

**NACIONALNI VODIČ
DOBRE KLINIČKE PRAKSE PRAKSE
ZA DIJAGNOSTIKOVANJE I LEČENJE
RAKA GRLIĆA MATERICE**

AUTORI

1. Mr sci med Ana Jovičević, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd
2. Prof.dr Srđan Đurđević, Medicinski fakultet, Univerziteta u Novom Sadu; Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Novi Sad
3. Prof.dr Vesna Kesić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije, Beograd (rukovodilac Radne grupe za izradu Vodiča)
4. Doc dr Aljoša Mandić, Medicinski fakultet, Univerziteta u Novom Sadu; Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica
5. Mr sci med Svetlana Milenković, Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije, Beograd (sekretar Radne grupe za izradu Vodiča)
6. Doc dr Vladimir Pažin, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; Ginekološko-akušerska klinika Narodni front, Beograd
7. Prof.dr Živko Perišić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; Ginekološko-akušerska klinika Narodni front, Beograd
8. Doc dr Vesna Plešinac, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd
9. Prim. mr sci med Ljiljana Stamatović, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd
10. Prof.dr Branko Stanimirović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; Ginekološko-akušerska klinika Narodni front, Beograd
11. Prof.dr Aleksandar Stefanović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije, Beograd
12. Doc.dr Radomir Živadinović, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu; Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Niš

RECENZENTI

1. Prof.dr Spasoje Petković, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof.dr Atanasije Marković, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

I Skraćenice:

ASC-US	Atipične skvamozne ćelije neodređenog značaja (<i>Atypical squamous cells of undetermined significance</i>)
ASC-H	Atipične skvamozne ćelije- ne može se isključiti postojanje skvamozne intraepitelijalne lezije visokog stepena (<i>Atypical squamous cells of – cannot exclude High-grade squamous intraepithelial lesion</i>)
AGUS	Atipične glandularne ćelije neodređenog značaja (<i>Atypical glandular cells of undetermined significance</i>)
AGC	Atipične glandularne ćelije (<i>Atypical glandular cells</i>)
AIS	Adenokarcinom in situ (<i>Adenocarcinoma in situ</i>)
CI	Interval poverenja (<i>Confidence interval</i>)
CIN	Cervikalna intraepitelijalna neoplazija
CT	Kompjuterizovana tomografija (<i>Computerised tomography</i>)
EBRT	Spoljašnja radioterapija (<i>External Beam Radiotherapy</i>)
ECC	Endocervikalna kiretaža (<i>Endocervical curettage</i>)
FIGO	Internacionalna federacija ginekologije i akušerstva (<i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>)
HDR	Visoko dozna brahiterapija (<i>High dose rate</i>)
HP	Histopatološki nalaz
HPV	Humani papiloma virus
HR-HPV	Humani papiloma virus visokog rizika (<i>High risk HPV</i>)
H-SIL	Skvamozna intraepitelijalna lezija visokog stepena (<i>High-grade squamous intraepithelial lesion</i>)
HT	Hemioterapija
HTRT	Hemo-radio terapija
Gy	Grej
ICBT	Intrakavitarna brahiterapija (<i>Intracavitary brachytherapy</i>)
IFCPC	Internacionalna federacija za kolposkopiju i patologiju grlića materice (<i>International Federation for Colposcopy and Cervical Pathology</i>)
IVU	Intravenska urografija
LDR	Nisko dozna brahiterapija (<i>Low dose rate</i>)
LLETZ	Ekscizija zone transformacije velikom omčom (<i>Large loop excision of the Transformation zone</i>)
LVRH	Laparoskopska-vaginalna radikalna histerektomija
LARVH	Laparoskopski-asistirana radikalna vaginalna histerektomija
LARVT	Laparoskopski-asistirana radikalna vaginalna trahelektomija
L-SIL	Skvamozna intraepitelijalna lezija niskog stepena (<i>Low-grade squamous intraepithelial lesion</i>)
LVI	Limfovaskularna invazija
LVSI	Invazija limfovaskularnih prostora (<i>lymphovascular space invasion</i>)

MA	Meta-analiza
MeV	Megavolt
MR	Magnetna rezonanca
NAHT	Neoadjuvantna hemioterapija
NPV	Negativna prediktivna vrednost
OS	Ukupno preživljavanje (<i>Overall survival</i>)
PAP	Papanikolau test
PCN	Perkutana nefrostoma
PET	Pozitronska emisijska tomografija
PET-CT	Pozitronska emisijska tomografija-kompjuterizovana tomografija
PFS	Preživljavanje bez progresije bolesi (<i>Progression-free survival</i>)
PLND	Pelvična limfadenektomija (hirurško odklanjanje limfnih čvorova karlice)
PND	Para-aortalna limfonodektomija (hirurško odklanjanje paraaortalnih limfnih čvorova)
PPV	Pozitivna prediktivna vrednost
QoL	Kvalitet života
RCT	Randomizirani kontrolisani trajal (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RH	Radikalna histerektomija
RR	Stopa odgovora na terapiju (<i>Response rate</i>)
RT	Radioterapija
RVT	Radikalna vaginalna trahelektomija
SCJ	Skvamokolumnarna granica (<i>Squamocolumnar junction</i>)
SIL	Skvamozna intraepitelijalna lezija
SLN	Limfni čvor-stražar (<i>Sentinel node</i>)
TD	Totalna doza
TZ	Zona transformacije (<i>Transformation zone</i>)
USPIO	Ultra-male partikule gvožđe oksida (<i>ultra-small particles of iron oxide</i>)
WHO	Svetska zdravstvena organizacija (<i>World Health Organisation</i>)

II Definicije nivoa dokaza i klasa preporuka

Definicije klasa preporuka i nivoa dokaza koji su korišćeni u daljem tekstu preporuka predstavljene su u Tabelama II.1 i II.2.

Tabela II .1. Definicije klasa preporuka

Klasa preporuke*	Definicija
Klasa I	Postoje dokazi i/ili opšta saglasnost da je određeni tretman ili procedura delotvoran, koristan i efektan
Klasa II <ul style="list-style-type: none"> • Klasa IIa • Klasa IIb 	Postoje protivrečni dokazi i/ili različiti stavovi oko koristi/efikasnosti određenog tretmana ili procedure <ul style="list-style-type: none"> • <i>Najveći broj dokaza govori u prilog koristi/efikasnosti</i> • <i>Korist/efikasnost je mnogo manje zasnovana na dokazima/stavovima</i> •
Klasa III	Postoje dokazi ili opšta saglasnost da određeni tretman ili procedura nije koristan/efikasan, i u nekim slučajevima može biti štetan

* Preporuka **I** znači da ona ima prednost. Preporuka **IIa** se mora razmatrati u multidisciplinarnom timu i sa bolesnikom, a preporuka **IIb** se može, ali i ne mora razmatrati i uzimati uobzir. Preporuka **III** znači da se smatra da je procedura nekorisna ili čak štetna

Tabela II .2. Definicije nivoa dokaza

Nivo dokaza A	Dokazi potiču iz više randomizovanih kliničkih studija ili meta-analiza
Nivo dokaza B	Dokazi potiču iz jedne randomizovane studije ili velikih nerandomizovanih studija
Nivo dokaza C	Konsenzus ili mišljenje eksperata i/ili male studije, retrospektivne studije, registri

III Sadržaj:

1. Epidemiološka situacija raka grlića materice u Srbiji
2. Nastanak raka grlića materice
 - 2.1. Etiologija raka grlića materice
 - 2.2. Rizične grupe žena
 - 2.3. Opšte preporuke za rano otkrivanje raka grlića materice
3. Prevencija raka grlića materice
 - 3.1. Organizovani skrining za rak grlića materice
 - 3.2. Preporuke za provođenje organizovanog skrininga
 - 3.3. Uputstva za uzimanje brisa za citološki pregled
4. Postupak posle dobijanja rezultata citološkog pregleda grlića materice
 - 4.1. Preporuke za dalji postupak sa nalazom citološkog pregleda
5. Dalji dijagnostički postupci
 - 5.1. Kolposkopija
 - 5.2. Biopsija
 - 5.3. Kiretaža cervikalnog kanala
 - 5.4. Dijagnostička ekscizija
6. Tretman intraepitelijalnih promena grlića materice
 - 6.1. Preporuke za tretman intraepitelijalnih promena niskog stepena (L-SIL)
 - 6.2. Preporuke za tretman intraepitelijalnih promena visokog stepena (H-SIL)
 - 6.3. Preporuke za tretman Adenokarcinoma in situ (AIS)
7. Principi i metode tretmana
 - 7.1. Izbor metode
 - 7.2. Izvođenje procedure
 - 7.3. Histopatološki pregled
 - 7.4. Komplikacije tretmana
 - 7.5. Nekompletna ekscizija
8. Praćenje posle lečenja intraepitelijalnih promena grlića materice
 - 8.1. Preporuke za praćenje žena lečenih zbog CIN
9. Klinička slika raka grlića materice
10. Histopatologija
 - 10.1. Principi određivanja histopatološkog nalaza
 - 10.2. Histopatološka klasifikacija
11. Širenje tumora
12. Stadijum bolesti

- 12.1. Metode koje se koriste za određivanje stadijuma bolesti
- 12.2. FIGO stadijum / TNM kategorija
- 12.3. Preporuke za određivanje stadijuma kod Mikroinvazivnog karcinoma (Ia)
- 12.4. Preporuke za određivanje stadijuma kod Invazivnog karcinoma (Ib i Iia)

13. Lečenje raka grlića materice

- 13.1. Opšte preporuke
- 13.2. Mikroinvazivni karcinom grlića materice – Stadijum Ia
- 13.3. Preporuke za lečenje stadijuma Ia raka grlića materice
- 13.4. Lokalno ograničen invazivni rak grlića materice – Stadijum Ib i Iia
- 13.5. Preporuke za lečenje stadijuma Ib i Iia raka grlića materice
- 13.6. Prognostički faktori
- 13.7. Preporuke za adjuvantnu terapiju kod hirurški lečenih stadijuma Ib i Iia
- 13.8. Lokalno uznapredovali rak grlića materice (stadijum IIb-IV)
- 13.9. Preporuke za lečenje stadijuma Iib-IV raka grlića materice
- 13.10. Recidiv raka grlića materice
- 13.11. Preporuke za lečenje recidiva raka grlića materice
- 13.12. Tretman u posebnim situacijama
- 13.13. Invazivni rak grlića materice u trudnoći
- 13.14. Preporuke za lečenje invazivnog raka grlića materice u trudnoći

14. Kontrola simptoma kod uznapredovale bolesti

15. Praćenje

16. Literatura

1. Epidemiološka situacija raka grlića materice u Srbiji

Rak grlića materice (karcinom grlića materice, cervikalni karcinom) je treći po učestalosti maligni tumor u svetu i sa više od pola miliona novih slučajeva svake godine, čini 8.8% svih slučajeva raka u žena. Većina slučajeva raka grlića materice (oko 80%) otkriva se u manje razvijenim regionima sveta, gde je prosečna standardizovana stopa incidencije 17.7 na 100,000 žena, što je skoro dvostruko više nego u razvijenijim regionima gde ona iznosi 9.1 na 100 000 žena. Slično oboljevanju, najveći broj smrtnih slučajeva od raka grlića materice dešava se u manje razvijenim regionima, u kojima su uzrasno-standardizovane stope mortaliteta 2.8 puta više (9.7 na 100,000) nego u razvijenim delovima sveta (2.7 na 100,000).

Srbija je 2002. godine imala najveću incidenciju raka grlića materice (27.3 na 100,000) u Evropi. Prema poslednjim podacima Globocan-a, Srbija je sada na petom mestu po incidenciji (24.1 na 100 000 žena) posle Rumunije, Makedonije, Bugarske i Litvanije. Ipak, ova incidencija je dvostruko veća od prosečne stope incidencije u Evropi (10.6 na 100,000).

U Srbiji je rak grlića materice, posle karcinoma dojke, na drugom mestu i čini u Vojvodini 7,2% a u Centralnoj Srbiji 8.7% svih novo-otkrivenih slučajeva kancera u žena. Prema Registru za maligne bolesti Instituta za onkologiju Vojvodine, incidencija raka grlića materice je u Vojvodini, 2008 godine bila 21.4 na 100 000 žena. To je nešto manje nego u Centralnoj Srbiji (24.1 na 100 000). Sa udelom od 5.5% u Centralnoj Srbiji i 5.94% u Vojvodini, ova bolest je četvrti po redu uzrok smrti među malignim neoplazmama žena. Mortalitet u centralnoj Srbiji postepeno se povećavao, od 4.67 na 100,000 između 1971-1985 do 6.8 na 100,000 u 2000. Od tada stopa mortaliteta je stabilna i prema podacima za 2008 godinu u iznosi 6.9 na 100 000 žena. Starosna distribucija raka grlića materice ranije je pokazivala tipičan porast posle 30 godina, sa vrhom učestalosti u žena starosnih grupa od 45 do 49 i 70 do 74 godine. Poslednjih godina vrh u oboljevanju od raka grlića materice pomera se prema mlađim starosnim grupama.

Postoje velike razlike u oboljevanju i smrtnosti od karcinoma grlića materice i među pojedinim regionima centralne Srbije. Od 18 regiona centralne Srbije, samo u Mačvanskom, Rasinskom i Nišavskom regionu standardizovane stope incidencije su manje od 20 na 100 000. U većini ostalih regiona stope su između 20 i 30 na 100 000 žena. U Moravičkom, Pčinjskom, Borskom i Pirotskom regionu incidencija je veća od 30 na 100 000 žena, a u Jablaničkom je čak 40,1 na 100 000 žena. Nekada sa najvišom stopom incidencije (41,6 na 100 000), Braničevski region u kome je sa uspehom provoden prvi pilot program organizovanog skrininga, sada ima incidenciju od 29,0 na 100 000. I stope smrtnosti se značajno razlikuju među regionima i kreću se od 3,5 na 100 000 u Rasinskom do 9,8 na 100 000 žena u Pomoravskom regionu.

2. Nastanak raka grlića materice

Rak grlića materice razvija se kroz niz promena epitela koje se nazivaju cervikalnim intraepitelnim neoplazijama (CIN). Za ove promene u prošlosti je korišćena terminologija displazija/karcinom in situ. Posle uvođenja Bethesda citološke klasifikacije, CIN se svrstavaju u jednu od grupa Skvamoznih intraepitelnih lezija- SIL (Tabela 2.1.).

Tačnu učestalost Cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN) nije moguće odrediti. Procenjeno je da se svake godine u svetu otkrije 50 miliona slučajeva CIN. Ovo je uzrokovano mnogim faktorima koji uključuju činjenicu da CIN nije bolest koja se prijavljuje, različite podatke zasnovane na neusaglašenim klasifikacijama prekursora kancera koji se zbog toga ne mogu upoređivati, različitu učestalost u zavisnosti od populacije koja se pregleda, kao i razlikama u ostalim uzročnim faktorima za nastanak cervikalne neoplazije u specifičnoj populaciji.

CIN se citološki otkriva u 1,7% pacijentkinja, od čega CIN niskog stepena u 0,9%, a CIN visokog stepena u 0,3% svih briseva. Uočeno je da se prevalencija CIN smanjuje sa povećavanjem starosti: najviša je u žena od 25-29 (2,6%), a posle 50 godine života smanjuje se na 0,9%.

Nažalost nije objavljeno mnogo populacionih epidemioloških studija o cervikalnim intraepitelnim neoplazijama. Neke od retkih pominju da su standardizovane stope incidencije 195 na 100 000 žena za sve stepene displazije, a 38 na 100 000 za žene sa CIN 3 (karcinomom in situ).

Cervikalne intraepitelne neoplazije srednjeg i teškog stepena (CIN 2 i CIN 3) prethode većini invazivnih formi planocelularnog karcinoma.

Tabela 2.1. Uporedni sistem klasifikacije premalignih promena grlića materice

Displazija / Ca in situ	CIN (Cervikalna intraepitelna neoplazija)	SIL (Skvamozna intraepitelna lezija)
Displazija lakog stepena	CIN 1	L-SIL (Low-grade SIL / SIL niskog stepena)
Displazija srednjeg stepena	CIN 2	H-SIL (High-grade SIL / SIL visokog stepena)
Displazija teškog stepena	CIN 3	
Karcinom in situ		

Adenokarcinomu grlića materice prethodi Adenokarcinom in situ (AIS) koji se smatra prekursorom invazivne bolesti. Tačna učestalost Adenokarcinoma in situ (AIS) nije poznata, ali se zna da je značajno manja nego što je učestalost CIN. U većini studija odnos AIS:CIN 3 kreće se od 1:26 do 1:237, u proseku 1: 50. AIS se često nalazi udruženo sa CIN i prema različitim podacima taj procenat se kreće od 24 do 75%. To ukazuje da ova dva tipa lezija mogu imati sličnu ili istu etiologiju. Potvrda ove pretpostavke je nalaz HPV DNA (posebno tipa 18) u 63%-89% slučajeva AIS, kao i 80% slučajeva invazivnog adenokarcinoma.

2.1 Etiologija raka grlića materice

Infekcija Humanim papillomavirusom (HPV) je najvažniji faktor rizika i neophodan uslov za nastanak raka grlića materice. Delovi ovog virusa koji pripada familiji Papovavirida, nađeni su u 99.7% slučajeva raka grlića materice.

Do danas je identifikovano više od 120 tipova Humanih papiloma virusa. Neki od njih (oko 40 tipova virusa) prenose se seksualnim putem i dovode do infekcije polnih organa i anogenitalne regije muškaraca i žena. Period inkubacije kreće se od nekoliko nedelja do više meseci. Uopšteno, veruje se da virus primarno inficira ili bazalne ćelije ili primitivne ćelije nezrelog pločasto-slojevitog epitela, koje liče na bazalne ćelije, ulazeći u sluzokožu ili kožu kroz mikroabrazije nastale u toku polnog odnosa.

HPV virus je toliko rasprostranjen da je većina odraslih (oko 70% ljudi) nekada u svom životu imala HPV infekciju. Primarna infekcija HPV virusom obično ne daje nikakve simptome i većina ljudi stvori antitela, a da nije ni svesna da je bila zaražena. U nekim slučajevima HPV infekcija može da se održava bez ikakvih simptoma i više godina. Zbog toga je veoma teško sa sigurnošću reći kada i kako je došlo do infekcije.

Poznato je da infekcija različitim tipovima HPV ne nosi isti rizik za nastanak maligne transformacije. Zbog toga su anogenitalni tipovi HPV na osnovu svoje specifične udruženosti sa pojedinim tipovima lezija podjeljeni u dve grupe "onkogenog rizika":

- grupa virusa niskog onkogenog rizika (HPV tipovi 6, 11, 42, 43, 44)
- grupa virusa visokog onkogenog rizika (HPV tipovi 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59)

Prevalencija HPV infekcije u ukupnoj populaciji je veoma različita u pojedinim delovima sveta i kreće se od 1.4 u Španiji do 25.6% u Nigeriji. Analiza 194 studije koje su uključile preko milion žena sa normalnom citologijom, pokazala je da je globalna prevalencija HPV infekcije u svetu 11.7%. U mlađim uzrasnim grupama je veoma velika i dostiže vrh u starosnoj grupi od 20-25 godina (od 15% u Poljskoj do čak 45% u Danskoj).

Kod većine žena inficiranih Humanim papilomavirusom imuni sistem će u toku 6-24 meseca stvoriti antitela i savladati virusnu infekciju. Do spontanog nestanka infekcije dolazi u oko 85-90% slučajeva, što potvrđuje i niska prevalenca latentne infekcije HPV u žena starijih od 30 godina (prevalenca tipova visokog rizika u žena od 30-65 godina kreće se od 1.7% u Španiji do 12.5 u Belgiji%). U malog broja žena infekcija perzistira (10-15%) i to se uglavnom dešava kada je ona izazvana tipovima HPV visokog rizika. Pokazano je da se u 8% žena sa pozitivnim nalazom HPV visokog rizika tokom 4 godine praćenja pojavi CIN, dok se kod onih kod kojih nema infekcije HPV tipovima visokog rizika CIN javlja samo u 0,05% slučajeva.

Najčešće prisutni tipovi visokog rizika HPV16 i/ili HPV18 prisutni su 52% citološki detektovanih CIN2 lezija, 61% CIN 3 i 76% invazivnih karcinoma.

Dug latentni period između inicijalne izloženosti HPV i razvoja raka grlića materice, kao i činjenica da samo mali broj žena izloženih HPV infekciji zaista i dobije kancer, ukazuje da, iako neophodna, HPV infekcija nije dovoljna za nastanak raka grlića materice. Da bi HPV infekcija dovela do nastanka raka grlića materice, ona mora perzistirati, za šta su neophodni i drugi faktori od kojih su najvažniji:

- Pušenje
- Dugotrajna primena oralnih kontraceptiva
- Imunosupresiju (HIV, stanja posle transplantacije organa)
- Način života (loši socio-ekonomski uslovi)
- Genetski faktori

2.2. Koje su rizične grupe žena?

Žene koje imaju povišen rizik za nastanak raka grlića materice:

- seksualna aktivnost započeta u ranoj mladosti (pre 16. godine)
- brojni seksualni partneri
- odnosi sa muškarcem koji ima HPV infekciju
- anamneza seksualno prenosivih bolesti ili genitalnih bradavica
- pušači ili bivši pušači
- odsustvo normalnog imunog odgovora (sve HIV pozitivne žene, žene koje su imale transplantaciju organa ili koje iz različitih razloga primaju imunosupresive)
- dugotrajno uzimanje oralnih kontraceptiva
- žene koje su ranije lečene zbog CIN 2 i CIN 3
- žene koje ne odlaze redovno na kontrole
- žene kojima prethodno nije redovno rađen Papanikolau test (PAP test)

2.3. Opšte preporuke za rano otkrivanje raka grlića materice

Redovne ginekološke preglede treba započeti u prve tri godine posle početka seksualne aktivnosti, a najkasnije u starosti od 21 godine. Posle dva uzastopna normalna citološka brisa urađena tokom godine dana, u razmaku od 6 meseci, periodični pregledi citološkog brisa (Papanikolau test) ženama koje pripadaju grupi prosečnog rizika mogu se raditi u dužim vremenskim intervalima, na 3 godine.

Za seksualno aktivne žene mlađe od 30 godina, kao i za žene iz grupe povišenog rizika, predlaže se uzimanje citološkog brisa jednom godišnje. Posle 65 godina, pod uslovom da je žena redovno dolazila na preglede i da su nalazi bili normalni, citološki bris može se raditi u dužim vremenskim intervalima, na 3 godine.

Zbog svoje niske specifičnosti kolposkopija nije skrining metoda. Međutim u nekim zemljama, među kojima je i Srbija, kolposkopija se koristi kao bazična metoda za ranu dijagnostiku raka grlića materice u vreme ginekološkog pregleda. U Srbiji je, zahvaljujući Nacionalnoj školi za kolposkopiju i donju genitalnu patologiju, veliki broj ginekologa koji rade u primarnoj praksi obučeni da kvalitetno uradi kolposkopiju. Ni citologija, ni kolposkopija nemaju potpunu tačnost u detekciji prekliničkih lezija cerviksa, ali kada se urade zajedno, dijagnostička tačnost je preko 98%. Zbog toga je poželjno prilikom svakog ginekološkog pregleda uraditi i kolposkopiju, a obavezno u sledećim slučajevima:

- Klinički sumnjiv grlić nalaz na grliću materice
- Ponovljeno i drugačije neobjašnjeno krvavljenje
- Abnormalan citološki bris
- Prisustvo HPV infekcije na vulvi ili vagini (kondilomi)

3. Prevencija raka grlića materice

Prirodni tok HPV infekcije i biološko ponašanje prekanceroznih promena omogućavaju da se prevencija raka grlića materice ostvari na primarnom, sekundarnom i tercijernom nivou. Primarna prevencija podrazumeva mere za sprečavanje nastanka maligne bolesti. Ove mere obuhvataju sprečavanje infekcije Humanim papilomavirusom, nastanka perzistentne infekcije i pojave premalignih i malignih promena na grliću kroz vakcinaciju protiv HPV, promenu seksualnog ponašanja, prevenciju pušenja i ostale zdravstveno-edukativne aktivnosti. Sekundarna prevencija podrazumeva rano otkrivanje raka grlića, najbolje u u početnoj, asimptomatskoj fazi (skrining). Tercijarna prevencija podrazumeva adekvatno lečenje maligne bolesti i program rehabilitacije kojima se poboljšavaju prognoza bolesti i kvalitet života obolele osobe.

3.1. Organizovani skrining za rak grlića materice

Veliki broj žena prvi put se javi ginekologu kada je bolest uznapredovala i kada je lečenje teško i neizvesno. Zbog toga je najvažniji deo borbe protiv raka grlića materice uvođenje organizovanog skrininga. Cilj skrininga za rak grlića materice je smanjenje broja obolelih i broja umrlih od ove bolesti. Sem toga, ranim otkrivanjem i uspešnijim lečenjem, značajno se poboljšava kvalitet života žena, omogućava očuvanje fertiliteta i sa ekonomskog aspekta, višestruko smanjuju troškovi lečenja.

U zemljama u kojima je dobro organizovan populacioni skrining, broj žena obolelih i umrlih od raka grlića materice značajno je smanjen. Izraziti pad incidencije i mortaliteta kakvo se vidi u Engleskoj, Finskoj i Islandu u tesnoj je povezanosti sa kvalitetom organizovanog

skrininga. Najbolji primer je Finska u kojoj je organizovani skrining uveden još pre 45 godina i u kojoj su stope mortaliteta tokom ovog vremena snižene za 80%.

Važeće Evropske preporuke za skrining raka grlića materice su: započinjanje skrininga u stosti između 20 i 30 godina i regularno obavljanje pregleda Papanikolau testom na 3 do 5 godina, do starosti od 60–65 godina. Skrining program treba da bude organizovanog tipa, sa obezbeđenom kontrolom kvaliteta na svim nivoima.

Istraživanja su pokazala da se kao osnovni skrining test za rak grlića materice može primenjivati i HPV test, tako da su ga neke zemlje u svojim skrining preporukama već uvrstile u osnovne skrining testove u različitim kombinacijama sa citološkim brisom. Holandija je prva zemlja koja je uvela primarni HPV test u organizovani skrininga. Ova metodologija podrazumeva da se svaka pacijentkinja sa pozitivnim HPV testom uputi na dalje preglede, a da se onima koje su HPV negativne sledeća kontrola zakaže tek za 5 godina.

U Srbiji nikad nije postojao sveobuhvatan, organizovani skrining program za rak grlića materice. Prevencija raka grlića materice zasnivala se na oportunom skriningu. Ovaj tip skrininga karakteriše se nedovoljnim i neadekvatnim obuhvatom ciljne populacije i suviše često, nepotrebno ponavljanim pregledima. S druge strane obuhvat žena srednjih i starijih godina, kao i žena u seoskoj sredini je nizak. Sistematski pregledi ograničenih grupa žena zaposlenih u velikim kolektivima, nemaju veliki efekat na ukupni morbiditet i mortalitet.

Aktivnosti na uvođenju organizovanog skrininga za rak grlića materice u Srbiji počele su 2006. godine. Dve godine kasnije završen je predlog Nacionalnog programa skrininga za rak grlića materice koji je usvojila Vlada Republike Srbije. U skraćenom obliku Program je objavljen u Službenom glasniku broj 54, od 23. maja, 2008. godine. Ovim dokumentom definisani su svi zahtevi za organizaciju skrininga, kao i metodologija različitih postupaka i aktivnosti koje su sastavni deo skrininga.

Osnovni cilj Nacionalnog programa skrininga za rak grlića materice je smanjenje morbiditeta i mortaliteta od raka grlića materice u Srbiji. Ovaj cilj može se postići organizovanim uzimanjem briseva za citološki pregled od što većeg broja žena starosnog doba obuhvaćenog skriningom. Pokazano je da je povećavanje pokrivenosti ciljne populacije jedan od najznačajnijih preduslova za uspešnost programa.

Dom zdravlja pokreće, organizuje i sprovodi Nacionalni program na teritoriji opštine koju pokriva. Ove aktivnosti obavlja u saradnji sa okružnim institutom/zavodom za javno zdravlje i lokalnom samoupravom. Skrining pregled obavlja se u Službi za zdravstvenu zaštitu žena Doma zdravlja teritorije na kojoj pacijentkinja živi. Poziv za pregled, sa propratnim edukativnim materijalom šalje se na kućnu adresu. U pozivu treba jasno da budu naznačeni vreme i mesto pregleda, kao i kontakt telefon preko kojeg se može promeniti termin pregleda.

3.2. Preporuke za provođenje organizovanog skrininga

Preporuka	Klasa preporuke/ Nivo dokaza	
Organizovanim skriningom treba da budu obuhvaćene žene starosti od 25 do 65 godina života.	I	A
Posle dva negativna citološka testa u razmaku od 6 meseci, dalji skrining pregledi izvode se u intervalu od tri godine.	I	A

Posle 65 godina, pod uslovom da je žena redovno dolazila na preglede regularni skrining se može obustaviti	I	A
Osnovni skrining test je citološki bris grlića materice (Papanikolau test). On može biti rađen konvencionalnim metodom ili ako postoje uslovi, korišćenjem citologije na tečnoj podlozi (Liquid based cytology-LBC). Citologija na tečnoj podlozi omogućava određivanje prisustva HPV infekcije i drugih infekcija donjeg genitalnog sistema	I	A
HPV test je koristan dodatni pregled uz citologiju, ali je njegova vrednost dokazana i u primarnom skriningu. Negativna prediktivna vrednost ovog testa je veća od 99%, što ukazuje na minimalan rizik za nastanak raka grlića materice kod žena sa negativnim testom u narednih 10 godina. HPV test je uspešna metoda za trijažu žena sa neodređenim (granično atipičnim) citološkim nalazom, kao i za praćenje uspeha lečenja premalignih promena grlića materice. Ukoliko ne postoje uslovi da se svim ženama uradi trijažni HPV test, ovaj test uz primarni citološki pregled treba obezbediti svim ženama starijim od 35 godina.	I	A
Posle porođaja Papanikolau test ne bi trebalo raditi pre nego što prođe 8 i više nedelja	Ila	B
Žene sa kliničkim abnormalnostima koje ukazuju na rak grlića materice treba odmah uputiti na dalje ginekološke dijagnostičke procedure i nije im neophodno uzimati rutinski citološki bris. Dokazano je da pregled brisa pacijentkinje sa klinički jasnim ili čak uznapredovalim invazivnim cervikalnim kancerom može dati lažno-negativni rezultat Kliničke abnormalnosti uključuju sledeće: <ul style="list-style-type: none"> • postkoitalno ili intermenstrualno krvavljenje • naizgled benigne cervikalne promene (polipi, šiljati kondilomi, papilomi i druge promene); prisustvo everzije i/ili ovule Nabothi ne predstavljaju abnormalnost • promene koje su rezistentne na antibiotike • klinički sumnjive cervikalne lezije kao što je leukoplakija ili vidljivi tumori 	Ila	B
Određeni broj žena u ciljnoj populaciji nije potrebno uključiti u skrining: <ul style="list-style-type: none"> • žene kojima je urađena totalna histerektomija zbog benignih razloga (kod kojih je grlić materice otklonjen), a preoperativno kolposkopskim pregledom nisu konstatovane promene na epitelu grlića materice i vagine • žene koje nikad nisu imale seksualne odnose • žene kod kojih su prethodno dijagnostikovane prekancerozne promene ili rak grlića materice 	I	A
Žene koje su imale subtotalnu histerektomiju zbog benigne bolesti (ako je grlić materice ostao intaktan), trebalo bi da budu pregledane u istim intervalima kao i pre histerektomije	Ila	B
Kod žene koja je lečena zbog cervikalne displazije, vaginalne ili vulvarne displazije ili raka grlića materice, učestalost praćenja mora odrediti ginekolog, na osnovu odgovarajućeg protokola	I	C
Uspeh skrininga ne zavisi samo od metodologije i programa, već najviše od odaziva žena. Zbog toga je neophodno stalno raditi na socijalnoj mobilizaciji kako bi se ženama predočila važnost odlaska na skrining pregled.		

3.3. Uputstva za uzimanje brisa za citološki pregled

Ženi, posebno onoj koja dolazi prvi put na skrining pregled, neophodno je objasniti značaj uzimanja citološkog brisa i pomoći da razume šta može očekivati tokom uzimanja brisa, kada će biti obavještena o rezultatu i kakvi bi mogli biti sledeći postupci u slučaju dobijanja abnormalnog nalaza.

Bris se ne uzima tokom menstruacije. Žena ne bi trebalo da primenjuje nikakve vaginalne preparate u vreme pregleda: vaginalne tablete, kontraceptive ili ispiranje treba izbeći najmanje 24-48h pre pregleda, a seksualne odnose veće pre i na dan pregleda. Spekulum se može navlažiti samo sa vodom.

Pre uzimanja brisa treba uraditi detaljan pregled vulve i vagine. Ukoliko se nađe bilo kakva crvena površina, nateklina, osteljivost, ulceracija ili bilo koja druga lezija, izraštaj ili infekcija, nalaz je neophodno pažljivo opisati i predložiti dalji postupak. Ako postoji obilniji sekret potrebno ga je otkloniti i u zavisnosti od kliničkih karakteristika, uzeti bris za pregled na prisustvo vaginalne infekcije.

Bris za citološki pregled uzima se drvenom špatulom sa ektocerviksa i endocervikalnom četkicom iz endocerviksa ili specijalno dizajniranom četkicom kojom se dobija uzorak i iz endo- i sa ekto cerviksa. Kod pacijentkinja koje su u drugom stanju za pregled endocerviksa, ne koristi se endocervikalna četkica, već štapić obomotan pamučnom vatom.

Po uzimanju brisa kod konvencionalne metode špatulom i četkicom se pravi ramaz na jasno obeleženoj pločici i odmah fiksira u 96% alkoholu ili već pripremljenom fiksiru. Kod citologije na tečnoj podlozi četkica se uranja u obeleženu bočicu sa fabrički pripremljenim rasrastvorom i ispira.

Uz propratnu dokumentaciju bris se transportuje u jednu od centralnih citoloških laboratorija, prema tačno utvrđenom rasporedu.

Izveštaj citološkog pregleda izdaje se na formularu, jedinstvenom za celu teritoriju Srbije.

4. Postupak posle dobijanja rezultata citološkog brisa

Rezultati citološkog pregleda mogu se iskazati korišćenjem različitih terminologija, od kojih su najčešće u primeni klasifikacija po Papanikolau sistemu i Bethesda klasifikacija (Tabela 5.1.). Preporuka Evropskog vodiča za obezbeđenje kvaliteta u skriningu za rak grlića materice je da svi sistemi citološke terminologije budu prevedeni na Bethesda klasifikaciju, a da se terminologija intraepitelne neoplazije koristi za histološke izveštaje.

Tabela 4.1. Upporedni sistem citološke klasifikacije

Papanikolau sistem	Bethesda sistem
Neadekvatan uzorak	Nezadovoljavajući nalaz/ Neadekvatan uzorak
I Normalan nalaz	Negativan za intreaepitelnu leziju ili malignitet (nisu uočene abnormalnosti)
II Prisutna inflamacija, benigne reaktivne i reparativne promene	NILM
III a Atipične ćelije neodređenog značaja • skvamozne	ASC-US(u prilog reaktivnim promenama) ASC-H (u prilog displaziji)

• glandularne	AGC
IIIb Diskarioza lakog stepena Diskarioza srednjeg stepena	L-SIL (CIN 1) H-SIL (CIN 2)
IV Diskarioza teškog stepena	H-SIL (CIN 3) AIS
V Maligne ćelije	Invazivni karcinom

Abnormalan citološki nalaz ukazuje na moguće prisustvo neoplastične lezije, koja bi, ukoliko se ne tretira, mogla progredirati u životno-ugrožavajuću malignu bolest. Ipak, kod žena sa lezijama niskog stepena postoji velika verovatnoća za spontanu regresiju, zbog čega kod njih nije neizostavno potreban tretman. Citološka sumnja na lezije visokog stepena nosi značajnu mogućnost za postojanje teške displazije, koja ima veliki rizik za progresiju u karcinom. Žene sa ovakvim citološkim nalazima moraju odmah biti upućene da dalje dijagnostičke i ako je potrebno terapijske postupke.

Generalno, ponavljanje citologije je prihvatljivo kada se dobije nalaz atipičnih skvamoznih ćelija neodređenog značaja (ASC-US), skvamozne intraepitelne lezije niskog stepena (L-SIL) ili kada je bris iz nekog razloga nezadovoljavajući. HPV testiranje je alternativni postupak za žene sa citološkim nalazom ASCUS, jer omogućava kliničaru da odvoji žene kojima je obavezno potreban kolposkopski i histološki pregled.

Atipične skvamozne ćelije neodređenog značaja (atipične skvamozne ćelije, neopredeljene, - ASC-US) su promene slične Skvamoznoj intraepitelnoj leziji (SIL) ali im nedostaju kriterijumi za definitivnu interpretaciju. Ovo je najčešća abnormalnost u citologiji (90-95%), obično udružena sa stanjima koja se mogu povući (infekcija, reparacija, atrofija). Međutim, u 9-17% žena sa ASC-US nalazom, definitivno se dijagnostikuje CIN i zbog toga ova kategorija nalaza zahteva posebnu pažnju.

U 41%-50% slučajeva ASC-US (29-88%) HPV test je pozitivan i u ovoj grupi žena on ima veliku praktičnu korist. Određivanje HPV nalaza kod pacijentkinja sa ASC-US omogućava razvrstavanje žena u grupe sa većim ili manjim rizikom za prisutnost CIN 2 ili CIN 3 i smanjuje broj žena, kod kojih je potrebna hitna kolposkopija. Senzitivnost HPV testa za tipove visokog rizika u otkrivanju CIN2 i više je 95% (95% CI, 93-97), a specifičnost 67% (95% CI 58-76), što je za značajno više od ponovljene citologije (82% i 58%). Negativna prognostička vrednost HPV testiranja za CIN 2 i CIN 3 je 0,98 ili više.

Tokom 2 godine praćenja žena sa nalazom ASC-US u 26 % je dijagnostikovano CIN i to L-SIL u 15%, a H-SIL u 11% slučajeva (6% CIN 2, 5% CIN3)²⁷. Prema podacima velike meta-analize koja je obuhvatila studije objavljene između 1970 i 1996 godine, verovatnoća progresije ASCUS-a do invazivne bolesti tokom 6 meseci je 0,06%, a u H-SIL tokom 24 meseca 0,25%. U Norveškom skrining programu relativni rizik za nastanak CIN2 i više tokom 2 godine je bio 15-30%, a velika ASCUS/LSIL Triage Study (ALTS) je utvrdila da je kumulativna incidenca CIN3 tokom 24 meseca kod žena koje su imale ASCUS 8% do 9%.

Kod **Atipičnih skvamoznih ćelija koje govore u prilog displaziji (ASC-H)** cervikalna intraepitelna neoplazija nalazi se u nešto većem procentu nego kod ASC-US nalaza, pa je zato i postupak nešto drugačiji. ASC-H Promene podsećaju na H-SIL ali im nedostaju kriterijumi za definitivnu interpretaciju. One čine 5-10% svih ASC nalaza. Kod ASC-H nalaza, HPV test je pozitivan u oko 85% slučajeva kod žena <35 godina, a u 40% kod žena > 35

godina. U oko 30-40% slučajeva se definitivno dijagnostikuje CIN, a u 25-50 % slučajeva to bude CIN 2 ili CIN 3.

Diskarioza lakog stepena (Skvamozna intraepitelna lezija niskog stepena L-SIL) je obično posledica prolazne infekcije HPV virusom. Danas se jasno zna da L-SIL predstavlja procese koji će u najvećem broju slučajeva spontano regresirati. Jednom od najvećih meta-analiza studija koje su se bavile prirodnim tokom CIN, pokazano je da kod blage displazija tokom godine dana praćenja dolazi do regresije u 44.3% slučajeva (95% CI 43,0, 45.5). U 0,6.% slučajeva L-SIL progredira u H-SIL (CI 95% 0.5 0.7), a 0.1% u invazivni karcinom (95% CI 0,0 0,1). Posle 10 godina praćenja u 87.7% žena koje su imale blagu displaziju (L-SIL) nalaz je postao normalan, u 2.8% progredirao je u CIN 3, a 0.4% u invazivni karcinom.

HPV test kod premenopauzних žena sa L-SIL nije od velike pomoći, jer će u 58-88%% slučajeva on biti pozitivan HPV. Kod žena starijih od 35 godina HPV test ima veću senzitivnost za otkrivanje CIN. U proseku, 17% žena sa L-SIL ima prevalentni CIN2, a 12% CIN 3. Kumulativna stopa progresije L-SIL u H-SIL je 6.6% posle 6 meseci i 20.8% posle 24 meseca.

Kod nalaza **diskarioze teškog stepena (Skvamozna intraepitelna lezija visokog stepena H-SIL)** preko 50% pacijentkinja će imati nalaz CIN 2 ili teži, a 2% invazivni karcinom. U ovim slučajevima nema svrhe raditi HPV test, jer će u preko 85% biti pozitivan³².

Glandularne (žlezdane) promene u citološkom brisu nalaze se kod 0,5 %-1 % pacijentkinja. U većini slučajeva radi se o atipičnim glandularnim ćelijama (AGC) koje su veliki izazov za citopatologa. Atipične glandularne ćelije (AGC) je nalaz oskudne celularnosti, koji nema više od jednog kriterijuma za dijagnozu Adenokarcinoma in situ (AIS). Kod ovog nalaza HPV test može, biti od pomoći jer je u više od 90% pozitivan. Za razliku od atipičnih skvamoznih ćelija, kod ove kategorije nalaza u velikom procentu (9% do 54%) prisutne su promene težeg stepena (CIN 2 i CIN 3), a čak u 1 %-9 % invazivni karcinom (skvamozni, adenoskvamozni ili endometrijalni)¹⁹. Starost je važan prediktor porekla glandularne lezije: kod mlađih žena najčešće se radi o endocervikalnim lezijama, a kod starijih o endometrijalnom karcinomu.

Kod žena sa citološkom dijagnozom **AIS**, biopsijom je potvrđen AIS u 48-69%, a invazivni cervikalni adenokarcinom u 38%.

4.1. Preporuke za dalji postupak sa nalazom cervikalnog brisa

Preporuka	Klasa preporuke/ Nivo dokaza	
<p>Nezadovoljavajući citološki nalaz (neadekvatan uzorak)</p> <ul style="list-style-type: none"> Ukoliko je citološki bris neadekvatan za pregled zbog prisustva krvi, zapaljenja ili je slabo fiksiran, neophodno ga je ponoviti kroz 6-8 nedelja, kako bi se isključilo postojanje bilo kakve značajne lezije. 	I	A
<p>Normalan citološki nalaz (PAP test gurpe I i II/ Bethesda klasifikacija – Negativan za intreaepitelnu leziju ili malignitet - NILM)</p> <ul style="list-style-type: none"> Ponoviti još jednom u toku godine dana. Posle dva negativna citološka brisa u razmaku od 6 meseci, dalji periodičan citološki može se zakazati u intervalima od 3 godine Kod žena sa teškim atrofičnim promenama preporučuje se lokalno davanje estrogena tokom najmanje jednog meseca. Mogućnost za pacijentkinje sa kontraindikacijama za primenu estrogena je ponovni 	I	A

<p>citološki bris ili kolposkopija.</p> <ul style="list-style-type: none"> • U slučaju teške inflamacije, neophodno je dijagnostikovati i lečiti inflamatorni proces (<i>Chlamydia</i>, <i>Gonorrhoea</i>, <i>Candida</i>, <i>Trichomonas</i> ili bakterijska infekcija patogenim uzročnicima). Citološki bris bi trebalo ponoviti posle lečenja i ako je nalaz normalan, dalji pregledi provode se prema protokolu za skrining 		
<p>Atipične skvamozne ćelije neodređenog značaja (PAP test grupe IIIa/ Bethesda klasifikacija ASC-US)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Postoje tri moguće opcije: HPV test, ponovljena citologija, kolposkopija • Ako se odabere opcija ponavljanja citološkog brisa, ne ona ne bi trebalo da se radi u vremenu kraćem od 3 meseca posle prethodnog testa, jer je epitelu grlića je neophodno vreme da se regeneriše • Kod pacijentkinja koje su mlađe od 20 godina, može se samo ponoviti citološki bris kroz 3 meseca. Ako ponovni bris ponovo pokaže ASC-US ili teže promene, obavezno uputiti na kolposkopiju • Kod pacijentkinja starijih od 20 godina potrebno je uraditi HPV test. Negativna prediktivna vrednost HPV testa je velika i ukoliko je ovaj test negativan, sledeći kontrolni pregled može se zakazati kroz godinu dana. Ako nalaz bude negativan, pacijentkinja se može vratiti u redovni 3-godišnji skrining program. • Prema Nacionalnom programu skrininga za rak grlića materice Srbije, svaka pacijentkinja sa ASCUS se upućuje na kolposkopiju (pošto se na odgovarajući način izleči infekcija ili tretira atrofija) • Ukoliko kolposkopija isključi postojanje promena težeg stepena, Papanikolau test se ponavlja na 6 meseci tokom perioda od 1-2 godine do najmanje 3 uzastopna normalna nalaza. Posle toga pacijentkinja se može vratiti u redovni skrining. • Ako je bilo koji od ponovljenih nalaza abnormalan, odluka o daljem postupku donosi se individualno, uz detaljan uvid u prethodni tok bolesti. U nekim slučajevima neophodno je uraditi dalju dijagnostiku (biopsija i/ili endocervikalna kiretaža, Loop ekscizija) • Trudnice sa ASC-US nalazom tretiraju se kao u opštoj populaciji. Šest do osam nedelja posle porođaja neophodno je uraditi kolposkopiju i citološki pregled. Endocervikalna kiretaža u trudnoći nije indikovana 	I	A
<p>Atipične skvamozne ćelije neodređenog značaja-ne može se isključiti postojanje displazije (PAP test grupe IIIa/ Bethesda klasifikacija ASC-H)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacijentkinja se odmah upućuje na kolposkopiju • Dalji postupak zavisi od nalaza kolposkopije. Ako kolposkopski nalaz isključi postojanje promena težeg stepena, Papanikolau test se ponavlja na 6 meseci tokom perioda od 1-2 godine do najmanje 3 uzastopna normalna Papanikolau brisa • U slučaju atipičnog kolposkopskog nalaza težeg stepena uraditi biopsiju i dalje postupati prema nalazu • Iako je u ovim slučajevima HPV test pozitivan u velikom procentu slučajeva, može se uraditi jer daje korisnu orijentaciju o daljem postupku. Ukoliko je HPV test negativan, a dva uzastopna PAP testa negativna, pacijentkinja se može vratiti u redovni skrining program • Ukoliko je bilo koji od ponovljenih citoloških nalaza abnormalan, neophodno je uraditi dalju dijagnostiku (biopsija, ECC, Loop ekscizija) 	III	C
<p>Atipične žlezdane ćelije neodređenog značaja (PAP test grupe IIIa/ Bethesda klasifikacija AGC)</p>	I	A

<ul style="list-style-type: none"> • Pacijentkinja se upućuje na kolposkopiju • Dalji postupak zavisi od nalaza kolposkopije. Ako se kolposkopski identifikuje promena, potrebno je uraditi biopsiju i endocervikalnu kiretažu. Ako na ektocerviksu nema atipičnih kolposkopskih nalaza, obavezno uraditi endocervikalnu kiretažu (ECC) • Ukoliko biopsija i/ili endocervikalna kiretaža (ECC) ukaže na neoplaziju ili endocervikalni AIS, mora se uraditi konizacija. • Ukoliko su nalazi kolposkopije i histologije normalni - ponoviti Papanikolau test na 6 meseci do 4 uzastopna negativna brisa. Ako bilo koji ponovljeni Papanikolau test pokaže AGC, potrebno je uraditi dijagnostičku eksciziju/konizaciju • Kod žena starijih od 40 godina sa nalazom AGC potrebno je uraditi endometrijalnu biopsiju ili eksplorativnu kiretažu. • Kod trudnice se preporučuje isti postupak kao u opštoj populaciji, osim endocervikalne kiretaže i endometrijalne biopsije 	III	C
Diskarioza blagog stepena (PAP test grupe IIIb/ Bethesda klasifikacija L-SIL)	II	B
<ul style="list-style-type: none"> • Uputiti pacijentkinju na kolposkopiju • Ukoliko je kolposkopski nalaz normalan ili pokazuje promene blagog stepena, ponoviti Papanikolau test kroz 6 meseci, do tri negativna citološka brisa. Epitelu cerviksa je neophodno vreme da se regeneriše i ponovljena citologija ne bi trebalo da se radi u vremenu kraćem od 3 meseca posle prethodnog testa • U slučaju kolposkopskog nalaza težeg stepena ili nezadovoljavajućeg kolposkopskog nalaza (Zona transformacije tipa 3-SCJ nedostupna pregledu), uraditi dijagnostičku eksciziju • HPV testiranje na tipove visokog rizika ne preporučuje se kao rutinska metoda u daljem postupku kod žena mlađih od 35 godina, pošto je HPV test pozitivan u preko 80% lezija blagog stepena • Iako HPV test kod mlađih žena sa L-SIL promenama nije dovoljno selektivan, treba ga (sem ako se ne planira tretman) uraditi ženama starijim od 35 godina. Ako je HPV test negativan, a dva ponovljena citološka nalaza takođe negativna, pacijentkinja se može vratiti na rutinske kontrole • Kod LSIL lezija nije prihvatljiva »Vidi i tretiraj« (<i>See and treat</i>) strategija, odnosno intervencija zbog nalaza acido belh površina na prvom pregledu, jer su u tim slučajevima visoke stope nepotrebnog tretmana • Postupak kod citološkog nalaza L-SIL tokom trudnoće je praćenje. Ukoliko kolposkopski nalaz isključi postojanje promena težih od intraepitelnih, kontrole se zakazuju kao i kada pacijentkinja nije trudna. Endocervikalna kiretaža nije indikovana. 	I	A
Diskarioza srednjeg i teškog stepena (PAP test grupe IIIb ili IV/ Bethesda klasifikacija H-SIL) <ul style="list-style-type: none"> • Uputiti pacijentkinju na kolposkopiju • HPV test nije potrebno raditi • Ako je lezija vidljiva, ciljana biopsija je odgovarajući dalji dijagnostički postupak. • Ako lezija nije vidljiva treba uraditi ECC. • Ukoliko su kolposkopski i histološki nalazi normalni ponoviti citološki test kroz 3 meseca i ako ponovni nalaz pokazuje promene srednjeg- 	I	A

<p>teškog stepena, uraditi dijagnostičku eksciziju</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kod citološkog nalaza H-SIL tokom trudnoće, neophodno je da kolposkopski pregled obavi iskusan kolposkopičar. Ako nalaz odgovara promenama teškog stepena i nema kolposkopskih znakova za postojanje lezije teže od intraepitelne, biopsija se može izostaviti. Kontrolni pregledi se zakazuju na 8-12 nedelja. • Biopsija se u trudnoći radi kod sumnje na postojanje promena težih od intraepitelnih. U slučaju nezadovoljavajuće kolposkopije (promena ulazi u cervikalni kanal, SCJ nedostupna pregledu- što je retko u trudnoći), a ponavljanog H-SIL citološkog nalaza, uraditi dijagnostičku eksciziju 		
<p>Citološki znaci adenokarcinoma-in-situ (PAP test grupe IV / Bethesda klasifikacija AIS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Praćenje ponavljanim citološkim pregledima kod žena sa početnim rezultatom AIS je neprihvatljivo • Kod nalaza AIS neophodno je odmah uraditi kolposkopiju i biopsiju sa endocervikalnom kiretažom (ECC) • Ako je kolposkopski pregled normalan, potrebno je odmah uraditi dijagnostičku ekscizionu proceduru klasičnom konizacijom nožem. • HPV test nije potrebno raditi • Ukoliko su prisutne endometrijalne ćelije (ako je glandularna lezija kvalifikovana kao endometrijalna) obavezno uraditi endometrijalnu kiretažu kod žena starijih od 35 godina ili mlađih od 35 ukoliko imaju neobjašnjeno vaginalno krvavljenje 	I	A
<p>Bris koji ukazuje na invazivni karcinom (PAP bris grupe V/ Bethesda klasifikacija- Invazivni karcinom)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kolposkopija i biopsija i/ili ECC • HPV test ne treba raditi • Ako je lezija klinički jasno vidljiva ili pacijentkinja ima simptome, treba je odmah uputiti u referentni centar kako bi se ubrzao proces dijagnostike i tretmana 	I	A

5. Dalji dijagnostički postupci

Pre nego što se donese bilo kakva odluka o lečenju pacijentkinje sa abnormalnim citološkim nalazom, neophodno je imati definitivnu dijagnozu. Dalji dijagnostički postupci su:

- Kolposkopija
- Biopsija
- Endocervikalna kiretaža (ECC)
- Ekscizija grlića materice

Definitivna dijagnoza postavlja se histopatološkim pregledom uzorka tkiva dobijenog dijagnostičkom intervencijom.

5.1. Kolposkopija

Kada se dobije abnormalni citološki nalaz, neophodno je odrediti odakle on potiče. Uloga kolposkopije uključuje definisanje veličine i proširenosti lezije, otkrivanje zahvaćenosti endocerviksa, kao i prisustva multicentričnih lezija grlića i vagine. Sem toga, kolposkopijom se određuje najteže promenjeno mestu na epitelu, odakle je potrebno uzeti ciljanu biopsiju.

Takođe, planiranje tretmana zahteva detaljnu orijentaciju o veličini i poziciji promene, što je moguće postići jedino kolposkopijom

Kolposkopija je optička metoda, kojom se površina grlića posmatra kroz uveličavajuće staklo. Pacijentkinji koja je u ginekološkom položaju, posle makroskopskog pregleda vulve, stavlja se spekulium i vizualizuje grlić. Ukoliko je potrebno uzimaju se brisevi za bakteriološki pregled i odstranjuje se sekret i mukus. Potom se na površinu grlića aplikuje 3% rastvor sirćetne kiseline.

Kolposkopski, posle primene 3% sirćetne kiseline, cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN) se vidi kao atipična zona transformacije. Displastične ćelije sadrže velika jedra, sa abnormalno velikim količinama hromatina (proteina) i minimalne količine glikogena, nasuprot normalnom epitelu koji ima minimalne količine proteina i veliku količinu glikogena. Zbog toga polja sa CIN posle primene 3% rastvora sirćetne kiseline postaju bela, a stepen bele prebojenosti zavisi od težine lezije. Stepent acido-bele prebojenosti treba procenjivati posle najmanje 20 sekundi delovanja sirćetne kiseline. Posle aplikacije joda površine na kojima se nalazi CIN ostaju neobojene, jer u njima nema glikogena.

Osnovni zadatak kolposkopije je da identifikuje Zonu transformacije i odredi da li je ona normalna ili abnormalna. Uočene promene klasifikuju se na osnovu Kolposkopske terminologije koju je donela Internacionalna federacija za kolposkopiju i patologiju grlića materice (International Federation of Colposcopy and Cervical Pathology- IFCPCP).

Promene blagog stepena (HPV/CIN 1) se najčešće mogu videti kao blede acido-bele promene. Ove promene obično nastaju sporo i imaju neprovidnu do blede belu boju, sa granicama koje su paperjaste i nejasne. Obično se ne vide vaskularne promene. Ako i postoje vaskularne abnormalnosti, to je tipično fini mozaik ili fine punktacije. Polja su mala i homogena, a interkapilarni razmaci između vaskularnih kanala su normalni. Promene koje odgovaraju CIN 1 često se mogu pomešati sa: metaplazijom, HPV infekcijom, trudnoćom i procesima zarastanja.

Promene koje odgovaraju promenama težeg stepena (CIN2 i CIN3) su jasno vidljive. Površina ovih promena može biti ravna ili blago neravna, a granice su oštre i jasne. Često promene težeg imaju izgled bilo mozaika, bilo punktacija. Stepent bele boje je izrazito veliki, a posle primene sirćetne kiseline, lezije postaju vidljive veoma brzo, zadržavaju belu boju dugo vremena i blede polako. Obično su promene teškog stepena velike površine. Ne treba zaboraviti, međutim, da CIN 3 može biti prisutan i na veoma maloj površini, ali i tada, intenzitetom boje, granicama i površinom, zadržava kolposkopske odlike teške lezije.

Kolposkopičar mora biti sposoban da tačno interpretira nalaze i da izvede biopsiju sa najsumnjivijeg mesta. Postoje situacije kada je neophodna dalja evaluacija i one uključuju neadekvatnu vizualizaciju skvamokolumnarne granice (SCJ), inkompletnu vizualizaciju cervikalnih lezija i nedostatak korelacije između citoloških abnormalnosti i nalaza vizuelnim pregledom i biopsijom. Ovo može zahtevati eksciziju omčicom (Loop eksciziju) ili konizaciju laserom ili nožem.

U praksi kolposkopija se koristi za sledeće tri svrhe:

1. za pregled žena sa abnormalnom citologijom
2. za pregled žena sa klinički sumnjivim grličem materice
3. kao bazična metoda za ranu dijagnostiku raka grlića materice u vreme ginekološkog pregleda; na ovaj način je koristio Hinselmann i na isti način se i danas koristi u nekim zemljama Evrope i Latinske Amerike, obično udruženo sa citologijom. Primenjena na ovaj način kolposkopija ima veliku senzitivnost za detekciju premaligne bolesti, ali zbog male specifičnosti nepogodna je za svrhe populacionog skrininga.

U kontekstu postupka kod žena koje imaju abnormalan citološki nalaz, ciljevi kolposkopije su:

1. da precizno odredi položaj Zone transformacije
2. da potvrdi ili pobije citološku sumnju na postojanje CIN
3. da prepozna ili isključi invazivni karcinom
4. da prepozna ili isključi glandularnu bolest
5. da olakša tretman i prati progresiju ili regresiju bolesti

Dalji postupak kod pacijentkinja sa abnormalnim citološkim nalazom zavisi od nalaza kolposkopije (Tabela 5.1).

Tabela 5.1. Postupak posle kolposkopije kod pacijentkinja sa abnormalnom citologijom

Citologija	Kolposkopski nalaz			
	Normalan	Atipičan lakog stepena	Atipičan težeg stepena	Sumnjiva invazija
Normalan NILM PA I i PA II	Praćenje	Ponoviti citologiju i kolposkopiju za 6 meseci	Biopsija i/ili ECC Konizacija	Biopsija odmah !
ASC-US PA IIIa	Lečiti infekciju ili uraditi "estrogen test" a onda ponoviti citologiju * Uradi HPV test	Ponoviti citologiju i kolposkopiju za 6 meseci Uradi HPV test		
ASC-H PA IIIa	Ponoviti citologiju i kolposkopiju za 4-6 meseci*	Biopsija i/ili ECC		
AGC PA IIIa	Endocervikalna kiretaža ECC			
L-SIL PA IIIb	Ponoviti citologiju za 4-6 meseci	Ponoviti citologiju i kolposkopiju za 4-6 meseci Kod žena starijih od 35 godina uradi HPV test		
H-SIL PA IIIb, PA IV AIS PA IV Maligne ćelije PA V	Endocervikalna kiretaža ECC i/ili dijagnostička konizacija	Biopsija i/ili ECC Konizacija		

*ako je ponovljena citologija negativna, ponoviti citologiju i kolposkopiju za 6 meseci

5.2. Biopsija

Biopsiju grlića neophodno je uzimati pod kolposkopskom kontrolom, sa polja koja pokazuju najveći stepen abnormalnosti. Uzorak tkiva bi trebalo da sadrži i površni epitel i stromu kako bi se moglo odrediti da li je lezija strogo intraepitelijalna ili se širi u stromu. Kod velikih i kompleksnih lezija, treba uzeti nekoliko isečaka, sa najteže promenjenih mesta. U dokumentaciji je potrebno precizno navesti sa kojih mesta je uzet isečak.

Obično nije neophodno dati lokalni anestetik, mada postoje dokazi da lokalna analgezija može smanjiti neprijatnost prilikom izvođenja biopsije. Korisna tehnika je i biopsija malom omčom za dijatermiju, u kom slučaju treba dati lokalnu anesteziju. Prednost ove tehnike je dobar uzorak sa adekvatnom količinom strome i bez distorzije tkiva.

Ako dođe do krvavljenja posle biopsije ono se može zaustaviti elektrokauterizacijom ili aplikacijom Monsel-ovog rastvora (Feri-subulfat).

Uzorak biopsije odmah treba staviti u 4% formalin, a zatim što je pre moguće poslati, uz precizno popunjen propratni formular, u histopatološku laboratoriju.

Biopsija se može izostaviti i odmah planirati konizacija ukoliko su citološki i kolposkopski nalazi u korelaciji i odgovaraju promenama teškog stepena. Za ovakav postupak neophodno je da kolposkopiju radi iskusan ginekolog, čiji nalazi imaju veliku tačnost. Kvalitet ovakvog pristupa meri se procentom histološkog nalaza promena teškog stepena u uzorku tkiva dobijenom intervencijom, koji bi trebalo da bude veći od 90%.

5.3 Kiretaža cervikalnog kanala

Kiretaža cervikalnog kanala (endocervikalna kiretaža-ECC) je neophodna kako bi se dijagnostikovale endocervikalne lezije koje se ne vide ni kolposkopski ili u slučajevima kada SCJ nije dostupna, a citološki nalaz je abnormalan.

Uzorak treba uzeti malom, oštrom endocervikalnom kiretom, specifično dizajniranom za ovu svrhu. Sav endocervikalni materijal, uključujući krv, mukus i fragmente tkiva treba otkloniti iz grlića kiretom i staviti u 4% formalin, a zatim poslati u histopatološku laboratoriju.

Prisustvo ili odsustvo invazivne bolesti se najčešće ne može potvrditi, jer je uzorak dobijen kiretmanom obično površan i bez strome. Zbog toga je u slučaju kolposkopskih promena teškog stepena koje ulaze u cervikalni kanal, pouzdanije uraditi dijagnostičku eksciziju.

Endocervikalnu kiretažu ne treba raditi tokom trudnoće.

5.4. Dijagnostička ekscizija

Dijagnostička ekscizija može se raditi različitim metodama, U zavisnosti od veličine promene, starosti pacijentkinje i želje za budućim rađanjem, određuje se i metoda, koja može biti ekscizija omčicom (Loop ekscizija), ekscizija laserom ili klasična konizacija nožem.

Ako se rade i ekscizija i endocervikalna kiretaža, prvo treba otkloniti konus, zbog toga što kiretaža ne samo da može uništiti epitel na SCJ, nego kiretman može biti kontaminiran displastičnim ćelijama koje se nalaze na SCJ.

6. Tretman cervikalnih intraepitelnih lezija

Stope progresije intraepitelne neoplazije u karcinom veoma su različite i kreću se od 0,17% do 70%. Vreme potrebno za progresiju ovih promena u teži nalaz je različito, čak i kod pacijentkinja sa prisutnim faktorima rizika. Smatra se da je za progresiju najtežih formi intraepitelijalne neoplazije u invazivni karcinom potrebno je 3 do 10 godina. U nekih pacijentkinja ovaj latentni period je toliko dug da možda do invazije, u toku života, neće ni doći. S druge strane, u nekih je tok bolesti veoma brz i može biti meren mesecima. Ovakva

tvrđenja se, međutim, zasnivaju na malom broju slučajeva, jer se lezije teškog stepena praktično uvek otklanjaju.

Verovatnoća za progresiju u veći stepen CIN ili u invazivni karcinom je veća, što je teži stepen ćelijske atipije. Kod polno aktivnih adolescentkinja i mladih žena stepen spontane regresije promena niskog stepena L-SIL (HPV/CIN1) kreće se između 60 i 70 % u prvoj godini i dostiže 90 % nakon tri godine. U oko 15% slučajeva promena perzistira, u 0-30% slučajeva prelazi u teži stepen (H-SIL), a manje od 1% i u invazivni karcinom. Većina ovih promena predstavlja ekspresiju HPV infekcije i sa eliminacijom infekcije dolazi i spontane regresije nalaza tokom 2 do 3 godine posle infekcije. Zbog toga ekscizionne metode lečenja nisu prihvatljive kao prvi izbor kod ovih pacijentkinja.

Kolposkopičar mora da bude svestan da dijagnoza CIN1 nije uvek pouzdana, zbog velikog raspona inter i intra- opserver varijabilnosti: ekspertskom revizijom kolposkopski ciljanih biopsija samo 43% slučajeva potvrđena je dijagnoza CIN1, u 41% slučajeva nalaz je snižen na normalan, a u 13% je postavljena teža dijagnoza (CIN2 i CIN 3). Dalje, u 23-55% ekscidiranih uzoraka nađen je CIN 2 i CIN 3. Iako kod promena male težine CIN 1 (L-SIL) postoji veća tendencija ka spontanoj regresiji, smatra se da se apsolutni rizik da će se L-SIL promene u toku 2-4 godine pogoršati u H-SIL iznosi 15-25%. To je razlog što kod se promena koje perzistiraju više od 2 godine infekcije predlaže lečenje, a tada prednost imaju destruktivne metode (krioterapija, laser itd.). Postupak sa LSIL mora biti izbalansiran između verovatnoće za spontanu regresiju i negativne histologije sa mogućim rizikom da se ne tretira netačno dijagnostikovana (kao lezija nižeg stepena) ili propuštena lezija visokog stepena.

Prema dosadašnjim saznanjima promene teškog stepena perzistiraju u 50% slučajeva (15-96%), a stopa progresije u kancer kreće se oko 20% (od 0 do 53%). Spontana regresija zabeležena je u ovim promenama prosečno u 29% slučajeva (od 4% do 67%) U novijim studijama, kod žena mlađih od 25 godina sa CIN 2 zabeležena je stopa regresije od 62%, pa se sve više dovodi u pitanje potreba za neposrednim tretmanom.

Adenokarcinom in situ (AIS) je retka promena i njen udeo u ukupnoj patologiji intraepitelijalnih nalaza iznosi približno 2 %. Veliki broj ovih promena ne otkrije se na vreme, jer je diagnostika nesigurna. U 50–70 % slučajeva AIS su prisutne i pločastoćelijske prekanceroze (CIN), koje se lakše raspoznaju u cervikalnom brisu. Kod preporuka za lečenje mora se znati i da se AIS javlja multifokalno u 20 % slučajeva.

Posle dobijanja histopatološke dijagnoze dalji postupak se sprovodi prema protokolu:

6.1. Preporuke za tretman cervikalnih intreapiteljnih lezija niskog stepena (Displazija lakog stepena/ Ravni kondilomi-CIN 1/ L-SIL)

Preporuka	Klasa preporuke/ Nivo dokaza	
Kod zadovoljavajuće kolposkopskopije (Zona transformacije vidljiva u celini) moguća su dva pristupa: praćenje i aktivni tretman.	I	B
Kod mladih pacijentkinja i onih koje žele trudnoću, praćenje je poželjnija opcija. Papanikolau bris sa kolposkopijom ponavljati svakih 6 meseci dok se ne potvrdi regresija ili se ne uoči progresija nalaza.		
Nema pouzdanih dokaza koji je optimalni period praćenja, ali se, ukoliko ne dođe do regresije promene, u praksi predlaže tretman posle 18 do 24 meseca	IIa	C
Donošenje odluke o aktivnom tretmanu treba prilagoditi svakom	I	C

pojedinačnom slučaju		
Aktivni tretman se preporučuje: - u slučajevima nezadovoljavajuće kolposkopije - onda kada postoje velike lezije grlića - ukoliko lezije perzistiraju - kod žena starijih od 35 godina - kod pacijentkinja za koje postoji rizik da neće redovno dolaziti na kontrolne preglede.	I	B
Ukoliko se intervencija radi kod nezadovoljavajućeg kolposkopskog nalaza metoda treba da bude ekscizionna	I	C

6.2. Preporuke za tretman intraepitelnih promena teškog stepena (displazija srednjeg i teškog stepena/ CIN 2, CIN 3/H-SIL)

Preporuka	Klasa preporuke/ Nivo dokaza	
Kod lezija teškog stepena nije prihvatljivo praćenje.	I	C
Tretman može biti destruktivni i ekscizionni. Ekscizionni tretman ima prednost zbog mogućnosti procene histopatološkog nalaza i efikasnosti tretmana	I	C
Mala ograničena polja CIN 2 mogu se lečiti destruktivnim metodama	Ila	C
CIN 2 lezije velike površine zahtevaju eksciziju	Ila	C
Kod žena mlađih od 25 godina kojima je dijagnostikovano CIN2, a kolposkopski nalaz je zadovoljavajući, može se prihvatiti praćenje zbog velike verovatnoće za spontanu regresiju	Ila	C
Kod CIN 3 lezija poželjno je primeniti ekscizionni tretman	I	B
Konizacija se smatra dovoljnom hirurškom procedurom za tretman CIN 3, ukoliko su ivice resekcije zdrave.	I	C
Histerektomija nije indikovana kao primarni tretman lezija teškog stepena i može se uraditi ukoliko postoje drugi razlozi (miomi, udruženi pelvični tumori, iregularna krvavljenja koja se ne mogu zbrinuti konzervativnim tretmanom), ali samo pod uslovom da nema citoloških ili kolposkopskih sumnji na postojanje invazivne bolesti.		
Ukoliko se promene teškog stepena dijagnostikuju u trudnoći, neophodno je isključiti invazivnu bolest, a zatim kolposkopski i citološki pregled raditi svaka dva meseca tokom trajanja trudnoće. Pacijentkinju treba ponovo pregledati 8 nedelja posle porođaja i postupiti prema nalazu.	I	C

6.3. Preporuke za tretman Adenokarcinoma in situ (AIS)

Preporuka	Klasa preporuke/ Nivo dokaza	
Nalaz AIS uvek zahteva eksciziju sa kiretažom ostatka cervikalnog kanala	I	A
Postupak kod žena sa dijagnostikovanim AIS na konizaciji zavisi od godina života i želje za očuvanjem fertiliteta, kao i od statusa resekcionih margina	II	C
Kod žena koje su završile rađanje, predlaže se histerektomija zbog otežanog pouzdanog citološkog praćenja, velike stope recidiva i multifokalne prirode bolesti	II	C

7. Principi i metode tretmana

7.1. Izbor metode

- Nema jasno superiorne konzervativne hirurške tehnike za lečenje i eradikaciju cervikalne intra-epitelne neoplazije (CIN). (**Stepen preporuke IB**)
- Ekscizija je poželjnija od ablacije zbog mogućnosti histopatološkog pregleda odstranjenog tkiva (**Stepen preporuke IC**)
- **Ablativne procedure** (krioterapija, radikalna dijatermija, hladna koagulacija i laser vaporizacija) su prihvatljive samo pod sledećim uslovima:
 - Mora biti vidljiva cela Zona transformacije
 - Jedna ili više biopsije treba da budu uzete sa polja koja kolposkopski pokazuju najteže promene
 - Rezultat histopatološkog pregleda biopsije treba da bude poznat pre destruktivne terapije
 - Krioterapiju ne treba raditi kod velikih lezija koje zahvataju više od 75% grlića, lezija koje prelaze na vaginalni zid ili se šire više od 2mm izvan krio-sonde. Ovo se odnosi i na hladnu koagulaciju, ali ne i na radikalnu dijatermiju
 - Ne sme postojati sumnja na invazivnu bolest ni citološki, ni kolposkopski, niti u nalazu biopsije
 - Citološki bris ne sme pokazivati atipične glandularne ćelije
 - Destruktivna terapija treba da se provodi pod kolposkopskom kontrolom od strane iskusnog kolposkopičara
 - Mora biti obezbeđeno adekvatno praćenje
- **Ekscizionne procedure** (konizacija nožem, laser konizacija, ekscizija omčicom) obavezno je uraditi
 - Ako lezija zahvata endocervikalni kanal
 - Ukoliko postoje velike, kompleksne lezije
 - Kod nezadovoljavajućeg nalaza (Skvamokolumnarna granica nije dostupna pregledu)
 - Ako ne postoji korelacija između citologije i kolposkopije
 - U slučaju rekurentne bolesti

7.2. Izvođenje intervencije

- Uzorak (veličina i način ekscizije) može se sigurno planirati samo na osnovu kolposkopskog pregleda od strane iskusnog kolposkopičara⁴⁰. Veličina i oblik ekscidiranog uzorka određena je veličinom i položajem lezije.
- Svaka terapijska procedura na grliću materice trebalo bi da se izvodi pod kolposkopskom kontrolom
- Intervencijom bi trebalo otkloniti leziju zajedno sa celom Zonom transformacije
- Dubina otklonjenog tkiva (bilo ablativnom, bilo ekscizionom tehnikom) treba da bude najmanje 7 mm
- Ako lezija zahvata kanal, posle ekscizije treba uraditi endocervikalnu kiretažu
- Poželjno je otklonjeni deo tkiva obeležiti na 12 sati, kako bi se patologu olakšala orijentacija uzorka
- Hirurg bi trebalo da izbegne oštećenje ekto-cervikalnog epitela ili endo-cervikalnog kanala
- Kod nalaza težeg stepena poželjno je otkloniti leziju u jednom uzorku. Ekscizija grlića u multilim fragmentima može otežati histopatološki pregled.

- Ako se primenjuje Ekscizija omčicom, spoljnje ušće i donji deo kanala treba da bude otklonjen u jednom uzorku. Bolest lateralno od centralnog polja može biti otklonjena odvojeno
- Prilikom izvođenja procedure, mora se voditi računa da se na minimum smanji rizik od sporednih efekata kao što su hemoragija i stenoza cervikalnog kanala i/ili spoljašnjeg ušća grlića materice

7.3. Histopatološki pregled

- Histološki pregled treba da radi patolog koji ima iskustvo u ginekološkoj patologiji
- Histopatolog mora imati podatke o citologiji i kolposkopkom nalazu
- Konizacija nožem daje margine koje nisu oštećene termičkim artefaktima, dok margine posle ekscizije omčicom ili laresom mogu biti oštećene. Ukoliko intervenciju radi iskusan operator termička oštećenja su obično minimalna
- Uzorak dostavljen u multiplim fragmentima otežava histološki pregled i donošenje odluke o definitivnom nalazu. Uz to, ako je prisutna mikroinvazivna bolest može biti nemoguće odrediti substadijum ili definisati kompletnost ekscizije u fragmentisanom uzorku
- Izveštaj patologa mora da sadrži definitivnu histološku dijagnozu i status resekcionih ivica (lateralnih i apikalne), kao i nalaz endocervikalnog kanala ukoliko je urađena ECC.

7.4. Komplikacije tretmana

Komplikacije posle destruktivnih metoda su opisane ali su retke i uglavnom se radi o krvavljenju, pojačanoj sekreciji i infekciji. Kasne komplikacije uključuju cervikalnu stenoza i insuficijenciju grlića materice, koja može dovesti do abortusa u srednjem trimestru. Ove komplikacije su češće udružene sa konizacijom nožem. Uz to, pokazano je da su sve eksiciozne procedure udružene sa povećanom učestalošću male težine deteta na rođenju, i prevremenim porođajem kad se porede sa ženama koje nikad nisu imale tretman.

Rizik za nepovoljan ishod buduće trudnoće posle ekscizionne terapije treba da bude odmeren u odnosu na rizik od recidiva i teškoćama u evaluaciji kompletnosti intervencije kada se primenjuju ablativne metode (**Stepen preporuke II B**). Kod žena koje zahtevaju očuvanje fertiliteta ablacija se može prihvatiti ako je lezija potpuno vidljiva kolposkopski, ne zahvata sva četiri kvadranta grlića i ako se očekuje da će se intervencijom postići potpuna destrukcija lezije.

Svaka žena kojoj se predloži ekscizionna terapija treba da bude obaveštena o mogućim nepovoljnom akušerskom ishodu buduće trudnoće (**Stepen preporuke IB**).

7.5. Nekompletna ekscizija

Resekcione margine posle ekscizije omčicom/konizacije su pozitivne u 5.7% do 53% slučajeva. U većini studija ovaj procenat je između 15 - 20%. Faktori koji su najčešće uzrok zaostale neoplazije su povezani sa pacijentom (starost, paritet), osobinama lezije (veličina lezije, širenje CIN u kripte cervikalnog kanala i broj mitoza) i iskustvom operatora. Stopa pozitivnih margina kod manje iskusnih lekara je 22%, a kod specijalista obučanih za kolposkopiju i donju genitalnu patologiju samo 5%.

Mogućnosti daljeg postupka kod nalaza pozitivnih resekcionih margina su

- Histerektomija
- Re- konizacija
- Praćenje

Koja će se od ovih mogućnosti izabrati zavisi od

- Histološkog nalaza na pozitivnim marginama i u kiretmanu cervikalnog kanala
- Od toga koja je margina pozitivna (lateralna ili apikalna)
- Starosti pacijentkinje i želje za daljim rađanjem
- Metoda koji je primenjen za tretman

Kod mladih žena koje žele još da rađaju, praćenje je prihvatljiva opcija zbog toga što:

- Rezidualna bolest se posle re-intervencije ne pronađe u oko 50% slučajeva
- Čiste margine ne isključuju rezidualnu bolest
- Ako je primenjen laser ili ekscizija omčicom baza konusa se dodatno tretira kako bi se obezbedila hemostaza
- Postoji verovatnoća spontane regresije rezidualne promene posle tretmana
- Sledeća procedura može imati sporedne efekte i komplikacije

Svim ženama starijim od 50 godina koje imaju CIN3 na endo-cervikalnoj margini i kod kojih se ne može garantovati zadovoljavajuća citologija i kolposkopija, treba uraditi ponovnu eksciziju kako bi se dobile zdrave margine. Ukoliko zbog veličine prve intervencije ne postoje uslovi za re-eksciziju grlića (ekscizija omčicom ili konizacija), može se uraditi histerektomija.

8. Praćenje posle lečenja intraepitelnih promena grlića materice

Neuspeh tretmana ima za posledicu rekurentnu intraepitelnu bolest ili čak nastanak invazivnog kancera. Učestalost recidiva ili perzistencije CIN posle tretmana je između 1-21%. Stope recidiva je u tesnoj je vezi sa statusom margina. Pozitivne margine konusa su faktor rizika za rezidualnu/rekurentnu bolest. Ovaj rizik je manji kad su margine čiste i iznosi oko 2.9%–12%. Kod pacijentkinja sa zahvaćenim marginama stopa recidiva je od 22% i 28.9%. Većina recidiva se detektuje u prva 24 meseca praćenja.

Faktori koji utiču na praćenje su starost žene (žene starije od 40 godina imaju veći rizik za perzistentnu ili rekurentnu bolest), tip lezije (glandularne zahtevaju pažljivo praćenje), gradus lezije (lezije visokog stepena imaju veću verovatnoću da perzistaju ili se ponovo pojave) i histologije zahvaćenih margina (kompletna ili inkompletna ekscizija). Satelitske lezije koje su posledica HPV infekcije locirane izvan ZT su najvažniji nezavistan faktor rizika za recidiv kod žena sa zdravim resekcionim marginama, kao i širenje u endocervikalne kripte i starost pacijentkinje.

Nezavisno od rizika za rezidualnu ili rekurentnu intraepitelnu bolest, sve žene koje su lečene zbog CIN imaju pet puta veći rizik za nastatank invazivnog karcinoma nego opšta populacija i to nezavisno od metode kojom je rađena intervencija. Zbog toga je obavezno praćenje svih žena, najmanje 10 godine posle tretmana.

Pozitivan HPV test, čak i u prisustvu normalne citologije, može na vreme i tačno predvideti neuspeh tretmana. Senzitivnost HPV testa u detekciji neuspeha tretmana dostiže 100%, dok specifičnost varira od 44-84% Kod žena čije se lečenje smatra uspešnim 84.2% je imalo negativan postoperativni HPV test, a 15.8% pozitivan, dok su kod žena u kojih je kasnije utvrđena rekurentna bolest ovi procenti bili 17.2% i 82.8%. Zbog značajno više senzitivnosti (1.27; 95% CI 1.06-1.51), a ne mnogo manje specifičnosti (0.94; 95% CI 0.87-1.01), HPV test smatra boljim parametrom za praćenje od ponovne citologije.

8.1. Preporuke za praćenje žena lečenih zbog CIN

Preporuka	Klasa preporuke/ Nivo dokaza	
Većina perzistentnih/rekurentnih bolesti posle lečenja CIN 2, CIN 3 i AIN otkrije se u prva 24 meseca praćenja. U tom periodu preglede je potrebno raditi na 6 meseci. Umesto citoloških testova može se uraditi HPV test i citološki pregled 6 do 12 meseci posle intervencije. Ako su oba testa negativna, praćenje se može nastaviti na godinu dana.	II	C
Rizik za nastanak invazivnog kancera traje mnogo duže, zbog čega je sve pacijentkinje neophodno pratiti jednom godišnje, najmanje 10 godina posle lečenja. Praćenje uključuje citološki i kolposkopski pregled.	II	C
Posle konizacije nožem, citologija je mnogo pouzdaniji metod praćenja od kolposkopije	I	C
Postoje dokazi da je HPV test mnogo senzitivniji od citologije u praćenju posle tretmana, ali je pri tome daleko manje specifičan od citologije. Ženama koje su lečene zbog intraepitelne bolesti visokog stepena (CIN2, CIN3, GCIN) može se predložiti HPV test 6 meseci posle intervencije. U slučaju negativnog rezultata sledeći kontrolni citološki pregled može se zakazati za godinu dana.	I	C

9. Klinička slika raka grlića materce

Rak grlića materice razvija se veoma sporo i u većini slučajeva potrebno je 8 do 10 godina da iz faze premaligne promene pređe u invazivni karcinom. Tokom tog vremena, ni premaligne promene, ni početni karcinom ne daju nikakve simptome. Zbog toga je jedini način da se ova bolest otkrije u ranoj fazi razvoja redovni ginekološki pregled i uzimanje brisa grlića materice za citološki pregled (Papanikolau test).

Kada se rak grlića materice proširi, obično daje sledeće simptome:

- Krvavljenje posle polnog odnosa
- Uporan sukruvičav vaginalni sekret
- Bol u maloj karlici

Vaginalno krvavljenje je najčešći simptom koji se pojavljuje u pacijentkinja sa uznapredovalim invazivnim karcinomom grlića. Najčešće je to postkoitalno krvavljenje, ali se može pojaviti i kao iregularno intermenstrualno ili postmenopauzno krvavljenje. Može biti prisutna izrazito pojačana vaginalna sekrecija neprijatnog mirisa.

Ukoliko postoji dugotrajno krvavljenje, pacijentkinja se može žaliti na slabost ili druge simptome koji su posledica anemije. Krvavljenja iz tumorskih krvnih sudova mogu nekada biti tako jaka i iznenadna da su neophodne transfuzije kako bi se poboljšalo opšte stanje pacijentkinje. Ovakva krvavljenja nastaju posle povrede novostvorenih tumorskih krvnih sudova, tokom odnosa, prilikom pregleda, uzimanja uzorka tkiva za histopatološki pregled ili spontanijem odvajanjem nekrotičnih tumorskih masa.

Ponekad se može javiti bol u maloj karlici ili hipogastrijumu i on je obično posledica nekroze tumora ili udružene pelvične inflamatorne bolesti. Neke pacijentkinje mogu se žaliti na bol u lumbosakralnoj ili glutealnoj regiji i u ovim slučajevima mora se misliti na mogućnost zahvaćenosti ilijačnih ili paraaortnih limfnih čvorova sa širenjem na lumbosakralne korene

	<ul style="list-style-type: none"> - adenoid cistični - adenoid bazalni - neuroendokrini 	<p>Neuroendokrini</p> <ul style="list-style-type: none"> - karcinoid - atipični karcinoid - sitno-ćelijski karcinom - neuroendokrini karcinom velikih ćelija
	<ul style="list-style-type: none"> - nediferentovani 	
Mezenhimni tumori i tumorima slična stanja	<ul style="list-style-type: none"> - leiomiosarkom - endometrioidni stromalni sarkom niskog stepena - nediferentovani endocervikalni karcinom - botrioidni sarkom - ostali mezenhimni tumori 	
Mešani epitelijalni i mezenhimalni tumori	<ul style="list-style-type: none"> - karcinosarkom - adenosarkom - Wilmsov tumor 	
Melanocitični	<ul style="list-style-type: none"> - Maligni melanom 	
Razni tumori	<ul style="list-style-type: none"> - Tumori germinativnih ćelija (Yolk sac tumor) 	
Limfoidni i hematopoetski tumori	<ul style="list-style-type: none"> - Maligni limfom - Leukemija 	
Sekundarni tumori		

Najveći broj karcinoma grlića (80-90%) su planocelularni (skvamozni) karcinomi. Adenokarcinom čini 10-20% histoloških nalaza, sa tendencijom porasta učestalosti u odnosu na planocelularni karcinom. Kada se uporedi po stadijumima sa planocelularnim karcinomom, adenokarcinom ima značajno niže stope preživljavanja, sa većom stopom udaljenih recidiva.

11. Širenje tumora

Histološki najranije prepoznatljiv stadijum stromalne invazije su mali pupoljci invazivnih ćelija morfologije slične CIN 3 od kojeg nastaju. Sa postepenim napredovanjem invazije vide se dalje morfoloske karakteristike, kao što su bolja diferencijacija, stromalna reakcija na invaziju tumora koja može biti gust, lokalizovan limfocitni infiltrat i rastresita, jasna, nekad edematozna stroma. Kako tumor postaje veći i progredira od individualnih prstolikih izraštaja u kompleksniji oblik, javljaju se ostale morfološke slike i to su merljive dimenzije tumora, oblik rasta i limfovaskularna invazija (LVI).

Tumor se dalje može širiti:

- Direktnom invazijom u okolne strukture (cervikalnu stromu, korpus uterusa, vaginu i parametrija)
- Limfatičnim metastazama
- Metastazama putem krvnih sudova
- Direktnom intraperitonealnom implantacijom.

Lokalno tumor se širi kroz tkivne prostore ili duž susjednih površina. Utvrđeno je da u oko 10-30% pacijentkinja sa invazivnim karcinomom grlića postoji proširenost tumora od donjeg segmenta uterusa na endometrijum. Ovo se najčešće dešava kada je početna lezija lokalizovana u endocerviksu. Sa grlića, tumor se može proširiti na svodove vagine ili na paracervikalna i parametrijalna tkiva, kada može doći do opturatorne fascije i zida male karlice. Takodje, moguća je direktna invazija bešike, rektuma ili oba ova organa, sa ili bez pojave vezikovaginalne ili rektovaginalne fistule.

Grlić materice ima veoma bogatu limfatičnu mrežu koja je mnogo izraženija u mišićnim slojevima. Kada tumor načini invaziju ovih struktura, postoji veći rizik od diseminacije u regionalne limfne čvorove. U limfne prostore tumor ulazi embolizacijom. Karcinom grlića najpre se širi u paracervikalne i parametrijalne limfne sudove, dajući metastaze u opturatornim limfnim čvorovima (koji se smatraju medijalnom grupom spoljnjih ilijačnih čvorova), u hipogastrične, kao i u druge spoljnje ilijačne i sakralne limfne noduse čvorove. Metastaze se takodje mogu pojaviti u limfnim čvorovima zajedničke ilijačne arterije, paraaortalno ili u ingvinalnim čvorovima. Ovo je sekundarna grupa limfnih nodusa i prisustvo tumora u njima, smatra se udaljenim metastazama.

Učestalost zahvaćenosti limfnih čvorova je u korelaciji sa stadijumom bolesti (Tabela 11.1.). Pozitivni limfni čvorovi nalaze se u 15-20% pacijentkinja sa FIGO stadijumom I, 25-40% u stadijumu II i oko polovine slučajeva (50%) u višim stadijumima bolesti.

Tabela 11.1. Incidenca pelvičnih i paraaortnih metastaza prema stadijumima karcinoma grlića materice

FIGO stadijum bolesti	% pozitivnih čvorova male karlice	% pozitivnih paraaortnih čvorova
I a1 (manje od 1mm)	0	0
Ia1 (1-3mm)	0,6%	0
Ia2 (3-5mm)	4,8%	manje od 1%
Ib	15,9%	2,2%
Ib1 manje od 1 cm	0	
Ib1 manje od 2 cm	7%	
Ib1 2-4 cm	26%	
Ib2	27-50%	20.6
IIa	24,5%	11%
IIb	31,4%-40%	19%
III	44,8%	30%
IV	55%	40%

Hematogena diseminacija kroz venske pleksuse i paracervikalne vene nastaje mnogo ređe, ali se ipak može videti u uznapredovalim stadijumima bolesti. Najčešća mesta hematogenih metasatza su pluća, medijastinalni i supraklavikularni limfni čvorovi, kosti i jetra.

12. Stadijum bolesti

12.1 Metode koje se koriste za određivanje stadijuma raka grlića materice

Određivanje stadijuma kod malignih tumora pomaže u planiranju terapijskih postupaka, omogućava poređenje rezultata lečenja i ukazuje na moguću prognozu. Stadijum bolesti se može odrediti klinički, hirurški i patološki.