža. Ključni razlozi nedostatne primjene HPV vakcinacije u Nacionalnom programu imunizacije su visoka cijena cjepiva, neodgovarajuća politika određivanja cijena, niska razina svjesnosti o potrebi cijepljenja kod relevantne javnosti, pa i kod zdravstvenih radnika, negativna javna percepcija o HPV cijepljenju te niska razina pristupa politike u zalaganju za HPV cijepljenje.



Hrvatski simpozij o prevenciji i liječenju početnog raka vrata maternice otvorili su prof. dr. sc. Damir Eljuga, predsjednik Organizacijskog odbora, doc. dr. sc. Krunoslav Kuna, predstojnik Klinike za ženske bolesti i porodništvo KBC-a „Sestre milosrdnice“, i prof. dr. sc. Goran Grubišić, predsjednik Hrvatskog društva za kolposkopiju i bolesti vrata maternice HLZ-a

Dr. Nada Ferenčić-Vrban iz Nastavnog zavoda za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“ istaknula je važnost liječnika školske medicine u edukaciji roditelja i učenika o spolno prenosivim infekcijama jer je zabrinjavajući podatak da broj cijepljenih u Hrvatskoj opada.

Molekularno-biološki aspekti

Na pitanje hoće li će svaka infekcija HPV-om dovesti do premaligne lezije odgovorila je dr. sc. Magdalena Grce iz Zavoda za molekularnu medicinu Instituta „Ruđer Bošković“ u Zagrebu. Infekcija humanim papiloma virusima (HPV) vrlo je česta, a obično uzrokuju dobroćudne epitelne lezije, rjeđe i rak. Samo dugoročna perzistirajuća infekcija s nekim kancerogenim ili visokorizičnim tipom HPV-a će napredovati do lezija većeg stupnja i na kraju raka. U onkogenom potencijalu tih kancerogenih tipova HPV-a ključnu ulogu imaju njihovi glavni onkoproteini E6 i E7, uz pomoćni onkoprotein E5. Onkoproteini E6 i E7 se vežu, onesposobljavaju i degradiraju dva glavna produkta staničnih tumor-supresorskih gena, p53 i retinoblastoma tumor supresorski protein (pRb). Kontinuirana ekspresija tih ranih onkoproteina može dovesti do transformacije i imortalizacije zaraženih stanica. Oba onkoproteina, E6 i E7, surađuju u poticanju transformacije epitelnih stanica kroz interakciju s brojnim proteinima stanice domaćina koje utječu na važne stanične signalne putove.

Osim infekcije humanim papiloma virusom visokog rizika, za razvoj cervikalne intraepitelne neoplazije su nužni i drugi čimbenici, prvenstveno oksidacijski stres, naglasila je dr. sc. Marija Grdić-Rajković iz Zavoda za medicinsku biokemiju i hematologiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta u Zagrebu.

Povećani oksidacijski stres smatra se mogućim čimbenikom za razvoj i napredovanje CIN-a, ali i jednim od čimbenika razvoja raka vrata maternice. Sluznica vrata maternice inficirana humanim papiloma virusom izložena je reaktivnim spojevima kisika (ROS) i reaktivnim spojevima dušika (RNS), koji se označuju nazivom RONS. Nastaju u oksidacijskim procesima u stanici, primjerice pri redukciji molekularnog kisika u vodu u mitohondrijima te u vrijeme mikrosomalne peroksisomalne oksidacije. Osim toga, RONS nastaje tijekom upale, infekcije, imunosnih reakcija, izlaganjem ultraljubičastom zračenju, ionizirajućem zračenju te kod mehaničkog i kemijskoga stresa. U normalnim uvjetima između stvaranja i neutralizacije RONS-a postoji ravnoteža koja osigurava minimalne promjene bioloških molekula. U stanicama i tkivima postoje antioksidacijski sustavi koji uklanjaju te spojeve. Oksidacijski stres nastaje kada stvaranje RONS-a preraste sposobnost antioksidacijskih sustava da uklone te spojeve te dolazi do njihove reakcije s biološkim molekulama (proteini, lipidi i DNA), uz molekulske i fiziološke promjene.

Doc. dr. sc. Suzana Ljubojević Hadžavdić iz Klinike za kožne i spolne bolesti KBC-a Zagreb istaknula je u radu „HPV cjepivo – muškarci nisu samo komarci“ da je pri razvoju suvremene strategije za prevenciju spolno prenosivih bolesti, kao i za prevenciju karcinoma vrata maternice, HPV cijepljenje oba spola ozbiljan pomak koji značajno unaprjeđuje pristup problemu.

Sekundarna prevencija: citologija

Doc. dr. sc. Vesna Ramljak iz Zavoda za kliničku citologiju KBC-a „Sestre milosrdnice“, Klinika za tumore u Zagrebu, u predavanju „Citologija intraepitelnih skvamoznih lezija vrata maternice“ naglasila je da je Papanicolaou test nedvojbeno najisplativiji za *screening* karcinoma. Većina karcinoma koja se može spriječiti *screeningom* pripada tipu 1, spororastućem cervikalnom karcinomu. Manjina cervikalnih karcinoma predstavlja tip 2 cervikalnog karcinoma, a to su brzo progresivni karcinomi, oni koji se najčešće javljaju kod mlađih žena, cervikalni karcinomi sa žljezdanom diferencijacijom i cervikalni karcinomi u starijih žena. Spoznaje o povezanosti HPV infekcije s cervikalnim karcinomom povećale su potrebu za razvijanjem novih testova za otkrivanje HPV-a kao i za razvojem cjepiva. Mnoge studije o povezanosti HPV-a i razvoja cervikalnog karcinoma još uvijek su u tijeku, a glavna područja tih istraživanja su HPV testiranje kao primarni *screening*, HPV testiranje s citološkom trijažom pozitivnih HPV nalaza (refleksna citologija), kombinacija HPV i citološkog testiranja (kotestiranje) i citološko testiranje s HPV trijažom prethodno pozitivnih citoloških nalaza. Tradicija dulja od pola stoljeća, razvijena mreža citoloških laboratorija sa zavidnim fondom specijalista i educiranih citotecnologa te broj pregledanih Papanicolaou testova na godinu snažan su argument mišljenju da citološki probir u Hrvatskoj treba ostati temeljnom metodom sekundarne prevencije raka vrata maternice.

Dr. Ana Barišić iz Odjela za ginekološku citologiju Kliničkog zavoda za patologiju i citologiju KBC-a



Prof. dr. sc. Jasna Lipozenčić pozdravila je sve uzvanike u ime Akademije medicinskih znanosti Hrvatske i zaželjela im uspješan rad



Prof. dr. Vesna Kesić, Klinika za opstetriciju i ginekologiju Kliničkog centra Srbije, pozdravila je sudionike simpozija u ime ESGO-a i matične klinike

Zagreb u izlaganju „Citologija intraepitelnih glandularnih lezija vrata maternice“ naglasila je da je primjeren cervikalno-endocervikalni uzorak preduvjet za adekvatnu citološku analizu, poglavito za intraepitelne promjene endocervikalnoga cilindričnog epitela. Prema rezultatima u skupini AGC – vjerojatno reaktivne promjene – patohistološki nije verificiran niti jedan abnormalan nalaz, te ga je bolje uvrstiti u upalne i reaktivne promjene, odnosno uz negativan citološki nalaz, što je u skladu sa S3 smjernicama za cervikalne intraepitelne lezije (HDGO, 2012.), istaknula je dr. Barišić. Kod citološke sumnje na abnormalnost endocervikalnog cilindričnog epitela promjenu treba klasificirati prema „*The Bethesda 2001*“ kao AGC – nespecificirane stanice (*not otherwise specified* – NOS). Trajnom edukacijom svih struka uključenih u prepoznavanje promjena (ginekolog, citotehničar/citotecnolog, citolog, patolog) promijenio bi se omjer u otkrivanju glandularnih lezija u korist preinvazivnih, s obzirom na dobru citohistološku korelaciju intraepitelnih lezija na endocervikalnom cilindričnom epitelu.

Novost u citološkim metodama dijagnostike raka vrata maternice je i upotreba biomarkera. Dr. Ines Krivak Bolanča iz Odjela za ginekološku citologiju Zavoda za kliničku citologiju i citogenetiku KB-a Merkur naglasila je kako se upotrebom zajedničkog protutijela p16/ Ki67 može dokazati proliferacijski potencijal lezije. Naime, istovremena zajednička ekspresija oba protutijela označava prisutnu deregulaciju

staničnog ciklusa koja nastaje kao posljedica onkogene transformacije tijekom infekcije visokoonkogenim tipom HPV virusa i istovremeno daje objektivne kriterije za identifikaciju pacijentica koje su u najvećoj opasnosti za progresiju nalaza, tj. za malignu transformaciju epitela. Za potpuno razumijevanje dinamike razvoja premalignih promjena na vratu maternice, uz morfološku dijagnozu, u središtu zanimanja svakog kliničara trebala bi biti i potreba detekcije specifičnih genotipova, tj. visokoonkogenih tipova humanog papiloma virusa, ali i identifikacija specifičnih biomarkera koji daju informaciju i predviđaju kliničko ponašanje detektirane lezije. Na taj se način može prilagoditi i daljnja terapija za svaku pacijenticu.

Kolposkopija i patohistologija

Kolposkopija i kolposkopski ciljani biopsija neizostavne su metode u dijagnostici premalignih lezija vrata maternice. Vještina kolposkopičara temelji se na četiri koraka: vizualizacija lezije, identifikacija, uzimanje reprezentativnog uzorka i postojanje adekvatne korelacije (citologija, kolposkopija, histologija), naglasila je doc. dr. sc. Alemka Brnčić-Fischer iz Klinike za ginekologiju i porodništvo KBC-a Rijeka. Svatko tko se bavi kolposkopijom treba znati da su najvažniji čimbenici koji stvaraju specifične kolposkopske slike životna dob, promjene uzrokovane hormonskim utjecajem (utjecaj hormonske kontracepcije), trudnoća, radijacijske promjene, cervikalni polipi, promjene nakon kirurških zahvata te razvojne malformacije.



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 materičnog vrata



Prof. dr. sc. Mirna Šitum, pročelnica Ureda za zdravstvo grada Zagreba i predstojnica Klinike za kožne i spolne bolesti KBC-a „Sestre milosrdnice“, istaknula je neprocjenjiv značaj preventivskih djelatnosti u sprječavanju preinvazivnih i invazivnih bolesti vrata maternice i donjega genitalnog trakta



Doc. dr. sc. Joško Zekan iz Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu naglasio je kako uvođenjem organiziranog probira za rak vrata maternice Hrvatska podiže zdravstveni standard i proširuje opseg preventivnih programa u svrhu očuvanja zdravlja i unaprjeđenja zdravstvene zaštite žena

Prof. dr. sc. Ermina Iljazović iz Zavoda za patologiju Univerzitetskog kliničkog centra Tuzla, Bosna i Hercegovina u izlaganju „Papa-test ili HPV genotipizacija – podcijenjena citologija ili precijenjena molekularna dijagnostika?“ naglasila je da je rak vrata materice treći najčešći maligni tumor kod žena u svijetu i drugi najčešći malignom kod žena u zemljama u razvoju, gdje predstavlja jedan od najčešćih uzroka smrti kao posljedice malignog tumora u ženskoj populaciji. Stope učestalosti i smrtnosti bilježe značajan pad u zemljama koje su uvele organizirane programe probira. Probir raka vrata materice metodom citologije, odnosno Papa-testom, u upotrebi je više od 50 godina. Razlike u incidenciji uglavnom su posljedica odsustva učinkovitih *skrining* programa i implementacije organiziranog u odnosu na oportunistički *skrining*. Procjena preciznosti bilo koje metode, pa i citologije, izražava se putem senzitivnosti odnosno specifičnosti. Papa-test se generalno smatra visokospecifičnim za skvamozne intraepitelne lezije visokog stupnja i karcinom vrata materice, ali umjereno senzitivnim. U zemljama koje provode višegodišnji program probira raka vrata materice razmatra se prijelaz s citološke metode probira na *skrining* za HPV. Unatoč jasnoj visokoj senzitivnosti HPV testa još uvijek postoji neodlučnost u vezi promjene primarnog testa. Za zemlje s visokom prevalencijom HPV infekcija ili visokom cijenom HPV testiranja, a

niskom cijenom citološke dijagnostike, preporučuje se primjena probira citologijom u odnosu na testiranje za HPV. Primarni probir testiranjem za HPV preporučuje se za žene starije od 30 godina u većini razmatranih okolnosti. Premda bi većina zemalja Europe trebala uvesti HPV test kao primarni, implementacija je moguća jedino u zemljama s dobro razvijenom infrastrukturom prijeko potrebnom za organizirani program probira

Prof. dr. sc. Marina Kos iz Kliničkog zavoda za patologiju „Ljudovit Jurak“ KBC-a „Sestre milosrdnice“, Zagreb, u izlaganju „Promjene u WHO klasifikaciji (2014) preinvazivnih promjena pločastog epitela vrata maternice“ istaknula je kako dvostupanjska podjela pločastih (skvamoznih) preinvazivnih lezija vrata maternice odražava virološka, molekularna i klinička saznanja da je LSIL obično rezultat prolazne infekcije humanim papiloma virusom. HSIL promjene su pak češće povezane s perzistentnom virusnom infekcijom i većim rizikom od progresije promjene. S citološkog stajališta, reproducibilnost nalaza LSIL je veća nego HSIL-a, dok potpodjela HSIL-a u promjene poznate kao CIN 2 i CIN 3 nema toliku reproducibilnost. S druge strane, trostupanjska podjela na CIN 1, 2 i 3 može biti korisnija prilikom kliničkog postupka s pojedinim bolesnicama i prilikom korelacije citopatoloških i histopatoloških nalaza. Osim toga, u pojedinim se zemljama i dalje prednost daje trostupanjskoj

podjeli na CIN-ove. Imajući u vidu navedeno, u Hrvatskoj je, prema obrascu „Zagreb 2002“, usvojen dvostupanjski sustav za dijagnostiku preinvazivnih promjena pločastog epitela vrata maternice, ali je zadržan i trostupanjski sustav podjele na CIN 1 (LSIL) te CIN 2, CIN 3 i CIS (HSIL). O sinonimima se može raspravljati, ali ostaje činjenica kako patolozi ponekad (osobito na malim uzorcima tkiva) teško mogu razlikovati radi li se radi o LSIL-u ili HSIL-u, što je važno s obzirom na buduće ponašanje promjene, dodatne dijagnostičke i terapijske postupke. Imunohistokemijske metode, osobito ekspresija p16 i proliferativna aktivnost određena pomoću Ki-67, najčešće pomažu pri rješavanju te dvojbe. Što se tiče razlikovanja CIN 2 i CIN 3, ono je također ponekad teško, ako ne i nemoguće s obzirom na slabiju kohezivnost displastičnih epitelnih stanica, koje se olakšano ljušte s površine, čak i spontano, a pogotovo prilikom biopsije i laboratorijske obrade uzroka.

S obzirom na HDGO S3 smjernice, odnosno algoritme terapijskih postupaka iz 2012. godine, terapijski se postupci ne razlikuju ovisno o tome je li patohistološki postavljena dijagnoza CIN 2 ili CIN 3. Zbog toga ostaje za raspravu važnost pitanja je li patolog postavio dijagnozu CIN 2 ili CIN 3, ili bi, osobito u slučajevima kada to nije moguće, bilo najprikladnije postaviti patohistološku dijagnozu skvamozne intraepitelne lezije visokog stupnja (HSIL).



Voditelji jutarnjeg dijela sjednice bili su doc. dr. sc. Joško Ze-kan, voditelj Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka vrata maternice u Hrvatskoj, dr. Emir Henić iz *Reproductive Medicine Center, Skåne University Hospital Malmö/Lund*, i doc. dr. sc. Suzana Ljubojević-Hadžavdić iz Klinike za dermatovenerologiju KBC-a i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu



Voditelji popodnevne sjednice: prof. dr. sc. Deni Karelović, predstojnik Klinike za ginekologiju i porodništvo KBC-a Split, prof. dr. sc. Vesna Kesić, Klinika za ginekologiju i opstetriciju Kliničkog centra u Beogradu, i prof. dr. sc. Iztok Takač, predstojnik Klinike za ginekologiju i porodništvo KBC-a Maribor

Posebnosti u sekundarnoj prevenciji

Doc. dr. sc. Zdenko Kraljević iz Klinike za ženske bolesti i porodništvo KBC-a „Sestre milosrdnice“ istaknuo je kako posebnosti problematike ranog otkrivanja te liječenja premalignih i malignih promjena kod pacijentica koje se javljaju u ginekološko-urološku ambulantu proizilaze najčešće zbog promijenjenih anatomskih odnosa spolnih organa koji rezultiraju problemima inkontinencije. Uzroci kao što su porođaji, nasljedne ili stečene slabosti vezivnog tkiva, operacije u području male zdjelice, gubitak estrogena, neke kronične bolesti, debljina, težak fizički rad, zapravo rezultiraju oštećenjima fibromuskularnog potpornog sustava koji zbog toga ne uspijeva zadržati visceralne organe u zdjelici. Rezultat jest urinarna inkontinencija žene.

Iako FIGO postupnik jasno određuje načine liječenja malignih promjena, kad god je moguće ginekolog urolog bira pošteniji zahvat. Također, kod odlučivanja opsega operacije u benignim procesima maternice ili adneksa, ginekolog urolog bira dopušteno manji opseg operacije. Koliko će (nepotrebno) odstranjenje maternice utjecati na ukupni poremećaj statike dna zdjelice, nepotrebno je naglašavati. Osim toga, smanjene su operacijske mogućnosti i njihova učinkovitost u pacijentica koje nemaju uterus. Odstranjenje maternice, a posebno zbog uzroka dobroćudne prirode kojima su dodatni razlog za širi oblik operacije

dob ili paritet pacijentice, treba konačno napustiti.

Liječenje i praćenje bolesnica s CIN-om

Dr. Ante Vuković iz KBC-a „Sestre milosrdnice“ istaknuo je kako su za liječenje teških preinvazivnih promjena pločastog epitela vrata maternice na raspolaganju kirurške metode. Potrebno je izabrati način koji je pošteđan, a opet dostatan kao oblik liječenja. U kliničkoj praksi najčešće se upotrebljavaju konizacija hladnim nožem i LETZ konizacija. Pri odabiru metode mora se voditi računa o ginekološkoj anamnezi, nalazu 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 daljnega citološkog praćenja bolesnice. Svaka od metoda ima prednosti i nedostatke, pa je način liječenja potrebno odabrati tek nakon prikaza mogućnosti, uz informirani pristanak bolesnice.

Prof. dr. sc. Goran Dimitrov iz Sveučilišne klinike za ginekologiju i porodništvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta „Sv. Ćiril i Metod“ u Skoplju u izlaganju „Ablativne ili ekscizivne metode u liječenju pacijentica sa CIN-om: što izabrati?“ naglasio je kako su različite smjernice o tretiranju prekanceroza vrata maternice (hrvatske S3 HDGO 2012, njemačke S2k-Leitlinie AGO-DGGG, europske EFC 2008, kanadske SOGC 2012, Sjedinjenih Država

ASCCP 2013) uglavnom suglasne da se histološki dokazana CIN1 lezija, ukoliko je kolposkopija zadovoljavajuća, može slijediti tijekom dvije godine. Njena perzistencija nakon dvije godine nalaže tretman. Jedan od bitnih razloga za to je i veliki postotak regresije CIN1, i to 60-80% tijekom dvije do pet godina u svim slučajevima (Petry, 2011.), ili čak 91% kod adolescenata tijekom tri godine (Moscicki, 2004.). U literaturi su dosad opisane sljedeće metode za tretman prekanceroza vrata maternice: 1. dijatermijska koagulacija; 2. krioterapija; 3. konizacija kirurškim nožem; 4. laserska vaporizacija; 5. laserska konizacija; 6. široko izrezivanje transformacijske zone užarenom petljom (LETZ); 7. hladni koagulator (Semm); 8. konizacija harmoničkim skalpelom; 9. histerektomija.

Uzimajući u obzir dob pacijentice (veliki postotak regresije premalignih lezija niskog stupnja kod adolescentica), želju za očuvanjem reproduktivnog zdravlja kao i rizik za povratak bolesti, kao zaključak može se citirati Kliemann (2011.), koja je u doktorskoj tezi napisala da je kirurg u liječenju premalignih lezija vrata maternice uvijek rastrgnut u izboru metode i količine izrezanog ili uništenog tkiva strahujući s jedne strane od mogućnosti za intraoperativno krvarenje, stenoze i opstetričkih komplikacija u idućim trudnoćama, a s druge od veće šanse za rezidualnu ili rekurentnu bolest.

Prof. dr. sc. Vesna Kesić iz Klinike za ginekologiju i opstetriciju Kliničkog centra u Beogradu u

LETZ u liječenju premalignih lezija vrata maternice

U sklopu simpozija predstavljeni su i rezultati LETZ metode u liječenju premalignih lezija vrata maternice. Navedena metoda je, kako je naglašeno, u Klinici za ginekologiju KBC-a „Sestre milosrdnice“ uvedena još prije 20 godina.

Prof. dr. sc. Goran Grubišić, predsjednik Hrvatskog društva za kolposkopiju i bolesti vrata maternice, u izlaganju „O poticajima i razlozima uvođenja LETZ metode (*Loop Excision of the Transformation Zone*) u kliničku praksu“ podsjetio da se dijatermijska konizacija (LETZ) primjenjuje više od 25 godina kao rezultat nastojanja generacija da nađu što pošteniji, a u isto vrijeme i učinkovitiji način liječenja bolesnica s preinvasivnim lezijama vrata maternice.

Dr. sc. Dražan Butorac iz Klinike za ženske bolesti i porodništvo KBC-a „Sestre milosrdnice“ u predavanju „Rezultati liječenja preinvasivnih lezija vrata maternice LETZ konizacijom“ istaknuo je da se od 1994. godine u KBC-u „Sestre milosrdnice“ primjenjuje LETZ konizacija vrata maternice u liječenju preinvasivnih promjena. Iznio je rezultate liječenja tom metodom usporedivši je s tehnikom konizacije vrata maternice hladnim nožem.

Od 1. siječnja 1995. do 31. prosinca 2014. u klinici je liječena 2271 pacijentica zbog premalignih promjena vrata maternice. Razvrstane su u dvije osnovne grupe prema vrsti operacije. LETZ-om je operirano 1300 (57%) pacijentica, a kod 971 (43%) učinjena je konizacija vrata maternice hladnim nožem. Na temelju rezultata pokazao je da LETZ i konizacija hladnim nožem ravnopravno liječe premaligne promjene vrata maternice. Uspješnost kirurškog zahvata konizacije ovisi o kvaliteti tehničke opremljenosti zdravstvene ustanove, uvježbanosti operatera te medicinskim stavovima sudionika. Zastupljenost promjena ispod CIN 2+ upućuje na odstranjenje nepotrebno velikih količina normalnog tkiva (*over-treatment*), iako je u skladu s rezultatima u literaturi. Prisutnost pozitivnih rubova konusa, odnosno prisutnost histološkog nalaza premalignih promjena u materijalu dobivenim ekskohleacijom

ostatnog cervikalnog kanala nakon konizacije, ukazuje na nedovoljno opširan operativni zahvat. Smatra se da relativno visok postotak pozitivnog nalaza u *excochleatu* opravdava njegovo izvođenje.

Doc. dr. sc. Vesna Košec iz Klinike za ženske bolesti i porodništvo KBC-a „Sestre milosrdnice“ iznijela je rezultate velike studije kojom je praćen ishod trudnoće i porođaja u žena liječenih LETZ-om i klasičnom konizacijom skalpelom 2001–2014. godine. Pokazalo se da je postotak dijagnosticiranih CIN-a prije trudnoće (78%) u hrvatskoj populaciji zamjetno veći u odnosu na neke literaturne podatke (oko 50%). To govori o dobroj obuhvaćenosti i ranom početku pristupanja probiru na rak vrata maternice te na dobre učinke primarne prevencije, tj. edukacije koja se već godinama sustavno provodi. U skupini trudnica koje su imale LETZ nema veće učestalosti prijevremenog poroda u odnosu na opću populaciju. Trudnice s klasičnom konizacijom imaju 2,2 puta veći rizik od prijevremenog poroda u odnosu na one s LETZ-om. Kliničko iskustvo i individualni pristup prijeko su potrebni da bi se postigla ravnoteža između maksimalnog terapijskog učinka i minimalne destrukcije cerviksa u izboru operacijskih metoda.

Prof. dr. sc. Damir Babić iz Kliničkog zavoda za patologiju i citologiju KBC-a Zagreb je u izlaganju o rizicima LETZ-a ukazao na važnost ispravno i neispravno uzetog tkiva, naglašavajući posebno volumen ciljano uzetog ekscizata. Tanji ekscizat s posljedičnom koagulacijskom nekrozom na svojoj bazi otežava ispravno dijagnosticiranje bolesti u tom uzorku. S druge strane, na ostatku cervikalnog cilindra postoji također polje koagulacijske nekroze koja u kasnijim kontrolama otežava ispravno dobivanje citološkog uzorka. Stoga se događa da preostalo i nedovoljno odstranjeno intraepitelno neoplastičko tkivo buja ispod koagulacijske membrane koja se u procesu zaraštavanja pretvara u čvrstu vezivnu ploču i prelazi u MIC, pa u golim okom vidljivu invaziju, čime definitivno kompromitira zdravlje pacijentice (potkrijepljeno prikazom bolesnica).

izlaganju „Praćenje žena liječenih zbog preinvasivne cervikalne bolesti“ naglasila je kako se u spektru cervikalne patologije linija između dobroćudnih i premalignih promjena može povući između LSIL-a (*Low grade Squamous Intraepithelial Lesion*) i HSIL-a (*High grade Squamous Intraepithelial Lesion*). Žene s potvrđenim HSIL-om (*Cervical Intraepithelial Neoplasia grades 2 and 3-CIN 2&3*) u vjerodostojno su većem riziku za progresiju lezije u invazivni rak i moraju biti liječene. Liječenje cerviksa (ekscizijsko ili ablacijsko) kod žena s CIN-om može u prvih osam godina nakon liječenja u 95% slučajeva reducirati rizik prijelaza u

invazivni rak. Rizik nastanka invazivnog raka u bolesnica s CIN-om II/III veći je no u općoj populaciji. Povećan rizik traje i do 25 godina (56 prema 5,6/100.000 žena/godina). Praćenje nakon liječenja zbog CIN-a II/III odnosi se na trajanje, metode i učestalost dogovorenih kontrolnih pregleda. Praćenje mora početi šest mjeseci nakon zahvata i trajati najmanje sljedećih 10 godina zbog CIN-a. Načini praćenja su sljedeći: 1) citologija je sama po sebi preporučljiva za praćenje. Ne postoji jasna evidencija da kombinacija kolposkopije i citologije nadmašuje citologiju; 2) postoperativna HR-HPV detekcija svakih 6 i 12 mjeseci nakon liječe-

nja predviđa rekurentni/rezidualni CIN znakovito višom senzitivnošću i ne znakovito nižom specifičnošću u odnosu na samo citološko praćenje. Žene liječene zbog CIN-a II/III citološki se prati nakon šest, pa nakon 12 mjeseci, a zatim jednom godišnje tijekom devet godina; žene liječene zbog CGIN-a (cervikalne glandularne intraepitelne neoplazije) u većem su riziku za razvitak rekurentne bolesti, pa su preporučljive kontrole svakih šest mjeseci tijekom pet godina.

Prof. dr. sc. Deni Karelović iz Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Split u izlaganju „Praćenje žena liječenih od mikroinvazivnog

Medikamentozno liječenje mioma – selektivni modulatori progesteronskih receptora

Doc. dr. sc. Krunoslav Kuna, predstojnik Klinike za ženske bolesti i porodništvo u KBC-a „Sestre milosrdnice“, u predavanju „Medikamentozno liječenje mioma“ naglasio je kako su miomi najčešći dobroćudni tumori žena reproduktivne dobi. Većinom su asimptomatski, međutim u 25–50% bolesnica stvaraju smetnje. Najčešći simptomi su produljena i obilna krvarenja, bol, osjećaj pritiska, smetnje mokrenja i defekacije, problemi vezani uz trudnoću i narušena kvaliteta života. Miomi, ovisno o veličini i lokaciji, smanjuju stopu implantacije i kliničke trudnoće, povećavaju stopu pobačaja i prijevremenih poroda. Ukoliko se razmotri i činjenica da se u razvijenim zemljama sve više odgađa rađanje, dodatno se potencira uloga mioma kao javnozdravstvenog problema.

Liječenje može biti konzervativno ili radikalno, ovisno o nizu faktora. Ono definitivno uključuje histerektomiju, međutim samo kod žena koje ne planiraju dalju reprodukciju, a i u toj grupi ne bez ozbiljnih posljedica na kvalitetu života. Konzervativno kirurško liječenje uključuje miomektomiju, endoskopski (histeroskopija

ili laparoskopija) ili laparotomijom. Valja naglasiti da se odnedavno u liječenju mioma koristi nova grupa lijekova, tzv. selektivni modulatori progesteronskih receptora od kojih je za liječenje mioma najviše istražen i komercijalno dostupan ulipristal acetat (Esmya). Ulipristal acetat sprječava porast LH i ovulaciju, inducira amenoreju, ima izravno dokazan antiproliferativni i apoptotični učinak na miome, i to bez estrogenog i androgenog učinka. Učinak ulipristal acetata dokazan je u trećoj fazi kliničkih ispitivanja u PEARL I, II i III studijama. PEARL I studija pokazala je odličan učinak na redukciju boli, krvarenja i veličine mioma u odnosu na placebo, a PEARL II studija superiornost ulipristal acetata u zaustavljanju krvarenja u odnosu na GnRH agoniste, bez razlike na smanjenje volumena mioma i bez simptoma hipoestrinizma. PEARL III studija potvrdila je dobar sigurnosni profil lijeka. Slične rezultate potvrđuje i studija koja se provodi na hrvatskim pacijenticama te sve pokazuje kako postoji novo moćno oružje koje će omogućiti da se pacijentice liječe na još kvalitetniji način.

raka materičnog vrata“ naglasio je da se mikroinvazivni rak materničnog vrata (MRMV) tijekom vremena različito definirao. Aktualna definicija iz 1995. godine, MRMV opisuje kao Ia1 stadij, s invazijom ≤ 3 mm i horizontalnim širenjem ≤ 7 . Zbog navedenih mogućih nalaza pozitivnih limfnih čvorova i povrata bolesti, u liječenju IA1 stadija bez LKP-a je indicirana histerektomija, a ne samo konizacija, ukoliko se ne planira trudnoća. Kod nalaza IA1 stadija s invazijom LKP-a indicirana je histerektomija sa zdjeličnom limfadenektomijom. Ipak, za razliku od Hrvatskog ginekološko-onkološkog društva (HGOD) i Europskog društva ginekoloških onkologa (engl. *European Society of Gynaecological Oncology* – ESGO), Nacionalna sveobuhvatna mreža za rak (engl. *National Comprehensive Cancer Network* – NCCN) u takvoj situaciji preporučuje i paraaortalnu limfadenektomiju. Prema HGOD-u preporučuju se kontrolni pregledi svaka tri mjeseca tijekom prve dvije godine, potom svakih šest mjeseci sljedeće tri godine i nakon toga jedanput godišnje. Papa-test se preporučuje napraviti najmanje jedan-

put godišnje, a ostale dijagnostičke pretrage prema kliničkoj indikaciji. Prema NCCN-ovim preporukama, kontrolne preglede treba raditi svakih tri do šest mjeseci tijekom prve dvije godine, zatim svakih 6-12 mjeseci nakon tri do pet godina. Cervikalnu/vaginalnu citologiju savjetuju jednom godišnje, a ostale pretrage (KKS, urea, kreatinin, radiografija toraksa, CT, PET, PET/CT, NMRI) samo ukoliko postoji sumnja na povrat bolesti, a na temelju simptoma ili nalaza kod pregleda.

Prof. dr. sc. Iztok Takač iz Klinike za ginekologiju i perinatologiju Sveučilišnog kliničkog centra u Mariboru prikazao je rezultate istraživanja i računalni program za praćenje bolesnica s preinvazivnim lezijama cerviksa. Istraživanje je podijeljeno u osam podjedinica: opći podaci, povijest bolesti, kliničke pretrage, preoperativne pretrage, kirurški postupci, postoperativni tijek, histopatologija i praćenje. Primijenjeni program je modificirani Microsoft Access 7.0 program. Pregled svih podataka je moguć u dva odijeljena sučelja: obrazac i proračunska tablica. Obrazac je prikladniji za unošenje podataka, a proračunska tablica za statistič-

ku analizu podataka. Svi podaci se mogu prenijeti i u neki drugi statistički program. Računalni program omogućuje više načina pretraživanja, ispisivanja i razvrstavanja podataka, a omogućeno je i ažuriranje podataka. Istraživanje i računalni program korišten u Klinici za ginekologiju i perinatologiju Sveučilišnoga kliničkog centra u Mariboru omogućuju brz, učinkovit i lako primjenljiv način obrade podataka, što je najznačajnije za praćenje bolesnica s preinvazivnim cervikalnim lezijama, istaknuo je prof. Takač.

Ukoliko se želi da incidencija i mortalitet od raka vrata maternice u Hrvatskoj budu značajno manji, a to je glavni zaključak simpozija, potrebno je uložiti više napora u edukaciji mladih o načinima zaštite od infekcije HPV-om, povećati odziv žena u Nacionalnom programu ranog otkrivanja raka vrata maternice i uvrstiti cjepivo protiv HPV-a u kalendar cijepljenja.

prof. dr. sc. Goran Grubišić,
predsjednik Znanstvenog odbora kongresa i
Hrvatskog društva za kolposkopiju i bolesti
vrata maternice HLZ-a