

## Prevenција karcinoma grlića materice

Cervical cancer prevention

**Aleksandar Tomašević<sup>1,2</sup>, Mira Karadžić<sup>1</sup>, Mirjana Miković<sup>1</sup>, Vesna Veković<sup>3</sup>, Milena Tomašević<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Pasterova 14, Beograd, Srbija

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Dr Subotića 8, Beograd, Srbija

<sup>3</sup>Kliničko bolnički centar "Dr Dragiša Mišović", Decja bolnica za plućne bolesti i tuberkulozu, Beograd, Srbija

<sup>4</sup>Zavod za zdravstvenu zaštitu studenata Beogradskog Univerziteta, Beograd, Srbija

### Sažetak

I pored razvijenih sistema prevencije, ali i savremenih, uspešnih modaliteta lečenja, karcinom grlića materice predstavlja i dalje veliki socijalni i epidemiološki problem u svetu, naročito izražen u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju. Prema incidenci i mortalitetu od karcinoma grlića materice, Srbija se decenijama unazad nalazi u vrhu liste evropskih zemalja.

Dokazana centralna uloga hronične HPV infekcije i perzistentnog prisustva virusne DNK u genetskom materijalu ćelija cervikalne sluznice, dovela je i do razvoja uspešnih mera prevencije.

Primarna prevencija je predstavljena kroz HPV imunizaciju populacije u dečijem/ranom adolescentnom dobu, što omogućava smanjenje učestalosti HPV infekcije, a time i smanjenje incidence patoloških promena na sluznici grlića. Sekundarna prevencija je predstavljena kroz skrining sa ciljem otkrivanja asimptomatskih premalignih promena ili ranih stadijuma invazivne bolesti.

Pokazano je da se populacioni benefit od vakcinacije postiže kada nivo imunizacije pređe 50%. U Srbiji je trenutno dostupna devetovalentna HPV vakcina, mada sama vakcinacije nije obavezna već je na nivou preporuke, što uz nedovoljnu informisanost o HPV infekciji, udruženo sa već naširoko rasprostranjenom negativnom senzibilizacijom opšte populacije u Srbiji prema vakcinaciji uopšte, daje ukupno nizak procent vakcinisanih. Takođe, još uvek ne postoji adekvatno razvijen organizovani skrining, on se najčešće sprovodi kao povremeni, oportuni skrining, baziran na kolposkopiji sa PAP testiranjem, dok se HPV testiranje sprovodi u znatno manjem obimu, što sve predstavlja razloge visoke incidence i mortaliteta od karcinoma grlića materice u Srbiji.

**Ključne reči:** karcinom grlića materice, mladi, prevencija, vakcinacija

### Summary

In addition to developed prevention and modern, successful treatment modalities, cervical cancer still represents a major social and epidemiological problem in the world, especially in underdeveloped and developing countries. According to the cervical cancer incidence and mortality, Serbia has been at the top of the list of European countries for decades.

The proven central role of chronic HPV infection and the persistent presence of viral DNK in the genetic material of the cells of the cervical mucosa has led to the development of successful prevention measures.

Primary prevention is presented through HPV immunization of the population in childhood/early adolescence. Secondary prevention is presented through screening to detect asymptomatic premalignant changes or early stages of invasive disease.

It has been shown that the population benefit from vaccination is achieved when the level of immunization exceeds 50%. In Serbia, the nine-valent HPV vaccine is currently available, although the vaccination itself is not mandatory but at the level of recommendation, which with insufficient information about HPV infection, combined with the already widespread negative opinion towards vaccination in general, results in a low overall percentage. Also, there is still no adequately developed organized screening, it is most often carried out as opportune screening, based on colposcopy with PAP testing, while HPV testing is carried out on a much smaller scale, all of which represent the reasons for the high incidence and mortality from cervical cancer in Serbia.

**Key words:** cervical cancer, youth, prevention, vaccination

### Epidemiologija

Karcinom grlića materice predstavlja i dalje veliki socijalni i epidemiološki problem u svetu. I pored razvijenih sistema prevencije, ali i savremenih, uspešnih modaliteta lečenja, najnovije procene Svetske zdravstvene organizacije (SZO)

su da se u svetu godišnje registruje preko 600.000 novoobolelih i oko 342.000 umrlih, od čega se približno 90% pacijentkinja registruje u ekonomski nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju (1).

Prema najnovijim podacima Registra za rak Srbije (2), karcinom grlića materice se nalazi na četvrtom mestu po učestalosti među malignim oboljenjima kod žena u Srbiji, sa 1044 novoobolelih i 438 umrlih godišnje, incidencom od 29.3 i mortalitetom 12.3 na 100.000 stanovnika godišnje, što nas već decenijama unazad održava u vrhu liste evropskih zemalja.

Kao i u svetu, i kod nas su prisutne velike regionalne razlike, te se incidenca kreće od 17.4/100.000 u Severnobačkoj oblasti, do 66.9/100.000 u Borskoj oblasti.

Uzrasno specifične incidence pokazuju da do 20. godine života nije bilo slučajeva karcinoma grlića, u periodu od 20. do 30. godine života sa incidencom od 1.1/100.000, uz registrovana dva pika u oboljevanju, između 40-45. godine sa incidencom od 48.8/100.000, i drugim pikom u periodu 55-60. godine sa incidencom od 58.6/100.000 godišnje.

Tokom nekoliko proteklih decenija, u industrijalizovanim zemljama je incidenca oboljevanja smanjena za oko 60% kao rezultat široke primene HPV vakcinacije, ali i kvalitetno organizovanog i sprovedenog skrining programa rane detekcije i lečenja cervikalnih intraepitelijalnih neoplazija. Slično važi i za redukciju mortaliteta koja se svodi na otkrivanje premalighnih promena sluznice, ali i ranih stadijuma invazivnih oblika bolesti, kada se izlečenje postiže u visokom procentu. U ekonomski nerazvijenim i zemljama u razvoju, ograničeni pristup navedenim preventivnim merama povezan je visokim mortalitetom jer se bolest dijagnostikuje u odmaklom stadijumu kada je uspeh lečenja neizvestan, i često povezan sa većom učestalošću post-terapijskih komplikacija, koje mogu značajno umanjiti kvalitet života pacijentkinje i pored postignute kompletne remisije osnovne bolesti.

Iskustva brojnih zemalja su jasno pokazala da preventivne aktivnosti, naročito prevencija organizovana u grupi adolescenata, bi morale odigrati glavnu ulogu u smanjenju incidence oboljevanja, ali i u redukciji mortaliteta otkrivanjem i pravovremenim lečenjem preinvazivnih i ranih invazivnih stadijuma bolesti.

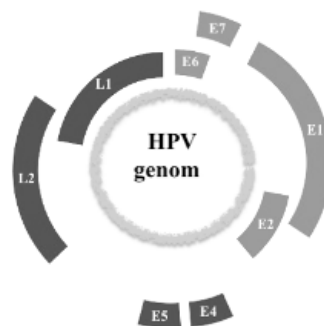
### Faktori rizika i razvoj karcinoma grlića materice

Već nekoliko decenija unazad, velike epidemiološke studije su dokazale povezanost između postojanja infekcije humanim papiloma virusom (HPV) i patohistološki potvrđenog karcinoma grlića materice. Ustanovljen je koncept neophodnosti koji upućuje da se cervikalni karcinom neće razviti u uslovima nedostatka perzistentne prisutnosti HPV-DNK, koja se može detektovati u uzorku ćelija cervikalnog karcinoma u 90-100% slučajeva, u poređenju sa prevalencom od 5-20% u cervikalnom uzorku odgovarajuće kontrolne grupe žena.

Grupa HVP virusa je vrlo heterogena i do sada je DNK sekvenciranjem identifikovano preko 200 tipova virusa. Oko 40 tipova je mukozotropno, a od njih je oko 15 tipova (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 82) direktno povezano sa razvojem promena na sluznici grlića (3). Prema svom onkogenom potencijalu, HPV tipovi se mogu svrstati u tri grupe: niskog (tip 6, 11), umerenog (tip 31, 33, 35, 51, 52) i visokog onkogenog potencijala

(najčešće tip 16 i 18). U patohistološkom materijalu učinjenih biopsija dominiraju tipovi 16 i 18, a pokazano je da adenokarcinomi i adenoskvamozni karcinomi češće koreliraju sa prisustvom HPV-18 i njemu bliskim tipovima 39, 45 i 59, dok skvamocelularni karcinom najpre korelira sa HPV-16 i njemu bliskim 31, 35 i 52 tipovima. Detektovana je i sinhrona infekcija sa više tipova HPV virusa u oko 7% pacijentkinja sa dijagnostikovanim karcinomom grlića materice, ali nije pokazana statistička značajnost u povećanju rizika od oboljevanja u ovoj grupi pacijentkinja, u poređenju sa grupom inficiranom samo jednim HPV tipom. Genetski materijal HPV je predstavljen u obliku cirkularne strukture i ima više kodnih celina (Slika 1), pri čemu E6 i E7 geni preko inhibicije tumor supresorskih gena p53 i pRb ćelije domaćina igraju ključnu ulogu u inhibiranju kontrolnog mehanizma ćelijskog ciklusa, menjaju proliferativne karakteristike ćelija što predstavlja uvod u onkogenezu. E6 gen kodira protein koji inhibira regulaciju ćelijskog ciklusa i dalje inhibira p53 gen u humanoj ćeliji koji predstavlja transkripcioni faktor za apoptozu; E7 reguliše sintezu proteina koji se vezuje za pRb tumor supresorski gen humane ćelije, omogućujući na taj način da ćelija nastavi sa ćelijskim ciklusom i pored prisutnog genetskog oštećenja, zaobilazi proces apoptoze dovodeći do replikacije inficiranih ćelija.

Slika 1: Šematski prikaz HVP genoma  
Figure 1: Scheme of HPV genome



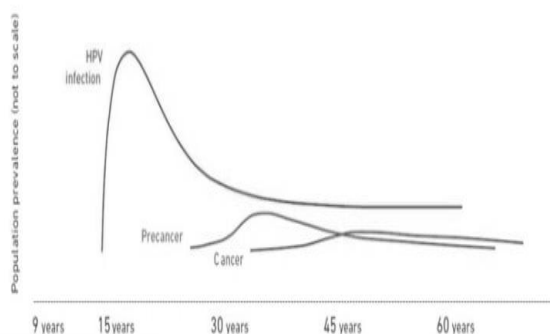
Zona transformacije grlića predstavlja anatomski relativno veliku zonu čija se pozicija najčešće podudara sa pozicijom spoljašnjeg cervikalnog ušća. Ova regija predstavlja mesto stalno aktivne skvamozne metaplastije cilindričnog epitela u skvamocelularni epitel, a upravo metaplastični, nezreli skvamocelularni epitel je izraženo osjetljiv da virusnu infekciju (4), te ova regija predstavlja mesto najčešćeg prodora virusa u tkivo grlića, odnosno u ćelije bazalnog i parabazalnog sloja epitela. U zavisnosti od proliferativnih karakteristika inficiranih ćelija zavisice i dalji tok infekcije. Ukoliko dođe do prodora virusne DNK u jedro epitelnih ćelija grlića, i integracije virusne DNK u humani genetski materijal, stvaraju se uslovi za razvoj perzistentne infekcije, što se najčešće dešava prilikom infekcije visoko-rizičnim tipovima virusa.

Opisana inicijalna HPV infekcija je najčešće prolaznog karaktera, i prema najnovijim podacima SZO pokazuje najvišu prevalencu u uzrastu 15-25. godine života, te se kod 70-90% žena spontano povuče u okviru narednih 2-3 godine

(Slika 2). Svakako, visoko-rizični tipovi HPV daju veći rizik razvoja hronične infekcije, što vremenom može dovesti do razvoja karakterističnih promena na sluznici grlića, najpre prekanceroznih nisko-gradusnih L-SIL (low-grade squamous intraepithelial lesion), odnosno visoko-gradusnih H-SIL (high-grade squamous intraepithelial lesion) promena. Oko 15-30% pacijentkinja inficiranih visoko-rizičnim tipom HPV će razviti H-SIL promenu, dok će kod 30-50% pacijentkinja iz ove grupe vremenom doći do progresije u invazivni karcinom grlića materice. Smatra se da je kod pacijentkinja sa nekompromitovanim imunim odgovorom potrebno prosečno oko 23.5 godina od pojave prekancerozne lezije do razvoja invazivnog oblika bolesti (5), a čak i više vremena od trenutka nastanka HPV infekcije (6). Infekcija nisko-rizičnim tipovima HPV retko dovodi do razvoja perzistentne infekcije.

**Slika 2:** Prikaz promene prevalencije razvoja kliničkog oblika HPV infekcije, u zavisnosti od godina života

**Figure 2.** Prevalence and dynamics of development of HPV infection according to ages



[https://cdn.who.int/media/images/default-source/imported/population-hpv-cancer-precancer.jpg?sfvrsn=186c4ed2\\_14](https://cdn.who.int/media/images/default-source/imported/population-hpv-cancer-precancer.jpg?sfvrsn=186c4ed2_14)

U skladu sa dokazanom centralnom ulogom hronične HPV infekcije u patogenezi cervikalnog karcinoma, Internacionalna Agencija za Istraživanje Karcinoma (International Agency for Research on Cancer IARC) je 1991. godine sprovela multicentričnu studiju u kojoj su brojni drugi faktori rizika (nizak socio-ekonomski uslovi življenja, broj seksualni partnera, rani prvi seksualni odnos, prethodne seksualno prenosive bolesti, broj porođaja, imuno deficijanetna stanja i oboljenja, upotreba hormonske terapije, pušenje, gojaznost, pridružena oboljenja) preispitani iz nove perspektive. Zaključeno je da većina navedenih faktora rizika, delujući preko sebi karakterističnih mehanizama, na kraju samo stvaraju uslove za povećanu mogućnost ekspozicije, ili lakši nastanak, održavanje i razvoj hronične HPV infekcije. Slični rezultati su dobijeni i u skorašnjim studijama, sa identičnim zaključcima (7-9).

### Prevenција karcinoma grlića materice

Prevenција karcinoma grlića materice se mora organizovati i sprovesti kroz multidisciplinarni pristup, mora uključiti široku društvenu edukaciju i mobilizaciju, ali svakako najvažniji elementi prevencije ostaju HPV vakcinacija i skrining.

Prevenciju možemo prikazati kao:

- Primarnu – HPV vakcinacija
- Sekundarnu – Skrining, rano otkrivanje preinvazivnih promena na grliću materice
- Tercijarnu – Lečenje prekanceroznih promena i invazivnih oblika bolesti

SZO je 2020-te godine usvojila Globalnu strategiju u pravcu eliminisanja karcinoma grlića materice kao društvenog zdravstvenog problema (10). Kao osnovni cilj ove strategije je ideja „90-70-90“ koju bi svaka zemlja morala ispuniti do 2030. godine, ukoliko teži ka postizanju eliminacije cervikalnog karcinoma iz populacije, što podrazumeva:

- 90% devojčica kompletno HPV vakcinisanih do 15. godine života
- 70% žena uključene u program skrininga do 35. godine života i nakon toga najmanje još jednom do 45. godine
- 90% žena sa dijagnostikovanim patološkim nalazom na grliću (prekancerozna promena ili invazivni karcinom) adekvatno lečene

### HPV vakcinacija

HPV imunizacija se nameće kao najefikasnija zaštita od infekcije, i posledično vodi u smanjenje incidence svih oblika prekanceroznih promena i invazivnih karcinoma uzrokovanih ovim virusom. Prema do sada sprovedenim istraživanjima, HPV vakcine daju najbolji imunološki odgovor ukoliko se primene pre ekspozicije virusu, te je predloženo sprovođenje vakcinacije kod devojčica u vreme adolescencije, između 9. i 14. godine života, a pre započinjanja seksualnih odnosa (11). U nekim zemljama je započeta vakcinacija i dečaka, s obzirom da to vodi smanjenju incidence svih HPV uzrokovanih karcinoma.

Sve HPV vakcine sprečavaju infekciju HPV tipom 16 i 18 koji su povezani sa oko 70% slučajeva karcinoma grlića materice. Pokazano je da bivalentna vakcina pruža i značajnu ukrštenu zaštitu protiv tipova HPV 31, 33 i 45 (12). Najnovija devotovalentna vakcina Gardasil 9 je indikovana u prevenciji karcinoma grlića, vagine, vulve, analne regije, orofarinksa i drugih karcinoma regije glave i vrata uzrokovanih HPV tipovima 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58; prekanceroznih lezija grlića, vagine, vulve i analne regije uzrokovanih HPV tipovima 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58; i genitalnih kondiloma uzrokovanih HPV tipovima 6 i 11. Prema izveštaju SZO iz 2022. godine, do sada je u svoje nacionalne kalendare imunizacije 125 zemalja u svetu uvelo HPV vakcinaciju za devojčice, a 47 zemalja i za dečake, pri čemu su, prema obimu vakcinacije, vodeći regioni Australija i Novi Zeland (77%), Latinska Amerika (61%), Evropa i Severna Amerika (35%). U svetu je do sada distribuirano preko 500 miliona doza HPV vakcina. Prema preporukama, Gardasil 9 devotovalentna vakcina se u uzrastu 9-14 godina primenjuje u dve doze, sa razmakom 5-13 meseci. U uzrastu nakon 15. godine potrebno je primeniti tri doze (0, 1-2 i 4-6 meseci) (13).

Ispitivanjem efikasnosti vakcine u smislu sprečavanja infekcije odgovarajućim tipom virusa, pokazano je da se uspešnost kreće između 36% i 89% u zavisnosti od broja primljenih doza, kao i od uzrasta u trenutku prve

imunizacije. Efikasnost u smislu smanjenja incidence H-SIL prekanceroznih lezija sluznice grlića se prema istraživanjima kreće između 12-84%. Purrinos-Hermida i saradnici su pokazali da je efikasnost dvovalentne vakcine primenjene u Španiji procenjena na 94% za uzrast između 18 i 26 godina života (14), dok je slično istraživanje sprovedeno u Engleskoj pokazalo efikasnost istog tipa vakcine od 82% za vakcinisane pre navršenih 15 godina života (15). Rezultati još jedne skorašnje studije sprovedene u Engleskoj su pokazali sledeću redukciju učestalosti H-SIL prekanceroznih promena / cervikalnog karcinoma, u zavisnosti od uzrasta u kome je imunizacija sprovedena: 12-13 godina 97% / 87%, 14-16 godina 75% / 62%, 16-18 godina 39% / 34%. Kao što je očekivano, pokazana je veća efikasnost ukoliko je vakcinacija primenjena ranije u toku života, pre moguće izloženosti virusu (16).

U suprotnosti sa efikasnošću imunizacije adolescenata, vakcinacija mlađe odrasle populacije između 18. i 26. godine života pokazala je tek ograničen benefit na imunitet opšte populacije. Pokazana je redukcija u incidenci cervikalnih prekanceroznih lezija za 50% kada je vakcinacija sprovedena pre 18. godine, a bez uticaja u grupi žena vakcinisanih u starijem uzrastu (17). Vakcinacija odraslih između 27. i 45. godine života nije pokazala nikav individualni, ni populacioni benefit, te iako se vakcina pokazala bezbednom za primenu, rutinska imunizacija nije ni preporučena u ovom životnom dobu (18).

Nevakcinisane osobe mogu imati benefit od sticanja opšteg imuniteta populacije tek u uslovima kada obuhvaćenost vakcinacijom pređe 50% populacije. Obimna meta-analiza iz 2019. godine objavljena u Lancetu, koja je obuhvatila podatke preko 60 miliona vakcinisanih osoba, jasno je pokazala vrednost i značaj HVP vakcinacije, kako na vakcinisane pojedince, tako i na opštu populaciju (19).

Nedovoljna informisanost o HPV infekciji, udruženo sa već naširoko rasprostranjenom negativnom senzibilizacijom opšte populacije u Srbiji prema vakcinaciji uopšte, su među glavnim razlozima slabom odazivu na HPV imunizaciju, i pored toga što je HPV vakcina u Srbiji registrovana i predstavljena još 2008. godine, te preporučena za primenu u uzrastu adolescencije (najpre rane i srednje), pre prvog seksualnog odnosa. Međutim, troškovi same vakcinacije prvih dostupnih vakcina nisu bili pokriveni zdravstvenim osiguranjem. U toku 2020. godine, Institut za javno zdravlje Vojvodine, predstavio je promotivnu kampanju besplatne HPV imunizacije, koja je obuhvatala Novi Sad, u početku populaciju devojčica, a potom 2021. godine proširena takođe i na dečake. Cilj je bio podizanje svesti i znanja o značaju HPV vakcine, predstavljanje opcije besplatne imunizacije. U toku promotivne kampanje, oko 1400 adolescenata je vakcinisano sa dve ili tri doze, u zavosnosti od uzrasta. Zahvaljujući ovom pozitivnom iskustvu, u toku 2022. godine, uvedena je opcija imunizacije devetovalentnom HPV vakcinom (20).

I pored obilja dostupnih informacija o razvoju same vakcine, načinu njene primene i stepenu efikasnosti, kako u svetu, tako i u Srbiji, postoji prilično kontroverzi u opštoj populaciji, uključujući i populaciju roditelja (21). HPV

imunizacija u Srbiji se obavlja u periodu rane adolescencije, a kako je za primenu vakcine neophodna motivacija i saglasnost roditelja, njihov stav može predstavljati glavnu prepreku u prihvatanju vakcinacije. Stoga je veoma značajno povećati znanje i informisanost roditelja u pravcu imunizacije, u čemu vodeću ulogu mogu imati medicinski radnici (22). U istraživanju sprovedenom u Srbiji, kao najčešći motiv za prihvatanje HPV imunizacije, navedena je preporuka pedijatra (20.2%), a tek potom svest o zaštiti od HPV uzrokovanih karcinoma (15.4%), zaštiti od HPV infekcije uopšte (13.1%), ili strah od moguće HPV infekcije i razvoja karcinoma kod deteta (13.1%) (23). Istraživanje koje su sprovedeli Rančić i saradnici je pokazalo jako nisku informisanost studentske populacije o HPV-u i HPV vakcini kod svega 14.2% intervjuisanih (24). Jasno je da zdravstvene promotivne kampanje i edukacije moraju obuhvatiti i grupu studenata, koji iako sami nisu u uzrastu podobnom za imunizaciju, predstavljaju populaciju koja će uskoro biti u svojstvu roditelja.

### Skrining

Iako se skriningom mogu otkriti i invazivni oblici bolesti, kao osnova sekundarne prevencije, skrining je usmeren na identifikaciju asimptomatskih pacijentkinja sa prisutnim prekanceroznim lezijama, a radi adekvatnog tretmana pre razvoja invazivnog karcinoma,. Sama tehnika skrininga mora biti dovoljno senzitivna, reproducibilna, i laka za izvođenje. Decenijama je pregled cervikalnog brisa (PAP testiranje) bio osnova skrininga za karcinom grlića, ali HPV testiranje dobija sve veću ulogu u tom procesu (25). Zaključak dosadašnjih epidemioloških istraživanja je da dobro organizovan skrining postiže redukciju cervikalnog karcinoma za 50-80%, a u takvim uslovima većina invazivnih oblika bolesti se dijagnostikuje kod žena koje su tek uključene ili nisu bile uopšte uključene u skrining, te da je nedovoljna dostupnost skriningu osnovni razlog za velike razlike u incidenci i mortalitetu cervikalnog karcinoma između razvijenih i nerazvijenih zemalja.

Većina svetskih protokola i vodiča se slažu da se skrining mora sprovoditi u populaciji žena između 25. i 65. godine života. Skrining ne bi trebalo sprovoditi pre 21. godine jer je učestalost HPV infekcije i prisustva minimalnih patoloških promena na cervikalnoj sluznici visoka, ovakav nalaz se najčešće spontano povlači u narednih 1-2 godine, a mogao bi voditi u bespotrebno prekomerno lečenje ove populacije. U populacijama gde je HPV imunizacija na zadovoljavajućem nivou, prethodna starosna granica od 21. godine života je pomerena na 25. godinu, kada treba početi sa skriningom (26).

HPV testiranje podrazumeva detekciju prisustva HPV infekcije onkogenim tipovima virusa u vaginalnom ili cervikalnom brisu. Pokazana je visoka senzitivnost HPV testiranja, detektuje se 90% preinvazivnih ili invazivnih promena na grliću, te kako je negativna predikcija daleko bolja od PAP testiranja, omogućuje produženje intervala između dva skrininga. HPV testiranje sprovedeno na 5 godina daje niži rizik od razvoja premalignih i malignih promena na grliću, nego PAP testiranje sprovedeno na 3

godine (27). Još jedna prednost HPV testiranja je superiornost u detekciji adenokarcinoma i adenokarcinoma in situ grlića materice, u odnosu na PAP testiranje koje u toj situaciji često pokazuje uredan nalaz brisa.

Cervikalna citologija, ili PAP testiranje, podrazumeva prikupljanje uzorka ćelija cervikalne sluznice koje nakon pripreme analiziraju citopatolozi. Nalaz može varirati od normalnog nalaza, prisustva atipičnih ćelija neodređenog značaja (skvamozne ili glandularne) ili L-SIL promene, što govori u prilog postojanja HPV infekcije ali nije obavezno povezano i sa postojanjem prekanceroznih lezija. Nalaz H-SIL promena zahteva ekscizionni tretman u cilju prevencije pojave invazivnog karcinoma. Nalaz može ukazivati i na prisustvo malignih ćelija što ukazuje na postojanje invazivnog tumora. Citologija je specifičan test, ukoliko se detektuju H-SIL promene verovatnoća prekanceroznih promena na sluznici je velika. Međutim, to nije senzitivni test, oko 30-50% malignih tumora ne bude otkriveno na ovaj način, tako da se niska senzitivnost kompenzuje ponavljanjem citološkog pregleda. Iz tih razloga, neretko je u kliničkoj upotrebi i takozvano kotestiranje, istovremeno uzimanje uzoraka i za citološki pregled i za HPV testiranje čime se umereno povećava senzitivnost ukupnog pregleda u odnosu na sprovođenje samo HPV testiranja (28).

U Srbiji je priprema za uvođenje organizovanog skrininga započela 2006. godine, a Nacionalni program skrininga za rak grlića materice je usvojen i objavljen 2008. godine. Osnovni cilj je bio smanjenje morbiditeta i mortaliteta od karcinoma grlića materice, sa preporukom da skriningom budu obuhvaćene žene između 25. i 65. godine života. Interval citološkog pregleda (PAP testiranja) je planiran na tri godine, nakon dobijena dva uzastopna negativna nalaza u razmaku od 6 meseci. Kolposkopski pregled zbog niske specifičnosti nije prava skrining metoda, međutim jaka škola kolposkopije u Srbiji i njeno kvalitetno izvođenje od strane većeg broja ginekologa, omogućili su njenu upotrebu uporedo sa citološkim pregledom u okviru skrininga. Međutim, osnovni problem u Srbiji je što organizovani skrining nije nikada zaživeo do kraja, pregledi se svode na povremeni, oportuni skrining, koji naravno nema odgovarajući uticaj na smanjenje morbiditeta i mortaliteta od cervikalnog karcinoma u celoj populaciji.

### Zaključak

Razvoj sveobuhvatnog programa HPV vakcinacije i skrininga na karcinom grlića materice, kao i praćenje i evaluacija njihovog sprovođenja, neophodni su da bi se društvo pokrenulo u pravcu značajnijeg smanjenja incidence i mortaliteta. Ovakav stav je potvrđen u brojnim istraživanjima, ali i kliničkom iskustvu mnogih zemalja u svetu. Na žalost, nedostatak organizovane imunizacije, naročito u uzrastu rane adolescencije kada je i pokazana najveća efikasnost vakcine, kao i dominacija oportunog skrininga u odnosu na organizovani skrining, su osnovni razlozi visoke incidence i mortaliteta od karcinoma grlića materice u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju, tako i u Srbiji.

Uporedo sa navedenim preventivnim merama, neophodno je podizanje svesti cele populacije kroz opšte obrazovanje, deljenje edukativnih materijala, radionice i široku medijsku kampanju o temama HPV infekcije i njenoj uzročnoj povezanosti sa premalignim i malignim promenama na grliću materice, kao i značaju, efikasnosti i benefitu od HPV imunizacije, i neophodnosti organizovanog skrininga. Ove aktivnosti bi morale biti usmerene kako prema mladima u adolescentnom uzrastu, tako i prema populaciji odraslih. Posebnu pažnju treba posvetiti i edukaciji medicinskih radnika, s obzirom da je pokazano da je preporuka pedijatra ili ginekologa usko povezana sa pozitivnim stavom prema HPV vakcinaciji, što bi moglo voditi i do neophodne promene u našem društvu rasprostranjene negativne senzibilizacije prema vakcinaciji uopšte.

### Literatura

1. Globacan 2020. Available: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>.
2. Miljus D, Zivkovic Perisic S, Bozic Z, editors. Malignant tumours in republic of Serbia 2019. Institute of Public Health of Serbia. Department for Prevention and Control of Noncommunicable Diseases, Serbia. ISBN 978-86-7358-111-8.
3. Manini I, Montomoli E. Epidemiology and prevention of Human Papillomavirus. *Ann Ig*. 2018;30 (4 Suppl 1):28-32.
4. Moscicki AB, Burt VG, Kanowitz S, Darragh T, Shiboski S. The significance of squamous metaplasia in the development of low grade squamous intraepithelial lesions in young women. *Cancer*. 1999; 85 (5):1139-1144.
5. Vink MA, Bogaards JA, van Kemenade FJ, de Melker HE, Meijer CJ, Berkhof J. Clinical progression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: estimating the time to preclinical cervical cancer from doubly censored national registry data. *Am J Epidemiol*. 2013; 178 (7):1161-1169.
6. Van Doorslaer K, Burk RD. Evolution of human papillomavirus carcinogenicity. *Adv Virus Res*. 2010; 77:41-62.
7. Zhang S, Xu H, Zhang L, Qiao Y. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chin J Cancer Res*. 2020; 32 (6):720-728.
8. Asthana S, Busa V, Labani S. Oral contraceptives use and risk of cervical cancer-A systematic review & meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020; 247:163-175.
9. Stelzle D, Tanaka LF, Lee KK, Ibrahim Khalil A, Baussano I, Shah ASV, et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *Lancet Glob Health*. 2021;9(2):e161-e9.
10. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. ISBN 978-92-4-001410-7
11. Oliveira CR, Niccolai LM. Monitoring HPV vaccine impact on cervical disease: Status and future directions for the era of cervical cancer elimination. *Prev Med*. 2021;144:106363.
12. Kavanagh K, Pollock KG, Cuschieri K, Palmer T, Cameron RL, Watt C, et al. Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(12):1293-1302.

13. World Health Organization, Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 update). *Weekly Epidemiological record*, No 50, 16 December 2022; 645-672.
14. Purrinos-Hermida MJ, Santiago-Perez MI, Trevino M, Dopazo R, Canizares A, Bonacho I, et al. Direct, indirect and total effectiveness of bivalent HPV vaccine in women in Galicia, Spain. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201653.
15. Mesher D, Panwar K, Thomas SL, Edmondson C, Choi YH, Beddows S, et al. The Impact of the National HPV Vaccination Program in England Using the Bivalent HPV Vaccine: Surveillance of Type-Specific HPV in Young Females, 2010-2016. *J Infect Dis*. 2018;218(6):911-921.
16. Falcaro M, Castanon A, Ndlela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet*. 2021;398(10316):2084-2092.
17. Castle PE, Xie X, Xue X, Poitras NE, Lorey TS, Kinney WK, et al. Impact of human papillomavirus vaccination on the clinical meaning of cervical screening results. *Prev Med*. 2019; 118:44-50.
18. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(32):698-702.
19. Drolet M, Benard E, Perez N, Brisson M, Group HPVVIS. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10197):497-509.
20. Ministry of Health of the Republic Serbia. Zakon o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti: 15/2016-31, 68/2020-4, 136/2020-3. (cited 16 Jan 2023). Available: <https://www.pravno-informacioni-sistem.rs/SlGlasnikPortal/eli/rep/sgrs/skupstina/zakon/2016/15/8/reg>.
21. Sundstrom B, Cartmell KB, White AA, Russo N, Well H, Pierce JY, et al. HPV Vaccination Champions: Evaluating a Technology-Mediated Intervention for Parents. *Front Digit Health*. 2021;3:636161.
22. Maric G, Birčanin D, Kisić V, Dotlić J, Zarić M, Kisić-Tepavčević D, et al. Parental perspective on human papillomavirus (HPV) vaccination in Serbia: Knowledge, attitudes and practice. *Sex Reprod Healthc*. 2018;16:192-198.
23. Strbac M, Vuković V, Pustahija T, Nikolić N, Rajčević S, Ilić S, et al. Motives and attitudes of parents toward HPV vaccination: Results from the initial period of HPV vaccine rollout in Serbia. *PLoS One*. 2023;18(7):e0287295.
24. Rancić NK, Golubović MB, Ilić MV, Ignjatović AS, Zivadinović RM, Đenić SN, et al. Knowledge about Cervical Cancer and Awareness of Human Papillomavirus (HPV) and HPV Vaccine among Female Students from Serbia. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(8).
25. Force USPST, Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, et al. Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;320(7):674-686.
26. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzog A, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(5):321-346.
27. Castle PE, Kinney WK, Xue X, Cheung LC, Gage JC, Zhao FH, et al. Effect of Several Negative Rounds of Human Papillomavirus and Cytology Co-testing on Safety Against Cervical Cancer: An Observational Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2018;168(1):20-29.
28. Austin RM, Onisko A, Zhao C. Enhanced Detection of Cervical Cancer and Precancer Through Use of Imaged Liquid-Based Cytology in Routine Cytology and HPV Cotesting. *Am J Clin Pathol*. 2018;150(5):385-392.

**Correspondence to**

Klin. Asist. dr sc. med. Aleksandar Tomašević  
Pasterova 14, 11000 Beograd  
Mail: alektom@gmail.com

---

**Primljen/Received:** 09.12.2023.

**Prihvaćen/Accepted:** 01.2.2024.

---