

**Dr. sc. Ariana Znaor, dr. med.**

## **EPIDEMIOLOGIJA RAKA VRATA MATERNICE**

### **INCIDENCIJA I MORTALITET**

Rak vrata maternice drugo je najčešće sijelo raka u žena u svijetu s oko 493 000 novih bolesnica godišnje te najčešće sijelo raka u velikim dijelovima Afrike, Južne Amerike i Azije. Od oko 273 000 smrti od raka vrata maternice godišnje u svijetu, 85% se događa u zemljama u razvoju. Stope incidencije u prosjeku su više u zemljama u razvoju (dobno-standardizirana stopa oko 19/100 000 žena) nego u razvijenim zemljama (dobno-standardizirana stopa oko 10/100 000 žena). U Europi od raka vrata maternice godišnje obolijeva oko 50 000 žena, a umire oko 25 000 žena. Većina žena obolijeva u dobi između 30 i 50 godina. Najvišu incidenciju raka vrata maternice u Europi imaju zemlje Istočne Europe. Kao rezultat uspješnog provođenja programa probira cervikalnim razmazom, incidencija raka vrata maternice u većini zemalja je u padu tijekom zadnja dva do tri desetljeća. U zemljama u kojima se provode organizirani programi ranog otkrivanja, rak vrata maternice najčešće zauzima 10. mjesto u incidenciji raka u žena (1-3).

U Hrvatskoj, rak vrata maternice je osmo po učestalosti sijelo raka u žena. U 2003. godini u Hrvatskoj je dijagnosticirano 316 novih bolesnica s invazivnim rakom (stopa 13,7/100 000) i 493 sa *ca in situ* vrata maternice. Pad incidencije invazivnog raka vrata maternice bio je prisutan od 1970 do 1991. godine, ali nakon toga se zaustavlja da bi posljednjih godina čak počela rasti. Najveća stopa incidencije invazivnog raka vrata maternice je u Hrvatskoj u dobi od 45-49 i 80-84 godine, a *ca in situ* u dobi 30-34 godina; 29% od ukupnog broja oboljelih žena s rakom vrata maternice je u dobi 65 i više godina (4). Zabrinjavajuće je da, iako je mortalitet je od raka vrata maternice u Hrvatskoj u padu, još uvijek umire oko stotinu žena godišnje (stopa ) (4,5).

U SAD-u je 5-godišnje relativno preživljenje za rak vrata maternice 88% za žene s lokaliziranom bolešću, a one s udaljenim metastazama 13%. Relativno 5-godišnje preživljenje za sve stadije ukupno iznosi 71% za SAD, 63% za Europu, a prema preliminarnim podacima Registra za rak, za Hrvatsku ono iznosi 68% (6-8).

### **FAKTORI RIZIKA**

Humani papillomavirus (HPV) nuždan uzrok za nastanak karcinoma vrata maternice. HPV DNA prisutna je u više od 99% slučajeva raka vrata maternice i njegovih prekursor lezija. Smatra se da je HPV-16 odgovoran za oko 60% slučajeva raka vrata maternice, a HPV-18 za dodatnih 10-20%. Ostali

HPV tipovi visokog rizika su : 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 i 73. HPV DNA najčešće je integrirana u kromosome stanica raka vrata maternice, pri čemu se regije E6 i E7 HPV zadržavaju kao funkcionalni geni. Kako cervikalni, tako su i drugi anogenitalni i vaginalni karcinomi povezani s HPV infekcijom. (3,9,10-13).

Dodatni faktori rizika su: spolna aktivnost prije 17 godine, promiskuitet, nezaštićeni spolni odnos, anamneza spolno prenosive bolesti, infekcija HIV-om, pušenje, uzimanje oralnih kontraceptiva, velik broj djece, prehrana s malo povrća i voća, majka je uzimala u trudnoći DES, niži socioekonomski status (3,10-13).

## PREVENCIJA

Mogućnosti za primarnu prevenciju je prevencija HPV infekcije, dakle edukacija adolescenata o odgovornom spolnom ponašanju te razvoj učinkovitog profilaktičnog cjepiva.

Mogućnost koja postaje izvjesna zadnjih godina je cijepljene protiv onkogenih tipova HPV virusa. Cjepiva protiv najčešćih onkogenih tipova virusa koji su odgovorni za oko 2/3 slučajeva raka vrata maternice, HPV 16 i HPV 18, su u završnoj fazi istraživanja i očekuje se da će biti na tržištu 2007. godine. Osim djelotvorne zaštite od HPV 16 i HPV 18, ta cjepiva pružaju i djelomičnu zaštitu protiv ostalih onkogenih tipova HPV. Optimalno bi bilo cijepiti žensku populaciju prije početka spolnog života. Istraživanja su pokazala da ne bi bilo isplativo cijepiti mušku populaciju. Uvođenje cijepjenja protiv HPV-a u budućnosti neće značiti napuštanje tradicionalnog načina probira citološkom ranom dijagnostikom, no vjerojatno će se s vremenom modificirati intervali i metode probira. Smatra se da bi uvođenje cjepiva moglo znatno poboljšati situaciju u zemljama u razvoju, gdje često nije dostupna citološka i patološka dijagnostika (14,15).

Povijesno najznačajnija i općenito jedna od najdjelotvornijih metoda ranog otkrivanja malignih bolesti je probir cervikalnim razmazom po Papanicolaou koji praćen odgovarajućom terapijom može dovesti do značajnog smanjenja incidencije i mortaliteta.

Cervikalni razmaz uveden je u razvijenim zemljama ranih 1940tih godina, a u širim razmjerima počeo se primjenjivati kasnih 1950tih ili 1960tih godina. Za sada se organizirani nacionalni programi ranog otkrivanja raka vrata maternice provode samo u 7 zemalja Europske unije. Europske preporuke su da se probir provodi u dobnoj skupini 25-64 godine (16,17). Kvantitativne studije pokazale su da nakon jednog negativnog razmaza, probir svake treće do pete godine ima skoro iste učinke kod žena u dobi 35-64 godine kao probir svake godine. Čak i samo jedan test može postići smanjenje incidencije za 25-30% (16-18).

U zemljama s malo laboratorija koji osiguravaju kvalitetnu cervikalnu citologiju istražuju se jeftiniji načini probira kao što je vizualna inspekcija cerviksa (cervikoskopija) nakon aplikacije octene kiseline

na cerviks. Zbog nedostatne specifičnosti za primjenu u općoj populaciji još uvijek se radi na poboljšanju te metode (19,20).

U tijeku je i međunarodna evaluacija HPV DNA testa, koji za sada također nema dovoljnu specifičnost za primjenu u populacijskom probiru, posebno kod žena mlađih od 30 godina (21).

American Cancer Society (ACS) i mnoge druge organizacije u SAD-u preporučuju PAPA razmaz godišnje od početka spolnog života ili od 18. godine, i kontinuirano rjeđe prema nahođenju liječnika i pacijentice nakon tri ili više urednih godišnjih testova (6).

U Hrvatskoj je od 1960-ih godina prisutan oportunistički probir, koji, iako je doveo do smanjenja incidencije invazivnog raka vrata maternice, nije optimalan način ranog otkrivanja i dovodi do nejednakosti u zdravlju. Broj PAPA razmaza iznosio je 2004. godine za Hrvatsku 425 035 (od toga 8,4% patoloških), ali se ne može razlikovati koliko ih je uzeto zbog probira (5). Organiziranim programima probira oko 80% slučajeva raka vrata maternice može se otkriti u preinvazivnim stadijima. Uvođenjem organiziranih programa probira PAPA-razmazom, incidencija raka vrata maternice pala je za 70% pedeset godina nakon uvođenja ranog otkrivanja u SAD-u, za 42% deset godina nakon uvođenja programa u Engleskoj, a za 20% tri godine nakon uvođenja programa u Norveškoj (22,23). Do sada u Hrvatskoj nije bilo organiziranog nacionalnog programa ranog otkrivanja raka vrata maternice. Radna skupina Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH sukladno europskim smjernicama izradila je prijedlog nacionalnog programa ranog otkrivanja raka vrata maternice koji za sada još nije proveden u praksi (24).

## LITERATURA

1. Ferlay, F. Bray, P. Pisani and D.M. Parkin. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, IARC CancerBase No. 5. Version 2.0., Lyon, IARC Press, 2004.
2. European cervical cancer association. Fact sheet I, listopad 2005.
3. Stuver S, Adami HO. Cervical cancer. U: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D (Ur.): Textbook of Cancer epidemiology. New York: Oxford University Press, 2002: 340-358.
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju: Incidencija raka u Hrvatskoj / Cancer incidence in Croatia. Bilteni 1–28. Zagreb, 1983–2005 .
5. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2004. godinu. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, 2005.

6. Guidelines for the Early Detection of Cancer, 2003 Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society  
CA Cancer J Clin 2003 53: 27-43.
7. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999, National Cancer Institute. Bethesda, 2002.
8. Sant M, Aarleid T, Berrino F i sur. EUROCORE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94 – results and commentary. Annals Oncol 2003; 14(Suppl 5): v61-v118.
9. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM i sur. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J pathol 1999; 189: 12-19.
10. International Agency for Research on Cancer. Human Papillomaviruses. Lyon, France: IARC Monographs on the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 1995;64.
11. Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA, et al. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus – 1 ( HIV ) – positive and high risk HIV – negative women. Journal of the National Cancer Institute 1999;91(3):226–236.
12. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CLJM, Shah KV, Walboomers JMM, Herrero R et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. Lancet 2002; 359: 1085-192.
13. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, Shah KV et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. Lancet 2002; 359: 1093-101.
14. Mahdavi A, Monk BJ. Vaccines against Human papillomaviruses and cervical cancer: promises and challenges. Oncologist 2005; 10: 528-538.
15. Harper DM, Franco EL, Wheeler C i sur. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. Lancet 2004; 364: 1757-1765.
16. Zappa M, Ciatto S. Cervix cancer: case – control studies. European Commission Europe Against Cancer Programme Brussels – Luxembourg, 2000. Evaluation and Monitoring of Screening Programmes. Brussels - Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2001;99–119.
17. Linos A, Riza E. Comparisons of cervical cancer screening programmes in the European Union. European Journal of Cancer 2000;36(17):2260–2265.

18. Sasieni PD, Cuzick J, Lynch FE. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. *British Journal of Cancer* 1996;73:1001-1005.
19. Sankaranarayanan R, et al. Visual inspection as a screening test for cervical cancer control in developing countries. Fanco E, Monsonego J. *New developments in cervical cancer screening and prevention*. Oxford: Blackwell Science, 1997;411-421.
20. Gaffikin L, Blumenthal PD, Mc Grath J, Chirenje ZM, Sanghvi H, Makunike R, Kasule J, Ngwalle E, Rusakaniko S. Visual inspection with acetic acid for cervical – cancer screening: test qualities in a primary – care setting. *Lancet* 1999;353:869-873.
21. Manoss MM, Kinney WK, Hurley LB, et al. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *Journal of the American Medical Association* 1999;281(17):1605–1610.
22. American Cancer Society. *Cancer facts and figures 2004*. Atlanta, GA: American cancer society, Inc. 2004, European cervical cancer association.
23. European cervical cancer association. *Fact sheet IV, ožujak 2006*.
24. Babić D, Ćorušić A, Grce M, Mahovlić V, Pajtler M, Šerman A, Znaor A. *Prijedlog programa ranog otkrivanja raka vrata maternice u Hrvatskoj*. U: Šamija M, Strnad M, Ebling Z, Kovačić L, Znaor A (Ur.). *Prijedlog nacionalnog programa prevencije i ranog otkrivanja raka u Hrvatskoj*. Zagreb, 2006.