

## **Humani virus papiloma, njegova detekcija i razvoj premalignih i malignih cervikalnih lezija**



Piše: dr. med. sci.  
Ermina Iljazović, van. prof

O karcinomu (raku) grlića materice i njegovim prekurzorim lezijama mnogo se govorilo i govori kako na različitim naučno stručnim skupovima tako i u medijima u sklopu informativno-edukativnih emisija. Nažalost činjenica da su različite lezije na grliću, a naročito teže forme koje predhode raku grlića materice kao i različite forme samog raka grlića materice još uvijek prisutne u visokom procentu gotovo u svim dobnim skupinama kod žena podcrtava potrebu da se o ovom, gotovo u potpunosti preventabilnom oboljenju, nanovo govori.

Karcinom grlića materice je i po incidenci i po mortalitetu na drugom je mjestu u svijetu poslije karcinoma dojke i najčešći u zemljama u razvoju. Svake godine bilježi se oko 437.000 novih slučajeva dijagnostikovanog invazivnog cervikalnog karcinoma i oko 200.000 smrtnih ishoda ovog oboljenja. Prevalenca cervikalnog karcinoma je različita u različitim dijelovima svijeta rangirajući od 20-46% kod mladih žena.

Opšte je prihvaćen koncept da cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN) je prekursor invazivnog cervikalnog karcinoma. Isto tako, smatra se da su CIN I, CIN II i CIN III biološki kontinuum i stoga predstavljaju različite stadije istog oboljenja.

### **Testiranje PAP razmazom**

Mnogi smatraju da je karcinom grlića u potpunosti preventabilno oboljenje. Opšte prihvaćeni metod PAP razmaza otvara mogućnost testiranja validnosti cervikalne citologije metodom slučajnog izbora. Uspješan tretman prekanceroznih lezija kao i invazivnog karcinoma prije nego njegova raširenost onemogući terapijsku eksciziju uz redovnu kontrolu i PAP-a test opravdavaju ovakav stav i potvrđuju substancijalnu činjenicu da karcinom grlića može biti redukovan skriningom.

Većina ovih žena u vrijeme dijagnostikovanja oboljenja je u dobi preko 35 godina, sa nepobitnom činjenicom da je inicijalna lezija započela mnogo ranije, u mlađoj dobi kada je mlada i zdrava žena neophodna svojoj porodici, a naročito djeci; i ekonomski i emocionalno. Shodno ovakvim studijama, skrining za cervikalne lezije trebao bi početi u kasnim tinejđerskim godinama, kada stope ovog oboljenja počinju svoj uzlazni tok.

Karcinom pločastih ćelija grlića materice je entitet koji već odavno nosi sve epidemiološke karakteristike seksualno prenosivog oboljenja, koje ima izrazitu povezanost sa infekcijom humanim virusom papiloma i čije prisustvo u površnim epitelnim ćelijama grlića u određenoj fazi može biti sugestivno pri citološkoj analizi.

## Važnost HPV skrininga

Tokom godina brojne epidemiološke studije su pokazale da je HPV glavni riziko faktor i u nastanku preinvazivnih cervikalnih intraepitelnih lezija uz značajno prisustvo drugih poznatih riziko faktora, kao što su broj partnera, dob u vrijeme prvog odnosa, pušenje, socioekonomski status...

Danas je poznato oko 100 različitih tipova humanog virusa papiloma sa različitim tropizmom za različite regije/epitele. Preko 20 tipova HPV-a uzrokuje različite lezije anogenitalne regije, od čega posebnu važnost imaju visoko rizični tipovi HPV ( tip 16,18, 31,33, 68,..) čije prisustvo na grliću uzrokuje razvoj premalignih intraepitelnih lezija sa brzom progresijom ka težim formama. Smatra se da je osnovni etiološki faktor karcinoma grlića u preko 90% slučajeva upravo HPV.

Stoga detekcija HPV, kao seksualno prenosive infekcije, kod suspektnih citoloških nalaza pa i upornih cervikalnih inflamacija rezistentnih na terapiju, predstavlja danas najuspješniji preventivni skrining u monitoringu cervikalnih intraepitelnih lezija, a naročito karcinoma grlića.

Prospektivne studije pokazuju da preko 30% HPV pozitivnih žena razvija skvamoznu intraepitelnu leziju (SIL) za manje od 2 god u poređenju sa svega 1-3% HPV negativnih žena. Neki smatraju da je taj latentni (mirujući) period između inicijalne infekcije i manifestne lezije ili progresije čak i kraći, po nekim autorima oko godinu dana.

Upravo stoga posebno je zadovoljstvo reći da u okviru odjela molekularne biologije UKC Tuzla već 6 godina radimo detekciju humanog papiloma virusa – HPV na materijalu cervikalnog brisa i na taj način smo se jednim vrlo sofisticiranim metodom uključili se u svjetske standarde skrining programa za lezije grlića.

Detekcija HPV obavlja se hemiluminiscentnom detekcijom i analizom HPV DNA nisko i visoko rizične grupe u cervikalnom materijalu pomoću Digene HPV testa, Hybrid Capture II, ne invazivnom, ali vrlo senzitivnom metodom. U protekloj godini u okviru naše laboratorije urađeno je preko 1.300 analiza cervikalnih briseva suspektnih na HPV infekciju, sa visokim procentom prisutnosti visoko rizičnih tipova kod mladih pacijentica, sa i bez vidljive kolposkopske lezije i uz histološki verifikovanu progresiju promjena.

Takođe je značajna prisutnost visoko rizičnih tipova HPV kod trudnica. Potrebno je istaći da infekcija sa HPV ne utiče na rast i razvoj ploda. Imajući u vidu smanjenu otpornost organizma majke u trudnoći, infekcija povećava rizik majke od progresije lezije.

Ovakav nalaz je stoga razlog više našeg napora u što boljem skriningu naših žena i prevenciji CIN-a što se ogleda prije svega u strogom citološkom skriningu i sada već gotovo dvostrukom broju žena testiranih za HPV u prvih 5 mjeseci ove godine.

## **Informiranost žene umanjuje strah**

Velika otkrića i nepreci u posljednjih 55 godina, rezultirali su u evidentnom poboljšanju kvaliteta i dužine života žene. Osnovni strah ljudskog bića jeste strah od nepoznatog.

Stoga je razumljiva zabrinutost žene o dobijanju, načinu prenosa i terapiji STD. Još je značajnija njena briga o mogućoj transmisiji infekcije na potomstvo, strah od neplodnosti, i vrlo često, opravdan strah od nemilosrdnog "obilježavanja" u društvu naročito u manje razvijenim sredinama.

Stoga je neophodno pružiti ženi sve raspoložive informacije, omogućiti joj da aktivno učestvuje u brizi za svoje zdravlje, da sama odlučuje želi li ili ne, biti testirana na prisustvo virusa. Vrlo često žene znaju da imaju neki oblik cervikalne intraepitelne neoplazije, ili prekanceroznog stanja, ili čak invazivni oblik lezije, bez razumjevanja suštine i uzroka iste. Posljedično, mnoge bivaju podvrgnute hirurškom zahvatu bez saznanja da je njihovo oboljenje počelo kao virusna infekcija.

Žene dijagnostičko-terapijski tretirane zbog cervikalnog karcinoma imaju permanentne vaginalne promjene (smanjenu elastičnost, sekreciju...) koje kompromituju seksualnu aktivnost i rezultiraju u različitim formama stresa. Danas je za ljekara najbitnije prihvatiti činjenicu da cervikalni karcinom i njegove prekancerozne lezije imaju infektivnu etiologiju. Imunizacija i medicinsko zbrinjavanje slijede samo po sebi, ovisno od tipa i težine lezije.

Zbrinjavanje premalignih, a time i mogućih malignih lezija grlića treba da čini integralni dio kompletnog protokola, uključujući optimalni skrining baziran na citologiji, redovnoj kolposkopiji, adekvatnom tretmanu i praćenju. Dokazano je da je implementacija citološkog skrining programa tokom proteklih godina u mnogim zamljama značajno reducirala incidencu i mortalitet kao posljedicu cervikalnog karcinoma. Profilaktička HPV vakcina je već spremna, ali sve dok i terapijska HPV vakcina ne bude dostupna, primjena HPV detekcije u kliničkoj praksi pomoći će reduciranju greški u interpretaciji, povećati senzitivnost i specifičnost kolposkopije i učiniti skrining i dalji tretman premalignih i malignih lezija grlića svrsishodnijim.

### **Dijagnostika kao primarni faktor u smanjenju smrtnosti**

Neosporno je da je rana dijagnostika primarna i najvažnija u smanjenju smrtnosti kao posljedice ginekoloških karcinoma, a kada govorimo o grliću materice kao izuzetno dostupnoj regiji, i lezijama koje na njoj nastaju, onda su to citološka analiza PAP – test i praćenje, histološka verifikacija suspektne lezije i sada svakako detekcija HPV.

### **Novootkriveni slučajevi karcinoma grlića materice**

Redukcija incidence i mortaliteta direktno je proporcionalna intenzitetu napora u organizovanju i sprovođenju skrining programa. Nekoliko različitih studija je pokazalo da 4 od 5 novootkrivenih karcinoma grlića materice je dijagnostikovano upravo u dijelovima svijeta sa zemljama u razvoju gdje spada i Bosna i Hercegovina