

*Originalni naučni rad*

## Faktori rizika za nastanak raka grlića materice

Jadranka Pešević-Pajčin<sup>1</sup>, Brankica Galić<sup>2</sup>, Snježana Šipka<sup>3</sup>,  
Žani Banjanin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>JZU Dom zdravlja „Dr Mladen Stojanović“, Laktaši, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>2</sup>JZU Dom zdravlja, Prijedor, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>3</sup>Student II ciklusa studija, Medicinski fakultet Banja Luka, Univerzitet u Banjoj Luci, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

### Kratak sadržaj

**Uvod.** Premaligne i maligne promjene grlića materice mogu biti udružene sa različitim faktorima rizika. Cilj rada je bio da se analiziraju faktori rizika za nastanak raka grlića materice, utvrdi prisutnost humanog papiloma virusa (HPV) kod ispitanica sa patološkim Papanikolau (Papa) nalazom i analizira korelacija između citoloških, kolposkopskih, patohistoloških i HPV nalaza.

**Metode.** Prospektivnom studijom obuhvaćeno je 108 žena (25–65 godina) pregledanih u specijalističkoj ambulanti DZ Banja Luka od 2008–2010. godine. Ispitanice su odabrane slučajnim izborom, a isključene su trudnice i pacijentice kod kojih je urađena histerektomija. Svim ispitanicama su uzeti podaci pomoću anketnog upitnika, urađen ginekološki pregled, a u zavisnosti od nalaza i inspekcije grlića materice, citološka analiza metodom Papa. Kod ispitanica sa sumnjivim nalazom pri ginekološkom pregledu, abnormalnim citološkim nalazom ili nalazom koilocita rađena je kolposkopija, a kod posljednjih i testiranje na HPV. Ispitanicama sa ponovnim citološkim i/ili kolposkopskim abnormalnim nalazom urađena je biopsija.

**Rezultati.** Učestalost abnormalnog Papa nalaza nije zavisila od prethodnih infekcija ( $\chi^2=5,40$ ,  $p=0,369$ ). Abnormalni Papa nalaz bio je značajno češći kod ispitanica koje su koristile oralnu hormonalnu kontracepciju (5/5) u odnosu na one koje je nisu koristile (34/88) ( $\chi^2=9,61$ ,  $p=0,022$ ), kod ispitanica sa više partnera ( $\chi^2=14,42$ ,  $p<0,0001$ ) i kod pušača (16/27) u odnosu na nepušače (25/70) ( $\chi^2=6,202$ ,  $p=0,045$ ). Od 72 ispitanice testirane na HPV pozitivan nalaz su imale 33, a 26 od njih je imalo abnormalan Papa nalaz, dok je od 39 sa negativnim HPV 6 imalo abnormalan Papa nalaz. Patološki kolposkopski nalaz otkriven je kod 57 od 76 pregledanih ispitanica. Biopsija je urađena kod 50 ispitanica i između abnormalnog Papa i pozitivnog patohistološkog nalaza postoji značajna povezanost.

**Zaključak.** Abnormalan Papa nalaz otkriven je značajno češće kod ispitanica koje su imale HPV infekcije, bile pušaši, koristile oralnu hormonalnu kontracepciju i imale više partnera.

**Ključne riječi:** faktori rizika, rak grlića materice, HPV infekcija

*Adresa autora:*  
Dr Jadranka Pešević-Pajčin, mr sc.  
Ulica Vladimira Rolovića 6b,  
78 000 Banja Luka  
jadranka.pajcin@gmail.com

## Uvod

Svjetska zdravstvena organizacija definiše faktore rizika kao bilo koje svojstvo, karakteristiku ili ekspoziciju osoba koje povećava vjerovatnoću razvoja oboljenja ili nastanka povrede. Rizik predstavlja šansu da se naruše određene vrijednosti, u ovom slučaju zdravlje i kvalitet života. Faktor rizika je sve što može povećati mogućnost nastanka bolesti. Tek 10% malignih bolesti su rezultat djelovanja genetskih faktora, a preko 2/3 su faktori sredine koji, prije svega, proizilaze iz savremenog života [1]. Rak grlića materice smatra se bolešću koja se može izliječiti zbog toga što ima dug preinvazivni period, što je moguće organizovati efikasan skrining i zato što je tretman preinvazivnih lezija uspješan. Poslije dojke, grlić materice je mjesto najčešćeg javljanja malignog procesa u organizmu žene. Prema podacima Global Burden of Cancer Study (GLOBOCAN) svake godine u svijetu od raka grlića materice oboli oko 500 000, a umre oko 250 000 žena [2].

Učestalost invazivnog raka grlića materice se smanjuje, a karcinoma *in situ* se povećava [3]. Epidemiološka zapažanja vezana za rak grlića materice datiraju još iz XIX vijeka, kada je uočeno da se oboljenje češće javlja kod prostitutki, a rijetko kod časnih sestara i monahinja. Rak grlića materice danas je još uvijek česta bolest u nerazvijenim i manje razvijenim zemljama. Premaligne i maligne promjene grlića materice mogu biti udružene sa različitim faktorima rizika. Što je duža i češća izloženost tim faktorima, mogućnost nastanka patoloških promjena na grliću materice je veća [4]. Faktori rizika za nastanak raka grlića materice su godine starosti pri stupanju u polne odnose, mijenjanje i veći broj partnera, partneri koji su imali veći broj partnerki, broj porođaja, pobačaja, menarha, seksualna higijena. U novije vrijeme, interesovanje svakako budi zdravstvena kultura tj. navike redovnog odlaska na kontrole kod ginekologa, primjena hormonske terapije i kontracepcija. Postoji i korelacija između rizika za rak grlića materice i socio-ekonomskog statusa. Smatra se da socio-kulturalne navike imaju značajan uticaj na seksualne navike, kao i na reproduktivne karakteristike. Rak grlića materice je češći kod žena sa nižim socio-ekonomskim statusom. Ovo se dovodi u vezu sa nivoom polne higijene

žena, vremenom stupanja u polne odnose i drugim faktorima rizika. Konzumacija alkohola (2-3 pića na dan) povećava rizik za oko 25% u poređenju sa osobama koje ne piju. Porodična anamneza može da ukaže na povećanu vjerovatnoću nastanka raka grlića materice. Žene koje imaju gen za predispoziciju raka grlića materice imaju 85% šansi da će dobiti rak do svoje 80. godine, a preko polovine njih do 50. godine života [5]. Faktor rizika podrazumjeva i lične navike kao što je pušenje, koje je odavno prepoznato kao faktor rizika za mnoge maligne tumore [6,7].

Veliki broj istraživanja ustanovio je da u etiologiji raka grlića materice transmisivni agensi igraju značajnu ulogu. U prilogu učešća infektivnog agensa govore i neka istraživanja u kojima je ustanovljeno da na rizik za nastanak raka grlića kod žena utiču i seksualne navike njihovih muževa tj. veći broj partnerki [8]. Relativni rizik od nastanka raka grlića materice je oko 65% veći kod žena sa pozitivnim nalazom na humani papiloma virus u odnosu na one sa negativnim nalazom, a takođe je ustanovljeno da kod žena sa hroničnom infekcijom humanim papiloma virusom, postoji 200% veći rizik od progresije normalnog Papa nalaza u cervikalnu intraepitelnu neoplaziju II ili III (CIN II i CIN III) u dvogodišnjem razdoblju, u odnosu na žene sa negativnim nalazom humanog papiloma virusa [9]. Novija istraživanja pokazuju da žena koja je pozitivna na infekcije visokoonkogenim sojem humanog papiloma virusa u dva navrata nakon šest ili dvanaest mjeseci, ima sklonost razvoja prekanceroznih lezija grlića materice.

Cilj rada je bio analizirati glavne faktore rizika za nastanak raka grlića materice, utvrditi prisutnost humanog papiloma virusa kod žena sa patološkim nalazom Papanikolau testa (Papa) i analizirati korelaciju između patoloških-citoloških nalaza, kolposkopije, nalaza humanog papiloma virusa i biopsije.

## Metode rada

Ispitivanje je vršeno kao prospektivna studija u grupi od 108 žena, starosne dobi od 25 do 65 godina, koje su u periodu od 2008. do 2010. godine pregledane i ispitivane u konsultativno-specijalističkoj ambulanti Javne zdra-

vstvene ustanove Dom zdravlja Banja Luka. Ispitanice su odabrane slučajnim izborom prilikom redovnih pregleda. Iz istraživanja su isključene trudnice i pacijentice kod kojih je urađena histerektomija. Prije započinjanja dijagnostičkih procedura sve ispitanice su prihvatile da usmeno daju podatke za anketni upitnik.

Uzeti su anamnestički podaci uključujući sljedeće podatke o faktorima rizika: pušačke navike, korištenje kontracepcije, infekcije, genetska predispozicija, broj partnera. Ginekološki pregled urađen je svim ženama spekulom i palpatornim pregledom. Pored ginekološkog pregleda i inspekcije grlića materice urađena je citološka analiza metodom Papanikolau. Papa test je uziman špatulom sa površine grlića materice, a štapićem omotanom vatom uziman je bris iz cervikalnog kanala grlića materice. Papa test je kategorizovan kao: a) normalan (negativan), b) abnormalan nalaz (IIIa atipične ćelije i IIIb diskarioza laka i srednja). Kod pacijentica sa prvim abnormalnim Papa testom prema predlogu citološkog laboratorija urađen je kontrolni nalaz Papa testa poslije dva mjeseca.

Kolposkopija je rađena kod svih ispitanica sa abnormalnim citološkim nalazom, kao i kod ispitanica sa normalnim citološkim nalazom, ali na osnovu sumnjivog ginekološkog pregleda, odnosno kod pacijentica kod kojih su u citološkom nalazu prisutni koilociti. Kolposkopija je rađena u ginekološkoj ambulanti prema standardnim principima za izvođenje ove procedure, na aparatu Olympus OCS 500. Nakon što se pacijentica smjesti u ginekološki položaj, pristupi se grliču materice upotrebom standardnog spekulum. Nakon zadovoljene vizuelizacije sa grlića materice se sterilnim tupperom skidaju naslage sluzi. Potom se tupperom koji je natopljen 3-5% sirćetnom kiselinom premazuje grlič i posmatra pod kolposkopom. Nakon prvog dijela pregleda primjenjuje se tehnika Šilerove probe, prebojavanjem grlića Lugolovim rastvorom. Pregleda se jasna skvamokolumna granica, originalni pločasti epitel i zona transformacije. Kolposkopski nalazi su kategorisani kao uredni i abnormalni koji obuhvataju nalaz aceto wait epitela (AW), mozaika, punktacije, leukoplakije. Kod pacijentica sa ponovljenim citološkim i/ili kolposkopskim abnormalnim nalazom, urađena je i biopsija sa

patohistološkom analizom i na osnovu patohistološkog nalaza proveden je dalji tretman. Sve biopsije su rađene kao ciljane (punch) biopsije, a kohleat cervikalnog kanala kiretom za kiretažu. Dobijeni uzorci su fiksirani u alkoholu, označeni u bočicama kao 1) komadići tkiva sa grlića materice i 2) kohleta cervikalnog kanala. Nalazi su upućeni u Zavod za patologiju na dalju obradu. Histopatološku dijagnozu je postavljao specijalista patolog. Dijagnoza je postavljena kao: 1) cervicitis chronica; 2) cervikalna intraepitalna lezija I, II, III (CIN I, CIN II i CIN III); 3) karcinom *in situ* i 4) invazivni karcinom grlića materice.

Kod pacijentica sa abnormalnim citološkim nalazom, kod pacijentica koje su u citološkom nalazu imale prisutne koilocite urađeno je testiranje na humani papiloma virus (HPV) tj. molekularno-dijagnostički test hybrid-capture (hc2DNK) test za određivanje 13 tipova HPV visoko onkogenog potencijala (16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 56, 59, 68). Uzimanje uzoraka vršeno je isključivo originalnim setom, koji sadrži epruvete sa transportnim medijumom, četkicom i uputstvom. Nakon uzetog brisa iz cervikalnog kanala, četkica se uranja u medijum i ostaje u epruveti, koja se zatvara i obilježava. Svi podaci (ime i prezime, jedinstven matični broj, datum kad je uzorak uzet) su upisani u knjigu protokola. Uzorci su čuvani u frižideru i transportovani u laboratoriju Ginekološko-akušerske klinike Banja Luka, sa pratećom uputnicom i podacima. Uzorak sa odnosom RLU/CO  $\geq 1$  upućuje na prisustvo sekvence humanog papiloma virusa DNK visokog rizika u uzorku, a uzorak sa odnosom RLU/CO  $\leq 1$  upućuje na odsustvo sekvence humanog papiloma virusa DNK visokog rizika u uzorku.

## Rezultati

Iz anketnog upitnika smo dobili da je 96 (88,9%) ispitanica bilo bez prethodnih infekcija, 44 (40,7%) su imale abnormalan Papa test. Sa infekcijama je bilo 12 (11,1%) ispitanica. Trihomonas je imala 1 (0,9%) ispitanica i negativan Papa test, hlamidija je bila pozitivna kod 2 (1,8%) ispitanice i imale su negativan Papa test; streptokoknu infekciju i mikoplazmu su imale 2 (1,8%) ispitanica i negativan Papa test; E. coli je imala jedna (0,9%) ispitanica i abnormalan

Papa nalaz, viruse i kondilome imalo je 6 (5,5%) ispitanica, 3 (2,7%) su imale negativan Papa test, a 3 (2,7%) abnormalan test. Statističkom metodom smo dobili da ne postoji značajna razlika u distribuciji abnormalnih Papa testova u odnosu na infekciju ( $\chi^2=5,40$ ,  $p=0,369$ ) (Tabela 1).

Oralnu kontracepciju nije koristilo 88 (81,4%) ispitanica, od kojih su abnormalne Papa nalaze imale 34 (31,5%) ispitanice. Oralnu hormonsku kontracepciju je koristilo 5 (4,6%) ispitanica i svih 5 (0,46%) je imalo abnormalne Papa nalaze. Učestalost ispitanica sa pozitivnim i negativnim Papa nalazom se statistički značajno razlikuje među grupama formiranim prema korištenju kontracepcije ( $\chi^2=9,61$ ,  $p=0,022$ ). Druge vrste kontracepcije je koristilo 15 (13,8%) ispitanica od kojih je 9 (8,3%) imalo abnormalne nalaze (Tabela 2).

Od anketiranih 108 ispitanica 58 (53,7%) je imalo jednog partnera, od kojih je 16 (14,8%) imalo abnormalne Papa nalaze. Više partnera je imalo 50 (46,3%) ispitanica, 32 (29,6%) su imale abnormalne nalaze Papa testa. Statistički značajna razlika postoji ( $\chi^2=14,42$ ,  $p<0,0001$ ).

Pušačku naviku je imalo 27 (25%) ispitanica od kojih je 16 (14,8%) imalo abnormalne nalaze Papa testa. Ukupan broj ispitanica koje nisu pušile je bio 70 (64,8%), bivših pušača je bilo

11 (10,2%). Statistički značajna razlika postoji u učestalosti abnormalnog i normalnog Papa nalaza između ispitanica pušača, nepušača i bivših pušača ( $\chi^2=6,202$ ,  $p=0,045$ ). Pozitivnu porodičnu anamnezu tj. pojavu karcinoma grlića materice u porodici je imalo 11 (10,2%) ispitanica, a njih 3 (2,7%) su imale abnormalne Papa nalaze. Negativnu porodičnu anamnezu je imalo 97 (89,8%) ispitanica i 45 (41,6%) ih je imalo abnormalne nalaze Papa. Ne postoji statistički značajna razlika između pozitivne porodične anamneze i abnormalnih Papa nalaza ( $\chi^2=1,46$ ,  $p=0,227$ ) (Tabela 3).

Testiranje na humani papiloma virus je urađeno kod 72 (66,7%) ispitanica. Među njima je negativan nalaza Papa testa imalo 40 (55,5%) ispitanica, a samo 7 (9,7%) od njih je imalo pozitivne nalaze na humani papiloma virus. Abnormalne nalaze Papa IIIa je imalo 25 (34,7%) ispitanica među kojima je humani papiloma virus dokazan kod 19 (26,4%). Papa nalaz IIIb je imalo 7 (9,7%) ispitanica i sve su bile pozitivne na humani papiloma virus. Postoji statistički značajno veća učestalost Papa abnormalnog nalaza kod ispitanica sa prisutnim humanim papiloma virusom ( $\chi^2=30,47$ ,  $p<0,0001$ ). Kao mjeru slaganja koristili smo  $\kappa$  koeficijent. On je statistički značajan, ali veoma nizak (0,11), te predstavlja vrlo nisko slaganje

**Tabela 1.** Prethodne infekcije i nalaz Papanikolau testa (Papa)

| Prethodne infekcije        | Negativan Papa nalaz | Abnormalan Papa nalaz | Ukupno      |
|----------------------------|----------------------|-----------------------|-------------|
| Trichomonas vaginalis      | 1 (0,9 %)            | 0                     | 1 (0,9 %)   |
| Chlamydia                  | 2 (1,8 %)            | 0                     | 2 (1,8 %)   |
| Streptococcus i Mycoplasma | 2 (1,8 %)            | 0                     | 2 (1,8 %)   |
| Escherichia coli           | 0                    | 1 (0,9 %)             | 1 (0,9 %)   |
| Virusi i kondilomi         | 3 (2,7 %)            | 3 (2,7 %)             | 6 (5,5 %)   |
| Bez infekcija              | 52 (48 %)            | 44 (40,7 %)           | 96 (88,9 %) |
| Ukupno                     | 60 (55,5 %)          | 48 (44,4 %)           | 108 (100 %) |

$\chi^2=5,40$ ,  $p=0,369$

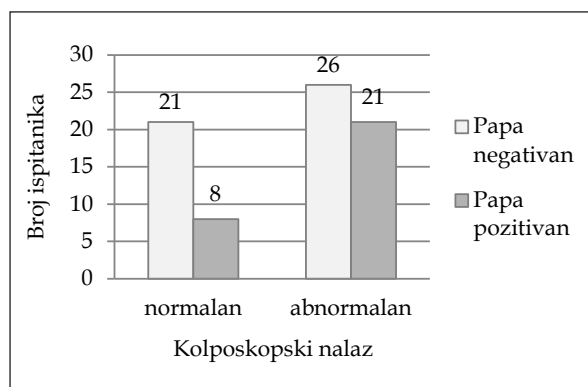
**Tabela 2.** Korištenje kontracepcije i nalaz Papanikolau testa (Papa)

| Kontracepcija                  | Negativan Papa nalaz | Abnormalan Papa nalaz | Ukupno      |
|--------------------------------|----------------------|-----------------------|-------------|
| Oralna hormonska kontracepcija | 0                    | 5 (4,6 %)             | 5 (4,6 %)   |
| Bez kontracepcije              | 54 (50 %)            | 34 (31,5 %)           | 88 (81,4 %) |
| Druge kontracepcije            | 6 (5,5 %)            | 9 (8,3 %)             | 15 (13,8 %) |
| Ukupno                         | 60 (55,5 %)          | 48 (44,4 %)           | 108 (100 %) |

$\chi^2=9,61$ ,  $p=0,022$

dva testa ( $\kappa = 0,118$ ,  $p = 0,50$ ) (Tabela 4).

Kod 76 (70,4%) ispitanica je urađena kolposkopija. Normalan kolposkopski nalaz je imalo 29 (38,2%) ispitanica, a 8 (10,5%) od njih je imalo abnormalne Papa nalaze. Abnormalne kolposkopske nalaze je imalo 47 (61,8%) ispitanica, a od njih je 21 (27,6%) ispitanica imala pozitivne Papa nalaze (Slika 1).



**Slika 1.** Odnos kolposkopskog nalaza i nalaza Papanikolau testa (Papa)

Od 50 (46,3%) ispitanica kod kojih je urađena biopsija i patohistološka analiza cervikalnu intraepitelnu leziju I (CIN I) su imale 4 (8%) ispitanice od kojih su 2 (4%) imale negativne Papa nalaze, a 2 (4%) su imale IIIa nalaz. Cervikalnu intraepitelnu leziju II (CIN II) je imala 1 (2%) ispitanica a njen Papa test je bio IIIa. Cervikalnu intraepitelnu leziju III (CIN III) je imalo 13 (26%) pacijentica i samo jedna (2%) pacijentica je imala negativan Papa test, 9 (18%) pacijentica IIIa, a 3 (6%) pacijentice IIIb. Karcinom *in situ* je imalo 11 (22%) pacijentica i nijedna pacijentica nije imala uredan Papa nalaz, 7 (14%) ih je imalo IIIa i 4 (8%) pacijentice su imale IIIb. Invazivni karcinom su imale dvije pacijentice, jedna (2%) je imala Papa IIIa a jedna (2%) Papa IIIb. Cervicitis chronica je imalo 19 (38%) pacijentica, 10 (20%) je imalo uredne Papa nalaze, 6 (12%) ih je imalo IIIa, a 3 (6%) su imale Papa IIIb. Postoji statistički značajna povezanost kada su u pitanju abnormalni Papa nalazi i pozitivni patohistološki nalazi ( $\chi^2 = 32,87^*$   $p = 0,017$ ). Koeficijent  $\kappa$  pokazao je

**Tabela 3.** Učestalost negativnog, odnosno pozitivnog nalaza Papanikolau testa (Papa) u zavisnosti od broja partnera, pušačkih navika i porodične anamneze o karcinomu grlića materice

|                    | Negativan Papa nalaz | Abnormalan Papa nalaz | Ukupno      | $\chi^2$                         |
|--------------------|----------------------|-----------------------|-------------|----------------------------------|
| Broj partnera      |                      |                       |             |                                  |
| jedan              | 42 (38,8 %)          | 16 (14,8 %)           | 58 (53,7 %) | $\chi^2 = 14,42$<br>$p < 0,0001$ |
| više               | 18 (16,6 %)          | 32 (29,6 %)           | 50 (46,3 %) |                                  |
| Pušačka navika     |                      |                       |             |                                  |
| pušači             | 11 (10,2 %)          | 16 (14,8 %)           | 27 (25 %)   | $\chi^2 = 6,202$<br>$p = 0,045$  |
| nepušači           | 45 (41,6 %)          | 25 (23,1 %)           | 70 (64,8 %) |                                  |
| bivši pušači       | 4 (3,7 %)            | 7 (6,5 %)             | 11 (10,2 %) |                                  |
| Porodična anamneza |                      |                       |             |                                  |
| pozitivna          | 8 (7,4 %)            | 3 (2,7 %)             | 11 (10,2 %) | $\chi^2 = 1,46$<br>$p = 0,227$   |
| negativna          | 52 (48,1 %)          | 45 (41,6 %)           | 97 (89,8 %) |                                  |

**Tabela 4.** Nalaz Papanikolau testa kod bolesnica sa pozitivnim, odnosno negativnim nalazom humanog papiloma virus (HPV)

| Papanikolau test | Negativan HPV | Pozitivan HPV | Ukupno      |
|------------------|---------------|---------------|-------------|
| Negativan        | 33 (45,8 %)   | 7 (9,7 %)     | 40 (55,5 %) |
| III a            | 6 (8,3 %)     | 19 (26,4 %)   | 25 (34,7 %) |
| III b            | 0             | 7 (9,7 %)     | 7 (9,7 %)   |
| Ukupno           | 39 (54,2 %)   | 33 (45,8 %)   | 72 (66,7 %) |

$\chi^2 = 30,47$ ,  $p < 0,0001$

Tabela 5. Poređenje patohistoloških nalaza i nalaza Papanikolau testa

| Patohistološki nalazi | Papanikolau test |           |           | Ukupno      |
|-----------------------|------------------|-----------|-----------|-------------|
|                       | Negativan        | III A     | III B     |             |
| CIN I                 | 2 (4 %)          | 2 (4 %)   | 0         | 4 (8 %)     |
| CIN II                | 0                | 1 (2 %)   | 0         | 1 (2 %)     |
| CIN III               | 1 (2 %)          | 9 (18 %)  | 3 (6 %)   | 13 (26 %)   |
| Carcinoma in situ     | 0                | 7 (14 %)  | 4 (8 %)   | 11 (22 %)   |
| Carcinoma invasivum   | 0                | 1 (2 %)   | 1 (2 %)   | 2 (4 %)     |
| Cervicitis chronica   | 10 (20 %)        | 6 (12 %)  | 3 (6 %)   | 19 (38 %)   |
| Ukupno                | 13 (26 %)        | 26 (52 %) | 11 (22 %) | 50 (46,3 %) |

$\chi^2=0,124$ ,  $p=0,067$ ;  $\chi^2=32,87$ ,  $p=0,017$

da je saglasnost ova dva testa slaba ( $\kappa=0,124$   $p=0,067$ ) (Tabela 5).

## Diskusija

Faktori rizika za rak grlića materice ispituju se od sredine prošlog vijeka i značajan dio ovih ispitivanja je obavljen. Svi faktori rizika za jednu bolest nisu od istog značaja u nastanku te bolesti. Faktori rizika se međusobno sumiraju pa ukoliko ih je u okolini jedne osobe više, mogućnost nastanka bolesti je veća. U našem istraživanju sa prethodnim infekcijama bilo je 12 ispitanica. Sa virusnim infekcijama je bilo 6 ispitanica, a od njih 6 tri su imale abnormalne Papa nalaze. Inkubacija humanog papiloma virusa relativno dugo traje, od 2 do 9 mjeseci (i duže), zbog toga zaražene osobe mogu biti neprepoznat, subklinički izvor zaraze i vjerovatno su razlog relativno teškog načina otkrivanja izvora i praćenja puteva širenja humanog papiloma virusa. Hlamidiju su imale 2 pacijentice, ali su imale negativne Papa nalaze. Opisano je da perzistencija hlamidije ima ulogu u karcinogenezi kod raka grlića materice, kao i u patogenezi razvoja autoimunih reakcija kod hlamidijskih infekcija. Kod pacijentica koje koriste oralnu hormonsku kontracepciju, češća je cervikalna ektopija, ali da li je češći i rak grlića materice ipak je još nejasno [10,11]. Novije studije više naglašavaju važnost prisutnosti humanog papiloma virusa i vremenskog razdoblja uzimanja oralne hormonske kontracepcije (više od 5 godina) kao faktora rizika u nastanku raka grlića materice kod pacijentica koje koriste oralnu hormonsku kontracepciju. U studiji objavljenoj 2007. godine Appleby i saradnici [12] pregledali su 24 epidemiološke

studije koje su proučavale moguću vezu raka grlića materice i uzimanje oralne hormonske kontracepcije. Našli su da je relativni rizik od pojave invazivnog raka grlića materice veći kod pacijentica koje koriste terapiju 5 ili više godina, u odnosu na žene koje nisu uzimale terapiju. I u našem istraživanju smo imali 5 (4,6%) ispitanica koje su koristile oralnu hormonsku kontracepciju i svih 5 (0,46%) je imalo abnormalne Papa nalaze.

Veći broj epidemioloških istraživanja ukazuje da pušenje povećava rizik od nastanka raka grlića materice. Studije koje opisuju povećan rizik pripisuju ga brojnim karcinogenima u duvanskom dimu [13]. U našem istraživanju smo imali 27 (25%) ispitanica koje su imale pušačku naviku. Od njih 27, kod 16 (14,8%) je otkriven abnormalan nalaz Papa testa. Sumirajući sve činjenice u vezi sa epidemiološkom situacijom raka grlića materice, naročito mjesto zauzima seksualna aktivnost, doba započinjanja seksualnog života i broj seksualnih partnera. To sve ukazuje na infektivnu etiologiju ove bolesti. Očigledno je da žena visokog rizika postaje to u nekim slučajevima zbog svog seksualnog partnera. Mnoga ispitivanja potvrđuju da je rizik od obolijevanja povećan u slučajevima postojanja dugotrajne infekcije genitalnog trakta, tako da je nesumnjivo od značaja postojanje infektivnog agensa koji se prenosi polnim odnosima. Stoga se rak grlića materice danas opravdano ubraja u seksualno prenosive bolesti. U brojnim studijama je pokazana povezanost karcinoma grlića materice sa infekcijom humanog papiloma virusa. Faktori rizika za prijenos infekcije humanog papiloma virusa zavise prvenstveno od imunskog stanju organizma. Prvi polni odnos u ranoj životnoj dobi, udaja, rađanje u ranoj životnoj

dobi, višebrojni polni partneri, porodi većeg broja djece, polni odnosi sa rizičnim muškim partnerom. Polno prenosiv put je najčešći put prenošenja virusa. Prema rezultatima studija kod 60% seksualno aktivnih žena pronađen je humani papiloma virus u brisu grlića materice [14]. Humani papiloma virus je etiološki faktor zloćudne promjene grlića materice. U tkivu karcinoma grlića materice u 100% slučajeva može se izolovati DNK visokorizičnog genotipa humanog papiloma virusa [15]. Humani papiloma virus tip 16 je dominantni onkogeni genotip (51%) u skvamoznim lezijama, dok je humani papiloma virus 18 najčešći (56%) uzročnik glandularnog karcinoma [16].

U našem istraživanju je urađeno testiranje na humani papiloma virus kod 72 pacijentice. Pozitivnih pacijentica na humani papiloma virus je bilo 33, a negativnih 38. Slično istraživanje je provedeno na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Banja Luka. U istraživanju je učestvovalo 3914 pacijentica, 913 žena je bilo pozitivno na humani papiloma virus što predstavlja prevalencu od 23,33% [17]. Ovaj rezultat je sličan onom u Sjedinjenim Američkim Državama gdje je nađena prevalenca od 26,8% [18]. U našem istraživanju je urađeno 50 biopsija. Cervicitis chronica je imalo 19 ispitanica od kojih je abnormalni Papa test imalo 9 ispitanica. Cervikalnu intraepitelnu leziju I (CIN I) su imale 4 pacijentice, a Papa abnormalne nalaze su imale dve od njih. Cervikalnu intraepitelnu leziju II (CIN II) je imala jedna ispitanica koja je imala abnormalan nalaz Papa testa, dok je cervikalna intraepitelna lezija III (CIN III) dokazana kod 13 ispitanica od kojih je 12 imalo abnor-

malne Papa nalaze. Karcinom *in situ* je imalo 11 ispitanica i svih 11 su imale abnormalne Papa nalaze, a invazivni karcinom su imale 2 pacijentice i sve su imale abnormalne Papa nalaze. Slično istraživanje je bilo u Kraljevu od 2009. do 2011. godine, gdje je urađeno 24 709 preventivnih pregleda Papa testom [19]. Pozitivnih Papa nalaza je bilo 798. Nakon toga su rađene biopsije i od 237 pacijentica, 69 je imalo cervikalnu intraepitelnu neoplaziju I (CIN I), 67 cervikalnu intraepitelnu neoplaziju II (CIN II) i 101 cervikalnu intraepitelnu neoplaziju III (CIN III), 15 karcinom *in situ*, 3 invazivni karcinom, 21 infiltrativni karcinom, a kod 5 je dijagnostikovao adenokarcinom. Kod 374 je potvrđeno postojanje hroničnog cervicitisa, a kod 143 cervicitis sa koilocitozom [19].

## Zaključak

Istraživanja sprovedena u ovom radu su pokazala da je abnormalan Papa nalaz bio značajno češći kod ispitanica koje su imale infekciju humanim papiloma virusom, bile pušači, koristile oralnu kontracepciju i imale više partnera. U našem istraživanju upoređen je nalaz humanog papiloma virusa sa Papa nalazima i pokazano da su Papa nalazi češće abnormalni kod bolesnica sa infekcijom ovim virusom. Takođe, poređenje Papa nalaza sa patohistološkim nalazima je pokazalo da postoji značajna povezanost između abnormalnih Papa nalaza i pozitivnih patohistoloških nalaza.

Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.  
The authors declare no conflicts of interest.

## Literatura

1. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice (C4-GEP) Geneva: World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research and Department of Chronic Diseases and Health Promotion; 2006. Available from: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/9241547006/en/> Accessed August 12, 2014
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide IARC CancerBase No. 5 [Internet]. Version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004. Available from <http://www-dep.iarc.fr/> Accessed August 12, 2014
3. World Health Organization position paper: Human papilloma virus vaccines. Weekly epidemiological record. 2009;15(84):117-32. Available from: <http://www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf> Accessed August 12, 2014
4. American Cancer Society. Detailed guide: cervical cancer. Can cervical cancer be prevented? Available from: <http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailedguide/index>. Accessed August 12, 2014
5. Macgregor JE, Moss SM, Parkin DM, Day NE. A case-control study of cervical cancerscreening in north east Scotland. Br Med J (Clin Res Ed) 1985;290(6481):1543-6.
6. Brinton LA. Epidemiology of cervical can-

- cer-overview. IARC Sci Publ 1992;(119):3–23.
7. Hellberg D, Nilsson S, Haley NJ, Hoffman D, Wynder E. Smoking and cervical intraepithelial neoplasia: nicotine and cotinine in serum and cervical mucus in smokers and nonsmokers. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158(4):910–3.
  8. Chen C, Yang Z, Li Z, Li L. Accuracy of several cervical screening strategies for early detection of cervical cancer: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(6): 908–21.
  9. Hodžić D, Navratil R, Marković-Puač LJ, Rališ R, Grce M. Female genital HPV infection in Požega region. Šesti simpozij o spolno prenosivim bolestima i urogenitalnim infekcijama – simpozij Slavka Schoenwalda s međunarodnim sudjelovanjem. 2004, Opatija. Knjiga sažetaka. Zagreb: Hrvatsko društvo za urogenitalne infekcije HLZ-a; 2004; p. 27.
  10. Sperof L, Fritz MA. Oral contraception. In: Sperof L, Fritz MA, editors. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 7th edition. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 861–942.
  11. Mishell Jr, Daniel R. Contraception. In: Strauss J F III, Barbieri RL, editors. *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology*, 5th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004. p. 899–938.
  12. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de González A, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007;370(9599):1609–21.
  13. Ho Gy, Kadish AS, Burk RD, Basu J, Palan PR, Mikhail M, Romney SL. HPV 16 and cigarette smoking as risk factors for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia. *Int J Cancer* 1998;75(3):281–5.
  14. Husnjak K, Grce M, Magdić L, Pavelić K. Comparison of five different polymerase chain reaction methods for detection of human papillomavirus in cervical cell specimens. *J Virol Methods* 2000;88(2):125–34.
  15. Bohmer G, van den Brule AJ, Brummer O, Meijer CL, Petry KU. No confirmed case of human papillomavirus DNA-negative cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or invasive primary cancer of the uterine cervix among 511 patients. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(1):118–20.
  16. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007;121(3):621–32.
  17. Jovanić N, Sibinčić S, Babić N, Perendija V, Bokan M. Prevalencija infekcije žena visoko rizičnim humanim papiloma virusima u regiji Banja Luka. 56. Ginekološko akušerska nedjelja SLD. 2012, Beograd. Zbornik radova. Beograd: Srpsko lekarsko društvo-Ginekološko-akušerska sekcija; 2012; p. 653–61.
  18. Stamataki P, Papazafiropoulou A, Elefsiniotis I, et al. Prevalence of HPV infection among Greek women attending a gynecological outpatient clinic. *BMC Infect Dis* 2010;10:27.
  19. Anđelković T, Jovanović D, Drašković M, Milenković J, Miletić A, Dimitrijević S. Preventivni pregledi grlića materice i analiza urađenih biopsija u periodu od 2009-2011 u ZC "Studentica" u Kraljevu. 55. Ginekološko-akušerska nedjelja SLD. 2011, Beograd. 2011. Zbornik radova. Beograd: Srpsko lekarsko društvo-Ginekološko-akušerska sekcija; 2011; p. 365–9.

## Risk factors for cervical cancer

Jadranka Pešević-Pajčin<sup>1</sup>, Brankica Galić<sup>2</sup>, Snježana Šipka<sup>3</sup>, Žani Banjanin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Health Care Center Mladen Stojanović, Laktaši, Bosnia and Herzegovina

<sup>2</sup>Health Care Center, Prijedor, Bosnia and Herzegovina

<sup>3</sup>Postgraduate student, Faculty of Medicine Banja Luka, University of Banja Luka, Bosnia and Herzegovina

**Introduction.** Premalignant and malignant changes of the cervix may be associated with different risk factors. The aim of our study was to analyze the main risk factors for cervical cancer, determine the presence of human papilloma virus in women with pathological Papanicolau (Pap) smear finding, as well as to analyze a correlation between pathological cytology, colposcopy, human papillomavirus (HPV) and biopsy.

**Methods.** The prospective study included 108 women (aged 25-65) examined in Health Care Center Banja Luka in 2008-2010. The patients were selected randomly. Pregnant women and patients who have



undergone hysterectomy have been excluded from the study. All patients have filled in the Questionnaire, have had a gynecological examination and cervical inspection and subsequently cytology analysis using the Papa method. In patients with suspicious finding after gynecological examination, with abnormal cytology finding or koilocyte finding, colposcopy has been done as well as HPV testing. In patients with repeated cytology and/or colposcopic abnormal finding, biopsy has been done.

**Results.** The frequency of abnormal Pap smear finding was not dependent on the previous infections ( $\chi^2=5.40$ ,  $p=0.369$ ). Abnormal Pap smear finding was significantly more common in women who used oral hormonal contraception (5/5) compared to the ones who did not use it (34/88) ( $\chi^2=9.61$ ,  $p=0.022$ ), in women with many partners ( $\chi^2=14.42$   $p<0.0001$ ) and in smokers (16/27) compared to non-smokers (25/70) ( $\chi^2=6.202$ ,  $p=0.045$ ). Out of 72 patients tested for HPV, 33 had positive finding, 26 had abnormal Pap smear finding, whereas out of 39 with negative HPV, 6 had abnormal Pap smear finding. Pathological colposcopic finding was found in 57 out of 76 patients. Biopsy was carried out in 50 patients and there is a significant relation between abnormal Pap smear finding and positive pathohistological finding ( $\chi^2=32.87$ ,  $p=0.017$ ).

**Conclusion.** Abnormal Pap smear findings were significantly more common in patients who had HPV infection and many partners and who were smokers and used oral contraceptives.

**Keywords:** risk factors, cervical cancer, HPV infections