

Poseban program iz oblasti javnog zdravlja za teritoriju APV u 2014. godini:  
„Prevenција HPV infekcija kod devojčica školskog uzrasta u AP Vojvodini“

# INFEKCIJA HUMANIM PAPILOMA VIRUSOM

Doc dr Aljoša Mandić, IOV

Prof dr Aleksandra Kapamadžija, GAK Novi Sad

Doc dr Ljiljana Mladenović Segedi, GAK Novi Sad

Doc dr Artur Bjelica, GAK Novi Sad



# Nastanak karcinoma grlića

## INFEKCIJA HPV VIRUSOM



Prof. Dr HARALD ZUR HAUSEN



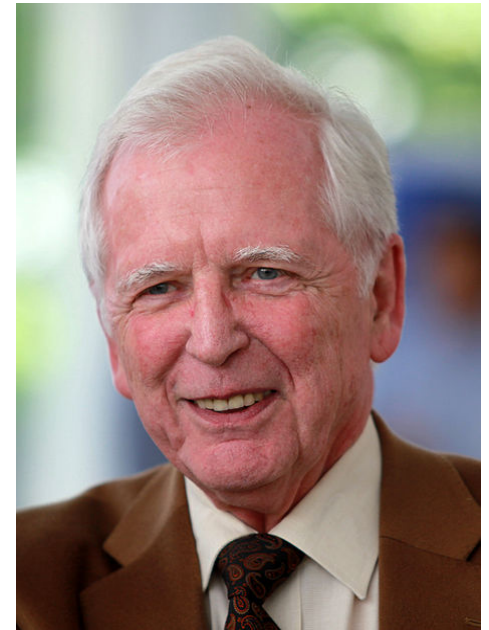
ИНСТИТУТ ЗА  
ЈАВНО ЗДРАВЉЕ  
ВОЈВОДИНЕ

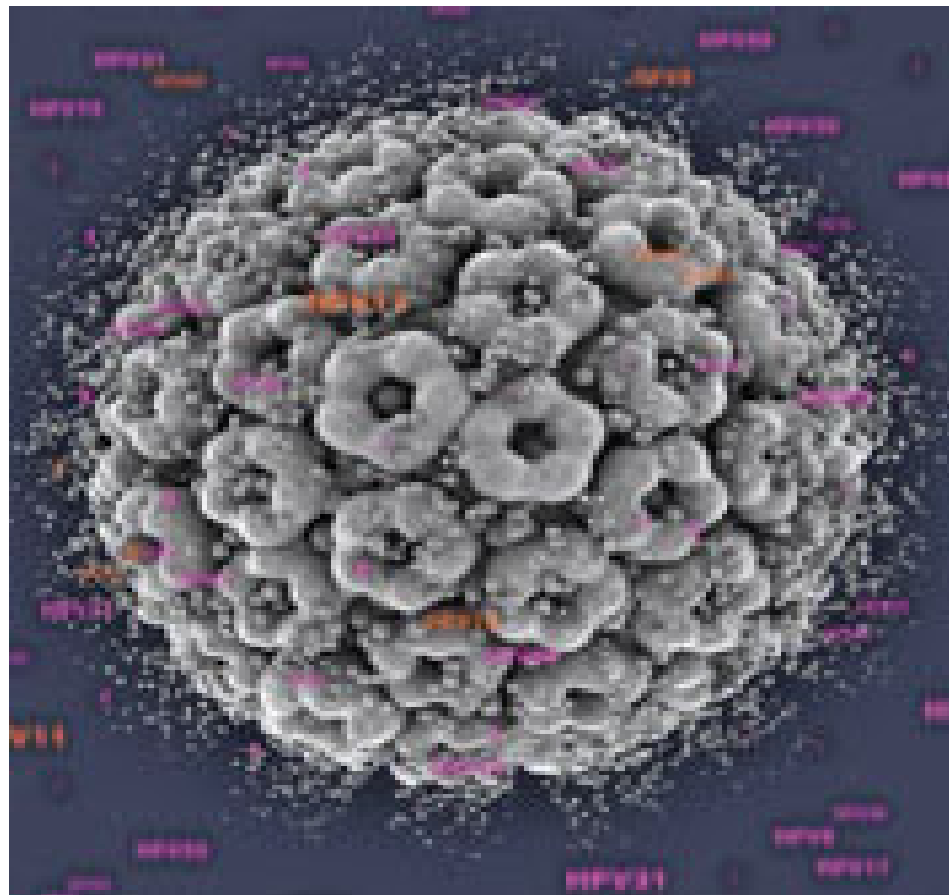


РЕПУБЛИКА СРБИЈА  
АУТОНОМНА ПОКРАЈИНА ВОЈВОДИНА  
ПОКРАЈИНСКИ СЕКРЕТАРИЈАТ ЗА ЗДРАВСТВО,  
СОЦИЈАЛНУ ПОЛИТИКУ И ДЕМОГРАФИЈУ

# Prof.dr Harald zur Hausen, nemački virusolog

- istraživao onkoviruse
- 1976. godine je objavio hipotezu da **HPV igra značajnu ulogu u nastanku karcinoma grlića materice**
- 1983. i 1984. godine otkrio je  
**HPV 16 i HPV 18 u ćelijama grlića materice**
- 2008. je dobio Nobelovu nagradu za ovo otkriće



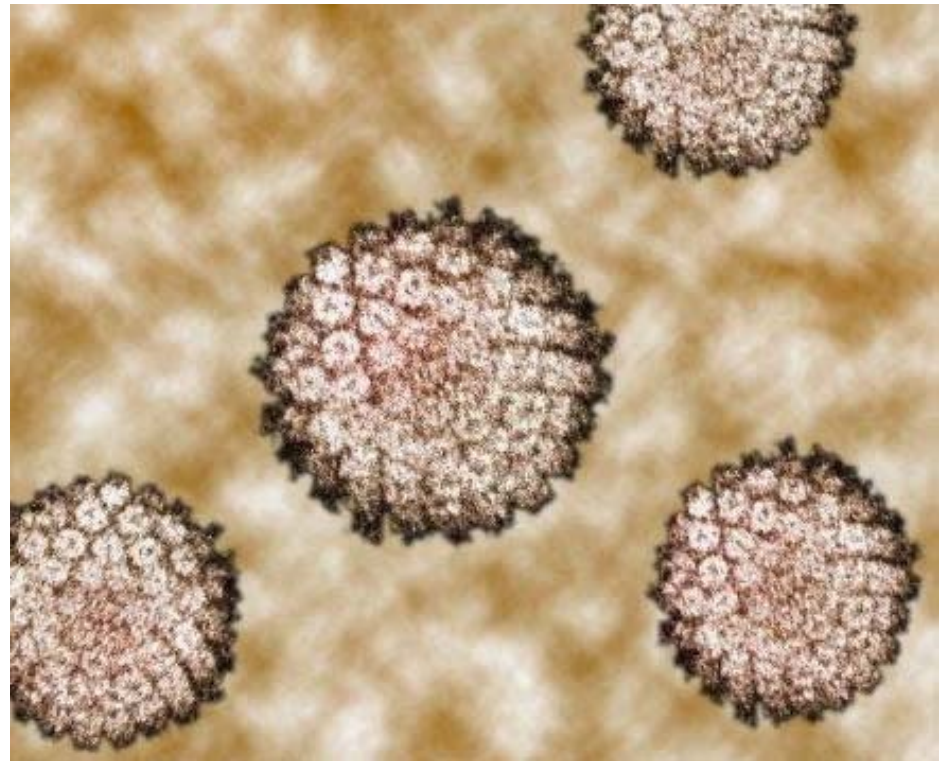


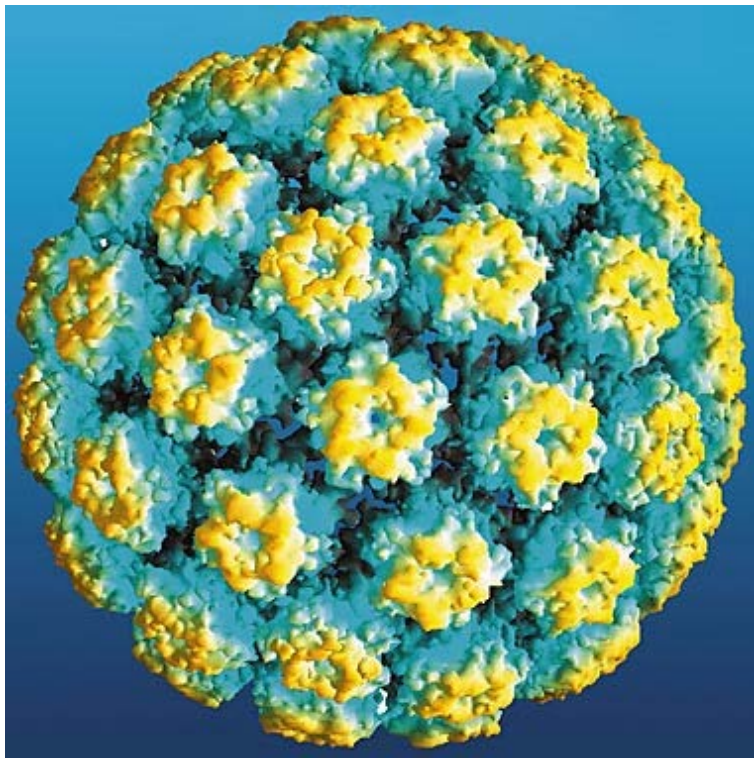
• **Internacionalna Agencija za Istraživanje Karcinoma (eng. IARC)**

**HPV je definisala kao KARCINOGENI AGENS**

# MORFOLOGIJA I STRUKTURA VIRUSA

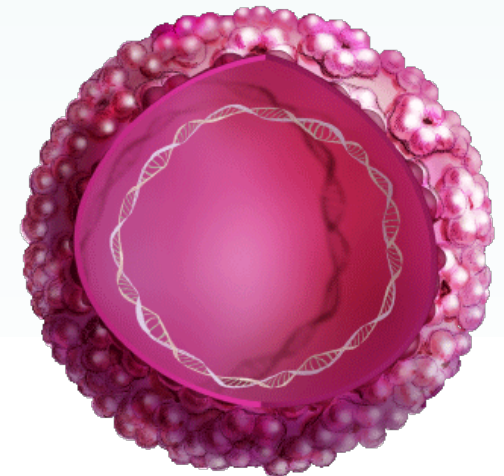
- Humani papilloma virusi su DNK virusi, pripadaju porodici **Papillomaviridae** i rodu **Papillomavirus**.

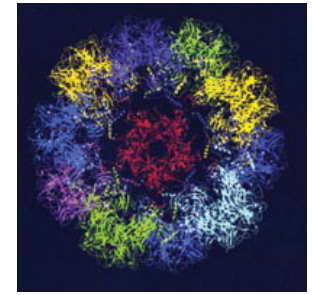




- Virusi su **ikozaedarne simetrije**.
- Nemaju spoljašnji omotač, i zbog toga su **relativno otporni** na toplotu, kiseline, etar, 70% etanol i organske rastvarače

- Veličina im je oko **55 nm**
- Proteinski omotač ili kapsid sastoji se od **72 kapsomere**
- Unutar kapsida je genom virusa, koga čini jedan molekul **cirkularne dvolančane DNK sa oko 7900 baznih parova**.
- Relativna molekulska masa genoma je **3 do 5 miliona daltona**





- **Postoji oko 140 tipova HPV**
- Oko 40 tipova HPV izaziva polno prenosive infekcije
- Većina infekcija je asimptomatska i prolazna
- **ALI** Određeni onkogeni tipovi mogu da uzrokuju:
  - **karcinom grlića materice**
  - karcinom anusa
  - karcinom penisa
  - karcinom vulve i vagine
  - karcinom orofarinksa
  - juvenilna rekurentna respiratorna papilomatoza

# Najčešći tipovi HPV i njihovi efekti

## 140 tipova HPV

HPV Tip

Dovodi do:

**Nisko-rizični**

**HPV 6, 11,**  
40, 42, 43, 44,  
54, 61, 70, 72, 81

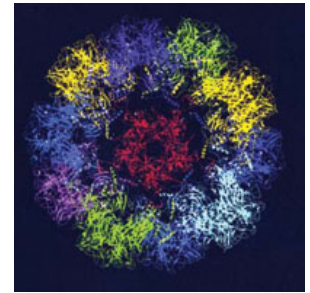
Benigne cervikalne  
promene  
Genitalne bradavice-  
kondilomi

**Visoko-  
rizični**

**HPV 16, 18,**  
31, 33, 35, 39,  
45, 51, 52, 56,  
58, 59, 68, 73, 82

Prekancerozne cervikalne lezije  
Cervikalni karcinom  
Analni i drugi karcinomi





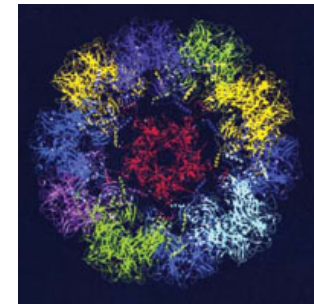
- **HPV je toliko čest da većina seksualno aktivnih osoba nekada u životu doživi infekciju HPV**
- Većina infekcija spontano prolazi, ali....

CDC, 2012.



- Većina HPV infekcija regredira za 7 meseci do 2 godine
- **Mogućnost reinfekcije tokom života**
- **Sposobnost HPV da izbegne imunološku detekciju**
- nema lezije ni smrti inficirane ćelije, virus ne ulazi u krv
- 
- Kada imunitet nije sposoban da eliminiše infekciju –
- **PERZISTENTNA ONKOGENA HPV INFEKCIJA**





- Prevalencija HPV infekcije je veoma različita u pojedinim delovima sveta (od 1,4 u Španiji do 25,6% u Nigeriji)
- **Globalna prevalencija HPV infekcije u svetu 11,7%**
- U SAD je oko 20 miliona ljudi inficirano genitalnim HPV
- **Polovina je uzrasta 15 do 24 godine**
- U mlađim uzrasnim grupama je veoma velika i dostiže **vrh u starosnoj grupi od 20-25 godina**
- (od 15% u Poljskoj do čak 45% u Danskoj)

Clifford et al. Lancet 2005; 366: 991–98

Bruni L et al. The Journal of Infectious Diseases, 2010;202:1789– 1799

Посебан програм из области јавног здравља за  
De Vries H et al. Eur J Cancer 2009;45: 2632-2639  
“Превенција ХПВ инфекција код девојчица школског узраста у АП Војводини”

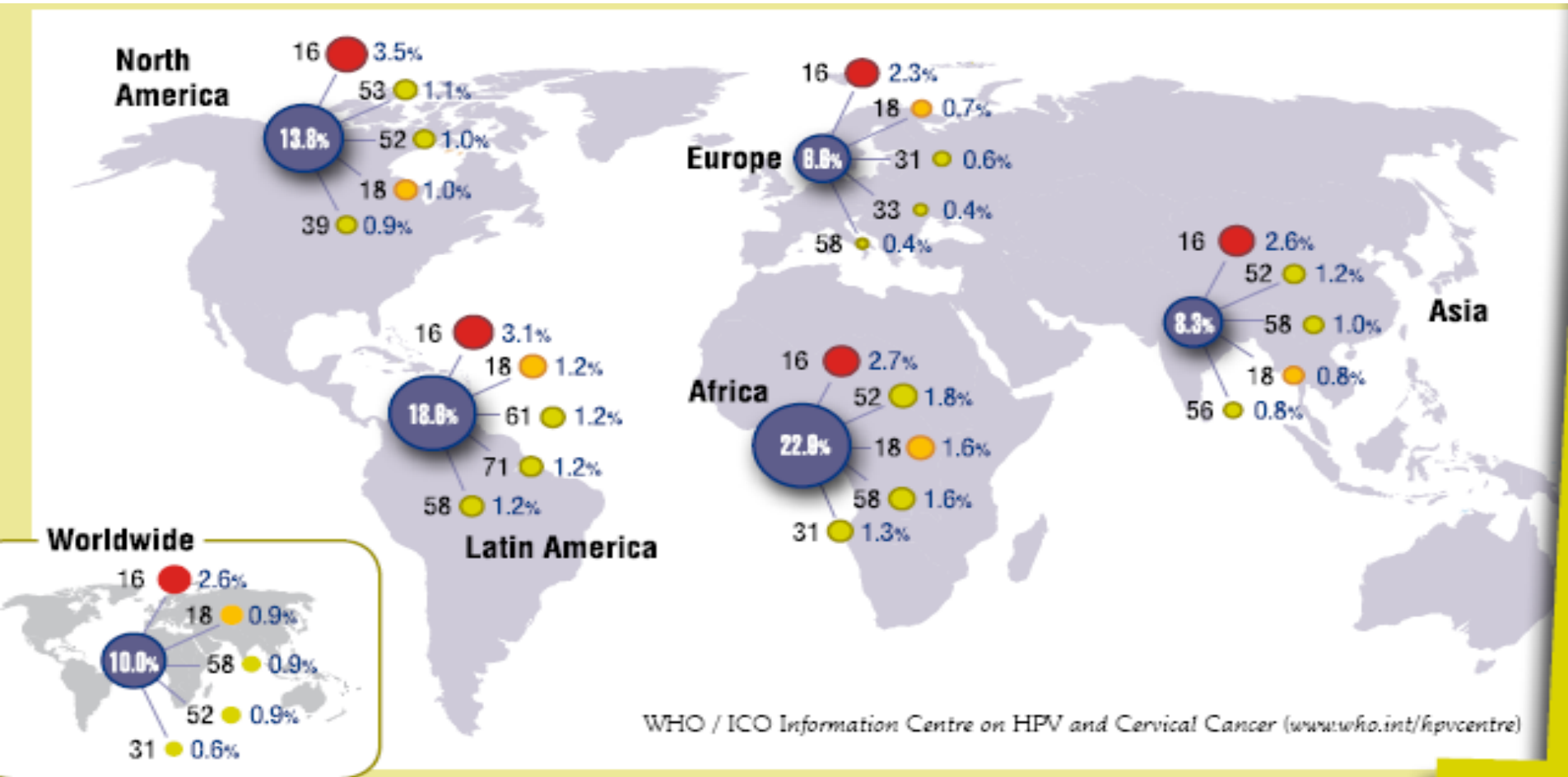


ИНСТИТУТ ЗА  
ЈАВНО ЗДРАВЉЕ  
ВОЈВОДИНЕ



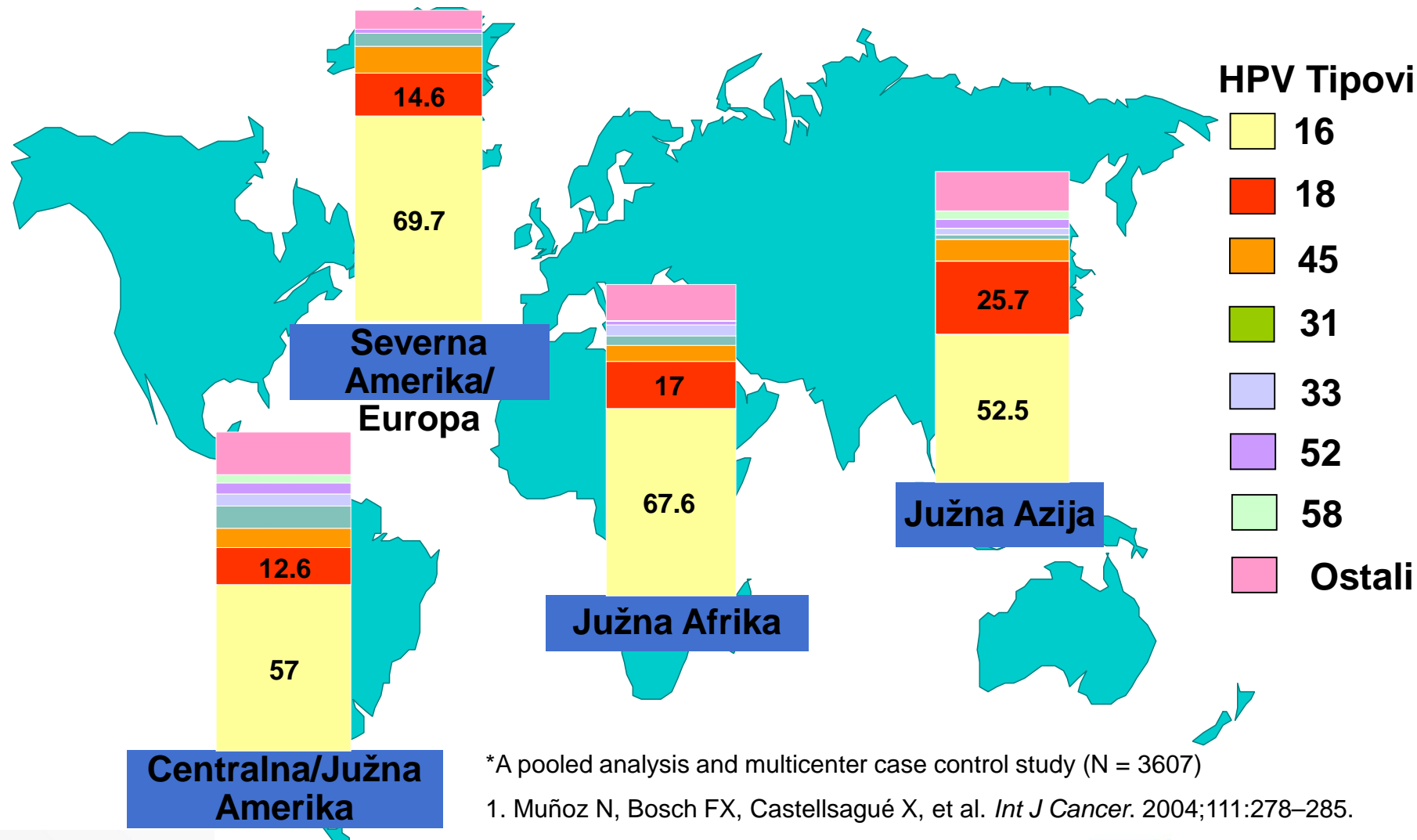
РЕПУБЛИКА СРБИЈА  
АУТОНОМНА ПОКРАЈИНА ВОЈВОДИНА  
ПОКРАЈИНСКИ СЕКРЕТАРИЈАТ ЗА ЗДРАВСТВО,  
СОЦИЈАЛНУ ПОЛИТИКУ И ДЕМОГРАФИЈУ

# HPV PREVALENCIJA KOD ŽENA BEZ ABNORMALNE CERVİKALNE CITOLOGIJE-



De Sanjosé S et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical HPV DNA in 157,879 women with normal cytology: a meta-analysis of 78 studies. *Lancet Infect Dis* 2007;7:453-59.

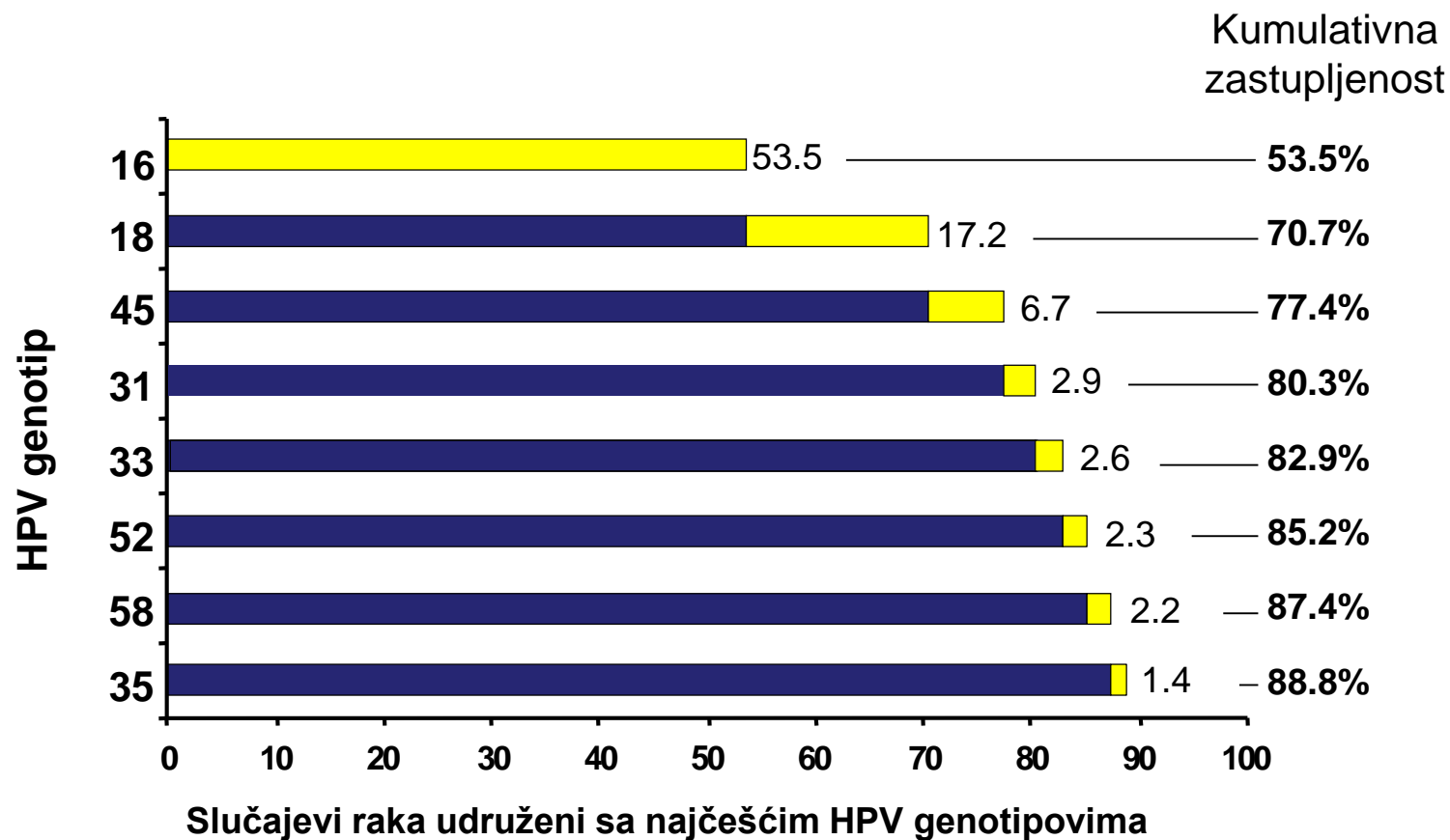
# Prevalencija HPV tipova u cervikalnom karcinomu\*1



\*A pooled analysis and multicenter case control study (N = 3607)

1. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, et al. *Int J Cancer*. 2004;111:278–285.

# HPV tipovi u RGM u svetu

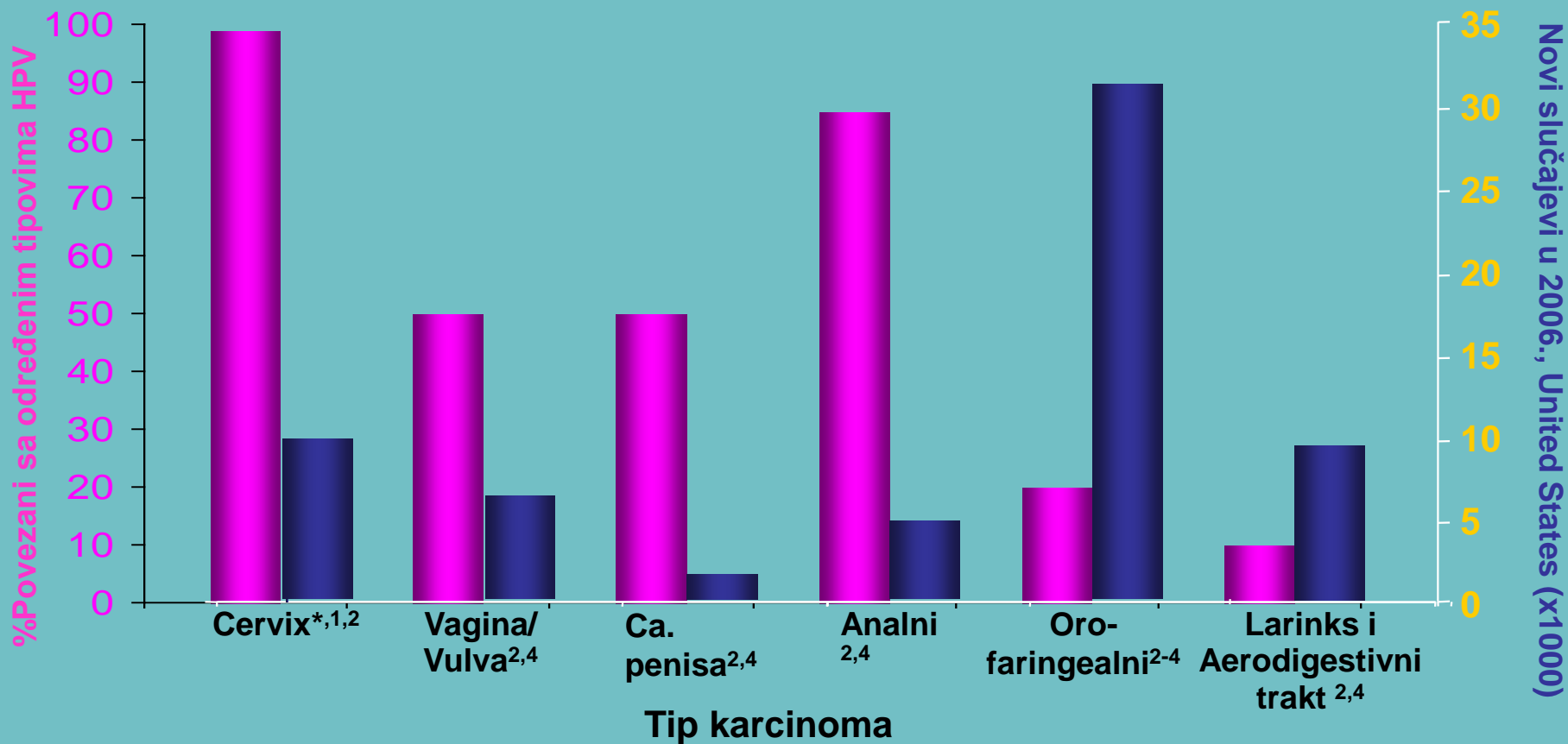


Muñoz N, et al. *Int J Cancer* 2004; 111:278–285

# HPV i karcinomi:

\*Includes cancer and intraepithelial neoplasia

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. *J Pathol.* 1999;189:12–19. 2. American Cancer Society. Available at: <http://www.cancer.org>. Accessed March 30, 2006. 3. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1772–1783. 4. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999:1–22.



# MEHANIZAM RAZVOJA HPV INFEKCIJE I ONKOGENEZE



ИНСТИТУТ ЗА  
ЈАВНО ЗДРАВЉЕ  
ВОЈВОДИНЕ

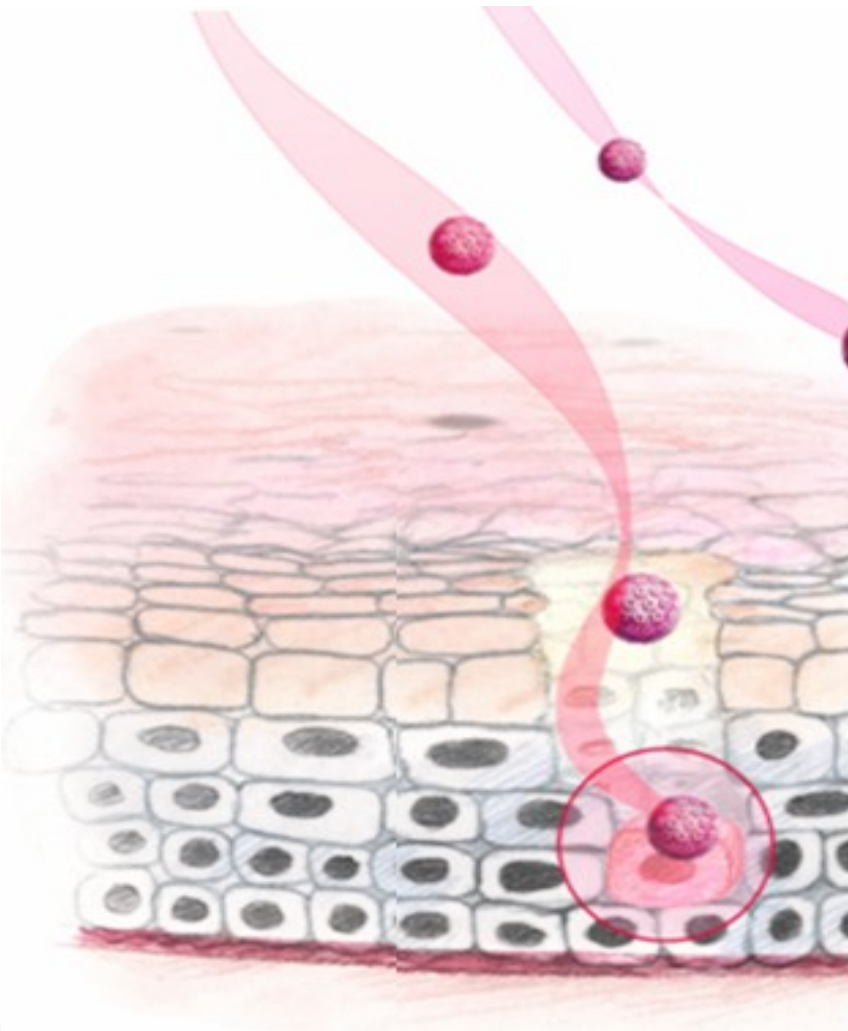
Посебан програм из области јавног здравља за територију АПВ у 2014. години:  
“Превенција ХПВ инфекција код девојчица школског узраста у АП Војводини”



РЕПУБЛИКА СРБИЈА  
АУТОНОМНА ПОКРАЈИНА ВОЈВОДИНА  
ПОКРАЈИНСКИ СЕКРЕТАРИЈАТ ЗА ЗДРАВСТВО,  
СОЦИЈАЛНУ ПОЛИТИКУ И ДЕМОГРАФИЈУ



# HPV je majstor maskiranja



## Za nastanak raka grlića materice

- potreban je HPV (onkogeni)



- HPV se inkorporira u genom ćelije

- HPV ne ubija ćeliju

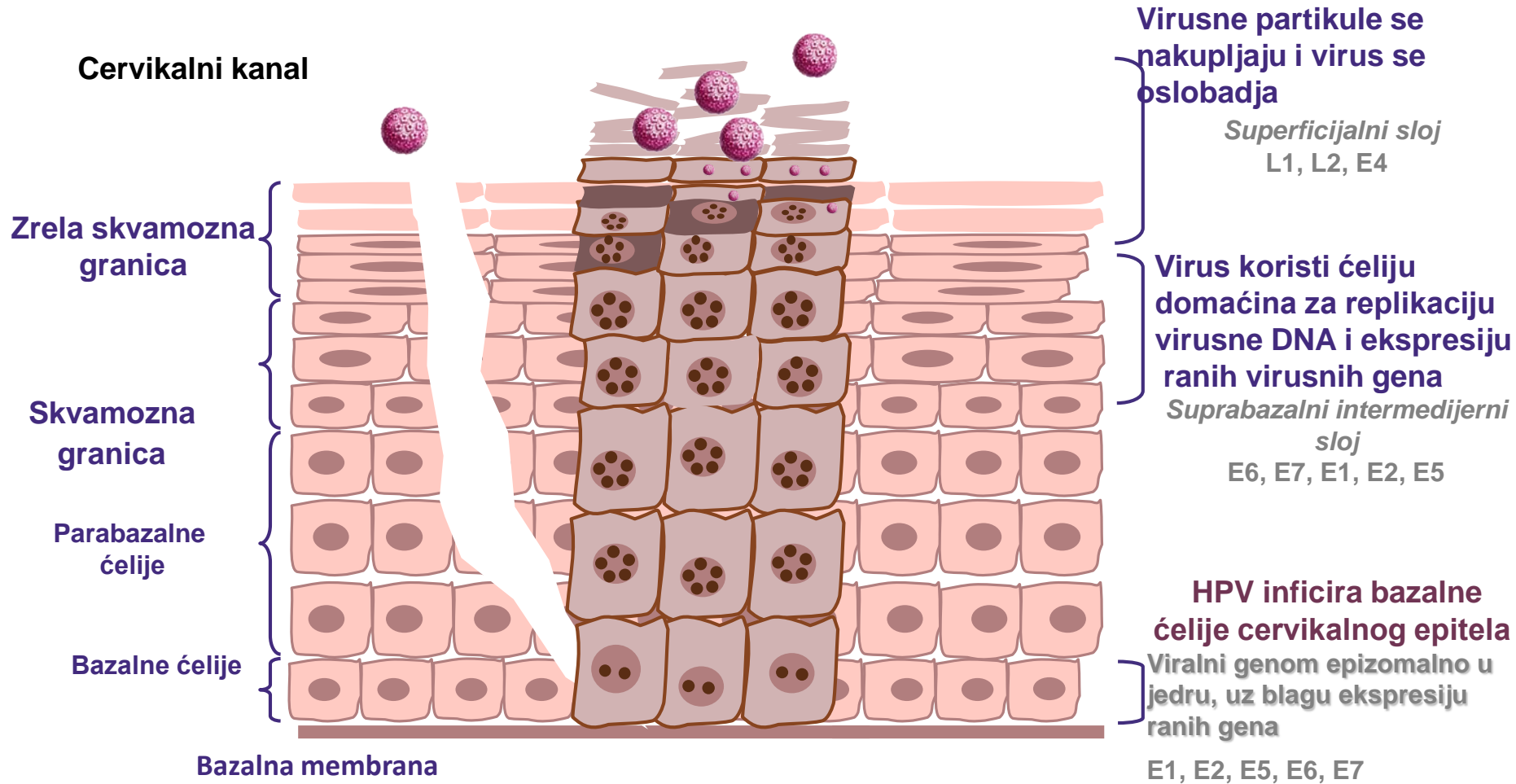
- HPV virus se deli unutar ćelije

- remeti proces sazrevanja

- abnormalna ćelija se deli

- nastanak CIN lezije

# HPV životni ciklus u ćeliji





# CIN cervikalna intraepitelijalna neoplazija

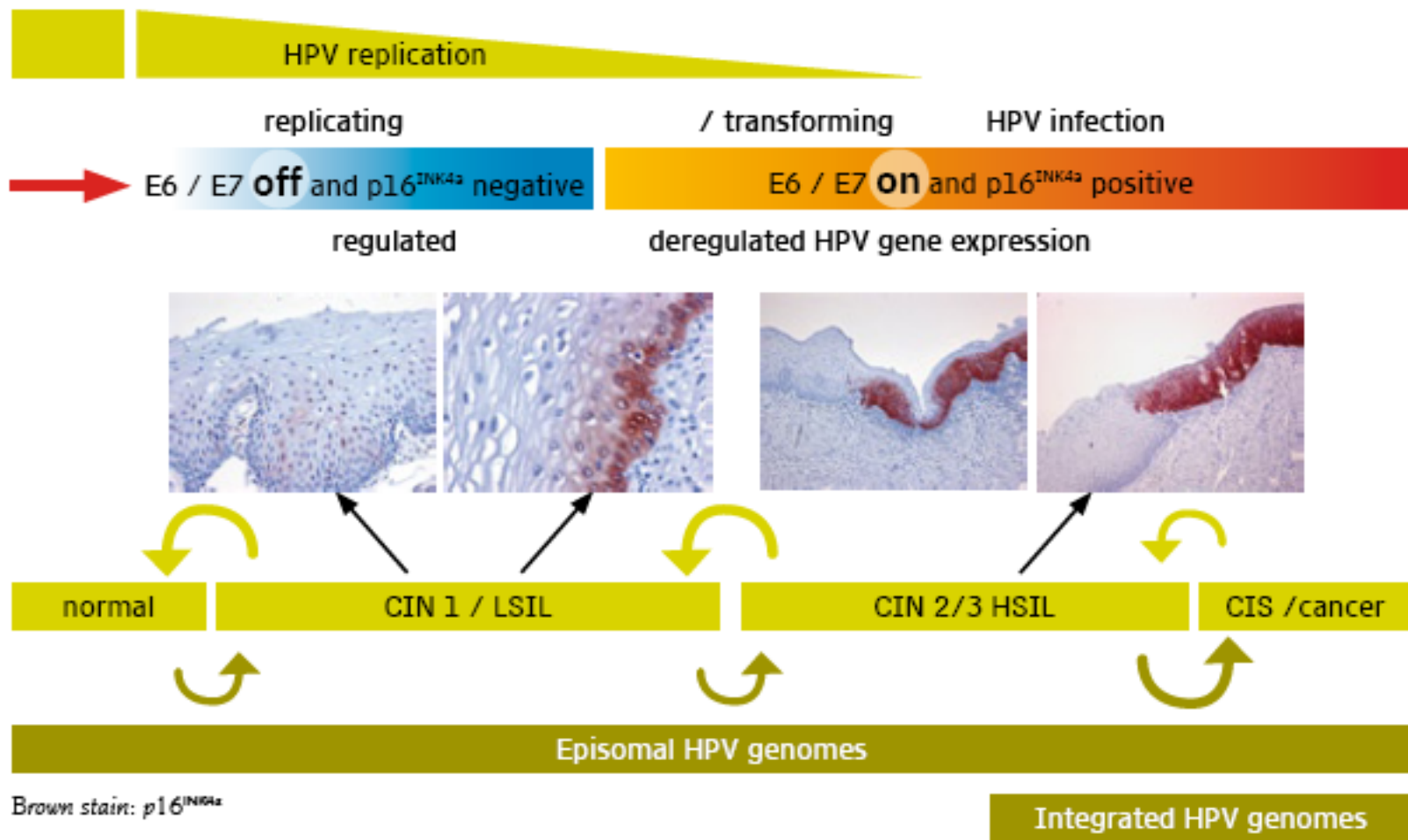
CIN u okviru HPV infekcije i patogeneze ne predstavlja jedan patološki proces već se mora promatrati kroz dva odvojena entiteta:

1) Virusna faza- produktivne infekcije (REPLIKACIJSKA) koja je najčešće *prolazna i spontano regredira*

2) Neoplastična faza- (TRANSFORMACIJSKA) i razvoj displazija u manjem broju slučajeva HPV- infekcijom povezanih lezija.

# PROGRESIJA

## REPLIKACIJSKE HPV INFEKCIJE U TRANSFORMACIJSKU HPV INFEKCIJU.



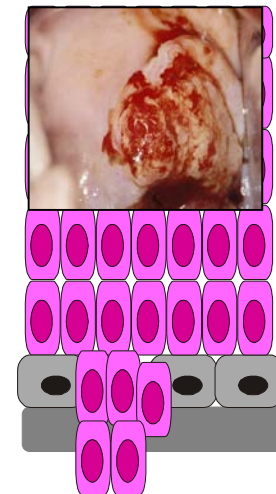
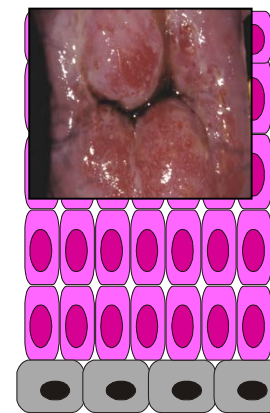
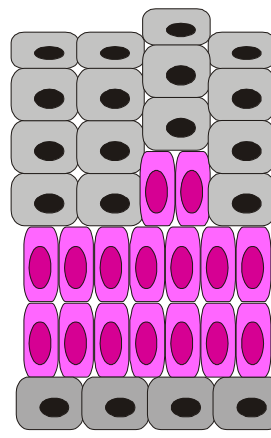
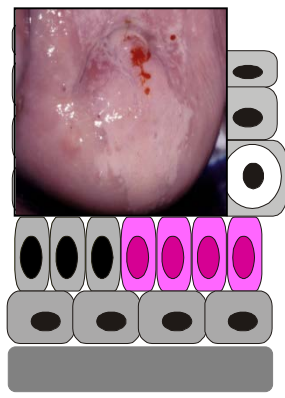
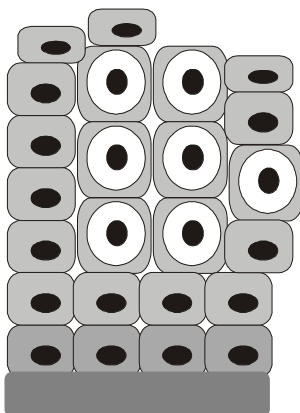
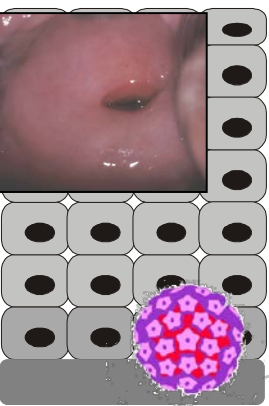
od zadesne, prolazne do trajuce hpv infekcije

spontana regresija oštećenja

vreme

meseci

godine



Normalan epitel

HPV infekcija koilocitoza

CIN I

CIN II

CIN III

Invazivni karcinom

L-SIL

H-SIL

skrining skrining skrining

tretmani



ИНСТИТУТ ЗА  
ЈАВНО ЗДРАВЉЕ  
ВОЈВОДИНЕ



РЕПУБЛИКА СРБИЈА  
АУТОНОМНА ПОКРАЈИНА ВОЈВОДИНА  
ПОКРАЈИНСКИ СЕКРЕТАРИЈАТ ЗА ЗДРАВСТВО,  
СОЦИЈАЛНУ ПОЛИТИКУ И ДЕМОГРАФИЈУ

# HPV - LOŠ IMUNOAKTIVATOR

- Ne postoji viremija
- **Odgovor humoralnog imuniteta slab :**
  - U studiji od 588 žena sa HPV infekcijom srednje vreme serokonverzije - oko 12 meseci
    - Nije se javila kod svih žena
  - Serokonverzija se javila kod 54-69% unutar 18 meseci od inicijalne infekcije

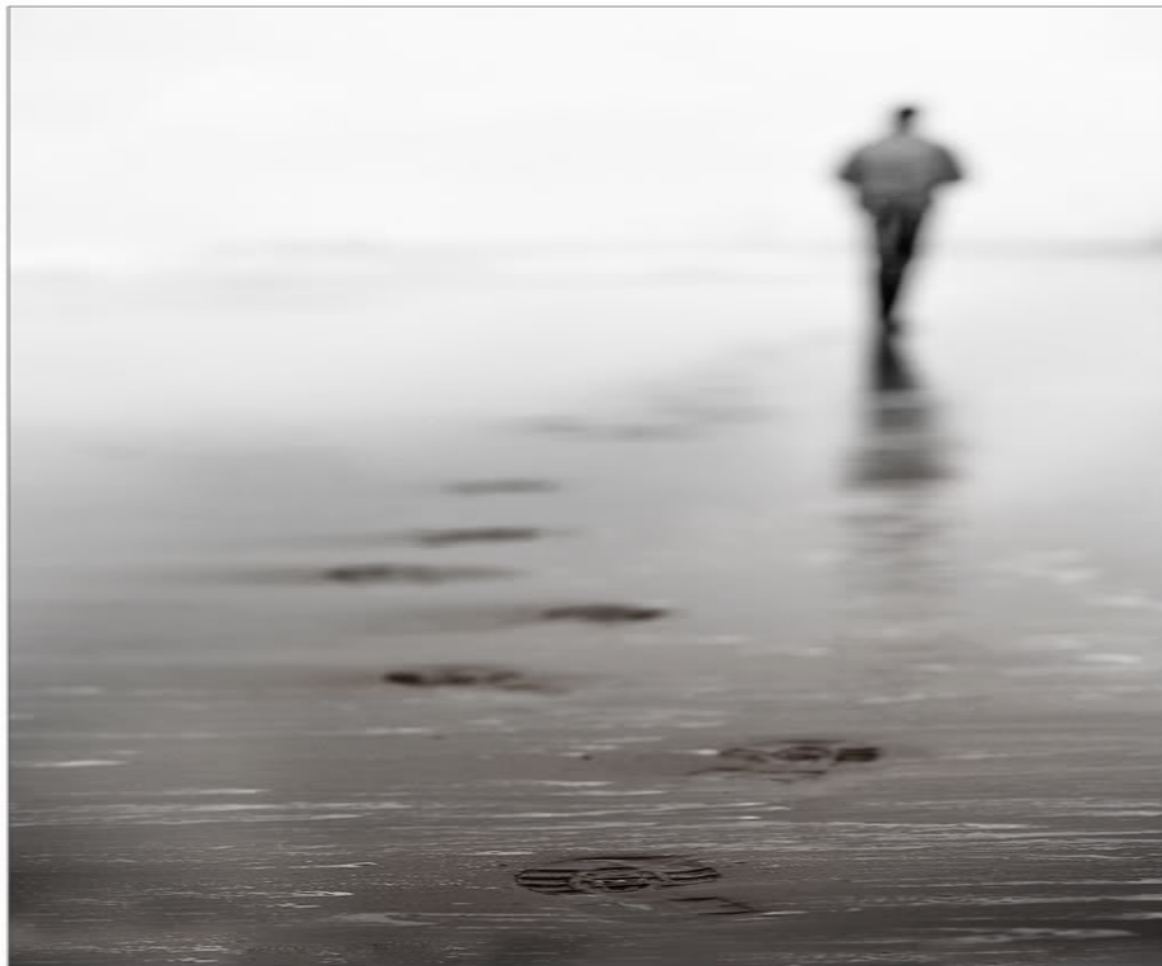
**Imunološki odgovor varira u odnosu na tip HPV infekcije**

Sadrži vlastite mehanizme da izbegne aktivaciju imunog sistema

1. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, et al. *J Infect Dis.* 2000;181:1911–1999. 2. Carter JJ, Madeleine MM, Shera K, et al. *Cancer Res.* 2001;61:1934–1940



# Većina HPV infekcija je prolazna Nestaje spontano u roku od 2 godine



*Fading away / Gilad Benari*

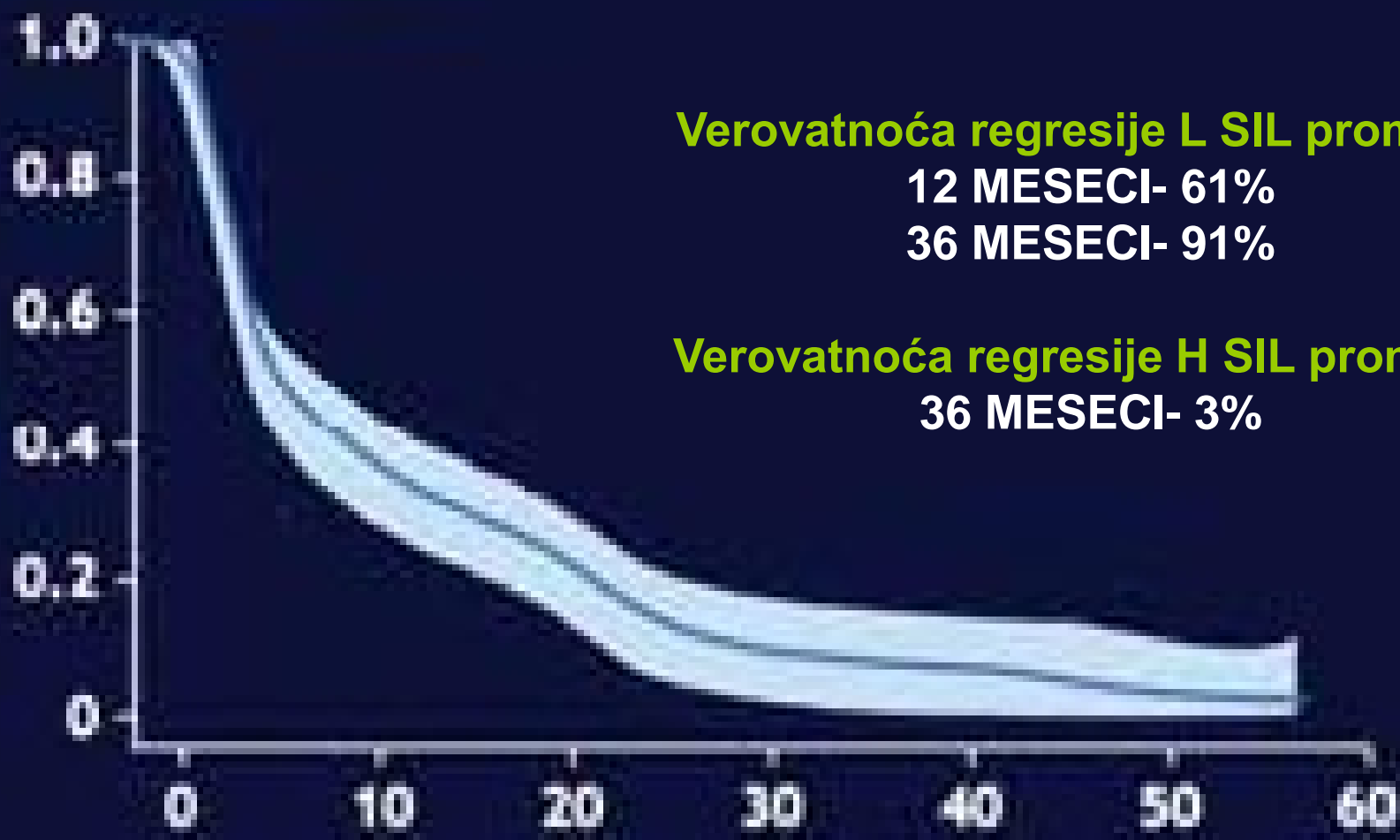
# 5-godišnja stopa spontane eliminacije HPV je

**92%**





# Regresija L SIL promene kod adolescenata



**Verovatnoća regresije L SIL promene**

12 MESECI- 61%

36 MESECI- 91%

**Verovatnoća regresije H SIL promene**

36 MESECI- 3%

Meseci nakon dijagnoze



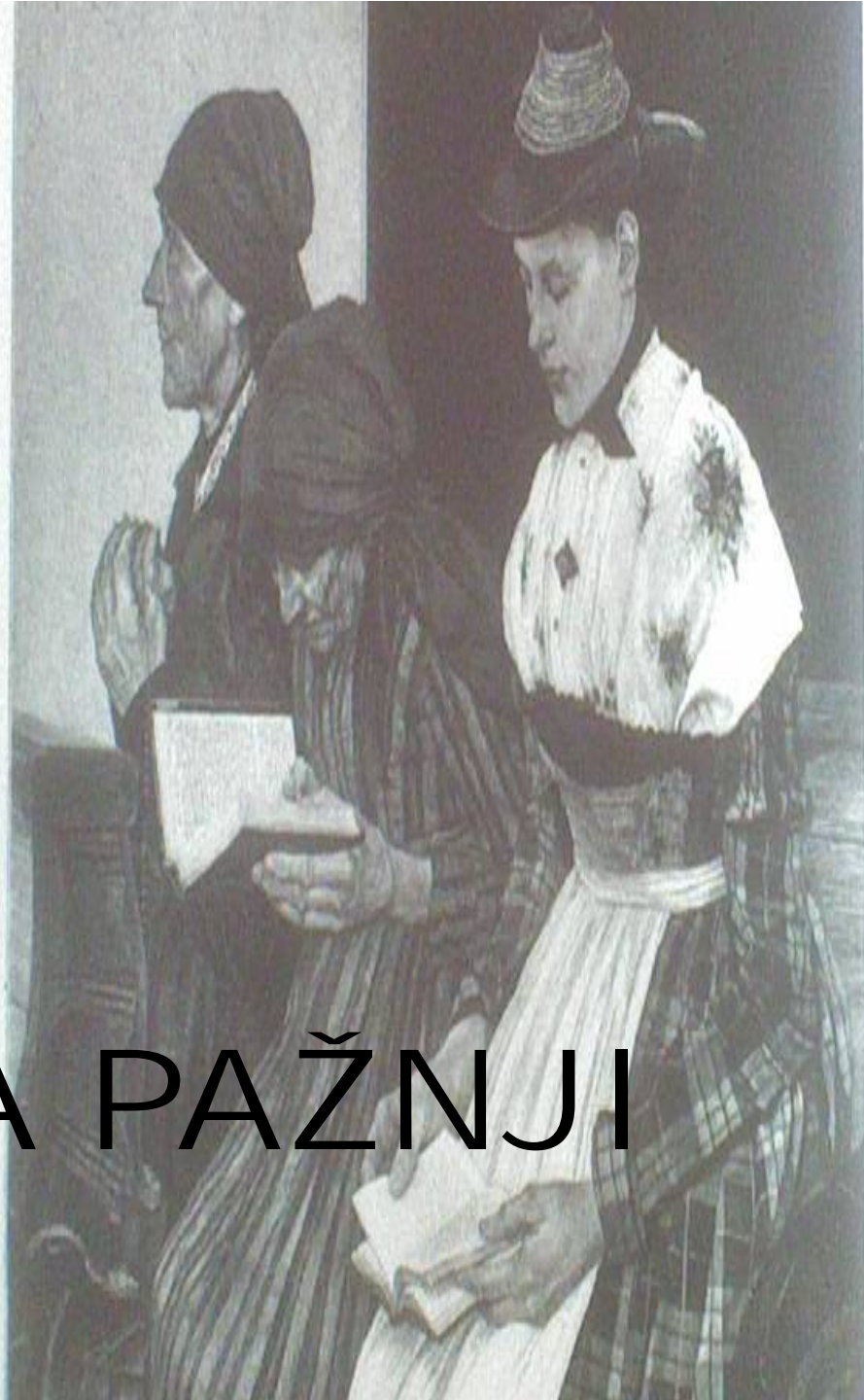
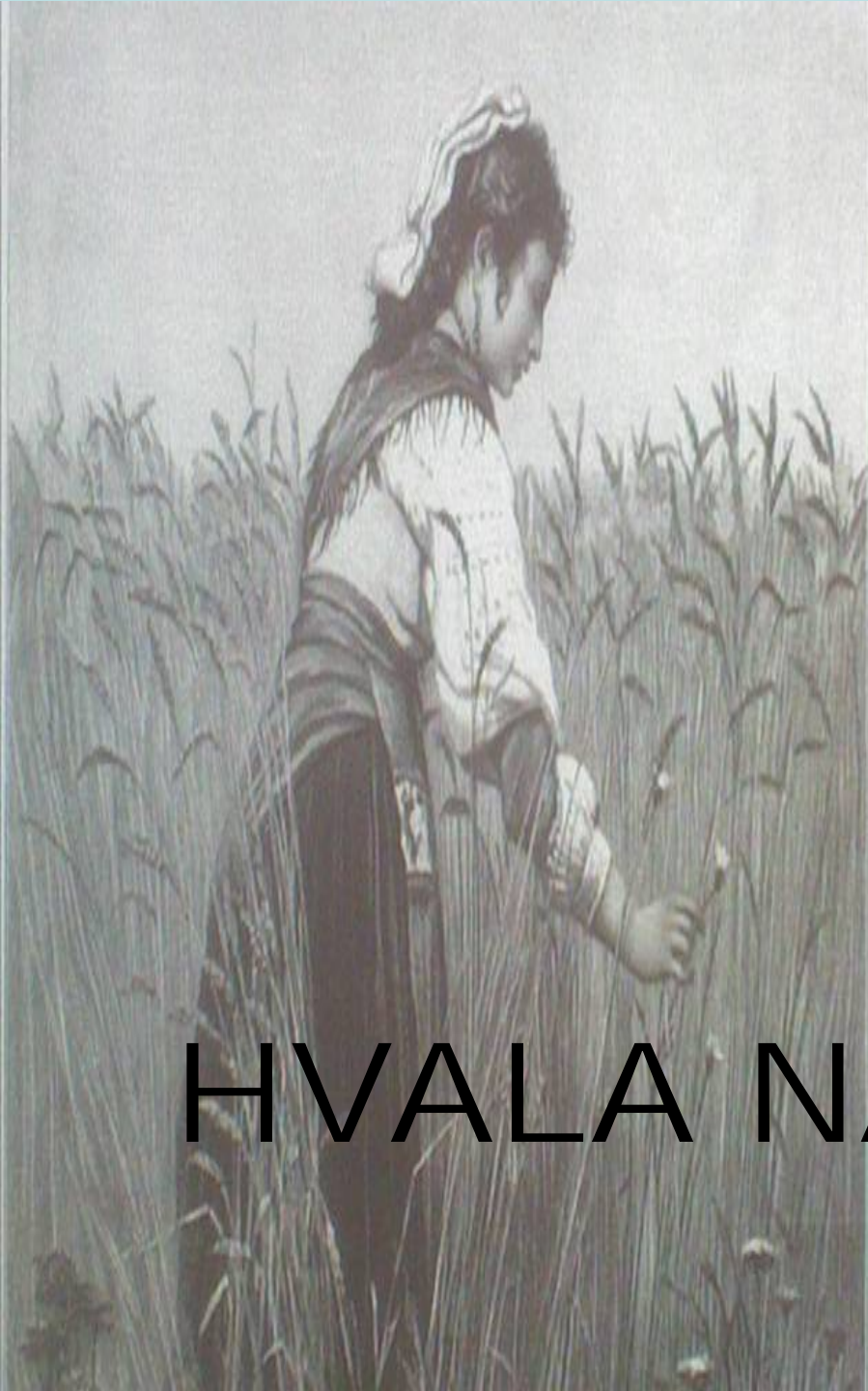
# Maligni potencijal CIN-a

Stepen displazije	Regresija (%)	Perzistiranje (%)	Progresija u CIN3 (%)	Progresija u invazivni karcinom (%)
CIN I	60	30	10	1
CIN II	40	<b>40</b>	<b>15</b>	<b>5</b>
CIN III	33	<b>55</b>	<b>N/A</b>	<b>&gt; 12</b>

# ZAKLJUČAK

- Karcinom grlića materice drugi po učestalosti u Srbiji
- **Uzročnici su HPV virusi** – danas najčešća SPI
- U preko 70% su tipovi HPV 16 i 18
- **Vakcina štiti od HPV tipova 16 i 18**
- 4 valentna vakcina štiti i od kondiloma koji su veoma česti naročito kod mladih (HPV **6,11**)
- **Vakcina je bezbedna**





HVALA NA PAŽNJI