

## I UVOD

Karcinom cerviksa je bolest koju je moguće prevenirati. Bilo bi dovoljno da svaka žena jedanput godišnje uradi Papa test i da se na taj način smanji stopa karcinoma cerviksa za oko 90%. Cervikalni karcinom ima dugu prekanceroznu fazu prvenstveno citološkim promjenama koje progrediraju od jednog stepena do drugog i smatra se da je potrebno 3-5 godina da bolest pređe iz jednog stadijuma prekanceroze u drugi. Ovakva priroda bolesti nam daje mogućnost da je otkrijemo na vrijeme i adekvatno tretiramo, a samim tim i spriječimo nastanak invazivne bolesti - karcinoma cerviksa. Podaci Svjetske zdravstvene organizacije, koje redovno objavljuje Globocan (Internacionalna agencija za istraživanje karcinoma - IARC) pokazuju drugačiju sliku: 2008. godine karcinom cerviksa je bio treći i najčešći karcinom kod žena sa oko 530 000 novih slučajeva; više od 85% novootkrivenih slučajeva odnosi se na zemlje u razvoju (u koje spada i BiH); stopa mortaliteta je oko 52% i karcinom cerviksa je 2008. godine bio odgovoran za oko 275 000 smrtnih slučajeva u Svijetu, od toga se 88% odnosi na zemlje u razvoju. Tako je prema podacima Globocan-a za 2008. godinu u BiH je karcinom cerviksa kod žena bio na četvrtom mjestu (karcinom dojke, kolorektalni karcinom, karcinom pluća, karcinom grlića materice, karcinom tijela materice), a procijenjena i prema godinama standardizovana stopa incidencija (ASR) na 100 000 stanovnika u BiH je 9.1, odnosno 247 slučajeva; u Srbiji za isti period 20.9 odnosno 1386 slučajeva; u BiH je 114 procijenjenih smrtnih ishoda, a ASR 3.7, dok je u Srbiji 72.3 smrtnih ishoda i ASR 9.2 [1]. Prema nešto starijim podacima Instituta za zaštitu zdravlja Republike Srpske koji su objavljeni u Publikaciji o zdravstvenom stanju stanovništva Republike Srpske u 2005. godini, bilo je 142 novootkrivena slučaja karcinoma cerviksa; ASR za Svijet u tom periodu je bila 16.7, a za Republiku Srpsku 20.2 [2].

Hipokrat (V-IV v.p.n.e) i Galen (II v.n.e) su opisivali karcinom cerviksa, ali je postojanje asimptomatske bolesti ostalo nepoznato do ranih godina XX vijeka, a preinvazivna priroda lezija je razjašnjena u zadnjih nekoliko decenija [3]. Koncept cervikalne displazije kao kontinuuma bolesti je razrađen 1950-tih godina, a usvojen na Prvom međunarodnom kongresu ekfolijativne citologije 1962. godine (Reagan i Patten). Sistem za klasifikaciju cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN) je korišten da bi se razumjela cervikalna karcinogeneza, a podrazumjeva atipičnu proliferaciju nezrelog skvamoznog epitela koji ne probija bazalnu membranu. Termin je uveo Richart 1967. godine i definisao CIN I kao blagu, CIN II kao srednje tešku-umjerenu, CIN

III kao tešku displaziju [3]. Kasnije je sam Richart, 1990. godine, predložio da se CIN II i CIN III svrstaju u prave prekursorske lezije cervikalnog karcinoma, a da se CIN I smatra za leziju niskog malignog potencijala [3]. Pojam “*carcinoma in situ*” CIS je opisan još ranih 1900-tih; značaj tog otkrića nije bio od velike kliničke važnosti, jer nije postojao način da se vizualizuje promjena i prije i njena eventualna progresija u invazivni karcinom. Američki patolog, Walter Schiller (1887-1960.), je 1927. godine razvio tehniku premazivanja cerviksa jednom otopinom, bazirajući se na činjenici da ćelije normalnog skvamoznog epitela sadrže glikogen, koji u reakciji sa jodom daje epitelu vidljivu mahagonija boju. Međutim, ovom metodom se nije mogao razlikovati metaplastični od neoplastičnog epitela, kao niti mala polja invazivnog karcinoma koja su se nalazila u difuznim jod-negativnim poljima [3,4].

Doktor Aurel Babes (1886-1961.) i njegov stariji kolega, profesor Constantin Daniel, su našli karcinomske ćelije u cervikalnom brisu i vaginalnom aspiratu i to svoje otkriće predstavili u dva navrata Bukureštanskom udruženju ginekologa, u januaru i aprilu 1927. godine. Abstrakti njihovih prezentacija su bili publikovani u časopisu Udruženja ginekologa Bukurešta. „Babes je 1928. godine u francuskom medicinskom časopisu (*Presse Medicale*) objavio članak (*Diagnostic du Cancer du Col Uterin par les Frottis*) u kome je opisao izgled ćelija kod karcinoma cerviksa koje je dobio cervikalnim brisom. Ćelije su bile sakupljene platinskom otopinom, prenesene na predmetno staklo, zatim osušene i bojene metodom po Gimzi” [5]. Babesov doprinos citopatologiji bi bio gotovo zaboravljen da o tome nije pisao Ayre u svom atlasu *Cancer Cytology of the Uterus* 1951. godine [5]. Georgios Papanicolau (1883-1962.) je došao do sličnih saznanja kao i Babes početkom 1928. godine i predstavio ih na Konferenciji u Battle Creek-u [5]. Eksfolijativna citologija je tek nakon radova Papanicolau-a i Traut-a (*Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear*) 1943. godine ušla u kliničku praksu za rano otkrivanje karcinoma cerviksa [5]. Ayre je 1949. godine prikazao drvenu špatulu kojom je bilo moguće uzeti abrazivni bris sa cerviksa, a ne samo eksfolijativni citološki uzorak, čime je poboljšano otkrivanje premalignih promjena [cit.6].

Traženjem novih metoda, kojima bi se poboljšala dijagnostika i tretman karcinoma cerviksa, bavio se i Otto Von Franke (1867-1937.). Posebno se bavio anatomijom, histogenezom i dijagnostikom karcinoma uterusa, a traženje novih metoda je prepustio svom učeniku Hans-u Hinselman-u, koji je imao velika znanja u ovoj naučenoj karijeri. Hinselmann je

smatrao da endofitne i egzofitne lezije na cerviksu mogu biti prekursori karcinoma i ako bi ih u inio vidljivim dovoljno rano, te tretirao, da bi na taj na in mogao sprije iti nastanak invazivne bolesti. Za svoje prve eksperimente Hinselman je koristio binokularno uve avaju e staklo, koje je držao na stubu knjiga postavljenom u visini vagine pacijentkinje. Izvor svjetla mu je bila obi na lampa za ginekološki pregled. Hans Hinselmann (1884-1959.) je 1925. godine izumio kolposkop uz pomo fizi ara i inženjera kompanija Leitz& Zeiss, koji je stajao na pokretnom drža u, udaljen najmanje 14 cm od cerviksa uterusa i omogu avao pregled cerviksa uve anjem 10 i više puta. U to vrijeme je on bio direktor ginekološke klinike Univeziteta u Hamburgu [cit.6]. Poslije kratkog vremena kolposkopija je po ela široko da se primjenjuje u Njema koj. „Radovima Andersa (1936.) i Wespi-ja (1938.) kolposkopija je postala popularna u Švajcarskoj; u Austriji 1959. godine nakon radova Antoin-a i pokušaja uvo enja kolpomikroskopije; u Italiji 1940. godine radovima Cattane. Skoro 25 godina kolposkopija je primjenjivana samo na njema kom govornom podru ju, a onda je Palmer 1950. godine uvodi u Francusku, Coppleson 1959. u Australiju. Za razliku od Evrope u Sjevernoj Americi kolposkopija je naišla na vrst otpor, jer je smatrana tehnikom koja je kompetitivna sa citologijom. Scheffey je prvi ameri ki autor koji je 1955. godine prikazao svoje iskustvo u primjeni ove metode. U Srbiji je prvi lanak iz kolposkopije, (*Zna aj kolposkopije u ginekološkoj dijagnostici*), objavio Berislav Beri 1954. godine, koji je ina e bio u enik Wespi-ja, Hinselmann-a i Mestwerdet-a“ [6].

Smatralo se da e se upotrebom citologije- Papa test i kolposkopije smanjiti incidencija cervikalnog karcinoma, jer je cerviks lako dostupan pregledu i potrebno je samo provoditi redovan skrining. U zemljama gdje je dobro organizovan populacioni skrining, kao što su Engleska, Finska, Island, došlo je do zna ajnog pada u incidenciji i mortalitetu cervikalnog karcinoma, ak za 80% [cit.7].

Nove strategije prevencije cervikalnog karcinoma se razvijaju jako brzo zahvaljuju i novim saznanjima o ulozi infekcije sa humanim papiloma virusom (HPV) i cervikalne karcinogeneze. Herald zur Hausen (1936.- ), njema ki virolog, je 2008. godine dobio Nobelovu nagradu na polju medicine, jer je uspio da dokaže ulogu infekcije HPV-om u nastanku cervikalnog karcinoma. Njegovo intenzivnije zanimanje za HPV je po elo 1977. godine, kada je bio direktor Instituta za virologiju u Frajburgu i kada je iz biopti kog materijala karcinoma cerviksa izolovao tipove 16 i 18 HPV. „Do 1991. godine su brojne epidemiološke studije

potvrdile ulogu HPV 16 i 18 u nastanku karcinoma cerviksa” [8]. Istraživanja su pokazala da se kao osnovni skrining test može koristiti i HPV test, tako da su ga neke zemlje već uvrstile u svoje skrining programe u različitim kombinacijama sa citološkim brisom. Holandija je prva zemlja koja je uvela primarni HPV test u organizovani skrining [7].

## **1. Cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN) – Skvamozna intraepitelna lezija (SIL)**

Karcinom cerviksa se razvija kroz niz promjena epitela koje se nazivaju cervikalna intraepitelna neoplazija. Za ove promjene je ranije upotrebljavan izraz ”displazija/ karcinom in situ”. Nakon uvođenja Bethesda citološke klasifikacije, CIN se svrstava u jednu od grupa skvamoznih intraepitelnih lezija. Ta nučnost CIN-a nije moguće odrediti. Procjenjuje se da se godišnje u Svijetu otkrije oko 50 miliona slučajeva CIN-a. Ovo je uzrokovano mnogim faktorima koji uključuju činjenicu da CIN nije bolest koja se prijavljuje, različite podatke zasnovane na neusaglašenim klasifikacijama prekursora karcinoma, koji se zbog toga ne mogu upoređivati, različitu učestalost u zavisnosti od populacije koja se pregleda, kao i razlike u ostalim uzročnim faktorima za nastanak cervikalne neoplazije u specifičnoj populaciji [7].

### ***1.1 Faktori rizika za razvoj cervikalne neoplazije***

#### ***1.1.1 Virusne infekcije***

Priča o papiloma virusima je počela još davne 1933. godine otkrićima Shope-a i Hurst-a da se bradavicama slične promjene kod divljih zečeva mogu prenijeti na zdrave zečeve pomoću filtriranog acelularnog ekstrakta. Autori su smatrali da su pomenute kožne lezije izazvane virusima. Rous i Kidd su to potvrdili svojim radovima 1940. godine [cit.8]. Više od 60 vrsta sisara može imati razne bolesti i oštećenja uzrokovana specifičnim papilomavirusima. Kod nekih životinja virusna infekcija je povezana sa nastankom tumora koji su uglavnom benigni [8].

Zur Hausen je otkrio i dokazao, uprkos svim sumnjama, da se ranije neprepoznati serotipovi 16 i 18 HPV konstantno nalaze u oko 70% biopsijskog materijala cervikalnog karcinoma diljem svijeta. „Infekcija HPV-om je seksualno prenosiva bolest i mnogobrojne studije su pokazale da kod populacije virgo žena nema prisustva antitijela u serumu na HPV 16/18, što ide u prilog ranije poznatim stavovima da rano stupanje u seksualne odnose i veći broj