

# Utjecaj liječenja preinvazivnih i ranih invazivnih malignih promjena vrata maternice mikroinvazivnim kirurškim metodama na ishode trudnoće

---

Cahun, Elena

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:097009>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Elena Cahun**

**Utjecaj liječenja preinvazivnih i ranih invazivnih  
malignih promjena vrata maternice  
mikroinvazivnim kirurškim metodama na  
ishode trudnoće**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za porodništvo Klinike za ženske bolesti i porodništvo Kliničkog bolničkog centra Sestre Milosrdnice pod vodstvom doc. dr. sc. Dražana Butorca, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./ 2024. Izradu ovog diplomskog rada odobrilo je Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Sestre Milosrdnice pod brojem 251-29-11/3-24-05.

## KRATICE

**AIS**- lat. *adenocarcinoma in situ*

**CIS** – lat. *carcinoma in situ*

**CGIN**- cervikalna glandularna intraepitelna neoplazija

**CIN**- cervikalna intraepitelna neoplazija

**CKC**- eng. *cold knife conisation*

**CT**- eng. *computed tomography*

**DNA**- deoksiribonukleinska kiselina

**EFC**- Europska federacije za kolposkopiju

**FIGO**- Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique

**HPV**- Humani papiloma virus

**hrHPV**- eng. *high risk HPV*

**HDGO**- Hrvatsko društvo za ginekološku onkologiju

**HSIL**- eng. *high grade intraepithelial squamous lesion*

**IHRC**- International HPV Reference Center

**LLETZ**- ekcizija transformacijske zone cerviksa velikom petljom

**LSIL**- eng. *low grade squamous intraepithelial lesion,*

**lrHPV**- eng. *low risk HPV*

**MR**- magnetska rezonanca

**PCR**- eng. *polymerase chain reaction*

**PET**- pozitronska emisijska tomografija

**PHD**- patohistološka dijagnoza

**SZO**- Svjetska zdravstvene organizacije

**SKG**- skvamokolumnarna granicu

**TZ**- zona transformacije

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Anatomija, histologija i fiziologija vrata maternice</b> .....	1
1.1.1. Anatomija.....	1
1.1.2. Histologija .....	2
1.1.3. Skvamokolumnarna granica (SKG) i zona transformacije (TZ).....	2
1.1.4. Fiziologija.....	3
<b>1.2. HPV infekcija i onkogeni potencijal</b> .....	5
1.2.1. Humani papilomavirus .....	5
1.2.2. Infekcija HPV-om .....	5
1.2.3. HPV i trudnoća.....	7
<b>1.3. Preinvazivne lezije vrata maternice</b> .....	8
1.3.1. Cervikalna intraepitelna neoplazija .....	8
1.3.2. Preinvazivne promjene žljezdanog epitela vrata maternice .....	9
1.3.3. Preinvazivne lezije vrata maternice u trudnoći.....	10
<b>1.4. Rak vrata maternice</b> .....	11
1.4.1. Epidemiologija i etiologija raka vrata maternice .....	11
1.4.2. Patogeneza i patologija .....	12
1.4.3. Planocelularni karcinom vrata maternice .....	12
1.4.4. Adenokarcinom vrata maternice .....	12
1.4.5. Klinička slika .....	13
1.4.6. Stupnjevanje proširenosti bolesti .....	13
1.4.7. Rak vrata maternice u trudnoći.....	15
<b>1.5. Dijagnostika bolesti vrata maternice</b> .....	16
1.5.1. Anamneza i fizikalni pregled .....	16
1.5.2. Citologija i HPV dijagnostika .....	16
1.5.3. Kolposkopija .....	17
1.5.3.1. Klasifikacija kolposkopskih nalaza .....	18
1.5.4. Radiološka dijagnostika .....	18
1.5.5. Patohistološka analiza .....	18
1.5.5.1. Imunohistokemija.....	19

<b>1.6. Prevencija i rano otkrivanje raka vrata maternice</b> .....	20
1.6.1. Prevencija .....	20
1.6.1.1. Cijepljenje protiv HPV-a .....	20
1.6.2. Probir .....	21
<b>1.7. Liječenje preinvazivnih i invazivnih promjena vrata maternice</b> .....	22
1.7.1. Liječenje preinvazivnih promjena vrata maternice .....	22
1.7.2. Liječenje invazivnih promjena vrata maternice .....	22
1.7.3. Postupak liječenja u trudnoći .....	23
1.7.4. Ekscizijske metode liječenja vrata maternice .....	23
1.7.4.1. Ekscizija transformacijske zone cerviksa velikom petljom (LLETZ) .....	23
1.7.4.1.1. Indikacije i kontraindikacije za LLETZ .....	23
1.7.4.1.2. Komplikacije LLETZ .....	24
1.7.4.2. Konizacija hladnim nožem (CKC) .....	24
1.7.4.2.1. Indikacije i kontraindikacije za CKC .....	25
1.7.4.2.2. Komplikacije CKC .....	25
<b>2. HIPOTEZA</b> .....	26
<b>3. CILJEVI RADA</b> .....	27
<b>4. MATERIJALI I METODE</b> .....	28
<b>5. REZULTATI</b> .....	30
5.1. Podaci o ispitanicima .....	31
5.2. Perinatalni ishodi .....	33
5.2.1. Gestacijska dob pri porodu .....	33
5.2.1.1. Utjecaj LLETZ-a na prijevremeni porod .....	34
5.2.1.2. Utjecaj CKC na prijevremeni porod .....	35
5.2.2. Način dovršenja poroda .....	36
5.2.2.1. Utjecaj LLETZ-a na dovršenje poroda .....	38
5.2.2.2. Utjecaj CKC na dovršenje poroda .....	39
<b>6. RASPRAVA</b> .....	40
<b>7. ZAKLJUČCI</b> .....	44
<b>8. ZAHVALE</b> .....	45
<b>9. LITERATURA</b> .....	46
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	53

## SAŽETAK

Ekscizija transformacijske zone cerviksa velikom petljom (LLETZ) i konizacija hladnim nožem (CKC) metode su ekscizijskog kirurškog liječenja preinvazivnih i invazivnih promjena vrata maternice. Obje metode su sigurne i učinkovite te objedinjuju dijagnostiku i terapiju u jednom aktu. Cilj ovog istraživačkog rada bio je istražiti utjecaj navedenih tehnika na ishode trudnoće. Istraživanje je analiziralo ishode trudnoće kod 84 ispitanice koje su povrgnute navedenim zahvatima prije trudnoće. Od toga, 73 (86.9%) su imale LLETZ, a 11 (13.1%) CKC. Paritet nije pokazao statistički značajnu razliku, ali klinički je važno da je veći postotak višerotki u CKC grupi. Najčešće dijagnosticirane lezije su bile CIN 3 (51.14%) i CIN 2 (28.41%). Postoji statistički značajna povezanost između vrste zahvata, pravovremenosti poroda i načinu dovršenja poroda. CKC skupina ima veći rizik za prijevremeni porod (OR=10.76) i carski rez (OR=10.96) u usporedbi s LLETZ (OR=1.03). Iako su rezultati statistički značajni, mali uzorak CKC skupine može utjecati na preciznost procjena. Potrebna su dodatna istraživanja s većim brojem ispitanica kako bi se potvrdila značajnost ovih rezultata. CKC nosi veći rizik od komplikacija u trudnoći i porodu u usporedbi s LLETZ zahvatom, stoga je ključno pažljivo praćenje i savjetovanje pacijentica kako bi se smanjili rizici i osigurali optimalni ishodi trudnoće.

Ključne riječi: carski rez, konizacija, prijevremeni porod

## SUMMARY

Large loop excision of the cervical transformation zone (LLETZ) and cold knife conization (CKC) are excisional surgical methods for treating preinvasive and invasive changes in the cervix. Both methods are safe and effective, combining diagnostics and therapy in a single procedure. This research aimed to investigate the impact of these techniques on pregnancy outcomes. The study analyzed pregnancy outcomes in 84 patients who underwent these procedures before pregnancy. Of these, 73 (86.9%) had LLETZ, and 11 (13.1%) had CKC. Parity did not show a statistically significant difference, but it is clinically important that there is a higher percentage of multiparas in the CKC group. The most commonly diagnosed lesions were CIN 3 (51.14%) and CIN 2 (28.41%). There is a statistically significant association between the type of procedure, the timing of delivery, and the mode of delivery. The CKC group has a higher risk for preterm delivery (OR=10.76) and cesarean section (OR=10.96) compared to LLETZ (OR=1.03). Although the results are statistically significant, the small sample size of the CKC group may affect the precision of the estimates. Further research with a larger number of patients is needed to confirm the significance of these results. CKC carries a higher risk of pregnancy and delivery complications compared to LLETZ, so careful monitoring and counseling of patients is crucial to reduce risks and ensure optimal pregnancy outcomes.

Keywords: cesarean section, conisation, premature birth





# UVOD

## 1.1. ANATOMIJA, HISTOLOGIJA I FIZIOLOGIJA VRATA MATERNICE

### 1.1.1. Anatomija

Vrat maternice (*lat. cervix uteri*) počinje kaudalno od istmusa maternice te povezuje šupljinu maternice i rodnicu (1,2). Obično je dužine 4 cm i promjera 3 cm (2). Njegova se stijenka primarno sastoji od fibroznog tkiva i, u manjem dijelu, od glatke muskulature. Glatka muskulatura na vratu maternice služi kao hvatište kardinalnog i uterosakralnih ligamenata te fibromuskularne stijenke rodnice. Hvatišta rodnice dijele ga na dva dijela, endocerviks (*lat. portio supravaginalis cervicis*) i egzocerviks (*lat. portio vaginalis cervicis*) (1,3). Portio supravaginalis je proksimalni dio vrata maternice u cijelosti okružen vezivnim tkivom koje ga prema naprijed odijeljuje od mokraćnoga mjehura, dok ga sa stražnje strane prekriva peritonealna presvlaka. Portio vaginalis je krajnji distalni dio vrata maternice koji strši u gornji dio rodnice (3). Na završetku porcije nalazi se otvor (*lat. ostium uteri*) čime završava šupljina maternice. Takav otvor je uglavnom okrugao, a egzocerviks koničan kod žena koje još nisu vaginalno rađale, dok kod onih koje jesu otvor izgleda poput poprečne i napuknute brazde s prednjim i stražnjim usnama vrata maternice (*lat. labium anterius et posterius*), a egzocerviks je cilindričan (4).

Stabilizacija maternice odvija se aktivno preko muskulature dna zdjelice i pasivno preko pojačavanja subperitonealnoga vezivnog tkiva zdjelice u području vrata maternice (*lat. parametrium, paracervix*). Tri parne sveze (lig. cardinale, lig. pubocervicale i lig. rectouterinum) učvršćuju vrat maternice (4).

Arterijska opskrba vrata maternice potječe od *aa. uterinae* putem njihovih cervikalnih grana koje se spuštaju na lateralne aspekte vrata maternice na pozicijama 3 i 9 sata. Vene vrata maternice teku paralelno s arterijama i odводе se u hipogastrični venski pleksus. Limfne žile iz vrata maternice odводе se u zajedničke ilijačne, vanjske ilijačne, unutarnje ilijačne, obturatorne i parametrijske čvorove. Živčana opskrba vrata maternice potječe od hipogastričnog pleksusa. Endocerviks ima obilje senzornih živčanih završetaka, dok ih u egzocerviksu ima vrlo malo (2).

### 1.1.2. Histologija

Stijenka maternice sastoji se od 3 sloja: sluznica (*lat. tunica mucosa* ili endometrij), mišićni sloj (*lat. tunica muscularis* ili miometrij) i ovojnica potrbušnice (*lat. tunica serosa* ili perimetrij). Endometrij se u dijelu tijela maternice sastoji od funkcionalnog sloja (*lat. stratum functionale*), koji se ljušti u menstrualnoj fazi, i od bazalnog sloja (*lat. stratum basale*), koji je podležeći i on se ne ljušti. Vrat maternice za razliku od tijela ima deblji i čvršći sloj sluznice koji je građen samo od bazalnog sloja koji se ne odbacuje te na prednjoj i stražnjoj strani čini sustav nabora sličan palminom listu (*lat. plicae palmatae*). U sluznici vrata su smještene razgranate sluzne žlijezde (*lat. glandulae cervicales*) koje ovisno o hormonalnom statusu stvaraju vrlo gust sekret koji onda kao ugrušak ispunjava cervikalni kanal (Kristellerov čep). Miometrij, koji je inače u tijelu maternice sastavljen od gusto složenog glatkog mišićnog tkiva, u području vrata maternice ima manje mišićnih stanica, a više vezivnog tkiva. Perimetrij je ovojnica srasla s miometrijem te ventralno doseže do prijelaza vrata i tijela maternice, a dorzalno prekriva potpuno stražnju površinu maternice sve do kraja egzocerviksa (4).

Egzocerviks, kao i maternica, sadrži nekeratinizirani stratificirani pločasti epitel. Uobičajeno je blijedoružičaste boje i podijeljen je na tri zone: bazalni/parabazalni ili germinalni sloj stanica, koji je odgovoran za kontinuiranu obnovu epitela; srednji sloj ili stratum spinosum, dominantni dio epitela; te površinski sloj koji sadrži najzreliju populaciju stanica (5). Tijekom trudnoće postaje sve više vaskulariziran i razvija plavkastu nijansu. Nadalje, površinu cervikalnog kanala oblaže jedan sloj cilindričnog mukoznog epitela. Pri vizualnom pregledu izgleda crvenkasto, jer tanji jednoslojni sloj omogućuje veću vaskularzaciju strome (2).

### 1.1.3. Skvamokolumnarna granica (SKG) i zona transformacije (TZ)

Smatra se da tijekom embriogeneze stratificirani pločasti epitel migrira iz urogenitalnog sinusa i vaginalne ploče i zamjenjuje Müllerov epitel (6). Taj proces obično završava blizu vanjskog ušća cerviksa formirajući izvornu (kongenitalnu) skvamokolumnarnu granicu (SKG). Kada je vidljiva na egzocerviksu, SKG je ružičasta, a gladak višeslojni pločasti epitel smješten je uz crveni, baršunasti cilindrični epitel koji okružuje vanjsko ušće cerviksa. Smještaj SKG-a mijenja se s godinama i hormonskim statusom. U reproduktivnoj dobi žene, posebno u adolescenciji, trudnoći te pri uporabi kombinirane

hormonske kontracepcije granica se invertira prema van na egzocerviks. Suprotno ovoj pojavi, u stanjima kada je estrogen nizak, poput menopauze, produljene laktacije i dugotrajne konzumacije progestinske kontracepcije, SKG regredira u endocervikalni kanal. Porast estrogena u organizmu, pomiče SKG prema van zbog povećanog glikogena u pločastom epitelu koji omogućuje predominaciju laktobacila koji proizvode kiselinu u vaginalnog flori. Ova pojava rezultira niskim pH-om rodnice koji se smatra suspektnim stimulansom za pločastu metaplaziju, te se na egzocerviksu granični dio cilindričnog epitela postupno pretvara u pločasti, ujedno i otporniji epitel (1). Rubnija, vanjska granica je zapravo ona primarna odnosno originalna SKG gdje su graničili originalni pločasti i cilindrični epitel. Novonastala druga granica je ona sekundarna, unutarnja ili aktivna gdje graniče metaplazijom novonastali pločasti epitel i cilindrični. Područje pločaste metaplazije između te dvije granice se naziva zonom transformacije (eng. transformation zone – TZ) (7). U odnosu na cervikalni kanal, TZ može biti vidljiva, djelomično vidljiva ili nevidljiva. Važno je naglasiti da gotovo sve cervikalne neoplazme nastaju unutar TZ-a, obično uz sekundarnu SKG (1).

#### **1.1.4. Fiziologija**

Fiziologija vrata maternice ključna je za reproduktivno zdravlje žena i igra važnu ulogu u procesu trudnoće i rađanja. Vrat maternice djeluje kao fizička barijera između rodnice i maternice, sprječavajući ulazak patogena, a omogućavajući prolaz spermija, menstrualne krvi i fetusa tijekom poroda (8).

Hormoni igraju ključnu ulogu u regulaciji funkcije i fizioloških promjena vrata maternice tijekom različitih faza menstruacijskog ciklusa, trudnoće i poroda. Estrogen je dominantan hormon tijekom folikularne faze menstruacijskog ciklusa te na vrat maternice djeluje tako da potiče sluzne žlijezde da izlučuju veću količinu sluzi koja postaje prozirna, rastezljiva i slična bjelanjku. Ovako promijenjena sluz olakšava prolaz spermija. Nadalje, uzrokuje i proliferaciju stanica pločastog epitela na površini vrata maternice i u njemu modulira lokalni imunološki odgovor, povećavajući proizvodnju antimikrobnih peptida i drugih imunoloških faktora koji pomažu u zaštiti protiv infekcija. Također, pomaže u održavanju strukture kolagenske mreže u vratu maternice čineći ga čvrstim i elastičnim. Ovo je važno za održavanje integriteta vrata maternice tijekom cikličkih hormonskih promjena i tijekom trudnoće (8,9). Progesteron postaje dominantan hormon u lutealnoj fazi menstruacijskog ciklusa i suprotno od estrogena

čini cervikalnu sluz gušćom i viskoznijom, stvarajući barijeru koja sprječava prolaz spermija i patogena kroz cerviks (8). U trudnoći, visoke razine progesterona pomažu održavanju vrata maternice zatvorenim, što je ključno za sprječavanje prijevremenog poroda te potiče formiranje gustog cervikalnog čepa koji zatvara cervikalni kanal tijekom trudnoće, pružajući dodatnu zaštitu fetusu od patogena. Također, progesteron ima imunomodulatorne učinke, smanjujući lokalni imuni odgovor kako bi se spriječilo odbacivanje fetusa tijekom trudnoće. Ovo može smanjiti lokalnu upalu i rizik od infekcija (9).

Tijekom trudnoće i poroda, vrat maternice prolazi kroz značajne fiziološke promjene koje omogućuju prolaz fetusa kroz porođajni kanal. Ove promjene su regulirane djelovanjem nekoliko ključnih hormona: relaksina, prostaglandina i oksitocina. Svaki od ovih hormona ima specifične funkcije u pripremi vrata maternice za porod i u samom procesu poroda. Ova koordinirana hormonalna aktivnost omogućuje uspješan prolaz fetusa kroz porođajni kanal i završetak poroda (9,10).

## 1.2. HPV INFEKCIJA I ONKOGENI POTENCIJAL

### 1.2.1. Humani papilomavirus

Humani papilomavirus (HPV) je DNA virus koji pripada porodici *Papillomaviridae* koja sadrži čak 53 različitih rodova od kojih trenutno 90% okarakteriziranih tipova HPV-a pripada *Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus* i *Gammapapillomavirus* rodovima (13). Prema posljednim podacima baze IHRC-a (International HPV Reference Center) iz lipnja 2023. godine, razlikujemo 231 tip HPV virusa (14). Potrebno je istaknuti, da postoje baze koje sadrže ne klonirane sekvence HPV-a gdje se nalazi preko 592 tipova HPV-a, što dovodi do preko 800 tipova HPV-a (15).

Papilomavirusi su mali DNA virusi, bez ovojnice, ikozaedarske simetrije. Sadrže dvolančanu DNA i na virusnom genomu mogu se razlikovati tri skupine gena. Kasna-L regija (engl. late) sadrži strukturalne gene L1 i L2, rana- E regija (engl. early) sadrži nestrukturalne, rane gene E1-7 i dugačka kontrolna regija LCR koja sadrži gene kontrolne regije. Geni L1 i L2 kodiraju veći i manji protein kapside, dok geni E1-E7 kodiraju proteine koji reguliraju virusnu replikaciju i transkripciju. Rani proteini također imaju ulogu u karcinogenezi u visokorizičnih tipova HPV-a (13,16),17). Svi papilomavirusi pokazuju izražen epitelni tropizam, inficiraju samo površinski epitel kože i mukozne membrane tvoreći tumore epitela. Ipak, kako bi virus dospio do stanica koje se dijele u bazalnom sloju, potrebno je oštećenje sluznice. Životni ciklus HPV-a završava sinkrono s epitelnom diferencijacijom pločastoga epitela. Rani geni, uključujući onkogene E6 i E7, najjače su izraženi u bazalnim i parabazalnim slojevima. Kasni geni koji kodiraju proteine kapside eksprimiraju se kasnije u superficijalnim slojevima. Intaktni virus otpušta se tijekom normalne deskvamacije superficijalnih skvama (11, 18).

### 1.2.2. Infekcija HPV-om

HPV virus širi se direktnim, obično spolnim kontaktom s kožom, sluznicom ili tjelesnim izlučevinama te postoji četrdesetak tipova virusa koji su povezani s epitelnim promjenama genitalnog sustava (18, 19). Genitalni HPV najčešća je spolno prenosiva bolest (SPB) u SAD-u te je većina spolno aktivnih odraslih osoba u nekom trenutku zaražena ovim virusom. Smatra se da je životna prevalencija infekcije 85% u žena i

91% u muškaraca koji su imali barem jednog seksualnog partnera (20). Čimbenici rizika za HPV infekciju uključuju rano stupanje u seksualni kontakt, više seksualnih partnera, povijest drugih spolno prenosivih infekcija, imunokompromitirano stanje i nezaštićen spolni odnos. Klinički tipovi HPV-a podijeljeni su na one visokog rizika (engl. *high risk HPV*, hrHPV) i one niskoga rizika (engl. *low risk HPV*, lrHPV), temeljeno na njihovoj povezanosti s rakom vrata maternice. Petnaest tipova HPV-a klasificirano je kao tipovi visokog rizika (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 i 82). Također 3 tipa su klasificirani kao vjerojatno visokorizične vrste (26, 53 i 66), a 12 ih je klasificirano kao tipovi niskog rizika (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 i CP6108) (1, 21). Smatra se da je HPV 16 najučestaliji u uzrocima raka vrata maternice kancerogenim HPV-om u svijetu i odgovoran je za 55% karcinoma cerviksa te 45% CIN 3 lezija (22). Prevalencija hrHPV u Hrvatskoj je 36,3%, dok je prevalencija lrHPV 8,7%. Na prvome mjestu po učestalosti nalazi se HPV 16 (19,8%) koji slijede HPV 6/11 (8,7%) te HPV 31 (8,3%) (23).

Infekcija HPV-om može rezultirati različitim ishodima i općenito ih dijelimo na latentne i aktivne infekcije. Također, ona se može manifestirati kao produktivna infekcija, što podrazmijeva proizvodnju infektivnih čestica virusa, ili može biti neoplastična, što znači da će se pojaviti preinvazivne lezije ili maligna promjena. Vremenski gledano, ove infekcije mogu biti prolazne ili mogu postati perzistentne. Upravo je perzistentna infekcija visokorizičnim tipom HPV-a nužna za pojavu cervikalne neoplazije. Produktivna infekcija može prouzročiti vidljive genitalne bradavice tzv. šiljaste kondilome (lat. *condyloma acuminata*) ili mnogo rjeđe supkliničku infekciju koja se može očitovati kao displazija niskog stupnja u citološkom nalazu, te kao abnormalnosti kolposkopskom ili histološkom nalazu. U slučaju neoplastične infekcije cirkularni genom HPV-a je prekinut i integriran u kromosom domaćina. To zaraženu stanicu čini osjetljivom na zloćudnu transformaciju i akumulira DNA mutacije tijekom vremena (1,18,24). Ipak, u većine zaraženih pojedinaca će lezije povezane s HPV-om nestati unutar 1-2 godine (25), što ukazuje da je imunološki sustav domaćina sposoban za kontrolu HPV infekcije. S druge strane, unatoč početku imunološkog odgovora, lezije povezane s HPV-om mogu perzistirati mjesecima, pa i godinama prije regresije. Postoji odgoda od 6-12 mjeseci prije nego što se anti-HPV antitijela mogu otkriti kod zaraženih osoba (26–29). Ovaj imunološki odgovor se najviše pripisuje stanično posredovanom imunološkom odgovoru. Nakon što antigen prezentirajuće stanice prezentiraju virusne

proteine E2 i E6 pomagačkim limfocitima T (TH engl. T-helper), oni aktiviraju citotoksične T limfocite. Važan je i humoralni imunološki odgovor na L1 protein virusa, no u puno manjem opsegu (30). Zaključno, važno je naglasiti da se smatra da je infekcija HPV virusom odgovorna za čak 10% svih karcinoma u žena i 5% svih karcinoma u muškaraca (31).

### **1.2.3. HPV i trudnoća**

Ne postoji suglasnost vezana uz prevalenciju HPV-a tijekom trudnoće. Dok jedni autori govore o povećanoj HPV prevalenciji u trudnica (32,33), drugi smatraju da trudnoća ne utječe na povećanu učestalost otkrivanja HPV-a (34–36). Povećana prevalencija HPV-a tijekom trudnoće te regresija HPV-a postpartalno objašnjava se hipotezom o smanjenom imunom odgovoru protiv HPV-a za vrijeme prva dva trimestra (36,37). Također, smatra se kako prolaskom fetusa kroz vrat maternice može doći do odstranjenja promijenjenog epitela vrata maternice, čime je omogućena je obnova zdravog epitela na tim mjestima. Prevalencija HPV-a u trudnoći razlikuje se među različitim zemljama te iznosi od 5,5% do 65% (38,39).



## 1.3. PREINVAZIVNE LEZIJE VRATA MATERNICE

### 1.3.1. Cervikalna intraepitelna neoplazija

Cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN) je displazija pločastog epitela vrata maternice. Osnovni patohistološki kriteriji za postavljanje dijagnoze cervikalne intraepitelne neoplazije su poremećaji rasporeda i sazrijevanja stanica višeslojno pločastog epitela, nuklearne abnormalnosti i povećana mitotska aktivnost stanica, uz očuvanost kontinuiteta bazalne membrane (25,40). Uzimajući u obzir navedene elemente intraepitelne lezije prema aktualnoj klasifikaciji tumora ženskoga spolnog sustava Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) dijele se na intraepitelne lezije pločastog epitela niskog stupnja (engl. *low grade squamous intraepithelial lesion*, LSIL) i intraepitelne lezije pločastog epitela visokog stupnja (engl. *high grade intraepithelial squamous lesion*, HSIL) (41). Također, u upotrebi je i trostupanjska nomenklatura kod koje se razlikuju cervikalna intraepitelna neoplazija stupnja 1,2, i 3 (CIN 1, CIN 2 i CIN 3), te se uz njih izdvajaju kolocitoza i ravni kondilom kao posebne promjene bez staničnih atipija. Uz navedene klasifikacije, može se susresti i nomenklatura s podjelom lezija na laku, srednju i tešku displaziju te karcinom *in situ* (11).

CIN je uglavnom bolest žena generativne dobi, a na učestalost utječu ekonomska razvijenost, masovnost citološkog probira i različite spolne navike. Rizikni čimbenici za nastanak su raniji početak spolne aktivnosti, češće mijenjanje spolnih partnera, ranija dob prve trudnoće, pušenje cigareta, HIV i imunosupresija, infekcija herpesvirusom simplex (HSV) i humanim papilomavirusom (HPV). Više od 40 tipova HPV-a inficira vrat maternice. Ove lezije uglavnom nastaju u području TZ (11, 40).

CIN 1 (lat. *dysplasia gr. levioris*, LSIL) obuhvaća najblaže oblike intraepitelnih poremećaja koji ne zahvaćaju više od trećine debljine tog epitela, mjereno od bazalne membrane. Mitoze se nalaze, rijetke su, ograničene na donju trećinu epitela, a atipični oblici su vrlo rijedak nalaz. CIN 2 (lat. *dysplasia gr. medii*, HSIL) je srednje teški poremećaj u kojemu promjene zahvaćaju manje od dvije trećine višeslojno pločastog epitela. Nuklearne abnormalnosti značajno su jače nego u CIN 1, a najvećim su dijelom ograničene na donje dvije trećine debljine epitela. Mitoze su brojnije, nalaze se kroz donje dvije trećine, češće se nađu i atipični oblici. CIN 3 (lat. *dysplasia gr. gravis*, HSIL) je uznapredovali stupanj intraepitelne neoplazije u kojem promjene obuhvaćaju više od donje dvije trećine epitela ili cijelu debljinu epitela (lat. *carcinoma in situ* - CIS), ali

pri tome ne probijajući bazalnu membranu. CIS se danas tako svrstava u CIN 3 s obzirom da promjene ne zahvaćaju podležecu stromu. Nuklearne abnormalnosti su vrlo izražene kroz gotovo cijelu ili cijelu debljinu epitela. Mitoze su brojne, nalaze se kroz cijelu debljinu epitela, česte su atipične mitoze (40).

Lezije niskog stupnja, uključujući CIN 1, koilocitozu i blagu displaziju uzrokuje infekcija HPV-om i to u oko 80-85% hrHPV, a ostale IrHPV. Većina LSIL lezija regredira unutar godinu dana. Rizik progresije u HSIL je najveći kod infekcije HPV-om 16, u starijih i imunodeficientnih žena te u onih koje puše. HSIL promjene uključuju CIN 2, CIN 3 i CIS uzrokuju hrHPV, u oko 50% slučajeva HPV 16 i 18. Od približno 10% žena s perzistentnom HPV infekcijom, samo će manji dio, njih 1 do 2% unutar 2 do 5 godina razviti preinvazivnu leziju. Prosječna je dob dijagnosticiranja preinvazivne lezije 25 do 35 godina, otprilike 10 godina nakon početka spolnog života. (11, 22).

Preinvazivne cervikalne intraepitelne neoplazije su uglavnom asimptomatske i nevidljive golim okom zbog čega se obično otkrivaju prilikom rutinskog ginekološkog pregleda ili ciljanim probirom (eng. *screeningom*). CIN nema karakterističnu kliničku sliku, ali je moguć promijenjen vaginalni iscjedak zbog pratećeg cervicitisa i kolpitisisa dok je kontaktno krvarenje najčešće posljedica većih, vulnerabilnih eritroplakija i invazivnog karcinoma (7,40).

Dijagnoza CIN-a postavlja se cervikalnim citološkim probirom. Uz citologiju, može se provesti testiranje na visokorizični HPV, kolposkopija, biopsija i patohistološka analiza uzorka (1, 7).

S obzirom na epidemiologiju preinvazivnih lezija vrata maternice, zauzima se stav o što poštenijim oblicima liječenja. Uzimajući u obzir znatnu mogućnost spontane regresije abnormalnog nalaza (CIN 1 do 60%, CIN 2 i CIN 3 zajedno prosječno 35%) preporuka je da se nakon biopsije ponovno napravi citološko-kolposkopska kontrola kroz 6-8 tjedana (7,40).

### **1.3.2. Preinvazivne promjene žljezdanog epitela vrata maternice**

Cervikalna glandularna intraepitelna neoplazija (CGIN) i adenokarcinom in situ (AIS) obuhvaćaju displastične promjene žljezdanog epitela vrata maternice. CGIN obuhvaća spektar promjena od blago promijenjenih cilindričnih stanica do izrazitijih abnormalnosti stanica, s jače uvećanim hiperkromatskim jezgrama. AIS obilježava nalaz endocervikalnih žljezda obloženih atipičnim cilindričnim epitelnim stanicama

koje citološki nalikuju zloćudnim, ali bez vidljive invazije te je u ovim lezijama bazalna membrana intaktna. Često su vidljive patološke mitoze (40). Većina lezija potječe iz zone transformacije vrata maternice, a zatim se protežu do cervikalnog kanala. Obično su kontinuirano povezane, ali mogu biti i multifokalne. Dijagnoza se postavlja biopsijom i/ ili endocervikalnom kiretažom (42).

CGIN najčešće se pojavljuje u dobi od 34-36 godina, dok se AIS najčešće pojavljuje u dobi od 35-46 godina (40). Infekcija HPV-om predstavlja značajnu etiopatogenetsku ulogu te HPV 16 i 18 najčešće uzrokuju AIS. Često je udružen s HSIL-om (11).

### **1.3.3. Preinvazivne lezije vrata maternice u trudnoći**

Trudnoća predstavlja priliku za probir za rak vrata maternice, a može biti i jedina u žena koje ne obavljaju redovite ginekološke preglede. U slučaju abnormalnog nalaza PAPA testa, preporuča se konzervativan pristup u slučaju odsutnosti malignih stanica te je poželjno obaviti HPV testiranje. U slučaju negativnog citološkog nalaza i pozitivnog HPV testa, preporuča se ponoviti oba testa 6 tjedana nakon poroda (43). Rizik za progresiju nalaza CIN 2 ili 3 u mikroinvazivni i invazivni karcinom je minimalna te je velika pospartalna regresija CIN promjena, što dodatno upućuje na opservaciju i konzervativan pristup promjenama (44). U pacijentica sa CIN-om bez drugih kontraindikacija, nema prepreka za vaginalan porod (43).

## **1.4. RAK VRATA MATERNICE**

### **1.4.1. Epidemiologija i etiologija raka vrata maternice**

Rak vrata maternice najčešći je ginekološki karcinom u svijetu i na četvrtom mjestu svih karcinoma u žena. Incidencija je veća u zemljama u razvoju tamo se bilježi oko 85% svih slučajeva ove bolesti godišnje te je u tim zemljama i veća smrtnost. U Republici Hrvatskoj čini oko trećine svih karcinoma ženskog spolnog sustava, odmah iza karcinoma endometrija i jajnika (1,40). Prema posljednjim dostupnim podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo incidencija raka vrata maternice u Republici Hrvatskoj 2021. godine iznosila je ukupno 13,33/ 100.000 te je oboljelo 268 žena. Najviša incidencija primjećena je u dobi od 45 do 49 godina i iznosila je 26,08/ 100.000 žena (45).

Istraživanja 90- ih godina 20. stoljeća dokazala su povezanost infekcije HPV-om i raka vrata maternice te se smatra da je infekcija HPV-om primarni uzrok ove bolesti. Čak 99,7% raka vrata maternice povezuje se s hrHPV-om (46). Od dosad identificiranih 15 tipova visokog onkogenog rizika, HPV 16 i HPV 18 daleko su najčešće izolirani i uzrokuju između 2/3 i 3/4 svih slučajeva invazivnog karcinoma vrata maternice. HPV 16 je češći nalaz u slučaju preinvazivnih promjena pločastog epitela i karcinoma pločastih stanica, a HPV 18 u slučaju preinvazivnih promjena žljezdanog epitela i karcinoma žljezdanih stanica (47,48).

Od preostalih faktora rizika navode se rano stupanje u seksualne odnose, veći broj seksualnih partnera, nezaštićeni spolni odnosi, aktivno i pasivno pušenje, paritet, imunodeficientna stanja, drugi infektivni agensi, dob, neobrazovanost i lošiji ekonomski status koji je povezan s neredovitim probirom. Razlika u incidenciji i preživljenju u zemljama u razvoju u odnosu na ostatak svijeta ističe koliko je važan dugoročan probir (1, 43).

#### **1.4.2. Patogeneza i patologija**

Lokalno širenje raka vrata maternice može biti egzofitično ukoliko je rak na egzocerviksu, ili endofitično ukoliko je u cervikalnom kanalu (1). Tumorske stanice metastaziraju u parametrije preko parametrijskih limfnih prostora. Širenje tumora slijedi limfnu drenažu vrata maternice. To uključuje primarno regionalne limfne čvorove, tzv. prvu barijeru. Njih čine parametrealni, opturatorni, presakralni i limfni čvorovi uz unutarnju ilijakalnu arteriju. Drugu barijeru čine limfni čvorovi uz zajedničku ilijačnu arteriju, preponski i paraaortalni limfni čvorovi. Uz limfogeno širenje, mogu se naći i hematogene metastaze, uglavnom u plućima i mozgu (40).

Karcinom vrata maternice djelimo u tri skupine: planocelularni karcinom, adenokarcinom i ostali epitelni tumori u koje spadaju adenoskvamozni karcinom, mukoepidermoidni karcinom, adenoid cistični karcinom, adenoid bazalni karcinom, tipični karcinoid, atipični karcinoid i sitnostanični karcinom (5). Planocelularni karcinom čini 75%, a adenokarcinom 20-25% svih karcinoma vrata maternice. Ostali tipovi su rijetki (1).

#### **1.4.3. Planocelularni karcinom vrata maternice ( lat. *carcinoma planocellulare cervicis uteri* )**

Invazivni karcinomi vrata maternice nastaju iz pojedinih teških prekanceroza ukoliko dođe do proboja bazalne membrane te se preko 98% ranih invazivnih karcinoma javlja u zoni transformacije (40). Histološki je najčešći uobičajeni tip koji varijabilno keratinizira (11). Kod gotovo svih možemo dokazati HPV infekciju, po učestalosti tipove 16, 18, 45, 58 (40).

#### **1.4.4. Adenokarcinom vrata maternice (lat. *adenocarcinoma cervicis uteri*)**

Adenokarcinomi vrata maternice nastaju od endocervikalnih cilindričnih stanica i čine do 25% svih karcinoma vrata maternice. Najčešći su mucinozni (57%) koje histološki dijelimo na endocervikalne, intestinalne, s minimalnom devijacijom i viloglandularni. Nalazimo još i endometrioidne (30%), klarocelularne (7%) i ostale tipove (6%) (1, 40).

#### **1.4.5. Klinička slika**

Raniji stadiji bolesti očituju se vodenastim, sukrvavim vaginalnim iscjedkom, a dio pacijentica s karcinomom vrata maternice nema simptoma (1). Uz iscjedak, pojavljuje se i abnormalno vaginalno krvarenje, često prisutno postkoitalno. Također, u žena koje nisu seksualno aktivne često su bez simptoma do kasnijih stadija bolesti. Pojavljuje se i bol u zdjelici te pritisak prema mokraćnom mjehuru ili crijevima, također u kasnijim stadijima (43). U nekih pacijentica pojavljuje se i dizurija, edem donjih udova i opstruktivska uropatija. Hematurija i krvarenje iz rektuma pojavljuju se u preterminalnoj fazi bolesti i obično su praćeni bljedilom, mršavljenjem i kaheksijom (40).

Kod pregleda, ipak većina pacijentica ima uredan opći fizikalni nalaz. Rana dijagnostika susreće se s izazovima poput asimptomatske prirode ranih stadija bolesti, primarnog sijela tumora u endocervikalnom kanalu ili ispod epitela egzocerviksa što otežava vizualizaciju na pregledu u spekulima te određenim brojem lažno negativnih rezultata PAPA testa (43).

#### **1.4.6. Stupnjevanje proširenosti bolesti**

Stupanj proširenosti bolesti određuje se primarno na osnovi klasifikacije TNM koja sadrži podatke o: veličini tumora, broju i statusu limfnih čvorova i udaljenim presadnicama. Stupnjevanje TNM određuje multidisciplinarni tim na osnovi kliničkih, radioloških i patohistoloških nalaza. Uz klasifikaciju TNM potrebno je navesti i klasifikaciju FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique) koja je 2018. godine revidirana i upotpunjena uključenjem radiološke obrade i patohistološkog nalaza (49,50).

Tablica 1. TNM i FIGO klasifikacija tumora vrata maternice (FIGO Cancer Report 2018)

TNM kategorije	FIGO stadiji	Kirurško- patološki nalazi
<b>TX</b>		Prisutnost primarnog tumora se ne može procijeniti
<b>T0</b>		Nema dokaza primarnog tumora
<b>Tis</b>		Ca <i>in situ</i> ( preinvazini karcinom)
<b>T1</b>	<b>I</b>	Invazivni rak vrata maternice ograničen na vrat maternice (potrebno je zanemariti širenje na tijelo maternice)
T1a	IA	Invazivni karcinom dijagnosticiran mikroskopski s invazijom strome u dubini <5 mm
T1a1	IA1	Invazija strome <3 mm u dubini
T1a2	IA2	Invazija strome ≥3 mm i <5 mm u dubini
T1b	IB	Invazivni karcinom s dubinom invazije strome ≥5mm
T1b1	IB1	Invazivni karcinom s dubinom invazije strome ≥5 mm, <2 cm u najvećoj protežnosti
T1b2	IB2	Invazivni karcinom ≥2 cm i <4 cm u najvećoj protežnosti
T1b3	IB3	Invazivni karcinom ≥4 cm u najvećoj protežnosti
<b>T2</b>	<b>II</b>	Tumor vrata maternice koji se širi izvan maternice, ali ne do zidova zdjelice ili u donju trećinu rodnice
T2a	IIA	Tumor se širi na gornje dvije trećine rodnice bez infiltracije parametrija
T2a1	IIA1	Invazivni karcinom <4 cm u najvećoj protežnosti
T2a2	IIA2	Klinički vidljiva lezija ≥4 cm u najvećoj protežnosti
T2b	IIB	Tumor se širi na parametrije, ali ne do zidova zdjelice
<b>T3</b>	<b>III</b>	Tumor vrata maternice širi se do zidova zdjelice i/ ili u donju trećinu rodnice, i/ ili uzrokuje hidronefrozu ili zatajenje bubrega i/ ili zahvaća zdjelične i/ ili paraaortalne limfne čvorove
T3a	IIIA	Tumor se širi na donju trećinu rodnice, ali ne do zidova zdjelice
T3b	IIIB	Tumor se širi do zidova zdjelice i/ ili uzrokuje hidronefrozu i/ ili zatajenje bubrega ( osim ako je uzrok neke druge prirode)
T3c	IIIC	Zahvaćenost zdjeličnih i/ ili paraaortalnih limfnih čvorova nevezano za veličinu tumora i proširenost
T3c1	IIIC1	Zahvaćenost samo zdjeličnih limfnih čvorova
T3c2	IIIC2	Zahvaćenost paraaortalnih limfnih čvorova
<b>T4</b>	<b>IV</b>	Tumor se širi izvan zdjelice ili zahvaća sluznicu mokraćnog mjehura i/ ili rektuma
T4a	IVA	Širenje u susjedne organe
T4b	IVB	Širenje u udaljene organe

#### 1.4.7. Rak vrata maternice u trudnoći

Trudnoća komplicirana rakom vrata maternice odnosi se na rak vrata maternice dijagnosticiran tijekom trenutne trudnoće, kao i na slučajeve dijagnosticirane 6-12 mjeseci nakon poroda (51). U posljednjem desetljeću zabilježena je povećana incidencija raka vrata maternice dijagnosticiranih tijekom trudnoće i postpartalnog razdoblja, što se povezuje sa rastućom dobi prvorotkinja i općenito rastućom incidencijom maligniteta (52). Učestalost se procjenjuje na 1 do 10 na 10.000 trudnoća, no unatoč malom broju slučajeva, radi se o drugoj najčešće dijagnosticiranoj neoplaziji u trudnoći i postpartalnom razdoblju (53).

Simptomi trudnoće mogu maskirati simptome karcinoma te navesti pacijenticu da odgodi posjet liječniku ili liječnika odvratiti od potrebne obrade, što može rezultirati višim stadijima karcinoma dijagnosticiranih tijekom trudnoće. S druge strane, trudnoća pruža priliku za uzimanje PAPA brisa u pacijentica koje nemaju rutinske ginekološke preglede (54). Kliničke manifestacije ovise o stadiju tumora. Trudnoća s ranim rakom vrata maternice uglavnom nema očitih kliničkih simptoma. Međutim, kod nekoliko simptomatskih pacijentica uglavnom se javlja vaginalni iscjedak s neugodnim mirisom, gnojni ili krvavi sekreti te nepravilno vaginalno krvarenje. Trudnoća s kasnim rakom vrata maternice uglavnom pokazuje bol uzrokovanu tumorima ili kroničnu anemiju uzrokovanu dugotrajnim nepravilnim vaginalnim krvarenjem. Zbog činjenice da su takve pacijentice trudne ili su u postpartalnom razdoblju, iako navedeni simptomi se mogu zamijeniti s drugim bolestima tijekom trudnoće ili simptomima puerperija. Stoga, kod trudnica i postpartalnih pacijentica s vaginalnim krvarenjem, treba biti vrlo oprezan, te po potrebi provesti ginekološki pregled i probir citologije eksfolijacije vrata maternice (51).



## **1.5. DIJAGNOSTIKA BOLESTI VRATA MATERNICE**

### **1.5.1. Anamneza i fizikalni pregled**

Ginekološki pregled pacijentice potrebno je započeti pažljivo uzetom anamnezom. Ona u velikoj mjeri olakšava postavljanje dijagnoze. Potrebno je uzeti socijalnu i kiruršku anamnezu zajedno s informacijama o opstetrličkim i ginekološkim zbivanjima. Važne su informacije o dosadašnjim bolestima, sadašnjim tegobama, trenutnoj i prijašnjoj upotrebi kontraceptiva, rezultatima prijašnjih testiranja na SPB, probiru na rak vrata maternice, menstruacijskom ciklusu i spolnom životu pacijentice. Opstetrlička anamneza obuhvaća podatke o prethodnim trudnoćama, njihovim ishodima i komplikacijama te pobačajima. Potrebno je steći dojam o općem stanju pacijentice. (1, 7).

Fizikalni pregled sastoji se od pregleda u spekulima, bimanualnog i rektovaginalog pregleda. Za početak potrebno je pregledati vanjski izgled spolnih organa i perineuma. Potom se u rodnicu uvede spekulum i pregleda se stijenka rodnice i prikaže ekstocerviks. Bimanualan pregled izvodi se u svrhu palpacije vrata maternice i maternice, određivanja njenog položaja (anteverzija ili retroverzija), veličine, površine i pokretljivosti te odnosa vrata prema tijelu (fleksija). Potrebno je i palpirati adneксе (7). Pregled može biti dopunjen i rektovaginalnim pregledom, na indikacije poput boli u zdjelici, otkrivenoj zdjeličnoj tvorbi ili ako je nalaz u maloj zdjelici nejasan (1,7).

### **1.5.2. Citologija i HPV dijagnostika**

Cervikalni citološki probir jedan je od velikih uspjeha moderne medicine (1). Papanicolau (PAPA) test koji je otkrio i uveo George Papanicolau, 1945. godine uveden je kao metoda ranog otkrivanja preinvazivnih i invazivnih lezija širom svijeta ((55)). Primarni cilj PAPA testa je rana detekcija razvoja invazivnog karcinoma vrata maternice otkrivanjem preinvazivnih lezija. S obzirom da su rane faze bolesti obično asimptomatske, ova metoda pruža pronalazak promjena u asimptomatskih žena (43). Uzimanje uzorka iz transformacijske zone SKG-a osnova je za osjetljivost PAPA testa. Koristi se špatula, četkica i endocervikalna četkica. Preparat se po konvencionalnoj metodi priprema razmazivanjem prikupljenih stanica izravno na stakalce instrumentom

kojim je uzorak uzet te se fiksira gornjim stakalcem. Preparat se može pripremiti i metodom tekućinske citologije, koja uključuje prijenos prikupljenih stanica s instrumenta u tekuću transportnu podlogu koja se zatim kasnije obrađuje i prenosi na stakalca. Idealno je da se obrisak za PAPA test uzima između menstrualnih krvarenja (1). Hrvatsko društvo za kliničku citologiju Hrvatskoga liječničkog zbora preporučuje korištenje obrasca citološkog nalaza vrata maternice „Zagreb 2016“ nastalog prema modifikaciji Bethesda klasifikacije iz 2014. godine (56).

Dijagnostika visokorizičnih tipova HPV virusa važna je komplementarna molekularna metoda citologiji. Danas za dijagnostiku infekcije HPV-om koriste metode hibridizacije i PCR (43).

### **1.5.3. Kolposkopija**

Kolposkopija je medicinski postupak koji koristi kolposkop, instrument dizajniran 1925. godine od strane njemačkog liječnika Hansa Hinselmanna. Kolposkopska dijagnostika koristeći različita osvjetljenja, povećanja te otopine omogućava uočavanje promjena na vratu maternice, rodnici, stidnici i anusu (11). Mnoge premaligne i maligne lezije imaju određene karakteristike koje se mogu vidjeti takvim pregledom koji omogućuje kvalificiranom liječniku razlikovati uredan od abnormalnog nalaza (57).

Cilj je omogućiti uvećan pogled na donji genitalni trakt, indetificirati SKG, odrediti tip TZ prema cervikalnom kanalu, potvrditi ili opvrgnuti citološku dijagnozu, klasificirati stupanj suspektne lezije (11) te ovisno o pravilima struke usmjeriti histološku potvrdu koja je zlatni standard procesa dijagnostike premalignih i malignih lezija vrata maternice i drugih dijelova donjeg genitalnog trakta žene. Uz dijagnostiku, kolposkopija je važna metoda praćenja uspjeha liječenja (2).

Osjetljivost citologije u otkrivanju intraepitelnih lezija visokog stupnja kreće se od 36-47%, a kolposkopije između 62-72%, dok kombinacijom citologije i kolposkopije osjetljivost za HSIL raste na 70-80% (58). Kolposkopija ima najveću preciznost u dijagnostici preinvazivnih HSIL lezija u usporedbi s otkrivanjem LSIL lezija. Zato se kolposkopija uz uzimanje biopsije smatra zlatnim standardom u dijagnosticiranju prekanceroznih stanja (59). Indikacije za kolposkopiju uključuju suspektan klinički nalaz vrata maternice, abnormalni nalaz PAPA testa, pozitivan rezultat testiranja na HPV i pozitivan nalaz dvojnog bojenja markera P16/K1 67 DUAL STAINED CITO test (55).

#### 1.5.3.1. Klasifikacija kolposkopskog nalaza

Nakon pregleda, promjenu je potrebno prema smjernicama Hrvatskog društva za ginekološku onkologiju (HDGO) i kolposkopskoj klasifikaciji Rio de Janeiro 2011 (11), interpretirati putem Kolposkopskog obrasca koji sadrži tri varijable. Prva varijabla određuje adekvatnost/ neadekvatnost rezultata, potom druga opisuje vidljivost SKG-a i treća podrazumijeva određivanje tipa transformacijske zone.

TZ dijeli se na tri tipa. Tip 1 i tip 2 uključuju TZ vidljivu u cijelosti, ali razlika između njih može biti važna, uglavnom za planiranje liječenja. Tip 3 je TZ gdje SKG nije vidljiva (11).

#### 1.5.4. Radiološka dijagnostika

U dijagnostici, stupnjevanju, liječenju i praćenju uspjeha liječenja preinvazivnih i invazivnih promjena vrata maternice važna komponenta je i radiološka dijagnostika. Ona obuhvaća pregled ultrazvukom, CT, PET/ CT i MR dijagnostiku (1).

#### 1.5.5. Patohistološka analiza (PHD)

Biopsija cerviksa je ključan dijagnostički alat za otkrivanje i potvrdu dijagnoze preinvazivne ili invazivne promjene vrata maternice. Uključuje uzimanje malog uzorka tkiva iz vrata maternice kako bi se patohistološki ispitale abnormalnosti.

Kliještima za biopsiju vrata maternice izvodi se biopsija egzocerviksa, dok se za biopsiju endocervikalnog kanala koristi žličica (kohlea) kojom se radi endocervikalna kiretaža (1).

#### 1.5.5.1. Imunohistokemija

U dijagnostici lezija vrata maternice kao pomoćno sredstvo mogu se rabiti i imunohistokemijska bojenja p16<sup>ink</sup> i proliferacijski indeks Ki67. Oni mogu pridonijeti u razlikovanju intraepitelnih lezija od drugih mogućih pojava i olakšati određivanje stupnja lezije.

LSIL promjene imaju nizak proliferacijski indeks Ki67, dok je p16<sup>ink</sup> karakteristično negativan. Kod HSIL promjena p16<sup>ink</sup> je pozitivan, a Ki67 je visok, tipično veći od 50%, a ta visina pozitivnosti uz pozitivan p16 može uputiti na CIN 2 ili CIN 3 (11).

## 1.6. PREVENCIJA I RANO OTKRIVANJE RAKA VRATA MATERNICE

### 1.6.1. Prevencija

Prevencija raka vrata maternice obuhvaća primarnu, sekundarnu i tercijarnu prevenciju. Primarna prevencija temelji se na javnozdravstvenom prosvjećivanju i cijepljenju protiv HPV-a. Rano otkrivanje raka vrata maternice je temelj sekundarne prevencije, dok se tercijarna prevencija obuhvaća smanjenje ili kontrolu bolesti i simptoma, zaustavljanje progresije bolesti i palijativnu skrb pacijentica.

#### 1.6.1.1. Cijepljenje protiv HPV-a

Cijepljenje protiv HPV infekcije smatra se primarnom i najučinkovitijom metodom prevencije infekcije i razvoja preinvazivnih i invazivnih promjena (19). U Republici Hrvatskoj prema *Preporukama Hrvatskog društva za školsku i sveučilišnu medicinu HLZ o organizaciji cijepljenja protiv HPV infekcije* od siječnja 2023. godine preporučuje se besplatno cijepljenje protiv infekcije HPV-om za djevojčice i dječake koji pohađaju peti do osmi razred osnovne škole, a omogućeno je za individualni zahtjev za sve u dobi od 9 do 25 godina ovisno o raspoloživosti cjepiva (63). Cijepljenje se provodi cjepivom Gardasil 9 koje se primjenjuje u muškaraca i žena od 9 godina i starijih za zaštitu od bolesti uzrokovanih s devet tipova HPV-a: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58. Cjepivo je namijenjeno zaštititi od preinvazivnih lezija i karcinoma vrata maternice, vulve, rodnice i anusa te genitalnih bradavica (64).

Uz cijepljenje, prevenciji infekcije pridonosi ograničenje broja spolnih partnera, odgađanje prvog spolnog odnosa za kasniju dob i dosljedna uporaba mehaničke zaštite (19).

### 1.6.2. Probir

Cilj probira je rano otkrivanje preinvazivnih i ranih invazivnih lezija, što omogućava liječenje za sprječavanje progresije. Mogućnosti probira uključuju testiranje temeljeno na citologiji (PAPA test), testiranje na hrHPV, i kotestiranje (istodobno citološko i testiranje na hrHPV) (19). U Republici Hrvatskoj se za sada izvodi oportunistički probir, dok je u većini europskih zemalja probir organiziranog tipa u okviru nacionalnih preventivnih programa (55,60). Od ožujka 2023. godine u Republici Hrvatskoj se provodi prva faza reorganiziranog Nacionalnog preventivnog programa ranog otkrivanja raka vrata maternice u Virovitičko-podravskoj županiji (61).

Prema preporukama Europske federacije za kolposkopiju (EFC) izdane su Europske smjernice za probir raka vrata maternice (62), koje uključuju podjelu pacijentica prema dobi i postupku probira:

1. skupina (od 20 do 29 godina) = u ovoj dobnoj skupini preporučuje se kao primarni test probira učiniti PAPA test
2. skupina (od 30 do 34 godine) = preporučuje se kotestiranje; PAPA test i testiranje na HPV
3. skupina (od 35 do 64 godine) = u ovoj dobnoj skupini primarni test može biti samo testiranje na HPV, uz naglasak da se u slučaju genotipizacije i pozitivnog nalaza na HPV 16 i 18 preporučuje učiniti PAPA test

Ovisno o nalazu jedne ili više metoda probira, odlučuje se prvenstveno o kolposkopskom pregledu. Rezultat kolposkopskog nalaza određuje daljnji postupak liječenja, nadzora ili uvođenja drugih dijagnostičkih metoda u probiru i ranom otkrivanju premalignih i ranih malignih promjena vrata maternice. Dijagnostičke metode koje koristimo u probiru potrebno je racionalno koristiti, pri čemu je kolposkopija metoda izbora u mnogim smjerovima daljnje dijagnostike ili kontroliranja lezija vrata maternice (55).

## **1.7. LIJEČENJE PREINVAZIVNIH I INVAZIVNIH PROMJENA VRATA MATERNICE**

### **1.7.1. Liječenje preinvazivnih promjena vrata maternice**

S obzirom na prosječnu dob dijagnosticiranja CIN promjene, važno je procijeniti koja je metoda postupanja ujedno učinkovita i sigurna za pacijenticu. Zauzima se stav o poštenijim metodama liječenja uzimajući u obzir znatnu mogućnost spontane regresije abnormalnog nalaza (2). Izbor liječenja ovisi o citološkom, koloskopskom te patohistološkom nalazu. Dodatni čimbenici koji utječu na izbor terapije su dob, paritet, veličina i težina lezija, oblik vrata maternice i dotadašnje liječenje CIN-a (1).

Osnovna podjela liječenja je liječenje destruktivskim i ekscizijskim metodama. U višim stupnjevima lezija najčešće se preporučuju ekscizijske metode, zbog prednosti postavljanja patohistološke potvrde dijagnoze kao i procjene ranog uspjeha liječenja.

Destruktivskim metodama se uništava tkivo do dubine za koju se pretpostavlja da je dostatna za potpuno uništenje epitelne i žljezdane promjene na vratu maternice. To su krioterapija, laservaporizacija i elektrokauterizacija. Važan nedostatak ovih metoda jest izostanak patohistološke potvrde dijagnoze.

Ekscizijskim metodama izrezuju se kolposkopom vidljive promjene. Dijelimo ih na eksciziju transformacijske zone cerviksa velikom petljom (LLETZ), konizaciju hladnim nožem (CKC) i laser konizaciju.

### **1.7.2. Liječenje invazivnih promjena vrata maternice**

Način liječenja karcinoma vrata maternice ovisi o FIGO stadiju bolesti, ali za pojedine pacijentice preporuke za liječenje variraju, ovisno o kliničkim okolnostima. Kirurške metode uključuju histerektomiju, konizaciju, radikalnu trahelektomiju te zdjeličnu limfadenektomiju u kombinaciji s navedenim zahvatima, ovisno o stadiju. Također, terapija pretežno stadija FIGO II i više uključuje i kemoradijacijske metode, palijativnu kemoterapiju ili radioterapiju (1).

### **1.7.3. Postupak liječenja u trudnoći**

U procjeni preinvazivnih promjena vrata maternice u trudnoći glavnu ulogu ima kolposkopija kojom se isključuje ili potvrđuje mogućnost invazivne bolesti, a s tim i potreba histološke verifikacije dijagnoze. S obzirom na visok rizik komplikacija poput krvarenja, u trudnoći se kolposkopijom prevenira prekomjerno dijagnosticiranje kod promjena koje nemaju invazivnu bolest. U slučaju invazivne bolesti vrata maternice u trudnoći, postupak liječenja ovisi o stupnju bolesti, trajanju trudnoće i željama pacijentice za očuvanje ili prekid trudnoće. Dijagnoza se potvrđuje histologijom i MR-om (51,53).

### **1.7.4. Ekscizijske metode liječenja vrata maternice**

Cilj ekscizijskih metoda je ukloniti stožasti komad tkiva vrata maternice zahvaćenog premalignim ili malignim promjenama kako bi se dobio materijal potreban za patohistološku analizu kojom se definira stupanj lezije radi daljnjeg praćenja ili liječenja.

#### **1.7.4.1. Ekscizija transformacijske zone cerviksa velikom petljom (LLETZ)**

LLETZ je često korištena terapijska opcija koja pruža pouzdan uzorak za patohistološku analizu uz prednosti konzervativnih destruktivnih tehnika u očuvanju tkiva vrata maternice (43). Koristi se u dijagnostičke i terapijske svrhe.

Zahvat se temelji na monopolarnoj niskovoltažnoj visokofrekventnoj izmjeničnoj struji kojom se izazove vaporizacija stanica duž linije reza. Miješanom strujom se istodobno postiže rezanje i koagulacija čime je postignuta hemostaza izvrsna. Na odstranjenom tkivu je moguća daljnja patohistološka procjena težine lezije i stanja rubova (40).

##### **1.7.4.1.1. Indikacije i kontraindikacije za LLETZ zahvat**

Kao indikacije za LLETZ zahvat navode se: svi stupnjevi CIN-a dokazani biopsijom, SIL na citološkom nalazu s kolposkopski suspektim CIN-om, zadovoljavajuća kolposkopija bez znakova invazije.

Kontraindikacije za zahvat obuhvaćaju pozitivan nalaz endocervikalne kiretaže, promjenu kojoj se endocervikalna granica ne vidi kolposkopski, klinički vidljiv invazivni karcinom vrata maternice, poremećaj koagulacije krvi, trudnoću, teški cervicitis,



razdoblje babinja i prva 3 mjeseca postpartalno, intrauterinu izloženost dietilbestrolu (DES) i nejasne cervikalne abnormalnosti (40).

#### 1.7.4.1.2. Komplikacije LLETZ zahvata

Najčešće komplikacije LLETZ zahvata obuhvaćaju krvarenje, cervikalne stenoze, hematometru, bol, infekcije, probleme kod spolnih odnosa, nemogućnost interpretacije rubova konusa radi termokoagulacijske nekroze, invazivnu bolest nakon zahvata, „neuspjeh“ potpunog odstranjenja lezije u prvome aktu i relativni rizik za prijevremeni porod ili pobačaj.

Stope komplikacija su minimalne. Stopa intraoperativnog krvarenja iznosi 0-2%, postoperativnog krvarenja 0-5-5% te cervikalne stenoze 0-1%. Još je nedovoljan broj studija koje bi ukazale na nepobitan učinak LLETZ-a na fertilitnost tako da se ipak u svakodnevnoj praksi ne preporučuje koristiti LLETZ rutinski kao metodu „prvog posjeta“ (eng. first visit – see and treat), odnosno prvi korak u dijagnostičkoj obradi abnormalnosti. (7,40).

Studije potvrđuju visoku stopu izlječenja koja se postiže LLETZ-om i koja se kreće oko 90-97% (43).

#### 1.7.4.2. Konizacija hladnim nožem (CKC)

Ekscizijska konizacija skalpelom, poznata pod nazovim konizacija hladnim nožem (CKC), bila je standardan pristup liječenju citoloških abnormalnosti vrata maternice. Uz sve korištenije i popularnije tehnike poput LLETZ-a, krioterapije i ablacije, CKC i dalje ostaje važna terapijska opcija. Metoda u jednom aktu objedinjuje i dijagnostiku i terapiju (43).

CKC podrazumijeva odstranjenje čitave lezije, TZ i barem trećine cervikalnog kanala. Prednosti ove ekscizijske metode u odnosu na druge su šira primjena, mogućnost odstranjenja promjena koje su dublje u endocerviksu, veći volumen preparata te je CKC bolji izbor kod žena starije dobi.

#### 1.7.4.2.1. Indikacije i kontraindikacije za CKC

Indikacije za CKC su lezija i/ ili TZ koja se širi u cervikalni kanal te se ne može vidjeti kolposkopskim pregledom, ukoliko kolposkopski nema vidljivih abnormalnosti u području vrata maternice i rodnice, ali ponovljeni PAPA test ukazuje na neoplaziju, citološki nalaz koji ukazuje na jaču promjenu nego što se doima na temelju kolposkopskog nalaza i ciljane biopsije, svaka sumnja na mikroinvazivnu bolest bilo na osnovi citološkog, kolposkopskog nalaza ili ciljane biopsije, citologija koja ukazuje na atipiju cilindričnog epitela uključujući CGIN ili adenokarcinom in situ (AIS) i pozitivan nalaz endocervikalne kiretaže (40).

Kontraindikacije za CKC uključuju teški cervicitis, upalnu bolest zdjelice i patologije zgrušavanja krvi. Trudnoća je relativna kontraindikacija i treba je uzeti u obzir samo kada postoji jaka sumnja na invazivni karcinom. Konizaciju tijekom trudnoće smije provoditi samo iskusan kliničar zbog povećanog rizika od gubitka krvi i komplikacija u trudnoći (65).

#### 1.7.4.2.2. Komplikacije CKC

Od komplikacija konizacije hladnim nožem intraoperativno krvarenje se javlja u oko 6% slučajeva, postoperacijsko u 6-8%, cervikalna stenoza do 17%, infertilitet u oko 4%, komplikacije u trudnoći u 1% slučajeva (40). Također, u ovih pacijentica postoje ograničenja u citološkom i kolposkopskom praćenju nakon liječenja preinvazivne bolesti vrata maternice, što može otežavati postavljanje dijagnoze povratka bolesti. Stenoza se može liječiti dilatacijom cervikalnog, a stanje se može i spontano poboljšati nakon vaginalnog porođaja. Većina studija pokazuje da je postupak CKC povezan s većim rizikom prijevremenog porođaja i intraamnijske infekcije od LLETZ- a zbog veće dubine ekscizije vrata maternice (12,66).

Studije pokazuju da je stopa izlječenja CIN-a konizacijom 95-98% (43). S obzirom na veću stopu komplikacija, potrebno je individualizirati rizike i prednosti korištenja ove metode u odnosu na druge dostupne terapijske opcije.

## 2. HIPOTEZA

Hipoteze istraživanja su:

1. Udio prijevremenih poroda veći je u skupini ispitanica koje su prije trudnoće podvrgnute kirurškom zahvatu (LLETZ ili CKC) u usporedbi sa skupinom ispitanica koje nisu podvrgnute navedenim zahvatima.
2. U skupini ispitanica koje su podvrgnute kirurškom zahvatu na vratu maternice, udio prijevremenih poroda je veći kod ispitanica koje su imale CKC u usporedbi s onima koje su imale LLETZ.
3. Udio carskog reza veći je u skupini ispitanica koje su prije trudnoće podvrgnute kirurškom zahvatu (LLETZ ili CKC) u usporedbi sa skupinom ispitanica koje nisu podvrgnute navedenim zahvatima.
4. U skupini ispitanica koje su podvrgnute kirurškom zahvatu na vratu maternice, udio carskog reza je veći kod ispitanica koje su imale CKC u usporedbi s onima koje su imale LLETZ.

### 3. CILJEVI RADA

1. Identificirati ispitanice koje su prije trudnoće bile podvrgnute ekciziji transformacijske zone cerviksa velikom petljom (LLETZ) ili konizaciji hladnim nožem (CKC) i prikupiti podatke o kontrolnoj skupini ispitanica koje nisu imale takve zahvate.
2. Evidentirati ključne demografske i medicinske podatke (dob, paritet, patohistološki nalaz (PHD) promjene)
3. Prikupiti podatke o gestacijskoj dobi pri porodu za obje skupine i kvantificirati i usporediti učestalost prijevremenih poroda između ispitanica koje su imale LLETZ ili CKC i kontrolne skupine.
4. Analizirati razliku u učestalosti prijevremenih poroda između ispitanica koje su imale LLETZ zahvat i onih koje su imale CKC.
5. Prikupiti podatke o načinu dovršenja poroda (carski rez ili vaginalni porođaj) za ispitanice koje su imale LLETZ ili CKC te prikupiti iste podatke za kontrolnu skupinu ispitanica koje nisu imale takve zahvate.
6. Usporediti učestalost carskih rezova između ispitanica koje su imale LLETZ ili CKC i onih koje nisu.
7. Analizirati razliku učestalosti carskih rezova između ispitanica koje su imale LLETZ zahvat i onih koje su imale CKC.
8. Provesti detaljnu statističku analizu za utvrđivanje statistički značajnih razlika između skupina i izračunati omjere izgleda (OR) za prijevremeni porod i carski rez.

## 4. MATERIJALI I METODE

Istraživanje je provedeno na Zavodu za porodništvo Klinike za ženske bolesti i porodništvo Kliničkog bolničkog centra Sestre Milosrdnice (KBCSM). U istraživanje su uključene sve rodilje koje su imale kirurški zahvat na vratu maternice (ekcizija transformacijske zone cerviksa velikom petljom, LLETZ ili konizacija hladnim nožem, CKC) u trogodišnjem razdoblju (2021.-2023.).

Za potrebe istraživanja retrospektivno su prikupljeni i analizirani podatci iz Rađaonskog protokola te medicinske dokumentacije u elektroničkoj bazi podataka (Bolnički informacijski sustav, BIS), Klinike za ginekologiju i porodništvo KBCSM. Istraživanje je odobreno od Etičkog povjerenstva KBCSM (klasa: 003-06/24-03/031, broj: 251-29-11/3-24-05.)

Kriteriji uključenja: sve rodilje koje su u ispitivanom razdoblju od siječnja 2021. do prosinca 2023. rodile na Zavodu za porodništvo KBCSM te su bile podvrgnute kirurškom zahvatu LLETZ ili CKC

Kriteriji isključenja: višeplođove trudnoće i nepotpuna medicinska dokumentacija

Istraživane varijable obilježja pacijentica su:

1. Podatci o pacijenticama (demografski podaci, dob pacijentice, paritet, PHD nalaz promjene)
2. Medicinski podatci ( vrsta kirurškog zahvata (LLETZ ili CKC))
3. Perinatalni ishodi ( trajanje trudnoće, način dovršenja poroda)

U kategoriji trajanja trudnoće ispitanice su po gestacijskoj dobi pri porodu podijeljene na skupinu sa prijevremenim porodom i skupinu sa terminskim porodom. Dob trudnoće je prikazana u navršenim tjednima po kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije koji definiraju prijevremeni porod kao svršetak trudnoće prije navršenih 37 tjedana (76). Paritet majki podijeljen je na prvoročke i višeročke ( 2 ili više poroda).

## Statističke metode

Dobiveni rezultati pohranjeni su u MS Excel bazu podataka. Za statističku obradu prikupljenih podataka korišten je R Studio inačica 2.8.2. (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Provjera distribucije podataka provedena je Shapiro-Wilk testom.

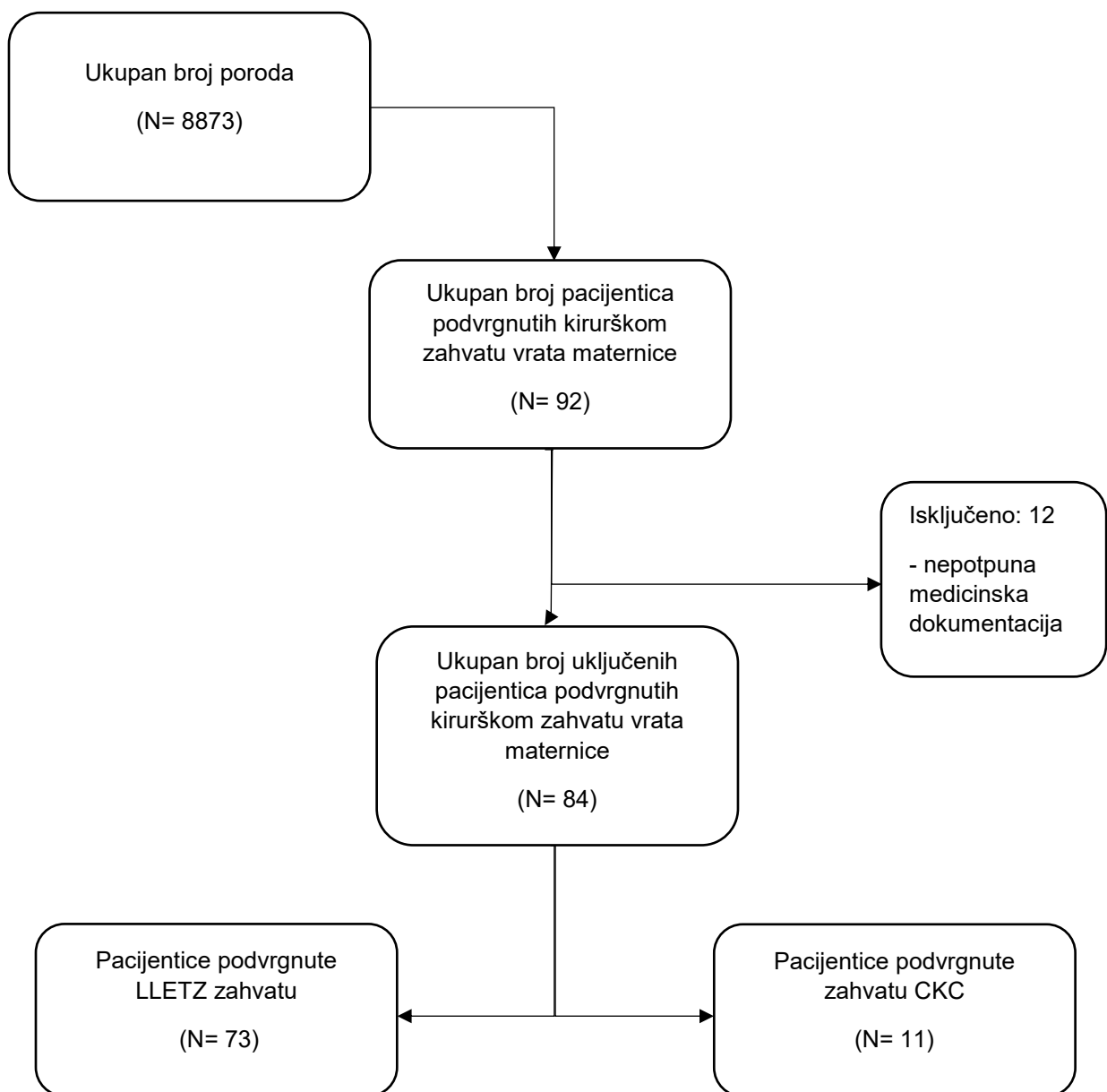
Podaci su zapisani u obliku kontingencijske tablice gdje stupci predstavljaju vrstu zahvata, a redci prijevremenost/ pravovremenost poroda. Kako bi se testirala neovisnost varijabli zahvata i prijevremenosti/ pravovremenosti poroda, korišten je Hi-kvadrat test ( $\chi^2$  test). Za vrijednosti u kontingencijskoj tablici manje od 10, korišten je Fisherov egzaktni test, u svrhu preciznijih rezultata. Isti postupak primijenjen je za provjeru neovisnosti između vrste zahvata ili izostanka zahvata i načina dovršenja poroda (carski rez ili vaginalni porod).

Nakon što je dokazana zavisnost varijabli, izračunat je omjer izgleda (OR) kako bi se procijenio utjecaj pojedinog zahvata na perinatalne ishode. U tu svrhu korišten je Paket `epitools` unutar R Studia.

Tijekom interpretacije dobivenih rezultata statistički značajnom se smatrala vrijednost  $p < 0.05$ .

## 5. REZULTATI

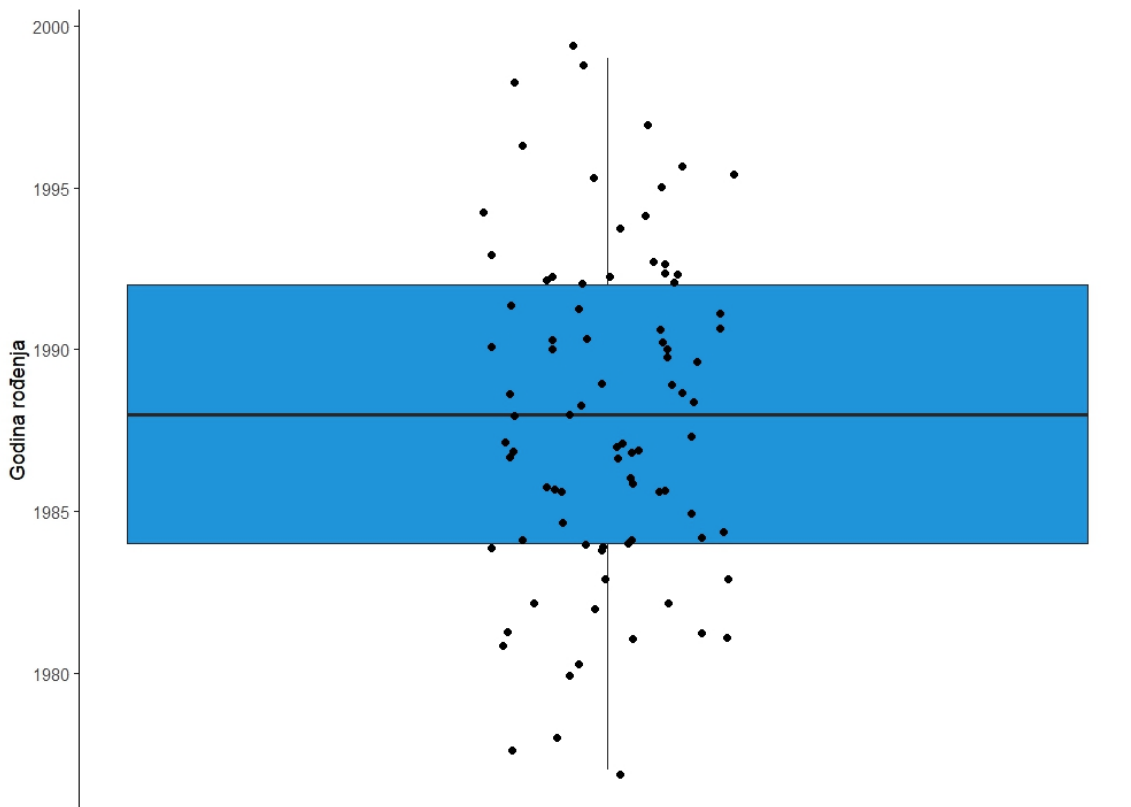
U razdoblju od siječnja 2021. godine do prosinca 2023. u Klinici za porode KBCSM ukupan broj poroda iznosi 8873. U istom razdoblju 92 pacijentice su prije trudnoće podvrgnute kirurškom zahvatu vrata maternice. Ukupan broj ispitanica uključenih u istraživanje nakon primjene kriterija isključenja, iznosi 84 pacijentice. Od 84 pacijentice sa zahvatom na vratu maternice, 73 je bilo povrgnuto LLETZ-u, dok je 11 bilo podvrgnuto CKC.



Slika 1. Dijagram toka ispitanika

## 5.1. Podaci po ispitanicama

Medijan dobi pacijentica iznosi 36 godina. Prosječna dob pacijentica je također 36 godina, što ukazuje na simetričnu distribuciju dobi oko te vrijednosti. Standardna devijacija (SD) iznosi 5.02966.



Slika 2. Boxplot godišta pacijentica



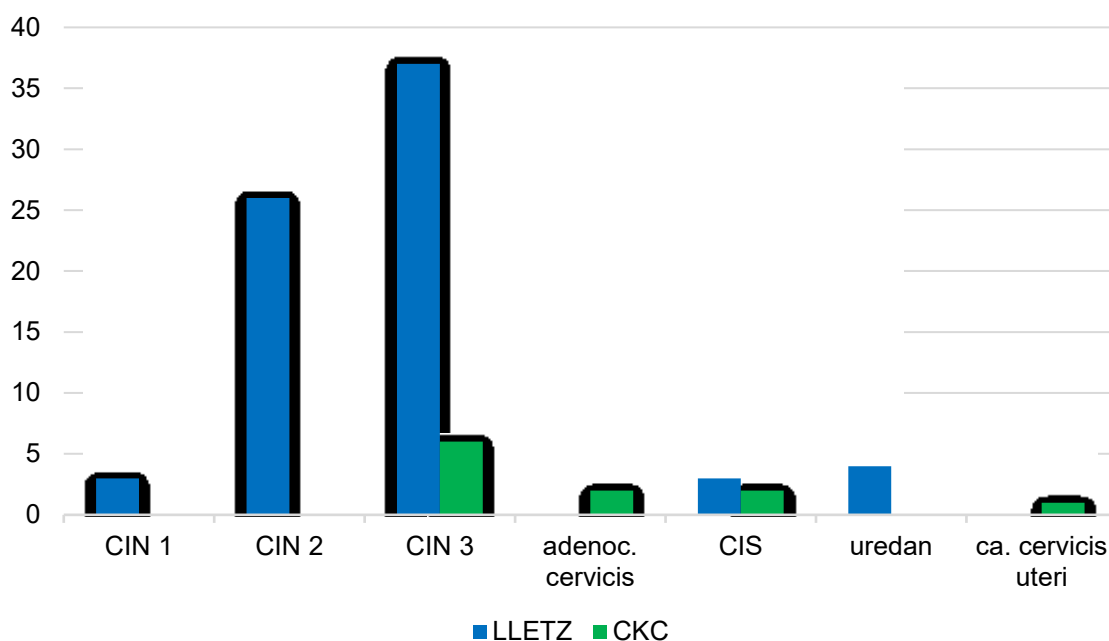
Tablica 2. Usporedba pariteta u LLETZ i CKC skupini

Paritet	LLETZ	CKC	* <i>p</i> vrijednost
prvorotke	31 (43%)	2 (18%)	0.24
višerotke	42 (57%)	9 (82%)	

\*  $\chi^2$  test

Tablica prikazuje usporedbu broja prvorotki i višerotki između dvije grupe pacijentica. *P* vrijednost od 0.24 sugerira da nema statistički značajne razlike u raspodjeli pariteta između ove dvije grupe.

Graf 1. Distribucija patohistoloških (PHD) nalaza među ispitanicama

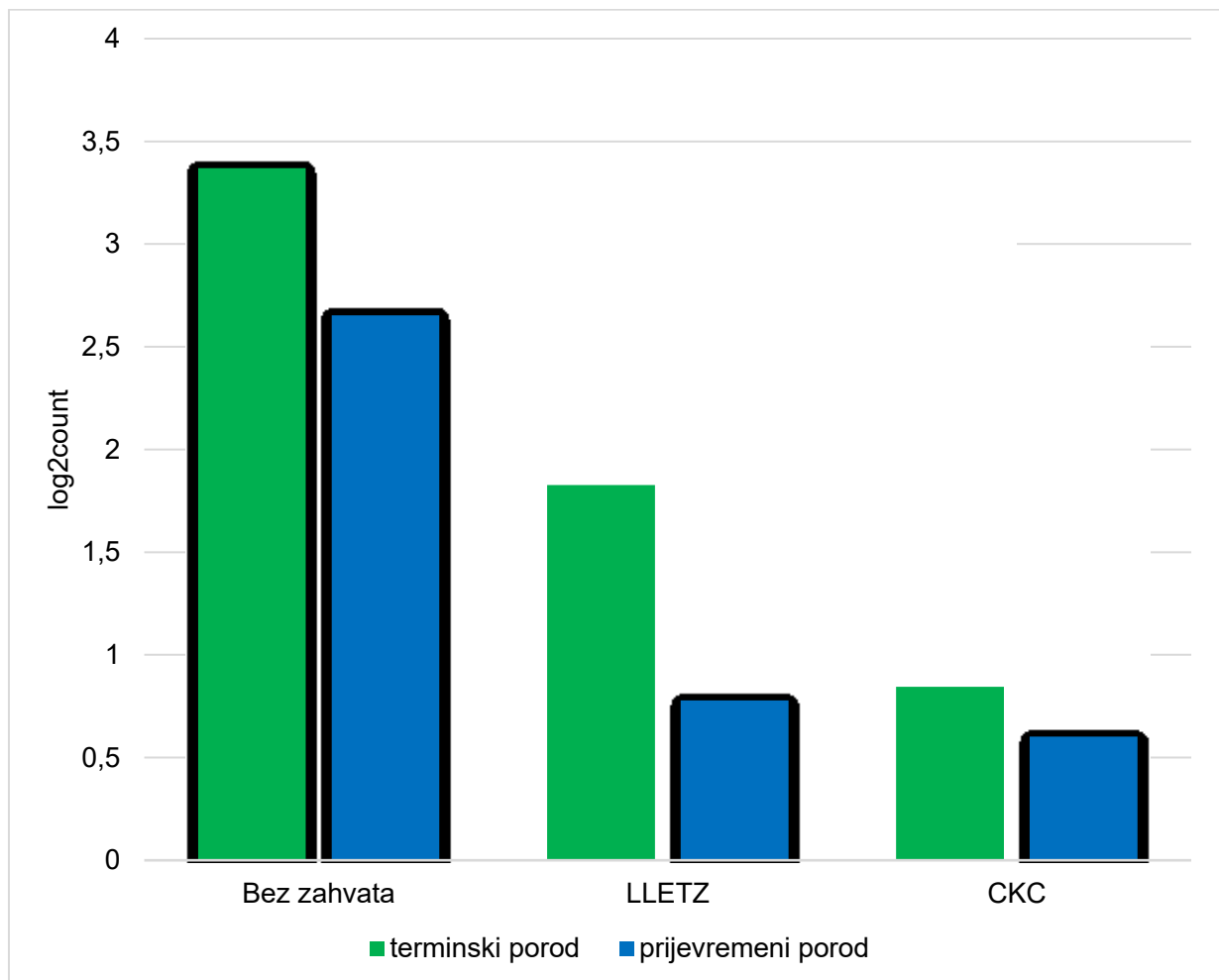


Graf 1 prikazuje distribuciju patohistoloških dijagnoza (PHD) među ispitanicama. Na horizontalnoj osi se nalaze dijagnoze, a na vertikalnoj osi broj ispitanica s određenom dijagnozom. U najvećem broju ispitanica dijagnosticiran je CIN 3 (N= 43, 51.14%), zatim slijedi CIN 2 (N= 26, 28.41%), dok su ostale dijagnoze zastupljene u manjem postotku.

## 5.2. Perinatalni ishodi

### 5.2.1. Gestacijska dob pri porodu

U skupini ispitanica koje nisu imale zahvat (N= 8789), terminski porod imalo je 8339 ispitanica, a prijevremeni porod 450 ispitanica. U skupini ispitanica koje su imale zahvat (N=84), u LLETZ skupini terminski porod je imalo 67, dok je prijevremeni porod imalo 6 ispitanica. U CKC skupini ispitanica, broj terminskih poroda je 7, dok su 4 ispitanice imale prijevremeni porod.



*Graf 2. Prikaz frekvencije pojavljivanja pravovremenih/ prijevremenih poroda kod pojedine skupine zahvata (Na y-osi prikazane su logaritamske vrijednosti frekvencija kako bi podatci bili vidljivije prikazani)*

Tablica 3. Gestacijska dob pri porodu u LLETZ i CKC skupini

Pravovremenost poroda	LLETZ	CKC	<i>p</i> vrijednost
terminski porod	67	7	*0.001499
prijevremeni porod	6	4	**0.001174

\*  $\chi^2$  test, \*\* Fisherov egzaktni test

Gledajući dobivene *p*-vrijednosti (<0.01), možemo zaključiti da postoji statistički značajna povezanost između promatranih varijabli.

#### 5.2.1.1. Utjecaj LLETZ-a na pravovremenost poroda

Tablica 4. Gestacijska dob pri porodu u skupini LLETZ skupini i u skupini bez zahvata

	Terminski porod	Prijevremeni porod	<i>p</i> vrijednost
Grupa bez zahvata	8339	450	NA
LLETZ skupina	67	6	*0.2326371 **0.2762765

\*  $\chi^2$  test, \*\* Fisherov egzaktni test

Obje *p*-vrijednosti za LLETZ grupu su veće od 0.05, što znači da ne možemo odbaciti nul hipotezu. To sugerira da nema statistički značajne razlike u pravovremenosti/prijevremenosti poroda između ispitanica koje su imale LLETZ zahvat i onih koje nisu imale zahvat.

Tablica 5. Omjer izgleda (OR) prijevremenog poroda za LLETZ skupinu

	<b>Omjer izgleda</b>	<b>95% CI</b>	<b>p vrijednost</b>
prijevremeni porod	1.67	0.65- 3.63	*0.2326371

\*  $\chi^2$  test

Na temelju prikazanih podataka i statističkih analiza (Tablica 4, Tablica 5), možemo zaključiti da iako LLETZ povećava omjer izgleda za prijevremeni porod (OR=1.67), rezultati nisu statistički značajni s obzirom na  $p$ -vrijednosti.

#### 5.2.1.2. Utjecaj CKC na pravovremenost poroda

Tablica 6. Gestacijska dob pri porodu u CKC skupini ispitanica i skupini bez zahvata

	<b>Terminski porod</b>	<b>Prijevremeni porod</b>	<b>p vrijednost</b>
Grupa bez zahvata	8339	450	NA
CKC skupina	7	4	*0.00000284538 **0.001725736

\*  $\chi^2$  test, \*\* Fisherov egzaktni test

Obje  $p$ -vrijednosti za konizacija grupu su znatno manje od 0.05, što znači da možemo zaključiti da postoji statistički značajna povezanost između promatranih varijabli.

Tablica 7. Omjer izgleda (OR) prijevremenog poroda za skupinu CKC

	<b>Omjer izgleda</b>	<b>95% CI</b>	<b>p vrijednost</b>
prijevremeni porod	10.76	2.70- 36.6	*0.00000284538

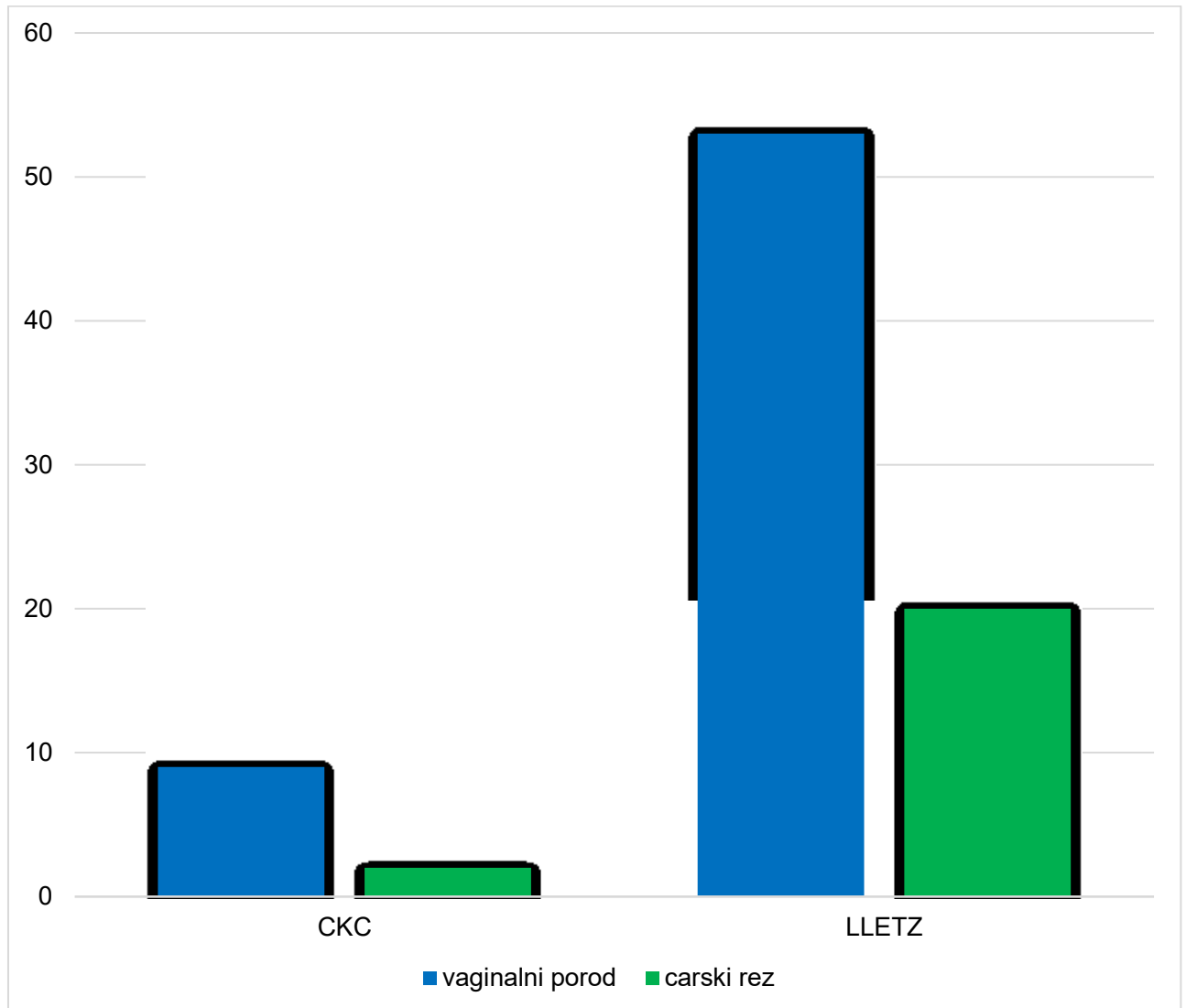
\*  $\chi^2$  test

Tablica 7. Omjer izgleda (OR) prijevremenog poroda za skupinu CKC

Na temelju prikazanih podataka i statističkih analiza (Tablica 6, Tablica 7), možemo zaključiti da CKC povećava omjer izgleda za prijevremeni porod (OR=10.76).

### 5.2.2. Način dovršenja poroda

U LLETZ skupini ispitanica, dovršenje poroda vaginalnim putem imalo je 53 ispitanice, dok je carski rez imalo 20 ispitanica. U skupini CKC, dovršenje poroda vaginalnim putem imalo je 9 ispitanica, dok su 2 ispitanice porod dovršile carskim rezom.



Graf 3. Prikaz frekvencije načina dovršenja poroda kod pojedine skupine zahvata

Tablica 8. Način dovršenja poroda u LLETZ i CKC skupini

	<b>LLETZ</b>	<b>CKC</b>	<b>p vrijednost</b>
vaginalni porod	53	9	*0.0004016161
carski rez	20	2	**0.0008618704

\*  $\chi^2$  test, \*\* Fisherov egzaktni test

Gledajući dobivene  $p$ -vrijednosti ( $<0.01$ ) možemo zaključiti da postoji statistički značajna povezanost između promatranih varijabli.

Tablica 9. Omjer izgleda (OR) dovršenja poroda carskim rezom za CKC skupinu

	<b>Omjer izgleda</b>	<b>95% CI</b>	<b>p vrijednost</b>
carski rez u skupini CKC	10.96	2.49-84.12	*0.0004016161

\*  $\chi^2$  test

Na temelju prikazanih podataka i statističkih analiza (Tablica 8, Tablica 9), možemo zaključiti da CKC povećava omjer izgleda za carski rez (OR=10.96).

### 5.2.2.1. Utjecaj LLETZ-a na način dovršenja poroda

Tablica 10. Utjecaj LLETZ-a na način dovršenja poroda

	vaginalni porod	carski rez	p vrijednost
skupina bez zahvata	6416	2373	NA
LLETZ skupina	53	20	*0.8955526 **0.9392599

\*  $\chi^2$  test, \*\* Fisherov egzaktni test

Obje p-vrijednosti za LLETZ grupu su veće od 0.05, što znači da ne možemo odbaciti nul hipotezu. To sugerira da nema statistički značajne razlike u izgledu za carski rez između ispitanica koje su imale LLETZ zahvat i onih koje nisu imale zahvat.

Tablica 11. Omjer izgleda (OR) dovršenja poroda carskim rezom za LLETZ skupinu

	Omjer izgleda	95% CI	p vrijednost
carski rez nakon LLETZ-a	1.03	0.60 i 1.69	*0.8955526

\*  $\chi^2$  test

Na temelju prikazanih podataka i statističkih analiza (Tablica 10, Tablica 11), možemo zaključiti da iako postoji vrlo blagi porast izgleda za carski rez u grupi ispitanica koje su prošle LLETZ zahvat u odnosu na kontrolnu grupu (bez zahvata), interval pouzdanosti uključuje 1 i p-vrijednosti su iznad 0.05, što znači da rezultati nisu statistički značajni.

### 5.2.2.2. Utjecaj CKC na način dovršenja poroda

Tablica 12. Utjecaj CKC na način dovršenja poroda

	<b>vaginalni porod</b>	<b>carski rez</b>	<b>p vrijednost</b>
skupina bez zahvata	6416	2373	NA
CKC skupina	2	9	*0.0000432413 **0.0002434426

\*  $\chi^2$  test, \*\* Fisherov egzaktni test

Gledajući dobivene p-vrijednosti ( $<0.01$ ) možemo zaključiti da postoji statistički značajna povezanost između promatranih varijabli.

Tablica 13. Omjer izgleda (OR) dovršenja poroda carskim rezom za CKC skupinu

	<b>Omjer izgleda</b>	<b>95% CI</b>	<b>p vrijednost</b>
carski rez nakon CKC-a	11.49	2.89 i 82.62	*0.0000432413

\*  $\chi^2$  test

Na temelju prikazanih podataka i statističkih analiza (Tablica 12, Tablica 13), možemo zaključiti da postoji veća šansa za dovršenje poroda carskim rezom nakon CKC. Omjer izgleda iznosi 11.49.



## 6. RASPRAVA

LLETZ i CKC, sigurne su i učinkovite metode liječenja preinvazivnih i invazivnih promjena vrata maternice. Obje metode imaju sličnu učinkovitost konizacije i nemaju razlike u recidivima, međutim njihov utjecaj na trudnoću i porod još uvijek je kontroverzan (67).

Iako je LLETZ manje invazivan zahvat u usporedbi s CKC, može imati određene komplikacije poput cervikalne insuficijencije, skraćivanja cerviksa, infekcija, krvarenja te ožiljaka na cerviksu koji mogu uzrokovati suženje cerviksa što otežava dilataciju cervikalnog kanala tijekom poroda. S druge strane, indikacije CKC su potrebe za većim konusima koji bi zahvatili lezije dublje i šire nego LLETZ omča. Uklanjanje većeg uzorka tkiva posljedično dovodi do već navedenih komplikacija, ali u većem postotku i težini (68). S obzirom da vezivno tkivo, glatki mišići, krvne žile i elastična vlakna koja čine vrat maternice igraju važnu ulogu u trudnoći i porođaju, smatra se da kirurški zahvat na vratu maternice ima utjecaj na povećanje stopa komplikacija trudnoće i porođaja (67,68).

Svrha ovog istraživanja bila je utvrditi utječe li liječenje preinvazivnih i ranih invazivnih malignih promjena vrata maternice mikroinvazivnim kirurškim metodama na ishode trudnoće. Provedena je retrospektivna analiza medicinske dokumentacije ispitanica koje su u razdoblju od siječnja 2021. do prosinca 2023. rodile na Zavodu za porodništvo KBCSM. U ispitivanom razdoblju od ukupnog broj poroda koji iznosi 8873, 92 ispitanice su prije trudnoće podvrgnute kirurškom zahvatu vrata maternice. Ukupan broj ispitanica uključenih u istraživanje nakon primjene kriterija isključenja, iznosi 84 pacijentice. Od 84 pacijentice sa zahvatom na vratu maternice, 73 (86.9%) pripada skupini LLETZ, dok je u skupini CKC bilo 11 (13.1%) ispitanica.

Analizirajući paritet utvrđeno je da je u LLETZ skupini prvorotki 43% (N= 31), dok je višerotki 57% (N= 42). U CKC skupini ispitanica 18% su prvorotke (N= 2), dok je 82% višerotki (N= 9). Usporedba pariteta između skupina LLETZ i CKC i dobivena p vrijedost (0.24) pokazuje da nema statistički značajne razlike u raspodjeli prvorotki i višerotki. Iako statistički značajna razlika nije pronađena, klinički je važno napomenuti da je veći postotak višerotki u CKC skupini (82%) u usporedbi s LLETZ skupinom (57%). Ovo može ukazivati na različite indikacije za zahvat ili razlike u populacijama

pacijentica koje su podvrgnute svakom zahvatu. Daljnja istraživanja s većim brojem ispitanica mogla bi dodatno razjasniti ove razlike i potencijalne kliničke implikacije.

Određivanjem distribucije PHD nalaza nakon zahvata među ispitanicama utvrđeno je da je ukupna najčešća dijagnosticirana lezija CIN 3, 51.14% (N=43 od 84). U skupini ispitanica koje su bile na LLETZ zahvatu (N=73), dijagnozu CIN 1 imalo je 4.11% (N=3), CIN 2 35.64% (N=26), CIN 3 50.68% (N=37), CIS 4.11% (N=3), a uredan nalaz imalo je 5.48% (N=4) ispitanica. U skupini ispitanica sa CKC zahvatom (N=11), dijagnozu CIN 3 imalo je 54.55% (N=6), adenokarcinom vrata maternice 18.18% (N=2), CIS 18.18% (N=2), a planocelularni karcinom vrata maternice 9.09% (N=1) ispitanica.

Usporedba skupina pokazuje da je kod LLETZ- a češća dijagnoza CIN 1 i CIN 2, dok CKC skupina ima značajno viši postotak ozbiljnijih dijagnoza kao što su adenokarcinom cerviksa i CIS, dok je planocelularni karcinom vrata maternice zabilježen kod jedne ispitanice.

Slijedeći dio istraživanja stavlja fokus na perinatalne ishode ispitanica podvrgnutih zahvatu vrata maternice. Istraživane varijable su gestacijska dob pri porodu i način završenja poroda.

Analizirani su podaci o gestacijskoj dobi pri porodu u tri skupine ispitanica: one koje nisu imale kirurški zahvat na vratu maternice, one koje su bile podvrgnute LLETZ zahvatu i one koje su bile povrgnute zahvatu CKC. U skupini ispitanica koje nisu imale kirurški zahvat na vratu maternice (N=8789), 94.88% ispitanica (N=8339) imalo je terminski porod, dok je 5.12% ispitanica (N=450) imalo prijevremeni porod. U LLETZ skupini (N=73), 91.78% ispitanica (N=67) imalo je terminski porod, dok je 8.22% ispitanica (N=6) imalo prijevremeni porod. Od (N=11) ispitanica u CKC skupini, 63.64% (N=7) imalo je terminski porod, dok je 36.36% (N=4) imalo prijevremeni porod. Nakon statističke obrade navednih podataka utvrđeno je da na temelju dobivenih  $p$ -vrijednosti koje iznose 0.001499 ( $\chi^2$  test) i 0.001174 (Fisherov egzaktni test) možemo zaključiti da postoji statistički značajna povezanost između vrste zahvata (LLETZ ili CKC) i pravovremenosti poroda (termiski ili prijevremeni porod).

Dobiveni rezultati usmjerili su istraživanje na utvrđivanje povezanosti prijevremenog poroda i vrste zahvata te određivanje omjera rizika (OR) za prijevremeni porod za obje ispitivane skupine.

Kako bi se utvrdio utjecaj LLETZ zahvata na pravovremenost poroda statistički je uspoređivana gestacijska dob pri porodu u skupini ispitanica podvrgnutim LLETZ zahvatu i u skupini bez zahvata. Obje  $p$ -vrijednosti 0.232637 ( $\chi^2$  test) i 0.2762765 (Fisherov egzaktni test) su veće od 0.05, što znači da ne možemo odbaciti nul hipotezu. To sugerira da nema statistički značajne razlike u pravovremenosti/prijevremenosti poroda između ispitanica koje su imale LLETZ zahvat i onih koje nisu imale zahvat. Iako OR prijevremenog poroda za skupinu podvrgnutu LLETZ zahvatu, sugerira da LLETZ povećava šansu za prijevremeni porod (1.67 puta), rezultati nisu statistički značajni s obzirom na  $p$ -vrijednosti. Ovi rezultati upućuju na to da je potrebno provesti dodatna istraživanja s većim brojem ispitanica kako bi se preciznije odredili učinci LLETZ zahvata na ishode trudnoće.

Potom je promatran utjecaj CKC na pravovremenost poroda gdje je statistički uspoređivana gestacijska dob pri porodu u skupini ispitanica podvrgnutim zahvatu CKC i u skupini bez zahvata. Obje  $p$ -vrijednosti 0.00000284538 ( $\chi^2$  test) i 0.001725736 (Fisherov egzaktni test) su znatno manje od 0.05, što znači da možemo zaključiti da postoji statistički značajna povezanost između promatranih varijabli. CKC značajno povećava OR za prijevremeni porod i on iznosi 10.76, što ukazuje da ispitanice iz CKC skupine imaju 10.76 puta veću šansu za prijevremeni porod u odnosu na skupinu bez zahvata. Rizik možemo objasniti značajnim utjecajem zahvata na strukturu i funkciju cerviksa. Stoga je važno pažljivo praćenje trudnoća kod pacijentica koje su imale CKC i evidentiranje komplikacija, ukoliko postoje, kako bi se smanjio rizik od prijevremenog poroda i osigurali najbolji mogući ishodi za majku i dijete.

Nakon gestacijske dobi pri porodu, analizirani su podaci o načinu dovršenja poroda. Promatran je način dovršenja poroda (vaginalni porod ili carski rez) među skupinama LLETZ i CKC ispitanica. Većina ispitanica, 81.82% (N=9) CKC skupine imalo je vaginalni porod, dok je 18.18% (N=2) ispitanica imalo carski rez. U LLETZ skupini, 72.60% (N=53) ispitanica imalo je vaginalni porod, dok je 27.40% (N=20) imalo carski rez. Nakon statističke obrade navednih podataka i dobivenih  $p$  vrijednosti 0.0004016161 ( $\chi^2$  test) i 0.0008618704 (Fisherov egzaktni test) možemo zaključiti da postoji statistički značajna povezanost između vrste zahvata i načina dovršenja poroda. Omjer izgleda (OR) za dovršenje poroda carskim rezom kod ispitanica koje su imale CKC u odnosu na LLETZ iznosi 10.96. Ovi rezultati mogu biti posljedica većeg opsega zahvata i promjena u strukturi cerviksa nakon CKC, što može otežati vaginalni

porod i povećati potrebu za carskim rezom. Međutim, važno je napomenuti da je veličina uzorka za skupinu pacijentica koje su imale CKC relativno mala ( $N = 11$ ). Ograničeni broj ispitanica može utjecati na preciznost procjena i generalizaciju rezultata. Iako je statističkim testovima dokazana povezanost varijabli, ovi rezultati moraju se interpretirati s oprezom zbog malog uzorka. Potrebna su dodatna istraživanja s većim brojem ispitanica kako bi se potvrdili ovi nalazi i osigurala veća pouzdanost procjena.

Kako bi se utvrdio utjecaj LLETZ- a na način dovršenja poroda statistički je uspoređivan način dovršenja (carski rez) u skupini ispitanica podvrgnutim LLETZ zahvatu i u skupini bez zahvata. Obje  $p$ -vrijednosti 0. 0.8955526 ( $\chi^2$  test) i 0.9392599 (Fisherov egzaktni test) su veće d 0.05, što znači da ne možemo odbaciti nul hipotezu. Velika  $p$ -vrijednost sugerira da nema statistički značajne razlike u načinu dovršenja poroda između ispitanica koje su imale LLETZ zahvat i onih koje nisu imale zahvat. OR za carski rez nakon LLETZ- a iznosi 1.03, što govori da ispitanice koje su prošle LLETZ zahvat imaju slične izgleda za carski rez u usporedbi s ispitanicama koje nisu imale zahvat, ali rezultati nisu statistički značajni s obzirom na  $p$ -vrijednosti i interval uključenosti. Rezultati upućuju na to da ne možemo zaključiti postoji li povezanost veće šanse za carski rez nakon LLETZ zahvata. Istraživanja sa većim brojem ispitanica bolje bi prikazala ove odnose.

Ispitivajući kako CKC utječe na način dovršenja poroda statistički je uspoređivan način dovršenja (carski rez) u CKC skupini i u skupini bez zahvata. Obje  $p$ -vrijednosti 0. 0000432413 ( $\chi^2$  test) i 0. 0002434426 (Fisherov egzaktni test) su manje od 0.05, što znači da možemo zaključiti da postoji statistički značajna povezanost između promatranih varijabli. Ispitanice koje su imale CKC, imaju značajno veće izgleda za carski rez (OR=11.49) u usporedbi s ispitanicama koje nisu imale zahvat. Rezultati sugeriraju da CKC značajno povećava rizik za carski rez, čak 11.49 puta. Potrebno je naglasiti da kao i kod utjecaja CKC na prijevremenost poroda, u ovom istraživanju korišten je mali uzorak ispitanica u CKC skupini, što može utjecati na preciznost procjena i generalizaciju rezultata i za obje ispitivane varijable, potrebno je provesti istraživanje na većem broju uzoraka kako bi se povećala pouzdanost rezultata.

## 7. ZAKLJUČCI

LLETZ i CKC su učinkovite metode liječenja preinvazivnih i invazivnih promjena vrata maternice. Oba zahvata uzrokuju slične komplikacije, ali CKC uklanja veći uzorak tkiva, uzrokujući ozbiljnije komplikacije. Ovo istraživanje je analiziralo ishode trudnoće kod 84 ispitanice koje su bile podvrgnute kirurškom zahvatu vrata maternice prije trudnoće. Od njih, 73 (86.9%) su bile podvrgnute LLETZ zahvatu, a 11 (13.1%) konizaciji. Analiza pariteta nije pokazala statistički značajnu razliku između skupina, ali klinički je važno da je veći postotak višerotki u CKC grupi (82%) u usporedbi s LLETZ grupom (57%). Distribucija PHD nalaza pokazala je visoku prevalenciju CIN 3 (51.14%) i CIN 2 (28.41%).

Rezultati su pokazali statistički značajnu povezanost između vrste zahvata i pravovremenosti poroda. Omjer izgleda za prijevremeni porod u CKC skupini je 10.76, što potvrđuje hipotezu da ispitanice koje su imale CKC imaju ozbiljnije komplikacije u odnosu na ispitanice bez zahvata i ispitanice koje su imale LLETZ.

Način dovršenja poroda također je povezan s vrstom zahvata. OR za carski rez u CKC skupini u odnosu na LLETZ iznosi 10.96. Nadalje, OR za carski rez nakon LLETZ iznosi 1.03, što sugerira da ispitanice koje su prošle LLETZ zahvat imaju skoro jednake izgleda za carski rez u usporedbi s ispitanicama koje nisu imale zahvat, a OR za carski rez nakon CKC iznosi 11.49, iz čega se može zaključiti da CKC značajno povećava rizik za carski rez.

Iako su rezultati statistički značajni, mali uzorak CKC skupine (N=11) može utjecati na preciznost procjena. Potrebna su dodatna istraživanja s većim brojem ispitanica kako bi se potvrdila značajnost ovih rezultata. Iako oba zahvata imaju sličnu učinkovitost, CKC nosi veći rizik od prijevremenog poroda i carskog reza u usporedbi s LLETZ zahvatom. Pažljivo praćenje i savjetovanje pacijentica ključno je za smanjenje rizika i osiguranje optimalnih ishoda trudnoće.

## 8. ZAHVALE

Za početak, zahvaljujem se svojem mentoru dr. sc. Dražanu Butorcu, dr.med. na strpljenju, podršci, savjetima i stručnom vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada. Iznimno cijenim vrijeme koje je posvetio kako bi imala priliku ponosno ovim radom zaokružiti svoj put na Medicinskom fakultetu.

Zahvaljujem se i osoblju Klinike za ginekologiju i porodništvo KBCSM na pomoći, dobroj volji i podršci prilikom provođenja ovog istraživanja.

Veliko hvala i Janu Pantliku, mag.biol.mol. na nesebičnoj pomoći kada je to bilo najpotrebnije.

Hvala Lauri na neizmjerne podršci, razumijevanju i osloncu kroz moje studentsko putovanje.

Hvala Martinu na motivaciji i svim lijepim trenucima koje dijelimo.

Hvala mojoj obitelji, prijateljima i svim dragim ljudima koji su vjerovali u mene.

Na kraju, najveće hvala mojim roditeljima, Ivani i Mihaelu, ponajprije na ljubavi i podršci. Svojim primjerom pokazali su mi da vjerom u sebe i upornim radom mogu doći do cilja. Svaki moj uspjeh je i njihov.

*Ovaj rad posvećujem svojoj obitelji.*

## 9. LITERATURA

1. Corton M, Hoffman B. Williamsova ginekologija. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2022.
2. Prendiville W, Sankaranarayanan R. Colposcopy and Treatment of Cervical Precancer [internet]. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2017 [pristupljeno 11. 5. 2024]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568370/>
3. Jalšovec D. Anatiomia humana. Zagreb: Naklada Slap; 2018.
4. Vinter I, ur. WALDEYEROVA anatomija čovjeka. Zagreb: Golden marketing/ Tehnička knjiga; 2009.
5. Kurman RJ. Blaustein's pathology of the female genital tract. New York, NY: Springer Berlin Heidelberg; 2019.
6. Ulfelder H, Robboy SJ. The embryologic development of the human vagina. Am J Obstet Gynecol. 1. 12. 1976.;126(7):769–76.
7. Šimunić V. Ginekologija. prvo izdanje. Zagreb: Naklada LJEVAK d.o.o.; 2001.
8. Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7. izd. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
9. Cunningham FG, Leveno KJ, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, ur. Williams obstetrics. 26. izd. New York: McGraw-Hill Education; 2022.
10. Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J. Porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
11. Grubišić G, Harni V, Babić D, ur. Kolposkopski atlas. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
12. Vitale SG, De Angelis MC, Della Corte L, Saponara S, Carugno J, Laganà AS, et al. Uterine cervical stenosis: from classification to advances in management. Overcoming the obstacles to access the uterine cavity. Arch Gynecol Obstet. 2023 Jul 10;309(3):755–64.

13. Van Doorslaer K, Chen Z, Bernard HU, Chan PKS, DeSalle R, Dillner J, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Papillomaviridae. *J Gen Virol*. 2018 Aug 1;99(8):989–90.
14. International Human Papillomavirus Reference Center [internet] Stockholm; Center for Cervical Cancer Elimination. c.2024 [pristupljeno 16.5.2024.] Dostupno na [https://www.hpvcenter.se/human\\_reference\\_clones/](https://www.hpvcenter.se/human_reference_clones/)
15. Arroyo Mühr LS, Eklund C, Dillner J. Misclassifications in human papillomavirus databases. *Virology*. 2021 Jun;558:57–66.
16. Schwarz E, Freese UK, Gissmann L, Mayer W, Roggenbuck B, Stremlau A, et al. Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. *Nature*. 1985 Mar;314(6006):111–4.
17. Belnap DM, Olson NH, Cladel NM, Newcomb WW, Brown JC, Kreider JW, et al. Conserved Features in Papillomavirus and Polyomavirus Capsids. *J Mol Biol*. 1996 Jun;259(2):249–63.
18. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses. *Vaccine*. 2012 Nov;30:F55–70.
19. Quinlan JD. Human Papillomavirus: Screening, Testing, and Prevention. *Hum PAPILLOMAVIRUS*. 2021;104(2).
20. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The Estimated Lifetime Probability of Acquiring Human Papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis*. 2014 Nov;41(11):660–4.
21. Muñoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2003 Feb 6;348(6):518–27.
22. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet*. 2007 Sep;370(9590):890–907.
23. Sabol I, Milutin Gašperov N, Matovina M, Božinović K, Grubišić G, Fistončić I, et al. Cervical HPV type-specific pre-vaccination prevalence and age distribution in Croatia. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180480.



24. Trottier H, Mahmud SM, Lindsay L, Jenkins D, Quint W, Wieting SL, et al. Persistence of an Incident Human Papillomavirus Infection and Timing of Cervical Lesions in Previously Unexposed Young Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Mar 1;18(3):854–62.
25. Mandić A, ur. Grlić maternice. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2016.
26. Mishra GA, Pimple SA, Shastri SS. An overview of prevention and early detection of cervical cancers. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2011 Jul;32(03):125–32.
27. Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of Human Papillomaviruses in Differentiating Epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2004 Jun;68(2):362–72.
28. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural History of Cervicovaginal Papillomavirus Infection in Young Women. *N Engl J Med.* 1998 Feb 12;338(7):423–8.
29. Carter JJ, Koutsky LA, Wipf GC, Christensen ND, Lee SK, Kuypers J, et al. The Natural History of Human Papillomavirus Type 16 Capsid Antibodies among a Cohort of University Women. *J Infect Dis.* 1996 Nov 1;174(5):927–36.
30. Athanasiou A, Bowden S, Paraskevaidi M, Fotopoulou C, Martin-Hirsch P, Paraskevaidis E, et al. HPV vaccination and cancer prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020 May;65:109–24.
31. Centre international de recherche sur le cancer, ur. A review of human carcinogens. Lyon: International agency for research on cancer; 2012. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans).
32. Hernández-Girón C, Smith JS, Lorincz A, Lazcano E, Hernández-Ávila M, Salmerón J. High-Risk Human Papillomavirus Detection and Related Risk Factors Among Pregnant and Nonpregnant Women in Mexico. *Sex Transm Dis.* 2005 Oct;32(10):613–8.
33. Fife KH, Katz BP, Roush J, Handy VD, Brown DR, Hansell R. Cancer-associated human papillomavirus types are selectively increased in the cervix of women in the first trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 May;174(5):1487–93.

34. Chang-Claude J, Schneider A, Smith E, Blettner M, Wahrendorf J, Turek L. Longitudinal Study of the Effects of Pregnancy and Other Factors on Detection of HPV. *Gynecol Oncol.* 1996 Mar;60(3):355–62.
35. Chan PKS, Chang AR, Tam W, Cheung JLK, Cheng AF. Prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus infection: Comparison between pregnant women and non-pregnant controls. *J Med Virol.* 2002 Aug;67(4):583–8.
36. Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJM, Van Den Brule AJC, Rozendaal L, Bezemer PD, Voorhorst FJ, et al. High-risk human papillomavirus clearance in pregnant women: trends for lower clearance during pregnancy with a catch-up postpartum. *Br J Cancer.* 2002 Jul;87(1):75–80.
37. Banura C, Franceschi S, Van Doorn L, Arslan A, Kleter B, Wabwire-Mangen F, et al. Prevalence, incidence and clearance of human papillomavirus infection among young primiparous pregnant women in Kampala, Uganda. *Int J Cancer.* 2008 Nov;123(9):2180–7.
38. Medeiros LR, Ethur ABDM, Hilgert JB, Zanini RR, Berwanger O, Bozzetti MC, et al. Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review. *Cad Saúde Pública.* 2005 Aug;21(4):1006–15.
39. Kovačević K, Skerlev M, Vrčić H, Kovačević P, Ljubojević Hadžavdić S. Genital HPV infections in pregnancy. *Liječnički vjesnik [internet].* 2020 [pristupljeno 2.6.2024.];142(7-8):244-244. <https://doi.org/10.26800/LV-142-7-8-40>
40. Ćorušić A, Babić D, Šamija M, Šobat H. *Ginekološka onkologija. prvo izdanje.* Zagreb: Medicinska naklada; 2005.
41. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoeckel E, Horn LC. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021 Oct;81(10):1145–53.
42. Glavan Ćosić A. *Etiopatogeneza, patologija i liječenje karcinoma vrata maternice [Diplomski rad].* Rijeka: Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet; 2021 [pristupljeno 05.05.2024.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:006119>.
43. Berek JS, Hacker NF, editors. *Berek & Hacker's gynecologic oncology. 7th edition.* Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021.

44. Frega A, Scirpa P, Corosu R, Verrico M, Scarciglia ML, Primieri MR, et al. Clinical management and follow-up of squamous intraepithelial cervical lesions during pregnancy and postpartum. *Anticancer Res.* 2007;27(4C):2743–6.
45. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija raka u Hrvatskoj u 2021. godini [internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; c2021 [pristupljeno 17.5.2024.] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/incidencija-raka-u-hrvatskoj-u-2021-godini/>
46. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999 Sep;189(1):12–9.
47. Bulk S, Berkhof J, Bulkman NWJ, Zielinski GD, Rozendaal L, van Kemenade FJ, et al. Preferential risk of HPV16 for squamous cell carcinoma and of HPV18 for adenocarcinoma of the cervix compared to women with normal cytology in The Netherlands. *Br J Cancer.* 2006 Jan 16;94(1):171–5.
48. Jezernik P. Prevensija karcinoma vrata maternice [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2018 [pristupljeno 1.5.2024.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:613126>.
49. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet.* 2018 Oct;143(S2):22–36.
50. Aleksandrova Stanojević A, Paradžik Pašalić V, Katić K, Haller H, Matković V, Vujić G i sur. Kliničke smjernice za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka vrata maternice. *Liječnički vjesnik* [internet]. 2021;143(11-12):395-403. <https://doi.org/10.26800/LV-143-11-12-1>
51. Beharee N, Shi Z, Wu D, Wang J. Diagnosis and treatment of cervical cancer in pregnant women. *Cancer Med.* 2019 Sep;8(12):5425–30.
52. Perrone AM, Bovicelli A, D'Andrilli G, Borghese G, Giordano A, De Iaco P. Cervical cancer in pregnancy: Analysis of the literature and innovative approaches. *J Cell Physiol.* 2019 Sep;234(9):14975–90.
53. Salani R, Billingsley CC, Crafton SM. Cancer and pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologists. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Jul;211(1):7–14.

54. Rudar M. Liječenje raka vrata maternice u trudnoći [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2021 [pristupljeno 26.5.2024.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:335785>
55. Vilos G. The history of the papanicolaou smear and the Odyssey of George and Andromache Papanicolaou. *Obstet Gynecol.* 1998 Mar;91(3):479–83.
56. Butorac D, Nemeth Blažić T, Potkonjak AM, Bokulić A, Stojanović I. Kolposkopija u dijagnostici premalignih i malignih promjena vrata maternice. *Liječnički vjesnik* [internet]. 2021;143(11-12):463-469. <https://doi.org/10.26800/LV-143-11-12-7>
57. Feratović F. Uloga kolposkopije kod preinvazivnih lezija vrata maternice [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2020. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:672820>
58. Kierkegaard O, Byrjalsen C, Frandsen KH, Hansen KC, Frydenberg M. Diagnostic accuracy of cytology and colposcopy in cervical squamous intraepithelial lesions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994 Sep;73(8):648–51.
59. Barut MU, Kale A, Kuyumcuoğlu U, Bozkurt M, Ağaçayak E, Özekinci S, et al. Analysis of Sensitivity, Specificity, and Positive and Negative Predictive Values of Smear and Colposcopy in Diagnosis of Premalignant and Malignant Cervical Lesions. *Med Sci Monit.* 2015 Dec 10;21:3860–7.
60. Bruni L, Serrano B, Roura E, Alemany L, Cowan M, Herrero R, et al. Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories worldwide: a review and synthetic analysis. *Lancet Glob Health.* 2022 Aug;10(8):e1115–27.
61. Protokol\_reorganiziranog\_programa\_30.06.23-Copy.pdf [internet]. [pristupljeno 5.6.2024]. Dostupno na: [https://necurak.hzjz.hr/wpcontent/uploads/2020/11/Protokol\\_reorganiziranog\\_programa\\_30.06.23-Copy.pdf](https://necurak.hzjz.hr/wpcontent/uploads/2020/11/Protokol_reorganiziranog_programa_30.06.23-Copy.pdf)
62. European Commission. Directorate General for Health and Food Safety. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: second edition : supplements. [internet]. LU: Publications Office; 2015 [pristupljeno 5.6.2024.]. Dostupno na: <https://data.europa.eu/doi/10.2875/859507>

63. Preporuke-HDSSM-za-HPV-2023.pdf [internet]. [pristupljeno 6.6.2024.]. Dostupno na: <https://zzjzpgz.hr/wp-content/uploads/2023/02/Preporuke-HDSSM-za-HPV-2023.pdf>
64. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Cijepljenje protiv humanog papiloma virusa (HPV) [internet]. Zagreb. c2023 [pristupljeno 6.6.2024. ] <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/cijepljenje-protiv-humanog-papiloma-virusa-hpv/>.
65. Cooper DB, Carugno J, Dunton CJ, Menefee GW. Cold Knife Conization of the Cervix. In: StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [pristupljeno 6.6.2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441845/>
66. Gatta LA, Kuller JA, Rhee EHJ. Pregnancy Outcomes Following Cervical Conization or Loop Electrosurgical Excision Procedures. *Obstet Gynecol Surv.* 2017 Aug;72(8):494–9.
67. Liu Y, Qiu HF, Tang Y, Chen J, Lv J. Pregnancy Outcome after the Treatment of Loop Electrosurgical Excision Procedure or Cold-Knife Conization for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;77(4):240–4.
68. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Stasinou SM, Martin-Hirsch P, Bennett P, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014 Oct 28;349(oct28 1):g6192–g6192.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 29. svibnja 2000. godine u Varaždinu. Osnovnu školu završila sam u Ivancu. Pohađala sam Osnovnu glazbenu školu Varaždin od 2008.-2014. godine, smjer klavir. Završila sam Prvu gimnaziju u Varaždinu, prirodoslovno- matematički smjer. U srpnju 2017. pristustvovala sam na Pre- University Summer School of Medicine na Kings College-u u Londonu.

Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2018. godine. Tijekom studija aktivno sam sudjelovala na više studentskih projekata i stručnih kongresa. Dobitnica sam Posebne dekanove nagrade za promociju i doprinos ugledu fakulteta u ak. god. 2020./2021. te Rektorove nagrade za interdisciplinarno područje znanosti: Projekt Studentski zdravi dani u ak.god. 2021./2022.

Osobito sam aktivna u udruzi CroMSIC (Croatian Medical Student's International Committee) gdje volontiram na brojnim projektima. Od akademske godine 2020/ 2021., posebno posvećujem pažnju projektu *Budi Mrak, izbjegni rak!*, koji se bavi edukacijom šire javnosti o HPV infekciji i prevenciji karcinoma povezanih s HPV-om, gdje od 2022./ 2023. do kraja studija obavljam funkciju Nacionalnog koordinatora projekta. U kolovozu 2023. godine sudjelovala sam na ljetnoj praksi Internacionalne federacije studenata medicine (IFMSA) u Portu, na temu *Sexual and Reproductive Health Rights Training*.

Aktivno se služim engleskim jezikom.