Epidemiologija i ekonomski trošak bolesti uzrokovanih humanim papiloma virusom (HPV)

Benčina, Boris

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:187893

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: 2024-06-18

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb
Boris Benčina

Epidemiologija i ekonomski trošak bolesti uzrokovanih humanim papilomavirusuom (HPV)

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2016.
Zahvaljcem mentoricu doc.dr.sc. Petri Turčić na stručnim prijedlozima i susretljivosti tijekom izrade diplomskog rada. Prije svega zahvaljcem bratu na pomoći, strpljivosti, te prijedlozima pri izradi ovog rada, kao i pomoći pri studiranju sa korisnim savjetima. Zahvaljcem se naročito svojoj obitelji i prijateljima koji su mi uvijek bili potpore tijekom studiranja, a zahvaljcem se i mojoj Betty koja je strpljivo provodila vrijeme uz mene, pružajući mi puno ljubavi.
Sadržaj:

1. **UVOD** ................................................................................................................................. 5
   1.1 **EPIDEMIOLOGIJA** ........................................................................................................ 7
       1.1.1 Epidemiologija karcinoma cerviksa u svijetu .......................................................... 7
       1.1.2 Epidemiologija karcinoma cerviksa u Hrvatskoj ....................................................... 9
   1.2 **ETIOLOGIJA** .................................................................................................................. 9
       1.2.1 Perzistentna infekcija onkogenim tipovima HPV-a .............................................. 9
       1.2.2 Kofaktori povezani s perzistentnom infekcijom onkogenim tipom HPV-a .......... 9
       1.2.3 Prevalencija tipova HPV-a kod prekanceroznih lezija ........................................... 11
       1.2.4 Prevalencija tipova HPV-a kod karcinoma cerviksa ................................................ 12
       1.2.5 Utjecaj prekanceroznih lezija i karcinoma cerviksa .............................................. 13
       1.2.6 HPV onkogeni i geni za supresiju ........................................................................... 13
   1.3 **PATogeneza** ................................................................................................................... 14
       1.3.1 Genom HPV-a ........................................................................................................... 14
       1.3.2 Ciklus HPV Infekcije ................................................................................................ 15
       1.3.3 Regulacija ulaska u stanični ciklus i proliferacije u nezaraženom i zaraženom .... 16
       1.3.4 Progresija do karcinoma cerviksa .......................................................................... 17
       1.3.5 Citološka i histološka terminologija (CIN I / II / III ) ........................................... 18
       1.3.6 Invazivni karcinom cervika ....................................................................................... 20
       1.3.7 Bethesda klasifikacijski sustav .................................................................................. 22
       1.3.8 Infekcija bazalnih stanica i razgradnja omotača .................................................... 23
       1.3.9 Integracija i očuvanje virusnog genoma ................................................................. 23
       1.3.10 Amplifikacija virusnog genoma ............................................................................ 24
       1.3.11 Formiranje i otpuštanje virusa ............................................................................... 24
   1.4 **KLASIFIKACIJA I PUTOVI PRIJENOSA HPV-A** ............................................................. 25
   1.5 **NISKORIŽIČNI I ONKOGENI TIPOVI** ........................................................................... 25
       1.5.1 Niskorizični tipovi .................................................................................................... 25
       1.5.2 Visokorizični ili onkogeni tipovi ............................................................................. 26
       1.5.3 Kliničke lezije povezane s HPV infekcijom ............................................................... 26
   1.6 **PROBIR I DIJAGNOZA** .................................................................................................. 29
       1.6.1 Otkrivanje i probir na HPV infekciju ....................................................................... 29
       1.6.2 Citološki probir ......................................................................................................... 30
       1.6.3 Vizualni pregled cerviksa nakon premazivanja octenom kiselinom ili Lugolovom otopinom joda ................................................................................................................. 31
       1.6.4 Testiranje na HPV ....................................................................................................... 31
1.6.5 Dijagnoza predstadija karcinoma cerviksa .......................................................... 32

2. OBRAZLOŽENJE TEME .......................................................... 33

3. MATERIJALI I METODE .......................................................... 35

4. REZULTATI I DISKUSIJA .................................................................... 37
   4.1 PREVENCIJA KARCINOMA CERVIKSA ...................................................... 38
       4.1.1 Cijepljenje ......................................................................................... 38
       4.1.2 Postupak probira na karcinom cerviksa ........................................... 41
   4.2 LIJEČENJE KARCINOMA CERVIKSA ...................................................... 43
       4.2.1 Liječenje predstadija karcinoma cerviksa ........................................ 43
       4.2.2 Liječenje karcinoma cerviksa ............................................................ 45
   4.3 TROŠKOVNI BOLESTI UZORKOVANIH HPV-om U HRVATSKOJ ........ 46
       4.3.1 Epidemiološka slika HPV infekcije u Hrvatskoj ............................. 46
       4.3.2 Troškovi oportunističkog programa probira u RH ......................... 47
       4.3.3 Troškovi liječenja karcinoma materničnog vrata ......................... 49

5. ZAKLJUČCI ......................................................................................... 50

6. LITERATURA ..................................................................................... 52

7. SAŽETAK/SUMMARY ................................................................. 60

8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD .................. 63
1. UVOD
Humani papiloma virus (HPV) je virus koji često pogađa muškarce i žene diljem svijeta. 10,4% žena diljem svijeta u svako je doba pozitivno na HPV DNA u cerviksu, 50-80% spolno aktivnih muškaraca i žena zaraze se HPV-om u nekome trenutku svoga života, a svake se godine približno 5-15% žena negativnih na HPV zarazi jednim od visokorizičnih tipova HPV-a (Jung i sur., 2004; Bosch i sur., 2008; Moscicki i sur., 1998; Brown i sur., 2005; Baseman, 2005; Franco i sur., 1999; Richardson i sur. 2003; Munoz i sur., 2004). Najveće opterećenje bolešću povezuje se s karcinomom cerviksa. Utvrđeno je da je infekcija onkogenim tipovima HPV-a nužan uzročnik ne samo karcinoma cerviksa, nego i niza drugih karcinoma (Slika 1) (De Martel i sur., 2012).

Slika 1: Druge vrste karcinoma koje uzrokuje HPV (De Martel i sur., 2012)
1.1 EPIDEMIOLOGIJA
1.1.1 Epidemiologija karcinoma cerviksa u svijetu
Danas je 2. po učestalosti u svijetu nakon karcinoma dojke i 3. po redu smrtnosti nakon raka pluća kod žena. Svake se godine diljem svijeta zabilježi približno 530 000 novih slučajeva karcinoma cerviksa. U 2008. godini je od karcinoma cerviksa umrlo približno 270 000 žena diljem svijeta (Forman i sur., 2012). Svake dvije minute u svijetu jedna žena umre od karcinoma cerviksa. U usporedbi s karcinomom dojke, koji je najsmrtonosniji karcinom na svijetu, na svake dvije žene koje umre od karcinoma dojke, jedna žena umre od karcinoma cerviksa (Arbyn i sur., 2008; Forman i sur., 2012).

Slika 2: Incidencija i mortalitet karcinoma cerviksa u svijetu (Forman i sur., 2012)

Opterećenje povezano s karcinomom cerviksa je značajno. Globalna dobno standardizirana (statistička vrijednost koja se koristi za kompenziranje razlika u očekivanim životnom vijeku među različitim zemljama) stopa incidencije karcinoma cerviksa iznosi 15,3 na 100 000. Dobno standardizirana stopa smrtnosti iznosi 7,8 na 100 000. Incidencija karcinoma cerviksa se uspoređuje s onom drugih karcinoma diljem svijeta (Slika 3) (www.hpvcentre.net). Stope incidencije i smrtnosti obično su više u zemljama u razvoju nego u razvijenim zemljama.
(Forman i sur., 2012). U zemljama u razvoju dobno standardizirana stopa incidencije iznosi 17,8 na 100 000, dok je u razvijenim zemljama 9,0 na 100 000.

Slika 3: Dobno standardizirane incidencije karcionoma cerviksa (SZO, 2010)

Postoje značajne razlike i u stopama incidencije i u stopama smrtnosti između različitih regija (Slika 5). Približno 59% slučajeva karcinoma cerviksa bilježi se u Aziji. U većini afričkih regija stopa smrtnosti zbog karcinoma cerviksa premašuje 20 na 100 000. U Istočnoj Africi stopa smrtnosti je 25,3 na 100 000, a čak i u regijama s programima probira, poput Sjeverne Amerike i Zapadne Europe, stopa incidencije karcinoma cerviksa iznosi 8,3 odnosno 6,9 na 100 000 (www.cancerscreening.nhs.uk).

Slika 4: Dobno standardizirani smrtni slučajevi karcinoma cerviksa (SZO, 2010)
1.1.2 Epidemiologija karcinoma cerviksa u Hrvatskoj


1.2 ETOLOGIJA

1.2.1 Perzistentna infekcija onkogenim tipovima HPV-a

Cervikalne abnormalnosti koje mogu prerasti u prekancerozne lezije (prekursori karcinoma). Stvaraju čitav spektar učinaka, od dobroćudnih lezija do onih koje tvore karcinom cerviksa (Burd, 2003; Moscicki, 2005; www.cdc.gov). Perzistentna infekcija onkogenim tipovima HPV-a nužan je uzrok karcinoma cerviksa (Moscicki, 2005; Franco i sur., 2005; Baseman i
Pričuvno 100% slučajeva karcinoma cerviksa diljem svijeta povezuje se s infekcijom onkogenim tipom HPV-a (Bosch i sur., 2008).

Slika 6: Prirodni tijek HPV (Moscicki i sur., 2012)

HPV infekcije mogu se vremenom povući, nakon što domaćinov imuni odgovor ukloni virus iz organizma. Ispitivanja praćenja novostečenih i perzistentnih HPV infekcija među mladim ženama pokazala su da se do polovice infekcija (neovisno o tome jesu li praćene manjim citološkim abnormalnostima ili ne) povuče unutar 6 mjeseci, a pričuvno 90% unutar nekoliko godina nakon zaraze (Slika 6). Medijan vremena potrebnog da bi se povukla infekcija visokorizičnim onkogenim tipom HPV-a (prvenstveno HPV-om tipa 16) značajno je dulji nego kod infekcija niskorizičnim tipovima HPV-a (Moscicki i sur., 2012; Stanley, 2006). U pojedinih žena kod kojih se ne razvije dovoljno snažan imuni odgovor postoji rizik od perzistentne HPV infekcije (Stanley, 2006; Cid-Arregui; 2009). Kod perzistentnih infekcija onkogenim tipovima HPV-a postoji veća vjerojatnost progresije do cervikalnih intraepitelnih lezija visokoga stupnja/CIN3 ili karcinoma cerviksa (Stanley, 2006; Moscicki i sur., 2012). Uključujući karcinome pločastih stanica i adenokarcinome. Taj proces obično traje pričuvno 10 godina (Moscicki i sur., 2012). Kod nekih od tih infekcija još može doći do regresije. Dugotrajna perzistentna infekcija znači da će se samo u malenom postotku patoloških lezija možda razviti stanične transformacije koje uzrokuju karcinom, dok neke CIN3 lezije nikada neće uzrokovati invaziju (Slika 6) (Tjalma i sur., 2005; Munoz i sur., 1997; Goncalves i Donadi, 2004).
1.2.2 Kofaktori povezani s perzistentnom infekcijom onkogenim tipom HPV-a
Mnogo faktora dolazi u poveznicu s onkogenim tipom HPV-a, a neki od njih su: tip HPV-a (onkogeni naspram niskorizičnoga), varijante HPV-a, genetska predispozicija (genski profil pojedinca), pušenje cigareta - metaboliti nikotina zaostaju u cervikalnoj sluznici pušačica (Franco i sur., 2001) te ima izravan onkogeni učinak (nikotin je kancerogen), imunosupresija (nedovoljan imuni odgovor) - bolesnici s presatkom koji primaju imunosupresive i osobe zaražene HIV-om, primjena oralnih kontraceptiva - dulje od pet godina , veći broj trudnoća (paritet) - rizik od HPV infekcije povećava se s brojem poroda (Franco i sur., 2001), spolno prenosive bolesti - pospješuju HPV infekciju i djeluju kao kofaktori (npr. citomegalovirus (CMV) i herpes simplex virus tipa 2) (Burd, 2003; Moreno i sur., 2002).


1.2.3 Prevalencija tipova HPV-a kod prekanceroznih lezija
Većina HPV infekcija prolazne je prirode, pa se u 70-90% žena infekcija spontano povlači unutar nekoliko mjeseci do dvije godine (Anhang i sur., 2004; Baseman i sur., 2005; Moscicki i sur., 2006). Ako se imunim odgovorom infekcija ne uspije ukloniti iz tijela ili staviti pod kontrolu, neke od tih infekcija postaju perzistentne i tada u slučaju infekcije visokorizičnim tipovima HPV-a postoji povećana vjerojatnost progresije do cervikalnih intraepitelnih lezija visokoga stupnja ili karcinoma cerviksa. Cervikalna HPV infekcija može dovesti do razvoja morfoloških lezija koje se kreću u rasponu od citološki normalnih nalaza do različitih stadija prekanceroznih lezija (cervikalna intraepitelna neoplazija [CIN] 1., 2. ili 3. stupnja) i invazivnog karcinoma cerviksa (Stanley, 2006; Moscicki i sur., 2012). Kod približno 25% adolescentica i mladih žena se nakon HPV infekcije razvije citološka manifestacija u obliku skvamoznih intraepitelnih lezija niskog stupnja [engl. low-grade squamous intraepithelial lesions, LSIL] (Moscicki i sur., 2001). HPV je prisutan u gotovo 100% slučajeva karcinoma cerviksa (Bosch i sur., 2008). Svake godine uzrokuje oko pola milijuna slučajeva karcinoma cerviksa diljem svijeta, a približno polovica njih završi smrtnim ishodom (Doorbar i sur.,...

Onkogeni ili visokorizični tipovi HPV-a (npr. 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 i 70) mogu uzrokovati i LSIL i skvamozne intraepitelne lezije visokog stupnja (engl. high-grade squamous intraepithelial lesions, HSIL] ili CIN II / CIN III (Burd, 2003; Moscicki, 2005). HPV tipa 16 i 18 značajno se češće javljaju kod HSIL-a i karcinoma pločastih stanica (engl. squamous cell carcinoma, SCC) nego kod LSIL-a, dok to nije slučaj s drugim tipovima.

Slika 7: Prevalencija tipa HPV-a kod LSIL, HSIL I SCC (Clifford i sur., 2006)

1.2.4 Prevalencija tipova HPV-a kod karcinoma cerviksa
Karcinom cerviksa uzrokuje infekcija onkogenim tipovima HPV-a (Moscicki, 2005; Franco, 2005; Baseman, 2005). Klasificirano je približno 15 onkogenih tipova HPV-a. Glavni tip koji
se povezuje s karcinomom cerviksa je HPV tipa 16, a slijedi ga HPV tipa 18. Navedeni tipovi HPV-a odgovorni su za više od 70% slučajeva karcinoma cerviksa diljem svijeta.

Slika 8: Prevalencija pet najčešćih onkogenih tipova HPV-a (85%) u svim slučajevima karcinoma cerviksa (de Sanjos i sur., 2010)

1.2.5 Utjecaj prekanceroznih lezija i karcinoma cerviksa

1.2.6 HPV onkogeni i geni za supresiju

Geni za supresiju tumora sudjeluju u različitim normalnim staničnim procesima, kao što su:

Dva najvažnija gena za supresiju tumora na koje utječu onkogeni tipovi HPV-a su:

- **p53**
  Regulira zaustavljanje staničnog ciklusa u G1 fazi, regulira puteve obnove DNA, kontrolira apoptozu (Burd, 2003; Naylor, 2000; Cambruzzi i sur., 2005) te je najčešća meta genskih promjena kod karcinoma u ljudi.

- **Retinoblastomski protein (pRB)**
  Funkcionira kao kontrolni mehanizam za progresiju staničnog ciklusa (Tjalma i sur., 2005; Naylor, 2000).

### 1.3 PATOGENEZA

#### 1.3.1 Genom HPV-a

Genom HPV a sastoji se od kružne dvolančane DNA, koja ima tri regije (Slika 9):

- **Uzvodna regulatorna regija** (engl. upstream regulatory region, URR) - poznata je i kao dugačka kontrolna regija (engl. long control region, LCR). URR sadrži gene koji omogućuju replikaciju DNA. **Rana regija** virusa sadrži gene koji sudjeluju u virusnoj replikaciji. Dva gena koja najizravnije sudjeluju u onkogenezi su geni E6 i E7. **Kasna regija** - geni u kasnoj regiji sadrže genski kod koji proizvodi strukтурne proteine za virusnu kapsidu (ili vanjsku ovojnicu)

L1 se naziva velikim proteinom kapside, a L2 malim proteinom kapside (Burden EM, 2003).
1.3.2 Ciklus HPV Infekcije

HPV uzrokuje zaraze bazalne stanice stratificiranoga pločastog epitela kroz mikrotraume i abrazije u transformacijskoj zoni. Životni ciklus HPV-a oblikovan je tako da svoj produktivni životni ciklus prilagodi i poveže s programom diferencijacije svoje ciljne stanice – keratocita (Slika 10) (Burd, 2003; Bodily i sur., 2011; Stanley i sur., 2007). Zreli pločasti sloj stratificiranoga pločastog epitela neprekidno se ljušti (deskvamacija) i zamjenjuje novim stanicama koje sazrijevaju, a čiji životni ciklus počinje u bazalnom sloju. Na dnu normalnih stratificiranih pločastih epitela nalazi se samo jedan sloj okruglih bazalnih matičnih stanica pričvršćen za bazalnu membranu (Sellors i sur., 2007). Matične stanice imaju neograničen proliferacijski potencijal i čine rezervne stanice epitela. Kako se normalne bazalne stanice dijele, jedna stanica-kći postaje nova bazalna stanica, dok se druga udaljava od bazalnoga sloja te sazrijeva i tvori parabazalne slojeve ili proliferacijski odjeljak. Parabazalne stanice su aktivne stanice koje se dijele (Bodily i sur., 2011). Kako te parabazalne stanice nastavljaju sazrijevati i diferencirati se, izlaze iz staničnoga ciklusa i ulaze u diferencijacijski odjeljak (pločasti sloj na Slici 10). Na kraju, stanice koje se diferenciraju završavaju proces diferencijacije, što naposljetku dovodi do stanične smrti i deskvamacije (zreli pločasti sloj na Slici 10) (Bodily i sur., 2011; Stanley i sur., 2007; Doorbar, 2005).
1.3.3 Regulacija ulaska u stanični ciklus i proliferacije u nezaraženom i zaraženom epitelu

U normalnim stanicama geni za supresiju tumora (p53 i pRB) kontroliraju stanični rast i djeluju s ciljem sprječavanja karcinoma. Ulazak u stanični ciklus i stanična proliferacija odvijaju se samo u bazalnom i parabazalnom staničnom sloju nezaražena epitel. Prisutne su samo niske razine gena p53 (Naylor, 2000).

Slika 10: Životni ciklus HPV-a (Bodily i sur., 2011)

Slika 11: Nezaraženi epitel (Naylor, 2000)

Slika 12: Epitel zaražen visokorizičnim i infekcija niskorizičnim HPV-om (Naylor, 2000) Ekspresija gena E6/E7 stimulira ulazak u stanični ciklus (ne i staničnu proliferaciju) u gornjim epitelnim slojevima, što omogućuje amplifikaciju genoma. Protein E7 niskorizičnih tipova može vezati i razgraditi člana obitelji proteina pRB, koji kontrolira ponovni ulazak u stanični ciklus u gornjim epitelnim slojevima (Slika 12). Protein E6 niskorizičnih tipova inaktivira određene aspekte funkcije gena p53, ali ne stimulira ubiquitinaciju niti razgradnju ovisnu o proteasomima. Ekspresija gena E6/E7 stimulira ulazak u stanični ciklus i staničnu proliferaciju u donjim i srednjim epitelnim slojevima, što dovodi do neoplazije. Također stimulira stanični ciklus u gornjim epitelnim slojevima kako bi se omogućila amplifikacija genoma. Protein E7 visokorizičnih tipova može vezati i razgraditi članove obitelji proteina pRB koji kontroliraju ponovni ulazak u stanični ciklus u gornjim epitelnim slojevima te ulazak u stanični ciklus u bazalnim slojevima (Slika 12). Protein E6 visokorizičnih tipova stimulira ubiquitinaciju i o proteasomima ovisnu razgradnju gena p53 te tako onemogućuje genom p53 posredovan prekid staničnog ciklusa u proliferativnim slojevima (Slika 12) (Doorbar i sur., 2012)

1.3.4 Progresija do karcinoma cerviksa

Progresija bolesti od početne infekcije onkogenim tipom HPV-a do karcinoma cerviksa obično se odvija tijekom mnogo godina, a uključuje tranziciju patoloških lezija iz onih
niskoga stupnja u lezije visokoga stupnja unutar pločastog epitela cerviksa (Slika 13) (Burd, 2003; Sellors i Sankaranarayanan, 2003).

Slika 13: Progresija bolesti (Doorbar i sur., 2012)

1.3.5 Citološka i histološka terminologija (CIN I / II / III )
Postoji niz različitih terminoloških okvira koji se koriste za opisivanje progresije staničnih promjena povezanih s perzistentnom infekcijom onkogenim tipom HPV-a. U normalnu cerviksu sloj bazalnih stanica sastoji se od okruglih zdravih pločastih stanica, koje nakon sazrijevanja izbijaju na površinu i poprimaju nešto plosnatiji oblik (Burd, 2003; Sellors i Sankaranarayanan, 2003). Dva međunarodno prihvaćena terminološka okvira koja se koriste za opisivanje uzoraka karcinoma cerviksa su CIN klasifikacijski sustav i Bethesda klasifikacijski sustav.

1.3.5.1 CIN I (blaga displazija)
To su lezije niskog stupnja te se razvijaju u površinskoj, donoj trećini epitelnih slojeva pločastih stanica. Postoje znakovi koilocitoze, koja je posljedica replikacije virusa u staničnoj jezgi, tj. vakuolizacije (stvaranja šupljine unutar stanice) epitelnih stanica (Sellors i Sankaranarayanan, 2003; Franco i sur., 2001). Obično se javlja kao plosnati kondilom (lezija) koji sadrži patološke pločaste epitelne stanice i razvija se unutar 1 godine nakon početne HPV infekcije (Franco i sur., 2001; Centers for disease control and prevention, 2012).
1.3.5.2 CIN II (umjerena displazija)
To su lezije višeg stupnja koje se razvijaju u površinskim i u bazalnim staničnim slojevima te čine dvije trećine epitela (Sellors i Sankaranarayanan, 2003; Franco i sur., 2001). Razvija se unutar jedne do pet godina nakon početne HPV infekcije (Centers for disease control and prevention, 2012).

Slika 14: CIN II (Naylor, 2000)

1.3.5.3 CIN III (teška displazija)
Lezije visokog stupnja, poremećen je raspored stanica u čitavu epitelnu sloju, a lezije se razvijaju u gornjim staničnim slojevima pločastog epitela (Franco i sur., 2001; Bodily i Laminis, 2011). Poznat i kao karcinom in situ, CIN III je lezija koja prethodi invazivnom karcinomu cerviksa. Razvija se unutar jedne do pet godina nakon početne HPV infekcije (Franco i sur., 2001; Centers for disease control and prevention, 2012).

Slika 15: CIN III (Naylor, 2000)
1.3.6 Invazivni karcinom cervika
Kod invazivnoga karcinoma cerviksa, raspored stanica poremećen je kroz cijelu debljinu epitelnog sloja, a stanice prodiru i u tkivo ispod površine epitel. Patološke se stanice mogu proširiti i u druge dijelove tijela kroz krv i limfni sustav (metastaze) (Sellors i Sankaranarayanan, 2003).

Slika 16: Invazivni karcinom (Sellors i Sankaranarayanan, 2003)

Slika 17: (CIN) na površini cerviksa (gledano kolposkopom) (www.asccp.org)

Navedena četiri stadija dodatno se dijele na stadije A i B na temelju veličine karcinoma i mjesta na koja se on proširio. Stadij 1A označava karcinome koji se nazivaju mikroinvazivnim karcinomima i koji se mogu identificirati samo mikroskopom, dok je u
stadiju 1B karcinom veći (www.cancer.gov; www.asccp.org; Sankaranarayanan i Ramani, 2003).

Tablica 1: Kliničke manifestacije i prognoza za karcinom cerviksa (Sankaranarayanan i sur., 2003; www.cancer.gov; www.asccp.org)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Stadij</th>
<th>Opseg staničnih promjena</th>
<th>Kliničke manifestacije</th>
<th>Prognoza (5-godišnje preživljenje)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>I. stadij</td>
<td>Invazivni karcinom</td>
<td>Karcinom ograničen na cerviks</td>
<td>70-95%</td>
</tr>
<tr>
<td>II. stadij</td>
<td>Invazivni karcinom</td>
<td>Karcinom se proširio iz cerviksa u rodnicu, ali još nije doseo do stjenka zdjelice ni limfne čvorove</td>
<td>66-88%</td>
</tr>
<tr>
<td>III. stadij</td>
<td>Invazivni karcinom</td>
<td>Karcinom se proširio na stjenku zdjelice ili u donju trećinu rodnice</td>
<td>40%</td>
</tr>
<tr>
<td>IV. stadij</td>
<td>Invazivni karcinom</td>
<td>Karcinom se sa stjenke zdjelice proširio u mokraći mjehur, rektum ili druge dijelove tijela</td>
<td>10-20%</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Slika 18: Prirodni tijek infekcije humanim papiloma virusom (HPV); CIN (engl. Cervical intraepithelial neoplasia)– cervikalna intraepitelna neoplazija (Hadžisejdić i sur., 2010)
1.3.7 Bethesda klasifikacijski sustav


Tablica 2: Bethesda klasifikacijski sustav

<table>
<thead>
<tr>
<th>Bethesda klasifikacija</th>
<th>CIN klasifikacija</th>
<th>Stanična morfologija</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Negativno na intraepitelne lezije ili malignitet (engl. negative for intraepithelial lesions or malignancy, NILM)</td>
<td>CIN I</td>
<td>Nema patoloških stanica, nema znakova neoplazije</td>
</tr>
<tr>
<td>Atipične skvamozne stanice neodređenog značaja (engl. atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US)</td>
<td></td>
<td>Pločaste stanice s abnormalnostima izraženijima od onih koje se pripisuju reaktivnim promjenama, ali koje ne zadovoljavaju kriterije za skvamoznu intraepitelnu leziju</td>
</tr>
<tr>
<td>Atipične skvamozne stanice kod kojih se ne može isključiti HSIL (engl. atypical squamous cells - cannot exclude HSIL, ASC-H)</td>
<td></td>
<td>Ne može se isključiti prisutnost skvamoznih intraepitelnih lezija visokog stupnja (HSIL)</td>
</tr>
<tr>
<td>Skvamozne intraepitelne lezije niskog stupnja (engl. low-grade squamous intraepithelial lesions, LSIL)</td>
<td>CIN I</td>
<td>Blago patološke stanice, plosnati kondilomi, blaga displazija</td>
</tr>
<tr>
<td>Skvamozne intraepitelne lezije visokog stupnja (engl. high-grade squamous intraepithelial lesions, HSIL)</td>
<td>CIN II i CIN III</td>
<td>Umjereno do značajno patološke stanice, uključuje i karcinom in situ; umjerena ili teška displazija, patološke stanice možda su ušle u stromu</td>
</tr>
<tr>
<td>Karcinom skvamoznih stanica (engl. squamous cell carcinoma, SCC)</td>
<td></td>
<td>Karcinomske stanice su vidljive i ušle su u stromu</td>
</tr>
</tbody>
</table>
1.3.8 Infekcija bazalnih stanica i razgradnja omotača
Nakon infekcije i razgradnje omotača, zaražene bazalne stanice tvore spremnik infekcije (Doorbar i sur., 2012). U početnoj fazi amplifikacije genoma koja je neovisna o staničnom ciklusu, genom se replicira do malenoga broja kopija od približno 100 kružnih episoma u jezgrama bazalnih stanica epitela (Stanley i sur., 2007; Doorbar , 2005; Stanley , 2008). Virus koristi domaćinovu mašineriju za replikaciju DNA kako bi sintetizirao svoju DNA (Stanley i sur., 2007). Za tu početnu bazalnu replikaciju DNA neophodni su virusni proteini E1 i E2 (Doorbar J i sur., 2012).

1.3.9 Integracija i očuvanje virusnog genoma

![Illustration of HPV infection](image)

Slika 19: Patogeneza HPV-a (Cid-Arregui, 2009)
1.3.10 Amplifikacija virusnog genoma
Kako bi stvorio okolinu koja olakšava virusnu replikaciju, HPV pojačava ekspresiju gena (osobito E6 i E7) u slojevima pločastih stanica kako bi stimulirao sintezu stanične DNA, inhibirao apoptozu i odgodio program diferencijacije zaraženog keratinocita.

1.3.11 Formiranje i otpuštanje virusa
Kako se te stanice pomiču prema gornjem sloju epitela i diferenciraju, amplifikacija virusnoga genoma prestaje i počinje ekspresija strukturnih proteina kapside (L1, L2) (Doorbar, 2005). L1 monomeri samostalno se formiraju u pentamere, a zatim u zarazne čestice (Day i sur., 2010). Nove virusne čestice otpuštaju se kada se mrtve epitelne stanice oljušte, nakon čega mogu započeti novu infekciju (Bodily i sur., 2011). Ne dolazi do virusom inducirane citolize jer se replikacija i otpuštanje virusa odvijaju u stanici koja je ionako trebala odumrijeti (Stanley i sur., 2007). HPV slijedi program diferencijacije keratinocita, koji započinje u sloju bazalnih stanica i završava terminalno diferenciranom pločastom stanicom.
1.4 KLASIFIKACIJA I PUTOVI PRIJENOSA HPV-A

Virusi se klasificiraju u obitelji. HPV se klasificira kao član obitelji papiloma virusa (Papillomaviridae). Klasifikacija virusa temelji se na filogenetici. Filogenetsko stablo je dijagram sastavljen od grana i čvorišta koja predstavljaju te odnose (De Villiers i sur., 2004). HPV se može ugrubo razvrstati u skupinu koja zahvaća epitel kože ili onu koja zahvaća epitel sluznice. Vanjska koža uzrokuje zaraze pločastog epitela kože (npr. obične bradavice). Koža sluznice uzrokuje zaraze i replicira se u membrani sluznice (npr. genitalne lezije). HPV koji uzrokuje zaraze genitalne sluznice može se dodatno podijeliti na onkogene i niskorizične tipove na temelju učestalosti njihove povezanosti s nastankom prekanceroznih lezija i karcinoma cerviksa. Obitelj papiloma virusa uključuje i viruske koji uzrokuju infekcije kod drugih vrsta (Burd, 2003; De Villiers i sur., 2004; Stanley i sur., 2007; Franco, 2005). Identificirano je 200 tipova papiloma virusa. Kod ljudi je u potpunosti okarakterizirano gotovo 100 tih tipova (De Villiers i sur., 2004). Utvrđeno je da 40 tipova HPV-a zaražava anogenitalni sustav, a približno 15 tih tipova smatra se onkogenima (Munoz i sur., 2004). Prijenos HPV-a je moguć na 3 načina, a to su:

- Spolni prijenos (penetracijski spolni odnos)
- Ekstragenitalni prijenos (nepenetracijski spolni kontakt kože o kožu)
- Vertikalni prijenos

Infekcija onkogenim tipom HPV-a se može razviti nakon izravnog genitalnog kontakta kože o kožu. HPV se često prenosi spolnim putem, ali spolni kontakt (uz razmjenu tjelesnih tekućina) nije neophodan za infekciju.

1.5 NISKORIZIČNI I ONKOGENI TIPOVI

1.5.1 Niskorizični tipovi

HPV tipovi 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 i 89 klasificiraju se kao niskorizični tipovi. Niskorizični tipovi (особito HPV tipa 6 i 11) uzrokuju genitalne bradavice i lezije niskoga stupnja na površini cerviksa. U rijetkim slučajevima je primijećeno da HPV tipa 6 i 11 uzrokuje papilome u dišnim putovima nakon prijenosa sa zaražene majke na novorođenče tijekom poroda. Takoder ih se i rijetko povezuje s invazivnim karcinomom pločastih stanica (Baseman i sur., 2005; Burd, 2003; Moscicki, 2005; Lacey i sur., 2006). Prevalencija
(uključujući lezije sa samo jednim tipom HPV-a i one s više tipova HPV-a) HPV-a tipa 6 kod karcinoma pločastih stanica iznosi 0,5%, a prevalencija HPV-a tipa 11 iznosi 0,1%. (Smith i sur., 2007).

1.5.2 Visokorizični ili onkogeni tipovi

1.5.3 Kliničke lezije povezane s HPV infekcijom
Kliničke manifestacije HPV infekcije uključuju različite bradavice, prekursore karcinoma cerviksa i karcinome. Te manifestacije ovise o tipu HPV-a (Centers for disease control and prevention, 2012; Naylor, 2013). Onkogeni tipovi HPV-a imaju specifičan tropizam za epitel sluznica i zna se da sudjeluju u razvoju niza različitih karcinoma sluznica, kao što su: karcinom cerviksa, karcinom stidnice (vulve) i rodnice (vagine), karcinomi anusa, karcinomi penisa, orofaringealni karcinomi, karcinom tonzila (Doorbar i sur., 2012).

1.5.3.1 Kožne negenitalne bradavice
_Obične bradavice_, poznate kao verruca vulgaris, najčešće kliničke lezije koje uzrokuje HPV. Obično nastaju na šakama i prstima, ali mogu nastati bilo gdje na koži. Boje su kože, samoograničavajuće, a površina im je gruba i ljuskava. Obično se povezuju s HPV-om tipa 1, 2 i 4 (Gearhart i sur., 2012; Naylor, 2013; Cardoso i sur., 2011).
Slika 20: Obična bradavica (Gearhart i sur., 2012)

_Plosnate bradavice_ ili verruca plana. Mogu nastati na licu i šakama, a javljaju se u skupinama malenih naslaga/plakova (promjera manje od 5 mm). Obično se povezuju s HPV-om tipa 3 i 10 te se mogu spontano povući nakon nekoliko godina. Lezije se mogu liječiti topikalnim antibioticima ili ablacijskom terapijom, osobito tekućim dušikom (Naylor, 2013; Gearhart i sur., 2012).

_Palmoplantarne bradavice_ mogu nastati na površini stopala i šaka, vrlo debele, teško ih je liječiti ili ukloniti. Mogu sadržavati veći broj crnih točkica, koje predstavljaju trombozu kapilara te se obično povezuju s HPV-om tipa 1. Mogu se spontano povući nakon nekoliko godina (Naylor, 2013; Gearhart i sur., 2012; Cardoso i sur., 2011).

Slika 21: Palmoplantarna bradavica (Gearhart i sur., 2012)
1.5.3.2 Anogenitalne bradavice na sluznici

Poznate kao condyloma acuminatum (Gearhart i sur., 2012). Mogući su izuzetno rijetki lokalizirani oblici karcinoma. HPV 6 i 11 najprevalentniji su tipovi, pronađeni u 74% - 100% genitalnih bradavica (Lacey i sur., 2006; Kjaer i sur., 2007; Vandepapeliere i sur., 2005). Asimptomatske lezije obično su nevidljive ili se mogu pojaviti kao malene bijele ili sive lezije na koži ili lezije nalik cvjetači na sluznici (Burd, 2003; Sankaranarayanan i sur., 2003). Lokalizirane su na unutarnjim i vanjskim genitalnim područjima, uključujući penis, stidnicu, rodnicu, cerviks, medicu te perianalno i intraanalno područje (Moscicki, 2005; Gearhart i sur., 2012). Lezije vjerojatno uzrokuje istodobna infekcija većim brojem tipova HPV-a (Lacey i sur., 2006; Kjaer i sur., 2007).

![Slika 22: Genitalna bradavica (Kjaer i sur., 2007)](image)

1.5.3.3 Genitalne lezije i karcinom cerviksa

Iako je utvrđeno da se prevalencija HPV-a tipa 6 i 11 kod genitalnih bradavica kreće u rasponu od 74% do 100% (Lacey i sur., 2006.; Kjaer i sur., 2007.; Vandepapeliere i sur., 2005.), te bradavice ne uzrokuju karcinom. Lezije koje uzrokuju onkogeni tipovi HPV-a mogu se razviti na cerviksu ili perianalnom i analnom području, a nisu vidljive do uznapredovalog oblika karcinoma (Burd, 2003; ASCCP, 2012). Većina tih infekcija potpuno je asimptomatska (Moscicki AB., 2005.) te uzrokuje malene, plosnate lezije (Doorbar, 2005.) koje se mogu uočiti samo citološkim pregledom ili kolposkopijom (Burd, 2003). U pojedinih žena kod kojih se ne razvije dovoljno snažan imun odgovor te lezije se mogu razviti do cervikalnih intraepitelnih lezija visokoga stupnja ili karcinoma cerviksa (Stanley, 2006).
1.6 PROBIR I DIJAGNOZA

1.6.1 Otkrivanje i probir na HPV infekciju

Sekundarna prevencija karcinoma cerviksa u obliku probira i liječenja prekursorskih lezija jedna je od najuspješnijih aktivnosti u smanjenju stopa incidencije i smrtnosti (Steben M i sur., 2012). Probirom se bolest može otkriti rano te se njezini učinci mogu ograničiti prije nego što se ona u potpunosti razvije u karcinom (WHO, 2013), ali se njime ne sprječava infekcija onkogenim tipovima humanog papiloma virusa (HPV). Identificiraju se asimptomatske žene kod kojih postoji velika vjerojatnost da imaju ili da razviju bolest. Cilj probira na karcinom cerviksa je testirati velik broj žena pod rizikom i osigurati odgovarajuću popratnu obradu (dijagnozu i liječenje) onih žena kod kojih je nalaz testa patološki/pozitivan. Za dijagnosticiranje stupnja abnormalnosti u žena s patološkim/rozitvnim nalazom na probirnu pretragu često se koriste kolposkopija i biopsija (WHO, 2012; Sankaranarayanan R i sur., 2005). Sekundarne probirne strategije koje se koriste za dijagnosticiranje HPV infekcije mogu se podijeliti na sljedeće tri kategorije (WHO, 2012): citološki probir, vizualni pregled, testiranje DNA na HPV.
1.6.2 Citološki probir
Citološki probir je citološki pregled stanica i tkiva uzetih izravno s cerviksa tijekom vaginalnog pregleda (WHO, 2013; www.cancer.gov). Dvije osnovne citološke metode probira za otkrivanje patoloških citoloških promjena uzrokovanih HPV infekcijom su **Papa test i citologija na tekućim uzorcima** (moderna varijanta Papa testa) (Burd, 2003.).

1.6.2.1 Papa test

1.6.2.2 Citologija na tekućim uzorcima (engl. Liquid-Based Cytology, LBC)
Ovom metodom se stanice se odmah fiksiraju, što omogućuje bolje očuvanje stanične strukture. Može se prikupiti dvostruko više epitelnih stanica. LBC-om se značajno bolje predviđa displazija nego običnim Papa testom (Burd, 2003). Na stakalc je nanosi samo jedan

1.6.3 Vizualni pregled cerviksa nakon premazivanja octenom kiselinom ili Lugolovom otopinom joda
Pregled cerviksa nakon premazivanja octenom kiselinom (engl. Visual Inspection with Acetic Acid, VIA) ili Lugolovom otopinom joda VILI (engl. Visual Inspection with Lugol’s Iodine) je metoda čije su prednosti niski troškovi, dovoljan je jedan posjet za probir i liječenje, može se koristiti u zemljama u razvoju i ne zahtijeva laboratorijsku infrastrukturu (Cuzick i sur., 2012). Osjetljivost i specifičnost uvelike su varirale u nekoliko presječnih ispitivanja, nizak stupanj obnovljivosti. Interpretacija je teška kod žena u postmenopauzi i žena s djelomično vidljivom ili nevidljivom tkvamo-kolumnarnom granicom, a VILI se ne može koristiti kao samostalan test (Cuzick i sur., 2012).

1.6.4 Testiranje na HPV
Testiranje na visokorizične tipove HPV-a oslanja se na otkrivanje DNA ili RNA visokorizičnih tipova HPV-a u stanicama cerviksa (www.cancer.gov). Testiranje na HPV RNA temelji se na otkrivanju glasničke RNA (mRNA) gena E6 i E7 (geni rane regije koji najizravnije sudjeluju u onkogenezi) visokorizičnih tipova HPV-a. (Monsonego i sur., 2011; Vesco i sur., 2011). Dvije glavne metode za otkrivanje kancerogenog HPV DNA su polimerazna lančana reakcija (engl. polymerase chain reaction, PCR) i tehnologija tekućinske hibridizacije (hybrid capture). (Vesco i sur., 2011). Otkrivanje HPV DNA metodama utemeljenima na polimeraznoj lančanoj reakciji uglavnom se koristilo za istraživanje. Te metode koriste skup početnica (kratki sintetizirani oligonukleotidi; engl. primer) za širokospektralnu amplifikaciju HPV DNA, nakon koje slijedi specifična detekcija ciljnih tipova HPV-a uz pomoć hibridizacijskih sondi specifičnih za pojedini tip (Schiffman i sur., 2011).

1.6.5 Dijagnoza predstadija karcinoma cerviksa

Kolposkopija je pregled cerviksa i rodnice uz pomoć kolposkopa, instrumenta koji osvjetljava te organe i vizualno ih uvećava. Taj se postupak provodi nakon citološke obrade. Kolposkopija se preporučuje samo kao dijagnostički alat, a provoditi je smije samo propisno kvalificirano osoblje (WHO, 2013).


Posljedica porasta incidencije HPV infekcija je značajno povećanje financijskih sredstava za liječenje, posebice kada je riječ o karcinomu cerviksa te je od presudne je važnosti uzeti u obzir kvantificiranu vrijednost preventivnih mjera i aktivnosti koje bi pozitivno utjecale na smanjenje troškova, očuvanje zdravlja pacijenata i spašene godine života. Rak vrata maternice najčešći je zloćudni tumor ženskih spolnih organa, koji se na ljestvici učestalosti malignih bolesti u žena nalazi odmah iza vodećeg raka dojke. U Hrvatskoj od toga, zasigurno jednog od najpreventabilijih sijela raka svake godine obolijeva više od 300 žena godišnje, a umre ih, nažalost, 100. Unatoč razmjerno jednostavnoj, jeftinoj i pouzdanoj dijagnostici toga raka te suvremenim spoznajama o načinu njegova nastanka i razmjerno sporog rasta i širenja, još uvijek ne možemo biti zadovoljni s dosegnutom razinom znanja, posebice u mladih ljudi, o načinima prevencije i mogućnostima ranog otkrivanja. Ova se bolest otkrivala u uznapredovalom i neizlječivom stadiju sve dok u svijetu 40-ih godina prošloga stoljeća nije prihvaćena citodijagnostika, koja je omogućila smanjenje pobola i smrtnosti žena uz očuvanje kvalitete života. Cilj ovog rada je opisati i kvantificirati epidemiološku sliku i ekonomski trošak bolesti uzrokovanih humanim papilomavirusom (HPV) u Hrvatskoj.
3. MATERIJALI I METODE
U ovom radu upotrebili su javno dostupni podaci o incidenciji, troškovima probira i liječenja HPV infekcija 2013. u Hrvatskoj. Za podatke koji nisu dostupni za Hrvatsku, korišteni su međunarodno referencirani podaci.

Kao glavni izvor podataka upotrebljeni su:

1. Zdravstveno-statistički ljetopis Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ)
2. Registar za rak (HZJZ) za 2013.
3. Popis dijagnostičko-terapijskih postupaka Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO)

Izračunati su ukupni troškovi HPV infekcija u jednoj godini (2013) iz perspektive HZZO-a metodologijom „cost of illness“. U obzir su uzeti samo direktni medicinski troškovi i sve kalkulacije su napravljene u programu Microsoft Excel.

Slika 24. Model HPV infekcije
4. REZULTATI I DISKUSIJA
4.1 PREVENCIJA KARCINOMA CERVIKSA


Sekundarna prevencija obuhvaća rano otkrivanje patoloških stanica (otkrivanje bolesti prije nego li postane ozbiljna) i liječenje bolesti u ranim stadijima, sprječavajući njenu progresiju, što se obično postiže programima probira (npr. Papa testovima) (Denny i Sankaranarayanan, 2006).

4.1.1 Cijepljenje

Profilaktička cjepiva protiv HPV-a ostvaruju obećavajuće rezultate u prevenciji infekcije onkogenim tipovima HPV-a, a time i u prevenciji karcinoma cerviksa (Schiller i sur., 2012). Trenutno su odobrena 3 cjepiva protiv HPV-a: Dvovalentno cjepivo (Cervarix, GSK Biologicals) četverovalentno cjepivo (Gardasil MSD) i deveterovalentno cjepivo (Gardasil 9 MSD) i koja štite od infekcija povezanih s HPV-om (Stanley i sur., 2012). Najučinkovitija su ako se primjenjuju kod djevojčica ili mladih žena prije izlaganja HPV infekciji, prije stupanja u nezaštićene spolne odnose. Pokazuju visoku imunogenost (100 %) i efikasnost (> 90 %) protiv trajne infekcije onih HPV tipova koje sadrži cjepivo te protiv teških cervikalnih lezija (CIN 2+ [cervikalna intraepitelna neoplazija stupnja 2 i više] i adenokacinoma in situ) uzrokovane HPV tipovima 16 i 18 u žena koje su prije cijepljenja bile serološki i HPV DNA-negativne i pogotovo u onih koje su dobile sve tri doze cjepiva (WHO, 2010). Iako je dobro cijepiti se prije početka spolne aktivnosti ili što ranije u spolnom životu, cijepljenje se preporuča i onima koji su spolno aktivni. U slučaju da su zaraženi HPV-om najvjerojatnije nisu zaraženi svim tipovima HPV-a protiv kojih se cijepi. Dijagnostička obrada radi utvrđivanja možebitne infekcije HPV-om nije opravdana prije cijepljenja (www.hzjz.hr). Do početka 2012. godine, mnoge su zemlje uspostavile nacionalne programe cijepljenja protiv HPV-a za mlade žene (Markowitz i sur., 2012). Očekuje se da će biti potrebno nekoliko godina da bi se vidio potpun učinak cijepljenja na stope karcinoma cerviksa. Programi probira na karcinom cerviksa ne smiju se ukinuti zbog uspješno uspostavljenih programa cijepljenja (Wright i sur., 2006). Cjepiva protiv HPV-a mogla bi značajno smanjiti incidenciju patoloških nalaza Papa testova i karcinoma cerviksa pa će postojeći programi probira s vremenom postati manje troškovno učinkoviti. Stoga će trebati modificirati metode probira (Bosch i sur., 2012).
4.1.1.1 Značaj HPV cjepiva u prevenciji raka vrata maternice

Tri su cjepiva protiv humanog papilomavirusa registrirana u Hrvatskoj. Četverovalentno (HPV genotipovi 6, 11, 18) cjepivo je registrirano od 2007. godine, dvovalentno (HPV genotipovi 16 i 18) od 2008. godine, a deveterovalentno (HPV genotipovi 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58) od 2015. godine. U Hrvatskoj i Europskoj Uniji je dvovalentno cjepivo registrirano za primjenu u osoba ženskog spola od devet godina starosti nadalje, a četverovalentno i devetvalentno za osobe oba spola od devet godina starosti nadalje. Cjepiva sprečavaju perzistentnu infekciju, premaline i maligne promjene kože i sluznica uzrokovane genotipovima sadržanim u cjepivu. Doduše, kliničkim studijama nije ispitivana djelotvornost cjepiva u sprečavanju promjena svih sijela kod kojih HPV može uzrokovati displazije (npr. rak usta, grla, penisa) te je indikacija ograničena na sprečavanje onih promjena za koje postoje dokazi djelotvornosti temeljeni na kliničkim ispitivanjima. Dvovalentno je cjepivo indicirano za sprečavanje trajne infekcije, premalignih i malignih displazija te raka vrata maternice, vulve i vagine, a četverovalentno i devetvalentno cjepivo uz indikaciju koja je priznata za dvovalentno cjepivo dodatno su indicirana za sprečavanje premalignih i malignih displazija raka anusa i anogenitalnih bradavic. Karcinom vrata maternice je najčešći karcinom kojega uzrokuje HPV i glavni razlog zašto se pokrenuo razvoj cjepiva protiv HPV-a. Kliničkim ispitivanjima je pokazano da sva tri cjepiva djelotvorno sprečavaju perzistentnu infekciju i premaline displazije vrata maternice uzrokovane genotipovima sadržanim u cjepivu (djelotvornost cjepiva u sprečavanju premalignih displazija cerviksa uzrokovanih genotipovima 16 i 18 je kod sva tri cjepiva preko 90%) te postoji i određena razina križne zaštite s genotipovima filogenetski srodnim genotipovima 16 i 18. Prema tome, cijepljenjem se rizik razvoja premalignih promjena i posljedično, raka vrata maternice smanjuje u onoj mjeri u kojoj su genotipovi 16 i 18 zastupljeni u razvoju bolesti. Dodatno, kod devetvalentnog cjepiva se rizik smanjuje u nešto većoj mjeri, zahvaljujući zaštiti od dodatnih pet genotipova u onoj mjeri u kojoj su zastupljeni pri nastanku promjena. Donja tablica prikazuje u kojoj mjeri cjepiva mogu smanjiti rizik od bolesti za koje su indicirana, uzimajući u obzir djelotvornost cjepiva u sprečavanju bolesti uzrokovane genotipovima HPV koji su sadržani u cjepivu i uzimajući u obzir zastupljenost tih genotipova u razvoju bolesti. S obzirom da za dvovalentno i četverovalentno nema naznaka slabljenja zaštite stečene cijepljenjem kroz desetak godina praćenja, za sada još nije poznato hoće li biti potrebno docijepiti i koliko godina nakon primarnog cijepljenja radi održavanja visine postignute zaštite. Pretpostavlja se da će zaštita biti dugotrajna, možda i doživotna, samo je pitanje hoće li biti potrebno u neko vrijeme nakon cijepljenja docijepiti ženu. Iako je stupanj zaštite od genotipova sadržanih u cjepivu visok
(preko 90%), zaštita nije 100%-tna i dodatno postoji određeni rizik od razvoja neoplazija uzrokovanih genotipovima koji nisu sadržani u cjepivu, a to znači da niti jedno cjepivo ne eliminira u potpunosti rizik od razvoja raka vrata maternice. Stoga je nužno prilikom cijepljenja djevojku/ženu informirati da iako joj je rizik razvoja bolesti značajno smanjen cijepljenjem, postoji i dalje potreba za screening pregledima.

Tablica 3. Procjena smanjenja rizika razvoja bolesti cijepljenjem (u skladu s trenutno važećim indikacijama u EU)

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Cervarix</th>
<th>Gardasil/Silgard</th>
<th>Gardasil 9</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Rak vrata maternice</td>
<td>70%</td>
<td>70%</td>
<td>80-90%</td>
</tr>
<tr>
<td>Displazija visokog stupnja vrata maternice</td>
<td>40-50%</td>
<td>40-50%</td>
<td>75-80%</td>
</tr>
<tr>
<td>Rak stidnice</td>
<td>30%</td>
<td>30%</td>
<td>35%</td>
</tr>
<tr>
<td>Rak rodnice</td>
<td>30%</td>
<td>30%</td>
<td>35%</td>
</tr>
<tr>
<td>Rak anusa</td>
<td>-</td>
<td>70%</td>
<td>80%</td>
</tr>
<tr>
<td>Anogenitalne bradavice</td>
<td>-</td>
<td>90%</td>
<td>90%</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Također, treba imati na umu da ako je žena u vrijeme cijepljenja zaražena genotipom koji se sadržan u cjepivu, cijepljenje neće imati utjecaja na eventualni nastanak i/ili napredovanje displazije. Ta je činjenica osnovni razlog preporuke da se djevojke cijepe prije početka spolne aktivnosti. Međutim, ne treba uskratiti cijepljenje spolno aktivnim djevojkama i ženama jer vjerojatnost da su zaražene u trenutku cijepljenja sa oba glavna visokorizična genotipa tipa (16 i 18) je vrlo mala. Kod žena koje su ranije imale HPV infekciju genotipovima 16 i/ili 18 i spontano se riješile virusa (tj. Žene koje u vrijeme cijepljenja imaju protutijela na genotipove sadržane u cjepivu, ali se DNA testiranjem ne nalaze ti genotipovi u sluznici cerviksa) cijepljenje se pokazalo visoko djelotvorno u sprečavanju bolesti, što je dodatni argument za omogućavanje cijepljenja i spolno aktivnim ženama. Teoretski, kad bi se sve djevojke cijepile protiv HPV-a dvovalentnim ili četverovalentnim cjepivom, mogla bi se incidencija raka vrata maternice smanjiti za 70% na račun cijepljenja, a kad bi se cijepile deveterovalentnim cjepivom, incidencija bi se mogla smanjiti za 80-90%. Sve zemlje koje uvode ovo cijepljenje u nacionalne programe preporučuju ga u preadolescentnoj dobi, prije nego što djevojke postaju spolno aktivne, što je razumljivo jer se cijepljenjem u toj dobi postiže najveća korist od cijepljenja. To znači da se za puni učinak cjepiva, u smislu smanjenja incidencije
invazivnog raka vrata maternice, na razini populacije treba sustavno cjepiti djevojke nekoliko desetljeća. Međutim, učinak cijepljenja na razvoj premalignih displazija uočava se znatno ranije, s obzirom da im je najviša incidencija u ranjoj dobi nego raka vrata maternice. U zemljama koje su među prvima uvele cijepljenje protiv HPV-a i postižu visoke cjepne obuhvate (npr. Australija, Velika Britanija, SAD) već se uočava pad prevalencije cjepnih genotipova HPV-a u brisevima cerviksa bez displazije i u displazijama niskog stupnja te incidencije premalignih displazija cerviksa visokog stupnja (Bernard Kajić).

4.1.2 Postupak probira na karcinom cerviksa


Slika 25: Algoritam probira za daljnju obradu žena s ASC-US (Massad i sur., 2012)

4.1.2.1 Utjecaj programa probira na karcinom cerviksa

Programa probira na karcinom cerviksa ima prednosti, ali i ograničenja. Sekundarna prevencija karcinoma cerviksa kroz probir i liječenje prekursorских lezija jedna je od najuspješnijih aktivnosti za smanjenje stopa incidencije i smrtnosti (Steben i sur., 2012). U zemljama koje su uvele nacionalni program probira prijavljen je pad incidencije karcinoma cerviksa (Goldie i sur., 2004). Već više od 50 godina kao standardni test za probir na karcinom cerviksa koristi se Papa test, a u novije vrijeme i citologija na tekućim uzorcima. Ti
programi utemeljeni na citologiji smanjili su godišnje stope karcinoma cerviksa za 50-90% (Castle i sur., 2012). Prijavljeno je do 30% lažno negativnih citoloških nalaza Papa testa.

4.1.2.2 **Smjernice probira u SAD-u**

Preporučuje se citološki probir (Papa test) svake 3 godine kod žena u dobi od 21-65 godina odnosno probir istodobnim testiranjem (citologija/testiranje na HPV) svakih 5 godina kod žena u dobi od 30-65 godina koje žele produljiti interval probira. Probir se ne preporučuje kod žena mladih od 21 godine te kod žena starijih od 65 godina kod kojih je nedavno proveden adekvatan probir i kod kojih inače ne postoji povećan rizik, kod žena podvrgnutih potpunoj histerektomiji. Ne preporučuje se probir testiranjem na HPV (samostalno ili uz citologiju) kod žena mladih od 30 godina (Moyer, 2012).

4.1.2.3 **Nacionalni program RH ranog otkrivanja raka vrata maternice**

U Republici Hrvatskoj se od pedesetih godina prošlog stoljeća uspješno provodi oportunistički probir Papa-testom, što je imalo za posljedicu pad kako incidencije tako i smrtnosti od raka vrata maternice do 1990. godine. Prema dostupnim podacima, u Hrvatskoj se godišnje napravi više od 400.000 Papa testova, no zbog nestabilnosti organiziranog programa ranog otkrivanja mnogim se ženama Papa-test nepotrebno ponavlja, dok druge nikada ne pristupaju pregledu te od raka vrata maternice nažalost još uvijek umire više od 100 žena godišnje. Za razliku od navedenog, u organiziranom probiru jasno su definirani svi postupci i njihovi provoditelji, test i ciljna populacija na koju se probir odnosi. Ciljna populacija aktivno se poziva na pregled.

Prepoznavši veličinu javnozdravstvenog problema, prednosti organiziranog probira kao i činjenicu da je rak vrata maternice u gotovo 90% slučajeva izlječiva bolest ukoliko se primijene sve poznate i znanstveno utemeljene metode prevencije i liječenja, Vlada Republike Hrvatske je 15. srpnja 2010. usvojila Nacionalni program ranog otkrivanja raka vrata maternice (Stevanović i sur., 2015). Ciljna populacija su sve žene u dobi 25-64 godine, što prema popisu stanovništva iz 2011. godine u Republici Hrvatskoj čini 1.190.964 žena. Interval probira je 3 godine, što podrazumijeva pozivanje oko 400.000 žena godišnje. Test probira je konvencionalni Papa-test. Kombinacijom prventivnih metoda i metoda ranog otkrivanja moguće je spriječiti nastanak i razvoj gotovo 95% slučajeva. (Stevanović i sur., 2015).
Ciljevi programa:
1. obuhvatiti 85% ciljne populacije programom ranog otkrivanja raka vrata maternice tijekom tri godina od početka programa,
2. smanjiti incidenciju invazivnog raka vrata maternice za 60% u dobnoj skupini 25-64 godine 8 godina od početka programa,
3. postepeno potpuno ukidanje oportunističkih pregleda uvođenjem organiziranog probira,
4. smanjiti mortalitet od invazivnog raka vrata maternice za 80% u dobnoj skupini 25-70 godina 13 godina od početka programa.

Tablica 4: Usporedba programa probira u zemljama EU

<table>
<thead>
<tr>
<th>Države</th>
<th>Finska</th>
<th>UK</th>
<th>Nizozemska</th>
<th>Italija</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Dobni raspon za probir (godine)</td>
<td>30-60</td>
<td>25-64</td>
<td>30-60</td>
<td>25-64</td>
</tr>
<tr>
<td>Probirni interval (godine)</td>
<td>5</td>
<td>3-5</td>
<td>5</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>Broj razmaza po ženi tijekom života</td>
<td>7</td>
<td>9-14</td>
<td>7</td>
<td>14</td>
</tr>
<tr>
<td>Približna stopa obuhvata (%)</td>
<td>89,6</td>
<td>77,8</td>
<td>79</td>
<td>65</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>(5-godišnji obuhvat)</td>
<td>(5-godišnji obuhvat)</td>
<td>(5-godišnji obuhvat)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Pozitivni nalazi probira</td>
<td>n/d</td>
<td>5,9%</td>
<td>n/d</td>
<td>2,5%</td>
</tr>
<tr>
<td>Godišnji broj smrtnih slučajeva zbog karcinoma cerviksa</td>
<td>50-70</td>
<td>759</td>
<td>200-250</td>
<td>n/d</td>
</tr>
</tbody>
</table>

4.2 LIJEČENJE KARCINOMA CERVIKSA
4.2.1 Liječenje predstadija karcinoma cerviksa

4.2.1.1 Krioterapija
Kod krioterapije, prekancerozne lezije na cerviksu uklanjanju se zamrzavanjem. Na cerviks se polaže sonda koja ga hladi na temperature ispod nule. Patološke se stanice uništavaju i ljušte u

4.2.1.2 LLETZ (engl. Large Loop Excision of the Transformation Zone)
Lasersko liječenje

Široka elektrokirurška ekscizija transformacijske zone cerviksa dijatermijskom petljom
(engl. Large Loop Excision of the Transformation Zone, LLETZ)
LLETZ, koji se još i naziva i elektrokirurškom ekscizijom dijatermijskom petljom (engl. loop electrosurgical excision procedure, LEEP), je postupak kod kojega se za odstranjivanje prekancernoznih lezija na cerviksu koristi malena petlja pod električnim naponom. Ta se tehnika obično koristi kada se displazija proširi u cervikalni kanal. Radi se o najčešće korištenoj tehnici u razvijenim zemljama. Većina žena osjeti prolaznu bol pri injiciranju lokalnog anestetika u cerviks. LEEP zahtijeva lokalnu anesteziju. Nakon LEEP-a se u do 2% žena može javiti teško perioperacijsko krvarenje (WHO, 2013; Sellors i Sankaranarayanan, 2003).

4.2.1.3 Konizacija
prijevremenog poroda (Albrechtsen i sur., 2008; Crane i sur., 2006). Veća debljina sloja tkiva koje se uklanja povezuje se s većim rizikom od prijevremenog poroda (Sadler i sur., 2004).

Slika 26: Stožac tkiva odstranjena tijekom biopsije (konizacije) (Sadler i sur., 2004)

4.2.2 Liječenje karcinoma cerviksa

4.2.2.1 Kirurško liječenje

Histerektomija
Odstranjuje se cijela maternica, uključujući cerviks, kroz rez u donjem dijelu abdomena ili kroz rodnicu. Ako se odstrani i okolno tkivo, uključujući 2 cm gornjeg dijela rodnice, to se naziva radikalnom histerektomijom.

Trahelektomija
Odstranjivanje cerviksa i ne ubraja se među standardne zahvate. Može biti indicirana za žene s mikroinvazivnim karcinomom koje žele imati djecu u budućnosti (WHO, 2013).

4.2.2.2 Radioterapija
Radioterapija koristi visokoenergetske rendgenske zrake kako bi se uništile karcinomske stanice ili zaustavio njihov rast (www.cancer.gov). Radioterapijom se mogu liječiti žene s
invazivnim karcinomom cerviksa bez udaljenih (distalnih) metastaza (1.-4. stadij) (WHO, 2013).

4.2.2.3 Kemoterapija

4.3 TROŠKOVI BOLESTI UZORKOVANIH HPV-om U HRVATSKOJ
Trošak liječenja karcinoma cerviksa, uključujući rano otkrivanje i liječenje prekanceroznih i invazivnih kanceroznih lezija, predstavlja financijsko opterećenje za sustave zdravstvene zaštite diljem svijeta te su društveni, ekonomski i medicinski troškovi vrlo visoki. U SAD-u je ukupan trošak u rasponu od 2,25 do 4,6 milijardi USD. Prevencija HPV-a uvjerljivo prednjači u troškovima, a na liječenje otpada svega oko 10% proračuna. Karcinom cerviksa najčešće se javlja u dobi kada su žene ekonomski aktivne i igraju ključnu ulogu u obitelji te bi njihov gubitak za društvo trebalo razmatrati i u smislu kvalitete života.

4.3.1 Epidemiološka slika HPV infekcije u Hrvatskoj
oportunističkim programom probira u RH obuhvaćeno svega 35–40% ženske populacije. Bolje rezultate u prevenciji i kontroli cervikalnog karcinoma imaju zemlje koje su uvele organizirane programe probira, ali to u Hrvatskoj nije slučaj. 2013. godine u Hrvatskoj je uzeto 402 975 PAPA obrisaka. To ne znači da je toliki broj žena i bio u probiru, jer se PAPA obrisak u postojećem oportunističkom probiru vrlo često nepotreban ponavlja. Preinvazivne lezije vrata maternice i karcinom materničnog vrata su u svijetu, pa tako i u RH javnoodravstveni problem. Različite zemlje ovom problemu pristupaju različito, sukladno svojim materijalnim mogućnostima i organiziranosti zdravstvene službe. U RH sekundarnu prevenciju (rano otkrivanje CIN-a i karcinoma materničnog vrata) provodimo tzv. oportunističkim programom probira. Metoda probira je konvencionalni PAPA obrisak. Njime su obuhvaćene su žene koje samoinicijativno dolaze na ginekološki pregled, tj. onda kada one smatraju da je to potrebno.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Stupanj bolesti</th>
<th>Ukupno iz onko listića</th>
<th>Kropljanje bolesti</th>
<th>Nepoznato</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>I</td>
<td>339</td>
<td>333</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>II</td>
<td>104</td>
<td>76</td>
<td>23</td>
</tr>
<tr>
<td>III</td>
<td>6</td>
<td>123</td>
<td>6</td>
</tr>
<tr>
<td>IV</td>
<td></td>
<td></td>
<td>129</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Tablica 5: Incidencija karcinoma cerviksa prema stadiju u Hrvatskoj 2013. godine**

4.3.2 Troškovi oportunističkog programa probira u RH

**PAPA obrisci**

Godišnje 402.975 PAPA obrisaka, od toga negativnih 365.901 × 47,33 kn = 17.318.108,53 kn. Broj abnormalnih PAPA obrisaka 37.074 x 57,21 kn = 2.120.986,38

**Genotipizacija HPV-a**

37.074 x 405 kn = 15.014.848,50 kn

37.074 ≈ 50% negativnih na onkogene HPV = 18.537
Kolposkopija
18.537 × 69,17 kn = 1.282.193,91 kn. Uz pretpostavku da je polovica kolposkopskih nalaza uredna 9.268 žena zahtijeva daljnju obradu

Biopsija i ECC (ekskohleacija)

Konizacija / LLETZ
≈ 4.634 × 1.725,00 kn = 7.994.016,56 kn

Tablica 6: Godišnji troškovi povezani s preinvazivnim lezijama i rakom vrata maternice

<table>
<thead>
<tr>
<th>Postupak/dijagnoza</th>
<th>Incidencija</th>
<th>Cijena (kn)</th>
<th>Godišnji troškovi</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Papa test - negativan</td>
<td>365.901</td>
<td>47,33</td>
<td>17.318.108,53</td>
</tr>
<tr>
<td>Papa test - pozitivan</td>
<td>37.074</td>
<td>57,21</td>
<td>2.120.986,38</td>
</tr>
<tr>
<td>HPV genotipizacija</td>
<td>37.074</td>
<td>405,00</td>
<td>15.014.848,50</td>
</tr>
<tr>
<td>Kolposkopija</td>
<td>18.537</td>
<td>69,17</td>
<td>1.282.193,91</td>
</tr>
<tr>
<td>Biopsija</td>
<td>9.268</td>
<td>138,86</td>
<td>1.287.013,50</td>
</tr>
<tr>
<td>Konizacija</td>
<td>4.634</td>
<td>1.725,00</td>
<td>7.994.016,56</td>
</tr>
<tr>
<td>Karcinom cerviksa - rani stadij*</td>
<td>292</td>
<td>12.300,00</td>
<td>3.591.600,00</td>
</tr>
<tr>
<td>Karcinom cerviksa - kasni stadij*</td>
<td>47</td>
<td>19.500,00</td>
<td>916.500,00</td>
</tr>
<tr>
<td>Kondilomi**</td>
<td>16.532</td>
<td>59,80</td>
<td>988.613,60</td>
</tr>
<tr>
<td>TOTAL</td>
<td></td>
<td></td>
<td>50.513.880,98</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*TOTAL (339) x postotak stadija

**http://www.rightdiagnosis.com/g/genital_warts/stats-country.htm#extrapwarning
4.3.3 Troškovi liječenja karcinoma materničnog vrata

U Hrvatskoj godišnje očekujemo oko 400 karcinoma materničnog vrata. Prognoza bolesti ovisi o stadiju u kojem je bolest otkrivena. Međunarodna federacija ginekologa i opstetričara (FIGO) bolest je prema stupnju proširenosti podijelila na četiri stadija (I – IV). Stadij je sinonim za prognozu te cijena liječenja ovisi o stadiju bolesti. Prema navodima iz literature polovina oboljelih javi se u tzv. »ranom« stadiju bolesti (stadij I-IIA), a druga polovina u »kasnom« stadiju bolesti (IIB-IVB). Cijenu liječenja cervikalnog karcinoma teško je izračunati jer je liječenje kombinirano (kirurško liječenje, kemoterapija, zračenje), dugotrajno, uzrokuje komorbiditet i vrlo često invaliditet. Cijena liječenja ovisi i o GDP-u države. Tako primjerice u zemljama EU-a prosječna cijena liječenja se kreće od 7 000 eura u Rumunjskoj do 37 000 eura u Velikoj Britaniji. Preslikavajući ovu situaciju na Hrvatsku, cijenu liječenja cervikalnog karcinoma prikazao sam tablicom, uz napomenu da se radi o projektiji troškova, vezanih uz liječenje, bolovanja, komorbiditet i invaliditet, o projekciji temeljenoj na iskustvima drugih država EU-a uzimajući u obzir GDP Republike Hrvatske.

Ukupni godišnji troškovi liječenja, probira i dijagnostike bolesti uzrokovanih HPV-om iznose 50.513.880,98 kn. Najveći udio u troškovima i to preko 50% troškova odnosi se na liječenje preinvazivnih lezija. Isto tako na liječenje karcinom cerviksa odnosi se 9% ukupnih troškova, dok na kondilome unatoč njihovoj velikoj učestalosti otpada samo 2% ukupnih godišnjih troškova.

Tablica 7: Troškovi programa probira, dijagnostike i liječenja preinvazivnih lezija i karcinoma vrata maternice

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Troškovi</th>
<th>Udio u troškovima</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Probir</td>
<td>19.439.094,91</td>
<td>38%</td>
</tr>
<tr>
<td>Preinvazivne lezije</td>
<td>25.578.072,47</td>
<td>51%</td>
</tr>
<tr>
<td>Karcinom cerviksa</td>
<td>4.508.100,00</td>
<td>9%</td>
</tr>
<tr>
<td>Kondilomi</td>
<td>988.613,60</td>
<td>2%</td>
</tr>
</tbody>
</table>
5. ZAKLJUČCI
Infekcija onkogenim tipom HPV-a može se razviti nakon izravnog genitalnog kontakta kože o kožu. HPV se često prenosi spolnim putem, ali spolni kontakt nije nužan za infekciju.

Perzistentna infekcija onkogenim tipovima HPV-a nužan je uzrok karcinoma cerviksa

Karcinom cerviksa je drugi uzrok smrti kod žena diljem svijeta. Prema Registru za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u Hrvatskoj oko 350 žena oboli od invazivnog karcinoma cerviksa svake godine, a preko 100 ih umre

Infekcija onkogenim HPV-om može uzrokovati adenokarcinom cerviksa, koji su brzorastući karcinomi i čine oko 10-20% svih invazivnih karcinoma. Adenokarcinome je vrlo teško prepoznati probirom utemeljenim na citologiji jer se oni razvijaju duboko unutar cerviksa, iza transformacijske zonete su češći u mlajših žena.

Karcinom cerviksa je drugi uzrok smrti kod žena diljem svijeta. Prema Registru za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u Hrvatskoj oko 350 žena oboli od invazivnog karcinoma cerviksa svake godine, a preko 100 ih umre

Infekcija onkogenim HPV-om može uzrokovati adenokarcinom cerviksa, koji su brzorastući karcinomi i čine oko 10-20% svih invazivnih karcinoma. Adenokarcinome je vrlo teško prepoznati probirom utemeljenim na citologiji jer se oni razvijaju duboko unutar cerviksa, iza transformacijske zonete su češći u mlajših žena.

Kod ljudi je okarakterizirano oko 100 tipova HPV-a, dok se njih 15 smatrajkakakao onkogenima.

Niskorizični tipovi HPV-a uzrokuju bradavice, a onkogeni tipovi HPV-a uzrokuju prekancerozne lezije. Prekancerozne lezije povezane s HPV-om nisu karcinom, ali se mogu razviti u karcinom cerviksa.

Među onkogenim tipovima, HPV tipa 16, 18, 45 i 31 četiri su najčešća tipa na svijetu i uzrokuju približno 80% karcinoma cerviksa.

Mogući kofaktori (poput pušenja cigareta, pariteta i dugotrajne primjene oralnih kontraceptiva) mogu pridonijeti progresiji infekcije onkogenim tipom HPV-a do karcinoma cerviksa

Primarna prevencija (npr. cijepljenje) usmjerena je na sprječavanje infekcije onkogenim tipom HPV-a, dok se sekundarnom prevencijom (npr. Papa testom, kolposkopijom) otkrivaju i liječite cervikalne abnormlalnosti te nastoji sprječiti progresiju bolesti.

Papa test je najčešća metoda probira koja se koristi za otkrivanje staničnih promjena na cerviksu.

Citologija na tekućim uzorcima učinkovitija je od Papa testa u otkrivanju staničnih abnormalnosti jer se razmaz sastoji od samo jednog sloja

Infekcija onkogenim tipovima HPV-a može dovesti do promjena u zaraženim stanicama cerviksa, što uzrokuje cervikalnu intraepitelnu neoplaziju (CIN).

Karcinom cerviksa može se liječiti na različite načine, ali tri osnovne vrste liječenja su kirurško liječenje, radioterapija i kemoterapija.

Ukupni godišnji troškovi liječenja, probira i dijagnostike bolesti uzrokovanih HPV-om iznose 50.513.880,98 kn. Najveći udio u troškovima i to preko 50% troškova odnosi se na liječenje preiznavezivnih lezija.
6. LITERATURA
3. American Society for colposcopy and cervical pathology (ASCCP). Natural history of HPV. 2012
24. Day PM, Kines RC, Thompson CD. In Vivo Mechanisms of Vaccine-Induced Protection against HPV Infection. 2010, 8, 260-270.
37. Hadžisejdić I, Grc M., Grahovac B: Humani papiloma virus i karcinom cerviksa 2010.: 112-113
42. Kjaer SK, Tran TN, Sparen P. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. 2007, 196, 1447-1454.


63. Sankaranarayanan R, Ramani SW. Chapter 1 : Anatomical and pathological basis of visual inspection with acetic acid (VIA) and with Lugol's iodine (VILI). In: A practical manual on visual screening for cervical neoplasia. IARC (International Agency for Research on Cancer); 2003.


78. Stanley M. Prophylactic HPV vaccines. 2007, 60, 961-965.


7. **SAŽETAK/SUMMARY**
Humani papiloma virus (HPV) je virus koji često pogađa muškarce i žene diljem svijeta, a 50-80% spolno aktivnih muškaraca i žena zaraze se HPV-om u nekome trenutku svoga života. HPV je DNA virus sastavljen od proteina virusne kapside koja se sastoji se od 72 kapsomere. Svaka kapsomera sastoji se od pet pentamera. Svaki pentamer sastoji se od 5 trokutastih proteina. Najveće opterećenje bolešću povezuje se s karcinomom cerviksa. Utvrđeno je da je infekcija onkogenim tipovima HPV-a nužan uzročnik ne samo karcinoma cerviksa, nego i niza drugih karcinoma. Niskorizični tipovi HPV-a uzrokuju bradavice, a onkogeni tipovi HPV-a uzrokuju prekancerozne lezije. Među onkogenim tipovima, HPV tipa 16, 18, 45 i 31 četiri su najčešća tipa na svijetu i uzrokuju približno 80% karcinoma cerviksa. Svake godine diljem svijeta zabilježi približno 530 000 novih slučajeva karcinoma cerviksa. Uglavnom je bolest mlađih žena, a najveća pojavnost je u dobi između 35 i 55 godina. U populaciji žena između 25. i 44. godine, karcinom cerviksa je po pojavnosti na drugom mjestu, odmah iza karcinoma dojke. Perzistentna infekcija onkogenim tipovima HPV-a nužan je uzrok karcinoma cerviksa. Spolna aktivnost jedan je od glavnih faktora rizika za HPV infekciju. Mogući kofaktori (poput pušenja cigareta, pariteta i dugotrajne primjene oralnih kontraceptiva) mogu pridonijeti progresiji infekcije onkogenim tipom HPV-a do karcinoma cerviksa. Primarna prevencija (npr. cijepljenje) usmjerena je na sprječavanje infekcije onkogenim tipom HPV-a, dok se sekundarnom prevencijom (npr. Papa testom, kolposkopijom) otkrivaju i liječe cervikalne abnormalnosti te nastoji spriječiti progresija bolesti. Karcinom cerviksa može se liječiti na različite načine, ali tri osnovne vrste liječenja su kirurško liječenje, radioterapija i kemoterapija.

Papa test je najčešća metoda probira koja se koristi za otkrivanje staničnih promjena na cerviksu. U Hrvatskoj je karcinom vrata maternice je zasigurno jedan od najpreventabilinijih sjela raka te svake godine obolijeva više od 300 žena godišnje, a umre ih 100. Trenutno su odobrena 3 cjepiva protiv HPV-a: Dvovalentno cjepivo (Cervarix, GSK Biologicals) četverovalentno cjepivo (Gardasil MSD) i deveterovalentno cjepivo (Gardasil 9 MSD). Iako je dobro cijepiti se prije početka spolne aktivnosti ili što ranije na početku spolnog života, cijepljenje se preporuča i onima koji su spolno aktivni. Ukupni godišnji troškovi liječenja, probira i dijagnostike bolesti uzrokovanih HPV-om iznose 50.513.880,98 kn.
SUMMARY

Human papillomavirus (HPV) is a virus that often affects men and women around the world, 50-80% of the sexually active men and women get it at some point in their lives. HPV is a stable, DNA-based virus composed of viral capsid proteins that are recognised by the host immune system. The HPV viral capsid is composed of 72 capsomers, each capsomer is composed of five pentamers and each pentamer consists of 5 triangular proteins. The largest burden of disease is associated with cervical cancer. In addition to cervical cancer, infection with oncogenic HPV types has been identified as a necessary cause of a variety of other cancers. Low-risk HPV types produce warts whereas the oncogenic HPV types cause precancerous lesions. Of the oncogenic types, HPV 16, 18, 45 and 31 are the 4 most common worldwide, accounting for approximately 80% of cervical cancers. Every year around the world recorded approximately 530 000 new cases of cervical cancer. It is mostly a disease of young women, and the incidence is highest between the ages of 35 and 55 years. The population of women between 25 and 44 years, cervical cancer is the incidence in second place, just behind breast cancer. Persistent infection with oncogenic HPV types is the necessary cause of cervical cancer.

Sexual activity is one of the main risk factors for HPV infection. Potential cofactors (such as cigarette smoking, parity and long-term oral contraceptive use) may contribute to the progression of oncogenic HPV infection to cervical cancer. Primary prevention (e.g. vaccination) focuses on preventing oncogenic HPV infection, whereas secondary prevention (e.g. Pap smear testing, colposcopy) detects and treats cervical abnormalities and aims to prevent disease progression. Cervical cancer can be treated in different ways, but the three basic types of treatment are surgery, radiation therapy and chemotherapy. The Pap test is the most common screening method used to detect cellular changes in the cervix. In Croatia, cervical cancer is certainly one of the most prevalence types of cancer and each year are affected more than 300 women a year and killed 100 of them. Current, there are three licensed HPV vaccines: Bivalent vaccine (Cervarix, GSK Biologicals), a quadrivalent vaccine (Gardasil MSD) and 9-valent vaccine (Gardasil 9 MSD). Although is better vaccinated before the start of sexual activity or as early as possible at the beginning of sexual life, vaccination is also recommended for those who are sexually active. The total annual cost of treatment, screening and diagnosis of diseases caused by HPV amounts 50,513,880.98 kn.
8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD
EPIDEMIOLOGIJA I EKONOMSKI TROŠAK BOLESTI UZROKOVANIH HUMANIM PAPILOMAVIRUSOM (HPV)

Boris Benčina

SAŽETAK

Humani papiloma virus (HPV) je virus koji često pogađa muškarce i žene diljem svijeta, a 50-80% spolno aktivnih muškaraca i žena zaraze se HPV om u nekome trenutku svoga života. HPV je DNA virus sastavljen od proteina virusne kapside koja se sastoji od 72 kapsomere. Svaka kapsomera sastoji se od pet pentamera. Svaki pentamer sastoji se od 5 trokutastih proteina. Najveće opterećenje bolešću povezuje se s karcinomom cerviksa. Utvrđeno je da je infekcija onkogenim tipovima HPV a nužan uzročnik ne samo karcinoma cerviksa, nego i niza drugih karcinoma. Niskorizični tipovi HPV-a uzrokuju bradavice, a onkogeni tipovi HPV-a uzrokuju prekancerozne lezije. Među onkogenim tipovima, HPV tipa 16, 18, 45 i 31 četiri su najčešća tipa na svijetu i uzrokuju približno 80% karcinoma cerviksa. Svake se godine diljem svijeta zabilježi približno 530 000 novih slučajeva karcinoma cerviksa. Uglavnom je bolest mlađih žena, a najveća pojavnost je u dobi između 35 i 55 godina. U populaciji žena između 25. i 44. godine, karcinom cerviksa je po pojavnosti na drugom mjestu, odmah iza karcinoma dojke. Perzistentna infekcija onkogenim tipovima HPV-a nužan je uzrok karcinoma cerviksa. Spolna aktivnost jedan je od glavnih faktora rizika za HPV infekciju. Mogući kofaktori (poput pušenja cigareta, pariteta i dugotrajne primjene oralnih kontraceptiva) mogu pridonijeti progresiji infekcije onkogenim tipom HPV-a do karcinoma cerviksa. Primarna prevencija (npr. cijepljenje) usmjerena je na sprječavanje infekcije onkogenim tipom HPV-a, dok se sekundarnom prevencijom (npr. Papa testom, kolposkopijom) otkrivaju i liječe cervikalne abnormalnosti te nastoji sprječiti progresiju bolesti. Karcinom cerviksa može se liječiti na različite načine, ali tri osnovne vrste liječenja su kirurško liječenje, radioterapija i kemoterapija.

Papa test je najčešća metoda probira koja se koristi za otkrivanje staničnih promjena na cerviksu. U Hrvatskoj je karcinom vrata maternice je zasigurno jedan od najpreventibilnijih sijela raka te svake godine obolije više od 300 žena godišnje, a umre ih 100. Trenutno su odobrena 3 cjepiva protiv HPV-a: Dvovalentno cjepivo (Cervarix, GSK Biologicals) četverovalentno cjepivo (Gardasil MSD) i deveterovalentno cjepivo (Gardasil 9 MSD). Iako je dobro cijepiti se prije početka spolne aktivnosti ili što ranije na početku spolnog života, cijepljenje se preporuča i onima koji su spolno aktivni. Ukupni godišnji troškovi liječenja, probira i dijagnostike bolesti uzrokovani HPV-om iznose 50.513.880,98 kn.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Zavod za farmakologiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

EPIDEMIOLOGIJA I EKONOMSKI TROŠAK BOLESTI UZROKOVANIH HUMANIM PAPILOMAVIRUSOM (HPV)

Boris Benčina

SAŽETAK

Humani papiloma virus (HPV) je virus koji često pogađa muškarce i žene diljem svijeta, a 50-80% spolno aktivnih muškaraca i žena zaraze se HPV om u nekome trenutku svoga života. HPV je DNA virus sastavljen od proteina virusne kapside koja se sastoji od 72 kapsomere. Svaka kapsomera sastoji se od pet pentamera. Svaki pentamer sastoji se od 5 trokutastih proteina. Najveće opterećenje bolešću povezuje se s karcinomom cerviksa. Utvrđeno je da je infekcija onkogenim tipovima HPV a nužan uzročnik ne samo karcinoma cerviksa, nego i niza drugih karcinoma. Niskorizični tipovi HPV-a uzrokuju bradavice, a onkogeni tipovi HPV-a uzrokuju prekancerozne lezije. Među onkogenim tipovima, HPV tipa 16, 18, 45 i 31 četiri su najčešća tipa na svijetu i uzrokuju približno 80% karcinoma cerviksa. Svake se godine diljem svijeta zabilježi približno 530 000 novih slučajeva karcinoma cerviksa. Uglavnom je bolest mlađih žena, a najveća pojavnost je u dobi između 35 i 55 godina. U populaciji žena između 25. i 44. godine, karcinom cerviksa je po pojavnosti na drugom mjestu, odmah iza karcinoma dojke. Perzistentna infekcija onkogenim tipovima HPV-a nužan je uzrok karcinoma cerviksa. Spolna aktivnost jedan je od glavnih faktora rizika za HPV infekciju. Mogući kofaktori (poput pušenja cigareta, pariteta i dugotrajne primjene oralnih kontraceptiva) mogu pridonijeti progresiji infekcije onkogenim tipom HPV-a do karcinoma cerviksa. Primarna prevencija (npr. cijepljenje) usmjeren a je na sprječavanje infekcije onkogenim tipom HPV-a, dok se sekundarnom prevencijom (npr. Papa testom, kolposkopijom) otkrivaju i liječe cervikalne abnormalnosti te nastoji spriječiti progresija bolesti. Karcinom cerviksa može se liječiti na različite načine, ali tri osnovne vrste liječenja su kirurško liječenje, radioterapija i kemoterapija. Papa test je najčešća metoda probira koja se koristi za otkrivanje staničnih promjena na cerviksu. U Hrvatskoj je karcinom vrata maternice je zasigurno jedan od najprenačenijih sijela raka te svake godine obolije više od 300 žena godišnje, a umre ih 100. Trenutno su odobrena 3 cjepiva protiv HPV-a: Dvovalentno cjepivo (Cervarix, GSK Biologicals) četverovalentno cjepivo (Gardasil MSD) i deveterovalentno cjepivo (Gardasil 9 MSD). Iako je dobro cijepiti se prije početka spolne aktivnosti ili što ranije na početku spolnog života, cijepljenje se preporuča i onima koji su spolno aktivni. Ukupni godišnji troškovi liječenja, probira i dijagnostike bolesti uzrokovani HPV-om iznose 50.513.880,98 kn.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži:
62 stranice, 26 slika, 7 tablica i 89 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: HPV, prevencija HPV-a, karcinom vrata maternice

Mentor: Dr. sc. Petra Turčić, docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

Ocjenjivači: Dr. sc. Petra Turčić, docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta;
Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta;
Dr. sc. Marija Grdić Rajković, docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: rujan 2016.
Epidemiology and Economic Cost of Diseases Caused by the Human Papillomavirus (HPV)

Boris Benčina

SUMMARY

HPV is a virus that often affects men and women around the world, 50-80% of the sexually active men and women get it at some point in their lives. HPV is a stable, DNA-based virus composed of viral capsid proteins that are recognised by the host immune system. The HPV viral capsid is composed of 72 capsomers, each capsomer is composed of five pentamers and each pentamer consists of 5 triangular proteins. The largest burden of disease is associated with cervical cancer. In addition to cervical cancer, infection with oncogenic HPV types has been identified as a necessary cause of a variety of other cancers. Low-risk HPV types produce warts whereas the oncogenic HPV types cause precancerous lesions. Of the oncogenic types, HPV 16, 18, 45 and 31 are the 4 most common worldwide, accounting for approximately 80% of cervical cancers. Every year around the world recorded approximately 530,000 new cases of cervical cancer. It is mostly a disease of young women, and the incidence is highest between the ages of 35 and 55 years. The population of women between 25 and 44 years, cervical cancer is the incidence in second place, just behind breast cancer. Persistent infection with oncogenic HPV types is the necessary cause of cervical cancer.

Sexual activity is one of the main risk factors for HPV infection. Potential cofactors (such as cigarette smoking, parity and long-term oral contraceptive use) may contribute to the progression of oncogenic HPV infection to cervical cancer. Primary prevention (e.g. vaccination) focuses on preventing oncogenic HPV infection, whereas secondary prevention (e.g. Pap smear testing, colposcopy) detects and treats cervical abnormalities and aims to prevent disease progression. Cervical cancer can be treated in different ways, but the three basic types of treatment are surgery, radiation therapy and chemotherapy. The Pap test is the most common screening method used to detect cellular changes in the cervix. In Croatia, cervical cancer is certainly one of most prevalence types of cancer and each year are affected more than 300 women a year and killed 100 of them. Current, there are three licensed HPV vaccines: Bivalent vaccine (Cervarix, GSK Biologicals), a quadrivalent vaccine (Gardasil MSD) and 9-valent vaccine (Gardasil 9 MSD). Although is better vaccinated before the start of sexual activity or as early as possible at the beginning of sexual life, vaccination is also recommended for those who are sexually active. The total annual cost of treatment, screening and diagnosis of diseases caused by HPV amounts 50,513,880.98 kn.

The thesis was accepted: September 2016.