

Poseban program iz oblasti javnog zdravlja za teritoriju APV u 2014. godini:  
„Prevenција HPV infekcija kod devojčica školskog uzrasta u AP Vojvodini“

# KLINIČKE MANIFESTACIJE PERZISTENTNE HPV INFEKCIJE

Doc dr Aljoša Mandić, IOV

Prof dr Aleksandra Kapamadžija, GAK Novi Sad

Doc dr Ljiljana Mladenović Segedi, GAK Novi Sad

Doc dr Artur Bjelica, GAK Novi Sad



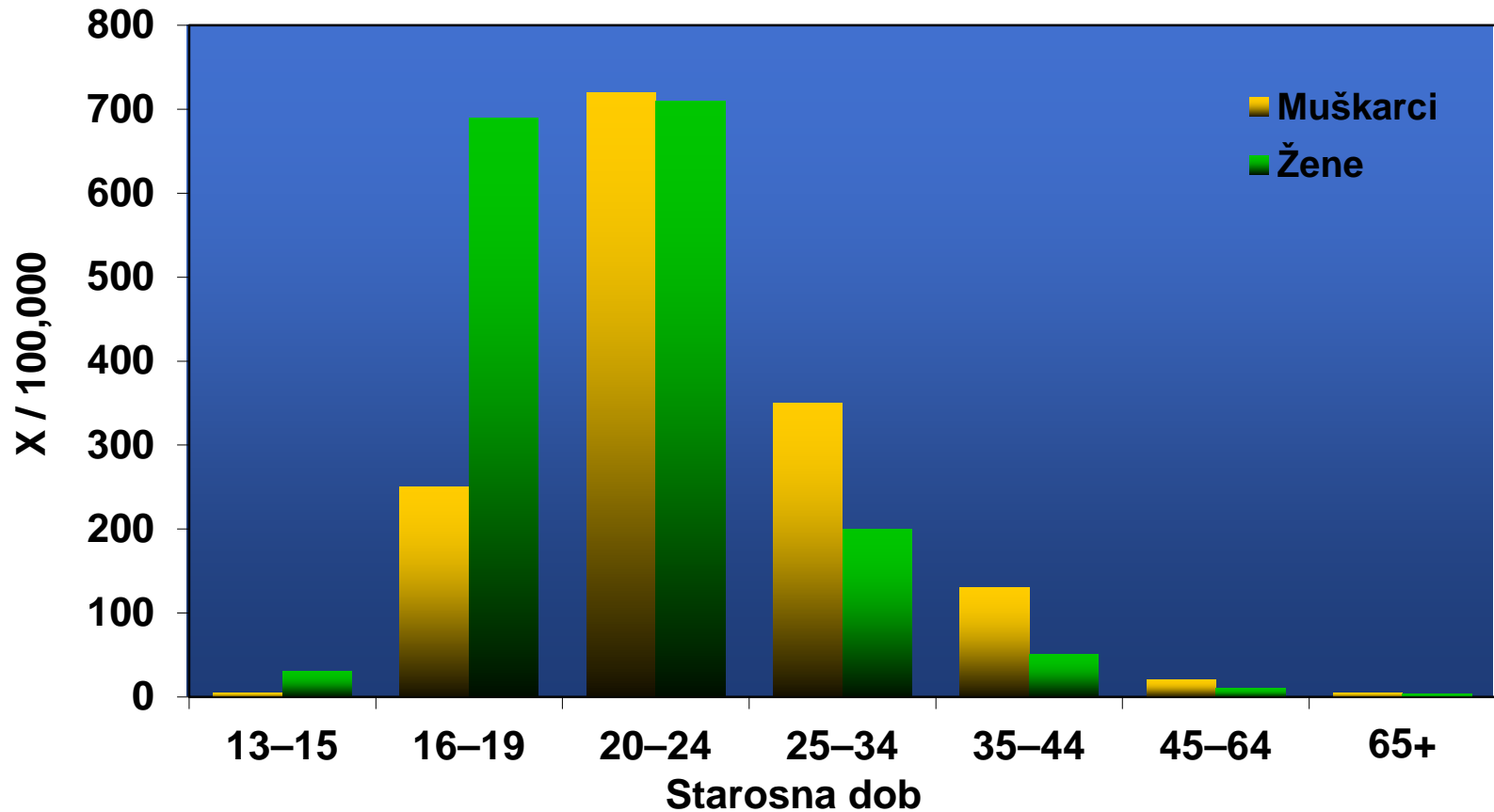
# Genitalne bradavice – KONDILOMI

- **Svake godine oko 1.000.000 novih slučajeva kondiloma u svetu - 2/3 kod žena**
- **Značajan porast kod žena i muškaraca od ranih sedamdesetih godina**
- **Kod 1% odrasle populacije**
- **Porast troškova lečenja US: \$160 miliona godišnje-  
adultna populacija**

# KONDILOMI

Dijagnostikovani kondilomi (inicijalni pregled), Engleska i Wels (2000)

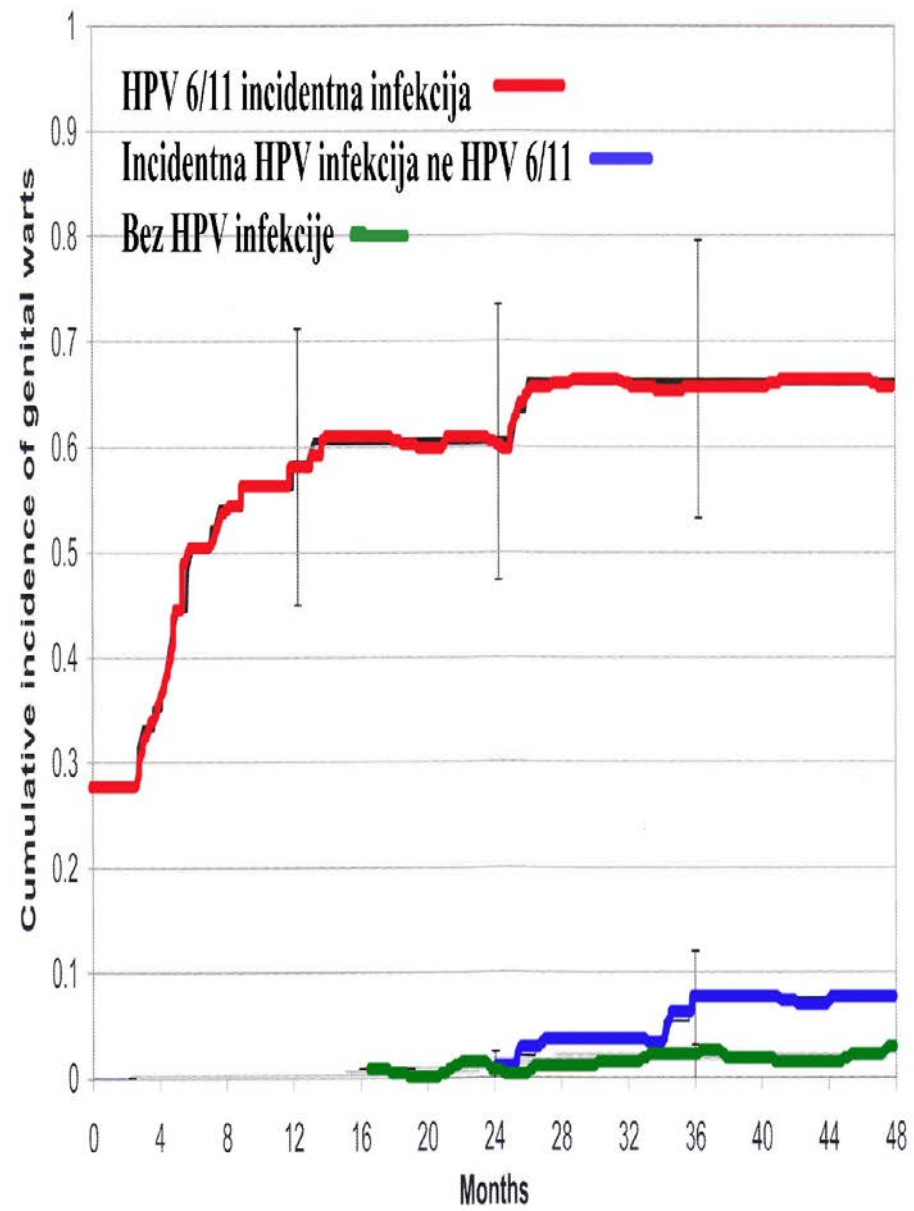
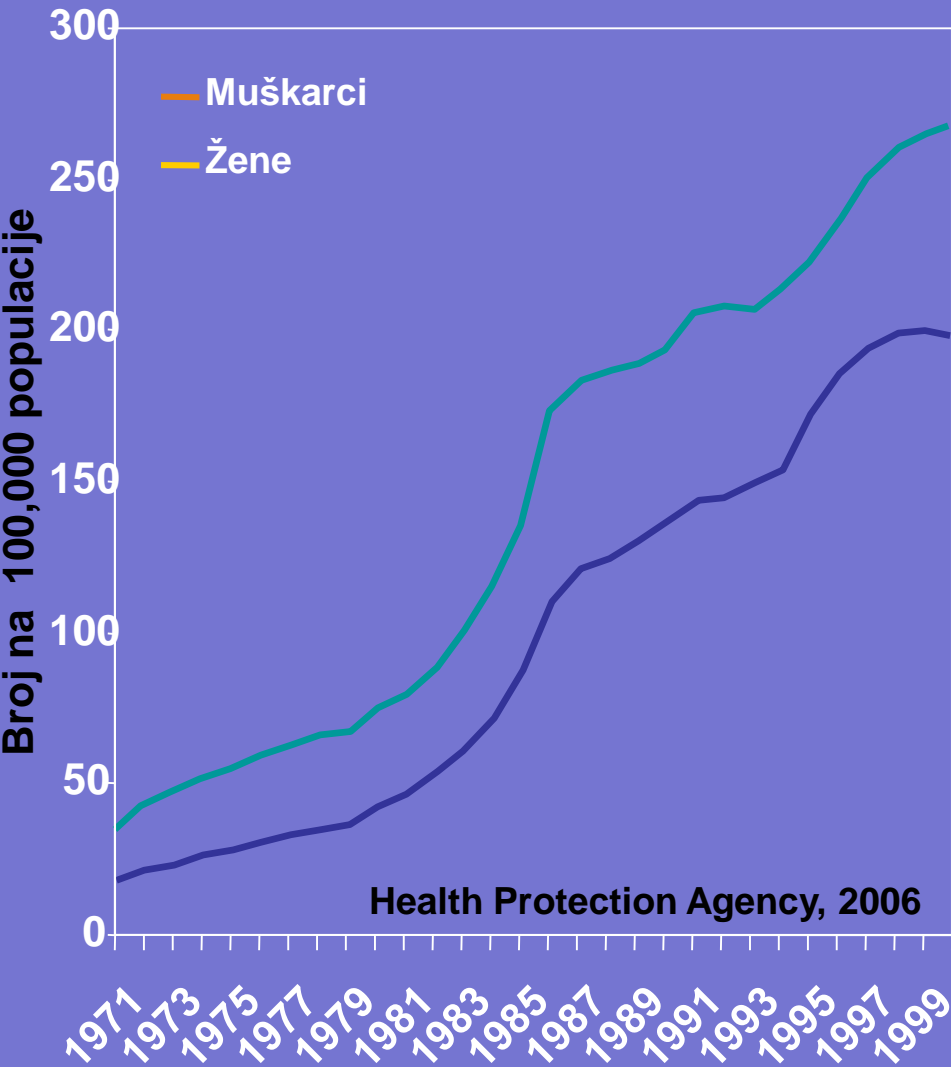
## PIK 20-24 GODINE



1. *CDR Wkly (Online)*. 2001:11(35). Available at: <http://www.hpa.org.uk/cdr/archives/2001/cdr3501.pdf>.

# KONDILOMI I HPV INFEKCIJA

Dijagnostikovani kondilomi u Engleskoj i Welsu (1971–2000)



Winter RL et. al. J Infect Dis 2005;191(5):731-8



# Histološki prikaz normalnog epitela i kondiloma

## Normal Skin

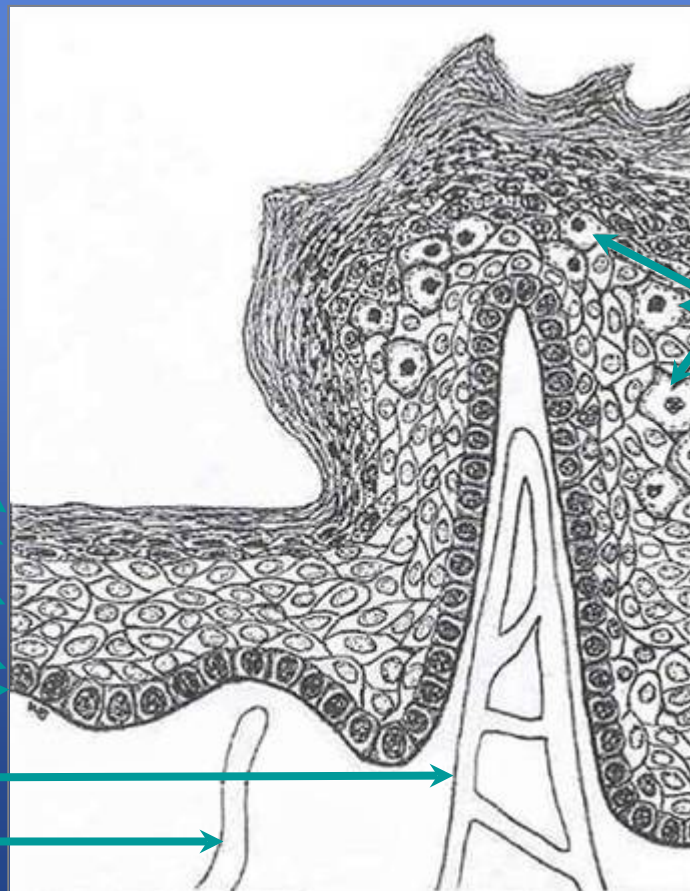
## Wart

EPIDERMIS

- Stratum Corneum
- Stratum Granulosum
- Stratum Spinosum
- Stratum Basale
- Basement Membrane

DERMIS

- Artery
- Lymphatic Vessel

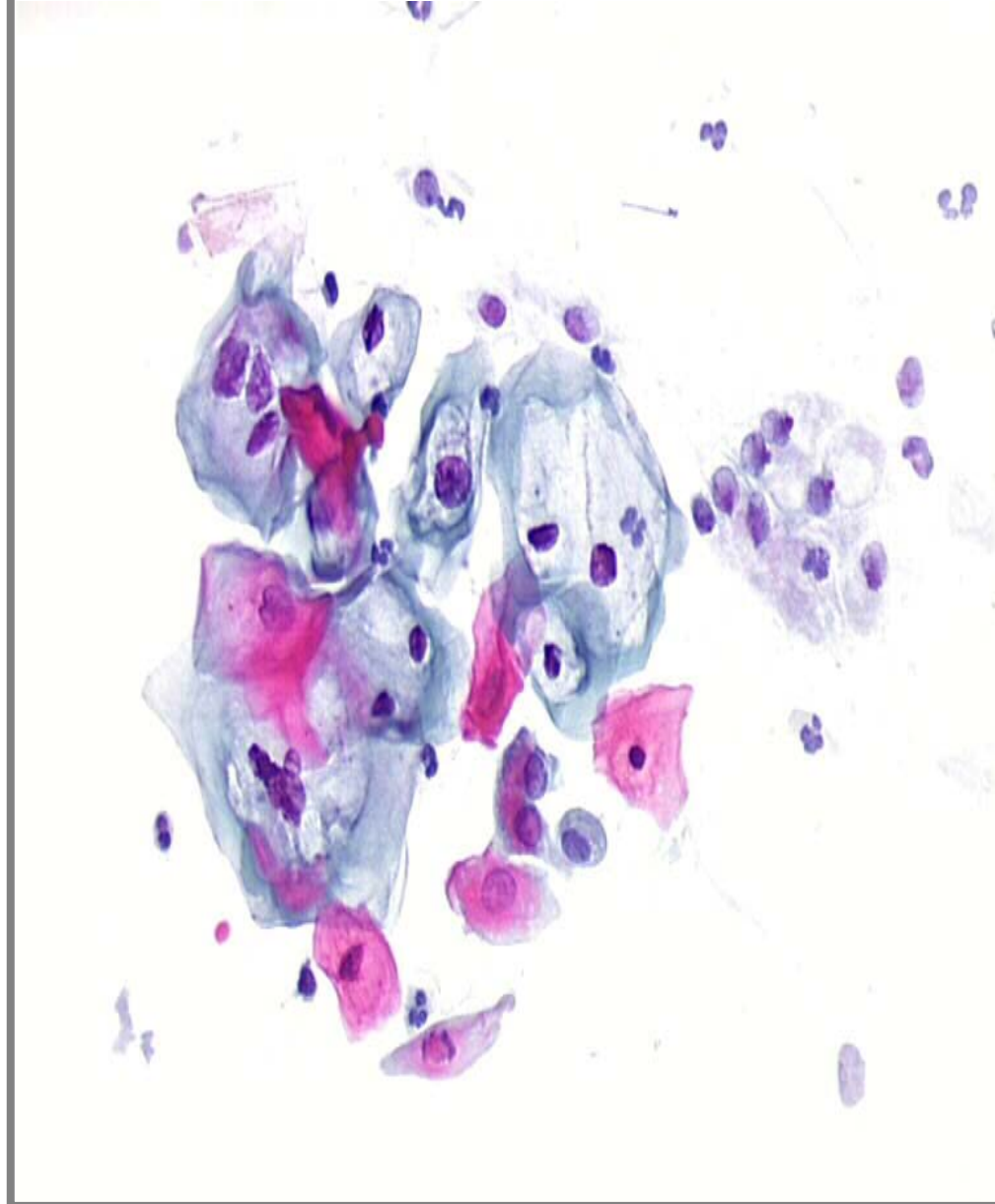


- Hyperkeratosis
- Parakeratosis
- Koilocytosis

Acanthosis

Papillomatosis

- Koilociti predstavljaju morfološku manifestaciju produktivne HPV infekcije
- Deskvamirane ćelije stratuma korneuma predstavljaju transportere HPV za dalju infekciju.
- Svaki koilocit sadrži oko 50-100 HPV viriona



# HPV i kondilomi



- **Infekcija HPV 6 i 11 odgovorna za >90% kondiloma<sup>1</sup>**
- Životni rizik za razvoj genitalnih bradavica je ~10%<sup>2,3</sup>



# HPV i kondilomi



- >75% seksualnih partnera razvije kondilome ako su inficirani.<sup>1</sup>
- U preko 40% spontano se povuku.<sup>2</sup>
- Dijagnostika: inspekcija, kolposkop, biopsija
- Brojni lokalni terapijski modaliteti lečenja<sup>3</sup>:
  - Krioterapija, elektrohirurgija, hirurška ekcizija, trihlorsirčetna kiselina, Imiquimod, podofilotoxin, laser
- Recidivi učestali.<sup>3</sup>
- Ne postoji 100% uspešan terapijski modalitet.

(www.dermnetnz.org)

• Kvadrivalentna profilaktična vakcina?





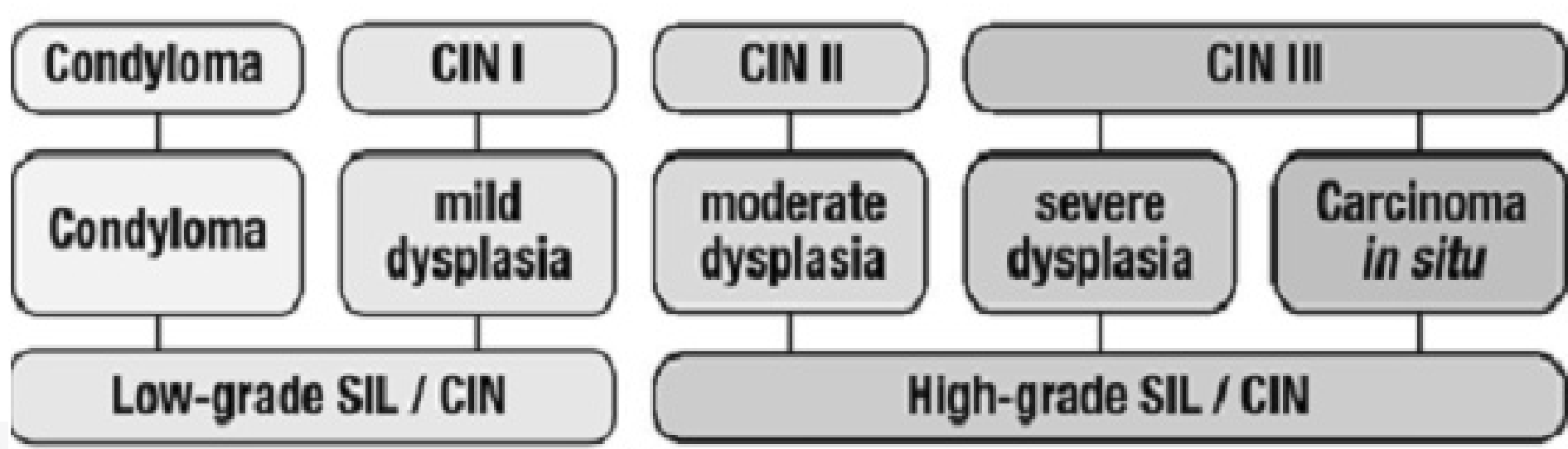
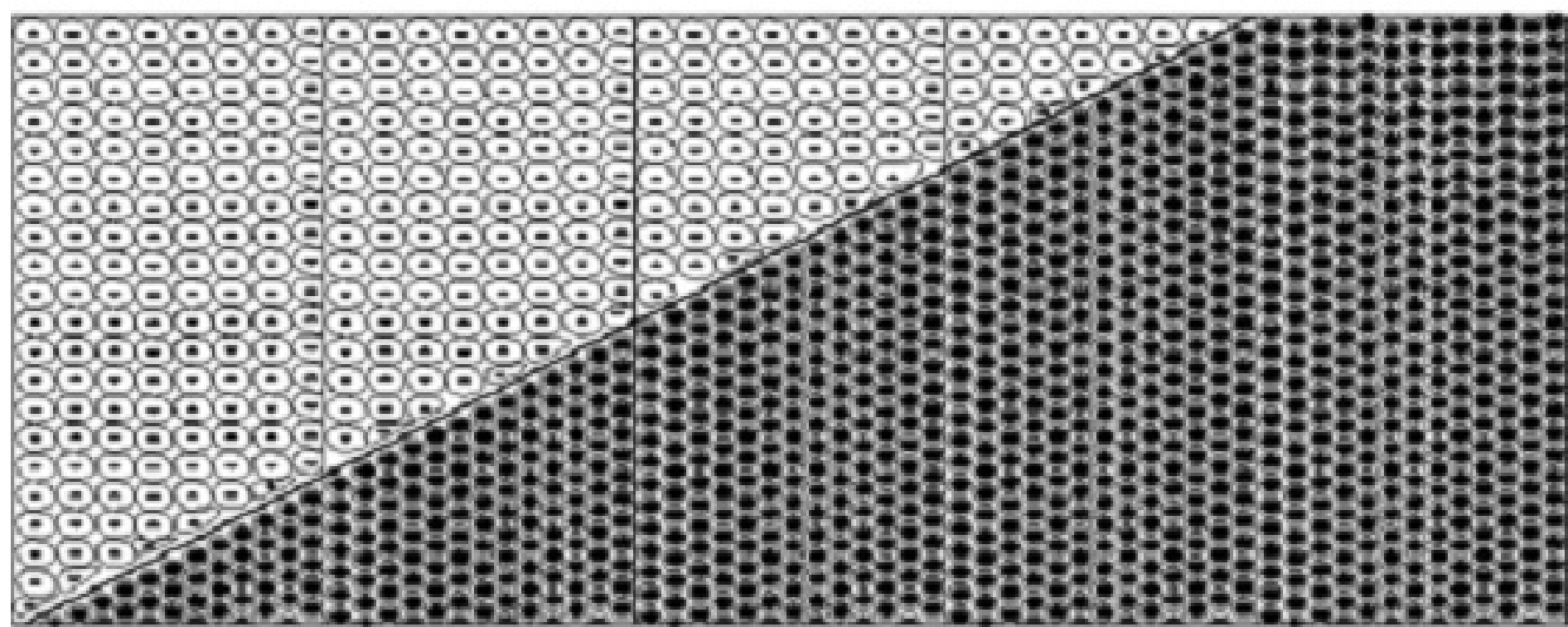
# CIN

**C**ervikalne **I**ntraepitelijalne **N**eoplazije  
abnormalnosti u **pločastoslojevitom epitelu**  
egzocerviksa  
(ranije – **displazije**)

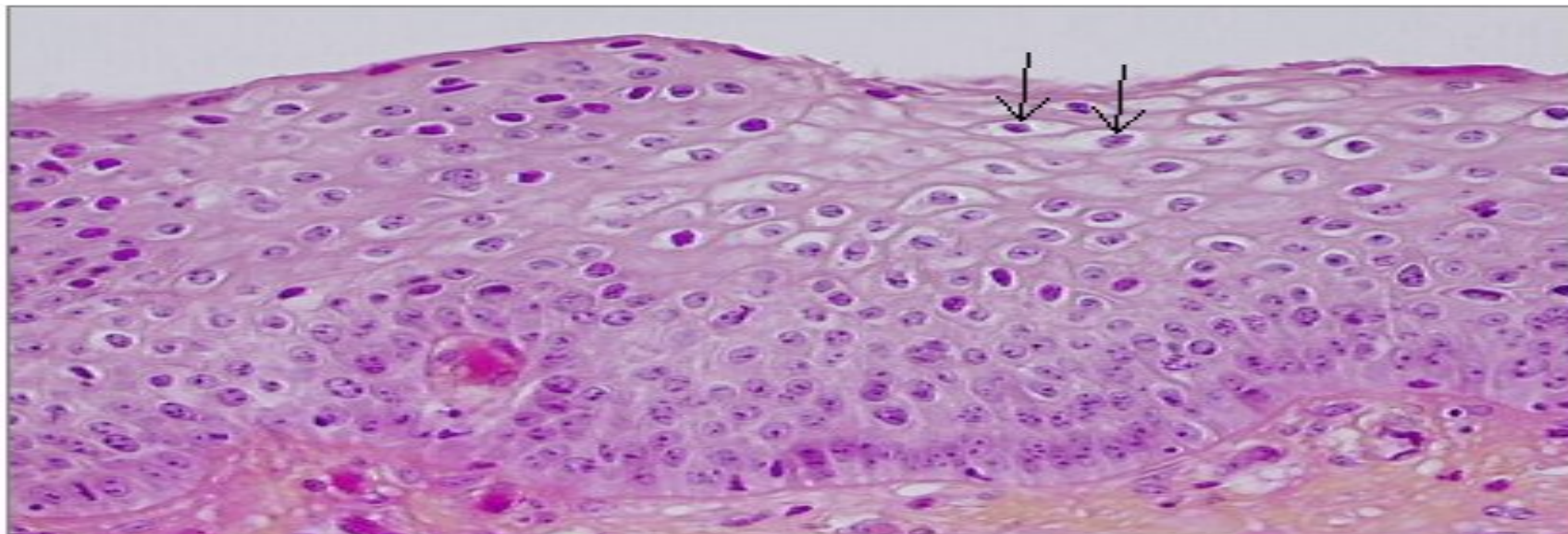
Cervikalna glandularna intraepitelijalna neoplazija

# CGIN

Intraepitelijalna neoplazija u kanalu grlića materice  
**cilindričnog epitela.**



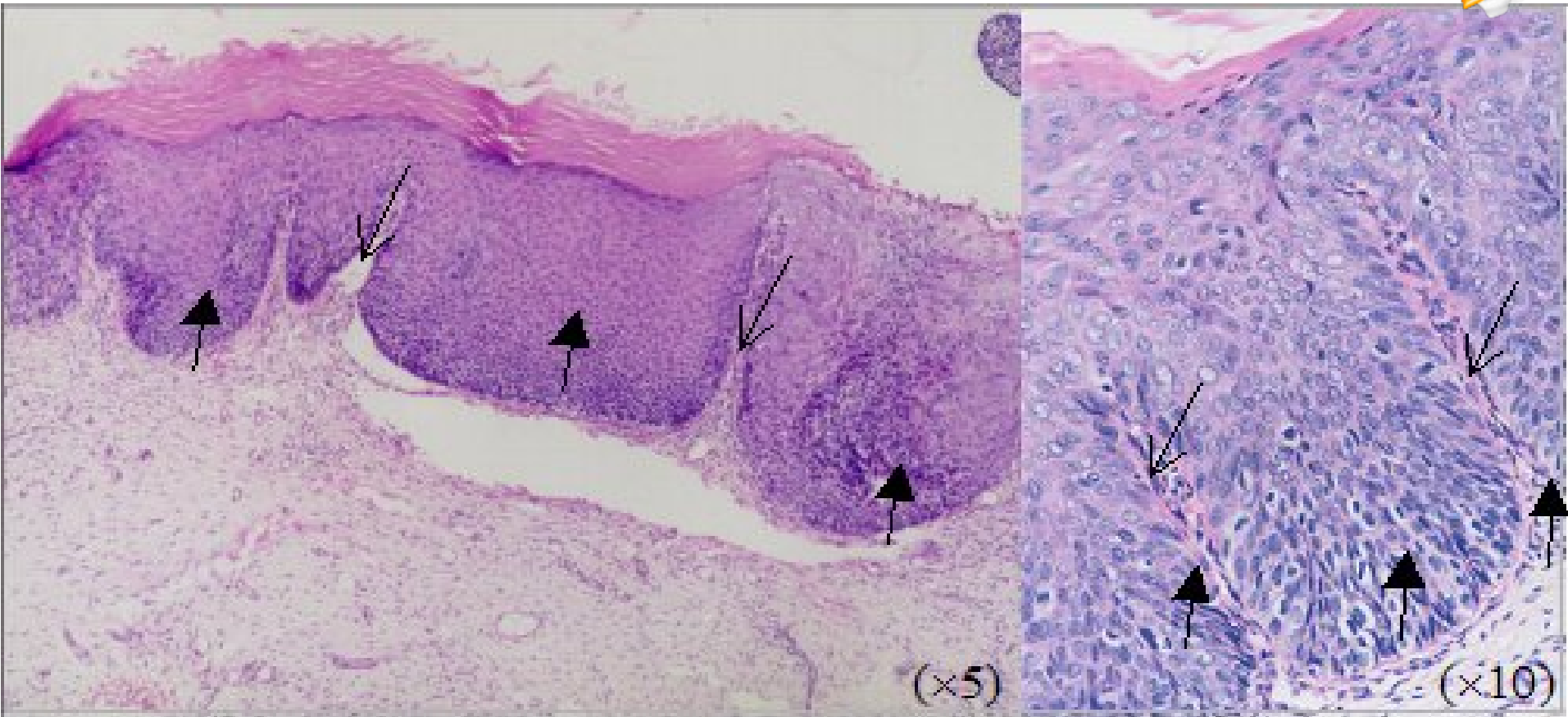
# CIN I



*u donjoj trećini epitela*

**Strelica: Koliociti u gornjim slojevima epitela**

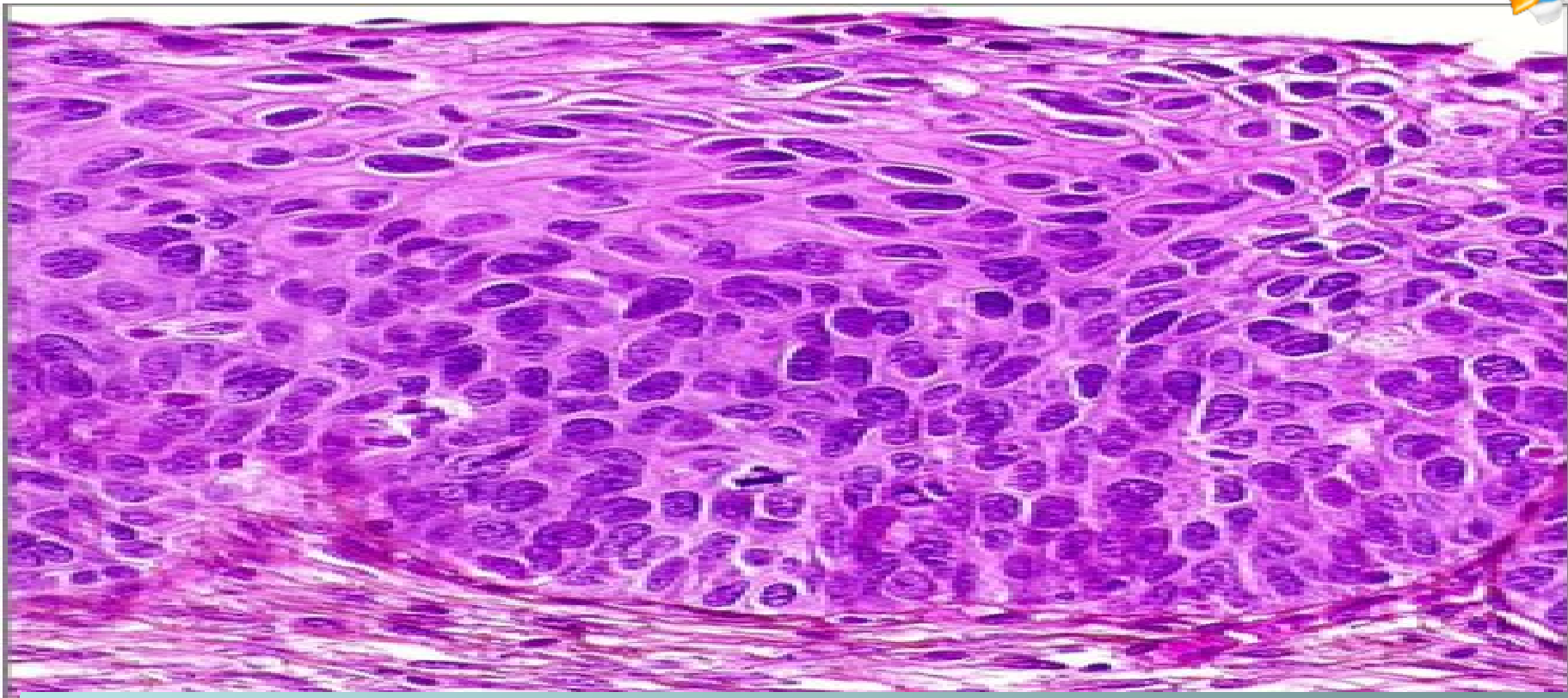
# CIN II



dve trećine širine epitela –počinje od bazalne membrane

Strelica kapilarni izvrti

# CIN III



*cela debljina epitela*



# Terminologija

**DISPLAZIJE** → **CIN ('70-TIH)** → **SIL('90-TIH)**

- Laka
- Srednje teška
- Teška

- CIN I → L-SIL
- CIN II → H-SIL
- CIN III

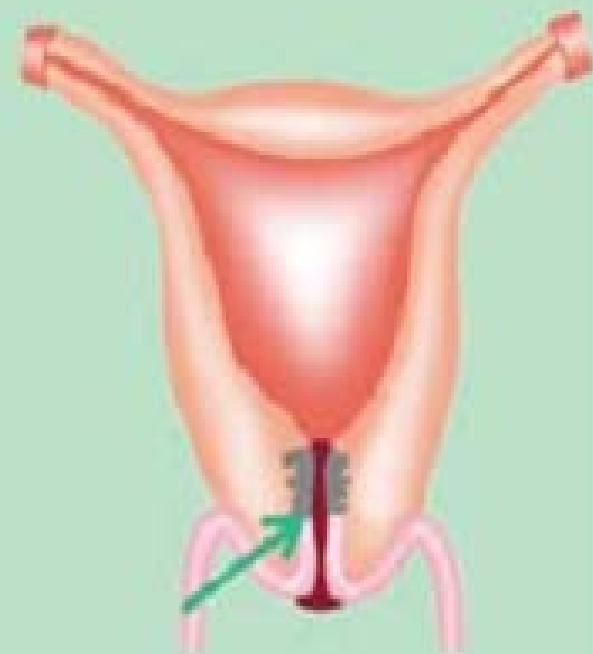
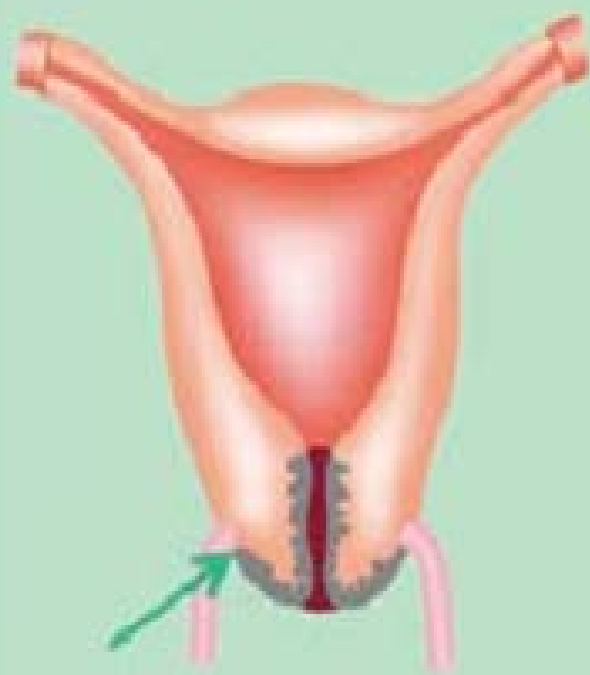
SIL- Sa aspekta prognoze evolucije bolesti i zauzimanja stava o potrebi i vrsti terapijskog postupka

Biološki potencijal prekursorske lezije da progredira u invazivni karcinom (displazija)- specifično za cervix (CIN)

T-Zone Type 1

T-Zone Type 2

T-Zone Type 3



TRI TIPA ZONE TRANSFORMACIJE

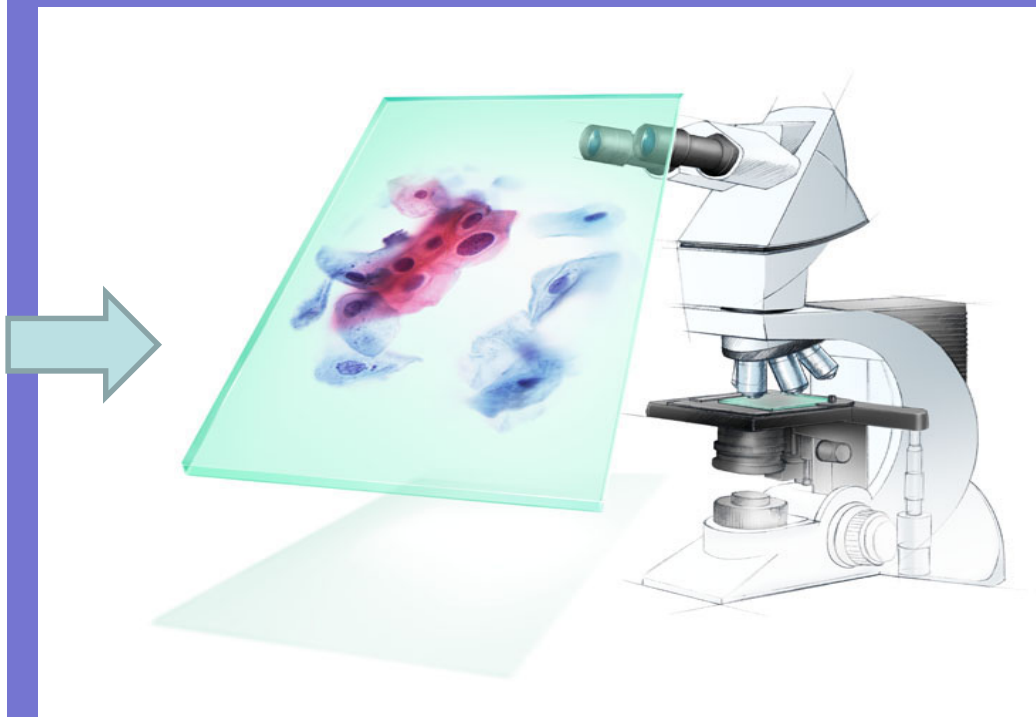




# DIJAGNOSTIKA

## Citološki bris

- Sakupljanje, priprema i ispitivanje uzoraka ćelija poreklom sa cerviksa (sa transformacione zone)

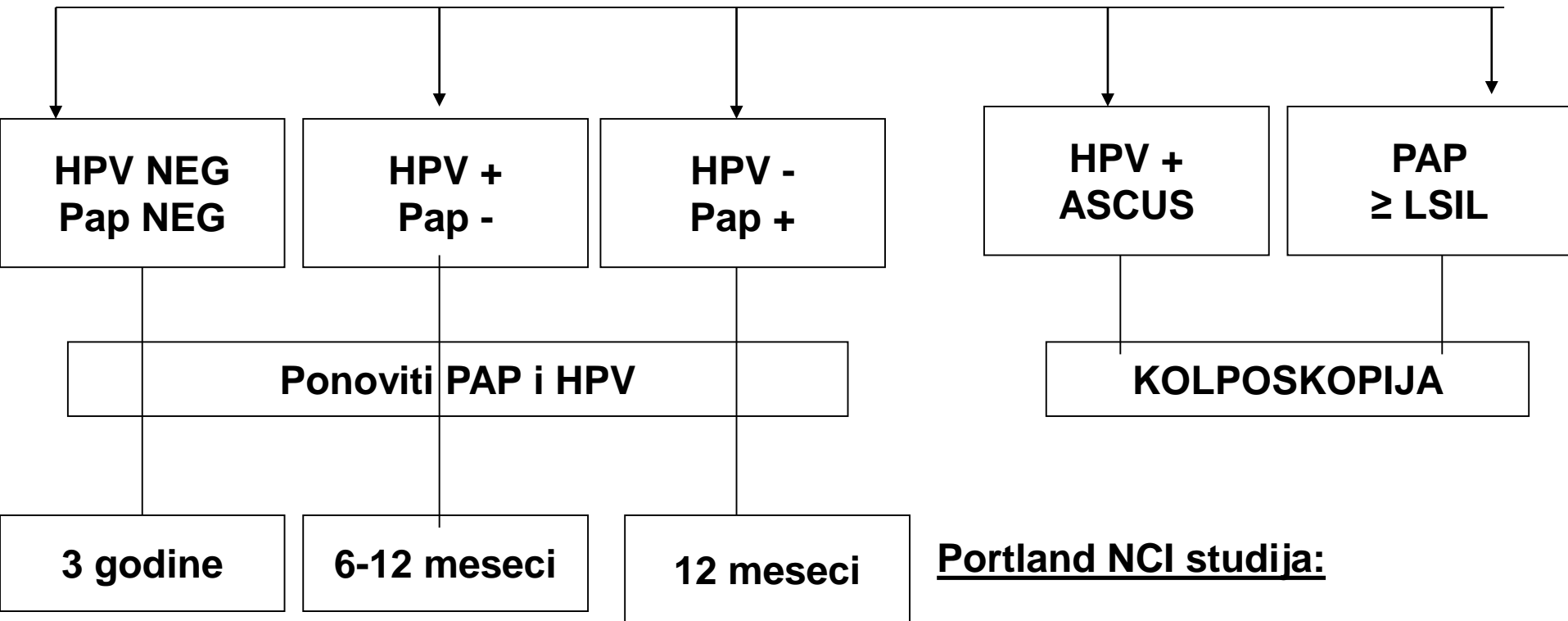


| Papanikolau sistem   | Bethesda sistem 2001  |
|--|---|
| <b>I</b><br>Normalan nalaz   | <b>NILM</b><br>Normalan nalaz                                     |
| <b>II</b><br>Inflamacija, benigne reaktivne i reparativne promene  | <b>NILM</b><br>(negativan na intraepitelnu leziju ili malignitet) |
| <b>III a</b><br>Atipične skvamozne ćelije<br><br>Atipične glandularne ćelije   | ASC-US<br>ASC-H<br><b>AGC</b>                                     |
| <b>III b</b><br>Diskarioza lakog stepena<br>Diskarioza srednjeg stepena<br>Atipične glandularne ćelije, ver. maligne | L-SIL<br><b>H-SIL</b><br><b>AGC, verovatno maligne</b>            |
| <b>IV</b><br>Diskarioza teškog stepena, CIS<br>Adenokarcinom in situ   | <b>H-SIL</b><br><b>AIS</b>  |
| <b>V</b><br><b>Maligne ćelije</b>  | <b>Invazivni karcinom</b>   |

# ASC, ASCO

## “Interm guidance” za kombinovani skrining žena $\geq 30$

### REZULTATI HPV TEST I CITOLOGIJE



3 godine

6-12 meseci

12 meseci

Ponoviti PAP i HPV

KOLPOSKOPIJA

HPV+/PAP-  
negativan:

**4,4%.**

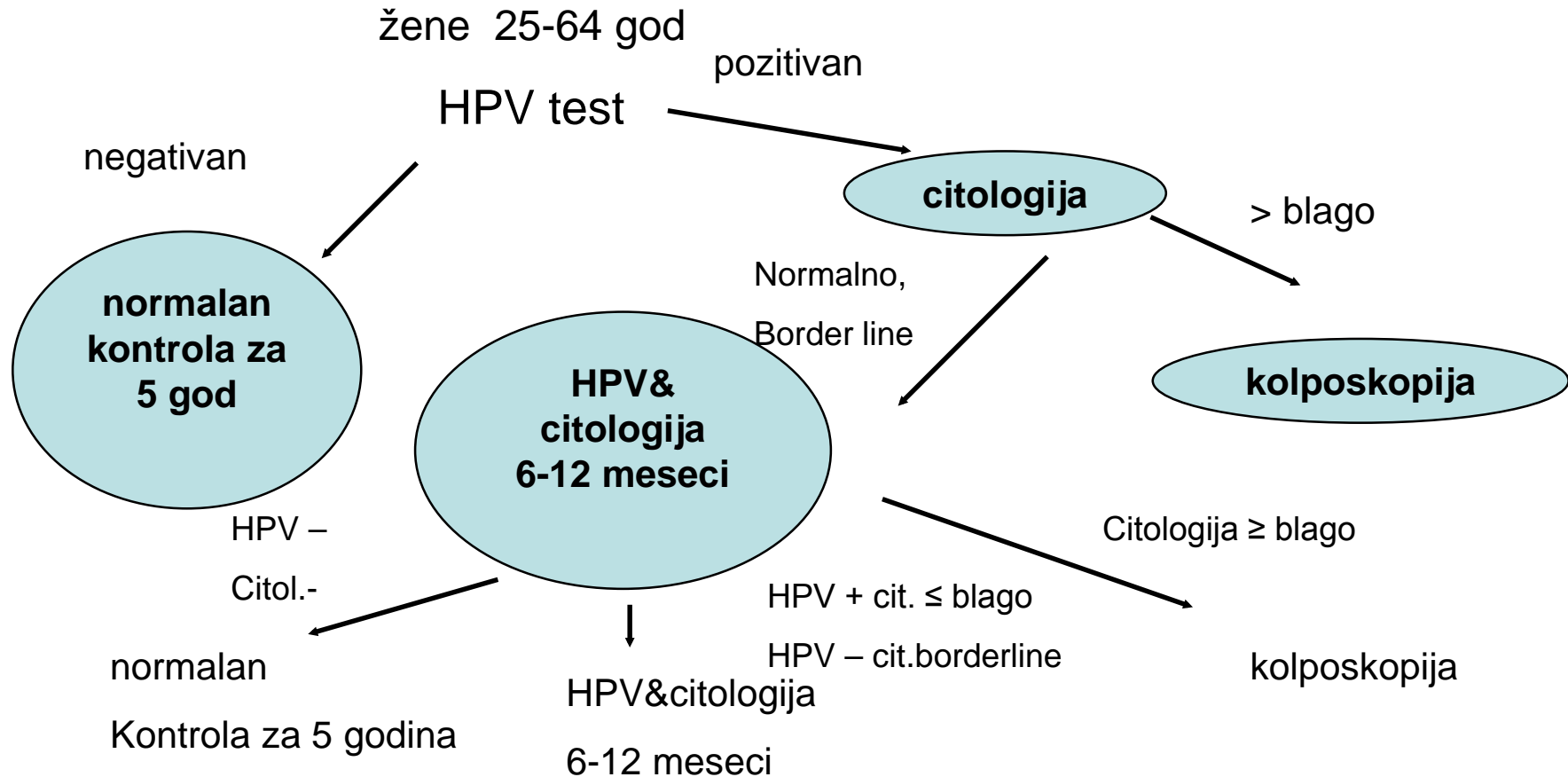
Portland NCI studija:

-Relativni rizik za detekciju CIN 3  
u 3-5 godišnjem praćenju:

**0,24%**



# Novi predlog algoritma skrininga



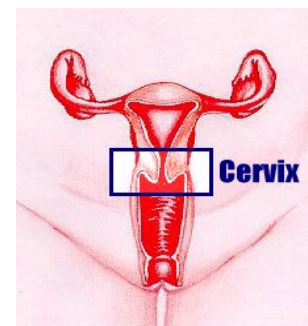
# NACIONALNI SKRINING PROGRAM

## - OČEKUJEMO POČETAK PRIMENE

- Republika Srbija je od 03. jula **2006. god.** imenovala posebnu **radnu grupu za prevenciju** raka grlića materice sa zadatkom da sačini

### NACIONALNI PROGRAM ZA PREVENCIJU RAKA GRLIĆA MATERICE

- Ovaj Program je usvojila Vlada Republike Srbije i objavljen je u službenom listu br. 54 od 23. maja **2008. god.**
- NACIONALNI PROGRAM ZA PREVENCIJU RGM je u skladu sa preporukama SZO čiji cilj je “**rano otkrivanje rgm, adekvatna dijagnostika i terapija sa ciljem smanjenja mortaliteta i poboljšanja kvaliteta života žene**”.



Nagrađen u Briselu  
“ biserom mudrosti ”



# METODOLOGIJA NACIONALNOG SKRINING PROGRAMA

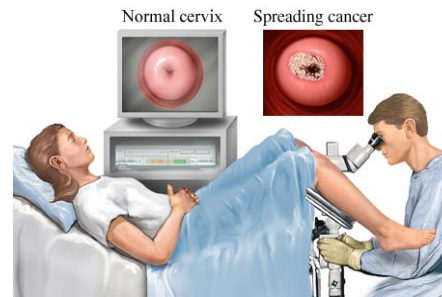
“Sprovodi se na teritoriji Republike Srbije u vidu organizovanog decentralizovanog skrining programa.

Skrining programom obuhvataju se žene starosti od **25-69 godina**.

Ciljna grupa identifikuje se preko biračkih spiskova ili baze jedinstvenih matičnih brojeva i liste osiguranika Republičkog zavoda za zdravstveno osiguranje.

Svim ženama iz ciljne grupe dostavlja se poziv na testiranje.

Testiranje podrazumeva citološki pregled cervikalnog brisa (Papanikolau test) u skladu sa stručno-metodološkim uputstvima. Skrining interval je tri godine.”



# Nacionalne preporuke iz 2005 god

- Prvi put 3 god. posle započete seksualne aktivnosti, najkasnije u 20. godini
- Posle 3 uzastopna uredna PAPA, na 2-3 godine
- < 30, seksualno aktivne, PAPA jednom godišnje
- >65. god. obustaviti skrining, ako se do tada redovno kontrolisala

# DIJAGNOSTIKA



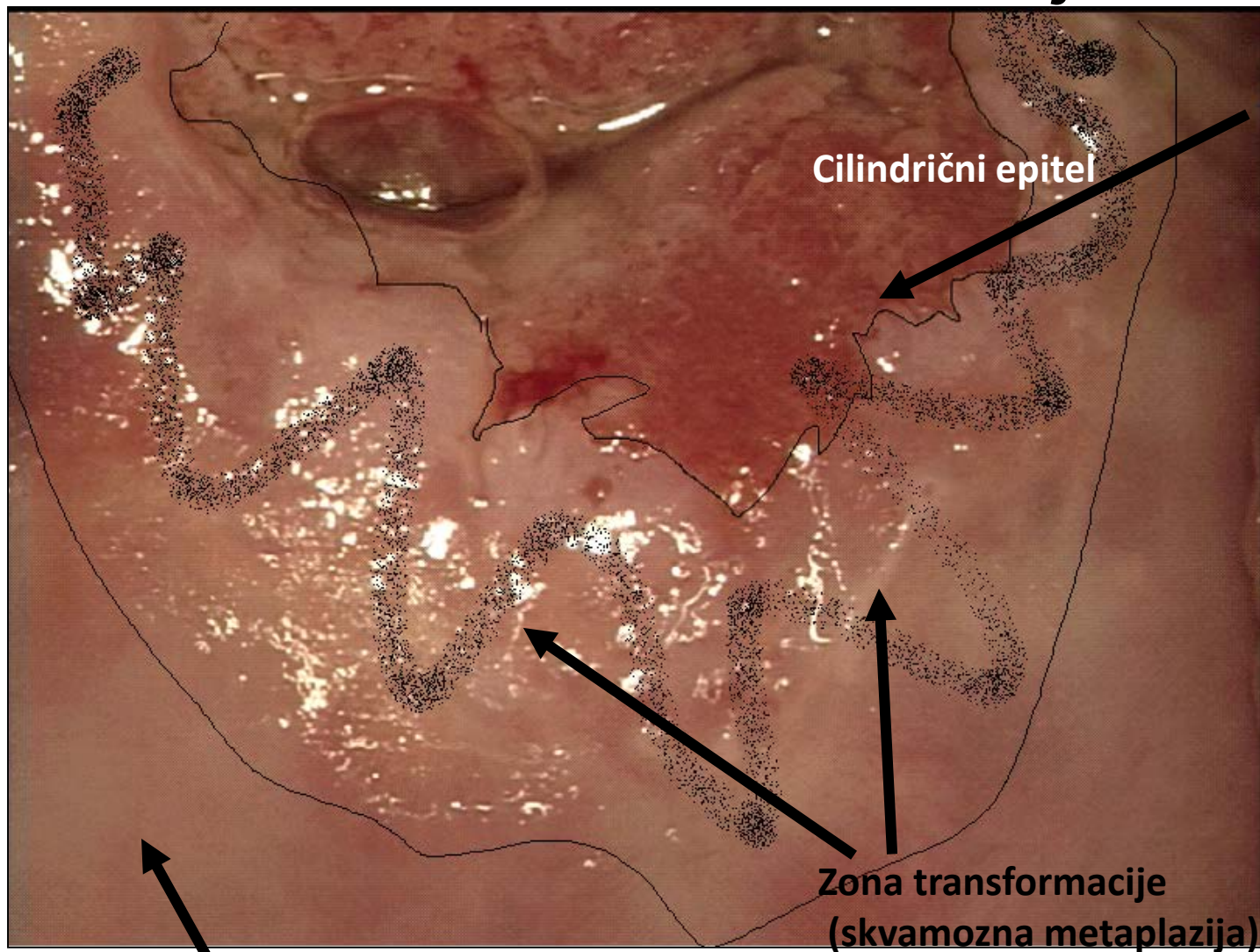
## Kolposkopija

20-TIH, 20 VEKA- HINSELMAN  
1928.-Schilerova proba





# Zona transformacije



**Pločasti epitel**

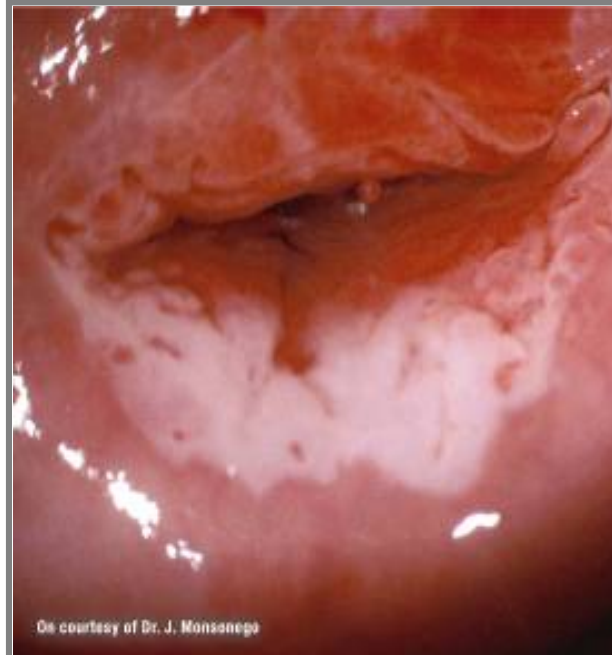
**Zona transformacije  
(skvamozna metaplazija)**

# CIN- Kolposkopski

CIN 1



CIN 2



CIN 3



Jasno ograničena, izražena, opalescentna acido-white promena u zoni transformacije često determiniše kolposkopski CIN promenu.

Sellers JW, Sankaranarayanan R, eds. *Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia. A Beginner's Manual*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2003.

| Kolposkopski nalaz          | Izgled nije sumnjiv<br>Biopsija nije neophodna                                     | Izgled sumnjiv<br>Biopsija je neophodna   |
|-----------------------------|--|---|
| <b>MOZAIK</b>               | Pravilan<br>Sitan u nivou epitela<br>Reakcija na sirćetnu kiselinu +               | Nepravilan<br>Krupan, iznad okolnog epitela<br>Reakcija na sirćetnu kiselinu++  |
| <b>PUNKTACIJA</b>           | Pravilna<br>Sitne u nivou epitela<br>Reakcija na sirćetnu kiselinu +               | Nepravilne<br>Krupane, iznad okolnog epitela<br>Reakcija na sirćetnu kiselinu++ |
| <b>LEUKOPLAKIJA</b>         | Tanka, neznatno povišena   | Gruba, papilomatozna površina<br>Vulnerabilna                                   |
| <b>BELI EPITEL (a-w)</b>    | Tanak, ravan ili blago iznad<br>okolnog epitela<br>Reakcija na sirćetnu kiselinu + | Trajno i jasno iznad nivoa<br>epitela<br>Reakcija na sirćetnu kiselinu ++       |
| <b>VASKULARIZACIJA</b>      | Krvni sudovi normalni<br>Interkapilarni razmak normalan<br>(do100µm)               | Krvni sudovi atipični, bizarni<br>oblici<br>Interkapilarni razmak povećan       |
| <b>EPITELIJALNI DEFEKTI</b> | Erozija  | Ulceracija, egzofitične lezije  |

V.Kesić, Kolposkopija, 2000

**Index maligniteta:**

Leukoplakija- 7%  
Punktacija- 10-15%  
A-W- 4-50%  
Mozaik- 8%

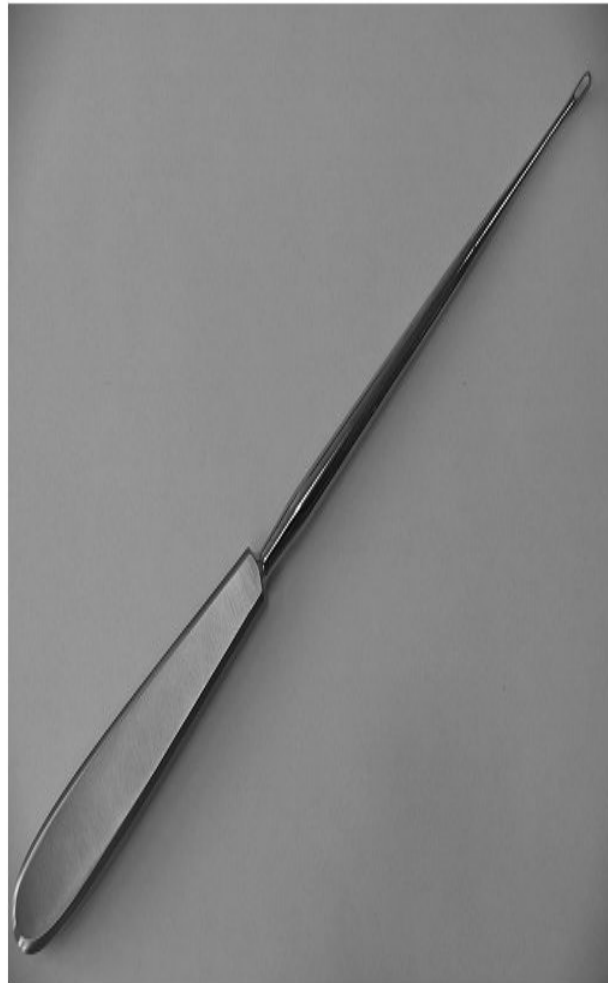
Leukoplakija,mozaik i punktacija- 31%

Punktacija i mozaik- 18%



# DIJAGNOSTIKA

## Biopsija



**FIGURE 4.7:** Endocervical curette

Cervical biopsy ("punch"):  
small tissue samples are taken  
from the cervix and examined  
for disease or other problems



Cervix viewed  
through speculum  
with patient in  
lithotomy position



**FIGURE 4.8:** Cervical punch biopsy forceps with  
sharp, cutting edges



# TRETMAN

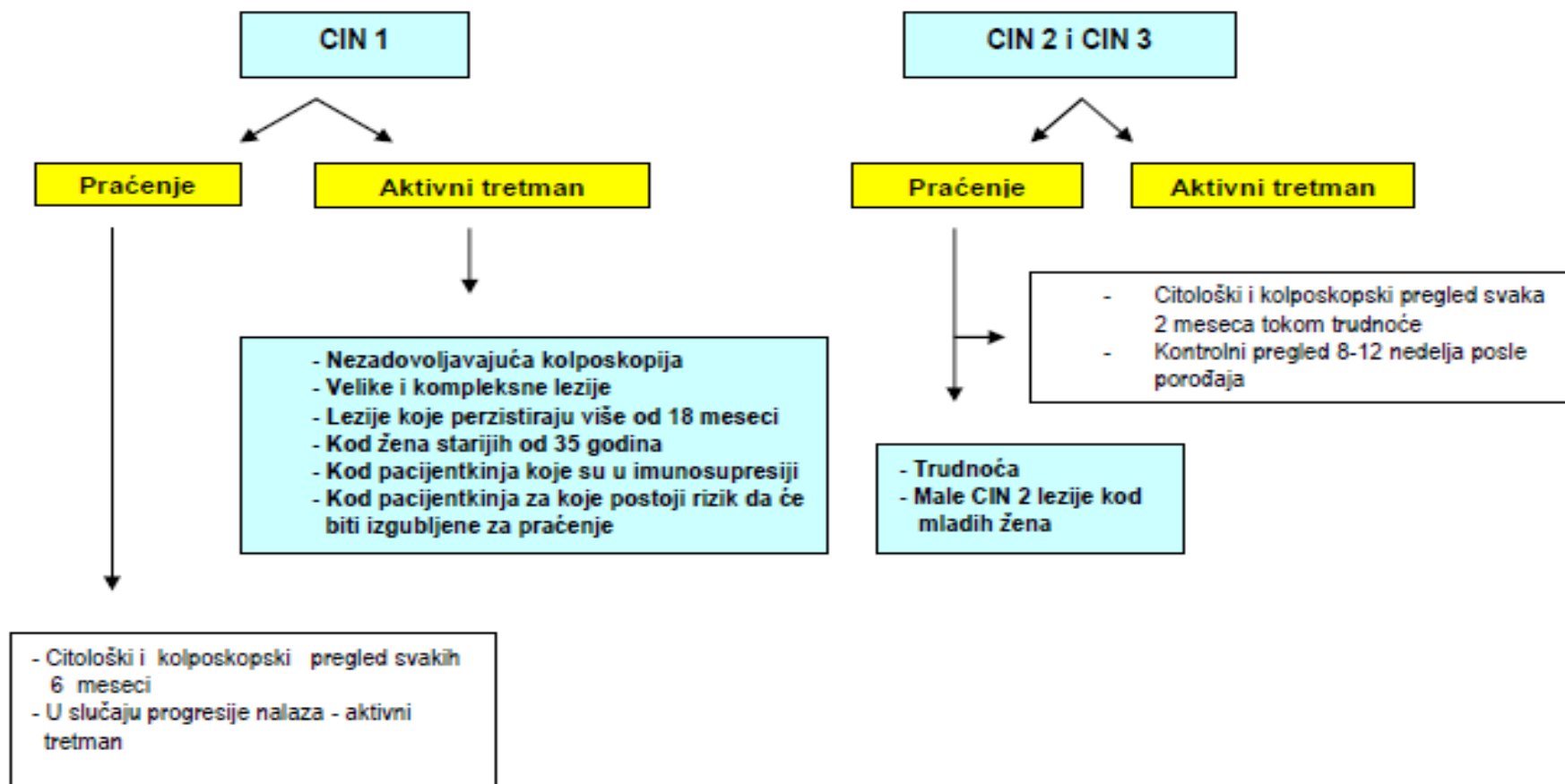
## Ablativne ← **TEHNIKE** → Ekscizione

- laser vaporizacija,
- krioterapija,
- hladna koagulacija po Semm-  
u i
- elektrokauterizacija

- konizacija skalpelom,
- konizacija laserom,
- elektroekscizija  
omčicom
- histerektomija



Dijagnoza se postavlja histopatološkim pregledom uzorka dobijenog biopsijom, endocervikalnom kiretažom ili konizacijom



<http://www.azus.gov.rs/wp-content/uploads/2011/04/Vodic-za-dijagnostikovanje-i-lecenje-raka-grlica-materice.pdf>



## Aktivni tretman CIN

### Destrukcija

- Cela Zona transformacije je vidljiva
- Nema potvrde glandularnih abnormalnosti
- Nema potvrde invazivne bolesti
- Nema diskrepance između citologije i histologije
- Nalaz endocervikalne kiretaže je negativan
- Nije bilo prethodnog tretmana

### Ekscizija

#### Позитивне resekционе иvice

- Kod mladih žena koje žele da rađaju, praćenje ako je primenjena ekscizija omčicom ili laser konizacija
- Posle klasične konizacije re-konizacija ili histerektomija

- Nezaovoljavajući nalaz
- Velike lezije
- Rekurentna bolest

Praćenje citološkim i kolposkopskim pregledima tokom najmanje deset godina. Prvi pregled 3 meseca posle intervencije. U prvih 5 godina kontrole na 6 meseci, a kasnije jednom godišnje. U slučaju atipičnih nalaza histopatološka dijagnostika.

<http://www.azus.gov.rs/wp-content/uploads/2011/04/Vodic-za-dijagnostikovanje-i-lecenje-raka-grlica-materice.pdf>





## Flat kondilomi i benigna papilomatoza hPV infekcija

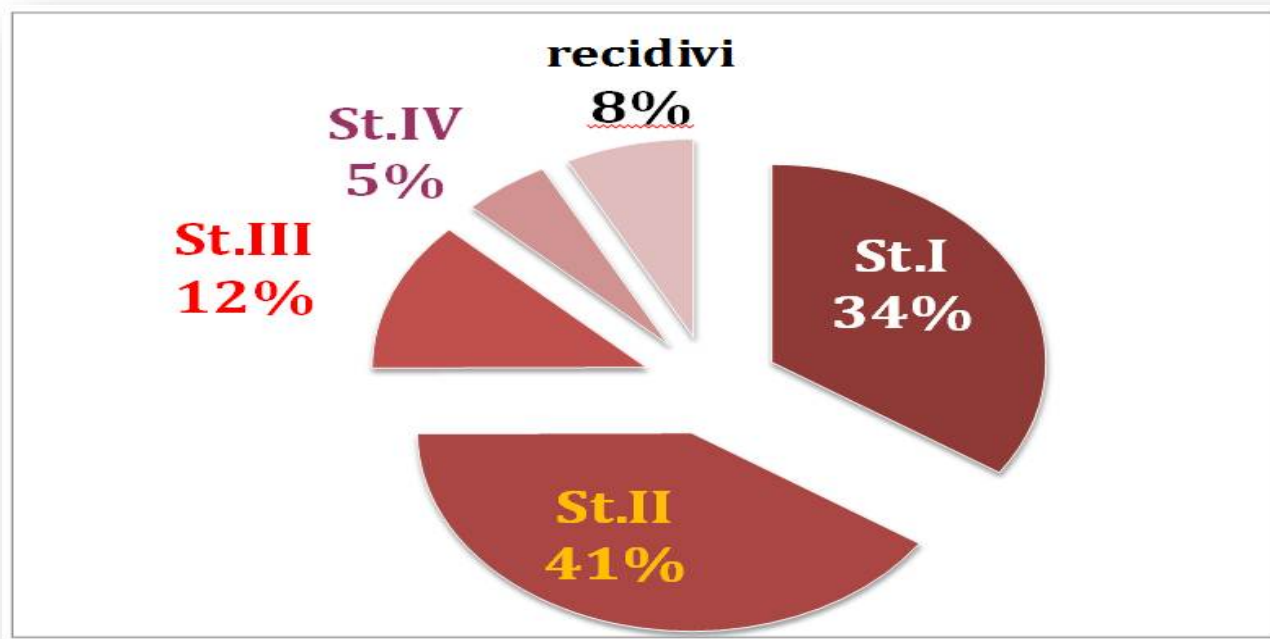


# DARTHI MAULHUHN



Rak grlića materice  
u početku obično  
**ne daje nikakve simptome !**

# Godišnji izveštaj Onkološke komisije Instituta za onkologiju Vojvodine



| I   | II  | III | IV | recidivi |
|-----|-----|-----|----|----------|
| 140 | 165 | 50  | 21 | 31       |



# Lečenje karcinoma

Nakon postavljenje dijagnoze, odluku o načinu lečenja donosi Onkološka Komisija u IOV

Modaliteti lečenja:

## Operativno

konizacija, HTA, radikalna histerektomija sa obostranom adnesektomijom i pelvičnom limfadenektomijom i/ili paraaortalnom limfadenektomijom

## Zračna terapija

Radiološka terapija: brahiterapija sa IR 192, i transkutana zračna terapija LINAC-om uz primenu CDDP 40 mg/m<sup>2</sup>-hemioiradijacija

## Hemioterapija:

neoadjuvantna ili adjuvantna/ cisplatin, doxorubicin, paclitaxel, topotecan/



# KOLIKO OVA BOLEST KOŠTA DRUŠTVO?

$146 \times 57.000 = 8.322.000,00 =$  ekscizione metode-hospital

$17 \times 300.000 = 5.100.000 =$  radikalna -hospital

*DECENA*

Terapija uznapredovalog lokalnog karcinoma grlića materice:

kompletna zračna terapija oko 450.000

2008. od 407 pacijentkinja oko 50 % lokalno uznapredovali = 91.575.000

12% progresija H SIL =  $14 \times 300.000 = 4.200.000,00$



# HVALA NA PAŽNJI!



ИНСТИТУТ ЗА  
ЈАВНО ЗДРАВЉЕ  
ВОЈВОДИНЕ

Посебан програм из области јавног здравља за територију АПВ у 2014. години:  
“Превенција ХПВ инфекција код девојчица школског узраста у АП Војводини”



РЕПУБЛИКА СРБИЈА  
АУТОНОМНА ПОКРАЈИНА ВОЈВОДИНА  
ПОКРАЈИНСКИ СЕКРЕТАРИЈАТ ЗА ЗДРАВСТВО,  
СОЦИЈАЛНУ ПОЛИТИКУ И ДЕМОГРАФИЈУ