

# Uloga infekcije humanim papilomavirusom (HPV) u nastanku karcinoma vrata maternice

---

Grčić, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University North / Sveučilište Sjever**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:122:103322>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-14**



Repository / Repozitorij:

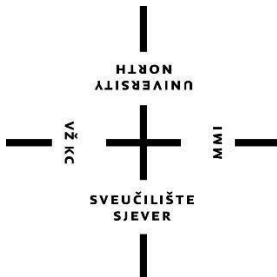
[University North Digital Repository](#)





**SVEUČILIŠTE SJEVER**

**SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN**



DIPLOMSKI RAD BR. 348/SSD/2024

**ULOGA INFEKCIJE HUMANIM PAPILOMA  
VIRUSOM (HPV) U NASTANKU KARCINOMA  
VRATA MATERNICE**

Ivana Grčić

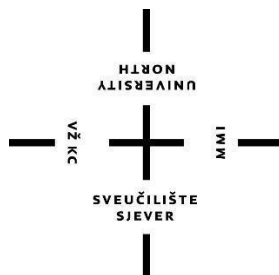
Varaždin, srpanj 2024. godine



**SVEUČILIŠTE SJEVER**

**SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN**

**Studij Sestrinstvo – menadžment u sestrinstvu**



**DIPLOMSKI RAD BR. 348/SSD/2024**

**ULOGA INFEKCIJE HUMANIM PAPILOMA VIRUSOM  
(HPV) U NASTANKU KARCINOMA VRATA  
MATERNICE**

Student:

Ivana Grčić, 2400/336

Mentor:

doc. dr. sc. Tomislav Meštrović, dr.med.

Varaždin, srpanj 2024. godine

# Prijava diplomskog rada

## Definiranje teme diplomskog rada i povjerenstva

|                             |  |              |  |
|-----------------------------|--|--------------|--|
| ODJEL                       | Odjel za sestrinstvo   |              |  |
| STUDIJ                      | Diplomski sveučilišni studij sestrinstvo- menadžment u sestrinstvu                     |              |  |
| PRISTUPNIK                  | Ivana Grčić  | MATIČNI BROJ | 2400/336                                 |
| DATUM                       | 3.7.2024.  | KOLEGIJ      | Infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi |
| NASLOV RADA                 | Uloga infekcije humanim papilomavirusom (HPV) u nastanku karcinoma vrata maternice     |              |  |
| NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU | The role of human papillomavirus (HPV) infection in the development of cervical cancer |              |  |

|        |                                       |        |   |
|--------|---------------------------------------|--------|---|
| MENTOR | izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović | ZVANJE | Izvanredni profesor; viši znanstveni suradnik |
|--------|---------------------------------------|--------|---|

|                      |  |
|----------------------|--|
| ČLANOVI POVJERENSTVA | 1. doc. dr. sc. Ivana Živoder, predsjednica Povjerenstva |
|                      | 2. izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović, mentor         |
|                      | 3. doc. dr. sc. Sonja Obranić, član                      |
|                      | 4. doc. dr. sc. Ivo Dumić-Čule, zamjenski član           |
|                      | 5.   |

## Zadatak diplomskog rada

BROJ 348/SSD/2024

OPIS

Rak vrata maternice danas je drugi najčešći zloćudni tumor ženske populacije u gotovo svim dijelovima svijeta, a po učestalosti ga nadmašuje samo rak dojke. Visokorizični tipovi HPV, posebno HPV 16 i 18, identificirani su kao glavni uzročnici ovog oblika raka. Prevencija i rano otkrivanje raka vrata maternice ključni su u borbi protiv ove bolesti. Cijepljenje protiv HPV-a pokazalo se kao učinkovita mjera prevencije, pružajući zaštitu od određenih tipova HPV-a povezanih s rakom. Povezanost HPV-a s različitim zloćudnim bolestima, uključujući rak vrata maternice, ističe važnost razumijevanja i praćenja ove infekcije u prevenciji malignih tumora. Nacionalni preventivni programi raka vrata maternice značajno doprinose prevenciji raka vrata maternice. Važna je i uloga medicinske sestre u edukaciji o prevenciji populacije, te promicanju cijepljenja kao najučinkovitije metode prevencije, ali i poticanje na redovne preglede. Cilj rada:

- opisati humani papiloma virus
- opisati rak vrata maternice, te kvalitetu života opeljeilih od raka vrata maternice
- naglasiti važnost uloge medicinske sestre u edukaciji i prevenciji, te ulogu patronažne službe u provedbi nacionalnih programa
- prikaz sustavnog pregleda novije literature

ZADATAK URUČEN

04.07.2024.



POTPIS MENTORA

Tomislav Meštrović

SVEUČILIŠTE  
SJEVER

## **Predgovor**

Iskrene zahvale mojoj mentoru doc. dr. sc. Tomislavu Meštroviću, dr.med. koji je bio uz mene cijelo vrijeme pisanja ovoga diplomskog rada, pružio mi pomoć, imao puno strpljenja te me vodio i usmjeravao kod izrade diplomskog rada.

Puno hvala mojim profesorima, kolegama i prijateljima koji su uvijek bili tu uz mene. Naposljetku zahvaljuje mojim dragim roditeljima, sestri i bratu, koji su me uvijek podupirali bez obzira na to radilo se o veselim ili teškim trenutcima i bez kojih sve ovo što sam do sada postigla ne bi imalo smisla.

Posebno hvala mojem dragom zaručniku Matiji i našem sinu Niki koji su mi pružili neizmjernu podršku, utjehu, ljubav i snagu za dalje.

## Sažetak

Humani papiloma virus (HPV) je kompleksna skupina virusa povezanih s razvojem različitih epitelnih lezija i karcinoma, uključujući rak vrata maternice. Epidemiološka istraživanja ističu HPV kao najčešće spolno prenosivu infekciju u svijetu, s visokim rizikom od infekcije kod spolno aktivnih osoba. Različiti čimbenici rizika, poput seksualnih navika, pušenja i imunološkog statusa, doprinose nastanku HPV infekcije. Infekcija se prenosi prije svega seksualnim kontaktom, ali postoje i drugi, manje dokumentirani načini prijenosa. Klinička slika infekcije varira od asimptomatske do manifestacija genitalnih bradavica ili prekanceroznih lezija.

Dijagnoza HPV infekcije temelji se na različitim metodama testiranja, uključujući Pap test i HPV testiranje. Liječenje HPV infekcije je ograničeno, jer većina infekcija spontano regredira, ali kod nekih pacijenata može biti potrebna intervencija radi sprečavanja napredovanja u malignu bolest.

Uloga HPV infekcije u nastanku raka vrata maternice je dobro dokumentirana. Visokorizični tipovi HPV, posebno HPV 16 i 18, identificirani su kao glavni uzročnici ovog oblika raka. Prevencija i rano otkrivanje raka vrata maternice ključni su u borbi protiv ove bolesti. Cijepljenje protiv HPV-a pokazalo se kao učinkovita mjera prevencije, pružajući zaštitu od određenih tipova HPV-a povezanih s rakom. PAPA test je važan dijagnostički alat koji omogućuje ranu detekciju prekanceroznih promjena na vratu maternice. Povezanost HPV-a s različitim zloćudnim bolestima, uključujući rak vrata maternice, ističe važnost razumijevanja i praćenja ove infekcije u prevenciji malignih tumora.

Nacionalni preventivni programi raka vrata maternice značajno doprinose prevenciji raka vrata maternice. Važna je i uloga medicinske sestre u edukaciji o prevenciji populacije, te promicanju cijepljenja kao najučinkovitije metode prevencije, ali i poticanje na redovne preglede.

**KLJUČNE RIJEČI:** humani papiloma virus; rak vrata maternice, uloga



## **Abstract**

Human papillomavirus (HPV) is a complicated collection of viruses that cause a variety of epithelial lesions and malignancies, including cervical cancer. According to epidemiological study, HPV is the most frequent externally transmitted illness in the world, with persons who spend time outside being most vulnerable to infection. Several risk factors, including sexual practices, smoking, and immunological state, contribute to the development of HPV infection. The illness spreads predominantly through sexual contact, although there are additional, less established modes of transmission. The clinical picture of the infection might range from asymptomatic to the appearance of genital warts or precancerous lesions. HPV infection is diagnosed using a variety of diagnostic procedures, including Pap and HPV tests. Most HPV infections resolve on their own, thus treatment is modest; however, certain individuals may require intervention to avoid progression to cancer.

The significance of HPV infection in cervical cancer has been extensively recognized. High-risk HPV strains, particularly HPV 16 and 18, have been identified as the leading causes of this kind of cancer. The prevention and early identification of cervical cancer are critical in the battle against this illness. The HPV vaccination has been shown to be an effective cancer prevention method, guarding against particular types of HPV. The PAPA test is an important diagnostic method that enables for the early detection of precancerous cervix changes. The link between HPV and numerous cancers, including cervical cancer in the mother, emphasizes the need of recognizing and monitoring this infection in the prevention of malignant tumors.

National cervical cancer preventive initiatives provide a substantial contribution to the prevention of cervical cancer. Nurses play a vital role in population preventive education, advocating vaccination as the most effective means of prevention, and encouraging routine check-ups.

**KEY WORDS:** human papilloma virus; cervical cancer, role

## **Popis korištenih kratica**

CIN - Cervical Intraepithelial Neoplasia (Cervikalna intraepitelna neoplazija)

FIGO - International Federation of Gynecology and Obstetrics (Međunarodna federacija ginekologije i opstetricije)

HPV - Human Papillomavirus (Humani papiloma virus)

HR - High-Risk (Visoki rizik)

IARC - International Agency for Research on Cancer (Međunarodna agencija za istraživanje raka)

LR - Low-Risk (Niski rizik)

PAP test - Papanicolaou test

## Sadržaj

|  |    |
|--|----|
| 1. Uvod.....   | 1  |
| 2. Humani papiloma virus.....  | 4  |
| 2.1. Epidemiologija HPV-a.....   | 5  |
| 2.2. Čimbenici rizika za nastanak HPV infekcije.....                           | 8  |
| 2.3. Načini prijenosa HPV-a.....   | 9  |
| 2.4. Klinička slika manifestacije infekcije.....                               | 11 |
| 2.5. Dijagnostika HPV-a.....   | 12 |
| 2.6. Liječenje HPV-a.....  | 13 |
| 2.7. Prevencija i rano otkrivanje raka vrata maternice.....                    | 13 |
| 2.7.1. Prevencija HPV- infekcije cijepljenjem.....                             | 16 |
| 2.7.2. PAPA test.....  | 17 |
| 2.7.3. Povezanost HPV-a sa zloćudnim bolestima.....                            | 19 |
| 2.8. Uloga HPV infekcije u nastanku raka vrata maternice.....                  | 22 |
| 3. Rak vrata maternice.....  | 25 |
| 3.1. Epidemiologija.....   | 25 |
| 3.2. Etiologija.....   | 26 |
| 3.3. Klinička slika- simptomatologija.....                                     | 27 |
| 3.4. Dijagnostika.....   | 28 |
| 3.5. Stupanj proširenosti bolesti.....   | 28 |
| 3.6. Liječenje.....  | 31 |
| 3.7. Kvaliteta života oboljelih od raka vrata maternice nakon liječenja.....   | 33 |
| 3.8. Prevencija raka vrata maternice.....                                      | 34 |
| 3.8.1. Uloga medicinske sestre/ tehničara u prevenciji i edukaciji.....        | 38 |
| 3.9. Nacionalni preventivni program ranog otkrivanja raka vrata maternice..... | 44 |

|  |    |
|--|----|
| 3.9.1. Uloga patronažne sestre u provedbi nacionalnih programa ..... | 47 |
| 4. Metode sustavnog pregleda novije literature .....                 | 49 |
| 5. Spoznaje iz sustavnog pregleda novije literature .....            | 50 |
| 5.1. Sustavni pregled literature.....                                | 53 |
| 9. Zaključak .....   | 56 |
| 10. Literatura .....   | 58 |
| 11. Prilozi.....   | 64 |
| 12. Popis tablica i slika .....                                      | 65 |

# 1. Uvod

Humani papiloma virus (HPV) je grupa virusa iz obitelji *Papillomaviridae*, koja ima značajnu ulogu u razvoju različitih epitelnih lezija i karcinoma [1,2]. Brojne studije su pokazale prisutnost visokorizičnih tipova HPV-a, poput tipova 16 i 18, kod raka vrata maternice. Epidemiološka istraživanja u posljednjih deset godina ističu HPV kao najrašireniju i najčešće spolno prenosivu infekciju na globalnom nivou [3]. Procjenjuje se da će više od 80% spolno aktivnih žena i muškaraca do dobi od 45 godina imati barem jednu HPV infekciju [4]. Prema istraživanjima, glavni čimbenici rizika za infekciju HPV-om su ponašanja povezana sa seksualnom aktivnošću. HPV se prvenstveno prenosi kontaktom koža na kožu ili koža na sluznicu, s tim da je seksualni prijenos najviše dokumentiran, ali postoje i studije koje sugeriraju neseksualne načine prijenosa [5]. Do 90 posto osoba zaraženih visokorizičnim ili niskorizičnim HPV-om eliminira infekciju unutar dvije godine; međutim, mala manjina koja ne uspije eliminirati infekciju izložena je riziku napredovanja u malignitet [4].

Dijagnosticiranje humanog papiloma virusa (HPV) varira između žena i muškaraca te uključuje različite metode za otkrivanje prisutnosti infekcije i identifikaciju vrste virusa. Kod žena, uobičajena praksa uključuje korištenje Papanicolaou (Pap) testa ili HPV testiranja tijekom redovitih ginekoloških pregleda. Suprotno tome, kod muškaraca je dijagnoza HPV-a izazovnija jer ne postoje rutinski testovi poput onih kod žena. Infekcija Ako se sumnja na infekciju, HPV kod muškaraca može se potvrditi vizualnim pregledom genitalnog područja i analizom uzorka. Većina osoba s HPV infekcijom sama riješi infekciju, stoga su mogućnosti liječenja ograničene. Ipak, sveobuhvatan pristup prevenciji i kontroli ove vrste raka potiče svjetski plan za eliminaciju raka grlića maternice, koji je prihvatila Svjetska zdravstvena skupština 2020. godine. Ova strategija obuhvaća širok spektar intervencija tijekom cijelog životnog vijeka, uključujući edukaciju zajednice, društvenu mobilizaciju, cijepljenje, probir, liječenje i palijativnu skrb. Sve ove intervencije provode se u skladu s multidisciplinarnim pristupom, koji je ključan za uspješnu borbu protiv ove bolesti [6].

Cijepljenje je najvažnija prevencije jer pruža zaštitu od HPV tipova 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58. Istraživanja su potvrdila 98-postotnu učinkovitost cjepiva u sprječavanju prekanceroznih lezija vrata maternice uzrokovanih HPV tipovima 16 i 18 kod

neizloženih žena tijekom trogodišnjeg razdoblja. bolesti. Rak grlića maternice nalazi se kao 9. vodeći uzrok raka kod žena u Europi. U Europi žene u dobi od 15 do 44 godine imaju najveću vjerojatnost da obole od raka vrata maternice [7]. Rak tijela maternice četvrti je među svim karcinomima u žena, prema podacima HZJZ-a, dok rak vrata maternice ne spada u prvih deset [8].

Citloški nalazi klasificiraju se Bethesda sustavom, dok se rak vrata maternice stupnjuje prema FIGO sustavu. Stupnjevanje je proces koji je u tijeku utemeljen na podacima o ishodima i preživljenju. Iako liječenje općenito može biti diktirano stadijima, mora se prilagoditi pojedinačnom slučaju, preferencijama pružatelja usluga i resursima [1,2] nakon čega se odlučuje o smjeru liječenja.

Nacionalni preventivni program (NPP) za rani screening raka vrata maternice u Hrvatskoj obuhvaća sve žene u dobi od 25 do 64 godine i uveden je od 2010. godine [8]. Program ima za cilj smanjiti incidenciju novih slučajeva raka vrata maternice, smanjiti smrtnost i poboljšati kvalitetu života obuhvaćenih žena. Glavni ciljevi programa uključuju povećanje sudjelovanja žena, smanjenje incidencije invazivnog raka vrata maternice za 60%, smanjenje smrtnosti za 80% unutar ciljane skupine žena tijekom deset godina provedbe programa te smanjenje neorganiziranog probira.

Uloga sestre u edukaciji i prevenciji raka vrata maternice obuhvaća pružanje informacija o važnosti redovitih preventivnih pregleda, kao i podizanje svijesti o dostupnim metodama prevencije i ranog otkrivanja ove bolesti. Sestre igraju ključnu ulogu u informiranju žena o važnosti redovitih Papa testova i HPV testiranja, potičući ih na sudjelovanje u nacionalnim programima probira. Kroz individualne savjete, grupne edukacije i javne kampanje, sestre pružaju podršku i motivaciju ženama da preuzmu aktivnu ulogu u brizi o vlastitom zdravlju te sudjeluju u programima prevencije raka vrata maternice [9]. U kontekstu NPP-a, patronažne sestre imaju ključnu ulogu u provedbi programa probira. Njihova uloga obuhvaća educiranje žena o važnosti sudjelovanja u probiru, poticanje i podršku za redovite preventivne preglede te praćenje sudionika programa. Patronažne sestre pružaju neposrednu podršku i savjete ženama tijekom cijelog procesa probira, od edukacije i informiranja do praćenja rezultata i pružanja potrebne podrške. Kroz svoj rad u zajednici, patronažne sestre igraju ključnu ulogu u osiguravanju širokog sudjelovanja žena u programima probira te doprinose ostvarenju ciljeva prevencije i ranog otkrivanja raka vrata maternice.

Za potrebe ovog diplomskog rada proveden je sustavni pregled literature kako bi se utvrdila prisutnost HPV infekcije kod raka vrata maternice.

## 2. Humani papiloma virus

Obitelj virusa pod nazivom *Papillomaviridae* uključuje skupinu HPV virusa. Oko 40 od više od 200 različitih oblika HPV-a može zaraziti vaginalno područje. Posebno na koži i sluznicama, HPV ima ključnu ulogu u razvoju nekoliko epitelnih bolesti i zloćudnih bolesti. Ovaj virus ima više od 100 podtipova, a osobe koje su imale nekoliko spolnih partnera ili kroničnu HPV infekciju imaju daleko veću vjerojatnost da će imati višestruke HPV podtipove infekcija. Trenutna taksonomija HPV infekcija uključuje sljedeće klasifikacije [1,2]:

1. Negenitalne (kožne) infekcije - mogu se pojaviti na različitim dijelovima tijela, uključujući ruke, stopala, lice i vrat. Ove infekcije obično uzrokuju pojavu bradavica, koje se mogu pojaviti kao ravne, izbočene ili grubo teksturirane izrasline na koži. Bradavice su obično bezopasne i mogu se pojaviti u različitim oblicima, poput običnih bradavica, ravnih bradavica ili plantarnih bradavica. Negenitalne infekcije HPV-om najčešće se prenose direktnim kontaktom s kožom zaražene osobe ili putem zajedničkih predmeta poput ručnika ili obuće.
2. Mukozne ili anogenitalne infekcije - javljaju se na sluznicama genitalnog područja, uključujući unutarnje stidne usne, vanjske stidne usne, vrat maternice, anus i rektum. Ove infekcije mogu biti uzrokovane različitim tipovima HPV-a, a najčešće se povezuju s visokorizičnim tipovima koji su povezani s razvojem raka vrata maternice, anusa i drugih genitalnih karcinoma. Mukozne ili anogenitalne infekcije HPV-om često se ne manifestiraju simptomima, ali u nekim slučajevima mogu uzrokovati genitalne bradavice ili abnormalne promjene na sluznici koje se mogu otkriti tijekom ginekološkog ili rektalnog pregleda.
3. Epidermodisplazija verruciformis (EV) - rijetka genetska bolest koja uzrokuje pretjerani rast bradavica i formiranje pločastih lezija na koži. Ova bolest uzrokovana je mutacijama u genima koji kontroliraju imunološki odgovor na HPV, što rezultira povećanim rizikom od razvoja kožnog karcinoma, posebno skvamoznih ćelija. EV se obično manifestira u djetinjstvu ili adolescenciji, a bradavice se mogu pojaviti na različitim dijelovima tijela, uključujući lice, ruke i



noge. Liječenje EV obično uključuje uklanjanje bradavica i redovito praćenje radi rane dijagnoze i liječenja eventualnih karcinoma kože.

HPV infekcije mogu se manifestirati vidljivim simptomima, ali ponekad je potrebno provesti testiranje na virusnu DNK kako bi se otkrile latentne lezije. Većina HPV infekcija ostaje neprimjetna, dok se klinički simptomi obično javljaju kao bradavice, a ne kao maligne bolesti. Suvremena istraživanja prepoznaju HPV kao čimbenik u razvoju raka grkljana, usne šupljine, pluća i anogenitalnih područja. Podtipovi 6 i 11 su *niskog rizika* eng. *low risk* (LR) i često uzrokuju kondilome i niže stupnjeve prekanceroznih lezija, dok su podtipovi 16 i 18 visokorizični eng. *high risk* (HR), povezani s visokostupanjskim intraepitelnim lezijama koje mogu napredovati u maligne bolesti. Epidemiološka istraživanja i eksperimentalni dokazi identificirali su HPV tipove 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 i 59 kao kancerogene, dok je HPV 68 klasificiran kao vjerojatno kancerogen. Važno je napomenuti da sam HPV ne uzrokuje rak; potrebni su dodatni čimbenici poput pušenja, nedostatka folata, izloženosti UV zračenju, oslabljenog imunološkog sustava i trudnoće. Unutar obitelji Papillomaviridae, HPV je dvolančani kružni DNA virus bez ovojnice. Oštećenje kože ili sluznice omogućuje virusu da prođe u epitel, gdje inficira bazalne matične stanice. U njegovom genomu prisutno je sedam gena rane (E) faze i dva gena kasne (L) faze koji su potrebni za replikaciju virusa. Može proći neko vrijeme da se virusna DNK integrira u genom domaćina kao neovisni epizom. Ranjiva mjesta ljudske DNK, gdje postoji veća vjerojatnost da će lanac puknuti, mjesta su gdje se HPV preferirano integrira [10].

## 2.1. Epidemiologija HPV-a

Tijekom proteklog desetljeća, epidemiološka istraživanja su jasno istaknula HPV kao jednu od najraširenijih i najčešće spolno prenosivih infekcija diljem svijeta. HPV je postao predmetom intenzivnog istraživanja i praćenja zbog njegove povezanosti s različitim zdravstvenim problemima, uključujući rak vrata maternice, genitalne bradavice i druge oblike karcinoma [3]. Očekuje se da će do 45. godine gotovo 80% spolno aktivnih muškaraca i žena imati HPV [4]. Većina ovih infekcija je privremena i neće pokazivati nikakve simptome. Do 90% genitalnih HPV infekcija u žena će nestati same od sebe

nakon dvije godine [11]. Gotovo jedan od tri muškarca u svijetu zaražen je barem jednim tipom genitalnog HPV-a, a otprilike jedan od pet muškaraca zaražen je jednim ili više tipova HR-HPV-a. Nalazi pokazuju da je prevalencija HPV-a visoka kod muškaraca starijih od 15 godina i podržavaju da su spolno aktivni muškarci, bez obzira na dob, važan rezervoar genitalne HPV infekcije. Ove procjene naglašavaju važnost uključivanja muškaraca u sveobuhvatne strategije prevencije HPV-a kako bi se smanjio morbiditet i mortalitet muškaraca povezan s HPV-om i u konačnici postigla eliminacija raka vrata maternice i drugih bolesti povezanih s HPV-om [12].

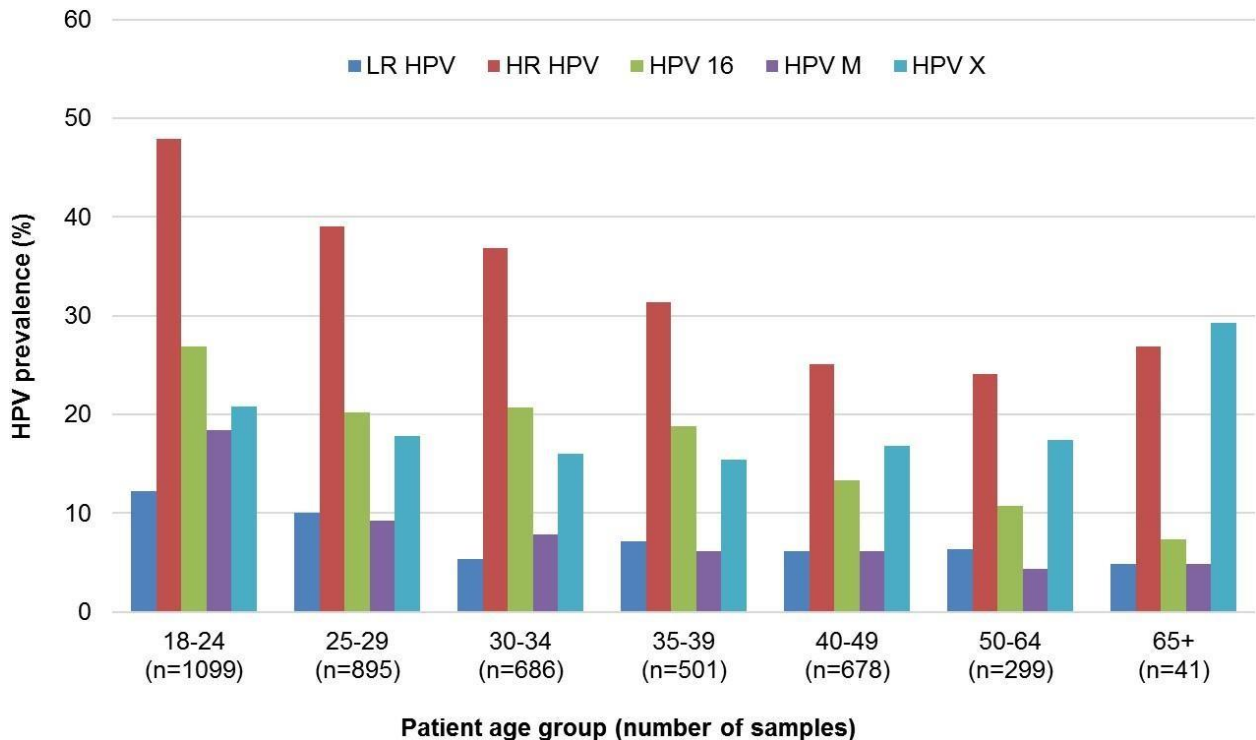
Cervikalne stope HPV-a najveće su među ženama u podsaharskoj Africi (24%), Latinskoj Americi i Karibima (16%), istočnoj Europi (14%) i jugoistočnoj Aziji (14%) [13].

Malo je podataka o stopama zaraze HPV-om u Hrvatskoj, ali od virusnih infekcija najčešće su one uzrokovane HPV [14]. Istraživanje Lila tjednu – Tjednu ženskog zdravlja“, koju udruga Nismo same provodi od 2017. godine je pokazalo da je svaka treća žena zaražena HPV-om [15].

U istraživanju iz 2017. autora Sabola i sur. Praćenje prevalencije HPV-a i kofaktora rizika za abnormalnu citologiju u razdoblju nakon cijepljenja hrvatskih žena U istraživanju provedenom na 4467 uzoraka, utvrđeno je da je 59,4% bilo pozitivno na HPV-DNA. Od tih pozitivnih uzoraka 36,3% sadržavao je barem jedan visokorizični HPV tip (HR-HPV), dok je 8,7% bilo pozitivno na niskorizične tipove HPV-6 ili 11. Dodatno, u 796 uzoraka (17,8%) HPV-infekcije su otkrivene konsenzus PCR metodom, ali tipovi su ostali neodređeni (HPV-X). Analiza distribucije HPV infekcija prema dobi pokazala je da su prevalencije HR-HPV-a, višestrukih HPV infekcija i LR-HPV-a najveće u dobnoj skupini od 18 do 24 godine. S druge strane, prevalencija HPV-X infekcija bila je najviša u skupini starijoj od 65 godina. S godinama se prevalencija HPV infekcija općenito, kao i HR-HPV-a, LR-HPV-a i višestrukih HPV infekcija, značajno smanjuje, dok se prevalencija HPV-X infekcija ne smanjuje značajno i čak lagano raste nakon 39. godine života. Što se tiče tip-specifične prevalencije prema dijagnozi, HPV-16 je bio najčešće pronađen tip u slučajevima visokostupanjskih skvamoznih intraepitelnih lezija (HSIL), prisutan u 33,3% slučajeva. Slijedili su HPV-31 (13,3%), HPV-6/11 (8,1%), HPV-52 (6,8%), HPV-18 (5,7%), HPV-58 (4,8%), HPV-33 (4,3%) i HPV-45 (3,0%). HPV-16 je također najčešće

identificiran tip u niskostupanjskim skvamoznim intraepitelnim lezijama (LSIL) i atipičnim skvamoznim stanicama neodređenog značaja (ASCUS), identificiran u 14,4% i 15,5% slučajeva.

Slika 2.1.1 prikazuje prevalenciju tipova HPV-a prema dobnim skupinama.



*Slika 2.1.1. Prevalencija tipova HPV po dobnim skupinama*

*Izvor: I. Sabol i sur: Cervical HPV type-specific pre-vaccination prevalence and age distribution in Croatia, PLoS ONE, br. 12, srpanj 2017.*

Distribucija HPV infekcija prema težini cervikalne dijagnoze pokazuje značajno povećanje prevalencije HPV infekcija općenito, višestrukih HPV infekcija i visokorizičnih HPV tipova, osobito HPV-16 i HPV-31. Također, trend povećanja HPV-X infekcija bio je značajan.

Druga istraživanja otkrila su slične rezultate o prisutnosti HPV-a. Sažetak 18 studija iz različitih europskih zemalja pokazao je da je HPV-16 najčešći tip, pronađen u skoro trećini HPV-pozitivnih uzoraka. Svjetska analiza potvrđuje da se HPV-16 pojavljuje češće s povećanjem težine cervikalnih promjena, od normalnih stanica do ozbiljnijih lezija i raka. Osim HPV-16, drugi značajan tip je HPV-31, koji se često nalazi u uzorcima s dijagnozama ASCUS i HSIL, dok je kod blažih promjena (LSIL) drugi najčešći tip niskorizični HPV-6/11, a HPV-31 je na trećem mjestu. Ovi rezultati su u skladu s velikom studijom u Nizozemskoj koja također identificira HPV-16 kao najrašireniji, odmah iza

njega je HPV-31. Slični rezultati su zabilježeni i u Belgiji, gdje je HPV-16 najčešći u slučajevima ozbiljnijih lezija, a HPV-31 također značajno prisutan. Ovi podaci jasno pokazuju da su HPV-16 i HPV-31 među najčešćim tipovima HPV-a u Europi, posebno u slučajevima težih cervikalnih promjena [16].

## **2.2. Čimbenici rizika za nastanak HPV infekcije**

Prema istraživanjima, glavni čimbenici rizika za infekciju HPV-om su ponašanja povezana sa seksualnom aktivnošću. Studija u Danskoj otkrila je da je 35,4% žena koje su postale seksualno aktivne u roku od dvije godine bilo HPV DNA pozitivno, dok nijedna žena koja nije započela seksualnu aktivnost nije bila pozitivna na HPV. Slična studija u SAD-u među preko 400 HPV-negativnih studentica pokazala je da kumulativna incidencija infekcije HPV-om nije varirala između žena koje su bile seksualno aktivne pri regrutaciji (38,8%) i onih koje su započele seksualnu aktivnost tijekom praćenja (38,9%). Međutim, među ženama koje nisu započele seksualnu aktivnost, kumulativna incidencija infekcije HPV-om bila je samo 2,4% . Druge studije također potvrđuju da žene koje nisu seksualno aktivne imaju vrlo nisku prevalenciju HPV-a. Incidencija HPV-a također varira ovisno o vremenu koje je proteklo od stjecanja novog muškog partnera. Studija među studenticama u SAD-u koje su bile negativne na HPV DNA pri regrutaciji pokazala je da su žene s novim seksualnim partnerima u posljednjih 5-8 mjeseci imale najveći rizik za incidentne HPV infekcije [17].

Broj seksualnih partnera jedan je od najvažnijih čimbenika rizika za prijenos HPV-a. Istraživanja su pokazala da se rizik za HPV infekciju značajno povećava s brojem životnih seksualnih partnera. Studija u SAD-u otkrila je da žene s 6-9 i 10 ili više životnih partnera imaju pet, odnosno jedanaest puta veću vjerojatnost infekcije HPV-om u usporedbi sa ženama s jednim partnerom. Slični rezultati pronađeni su i u Danskoj i Švedskoj, gdje su žene s tri ili više partnera imale znatno veću vjerojatnost pozitivnog testa na HPV. Također, rizik za infekciju onkogenim (visoko rizičnim) tipovima HPV-a raste s povećanjem broja partnera .

Karakteristike muških partnera također utječu na rizik od HPV infekcije kod žena.

Istraživanje u SAD-u pokazalo je da žene čiji su muški partneri imali druge partnere ili nisu bile sigurne u vjernost svojih partnera imaju pet do osam puta veći rizik za HPV infekciju. Druga studija iz SAD-a otkrila je da žene čiji su muški partneri imali 4-10 životnih partnera imaju tri puta veću vjerojatnost da budu HPV pozitivne u usporedbi sa ženama čiji su partneri imali samo jednog partnera. Povećanje dobne razlike između žena i njihovih prvih seksualnih partnera također se pokazalo kao rizik za HPV infekciju, jer stariji partneri imaju veću vjerojatnost biti nositelji HPV-a.

Osim seksualnog ponašanja, identificirani su i drugi čimbenici rizika za HPV infekciju [17]:

- dugotrajna uporaba oralnih kontraceptiva,
- crna ili hispanaska etnička pripadnost,
- povijest infekcija klamidijom,
- pušenje,
- žvakanje betel oraha,
- i izloženost zračenju i UV svjetlu

Približno 90% genitalnih bradavica, poznatih kao kondilomi, uzrokovano je infekcijama HPV-om tipa 6 i 11. Genitalne bradavice su vrlo zarazne i većina se razvija unutar 2-3 mjeseca nakon infekcije. Iako ne uzrokuju značajnu morbiditet ili mortalitet, povezane su s psihološkim stresom i visokim medicinskim troškovima. Najviše stope genitalnih bradavica javljaju se među ženama u dobi od 15-24 godine i muškarcima u dobi od 20-29 godina, s većom prevalencijom kod žena

### **2.3. Načini prijenosa HPV-a**

Put prijenosa HPV-a prvenstveno je kontaktom koža na kožu ili koža na sluznicu. Seksualni prijenos je najviše dokumentiran, ali postoje studije koje sugeriraju neseksualne tijekove. Horizontalni prijenos HPV-a uključuje fomitese, prste i usta, kontakt s kožom (osim spolnog). Samoinokulacija je opisana u studijama kao potencijalni put prijenosa HPV-a, budući da je potvrđeno u ženskih djevojaka i u djece s genitalnim bradavicama

(niskorizični HPV) bez osobne povijesti seksualnog zlostavljanja, odnosi se na proces prenošenja infekcije s jednog dijela tijela na drugi, obično rukama ili drugim sredstvima. Na primjer, osoba može prenijeti virus iz zaraženog područja kože na nezaraženo područje dodirrom ili grebanjem. Ovaj pojam se često koristi u kontekstu kožnih infekcija poput bradavica uzrokovanih HPV-om, gdje virus može biti prenesen s jednog dijela tijela na drugi putem samoinokulacije [5].

Prijenos HPV-a s majke na dijete vertikalnim putem još je jedan važan način širenja infekcije. Različite studije istaknule su mogućnost infekcije fetusa putem amnionske tekućine ili posteljice tijekom trudnoće, kao i putem kontakta s majčinim genitalijama tijekom prirodnog poroda. Ovaj oblik prijenosa može predstavljati značajan izazov za zdravlje djeteta, jer se HPV može prenijeti tijekom poroda, što može dovesti do razvoja genitalnih bradavica ili drugih komplikacija kod novorođenčadi. Stoga je važno prepoznati ovu mogućnost prijenosa i poduzeti odgovarajuće mjere kako bi se smanjio rizik od infekcije kod novorođenčadi. Upravljanje trudnoćom i porođajem kod majki koje su zaražene HPV-om može uključivati razmatranje alternativnih metoda porođaja kako bi se smanjio rizik od prijenosa virusa na dijete [18]. Prijenos HPV-a putem vode nikada nije dokazan; međutim, HPV DNA je otkriven u vodenim sredinama. Rutinske higijenske mjere dokazano su neučinkovite u sprječavanju prijenosa HPV-a, budući da su studije koje su ocjenjivale uzorke HPV-a na kontaminiranoj medicinskoj opremi (nakon standardne dezinfekcije) pokazale da su i dalje pozitivni. HPV nije tipična spolno prenosiva infekcija te seksualni kontakt nije nužan za prijenos HPV-a. U istraživanju suzdržavanje od penetrativnog spolnog odnosa nije zaštitilo žene od prijenosa HPV-a, te su predložili da kontakt koža na kožu tijekom nepenetrativnog seksualnog kontakta može biti primarni način genitalnog prijenosa HPV-a [19].

Vjeruje se da se infekcije HPV-om javljaju nakon ranjavanja epitela i naknadnog pristupa infektivnog viriona bazalnim epitelnim stanicama i komponentama bazalne membrane epitela. Pojačana infekcija nakon ranjavanja potvrđena je eksperimentalno u pretkliničkim modelima. Sadašnji dijagrami često prikazuju virione koji ulaze u pukotinu u epitelu pri čemu slobodni virioni dopiru do bazalnih stanica i započinju infekcije. Lezije povezane s PV-om se zatim održavaju postojanošću bazalnih stanica zaraženih virusom, a masa lezija povećava se replikacijom zaraženih stanica zajedno s diferencijacijom epitela. Vertikalno sazrijevanje zaraženih keratinocita dovršava životni ciklus virusa koji kulminira

sklapanjem viriona u gornjim slojevima bradavice. Prirodni prijenos kožnih infekcija vjerojatno uključuje fizički kontakt gornje keratinizirane bradavice s normalnom kožom stvarajući mikroabrazije koje omogućuju izbacivanje ljuskica koje sadrže virus na ozlijeđeno mjesto. Kontakt iz okoliša između ljuskica koje su opterećene virusom i rana na površini kože također je vjerojatan mehanizam prijenosa. Oslobađanje viriona iz skvama može uključivati kombinaciju događaja rastavljanja keratinskog filameta koji uključuju virusne E4 proteine i domaćin/mikrobne proteaze s naknadnim otpuštanjem viriona bez stanica u ozlijeđeno mjesto. Također se vjeruje da se infekcije sluznice javljaju nakon mehaničkog ranjavanja tijekom spolnog odnosa zbog vaginalnih i analnih infekcija [19].

## **2.4. Klinička slika manifestacije infekcije**

HPV infekcija može biti latentna, subklinička ili klinička. Može krenuti putem infekcije niskim virusnim opterećenjem bez kliničke bolesti ili infekcije visokim virusnim opterećenjem s kliničkom bolešću. Takva se bolest može manifestirati kao genitalne bradavice ili kao intraepitelne lezije niskog ili visokog stupnja. Do 90 posto osoba zaraženih HR ili LR HPV-om riješi se infekcije unutar otprilike dvije godine [20]. Srednje vrijeme do uklanjanja genitalnih bradavica nakon liječenja je oko šest mjeseci. <sup>9</sup> Kod žena, do 30 posto slučajeva genitalnih bradavica spontano se povuku unutar četiri mjeseca. Nije jasno eliminira li ova imunološki posredovana regresija infekciju ili je trajno potiskuje, ali u oba slučaja virus prestaje manifestirati lezije. Mala manjina koja ne uspiju riješiti infekciju izložena je riziku progresije u malignu bolest. Genitalna infekcija HPV-om niskog rizika može rezultirati anogenitalnim bradavicama (tj. Condyloma acuminata), koje se pojavljuju kao rekurentne papule ili lezije poput cvjetače, ili ravnim genitalnim bradavicama (tj. Condyloma planum). Genitalne bradavice pobijele primjenom 3 do 5% otopine octene kiseline, ali ovaj test nije specifičan. Iako genitalne bradavice mogu uzrokovati znatan emocionalni stres, većina lezija s vremenom nestane, a dugoročne zdravstvene posljedice su minimalne [21].

## 2.5. Dijagnostika HPV-a

U identifikaciji prisutnosti i vrste infekcije HPV-om kod žena i muškaraca koriste se različiti dijagnostički postupci. Kod žena se često koristi Papanicolaou (Pap) test ili HPV testiranje tijekom redovitih ginekoloških pregleda kako bi se dijagnosticirala HPV infekcija.

Pap test uključuje uzimanje uzorka stanica s cerviksa, koje se potom analiziraju mikroskopom kako bi se otkrile abnormalne stanice koje mogu ukazivati na HPV infekciju i potencijalni rizik od raka vrata maternice. Ako Pap test pokaže prisutnost abnormalnih stanica, potrebne su dodatne pretrage, poput kolposkopije, za detaljniji pregled cerviksa. Redoviti godišnji pregledi su ključni za prevenciju i rano otkrivanje raka vrata maternice. Studije su pokazale da redoviti pregledi mogu smanjiti rizik smrtnosti od ovog raka za čak 90%. Stoga se preporučuje redovita kontrola, idealno svakih šest mjeseci, iako je obavezna barem jednom godišnje. Najbolje vrijeme za uzimanje uzorka cervikalnih stanica za Pap test ili HPV testiranje je sredina menstrualnog ciklusa, obično oko 10. do 20. dana ciklusa. To je zbog činjenice da se tijekom ovog perioda cerviks nalazi u najpovoljnijem stanju za uzimanje uzorka, što omogućuje preciznije rezultate testiranja. Rana identifikacija promjena omogućava jednostavnije i pristupačnije liječenje. Točnost Pap testa je oko 75-80%, ali se kombiniranjem s metodama poput kolposkopije i histologije može povećati na 95%. HPV testiranje ima važnu ulogu u dijagnostici HPV infekcije, otkrivajući prisutnost DNK humanog papiloma virusa u cervikalnim stanicama. Pozitivan rezultat HPV testa ukazuje na prisutnost infekcije HPV-om, što može biti korisno za ranu dijagnozu infekcije i praćenje rizika od razvoja prekanceroznih promjena ili raka vrata maternice. S druge strane, negativan rezultat HPV testa ukazuje na odsutnost HPV infekcije u cervikalnim stanicama. To može pružiti olakšanje pacijentu i ukazati na niži rizik od razvoja prekanceroznih promjena ili raka vrata maternice u tom trenutku. HPV testiranje je posebno korisno za žene starije od 30 godina ili one s nejasnim Pap testovima. Kod muškaraca je dijagnoza HPV-a složenija zbog nedostatka rutinskih testova kao kod žena. HPV infekcija kod muškaraca može se dijagnosticirati vizualnim pregledom genitalnog područja i analizom uzorka ako postoji sumnja na infekciju [22].



## 2.6. Liječenje HPV-a

Liječenje HPV infekcije je ograničeno jer većina pacijenata spontano izliječi infekciju. Virus može ostati u bazalnom sloju kože, što otežava potpuno izlječenje i može dovesti do recidiva. Kod benignih HPV lezija, poput genitalnih ili kožnih bradavica, koristi se destrukcija tkiva toplinom, hladnoćom, električnom strujom ili kemijskim sredstvima.

Tretman traje 4 do 6 tjedana prije nego što pokaže rezultate. Uspješnost varira, a individualna terapija temeljena na preferencijama pacijenta često je najbolja opcija.

Kemijska terapija uključuje trikloroctenu kiselinu, spojeve podofilina i imikvimod za genitalne bradavice, dok se kožne bradavice liječe salicilnom kiselinom. Trikloroctena kiselina je sigurna za upotrebu tijekom trudnoće, dok se podofilin ne smije koristiti zbog blokiranja diobe stanica. Imikvimod stimulira imunološki odgovor i smanjuje infekciju visokorizičnim HPV-om. Krioterapija zamrzava leziju tekućim dušikom ili kriosondom, često uz ponavljanje tretmana nakon 1 do 3 tjedna. Elektrokauterizacija i laserska destrukcija su učinkovite za otpornije ili opsežne lezije, često zahtijevajući samo jedan tretman.

Kirurška ekscizija može biti potrebna za velike lezije, dok se cervikalne HPV lezije liječe elektrokirurškom ekscizijom. Nakon zahvata preporučuje se korištenje srebrnog sulfadiazina za prevenciju infekcije. Komplikacije liječenja mogu uključivati bol, hipopigmentaciju, ožiljke i rjeđe, kroničnu bol [23].

## 2.7. Prevencija i rano otkrivanje raka vrata maternice

Globalna strategija za eliminaciju raka vrata maternice kao javnozdravstvenog problema, usvojena od strane Svjetske zdravstvene skupštine 2020. godine, predstavlja sveobuhvatan pristup prevenciji i kontroli ovog raka. Ova strategija naglašava važnost suradnje i koordinacije na globalnoj razini kako bi se smanjio teret raka vrata maternice i poboljšalo zdravlje žena diljem svijeta. Strategija predviđa intervencije kroz cijeli životni vijek, uključujući edukaciju zajednice, društvenu mobilizaciju, cijepljenje, probir, liječenje i palijativnu skrb, sve u skladu s multidisciplinarnim pristupom prikazanim u tablici 2.7.1.

[6].

*Tablica 2.7.1. Globalna strategija SZO-a za eliminaciju raka vrata maternice*

| Primarna prevencija  | Sekundarna prevencija  | Tercijarna prevencija   |
|--|--|---|
| Djevojčice 9-14 godina<br><br>• Cijepljenje protiv HPV-a   | Od 30 godina za žene iz opće populacije i 25 godina za žene koje žive s HIV-om   | Sve žene po potrebi   |
| • Osiguravanje cijepljenja protiv HPV-a kako bi se zaštitile od infekcije virusom HPV-a koji može uzrokovati rak vrata maternice i druge spolno prenosive bolesti. Također se preporučuje cijepljenje i za dječake, prema potrebi. | <ul style="list-style-type: none"><li>• Provjeravanje s testom visoke učinkovitosti koji je ekvivalentan ili čak bolji od HPV testa.</li><li>• Nakon toga, odmah započeti s odgovarajućim tretmanom ili što je</li></ul> | Liječenje invazivnog raka: • Kirurgija: Operativni zahvat za uklanjanje tumora i pogođenih tkiva. Ovisno o stadiju raka, može se koristiti konizacija, radikalna histerektomija ili limfadenektomija. |

|  |   |   |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pravovremena dostava zdravstvenih informacija i upozorenja o štetnim učincima pušenja i korištenja duhana kako bi se smanjio rizik od razvoja raka vrata maternice i drugih zdravstvenih problema.</li> <li>• Prilagođeni spolni odgoj koji uzima u obzir dob i kulturne razlike kako bi se educirali o sigurnom seksualnom ponašanju, prevenciji spolno prenosivih infekcija i kontracepciji.</li> <li>• Promocija upotrebe kondoma kao efikasnog sredstva zaštite od spolno prenosivih infekcija i neželjene trudnoće. Također, važno je osigurati pristup kondomima za one koji su uključeni u seksualnu aktivnost.</li> <li>• Razmatranje muške obrezivanja kao dodatne preventivne mjere za smanjenje rizika od spolno prenosivih infekcija, uključujući HPV infekciju. Ova praksa može pružiti</li> </ul> | <p>prije moguće nakon pozitivnog rezultata molekularnog testa na HPV.</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radioterapija: Primjena visokoenergetske radijacije za uništavanje kancerogenih stanica. Može se koristiti kao samostalna terapija ili u kombinaciji s drugim metodama liječenja.</li> <li>• Kemoterapija: Upotreba lijekova koji ubijaju ili zaustavljaju rast kancerogenih stanica. Kemoterapija se može primjenjivati prije ili nakon kirurškog zahvata ili radioterapije, ili kao samostalna terapija za napredne stadije raka.</li> <li>• Palijativna skrb: Skrb usmjerena na poboljšanje kvalitete života pacijenata koji imaju neizlječivi rak ili koji su u terminalnoj fazi bolesti. Ova skrb uključuje kontrolu simptoma, smanjenje boli i podršku pacijentima i njihovim obiteljima.</li> </ul> |
|--|---|---|

|   |  |  |
|---|--|--|
| dodatnu zaštitu od nekih spolno prenosivih bolesti. |  |  |
|---|--|--|

Izvor: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>, dostupno 27.05.2024.

### 2.7.1. Prevencija HPV- infekcije cijepljenjem

Globalno su registrirana tri cjepiva protiv HPV infekcije [24]:

- Gardasil
- Cervarix
- Gardasil 9.

Sastoje se od neinfektivnih čestica sličnih virusu izvedenih iz HPV L1 kapsidnog proteina. Četverovalentno rekombinantno HPV cjepivo (Gardasil) štiti od HPV tipova 6, 11, 16 i 18, a odobreno je 2006. godine za djevojke i žene od devet do 26 godina. <sup>39</sup> Sprječava genitalne bradavice i rak grlića maternice, a daje se kao serija od tri cjepiva (u 0., 1. do 2. i 6. mjesecu). Dvovalentno cjepivo protiv HPV-a (Cervarix) štiti od tipova 16 i 18, ali ne i tipova 6 i 11 [24]. Odobreno je za djevojke i žene u dobi od 10 do 25 godina, a daje se kao serija od tri cjepiva (u mjesecima 0 , 1 do 2 i 6). Gardasil 9 je cjepivo koje štiti od infekcije s devet različitih tipova humanog papiloma virusa (HPV). Sastoji se od neinfektivnih čestica sličnih virusu koje su izvedene iz HPV L1 kapsidnog proteina. Ovo cjepivo pruža zaštitu od HPV tipova 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58. Oni su odgovorni za većinu slučajeva genitalnih bradavica i raka grlića maternice, kao i drugih tipova raka povezanih s HPV-om. Cjepivo Gardasil 9 primjenjuje se u obliku tri injekcije. Preporučuje se za djevojke i žene od 9 do 26 godina starosti te za dječake i muškarce od 9 do 15 godina starosti. Idealan raspored cijepljenja uključuje primjenu prvog cjepiva, drugog nakon otprilike dva mjeseca, i trećeg otprilike šest mjeseci nakon prvog cjepiva.

Studija FUTURE I ispitala je učinkovitost četverovalentnog cjepiva protiv HPV-a u sprječavanju genitalnih bolesti povezanih s HPV tipovima 6, 11, 16 i 18. Pokazala je gotovo 100-postotnu učinkovitost u prevenciji prekanceroznih lezija i genitalnih bradavica kod neizloženih žena [25]. Slično, istraživanje FUTURE II otkrilo je 98-postotnu učinkovitost cjepiva u sprječavanju prekanceroznih lezija vrata maternice uzrokovanih

HPV tipovima 16 i 18 kod neizloženih žena tijekom trogodišnjeg razdoblja. Međutim, u populaciji koja se namjerava liječiti, uključujući spolno aktivne žene izložene HPV-u, cjepivo je pokazalo manju zaštitnu učinkovitost [26]. Studija PATRICIA pokazala je da je dvovalentno cjepivo bilo 98-postotno učinkovito u sprječavanju prekanceroznih lezija vrata maternice uzrokovanih HPV tipovima 16 i 18, te može pružiti određenu unakrsnu zaštitu protiv drugih tipova. Adjuvans dvovalentnog cjepiva može potaknuti brži imunološki odgovor s višim titrima, ali nije bilo direktnih studija usporedbe dvovalentnih i četverovalentnih cjepiva [27].

### **2.7.2. PAPA test**

U 1940-ima, rak grlića maternice bio je glavni uzrok smrti žena u reproduktivnoj dobi u Sjedinjenim Državama. Dr. George Papanicolaou bio je grčki imigrant koji je svoju akademsku karijeru započeo proučavajući reproduktivne cikluse zamoraca. Nakon što se preselio u Sjedinjene Države, radio je na odjelu za anatomiju na Sveučilištu Cornell. Promijenio je fokus studija na ljudsku fiziologiju i počeo surađivati s ginekološkim patologom dr. Herbertom Trautom. Dok su zajedno radili na Sveučilištu Cornell, objavili su Dijagnostiku raka maternice pomoću vaginalnog Papa testa 1943. Ovo značajno djelo detaljno je opisalo kako se normalne i abnormalne vaginalne i cervikalne stanice mogu promatrati pod mikroskopom i kako ih treba klasificirati. Nedugo nakon toga, Papa test je postao zlatni standard u probiru raka vrata maternice, a i danas je primarni alat za probir raka vrata maternice [28].

Postoje dvije prihvatljive tehnike za uzimanje Papa brisa: na bazi tekućine i konvencionalna. Kliničar će staviti spekulom u ženinu vaginu i identificirati cerviks. Metoda temeljena na tekućini uključuje skupljanje stanica iz transformacijske zone vrata maternice pomoću četkice i prijenos stanica u bočicu s tekućim konzervansom. Konvencionalna tehnika uključuje prikupljanje stanica iz transformacijske zone vrata maternice pomoću četkice i lopatice, prijenos stanica na stakalce i fiksiranje stakalca konzervansom. Tehnika temeljena na tekućini omogućuje testiranje na HPV, gonoreju i klamidiju iz jedne zbirke. Teoretski, tehnika temeljena na tekućini ima prednosti lakšeg tumačenja, manje nezadovoljavajućih rezultata i filtriranja krvi i krhotina. Vaginalni

iscjedak, krv i lubrikanti mogu ometati tumačenje Papa testa. Prilikom izvođenja Papa testa mnogi davatelji usluga koriste ili vodu ili malu količinu lubrikanta na bazi vode kako bi smanjili nelagodu pacijenta.

"The 1988 Bethesda System – TBS hrv. "Bethesda" klasifikacija citologije vrata maternice (PAP testa) međunarodni je standard za citološke nalaze. Razvijen na radionici Nacionalnog instituta za rak (NCI) održanoj u Bethesda, Maryland, SAD, 1988., ovaj sustav je imao za cilj osigurati jedinstvenu terminologiju i kriterije za izvještavanje o tumačenjima cervikalne citologije, čime se poboljšava komunikacija između pružatelja zdravstvenih usluga, patologa i pacijenata. Glavni ciljevi Bethesda sustava iz 1988. bili su poboljšati osjetljivost i specifičnost tumačenja Papa testa, standardizirati jezik izvještavanja i smanjiti varijabilnost citoloških izvješća. Ovaj sustav uveo je specifičnu terminologiju za opisivanje staničnih abnormalnosti otkrivenih u uzorcima vrata maternice, u rasponu od normalnih do različitih stupnjeva displazije i malignosti.

Ključne značajke sustava Bethesda iz 1988. uključuju [28]:

Kategorizacija nalaza - sustav kategorizira nalaze u različite klase, uključujući negativne na intraepitelne lezije ili malignitet (NILM), abnormalnosti epitelnih stanica (ECA) i druge specifične dijagnostičke kategorije.

Kategorija NILM - ova kategorija obuhvaća tumačenja koja ne ukazuju na postojanje staničnih abnormalnosti ili zloćudnosti. Uključuje opise kao što su "u granicama normale", "benigne stanične promjene" i "negativno na intraepitelnu leziju ili malignitet".

Abnormalnosti epitelnih stanica - ova kategorija obuhvaća različite abnormalnosti u skvamoznim i žljezdanim stanicama. Atipične skvamozne stanice neodređene važnosti (ASC-US) druga su klasifikacija za abnormalnosti skvamoznih stanica. Međutim, ASC-US ne isključuje skvamoznu intraepitelnu leziju visokog stupnja (ASC-H), skvamoznu intraepitelnu leziju niskog stupnja (LSIL), skvamoznu intraepitelnu leziju visokog stupnja (HSIL) ili karcinom skvamoznih stanica. Abnormalnosti žlijezda uključuju atipične žljezdane stanice (AGC) i adenokarcinom.

Adekvatnost uzorka - sustav uključuje kriterije za procjenu primjerenosti uzorka, osiguravajući da je prikupljen odgovarajući uzorak za točnu interpretaciju.

Preporuke za izvješćivanje: pruža smjernice za izvješćivanje i dokumentiranje nalaza, uključujući terminologiju, deskriptore i tumačenja, kako bi se olakšala jasna komunikacija između pružatelja zdravstvenih usluga i pacijenata.

Sustav Bethesda iz 1988. podvrgnut je naknadnim revizijama kako bi se pozabavila razvojem kliničke prakse, tehnološkog napretka i znanstvenih spoznaja. Ova ažuriranja imaju za cilj dodatno povećati točnost, ponovljivost i kliničku korisnost izvješćivanja o citologiji vrata maternice, što u konačnici pridonosi poboljšanoj skrbi za pacijentice i ishodima u prevenciji i liječenju raka vrata maternice.

### **2.7.3. Povezanost HPV-a sa zloćudnim bolestima**

HPV virus integrira se s DNA unutar jezgre stanice domaćina, što rezultira disregulacijom ekspresije onkoproteina (E6 i E7). E6 protein uzrokuje razgradnju p53, ključnog tumorsupresorskog proteina koji zaustavlja napredovanje stanica kroz stanični ciklus te potiče apoptozu radi popravka DNK domaćina. E7 protein se veže na inhibitor kinaze ovisne o ciklinu, što dovodi do gubitka kontrole staničnog ciklusa. Osim toga, HPV infekcija uzrokuje proizvodnju virusnih gena u bazalnim stanicama, olakšavajući replikaciju virusa. Rani proteini E1 i E2 su ključni za početak replikacije, dok transkripcijski supresor E2 regulira ekspresiju E6 i E7 gena. Virus se integrira u ljudski genom putem procesa kotrljajućeg kruga kako bi osigurao svoju replikaciju. [29].

HPV tipovi 16 i 18 često su povezani s rakom grlića maternice, prekanceroznim lezijama i displazijom, te posredno s malignim procesima. HPV 16 uzrokuje otprilike polovicu infekcija, dok su HPV 16 i 18 odgovorni za više od 70% slučajeva raka vrata maternice globalno. Iako je prisutnost HPV DNK u stanicama domaćina rijetka pojava, imunološki sustav domaćina obično brzo rješava HPV infekciju. Ipak, virusni genetski materijal može potaknuti brzu neoplastičnu transformaciju stanica domaćina. Međutim, sama prisutnost HPV DNK nije dovoljna da uzrokuje rak, budući da za napredovanje bolesti trebaju djelovati i drugi genetski i epigenetski faktori. Postoje različiti biomarkeri koji se koriste za dijagnosticiranje HPV infekcije i praćenje progresije raka vrata maternice. Ovi biomarkeri uključuju RNA, proteine i HPV DNK, koji se koriste za dijagnosticiranje prekanceroznih lezija. Također, određivanje biomarkera E7 i E6 proteina, koji igraju ključnu ulogu u

regulaciji staničnog ciklusa, također je važno. Povećana ekspresija proteina p16, koji se otkriva putem enzimskih imunoanaliza ili imunohistokemijskih analiza, također je važan marker za procjenu stanične transformacije. Analiza epigenetskih biomarkera, poput metilacije DNA, također je korisna za dijagnozu HPV infekcije i praćenje bolesti [28].

Karcinomi mozga su tumori koji se razvijaju u središnjem živčanom sustavu i mozgu, pri čemu je glioblastom najčešći tip neuroepitelnog tumora, čineći oko 50-60% tih tumora. Glioblastoma multiforme (GBM) je najagresivniji tip tumora mozga, s prosječnom stopom preživljavanja od oko 14,6 mjeseci nakon standardnih terapijskih postupaka. Petogodišnja stopa preživljavanja GBM-a je vrlo niska, oko 5,5% ili manje. Iako neki faktori poput konzumacije droga, alkohola i pušenja cigareta nisu pokazali povezanost s GBM-om, postoje naznake da različiti virusi mogu imati ulogu u razvoju ovog tumora. Incidencija GBM-a u SAD-u je oko 0,000032% među odraslim osobama. Povećana razina GBM-a povezana je s HPV-om, ali i ekspresijom molekularnih markera poput ciklooksigenaze-2, receptora epidermalnog faktora rasta, p53 i ciklina D1, koji mogu utjecati na odgovor na liječenje i ishod liječenja. Tumori mozga poput meduloblastoma, koji su češći kod djece, nastaju iz različitih tipova stanica u mozgu i često se nalaze u malom mozgu. Histopatološka analiza otkriva različite tipove tumora mozga, uključujući meningeome koji se razvijaju iz membrana CNS-a i mozga [30].

Rak pluća je ozbiljan problem s visokom stopom smrtnosti. Postoje dvije glavne vrste raka pluća: karcinom pluća malih stanica (SCLC) i rak pluća nemalih stanica (NSCLC). NSCLC čini većinu slučajeva, a dalje se dijeli na karcinome skvamoznih stanica, adenokarcinome i karcinome velikih stanica. Pušenje je povezano s karcinomom malih stanica i karcinomom skvamoznih stanica, dok je adenokarcinom češći među nepušačima. Osim pušenja, postoji niz drugih faktora rizika, uključujući infekcije i genetske čimbenike poput HPV. HPV se povezuje s razvojem raka pluća putem proteina E6 i E7, koji sudjeluju u inaktivaciji proteina p53 i regulaciji gena u plućnim stanicama. HPV DNA može se otkriti u različitim biološkim uzorcima, uključujući tumorsko tkivo pluća. Različiti tipovi HPV-a, kao što su HPV 16 i HPV 18, pronađeni su u plućnom tkivu, pri čemu je prevalencija HPV-a bila viša u Aziji nego u Europi [31].

Karcinom pločastih stanica (SCC) je važan nemelanomski karcinom kože, a izloženost UV zrakama, imunosupresija i svijetla koža su ključni faktori rizika za njegov razvoj. HPV se identificira kao jedan od dominantnih uzročnika u razvoju SCC-a, te ima značajnu



ulogu u kondilomima, verukama, anogenitalnom karcinomu, kao i raku vrata i glave. Ipak, veza između SCC-a i HPV-a nije u potpunosti razjašnjena, s proturječnim rezultatima istraživanja. Prevalencija HPV-a je veća kod imunosuprimiranih pacijenata, a virus može djelovati kao ko-karcinogen u razvoju SCC-a, naročito u koži izloženoj UV zračenju. Iako se HPV DNA može detektirati u većem postotku stanica kod imunosuprimiranih pojedinaca, ne sve tumorske stanice nose genetski materijal HPV-a. Analize su pokazale prisutnost HPV-a u koži čak i kod osoba bez lezija, s većom prevalencijom kod imunosuprimiranih pojedinaca [31].

Različite istraživačke studije ukazuju na sličnu asocijaciju HPV-a s karcinomima vagine i anusa kao što je to slučaj s rakom vrata maternice. U oba slučaja, HPV-DNA je prisutan u većini tumora i prekursora bolesti. Procjenjuje se da između 64% i 91% karcinoma vagine i od 82% do 100% lezija trećeg stupnja vaginalne intraepitelne neoplazije (VAIN3) pokazuje prisutnost HPV-DNA. VAIN lezije označavaju abnormalne promjene u stanicama površinskog sloja vagine, no ne prodire dublje u tkivo.

Postoje tri faze VAIN-a koje označavaju ozbiljnost i širenje promjena u vaginalnom tkivu:

1. Stadij VAIN 1: Blaga displazija, gdje su promjene prisutne samo u donjem trećem dijelu epitela vagine.
2. Stadij VAIN 2: Umjerena displazija, gdje su promjene zahvatile donje dvije trećine epitela.
3. Stadij VAIN 3: Teška displazija ili karcinom in situ, gdje su promjene prisutne u svim stanicama epitela, ali nema prodora u bazalnu membranu ili dublje slojeve vagine.

Brojne studije slučaja-kontrole, uključujući jednu opsežnu koju je proveo IARC, stalno su pokazivale pozitivnu i statistički značajnu korelaciju između HPV pokazatelja (DNK i/ili serologija) i povećanog rizika od raka glave i vrata. To implicira da HPV može imati ulogu u nastanku karcinoma krajnika i orofaringeusa, kao i, u manjoj mjeri, oralnog karcinoma [31]. Slično genitalnim zloćudnim tumorima, HPV-16 je najrašireniji tip virusa koji se vidi u ovim tumorima.

Tablica 2.7.3.2. prikazuje najčešće kancerozne manifestacije podtipova HPV-a.

Tablica 2.7.3.2. Podtipovi HPV-a i pridružene manifestacije

| Manifestacija   | tip HPV-a  |
|---|--|
| Analna intraepitelna neoplazija, karcinom skvamoznih stanica anusa        | 16, 18 (serološki)   |
| Cervikalni adenokarcinom  | 16, 18, 45   |
| Cervikalna intraepitelna neoplazija, karcinom skvamoznih stanica cerviksa | 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 82 |
| Genitalne bradavice (condyloma acuminata)                                 | 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81, CP108                       |
| Orofaringealni karcinomi skvamoznih stanica                               | 16, 18   |
| Intraepitelna neoplazija penisa, rak penisa                               | 16, 18   |
| Respiratorna papilomatoza   | 6, 11, 16  |
| Vaginalna intraepitelna neoplazija, vaginalni karcinom skvamoznih stanica | 16, 18   |
| Intraepitelna neoplazija vulve, planocelularni karcinom vulve             | 16, 18   |

Izvor:

<https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2010/1115/p1209.html#afp20101115p1209b38>,

dostupno 28.05.2024.

## 2.8. Uloga HPV infekcije u nastanku raka vrata maternice

Dugotrajna visokorizična infekcija humanim papiloma virusom (hrHPV) mora biti prisutna, ali nije dovoljna da sama po sebi izazove rak vrata maternice prema IARC-u.

Određeni drugi čimbenici rizika doprinose razvoju raka grlića maternice, uključujući aktivnu seksualnu povijest, oslabljenu funkciju imunološkog sustava i pušenje [34].

Indukcija cervikalne karcinogeneze perzistentnom hrHPV infekcijom je proces u više koraka, koji se sastoji od perzistentne infekcije, različitih stadija lezija cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN) i konačno, raka vrata maternice. Iako je perzistentna hrHPV infekcija važan preduvjet za CIN, veliku većinu (90%) virusa očistio je imunološki sustav domaćina, bez medicinske intervencije, kao što je uočeno na trogodišnjem kontrolnom pregledu, a samo 1– 2% od preostalih 10% postaje kronično što rezultira rakom vrata maternice [35]. HPV16 i 18 su najčešći tipovi, koji čine ~70% karcinoma vrata maternice u svijetu [36]. Prema prethodnoj studiji, razdoblje inkubacije HPV infekcije je ~10 godina.

Imunološki odgovor domaćina ima presudnu ulogu u progresiji ili regresiji hrHPV infekcije grlića maternice. Učinkovit imunološki odgovor potiče spontano uklanjanje virusa, dok kompromitirani imunološki odgovor često pokreće patološki proces, razvijajući ga u viši stupanj. HrHPV infekcija uzrokuje nekoliko događaja, koji su bitni za napredovanje CINa i karcinogenezu. HPV infekcija privlači imunološke stanice u kožu. U slojevima kože, različite vrste imunoloških stanica, kao što su makrofagi, Langerhansove stanice, keratinociti, T limfociti, dendritične stanice, prirodne stanice ubojice i B limfociti, igraju ključnu ulogu u borbi protiv infekcije. No, HPV može uzrokovati da imunološki sustav postane manje učinkovit u borbi protiv virusa, što može omogućiti daljnju infekciju i napredovanje pretkancerogenih promjena na stanicama.

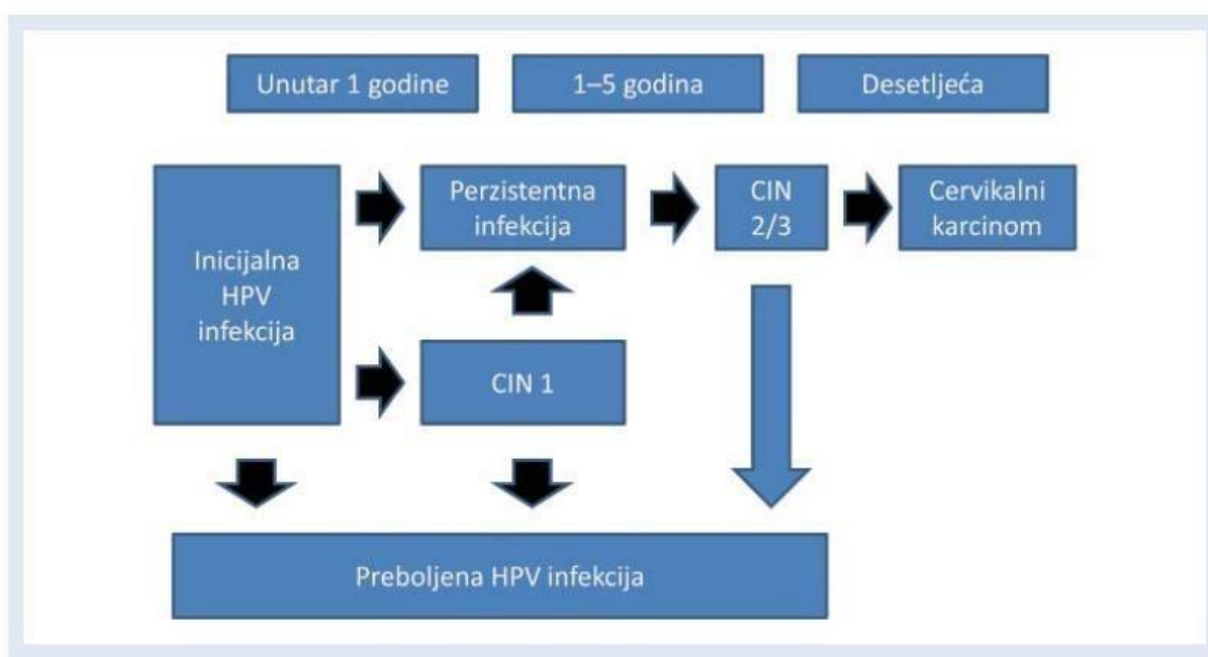
Glavni mehanizmi kojima HPV izbjegava imunološki odgovor su sljedeći [37]:

1. Tihi virus: HPV može dugo ostati neaktivan u tijelu bez izazivanja smrti zaraženih stanica.
2. Inhibicija interferona: HPV koristi svoje proteine E6 i E7 kako bi spriječio proizvodnju interferona, koji su ključni za obranu protiv virusa.
3. Regulatorne T stanice: HPV infekcija potiče stvaranje regulatornih T stanica i proizvodnju molekula koje smanjuju imunološki odgovor, poput IL-10 i TGF- $\beta$ .
4. Niska razina MHC molekula: Zaražene stanice proizvode manje MHC molekula, što slabi napad specifičnih T limfocita na zaražene stanice.

5. Neučinkovite T stanice: U naprednijim stadijima pretkancerogenih promjena, CD4 i CD8 T limfociti postaju neučinkoviti.

Keratinociti, glavne stanice u površinskom sloju kože, imaju važne imunološke funkcije poput izlučivanja citokina. Slabljenje urođene imunološke obrane u keratinocitima omogućuje HPV-u da izbjegne imunološki odgovor, što može dovesti do trajne infekcije i razvoja pretkancerogenih lezija.

Slika 2.8.2. prikazuje prirodni tijek infekcije HPV virusom.



Slika 2.8.2. Prirodni tijek infekcije humanim papiloma virusom (HPV)

Izvor: I. Hadžisejdić, M. Grce i B. Grahovac: *Humani papiloma virus i karcinom cerviksa: mehanizmi karcinogeneze, epidemiologija, dijagnostika i profilaksa*", *Medicina Fluminensis*, br. 2, 2010, str. 112-123.

## 3. Rak vrata maternice

### 3.1. Epidemiologija

Što se tiče incidencije među ženama u cijelom svijetu, rak vrata maternice je na četvrtom mjestu, s očekivanih 660 000 novih slučajeva i 350 000 smrtnih slučajeva u 2022. S omjerom smrti i incidencije od 57%, stope smrtnosti od raka vrata maternice znatno su niže od stopa incidencije u cijelom svijetu [37]. Većina slučajeva je karcinom skvamoznih stanica nakon kojeg slijede adenokarcinomi.

Najviše stope obolijevanja i smrtnosti od raka vrata maternice bilježe se u zemljama s niskim i srednjim prihodima. To odražava velike nejednakosti uzrokovane nedostatkom pristupa nacionalnim uslugama cijepljenja protiv HPV-a, probira i liječenja grlića maternice te društvenih i ekonomskih odrednica. Najveće stope incidencije i smrtnosti od raka vrata maternice su u podsaharskoj Africi (SSA), Srednjoj Americi i jugoistočnoj Aziji. Regionalne razlike u opterećenju rakom vrata maternice povezane su s nejednakostima u pristupu uslugama cijepljenja, probira i liječenja, čimbenicima rizika uključujući prevalenciju HIV-a te društvenim i ekonomskim odrednicama kao što su spol, rodne predrasude i siromaštvo [38].

U Europi se svake godine dijagnosticira približno 58 169 novih slučajeva raka vrata maternice, a od ove bolesti umire oko 25 989 žena. Rak vrata maternice rangira se kao deveti vodeći uzrok raka među ženama u Europi. Kod žena u dobi od 15 do 44 godine, rak vrata maternice je treći najčešći oblik raka [7].

U Hrvatskoj svaki dan jedna žena oboli od raka vrata maternice, a svaki treći dan od njega umre jedna žena. Zbog toga je borba protiv raka vrata maternice postala glavna zdravstvena briga. Prema statistici HZJZ-a, rak majke je četvrti najučestaliji rak u žena, iako rak vrata maternice ne spada u prvih 10. Međutim, kod žena u dobi od 30 do 39 godina ova je maligna bolest jedna od pet najraširenijih. U 2020. godini rak vrata maternice bio je treći po učestalosti u ovoj dobnoj skupini, odmah iza raka dojke i štitnjače. U 2020. godini u Hrvatskoj je kod 276 žena dijagnosticiran agresivni rak vrata maternice, dok je kod gotovo 800 identificirana značajna premaligna alteracija. Godinu dana kasnije, 122 žene umrle su od ovog stanja, u usporedbi sa 126 godinu prije. Rak vrata maternice

češći je kod mlađih žena, s prosječnom dobi dijagnoze od 56 godina. U proteklom desetljeću većina dijagnosticiranih žena bila je u dobi od 40 do 64 godine. U 2020. godini najčešće su oboljele žene od 55 do 69 godina. Prekancerozna stanja su bila najčešća kod žena u dobi od 25 do 44 godine. Prema svjetskim istraživanjima, petogodišnje preživljenje žena oboljelih od 2010. do 2014. godine iznosi 63%, što Hrvatsku svrstava među zemlje s najnižim stopama preživljenja u Europskoj uniji. Slika

3.1.1. prikazuje broj žena koje su oboljele od raka vrata maternice i broj umrlih žena od te bolesti u Hrvatskoj u razdoblju od 2001. do 2020. Godine [8].

*Slika 3.1.1. Broj oboljelih i umrlih žena od raka vrata maternice (C53) u Hrvatskoj, 2001.2020.*



Izvor: <https://necurak.hzjz.hr/o-programu/epidemioloski-podaci/> , dostupno 26.05.2024.

## 3.2. Etiologija

Rak vrata maternice primarno je uzrokovan HPV infekcijom. Epidemiološka istraživanja pokazuju da gotovo 99,7% svih slučajeva raka vrata maternice uključuju HPV DNA, što čini ovaj virus nužnim uzrokom bolesti. Infekcija započinje ulaskom virusa kroz mikroskopske lezije u epitelnom tkivu vrata maternice. Virusne čestice inficiraju bazalne

stanice epitela, gdje mogu ostati latentne ili započeti aktivnu replikaciju. Ključni virusni proteini, E6 i E7, igraju središnju ulogu u onkogenezi. Oni deaktiviraju tumorsupresorske gene p53 i Rb, što rezultira nekontroliranom proliferacijom stanica i akumulacijom genetskih mutacija. Ove promjene mogu dovesti do razvoja premalignih lezija, poznatih kao cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN), koje mogu napredovati u invazivni karcinom ako se ne liječe. Uz HPV infekciju, nekoliko drugih čimbenika može povećati rizik od razvoja raka vrata maternice, uključujući imunološku supresiju, dugotrajnu uporabu oralnih kontraceptiva, višestruke trudnoće, ranu dob prvog seksualnog odnosa, pušenje i koinfekciju s drugim spolno prenosivim infekcijama [1,4,7].

### **3.3. Klinička slika- simptomatologija**

Rak vrata maternice može se klinički manifestirati na različite načine, ovisno o stadiju bolesti. U ranim fazama, rak vrata maternice često ne uzrokuje nikakve simptome, što naglašava važnost redovitih probirnih testova poput Pap testa i HPV testiranja za rano otkrivanje. Kako bolest napreduje, simptomi mogu uključivati abnormalno vaginalno krvarenje, koje može biti intermenstrualno, postkoitalno ili postmenopauzalno. Takvo krvarenje često je prvi znak bolesti. Žene mogu također iskusiti neuobičajeni vaginalni iscjedak, koji može biti vodenast, ružičast, smeđi, krvav ili s neuglednim mirisom. Bol tijekom spolnog odnosa (dispareunija) također može biti prisutna.

U naprednijim stadijima, kada tumor postaje veći i širi se izvan vrata maternice, mogu se javiti dodatni simptomi. To uključuje bol u zdjelici ili donjem dijelu leđa, često uzrokovanu pritiskom tumora na okolne strukture. Mogu se pojaviti i simptomi povezani s mokraćnim i probavnim sustavom, kao što su poteškoće ili bol pri mokrenju, krv u mokraći (hematurija) i zatvor. Pozitivni nalazi pregleda u žena s rakom vrata maternice mogu uključivati labavi vrat maternice, vidljive lezije vrata maternice, erozije, mase, krvarenje tijekom pregleda i fiksirane adneксе.

Ako se rak proširi na udaljene organe (metastazira), simptomi mogu biti povezani s zahvaćenim organima. Na primjer, metastaze u plućima mogu uzrokovati kašalj ili otežano disanje, dok metastaze u jetri mogu izazvati žuticu ili bol u gornjem desnom dijelu trbuha. U vrlo uznapredovalim slučajevima, opći simptomi poput gubitka apetita,

neobjašnjenog gubitka težine, umora i opće slabosti mogu se pojaviti. Limfadenopatija, odnosno povećanje limfnih čvorova, također može biti prisutna, osobito u području zdjelice [39].

### 3.4. Dijagnostika

Za dijagnozu invazivnog cervikalnog raka dostupne su slikovne metode (kolposkopija), biofizičke metode (fluorescencijska spektroskopija, polarna sonda), molekularne dijagnostičke metode (HPV DNA test), morfometrijsko-citometrijske metode (detekcija nuklearne aneuploidije, DNA ploidijska), nove metode pripreme cervikalnih briseva (*Thin prep*, *CytoRich*) i metode automatskog pregleda cervikalnih briseva (*Papnet*, *Cytec*, *Autocyte* i *Autopap 300*). Kod lokalno uznapredovale bolesti, za dijagnozu treba izvesti zdjelčni MRI i PET-CT. CT može odrediti opseg izvorne bolesti, s ukupnom točnošću za određivanje stadija između 75-96%. Međutim, dokazano je da MRI nudi bolju analizu mekog tkiva od CT-a te bolje identificira opseg tumora, uključivanje parametrija i infiltraciju susjednih organa. U seriji pacijentica koje su operirane nakon stadiranja uz pomoć MRI-a, dijagnostička preciznost u određivanju stadija bila je 81%. S druge strane, PET-CT je najbolja slikovna metoda za lokalizaciju limfnih čvorova, s osjetljivošću i specifičnošću od 99% za metastatske limfne čvorove veličine 5 mm. Kidd i suradnici pokazali su da stadiranje limfnih čvorova uz pomoć PET-CT-a ima visoku prognostičku vrijednost za preživljenje bez bolesti, bez obzira na stadij [33].

### 3.5. Stupanj proširenosti bolesti

Obilježje dobrog sustava stadija je sposobnost definiranja anatomske opsega bolesti i razlikovanja ishoda preživljenja. Prognostičke skupine su tako generirale smjernicu za dodjelu liječenja. Sustav stupnjevanja dodatno omogućuje detaljnu usporedbu pacijenata i njihovih ishoda među raznim medicinskim centrima, što poboljšava standardizaciju liječenja i evaluaciju rezultata. Određivanje stadija raka je



proces koji se razvija i odgovara na razvoj tehnologije koji poboljšava dijagnozu i liječenje, nove informacije o prognostičkim čimbenicima i podatke o ishodima. Kliničko određivanje stadija raka temelji se na rezultatima biopsije, kliničkom pregledu i snimkama torakalnih organa (vidi tablicu). Prilikom određivanja stadija prema Međunarodnoj federaciji za ginekologiju i opstetriciju (FIGO), status limfnih čvorova nije uključen. Iako FIGO klasifikacija ne obuhvaća status limfnih čvorova, on je ključan za planiranje liječenja i utječe na odluke o veličini i položaju polja zračenja. Stupnjevanje je proces koji je u tijeku utemeljen na podacima o ishodima i preživljenju. Iako liječenje općenito može biti diktirano stadijima, mora se prilagoditi pojedinačnom slučaju, preferencijama pružatelja usluga i resursima [40].

FIGO kliničko stupnjevanje raka vrata maternice po fazama [41]:

Faza I: Karcinom je strogo ograničen na cerviks uteri (proširenje na korpus treba zanemariti)

IA Invazivni karcinom koji se može dijagnosticirati samo mikroskopijom, s maksimalnom dubinom invazije <5 mm a

- IA1 Izmjerena stromalna invazija <3 mm u dubinu
- IA2 Izmjerena stromalna invazija  $\geq 3$  mm i <5 mm u dubinu

IB Invazivni karcinom s izmjerenom najdubljom invazijom  $\geq 5$  mm (veća od stadija IA), lezija ograničena na cerviks uteri b

- IB1 Invazivni karcinom  $\geq 5$  mm dubine stromalne invazije i <2 cm u najvećoj dimenziji
- IB2 Invazivni karcinom  $\geq 2$  cm i <4 cm u najvećoj dimenziji
- IB3 Invazivni karcinom  $\geq 4$  cm u najvećoj dimenziji

-Stadij I raka vrata maternice ograničen je na vrat maternice. Ako postoji samo mikroskopska invazija manja od 5,0 mm, dodjeljuje joj se stadij IA, dalje podijeljen na stadij IA1 i IA2 na granici od 3,0 mm. Lateralni opseg lezije više se ne uzima u obzir. U stadiju IB uvedena je dodatna granica od 2,0 cm, na temelju onkoloških podataka iz operacija koje štede plodnost, uključujući konizaciju u stadiju IA i radikalnu trahelektomiju u ranom stadiju IB.

Faza II: Karcinom prodire izvan maternice, ali se nije proširio na donju trećinu vagine ili na stijenku zdjelice

IIA Zahvaćenost ograničena na gornje dvije trećine vagine bez zahvaćenosti parametara

- IIA1 Invazivni karcinom <4 cm u najvećoj dimenziji
- IIA2 Invazivni karcinom ≥4 cm u najvećoj dimenziji IIB Sa zahvaćenošću parametara, ali ne do zida zdjelice

-U stadiju II, tumor se proširio izvan maternice u vaginu i parametrij, ali ne do donje trećine vagine i ne doseže stijenku zdjelice. U podstadijima, veličina lezije može se izmjeriti klinički, slikovno ili patološki, kao u stadiju I. Također, kao i u stadiju I, svaki pacijent s pozitivnim limfnim čvorovima odmah prelazi u stadij IIIC.

Faza III: Karcinom zahvaća donju trećinu vagine i/ili se proteže do stijenke zdjelice i/ili uzrokuje hidronefrozu ili bubreg koji ne funkcionira i/ili zahvaća zdjelične i/ili paraaortalne limfne čvorove c

IIIA Karcinom zahvaća donju trećinu vagine, bez proširenja na stijenku zdjelice

IIIB Proširenje na stijenku zdjelice i/ili hidronefroza ili bubreg koji ne funkcionira (osim ako se zna da je uzrokovan drugim uzrokom)

IIIC Zahvaćenost zdjeličnih i/ili paraaortalnih limfnih čvorova, bez obzira na veličinu i proširenost tumora (s oznakama r i p) c

- IIIC1 Samo metastaze u limfne čvorove zdjelice
- IIIC2 Metastaze paraaortalnih limfnih čvorova

- U stadiju III tumor se proširio na donju trećinu vagine i/ili dosegao stijenku zdjelice. Identifikacija hidronefroze ili bubrega koji ne funkcionira bilo kojom metodom svrstava slučaj u stadij IIIB bez obzira na druge nalaze. Slično tome, prisutnost metastaza u zdjeličnim ili paraaortalnim limfnim čvorovima svrstava slučaj u stadij IIIC bez obzira na druge nalaze, budući da oni imaju lošije preživljenje u usporedbi s onima koji nemaju metastaze u limfnim čvorovima. Zahvaćenost zdjeličnih i paraaortalnih limfnih čvorova svrstava se u stadij IIIC1 odnosno IIIC2. Tehnike snimanja, uključujući MRI, CT, PET, PET-CT, PET-MRI i transvaginalni ultrazvuk, mogu otkriti zahvaćenost limfnih čvorova

rakom grlića maternice, olakšati određivanje širenja na retroperitoneum i pružiti priliku za selektivnu biopsiju nodalnih tkiva.

Faza IV : Karcinom se proširio izvan prave zdjelice ili je zahvatio (biopsijom dokazano) sluznicu mjehura ili rektuma. Bulozni edem, kao takav, ne dopušta da se slučaj svrsta u stadij IV

- IVA Širenje izrasline na susjedne organe
- IVB Širi se na udaljene organe

### 3.6. Liječenje

U stadiju IA1, rizik od metastaza u limfnim čvorovima manji je od 1% , a liječenje može uključivati konizaciju za žene koje žele očuvati plodnost ili jednostavnu ekstraparavaginalnu histerektomiju ako plodnost nije poželjna.<sup>46</sup> Stadij IA2 raka vrata maternice ima rizik od zahvaćanja limfnih čvorova do 8%. Standardno liječenje za stadij IA2 je radikalna histerektomija i bilateralna zdjelična limfadenektomija. Radikalna histerektomija uključuje resekciju maternice, cerviksa, parametara i manšete gornjeg dijela vagine. Zdjelična limfadenektomija uključuje resekciju obturatornih, unutarnjih, vanjskih i zajedničkih ilijačnih čvorova.

Stadij IA2 karcinoma vrata maternice ima nizak rizik od invazije parametara i prikladna je modificirana radikalna histerektomija, s manjom resekcijom parametrija i manjom vaginalnom manžetom.

Žene mlađe od 40 godina, sa stadijem IA1 bolesti s limfno-vaskularnom invazijom prostora (LVSI), stadijem IA2, manjim tumorima stadija IB1 (promjera <2 cm), bez dokaza metastaza u limfnim čvorovima na snimanju i dokazom endocervikalne ekstenzije na MRI, u želji da se očuva plodnost, prikladni su kandidati za radikalnu trahelektomiju. Radikalna trahelektomija može se izvesti laparotomskim, vaginalnim, laparoskopskim ili robotski potpomognutim putem, a uključuje resekciju cijelog vrata maternice i 2 do 3 cm gornjeg dijela vagine i parametrija, te šivanje distalnog donjeg segmenta maternice na vaginalne

sluznice kako bi se stvorio takozvani neocerviks, oko kojeg se postavlja trajni cervikalni šav (cerklaž). Porođaj nakon radikalne trahelektomije je carskim rezom zbog serklaža.

Radikalna histerektomija s zdjeličnom i paraaortalnom limfadenektomijom preferirani je način za FIGO stadij IB1 cervikalnih tumora. Ti su tumori općenito vidljivi makroskopski i manji su od 4 cm u promjeru. Alternativno se može koristiti primarna radioterapija. Kirurgija nudi nekoliko prednosti u usporedbi s radioterapijom, uključujući očuvanje vaginalne funkcije, kraće trajanje liječenja i izbjegavanje menopauze izazvane zračenjem kod mlađih pacijentica, što omogućuje više mogućnosti za liječenje plodnosti.

Rizik od metastaza u jajnicima je nizak i očuvanje jajnika normalnog izgleda u žena mlađih od 45 godina standardna je praksa. Lateralna transpozicija jajnika izvan zdjelice može se izvesti kako bi se ograničilo izlaganje zračenju ako je vjerojatno da će se ovaj tretman koristiti postoperativno.

Mogućnosti liječenja za stadij IB2 raka vrata maternice uključuju radikalnu histerektomiju, zdjeličnu, paraaortnu limfadenektomiju, adjuvantnu radioterapiju ili kemoterapiju (obično na bazi cisplatina); radioterapija vanjske zrake zdjelice i vaginalna brahiterapija nakon koje slijedi jednostavna histerektomija; ili definitivna istodobna kemoterapija radioterapija. Radikalna histerektomija i zdjelična limfna denektomija koriste se za liječenje stadija IB2 bolesti, nakon čega slijedi adjuvantna radioterapija s obzirom na visok rizik od recidiva.

Liječenje stadija IIB do IVA je nekirurško, ali ovisi o lokalnom pristupu radioterapijskim ustanovama. Standard liječenja je definitivna kemoradioterapija jer je malo vjerojatno da će operacija biti izlječiva, a kombinacija radikalne operacije i kemoradioterapije ima visok rizik od nuspojava i kroničnog morbiditeta.

Adjuvantno liječenje preporučuje se za bolesnike sa srednjim ili visokim rizikom od recidiva. Veliki promjer tumora, duboka stromalna invazija i LVSI neovisne su prognostičke varijable za recidiv.

Pacijenti s visokim rizikom od recidiva uključuju one sa zahvaćenim kirurškim rubovima, invazijom parametara i metastazama u limfnim čvorovima. Te žene imaju do 40% rizika od recidiva i 50% smrtnosti bez adjuvantnog liječenja. U Za razliku od Sedlisovih kriterija za srednje faktore rizika, gdje se adjuvantno liječenje sastoji samo od radioterapije,

istodobna kemoradioterapija bi se trebala preporučiti ako konačna patologija pokazuje bilo koji od Petersovih kriterija.

Adjuvantna radioterapija zdjelice liječi mjesta okultne bolesti. S pojavom računalnog planiranja liječenja pomoću CT-a i MRI-a, rizične regije mekog tkiva, uključujući parametrijalno i vaginalno tkivo i zdjelične limfne čvorove, mogu se liječiti uz poštedu susjednih tkiva kao što su mjehur, tanko crijevo i rektum, koristeći 3- dimenzionalni konformni tretman ili intenzitet-moduliranu radioterapiju (IMRT) [42].

### **3.7. Kvaliteta života oboljelih od raka vrata maternice nakon liječenja**

Budući da je liječenje ljekovito za 85% do 90% pacijentica sa stadijem I raka vrata maternice, važno je ne izgubiti fokus na utjecaj dugoročne kvalitete života i intervencija koje mogu poboljšati kvalitetu života. Osim toga, utvrđeno je da pacijentice s rakom grlića maternice imaju lošije rezultate kvalitete života, ne samo u usporedbi s općom populacijom, već i u usporedbi s drugim osobama koje su preživjele ginekološki rak [43].

U šest studija koje su ispitivale različite aspekte kvalitete života (QOL) kod velikog broja pacijentica s rakom vrata maternice, otkriveno je da žene s invazivnim rakom vrata maternice imaju niže rezultate u fizičkim i psihološkim domenama te u seksualnoj funkciji u usporedbi s referentnom skupinom. Jedna studija u Tajvanu uključila je 421 pacijenticu, dok je druga proučavala 120 žena s različitim vrstama ginekoloških karcinoma, gdje su pacijentice s rakom vrata maternice izvijestile o većoj učestalosti umora povezanog s rakom. U istraživanju provedenom u Nizozemskoj, 291 preživjela žena s rakom vrata maternice imala je značajno višu stopu anksioznosti nego referentna skupina, ali se kvaliteta života poboljšavala s vremenom. Starije pacijentice koje su primile primarnu radioterapiju imale su više simptoma i lošije seksualne i vaginalne funkcije. U četvrtoj studiji, koja je obuhvatila 346 pacijentica iz 12 zemalja, otkriveno je da su žene koje su prošle kroz menopauzu izazvanu liječenjem imale više problema sa seksualnim funkcijama i limfedemom. Peta studija, provedena među malezijskim ženama, pokazala je značajnu povezanost između stadija dijagnoze i kvalitete života, pri čemu su pacijentice u stadiju IV imale najniže rezultate za globalno zdravstveno stanje i emocionalno

funkcioniranje. Posljednja studija analizirala je čimbenike povezane s lošom kvalitetom života među preživjelim u Kaliforniji, pri čemu su žene s rakom vrata maternice izvijestile o nižoj kvaliteti života i višim razinama depresije i anksioznosti u usporedbi s referentnom populacijom [44].

Svi modaliteti liječenja mogu imati dugoročne nuspojave. Autonomni živci do organa zdjelice mogu biti presječeni tijekom radikalne histerektomije što može dovesti do poremećaja mokraćnog mjehura, crijeva i seksualne disfunkcije. Radioterapija može imati dugoročne učinke na funkciju mjehura i crijeva te dovesti do gubitka funkcije jajnika u žena u predmenopauzi.

Uobičajeni fizički simptomi uključuju [45]:

- limfedem,
- promijenjenu naviku pražnjenja crijeva: proljev, hitnost stolice i inkontinencija ili curenje stolice,
- promijenjena funkcija mokraćnog mjehura: urgentna inkontinencija na mokrenje, učestalo mokrenje, bol pri mokrenju zbog kroničnog intersticijalnog cistitisa i boli u mokraćnom mjehuru, nestabilnosti detruzora, urinarne retencije i vezikovaginalne fistule s kontinuiranom urinarnom inkontinencijom,
- seksualne poteškoće uključujući slab seksualni nagon, suhoću vagine, dispareuniju i skraćenje vagine,
- psihološki morbiditet: učinak dijagnoze raka i potencijal za sve fizičke posljedice liječenja može dovesti do depresije, tjeskobe, niskog samopoštovanja, straha od recidiva, ranog i naglog početka menopauze, problema sa slikom tijela i društvene izolacije.

### **3.8. Prevencija raka vrata maternice**

Primarna prevencija raka vrata maternice provodi se izbjegavanjem HPV infekcije.

Uzdržavanje od spolne aktivnosti, međusobna monogamija djevice ili korištenje kondoma koji ne pružaju 100% zaštitu mogu spriječiti infekciju HPV-om. Međutim, učinkovita primarna prevencija raka vrata maternice oslanja se na cijepljenje protiv HPV-a.

U zemljama u kojima su uvedeni programi cijepljenja protiv HPV-a, očekuje se značajno smanjenje incidencije raka vrata maternice, ali to neće biti vidljivo još nekoliko godina zbog razdoblja latencije između kronične infekcije HPV-om i pojave maligne bolesti.<sup>25</sup> U Australiji, prvoj zemlji koja je uspostavila Program cijepljenja protiv HPV-a (2007.) koji je koristio četverovalentno cjepivo Gardasil s više od 70% pokrivenosti cjepivom u djevojčica i dječaka u dobi od 12 i 13 godina, primijećeno je smanjenje od 38% u visokom stupnju cervikalne displazije u žena mlađih od 18 godina. <sup>6</sup> U zemljama u kojima je cijepljeno najmanje 50% žena koje ispunjavaju uvjete, infekcije HPV-om 16 i 18 smanjile su se za gotovo 70%.<sup>27</sup> Napori da se poboljša pridržavanje preporučenih rasporeda cijepljenja protiv HPV-a ključni su za postizanje dostatne pokrivenosti kako bi se osigurao kolektivni imunitet. Uvođenje programa cjepiva u Nacionalne programe ograničeno je cijenom, nedostatkom zdravstvenih platformi za adolescente, kulturnim izazovima i poteškoćama u dosezanju ciljane populacije [35].

Papanicolaou bris bio je izvorni test probira vrata maternice. U četiri europska randomizirana kontrolirana ispitivanja, probir temeljen na HPV-u pružio je veću zaštitu od raka vrata maternice (Probir temeljen na HPV-u bio je učinkovitiji u otkrivanju prekanceroma vrata maternice) u usporedbi s citologijom [28].

Probir raka vrata maternice predstavlja temeljnu komponentu u strategiji prevencije i ranog otkrivanja raka uzrokovanog humanim papilomavirusom (HPV). Cilj probira je identificirati žene koje su pod povećanim rizikom od razvoja raka vrata maternice, kako bi se osigurala pravovremena intervencija i liječenje.

Metode HPV testiranja [46]:

- HPV-DNA testiranje: HPV-DNA testiranje je dizajnirano za detekciju visokorizičnih sojeva HPV-a, koji su odgovorni za veliku većinu slučajeva raka vrata maternice. Ova metoda omogućava identifikaciju prisutnosti visokorizičnih tipova HPV-a, kao što su HPV-16 i HPV-18, koji su najčešće povezani s razvojem malignih promjena. Detekcija HPV-DNA omogućuje prepoznavanje infekcija koje mogu ostati latentne, ali potencijalno mogu dovesti do raka, te je stoga ključna za preventivne mjere.

- HPV mRNA testiranje: Za razliku od DNA testiranja, HPV mRNA testiranje se fokusira na detekciju aktivne HPV infekcije koja je sposobna izazvati stanične promjene povezane s rakom. Ovo testiranje otkriva ekspresiju onkoproteina E6 i E7, koji su ključni za transformaciju normalnih stanica u kancerogene.

Identifikacijom prisutnosti ovih proteina, mRNA testiranje može preciznije odrediti rizik od progresije infekcije u malignu bolest.

Preporučuje se da redoviti probir raka vrata maternice započne od 30. godine života za većinu žena. Razlog za ovu preporuku je činjenica da HPV infekcije koje se javljaju u mlađoj dobi često spontano regresiraju bez dugotrajnih posljedica. Međutim, kod žena starijih od 30 godina, trajne HPV infekcije imaju veći rizik od progresije prema pretkanceroznim i kanceroznim lezijama.

Žene koje žive s HIV-om predstavljaju posebnu skupinu s povećanim rizikom za HPV infekciju i brži razvoj malignih promjena zbog imunokompromitiranog stanja. Stoga se preporučuje da ove žene započnu probir već od 25. godine života, a probir bi trebao biti češći, svakih 3-5 godina, kako bi se osigurala rana detekcija i intervencija. HPV testovi, bilo da se radi o DNA ili mRNA testiranju, pružaju visoko objektivne i pouzdane rezultate. Standardizirane metode testiranja omogućavaju dosljednost u detekciji visokorizičnih HPV infekcija, smanjujući mogućnost subjektivnih grešaka koje mogu nastati pri citološkim pregledima poput PAPA testa. DNA testovi identificiraju prisutnost viralnog genetskog materijala, dok mRNA testovi detektiraju ekspresiju virusnih onkoproteina, oboje nudeći visoku osjetljivost i specifičnost. Kombiniranjem ovih testova s tradicionalnim citološkim metodama može se postići optimalna preciznost u ranom otkrivanju i upravljanju pretkanceroznim promjenama [46].

Tablica 3.8.1. prikazuje osnovne elemente programa probira raka za provedbu u zemljama s niskim i srednjim prihodima. Tablica detaljno razrađuje ključne politike koje treba razmotriti prije pokretanja nacionalnih programa probira za rak vrata maternice.

Kroz ove politike, programi probira su planirani, implementirani i praćeni kako bi se osigurala učinkovitost i uspješnost u otkrivanju prekanceroznih lezija i raka vrata maternice.

Poziv za zapošljavanje odnosi se na važnost odabira i zapošljavanja kvalificiranog medicinskog osoblja koje će provesti probir, uključujući liječnike, medicinske sestre i



zdravstvene radnike u zajednici. Infrastruktura zdravstvenih sustava odnosi se na potrebu za osiguravanjem adekvatnih resursa i infrastrukture, poput medicinskih centara, opreme i materijala potrebnih za provođenje programa probira.

Praćenje se odnosi na uspostavu sustava praćenja koji omogućuje procjenu uspješnosti programa i identifikaciju područja za poboljšanje. Implementacijsko istraživanje je ključno za kontinuirano evaluiranje programa, identifikaciju izazova i uspješnih strategija te poboljšanje kvalitete i učinkovitosti programa.

Ova tablica također obuhvaća važne aspekte kao što su organizacija procesa provjere (metode), trijaža i upućivanje za pozitivne pretrage, povezivanje podataka o probiru s populacijskim registrima te upravljačka struktura koja osigurava učinkovitost programa probira. Sustavi za prikupljanje i analizu citologije te zalihe potrošnog materijala ključni su za osiguranje kontinuiteta i kvalitete programa probira. Uz to, podaci o pozivnim strategijama, dobi i intervalima probira te strategijama za promicanje sudjelovanja doprinose uspješnoj implementaciji programa i postizanju ciljeva u prevenciji raka vrata maternice.

*Tablica 3.8.1. Osnovni elementi nacionalnih programa probira raka za provedbu u zemljama s niskim i srednjim prihodima*

| <b>Politika koju treba odlučiti prije pokretanja programa probira</b> | <b>Poziv za zapošljavanje</b> | <b>Infrastruktura zdravstvenih sustava</b> | <b>Praćenje</b> | <b>Implementacijsko istraživanje</b> |
|---|-------------------------------|--|-----------------|--------------------------------------|
|   |                               |  |                 |                                      |

|  |   |   |  |   |
|--|---|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>•Stanovništvo koje treba pregledati</li> <li>•Organizirani ili oportunistički</li> <li>•Kako se financira</li> <li>•Proces provjere (metode)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Algoritmi probira</li> <li>•Trijaza i upućivanje za pozitivne pretrage</li> <li>•Povezivanje podataka o probiru s populacijskim registrima</li> <li>•Podatkovni sustavi i resursi za osiguranje liječenja i povratak na program probira nakon liječenja</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Obučeni pregledači (liječnici, medicinske sestre i zdravstveni radnici u zajednici)</li> <li>•Podsjetnici za projekcije</li> <li>•Sustavi za prikupljanje i analizu citologije</li> <li>•Upravljačka struktura koja osigurava rad programa probira</li> <li>•Zaliha potrošnog materijala</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Uspostaviti okvire za praćenje i procjenu</li> <li>•Praćenje programa za procjenu uspješnosti i poboljšanje prihvaćanja probira</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Procjena pozivnih strategija u programu probira</li> <li>•Određivanje dobi i intervala probira; identificiranje visokorizičnih skupina</li> <li>•Strategije za promicanje sudjelovanja (razumijevanje prepreka i olakšavatelja sudjelovanja)</li> </ul> |
|--|---|---|--|---|

*Izvor: P. A. Cohen i sur: Cervical cancer. The Lancet, br. 393, 2019, str. 169–182.*

### 3.8.1. Uloga medicinske sestre/ tehničara u prevenciji i edukaciji

Medicinske sestre i tehničari igraju ključnu ulogu u prevenciji raka vrata maternice i edukaciji o HPV-u. Njihova uloga obuhvaća širok spektar aktivnosti, uključujući izravni rad s pacijentima, provođenje edukacijskih programa, sudjelovanje u probiru te pružanje podrške i savjetovanja. Medicinske sestre i tehničari su često prvi kontakt za pacijente u zdravstvenim ustanovama. Oni imaju priliku provoditi inicijalnu procjenu zdravstvenog stanja pacijenata i educirati ih o važnosti redovitog probira na HPV i rak vrata maternice.

Uloga medicinske sestre/tehničara u prevenciji obuhvaća [9]:

- Edukacija o HPV cjevivu: medicinske sestre i tehničari informiraju pacijente i njihove obitelji o važnosti cijepljenja protiv hpv-a, koje je ključna preventivna mjera. Oni objašnjavaju prednosti cjepiva, moguće nuspojave i odgovaraju na pitanja pacijenata, što pomaže u povećanju prihvaćenosti cijepljenja.
- Provođenje probira: medicinske sestre/tehničari aktivno sudjeluju u organizaciji i provođenju probira za rak vrata maternice, uključujući uzimanje uzoraka za PAP test ili HPV testiranje, osiguravaju da se probir provodi prema standardiziranim protokolima i pružaju pacijentima informacije o postupku i njegovom značaju.

Edukacija pacijenata i zajednice jedan je od ključnih aspekata uloge medicinskih sestara i tehničara u prevenciji raka vrata maternice i HPV-a. Edukacijske aktivnosti uključuju [9]:

- Informiranje o rizicima i prevenciji: medicinske sestre/tehničari pružaju informacije o rizicima povezanim s HPV-om i rakom vrata maternice, uključujući faktore rizika, simptome i značajke bolesti. Edukacija obuhvaća i informacije o metodama prevencije, kao što su sigurne seksualne prakse i redoviti probiri.
- Organiziranje edukacijskih radionica: organiziraju i provode edukacijske radionice i seminare za različite ciljne skupine, uključujući adolescente, roditelje i opću populaciju. Cilj ovih radionica je povećati svijest o važnosti prevencije i ranog otkrivanja raka vrata maternice.
- Individualno savjetovanje: medicinske sestre i tehničari pružaju individualno savjetovanje pacijentima, odgovaraju na njihova pitanja i pružaju emocionalnu podršku. Oni pomažu pacijentima razumjeti njihove rezultate probira i korake koje trebaju poduzeti ukoliko su rezultati abnormalni.

Medicinske sestre i tehničari surađuju s liječnicima, ginekolozima, epidemiolozima i drugim zdravstvenim stručnjacima kako bi osigurali koordiniranu i sveobuhvatnu skrb za pacijente, sudjeluju u planiranju i implementaciji programa probira, prateći najnovije smjernice i preporuke za prevenciju raka vrata maternice. Medicinske sestre i tehničari sudjeluju u praćenju i evaluaciji učinkovitosti programa probira i edukacije, prikupljaju i analiziraju podatke o sudjelovanju u probiru, stopama cijepljenja i ishodima liječenja, te koriste ove informacije za poboljšanje programa i pristupa pacijentima.

Istraživanja potvrđuju da medicinske sestre i tehničari igraju ključnu ulogu u podizanju svijesti o HPV-u i promicanju prihvatanja cjepiva protiv HPV-a. Njihova uključenost u edukacijske aktivnosti i direktan rad s pacijentima značajno utječe na stavove i ponašanje vezano uz cijepljenje. Ključni nalazi istraživanja:

1. Edukacija od strane medicinskih sestara povećava prihvatanje cjepiva: Studija objavljena u časopisu "Vaccine" pokazala je da edukacijski programi vođeni medicinskim sestrama značajno povećavaju prihvatanje HPV cjepiva među adolescentima i njihovim roditeljima. Informiranje pacijenata o sigurnosti i učinkovitosti cjepiva, kao i razbijanje mitova i dezinformacija, dovodi do većeg povjerenja i spremnosti na cijepljenje [47] .
2. Povećanje svijesti kroz individualno savjetovanje: Istraživanje objavljeno u "Journal of Adolescent Health" ističe da individualno savjetovanje koje pružaju medicinske sestre pozitivno utječe na informiranost i stavove roditelja o HPV cjepivu. Personalizirani pristup omogućuje detaljnije odgovaranje na pitanja i zabrinutosti, što povećava vjerojatnost da će roditelji odlučiti cijepiti svoju djecu [48] .
3. Školski programi cijepljenja: Studije su pokazale da medicinske sestre igraju ključnu ulogu u uspješnoj implementaciji školskih programa cijepljenja. Uloga medicinskih sestara u pružanju informacija, organizaciji cijepljenja i izravnoj komunikaciji s učenicima i roditeljima značajno doprinosi visokim stopama cijepljenja [49] .
4. Zajednički programi i inicijative: Prema istraživanju objavljenom u "Preventive Medicine", medicinske sestre koje rade u zajednici i sudjeluju u inicijativama za podizanje svijesti o HPV-u i njegovom cjepivu značajno doprinose povećanju stope cijepljenja. Njihova prisutnost u zajednici, edukacijski materijali koje distribuiraju i radionice koje organiziraju rezultiraju većim prihvaćanjem cjepiva [50] .
5. Povjerenje kao ključni faktor: Studija u "Journal of Cancer Education" ističe da povjerenje pacijenata u medicinske sestre i tehničare igra ključnu ulogu u prihvaćanju zdravstvenih preporuka, uključujući cijepljenje protiv HPV-a. Zdravstveni djelatnici su često prvi izvor informacija za pacijente, a njihova

stručnost i pristupačnost pomažu u izgradnji povjerenja i prihvaćanju preporučenih preventivnih mjera [51] .

Podrška koju medicinske sestre i tehničari pružaju tijekom procesa cijepljenja protiv HPV-a ima presudnu ulogu u uspješnosti programa cijepljenja. Njihova uloga uključuje edukaciju, emocionalnu podršku, logističku pomoć i praćenje nakon cijepljenja, što sve zajedno doprinosi većoj stopi prihvaćanja cjepiva i boljem zdravstvenom ishodu za pacijente.

Medicinske sestre i tehničari educiraju pacijente i njihove obitelji o važnosti cijepljenja protiv HPV-a u prevenciji raka vrata maternice i drugih HPV-povezanih bolesti.

Oni pružaju jasne i točne informacije o tome kako cjepivo djeluje, njegovoj učinkovitosti i sigurnosnom profilu. Edukacijski naponi uključuju razjašnjavanje uobičajenih zabluda i mitova o HPV cjepivu. Medicinske sestre i tehničari koriste znanstveno utemeljene informacije kako bi uklonili strahove i nesigurnosti koje pacijenti mogu imati, čime se povećava povjerenje u cjepivo. Cijepljenje, posebno kod mladih i adolescenata, može izazvati anksioznost i strah. Medicinske sestre i tehničari pružaju emocionalnu podršku kroz empatiju, smirenost i razumijevanje. Oni pomažu pacijentima da se osjećaju sigurnije i opuštenije tijekom postupka. Roditelji često trebaju dodatnu podršku i informacije kako bi se osjećali sigurnima u odluku da cijepi svoju djecu. Medicinske sestre i tehničari pružaju detaljne odgovore na pitanja roditelja, pomažući im da razumiju važnost cijepljenja i osjete se podržano u svojoj odluci. Medicinske sestre i tehničari sudjeluju u organizaciji cijepljenja, uključujući zakazivanje termina, osiguravanje dostupnosti cjepiva i pripremu potrebne dokumentacije. Njihova koordinacija olakšava proces cijepljenja i smanjuje administrativne prepreke za pacijente. Prije cijepljenja, medicinske sestre i tehničari objašnjavaju postupak, što pacijenti mogu očekivati i kako se pripremiti. Oni također provode pregled zdravstvenog stanja kako bi osigurali da je pacijent u dobrom stanju za primanje cjepiva. Nakon cijepljenja, medicinske sestre i tehničari prate pacijente radi mogućih nuspojava. Oni pružaju informacije o uobičajenim reakcijama na cjepivo i kada potražiti medicinsku pomoć, čime se osigurava sigurnost pacijenata. Nakon prvog cijepljenja, medicinske sestre i tehničari podsjećaju pacijente na potrebu za eventualnim dodatnim dozama cjepiva. Oni osiguravaju da pacijenti dovrše cijeli ciklus cijepljenja kako bi se postigla maksimalna zaštita [9].

Medicinske sestre i tehničari igraju ključnu ulogu u zdravstvenom sustavu, posebno u kontekstu prevencije raka vrata maternice i HPV-a. Njihov stručni autoritet temelji se na kombinaciji obrazovanja, praktičnog iskustva i stalnog profesionalnog razvoja. Ovaj autoritet omogućuje im da učinkovito provode edukaciju, savjetovanje i podršku pacijentima, što je ključno za uspjeh preventivnih programa. Medicinske sestre prolaze kroz opsežan obrazovni proces koji uključuje teorijsku i praktičnu obuku iz područja zdravstvene njege, anatomije, fiziologije, farmakologije i specifičnih kliničkih vještina. Kontinuirani profesionalni razvoj putem seminara, radionica i specijaliziranih tečajeva osigurava da ostanu u tijeku s najnovijim znanstvenim spoznajama i kliničkim praksama. Tijekom svoje karijere, medicinske sestre stječu bogato iskustvo u radu s pacijentima različitih dobi i zdravstvenih stanja. Ovo iskustvo omogućuje im da prepoznaju rane znakove bolesti, pruže odgovarajuće savjete i podršku te efikasno upravljaju različitim zdravstvenim situacijama. Medicinske sestre imaju ključnu ulogu u edukaciji pacijenata o važnosti prevencije HPV-a i raka vrata maternice. Oni pružaju detaljne informacije o cijepljenju protiv HPV-a, pravilnoj higijeni, sigurnim seksualnim praksama i važnosti redovitih ginekoloških pregleda. Kroz personalizirane edukacijske pristupe, sestre pomažu pacijentima da razumiju rizike i prednosti preventivnih mjera. Medicinske sestre pružaju emocionalnu i psihološku podršku pacijentima, pomažući im da se nose sa strahom i nesigurnostima vezanim za zdravstvene preglede i cijepljenje. Njihova sposobnost empatije i komunikacijske vještine igraju ključnu ulogu u motiviranju pacijenata da slijede preporučene preventivne mjere. Medicinske sestre su često zadužene za organizaciju i provođenje programa cijepljenja u zajednici. Oni osiguravaju da cjepiva budu dostupna, pravilno pohranjena i administrirana prema medicinskim standardima. Također prate raspored cijepljenja i osiguravaju da pacijenti dovrše cijeli ciklus cijepljenja. Nakon cijepljenja, medicinske sestre prate pacijente za moguće nuspojave i pružaju upute za daljnje postupanje. Oni također sudjeluju u evaluaciji programa cijepljenja, analizirajući podatke kako bi identificirali područja za poboljšanje i osigurali da programi ispunjavaju svoje ciljeve. Medicinske sestre često surađuju s liječnicima, javnozdravstvenim stručnjacima, obrazovnim institucijama i nevladinim organizacijama kako bi koordinirale preventivne programe i osigurale sveobuhvatan pristup zdravstvenoj zaštiti. Njihov stručni autoritet i iskustvo čine ih ključnim partnerima u tim timovima. Svojim znanjem i iskustvom, medicinske sestre mogu aktivno sudjelovati u zagovaranju politika koje podržavaju prevenciju raka vrata maternice i HPV-a. Oni mogu

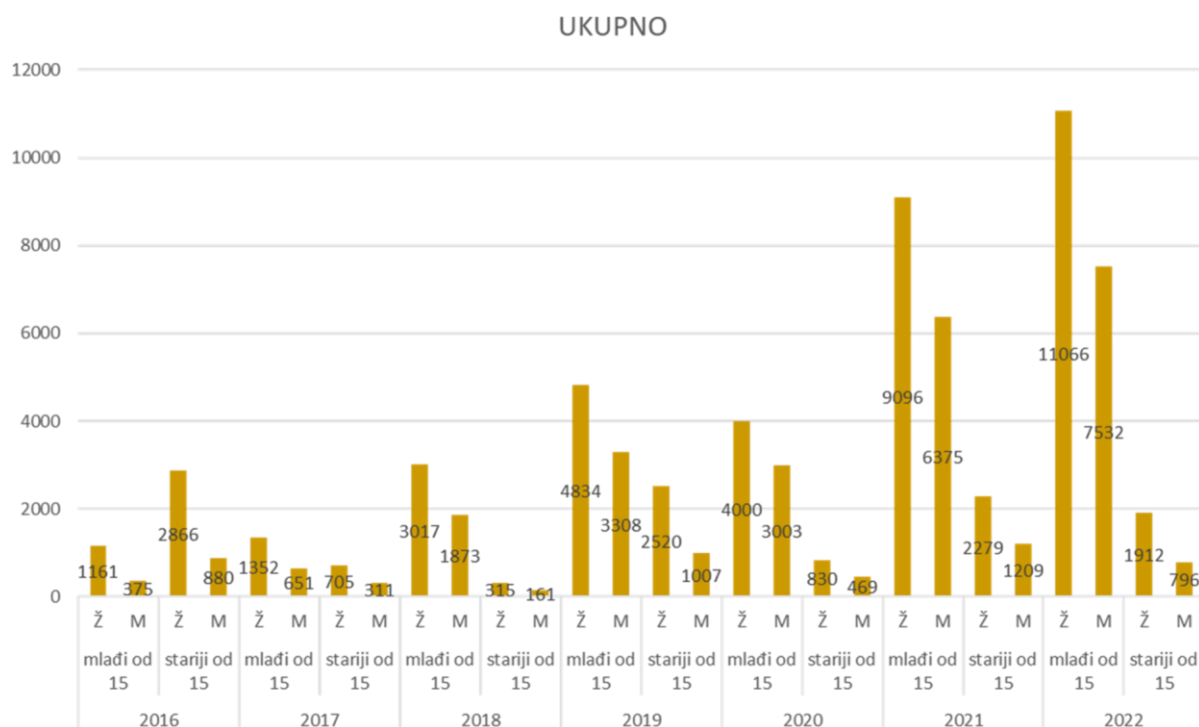
doprinijeti razvoju smjernica, protokola i strategija koje poboljšavaju zdravstvene ishode u zajednici [52].

Školske medicinske sestre, kao vitalni članovi tima zdravstvenih stručnjaka, igraju ključnu ulogu u edukaciji i promicanju zdravlja među učenicima. Njihova prisutnost u školama pruža jedinstvenu priliku za rano djelovanje u prevenciji HPV-a i raka vrata maternice kroz različite edukativne i zdravstvene aktivnosti. Školske medicinske sestre pružaju točne i sveobuhvatne informacije o HPV-u, načinu prijenosa, rizicima i povezanosti s rakom vrata maternice. Organiziraju predavanja, radionice i distribuciju edukativnih materijala kako bi povećale svijest među učenicima i njihovim roditeljima. Suradnjom s nastavnicima, školske medicinske sestre mogu integrirati informacije o HPV-u i prevenciji raka vrata maternice u nastavni plan i program. Ovo uključuje uključivanje tema vezanih uz seksualno zdravlje, higijenu i prevenciju bolesti u predmete poput biologije i zdravstvenog odgoja. Školske medicinske sestre koordiniraju i provode kampanje cijepljenja protiv HPV-a unutar škola. Ovo uključuje zakazivanje termina, informiranje roditelja i učenika o važnosti cjepiva te organiziranje logistike potrebne za uspješno provođenje cijepljenja. Pružaju individualno savjetovanje učenicima i roditeljima koji imaju pitanja ili zabrinutosti u vezi s cijepljenjem. Kroz razgovore, školske medicinske sestre objašnjavaju prednosti cijepljenja, rješavaju strahove i pomažu u donošenju informiranih odluka. Nakon cijepljenja, školske medicinske sestre prate učenike radi mogućih nuspojava te pružaju upute o tome kako postupiti u slučaju da se one pojave. Osiguravaju da učenici i roditelji znaju prepoznati normalne reakcije na cjepivo i kada potražiti dodatnu medicinsku pomoć. Redovito prate zdravstveno stanje učenika kroz školske godine, osiguravajući da su svi potrebni zdravstveni pregledi i cijepljenja pravodobno provedeni.

Time doprinose općem zdravstvenom stanju školske populacije. Aktivno surađuju s roditeljima kako bi osigurale da su svi informirani o važnosti prevencije HPV-a i raka vrata maternice. Organiziraju roditeljske sastanke, šalju informativne biltene i pružaju dodatne resurse za obrazovanje. Školske medicinske sestre surađuju s lokalnim zdravstvenim ustanovama i javnozdravstvenim službama kako bi osigurale resurse i podršku za provođenje cijepljenja i edukativnih programa. Ova suradnja omogućuje koordiniran pristup u promociji zdravlja i prevenciji bolesti [50].

### 3.9. Nacionalni preventivni program ranog otkrivanja raka vrata maternice

Počevši od školske godine 2015./2016., svim učenicima osmih razreda osnovnih škola diljem Republike Hrvatske omogućeno je dobrovoljno i besplatno cijepljenje. Ova inicijativa ima za cilj cijepljenje prije stupanja u spolni život, pružajući zaštitu od HPV infekcije. Od 2019. godine, cijepljenje je prošireno na sve osobe nakon osmog razreda, do 25. godine starosti, besplatno, pod uvjetom raspoloživosti cjepiva. Cjepivo je odobreno za primjenu kod osoba starijih od 9 godina, ali se, na zahtjev pojedinca, može osigurati cijepljenje i prije dobi od 14 ili 15 godina. U proteklim godinama, broj cijepljene djece i mladih značajno je porastao. Primjerice, dok je 2016. godine prvu dozu cjepiva primilo 5.282 djece i mladih, broj cijepljenih prvom dozom narastao je na 21.306 u 2022. godini (slika 3.9.1.) [53]



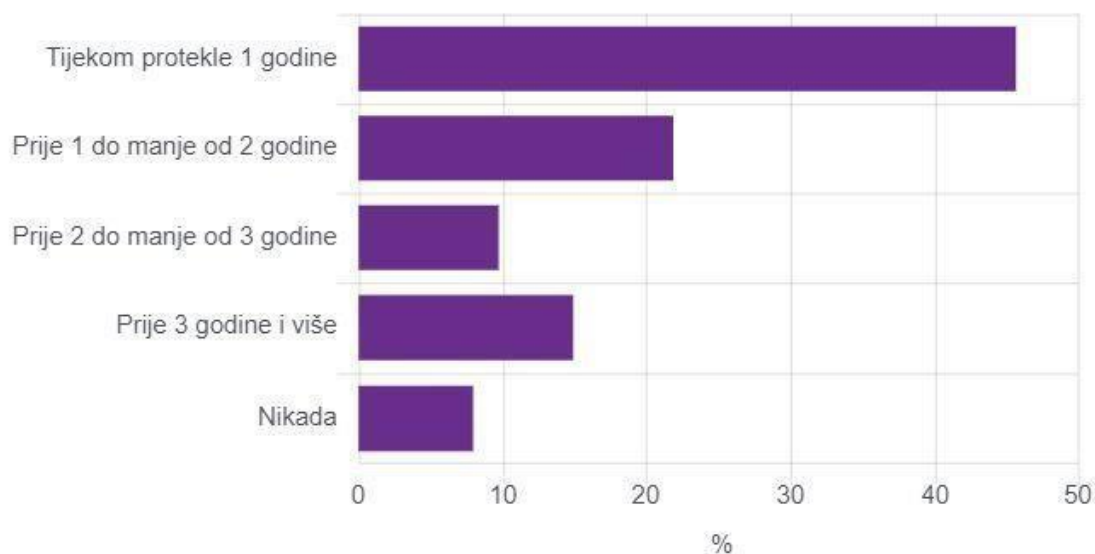
Slika 3.3.1.1. Ukupne doze cjepiva protiv HPV-a primijenjene u Hrvatskoj za učenike osnovnih škola, srednjih škola i studenti.

Izvor: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/cijepljenje-protiv-humanog-papiloma-virusa-hpv/>, dostupno 28.05.2024.



Nacionalni preventivni program (NPP) za rani screening raka vrata maternice u Hrvatskoj obuhvaća sve žene u dobi od 25 do 64 godine i uveden je od 2010. godine. Temelji se na konvencionalnom citološkom testiranju, poznatom kao Papa test. Trenutno se provodi prva faza reorganizacije NPP-a na regionalnoj razini, specifično u Virovitičko-podravskoj županiji, kao pilot-projekt. Ovaj pilot-projekt, uz Papa test, uključuje i HPV testiranje za žene starije od 30 godina. Cilj ovog pilot-projekta je prikupiti potrebne podatke za daljnju izradu protokola na nacionalnoj razini. Svrha Nacionalnog programa je unaprijediti postojeći sustav probira radi smanjenja rizika od raka vrata maternice te ranog otkrivanja malignih i prekanceroznih promjena. Program ima za cilj smanjiti incidenciju novih slučajeva raka vrata maternice, smanjiti smrtnost i poboljšati kvalitetu života obuhvaćenih žena. Glavni ciljevi programa uključuju povećanje sudjelovanja žena, smanjenje incidencije invazivnog raka vrata maternice za 60%, smanjenje smrtnosti za 80% unutar ciljane skupine žena tijekom deset godina provedbe programa te smanjenje neorganiziranog probira. Dodatne mete u Nacionalnom preventivnom programu za rani screening raka vrata maternice uključuju procjenu rezultata programa kako bi se unaprijedio odaziv žena na testiranje te povećala svijest javnosti o važnosti preventivnih pregleda za rano otkrivanje raka [54].

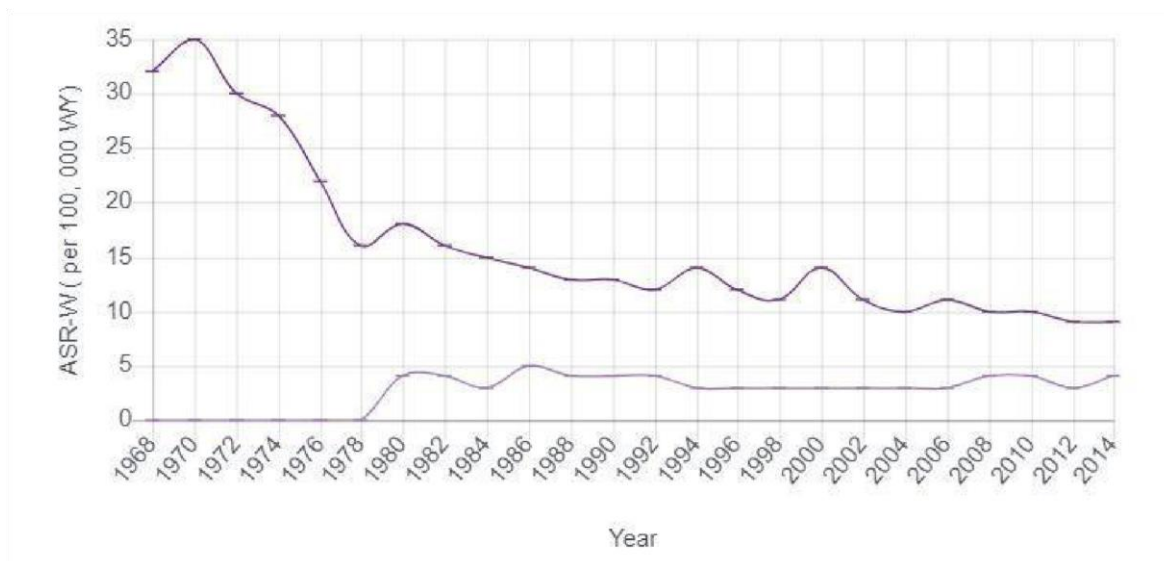
Prvim ciklusom Nacionalnog preventivnog programa (NPP-a) postignut je značajan napredak, pri čemu je 77% žena u dobi od 20 do 64 godine obavilo Papa test tijekom tri godine. Nadalje, zabilježen je najveći udio žena koje su obavile Papa test u posljednjih godinu dana, što jasno pokazuje pozitivan trend u sudjelovanju u probiru raka vrata maternice. Ovi rezultati svjedoče o uspješnosti prvog ciklusa NPP-a u poticanju žena na redovito sudjelovanje u preventivnim pregledima, pružajući nadu u daljnje poboljšanje zdravstvene svijesti i praksi u ciljanoj populaciji ( slika 3.3.2.).



Slika 3.3.2. Prosječno obavljanje Papa testa

Izvor: <https://necurak.hzjz.hr/o-programu/rezultati/>, dostupno 18.05.2024.

Žene s višim stupnjem obrazovanja, većim prihodima i iz urbanih sredina imaju tendenciju češćeg obavljanja Papa testa, što ukazuje na utjecaj sociodemografskih čimbenika na sudjelovanje u probiru raka vrata maternice. Od 1968. godine, kada je Hrvatska započela s posebnim pregledima za otkrivanje ovog raka, bilježi se kontinuirano smanjenje broja oboljelih žena, što je pozitivan trend. Međutim, od 2014. godine, unatoč manjem broju novih slučajeva raka vrata maternice, broj umrlih žena od ove bolesti ostao je relativno stabilan. Iako je smrtnost od raka vrata maternice smanjena tijekom godina, ta brojka nije se znatno promijenila posljednjih dvadeset godina. Ovi podaci ukazuju na potrebu daljnjih napora u prevenciji, probiru i liječenju ove bolesti kako bi se dalje smanjila incidencija i smrtnost povezana s rakom vrata maternice (Slika 3.3.3.).



Slika 3.3.3. Prosječno obavljanje Papa testa

Izvor: <https://necurak.hzjz.hr/o-programu/rezultati/>, dostupno 18.05.2024.

### 3.9.1. Uloga patronažne sestre u provedbi nacionalnih programa

Uloga patronažne sestre u provedbi nacionalnih programa prevencije i zdravstvene skrbi obuhvaća niz ključnih aktivnosti koje pridonose uspješnosti i učinkovitosti tih programa.

Patronažne sestre su ključni izvor znanja i informacija o prevenciji bolesti i očuvanju zdravlja. Njihova uloga uključuje edukaciju pojedinaca o važnosti redovitih preventivnih pregleda, kao i promicanje svijesti o dostupnim nacionalnim programima probira. Kroz individualne savjete i grupne edukativne sesije, patronažne sestre pružaju informacije o specifičnim aspektima zdravlja, rizicima i koristima sudjelovanja u programima probira.

Aktivno sudjelovanje patronažnih sestara u podizanju svijesti o važnosti prevencije bolesti ključno je za poticanje sudjelovanja u nacionalnim programima probira. Osim što informiraju pojedince o dostupnim programima, patronažne sestre identificiraju i adresiraju faktore koji mogu utjecati na sudjelovanje, poput kulturnih, socijalnih i ekonomskih barijera. Njihova uloga u zajednici omogućuje im da prilagode poruke i pristupe kako bi bile relevantne i pristupačne širokom spektru ljudi.

Patronažne sestre pružaju kontinuiranu podršku i pratnju osobama koje sudjeluju u programima probira. Ovo uključuje osiguravanje razumijevanja i suradnje pacijenata, poticanje redovitog sudjelovanja u pregledima te pružanje emocionalne podrške i informacija o daljnjim koracima nakon pregleda. Kroz individualizirani pristup, patronažne sestre identificiraju potrebe i brige pacijenata te ih osnažuju da aktivno sudjeluju u brizi o vlastitom zdravlju.

Patronažne sestre su ključni članovi multidisciplinarnih timova koji se bave prevencijom i zdravstvenom skrbi. Suradnja s ostalim zdravstvenim radnicima, poput liječnika opće prakse, ginekologa, epidemiologa i drugih specijalista, omogućuje holistički pristup pacijentima. Kroz razmjenu informacija i suradnju u donošenju odluka, patronažne sestre doprinose koordiniranom i integriranom pristupu skrbi te osiguravaju kontinuitet i kvalitetu zdravstvenih usluga.

Patronažne sestre imaju ključnu ulogu u praćenju rezultata programa probira i izvješćivanju o učinkovitosti i uspješnosti provedbe. Kroz sustavno bilježenje podataka o sudjelovanju u probiru, rezultatima testiranja i praćenju pacijenata, patronažne sestre pružaju važne informacije za evaluaciju programa i identifikaciju područja za poboljšanje. Njihov doprinos u izvješćivanju omogućuje informirane odluke i planiranje budućih aktivnosti i intervencija u cilju unaprjeđenja zdravstvene skrbi i prevencije bolesti.

## 4. Metode sustavnog pregleda novije literature

Za izradu ovog diplomskog rada korišten je sustavni pregled znanstvenih baza podataka; citatnih i baza podataka s cjelovitim tekstom. Pretražene su baze podataka PubMed, Scopus, Medline, Web of Science i Cochrane knjižnica.

Ključne riječi za sustavnu pretragu na hrvatskom jeziku su bile: prevalencija, HPV infekcija, rak vrata maternice

Ključne riječi na engleskom jeziku su bile: *prevalence, HPV infection, cervical cancer*.

Pregledane su studije novijeg datuma od 2010.-2020. koje su istraživale učestalost HPV infekcije kod pacijentica s cervikalnim rakom.

## 5. Spoznaje iz sustavnog pregleda novije literature

Chinchai i sur. proveli su 2012. studiju o prevalenciji HPV genotipa u raku vrata maternice na 155 uzoraka. Genotipovi HPV-a određeni su kombiniranom primjenom linijske sonde (INNO-LiPA) i metode DNA čipa. Od ukupne prevalencije HPV-a u ispitivanoj skupini, 83,2% i 11,6% slučajeva imalo je infekciju jednim odnosno višestrukim genotipom, ukupno 96,1% slučajeva imalo je HPV infekciju. Najzastupljeniji genotipovi bili su HPV 16 (51%), zatim HPV 18 (20%), HPV 52 (10,3%), HPV 58 (5,8%) i HPV 33 (4,5%). Svi HPV genotipovi pronađeni u ovoj studiji mogu se klasificirati kao 13 visokorizičnih HPV-a, 2 niskorizična HPV-a i 2 dodatna tipa. Od uzoraka, 94,8% imalo je barem jednu infekciju visokorizičnim HPV genotipom. Zaključili su da što se tiče potencijalnih prednosti komercijalno dostupnih profilaktičkih cjepiva za sprječavanje infekcije HPV-om u Tajlandu, oba cjepiva (bivalentna i četverovalentna) mogu zaštititi od raka vrata maternice povezanog s HPV-om u samo približno 71%. Stoga su programi probira kao što su rutinski Pap test, citologija i detekcija HPV DNA i dalje bitni za prevenciju raka vrata maternice. Štoviše, buduće generacije cjepiva protiv HPV-a trebale bi uključivati i druge najčešće genotipove i smanjiti teške nuspojave prijavljene u ovom trenutku [55].

Pirog i sur. 2014. proveli su studiju o prevalenciji HPV-a i genotipovima u različitim histološkim podtipovima cervikalnog adenokarcinoma. Korišteni su uzorci iz cijelog svijeta, ispitano ih je 682. Detekcija HPV DNA i genotipizacija provedena je pomoću sustava SPF-10/DEIA/LiPA 25 (verzija 1). Klasični cervikalni adenokarcinom činio je 83,1% slučajeva, dok su rijetke histološke varijante pojedinačno činile nekoliko postotaka slučajeva. HPV pozitivnost značajno je varirala između različitih histoloških podtipova tumora. Klasični cervikalni adenokarcinom pokazao je visoku HPV pozitivnost (71,8%), dok su ostali tipovi adenokarcinoma imali značajno nižu prevalenciju HPV-a (endometrioidni 27,3%, serozni 25%, svijetle stanice 20%, nespecificirano 13,9%, i minimalna devijacija 8,3%). Ukupno je 91,8% HPV-pozitivnih tumora pokazalo prisutnost jednog virusnog tipa, au 7% slučajeva otkriveno je više virusnih tipova. Tri genotipa HPV-a, HPV 16, 18 i 45, dominirala su u svim adenokarcinomima i zajedno činili 94,1% HPV-pozitivnih tumora. HPV16 bio je najčešći i pronađen u 50,9% HPV-pozitivnih slučajeva, zatim HPV18 (31,6%) i HPV45 (11,6%). Prevalencija HPV-a varirala je ovisno

o geografskoj regiji, dobi pacijenta i vremenu pohranjivanja uzorka. Tumori starijih pacijenata i uzorci tumora s duljim vremenom skladištenja pokazali su nižu prevalenciju HPV-a. Rezultati pokazuju da cjepiva protiv HPV-a mogu spriječiti do 82,5% i do 95,3% (9-valentno cjepivo) HPV-pozitivnih cervikalnih adenokarcinoma, uglavnom klasičnog tipa. HPV testiranje i cijepljenje neće pružiti punu pokrivenost za vrlo mali podskup klasičnih adenokarcinoma i većinu rijetkih varijanti tumora kao što su svijetle stanice, serozni, endometrioidni i minimalna devijacija [56].

Du. i sur. 2011. proveli su studiju o prevalenciji HPV tipova u raku vrata maternice u razdoblju od 2003.-2008. prije javnog programa cijepljenja u Stockholmu u Švedskoj. 154 uzoraka je testirano Luminex Multiplexom na 24 različita tipa HPV-a, uključujući 15 visokorizičnih, tri pretpostavljena HR i šest niskorizičnih tipova. Pronašli visoku prevalenciju HPV-a s 92,9% u svim slučajevima raka grlića maternice, odnosno 93,3% i 91,4% u karcinomu skvamoznih stanica i adenokarcinomu. Svi HPV pozitivni slučajevi nosili su viskorizične tipove, bilo same ili kao višestruke infekcije. Većina (85,1%) je bila pozitivna na samo jedan HPV tip, ostavljajući 7,8% uzoraka pozitivnih na više od jednog HPV tipa. HPV 16 i 18 su dominirali pokrivajući 58,4% i 18,8% uzoraka. Međutim, HPV 16 i 18 pojavili su se zajedno u pet slučajeva, tako da su HPV 16 i/ili HPV 18 činili 74,0% svih uzoraka. HPV33, 31 i 45 su nakon toga slijedili u prevalenciji čineći 4,5%, 3,2% odnosno 3,2% uzoraka, pokrivajući zajedno 11,0% slučajeva. Ostali analizirani tipovi HRHPV (uključujući HPV52) ravnomjerno su raspoređeni u otprilike jedan do četiri slučaja, s iznimkom HPV58, koji uopće nije detektiran. Uzimajući u obzir sve infekcije tipovima HPV-a (HPV16, 18, 31, 33, 45 i 52) koje potencijalno mogu biti pokrivena sadašnjim cjepivima protiv HPV-a, one su činile 82,5% slučajeva. Zaključen je da bi javno cijepljenje protiv HPV-a moglo potencijalno spriječiti veliki udio pregledanih tumora, naglašavajući hitnost pokretanja cijepljenja protiv HPV-a [57].

Obeid i sur., 2020. su proveli sistematski pregled o epidemiologiji HPV-a u populacijama s normalnom ili abnormalnom cervikalnom citologijom ili rakom vrata maternice na Bliskom istoku i u Sjevernoj Africi. Za ovaj pregled korišteni su samo rezultati populacije s rakom vrata maternice. Za populaciju oboljelih od raka vrata maternice, objedinjena stopa prevalencije HPV-a bila je 94,1%. Tri genotipa HPV-a, HPVovi 16, 18 i 45, dominirali su u svim adenokarcinomima i zajedno činili 94,1% HPV-pozitivnih tumora. HPV 16 bio je

najčešći i pronađen je u 50,9% HPV pozitivnih slučajeva, zatim HPV 18 (31,6%) i HPV 45 (11,6%). Ostali tipovi HPV-a uključujući HPV31, 51, 59, 33, 35, 6, 30, 39, 53, 68 ili 73 pronađeni su u nižim udjelima i osim jednog slučaja HPV30 identificiranog u adenokarcinomima koji nisu drugačije specifičirani, svi ovi drugi tipovi HPV-a bili su otkriveni u klasičnom histološkom podtipu [58].

Li. I sur. 2010. proveli su meta analizu distribucije HPV tipova u 30848 slučajeva invazivnog raka vrata maternice. od 1990. do 2010., uključujući ukupno 243 studije i 30848. Prihvaćeno je 30357 slučajeva povezanih s HPV16 i/ili 18 (HPV16/18) bio je između 70 i 76% u svim regijama svijeta osim u Aziji. U zapadnoj/srednjoj Aziji 82% ICC-a bilo je povezano s HPV16/18 u usporedbi sa samo 68% u istočnoj Aziji. 12 najčešćih tipova HPV-a identificiranih, prema padajućoj prevalenciji, bili su HPV16 (57%), 18 (16%), 58, 33, 45, 31, 52, 35, 59, 39, 51 i 56. Ukupno je detektirano 89,9% HPV tipova u svim slučajevima, od čega 56,6% HPV 16, te 16% HPV 18. Ova meta-analiza sveobuhvatno je opisala trenutne stope prevalencije HPV-a u regiji i otkrila da su stope nastavile rasti s vremenom, posebno u afričkim regijama. Osmišljavanje personaliziranih programa podizanja svijesti i cijepljenja koji poštuju različite kulturne i vjerske vrijednosti ostaje glavni izazov u prevenciji raka vrata maternice u regiji [59].

Kantathavorn i sur., 2014. proveeli su studiju o prevalenciji HPV genotipova kod pacijenata s rakom vrata maternice u Bangkoku u Tajlandu. Od 113 pacijenata, prosječna dob bila je 53,9 godina s rasponom od 26-77 godina. HPV infekcija otkrivena je u 108/113 slučajeva (95,6%). Devedeset i tri slučaja (86,1%) bile su pojedinačne infekcije, a 15 slučajeva (13,9%) višestruke infekcije. HPV16 i HPV18 bili su najčešći podtipovi, otkriveni u 51 slučaju (45,1%), odnosno 20 slučajeva (17,7%). HPV58, HPV52, HPV33, HPV45, HPV56 i HPV31 pronađeni su u 9 (8,0%), 8 (7,1%), 6 (5,3%), 3 (2,7%), 3 (2,7%) i 2 (1,8%) pacijenata. Distribucija genotipova HPV-a u bolesnika s rakom vrata maternice u ovoj se studiji neznatno razlikovala od svjetskih podataka. Otkrivena je niža prevalencija HPV16/18 i veća učestalost HPV52 i HPV58. Trenutno dostupna HPV cjepiva protiv HPV16/18 potencijalno sprječavaju približno 62,8 % slučajeva. Sljedeća generacija HPV cjepiva, 9-valentno (6/11/16/18/31/33/45/52/58), može biti potrebno za učinkovitu prevenciju 99/113 (87,6%) tajlandskih pacijenata s rakom vrata maternice [60].



## 5.1. Sustavni pregled literature

Uloga HPV infekcije u nastanku karcinoma vrata maternice u istraživanjima prikazana je u tablici 5.1.1.

*Tablica 5.1.1. Uloga HPV infekcije u nastanku karcinoma vrata maternice – sustavni pregled*

| <b>AUTOR I NAZIV<br/>ČLANKA</b>   | <b>ČASOPIS I<br/>GODINA<br/>IZDAVANJA</b>             | <b>Broj<br/>ispitanih<br/>uzoraka</b> | <b>Tip HPV-a u<br/>nastanku<br/>karcinoma vrata<br/>maternice</b>                | <b>Udio<br/>slučajeva<br/>s HPV<br/>infekcijom</b> |
|---|---|---------------------------------------|--|--|
| 1. Chinchai, T., et. al.<br>Prevalence of Human Papillomavirus Genotypes in Cervical Cancer [55]  | International Journal of Gynecological Cancer<br>2012 | 155                                   | HPV 16 (51%)<br>HPV 18 (20%)<br>HPV 52 (10.3%)<br>HPV 58 (5.8%)<br>HPV 33 (4.5%) | 96.1%  |
| 2. Pirog, E.C., et. al.<br>HPV prevalence and genotypes in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma, a worldwide analysis of 760 cases [56] | Modern Pathology, 2014                                | 682                                   | HPV 16 (50.9%)<br>HPV 18 (31.6%)<br>HPV 45 (11.6%).                              | 94.1%  |

|  |   |             |   |               |
|--|---|-------------|---|---------------|
| <p>3. Du, J., et. al.<br/>Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) types in cervical cancer 2003–2008 in Stockholm, Sweden, before public HPV vaccination [57]</p>   | <p>Acta Oncologica<br/>2011</p>                                     | <p>154</p>  | <p>HPV 16 (58,4%)<br/>HPV 18 (18,8%)</p>                    | <p>92.9%</p>  |
| <p>4. Obeid, D.A., et.al.,<br/>Human papillomavirus epidemiology in populations with normal or abnormal cervical cytology or cervical cancer in the Middle East and North Africa: A systematic review and meta-analysis [58]</p> | <p>Elsevier<br/>Journal of Infection and Public Health<br/>2020</p> | <p>6014</p> | <p>HPV 16 (50,9%)<br/>HPV 18 (31,6%)<br/>HPV 45 (11,6%)</p> | <p>94,1%.</p> |

|  |  |              |  |              |
|--|--|--------------|--|--------------|
| <p>5. Li, N., et. al.<br/>Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication [59]</p> | <p>International Journal of Cancer,<br/>2010</p> | <p>30357</p> | <p>HPV 16 (56,6%)<br/>HPV 18 (16%)</p>                                     | <p>89,9%</p> |
| <p>6. Kantathavorn, N et. al.<br/>HPV prevalence and genotypic distribution in patients with cervical cancer in Bangkok, Thailand [60]</p>   | <p>Journal of Clinical Oncology<br/>2014</p>     | <p>113</p>   | <p>HPV 16 (45,1%)<br/>HPV 18 (17,7%)<br/>HPV 58 (8%)<br/>HPV 52 (7,1%)</p> | <p>95,6%</p> |

Izvor: izrada autora

## 9. Zaključak

HPV predstavlja ključan faktor u razvoju raka vrata maternice, s visokorizičnim tipovima HPV-a 16 i 18 dominirajući u većini slučajeva. Epidemiološka istraživanja jasno ukazuju na globalnu prevalenciju HPV infekcija, ističući ga kao jednu od najčešćih spolno prenosivih infekcija u svijetu. Važno je istaknuti da su ponašanja povezana sa seksualnom aktivnošću glavni faktori rizika za infekciju HPV-om, naglašavajući potrebu za promicanjem svijesti o sigurnom seksualnom ponašanju i važnosti redovitih preventivnih pregleda.

Dijagnostika HPV infekcije, posebno kod žena, često uključuje Pap test ili HPV testiranje tijekom rutinskog ginekološkog pregleda. Iako većina HPV infekcija spontano nestaje unutar dvije godine, manji postotak inficiranih osoba izložen je riziku progresije u malignu bolest, posebno kada su prisutni visokorizični tipovi virusa. Liječenje HPV infekcije je ograničeno, budući da većina pacijenata spontano izliječi infekciju, ali istovremeno je važno pratiti pacijente s persistentnom infekcijom kako bi se spriječio razvoj prekanceroznih lezija i raka.

Prevenција HPV infekcije cijepljenjem predstavlja ključnu strategiju u borbi protiv raka vrata maternice. Cijepljenje pruža zaštitu od najčešćih visokorizičnih tipova HPV-a, s visokom učinkovitošću u sprječavanju prekanceroznih lezija uzrokovanih HPV tipovima 16 i 18. Uz cijepljenje, redoviti probir, poput Pap testa, ostaje važan u ranom otkrivanju prekanceroznih stanja i raka vrata maternice.

Zaključno, uloga medicinske sestre u prevenciji i edukaciji o raku vrata maternice i HPV infekciji je neizostavna i dragocjena. Kroz svoj rad, medicinske sestre pružaju ključne informacije o važnosti redovitih preventivnih pregleda i dostupnim metodama prevencije, potičući žene na sudjelovanje u nacionalnim programima probira. Njihova uloga seže od pružanja individualnih savjeta i podrške, preko organizacije grupnih edukacija, do aktivnog sudjelovanja u javnim kampanjama koje podižu svijest o raku vrata maternice i važnosti cijepljenja protiv HPV-a.

Posebno važna je uloga medicinskih sestara u provedbi Nacionalnog preventivnog programa ranog otkrivanja raka vrata maternice. Kao ključni članovi zdravstvenog tima, patronažne sestre imaju značajnu ulogu u educiranju žena o važnosti sudjelovanja u

probiru, pružanju podrške za redovite preventivne preglede te praćenju rezultata i osiguranju kontinuirane skrbi.

Kroz sve ove aktivnosti, medicinske sestre ne samo da pružaju konkretne zdravstvene usluge, već igraju i ulogu zagovornika zdravlja, potičući žene na proaktivno brigu o vlastitom zdravlju i osnažujući ih da preuzmu kontrolu nad svojim životima. Njihova predanost, stručnost i empatija ključni su faktori u ostvarivanju ciljeva prevencije i ranog otkrivanja raka vrata maternice te poboljšanja zdravlja i kvalitete života žena diljem svijeta.

Ukupno gledano, uloga HPV-a u raku vrata maternice je kompleksna i multidisciplinarna, zahtijevajući integrirani pristup u prevenciji, dijagnostici i liječenju. Edukacija, svijest javnosti i pravovremeni probir ostaju ključni u smanjenju incidencije i smrtnosti od ove bolesti, istovremeno pružajući nadu u daljnje poboljšanje zdravlja žena širom svijeta.

## 10. Literatura

- [1] D.M. Holman, V. Benard, K.B. Roland, M. Watson, N. Liddon, S. Stokley: Barriers to human papillomavirus vaccination among US adolescents: a systematic review of the literature, *JAMA Pediatrics*, br. 168, siječanj 2014, str. 76-82.
- [2] N.T. Brewer, K.I. Fazekas: Predictors of HPV vaccine acceptability: a theoryinformed, systematic review, *Preventive Medicine*, br. 45, kolovoz 2007, str. 107114.
- [3] S. de Sanjosé, M. Diaz, X. Castellsagué, G. Clifford, L. Bruni, N. Muñoz, et al.: Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis, *Lancet Infect Dis*, br. 7, srpanj 2007, str. 453-459.
- [4] H.W. Chesson, E.F. Dunne, S. Hariri, L.E. Markowitz: The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States, *Sex Transm Dis*, 2014;41:660-664.
- [5] A. Petca, A. Borislavski, M.E. Zvanca, R.C. Petca, F. Sandru, M.C. Dumitrascu: Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review), *Exp Ther Med*, 2020;20(6):186.
- [6] <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>, dostupno 27.05.2024.
- [7] <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XEX.pdf>, dostupno 27.05.2024.
- [8] <https://necurak.hzjz.hr/>, dostupno 27.05.2024.
- [9] V. Johnson-Mallard, T.L. Thomas, E.A. Kostas-Polston, M. Barta, C.A. Lengacher, D. Rivers: The nurse's role in preventing cervical cancer: a cultural framework, *Am Nurse Today*, br 7, srpanj, str. 1-10.
- [10] L. Luria, G. Cardoza-Favarato: Human Papillomavirus. StatPearls Publishing, Treasure Island, 2023.
- [11] A.C. Rodríguez, R. Burk, R. Herrero, A. Hildesheim, C. Bratti, M.E. Sherman, et al.: Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections, *J Natl Cancer Inst*, br. 100, 2008, str. 513517.
- [12] L. Bruni, G. Albero, J. Rowley, L. Alemany, M. Arbyn, A.R. Giuliano, et al.: Global and regional estimates of genital human papillomavirus prevalence

- among men: a systematic review and meta-analysis, *Lancet Glob Health*, br. 11, rujan 2023.
- [13] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirusand-cancer>, dostupno 20.05.2024.
- [14] <https://ordinacija.vecernji.hr/zdravlje/hrvati-i-spolne-bolesti-evohttps://ordinacija.vecernji.hr/zdravlje/hrvati-i-spolne-bolesti-evo-svih-statistika/svihstatistika/>, dostupno 20.05.2024.
- [15] <https://farmaceut.org/wp-content/uploads/2020/01/Objava-zahhttps://farmaceut.org/wp-content/uploads/2020/01/Objava-za-medije-MedTalk-1.pdfmedijeMedTalk-1.pdf>, dostupno 20.05.2024.
- [16] I. Sabol i sur.: Cervical HPV type-specific pre-vaccination prevalence and age distribution in Croatia, *PLoS ONE*, br. 12, srpanj 2017.
- [17] C. Chelimo i sur.: Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer, *Lancet*, 2012.
- [18] R.L. Winer i sur.: Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students, *Am J Epidemiol*, br. 157, 2003, str. 218-26.
- [19] N.D. Christensen: HPV disease transmission protection and control, *Microbial Cell (Graz, Austria)*, br. 9, ožujak 2016, str. 476-490.
- [20] G.Y. Ho i sur.: Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women, *N Engl J Med*, br. 338, srpanj 1998, str. 423-428.
- [21] G. von Krogh i sur.: European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts, *Sex Transm Infect*, br. 76, ožujak 2000, str. 162-168.
- [22] D. Lulić: Prisutnost čimbenika rizika za HPV infekciju kod adolescentica u Osijeku i Vukovaru. *Sestrinski glasnik*, br. 15, siječanj 2010, str. 68-75.
- [23] J.K. Hathaway: HPV: diagnosis, prevention, and treatment. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, br. 55, ožujak 2012, str. 671-680.
- [24] <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5901a5.htm>, dostupno 27.05.2024.
- [25] S. M. Garland i sur.: Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent

vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases, N Engl J Med, br.

356, 2007, str. 1928-1943.

- [26] FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med, 356, 2007, str. 1915-1927.
- [27] J. Paavonen i sur.: HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women, Lancet, br. 374, 2009, str. 301314.
- [28] F.L. Kitchen, C.M. Cox: Papanicolaou Smear, Treasure Island, StatPearls Publishing; 2024.
- [29] J. M. Walboomers i sur.: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide, J Pathol, br. 189, 1999, str. 12-19.
- [30] G.M. Clifford, J.S. Smith, M. Plummer, N. Muñoz, S. Franceschi: Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a metaanalysis, Br J Cancer, br. 88, 2003, str. 63-73.
- [31] IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Human Papillomaviruses, Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2007.
- [32] R. Herrero i sur.: Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study, J Natl Cancer Inst, br. 95, 2003, str. 1772-1783.
- [33] G. Juckett, H. Hartman-Adams: Human Papillomavirus: Clinical Manifestations and Prevention, Am Fam Physician, br. 82, listopad 2010, str. 1209-1214.
- [34] M. Almonte i sur.: Risk factors for human papillomavirus exposure and cofactors for cervical cancer in Latin America and the Caribbean, Vaccine, br.19, kolovoz 2008, str. 26.



- [35] E. Deligeoroglou i sur.: HPV infection: Immunological aspects and their utility in future therapy, *Infect Dis Obstet Gynecol*, br. 2013, 2013, str. 540850.
- [36] J.S. Smith i sur.: Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesion: A meta-analysis update, *Int J Cancer*, br. 121, 2007, str. 621-632.
- [37] F. Guida i sur.: Global and regional estimates of orphans attributed to maternal cancer mortality in 2020, *Nat Med*, br. 28, 2022, str. 2563-2572.
- [38] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>, dostupno 27.05.2024.
- [39] J.R. Fowler i sur.: *Cervical Cancer*, Treasure Island, StatPearls Publishing, 2024.
- [40] P. Tsikouras i sur.: Cervical cancer: screening, diagnosis and staging, *JBUON*, br. 21, veljača 2016, str. 320-325.
- [41] N. Bhatla i sur.: Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri, *Int J Gynecol Obstet*, br. 145, 2019, str. 129-135.
- [42] P.A. Cohen, A. Jhingran, A. Oaknin, L. Denny: Cervical cancer, *Lancet*, br. 393, 2019, str. 169-182.
- [43] G. Ferrandina i sur.: Quality of life and emotional distress in early stage and locally advanced cervical cancer patients: a prospective, longitudinal study, *Gynecol Oncol*, br. 124, 2012, str. 389-394.
- [44] K.S. Pfaendler, L. Wenzel, M.B. Mechanic, K.R. Penner: Cervical Cancer Survivorship: Long-term Quality of Life and Social Support, *Clin Ther*, br. 37, siječanj 2015.
- [45] S. Ye, J. Yang, D. Cao, J. Lang, K. Shen: A systematic review of quality of life and sexual function of patients with cervical cancer after treatment, *Int J Gynecol Cancer*, br. 24, 2014, str. 1146-1157.
- [46] <https://www.who.int/news/item/06-07-2021-new-recommendations><https://www.who.int/news/item/06-07-2021-new-recommendations-for-screening-and-treatment-to-prevent-cervical-cancer>, dostupno 4.07.2024.

- [47] E. Krokidi i sur.: The impact of health education interventions on HPV vaccination uptake, awareness, and acceptance among people under 30 years old in India: a literature review with systematic search, *Front Reprod Health*, br. 5, 2023, str. 1151179.
- [48] L.H. Abdullahi LH, B.M. Kagina BM, V.N. Ndze, G.D. Hussey C.S. , Wiysonge CS: Improving vaccination uptake among adolescents, *Cochrane Database Syst Rev*, br. 1, siječanj 2020.
- [49] P. Tsikouras i sur.: Cervical cancer: screening, diagnosis and staging, *J BUON*, br. 21, veljača 2016, str. 320-5.
- [50] V. Simonetti i sur.:The community nurse's role on the promotion of papillomavirus vaccination among young students: A study protocol, *Hum Vaccin Immunother*, br. 20, siječanj 2024, str. 2314383.
- [51] D.L. Cooper i sur.: HPV vaccine awareness and the association of trust in cancer information from physicians among males, *Vaccine*, br. 35, 2017, str. 2661-2667.
- [52] M.P. Bennett: Ethics and the HPV vaccine: considerations for school nurses, *J Sch Nurs*, br. 24, svibanj 2008, str. 275-283.
- [53] <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/cijepljenje-protiv-humanog-papilomavirusa><https://www.hzjz.hr/aktualnosti/cijepljenje-protiv-humanog-papiloma-virusa-hpv/hpv/>, dostupno 28.05.2024.
- [54] <https://necurak.hzjz.hr/o-programu/nacionalni-preventivni-programnppranog-otkrivanja-raka-vrata-maternice/>, 18.05.2024.
- [55] T. Chinchai: Prevalence of Human Papillomavirus Genotypes in Cervical Cancer, *Int J Gynecol Cancer*, br. 22, 2012, str. 1063-1068.
- [56] E.C. Pirog i sur.: HPV prevalence and genotypes in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma, a worldwide analysis of 760 cases, *Mod Pathol*, br. 27, veljača 2014, str. 1559-1567.
- [57] J. Du, A. Näsman A, J.W. Carlson, T. Ramqvist, T. Dalianis: Prevalence of

Human Papillomavirus (HPV) types in cervical cancer 2003–2008 in Stockholm, Sweden, before public HPV vaccination, *Acta Oncol*, br. 50, kolovoz 2011, str.

1215-1219.

[58] D.A. Obeid i sur.: Human papillomavirus epidemiology in populations with normal or abnormal cervical cytology or cervical cancer in the Middle East and

North Africa: A systematic review and meta-analysis, *J Infect Public Health*, br. 13, rujan 2020, str. 1304-1313

[59] N. Li, S. Franceschi, R. Howell-Jones, P.J. Snijders, G.M. Clifford: Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication, *Int J Cancer*, br.128, 2011, str. 927-935.

[60] N. Kantathavorn i sur.: HPV prevalence and genotypic distribution in patients with cervical cancer in Bangkok, Thailand, *J Clin Oncol*, br. 32, 2014.

## 11. Prilozi

UNIVERSITÄT  
SIEVER

Sveučilište  
Sjever

SVEUČILIŠTE  
SIEVER

**IZJAVA O AUTORSTVU**

Završni/diplomski/specijalistički rad isključivo je autorsko djelo studenta koji je isti izradio te student odgovara za istinitost, izvornost i ispravnost teksta rada. U radu se ne smiju koristiti dijelovi tuđih radova (knjiga, članaka, doktorskih disertacija, magistarskih radova, izvora s interneta, i drugih izvora) bez navođenja izvora i autora navedenih radova. Svi dijelovi tuđih radova moraju biti pravilno navedeni i citirani. Dijelovi tuđih radova koji nisu pravilno citirani, smatraju se plagijatom, odnosno nezakonitim prisvajanjem tuđeg znanstvenog ili stručnoga rada. Sukladno navedenom studenti su dužni potpisati izjavu o autorstvu rada.

Ja, Ivana Grčić pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor/ica diplomskog rada pod naslovom „ULOGA INFEKCIJE HUMANIM PAPILOMA VIRUSOM (HPV U NASTANKU KARCIONOMA VRATA MATERNICE“ te da u navedenom radu nisu na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova.

Student/ica:  
(*upisati ime i prezime*)

Ivana Grčić  
(vlastoručni potpis)

Sukladno članku 58., 59. i 61. Zakona o visokom obrazovanju i znanstvenoj djelatnosti završne/diplomske/specijalističke radove sveučilišta su dužna objaviti u roku od 30 dana od dana obrane na nacionalnom repozitoriju odnosno repozitoriju visokog učilišta.

Sukladno članku 111. Zakona o autorskom pravu i srodnim pravima student se ne može protiviti da se njegov završni rad stvoren na bilo kojem studiju na visokom učilištu učini dostupnim javnosti na odgovarajućoj javnoj mrežnoj bazi sveučilišne knjižnice, knjižnice sastavnice sveučilišta, knjižnice veleučilišta ili visoke škole i/ili na javnoj mrežnoj bazi završnih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice, sukladno zakonu kojim se uređuje umjetnička djelatnost i visoko obrazovanje.

## 12. Popis tablica i slika

|   |    |
|---|----|
| Slika 2.1.1. Prevalencija tipova HPV po dobnim skupinama .....  | 7  |
| Slika 2.8.2. Prirodni tijek infekcije humanim papiloma virusom (HPV) .....  | 23 |
| Slika 3.1.1. Broj oboljelih i umrlih žena od raka vrata maternice (C53) u Hrvatskoj, 2001.-2020. ....                               | 25 |
| Slika 3.3.1.1. Ukupne doze cjepiva protiv HPV-a primijenjene u Hrvatskoj za učenike osnovnih škola, srednjih škola i studenti ..... | 42 |
| Slika 3.3.2. Prosječno obavljanje Papa testa .....  | 44 |
| Slika 3.3.3. Prosječno obavljanje Papa testa .....  | 45 |
| Tablica 2.7.1. Globalna strategija SZO-a za eliminaciju raka vrata maternice .....  | 13 |
| Tablica 2.7.3.2. Podtipovi HPV-a i pridružene manifestacije .....   | 20 |
| Tablica 3.8.1. Osnovni elementi nacionalnih programa probira raka za provedbu u zemljama s niskim i srednjim prihodima .....        | 36 |
| Tablica 5.1.1. Uloga HPV infekcije u nastanku karcinoma vrata maternice – sustavni pregled .....                                    | 51 |