



UNIVERZITET U BANJOJ LUCI
MEDICINSKI FAKULTET BANJA LUKA



LJILJANA SAVIĆ

**STADIJUMI PLANOCELULARNOG
KARCINOMA GRLIĆA MATERICE U
VRIJEME NJEGOVOG OTKRIVANJA NA
OSNOVU ANALIZE PODATAKA
UNIVERZITETSKO-KLINIČKOG
CENTRA REPUBLIKE SRPSKE**

MASTER RAD

Banja Luka, 2023. godine



UNIVERSITY OF BANJA LUKA
FACULTY OF MEDICINE



LJILJANA SAVIĆ

**STAGES OF PLANOCELLULAR
CARCINOMA OF THE CERVIX AT THE
TIME OF ITS DISCOVERY BASED ON
DATA ANALYSIS OF THE UNIVERSITY-
CLINICAL CENTER OF THE REPUBLIC
OF SRPSKA**

MASTER THESIS

Banja Luka, 2023

Mentor: Prof. dr sc. Slaviša Đuričić, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Komentor: Prof. dr sc. med. Branka Čančarević- Đajić, Univerzitetsko-klinički centar Republike Srpske

STADIJUMI PLANOCELULARNOG KARCINOMA GRLIĆA MATERICE U
VRIJEME NJEGOVOG OTKRIVANJA NA OSNOVU ANALIZE PODATAKA
UNIVERZITETSKO-KLINIČKOG CENTRA REPUBLIKE SRPSKE

Sažetak

Karcinom grlića materice je četvrto najčešće maligno oboljenje kod žena u svijetu. U Bosni i Hercegovini u 2019. godini bilo je 130 letalnih ishoda uzrokovanih karcinomom grlića materice. U odnosu na susjedne zemlje, kao što je Hrvatska za isti period umrlo je 160, Srbija 640 i Crna Gora 20 žena. Glavni cilj istraživanja u ovom radu je ispitati raspodjelu stadijuma planocelularnog karcinoma grlića materice u vrijeme kada je bolest dijagnostikovana, kao i ispitati raspodjela histoloških gradusa planocelularnog karcinoma grlića materice i starosnu strukturu pacijentkinja. Poseban cilj predstavlja ispitati međusobni odnos starosne dobi pacijentkinja u vrijeme otkrivanja bolesti i stadijuma tumorskog procesa, kao i histološkog gradusa tumora. Studija je obuhvatila 141 ispitanicu ženskog pola, svih životnih doba, sa teritorije Republike Srpske, kod kojih je prema podacima iz Kliničkog informacionog sistema Univerzitetsko-klinički centar Republike Srpske (UKCRS) dijagnostikovani i liječeni planocelularni karcinom grlića materice u periodu od januara 2015. godine do decembra 2019. godine. Instrumenti istraživanja su istorije bolesti pacijentkinja sa dijagnozom C53 prema MKB10 klasifikaciji bolesti, odnosno analizom podataka iz Kliničkog informacionog sistema UKCRS u Banjoj Luci. Statistička analiza podataka je urađena pomoću SPSS softverskog statističkog paketa, a korišten je χ^2 test. Podaci su prikazani tabelarno i grafički. Značaj istraživanja je da se dobije uvid u strukturu pacijentkinja sa planocelularnim karcinomom grlića materice u pogledu stadijuma bolesti, histološkog gradusa i životne dobi u vrijeme dijagnostikovanja bolesti, kao i uvid u međusobne odnose tih parametara bolesti, a uz poređenje sa sličnim podacima iz ekonomski razvijenih i ekonomski slabije razvijenih zemalja. Na osnovu rezultata tog poređenja krajni cilj analize je da se prikaže rezultati dovedu u vezu sa poznatim faktorima koji imaju uticaj na rani nastanak karcinoma grlića materice, ali i na njegovo rano otkrivanje. Analizom rezultata studije zaključili smo da se raspodjela stadijuma planocelularnog karcinoma grlića

materice u našoj grupi pacijentkinja nije značajno razlikovala od te raspodjele u razvijenim ekonomski zemljama svijeta, ali je statistički visoko značajno povezana sa životnom dobi pacijentkinja. Histološki gradus planocelularnog karcinoma grlića materice nije bio povezan sa stadijumom tumorskog procesa. Prosječna starost pacijentkinja u našoj grupi u vrijeme dijagnostikovanog karcinoma je bila viša za oko 10 godina u odnosu na prosječnu starost pacijentkinja u razvijenim, ali i brojnim ekonomski nerazvijenim ili zemljama u razvoju.

Ključne riječi: karcinom grlića materice, planocelularni karcinom, stadijum, gradus, epidemiologija, skrining

Naučna oblast: Medicinske i zdravstvene nauke

Naučno polje: Zdravstvene nauke

Uža naučna oblast: Sestrinstvo

Klasifikaciona oznaka za naučnu oblast prema CERIF šifarniku: B 680

Tip odbrane licence Kreativne zajednice (Creative Common): Autorstvo
nekomercijalno - dijeliti pod istim uslovima

Mentor: Prof dr Slaviša Đuričić, University of Banja Luka Medical Faculty

Komentor: Prof dr Branka Čančarević- Đajić, University Clinical Centre of the Republic of Srpska

STAGES OF PLANOCELULAR CERVICAL CARCINOMA AT THE TIME OF ITS DISCOVERY BASED ON DATA ANALYSIS OF THE UNIVERSITY-CLINICAL CENTER OF THE REPUBLIC OF SRPSKA

Summary

Cervical cancer is the fourth most common malignant disease in women in the world. In Bosnia and Herzegovina in 2019, there were 130 fatal outcomes caused by cervical cancer. Compared to neighboring countries, such as Croatia 160, Serbia 640 and Montenegro 20 women died in the same period. The main aim of the research in this paper is to examine the distribution of the stages of squamous cell carcinoma of the cervix at the time the disease was diagnosed, as well as to examine the distribution of histological grades of squamous cell carcinoma of the cervix and the age structure of the patients. A special aim is to examine the relationship between the age of the patient at the time of disease detection and the stage of the tumor process, as well as the histological grade of the tumor. The study included 141 female respondents, of all ages, from the territory of the Republic of Srpska, who, according to data from the Clinical Information System of the University and Clinical Center of the Republic of Srpska (UCCRS), were diagnosed and treated with squamous cell carcinoma of the cervix in the period from January 2015 to December 2019. The instruments of the research are the medical histories of patients diagnosed with C53 according to the MKB10 classification of the disease, that is, the analysis of data from the UKCRS Clinical Information System in Banja Luka. Statistical analysis of the data was performed using the SPSS statistical software package, and the χ^2 test was used. The data are presented tabularly and graphically. The significance of the research is to gain insight into the structure of patients with squamous cell carcinoma of the cervix in terms of disease stage, histological grade and age at the time of diagnosis of the disease, as well as insight into the interrelationships of those disease parameters, and with a comparison with similar data from economically developed and economically less developed countries. Based on the results of that comparison, the ultimate aim of the analysis is to show the results and bring them into connection with known factors that have an impact on the early onset of cervical cancer, but also on its early detection. By analyzing the results of the study, we concluded that the

distribution of the stage of squamous cell carcinoma of the cervix in our group of patients did not differ significantly from that distribution in economically developed countries of the world, but it is statistically significantly related to the age of the patients. The histological grade of squamous cell carcinoma of the cervix was not related to the stage of the tumor process. The average age of patients in our group at the time of diagnosed cancer was about 10 years higher than the average age of patients in developed, but also in numerous economically underdeveloped or developing countries.

Keywords: cervical carcinoma, squamous cell carcinoma, stage, grade, epidemiology, screening

Scientific area: Medical and health sciences

Scientific field: Health sciences

Narrow scientific field: Nursing

Classification code for the scientific area by CERIF codebook: B 680

Type of defense of the Creative Commons license: Authorship non-commercial shared under the same conditions

S A D R Ž A J

1. UVOD	1
1.1. Anatomska i histološka građa materice	5
1.1.1. Anatomska građa materice i njeni odnosi sa okolnim anatomskim strukturama u maloj karlici	5
1.1.2. Histološka građa materice	6
1.1.3. Vaskularizacija i inervacija materice.....	7
1.2. Patologija grlića materice	7
1.2.1. Urođene anomalije grlića materice.....	7
1.2.2. Inflamacija grlića materice (lat. <i>cervicitisi</i>).....	7
1.2.3. Neoplazme (tumori) grlića materice.....	8
1.3. Planocelularni karcinom grlića materice	9
1.3.1. Prekancerozne promjene epitela grlića materice i promjene izazvane Humanim papiloma virusom (HPV)	9
1.3.2. Cervikalna displazija i CIN	10
1.3.3. <i>Carcinoma in situ</i> - CIS.....	11
1.4. Invazivni rast planocelularnog karcinoma grlića materice, njegovo lokalno i metastatsko širenje	11
1.4.1. Invazija	11
1.4.2. Direktno, lokalno infiltrativno širenje	12
1.4.3. Metastatsko širenje	13
1.5. Određivanje stadijuma i histološkog gradusa tumorskog procesa kod planocelularnog karcinoma grlića materice	13
1.5.1. Stadijum tumorskog procesa	13
1.5.2. Stadijum bolesti kao prognostički faktor.....	16
1.5.3. Histološko gradiranje planocelularnog karcinoma grlića materice	17
1.6. Prirodni tok bolesti.....	17
1.6.1. Faktori rizika za nastanak karcinoma grlića materice	17
1.6.2. Faze prirodnog toka bolesti	18
1.7. Dijagnostika i liječenje karcinoma grlića materice.....	19
1.7.1. Kolposkopski pregled i citološka analiza brisa grlića materice (Papanikolau metod) u dijagnostici prekanceroznih lezija i planocelularnog karcinoma grlića materice	19
1.7.2. Dijagnostičko otkrivanje HPV infekcije i HPV genotipizacija.....	20
1.7.3. Liječenje planocelularnog karcinoma grlića materice - multidisciplinarni pristup	22
1.8. Uloga i značaj medicinske sestre u prevenciji i liječenju planocelularnog karcinoma grlića materice.....	24

1.8.1.	Etički principi u radu medicinske sestre vezani za pacijentkinje oboljele od karcinoma grlića materice	25
1.8.2.	SPIKES protokol za saopštavanje loših vijesti pacijentima	25
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	26
3.	HIPOTEZE.....	26
4.	ISPITANICE I METOD RADA	26
4.1.	Tip studije	26
4.2.	Ispitanice	26
4.3.	Instrumenti	27
4.4.	Statistička obrada podataka.....	27
5.	REZULTATI ISTRAŽIVANJA	28
6.	DISKUSIJA.....	35
7.	ZAKLJUČAK	47
8.	LITERATURA.....	48
	PRILOZI.....	56

1. UVOD

Karcinom grlića materice je četvrto najčešće maligno oboljenje kod žena, a prema Globalnoj statistici GLOBOCAN 2020 godine nalazi se na devetom mjestu po smrtnosti od karcinoma na listi koju je publikovala Međunarodna agencija za istraživanje karcinoma (eng. *International Agency for Research on Cancer*). [1,2] Procjenjuje se da je u 2018. godini u svijetu oko 570 000 osoba ženskog pola oboljelo od karcinoma grlića materice, a bolest se kod oko 311 000 pacijentkinja završila smrtnim ishodom. [1] U Evropi 80 žena svaki dan umre od karcinoma grlića materice, a svake godine se pojavi novih 60 000 slučajeva. [3] Prema procentualnom učešću u broju novooboljelih žena karcinom grlića materice bio je na četvrtom mjestu ako se analiziraju anatomske lokacije primarnih malignih tumora u Srbiji. [4]

U Bosni i Hercegovini u 2019. godini bilo je 130 letalnih ishoda uzrokovanih karcinomom grlića materice. U odnosu na susjedne zemlje, kao što je Hrvatska za isti period umrlo je 160, Srbija 640 i Crna Gora 20 žena. U dosadašnjim istraživanjima najveći udio novih slučajeva (70%) i smrti (85%) zabilježen je u zemljama niskog ili srednjeg stepena ekonomskog razvoja. [5] Iako bi rano otkrivanje moglo poboljšati klinički ishod karcinoma grlića materice, bolest se kod većine pacijentkinja otkriva u uznapređovalom stadijumu bolesti. [6]

Etiologija karcinoma grlića materice je najčešće povezana sa infekcijom Humanim papilomavirusom (HPV). HPV predstavlja najvažniji faktor rizika i neophodan uslov za nastanak karcinoma grlića materice. Dijelovi ovog virusa koji pripadaju porodici Papovavirida, pronađeni su u 99,7% slučajeva karcinoma grlića materice. [7] Takođe, postoje i drugi faktori koji su povezani sa razvojem karcinoma grlića materice, a to su infekcija Hlamidijom (lat. *Chlamydia trachomatis*), ranija životna dob pri prvom seksualnom odnosu, česta promjena seksualnih partnera, rana trudnoća (prije 17. godine života), oboljenja koja utiču na imuni sistem, korištenje duvana i duvanskih proizvoda, dugotrajna upotreba oralnih kontraceptiva, postojanje polno prenosivih bolesti, niži ekonomski status, genetska predispozicija, ranije liječeni CIN 2 i CIN 3, a posebno izostanak redovnih ginekoloških pregleda. [7,8,9] Preinvazivna bolest se obično detektuje tokom rutinskog kolposkopskog i cervikalnog citološkog pregleda, a invazivna bolest u početku može biti asimptomatska. Rani simptom invazivnog cervikalnog karcinoma je najčešće kontaktno vaginalno krvarenje. Bol u maloj karlici ili leđima, te simptomi vezani za

mokraćni mjehur i crijeva najčešći su znaci uznapredovale bolesti. [10] Kao znak uznapredovale bolesti može se pojaviti i dizurija, a kao rezultat opstrukcije limfnog sistema te kompresije vena male karlice javlja se limfedem donjih ekstremiteta. Terminalni stadijum karakterišu hematurija, krvarenje iz rektuma, kaheksija, a nerijetko i masivna vaginalna krvarenja. [11] Određivanje stadijuma tumorske bolesti, to jest lokalne i udaljene proširenosti planocelularnog karcinoma grlića materice najvažniji je prognostički faktor kod oboljelih pacijentkinja. Sistem stadiranja bazira se na kliničkim, a posebno radiološkim parametrima, kao i na patološkom nalazu nakon resekcije tumora. U svrhu stadiranja bolesti najčešće se u cijelom svijetu koristi sistem Međunarodna federacija za ginekologiju i akušerstvo (franc. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique- FIGO*) koji je posljednji put korigovan 2019. godine. [10,12,13]

Prema FIGO klasifikaciji postoje četiri stadijuma bolesti razvrstana u podstadijume bolesti (I: IA, IA1, IA2, IB, IB1, IB2; II: IIA, IIA1, IIA2, IIB; III: IIIA, IIIB; IVA). [14] Ukoliko se oboljenje otkrije u početnom stadijumu bolesti (stadijum I) liječenje je najčešće uspješno, a ako se otkrije u uznapredovalim stadijumima (IIB ili više) izliječenje se može očekivati kod svega 30% bolesnica. [15] Povoljna osobina karcinoma grlića materice je što se on razvija u dugom vremenskom periodu. Najčešće prođe pet i više godina da bi se iz prvih premalignih promjena u epitelu grlića materice razvio invazivni karcinom. Nepovoljna osobina karcinoma grlića materice je što ne daje rane simptome ili su oni blagi i nespecifični. Postojanje premalignih promjena na grliću materice ili početnog karcinoma najčešće ženu ne upozorava da treba da se javi ginekologu. [3]

U Republici Srpskoj prema Programu obavezne imunizacije i seroprofilakse nije predviđena vakcinacija protiv infekcije HPV-om. Početkom 2023. godine planiran je pilot program vakcinisanja protiv HPV infekcije u BiH, a u sklopu prevencije i zaštite od HPV infekcije i na osnovu iskustava razvijenih zemalja o vakcinaciji protiv HPV infekcije u zemljama Evropske regije Svjetske zdravstvene organizacije. Početkom marta 2023. godine započeta je neobavezna vakcinacija protiv HPV-a u Banjalučkoj regiji vakcinom Gardasil 9, a uključivala je uzrast od 11 do 14 godina starosti oba pola. [16] S obzirom da trenutno ne postoji zvanični dokumenti na temu vakcinacije u RS/BIH u 2023. godini, rad na temu analize prednosti vakcinisanja protiv HPV-a će biti planirana u narednom periodu.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo u 2019. godini organizovao besplatnu, ali neobaveznu vakcinaciju muške i ženske populacije uzrasta od 8. razreda osnovne škole.

Roditelji ciljane grupe prethodno su edukovani o problematici HPV-a. [17] Značaj formiranja Skrining registra je od velike važnosti za praćenje zdravlja određene populacije. U evropskim zemljama (Finska, Belgija i Češka) postojanje registra jasno je povezano sa povećanjem kvaliteta sprovođenja skrining programa, kao i poboljšanjem kvaliteta, obima i brzine dobijanja rezultata. U ovim zemljama registar skrininga služi i za objedinjavanje i prikupljanje pojedinačnih podataka o svakoj ženi koja je učestvovala u programu skrininga. Švedski nacionalni registar za skrining grlića materice osnovan je u svrhu praćenja programa skrininga, a obuhvata i informacije o obavljenim Papa testovima u okviru OCCSP (eng. *Organised cervical cancer screening programme*), uključujući citološke i histološke dijagnoze i laboratoriju u kojoj su uzorci analizirani. U jednoj od faza pilot-programa skrininga karcinoma grlića materice, koji je sproveden u srpskom okrugu sa najvećom incidencom ove bolesti (Braničevski okrug- Srbija) 2004-2005. godine, cilj je bio razvoj informacione tehnologije (IT) podrške i softvera za skrining. Ovaj softver je korišćen samo u okviru ovog pilot projekta. Za potrebe ovog istraživanja, prvi put u Srbiji je napravljena pilot verzija Skrining registra u formi veb aplikacije. Dizajniran je tako da prati metodologiju Nacionalnog OCCSP-a od momenta prijema učesnika do konačne dijagnoze. Svrha pilot projekta je bila da se po prvi put prezentuju rezultati OCCSP-a u Srbiji, koristeći bazu podataka - model povezan sa Skrining registrom. [18]

U maju 2018. godine, generalni direktor Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) objavio je globalni poziv na akciju za eliminaciju karcinoma grlića materice. U avgustu 2020. godine Svjetska zdravstvena skupština usvojila je Globalnu strategiju za eliminaciju karcinoma grlića materice. Da bi se eliminisao karcinom grlića materice, sve zemlje moraju postići i održavati stopu incidencije ispod četiri na 100 000 žena. Postizanje tog cilja započinje na tri ključna stuba i njihovim odgovarajućim ciljevima:

- Vakcinacija: 90% djevojčica je u potpunosti vakcinisano HPV vakcinom do 15. godine;
- Skrining: 70% žena je podvrgnuto skriningu pomoću testa visokih performansi do 35. godine života i ponovo do 45. godine života;
- Liječenje: 90% žena s prekarcinomskim promjenama liječeno i 90% žena s invazivnim karcinomom je zbrinuto. [1]

Svaka zemlja treba da ispuni ciljeve 90-70-90 do 2030. godine kako bi krenula na put eliminacije karcinoma grlića materice u narednom vijeku:

- srednja stopa incidencije karcinoma grlića materice će pasti za 42% do 2045. godine i za 97% do 2120. godine, čime će se spriječiti više od 74 miliona novih slučajeva karcinoma grlića materice;

- srednji kumulativni broj spriječenih smrtnih slučajeva od karcinoma grlića materice biće 300 000 do 2030. godine, preko 14 miliona do 2070. i preko 62 miliona do 2120. godine.

[1]

Glavni cilj istraživanja u ovom radu je ispitati raspodjelu stadijuma planocelularnog karcinoma grlića materice u vrijeme kada je bolest dijagnostikovana. Pored toga, cilj je da se ispita i raspodjela histoloških gradusa planocelularnog karcinoma grlića materice, kao i starosna struktura pacijentkinja i da se ispita međusobni odnos tih karakteristika oboljevanja. Raspodjela pacijentkinja prema stadijumima bolesti će se uporediti sa istom raspodjelom u odgovarajućim grupama pacijentkinja iz razvijenih i nerazvijenih zemalja svijeta. Na osnovu rezultata navedenog upoređivanja izvešće se zaključci kojima bi se mogla objasniti očekivano stanje vezano za otkrivanja planocelularnog karcinoma grlića materice u procentualno višim stadijumima u našoj grupi, nego u grupama pacijentkinja iz razvijenih zemalja svijeta.

Značaj istraživanja jeste da se prikaže zdravstveni status reproduktivnih organa žene analizom najčešćeg malignog tumora tih organa i rezultati dovedu u vezu sa poznatim faktorima koji imaju uticaj na rano otkrivanje karcinoma grlića materice, a vezani su za postojanje svijesti žena o neophodnosti redovnih ginekoloških pregleda, kao i postojanja sistema prevencije karcinoma grlića materice putem organizovanog skrininga. Rezultati ovog istraživanja mogu da ukažu na nedostatke našeg sistema zdravstvene zaštite i naglase neophodnost prihvatanja ciljeva Svjetske zdravstvene organizacije vezanih za prevenciju i liječenje karcinoma grlića materice, što je od velike važnosti za proklamovano priključivanje zemalja Balkana nivou zdravstvene zaštite razvijenih zemalja Evrope i svijeta.

1.1. Anatomska i histološka građa materice

1.1.1. Anatomska građa materice i njeni odnosi sa okolnim anatomskim strukturama u maloj karlici

Polni sistemi (lat. *systemata genitalia*) imaju funkciju stvaranja polnih ćelija i polnih hormona. Ženski polni sistem omogućava oplodnju jajne ćelije, razvoj ploda i porođaj. Zdravstveni status polnog sistema žene je od velikog značaja za natalitet stanovništva. Ženski polni sistem (lat. *systema genitale femininum*) dijele se na spoljašnje (lat. *organa genitalia feminine externa*) i unutrašnje organe (lat. *organa genitalia feminina interna*). Spoljašnje ženske polne organe čini stidnica ili vulva (lat. *pudendum femininum s. vulva*) koja obuhvata stidni brežuljak (lat. *mons pubis*), velike i male usne (lat. *labia majora et minora pudendi*), predvorje vagine (lat. *vestibulum vaginae*), erektalna tijela (lat. *clitoris, bulbus vestibuli*) i žlijezde (lat. *glandulae vestibulares*) koje izlaze u predvorju vagine. U unutrašnje ženske polne organe ubrajaju se: jajnik (lat. *ovarium*), jajovod (lat. *tuba uterine s. salpinx*), materica (lat. *uterus*) i usmina ili vagina (lat. *vagina*). [19]

Materica je neparni, sluzokožno mišićni organ koji se nalazi između vagine i jajovoda. Materica se nalazi u peritonealnom spratu karlične duplje, iznad karličnog dna i vagine, iza mokraćne bešike, a ispred rektuma. Materica je oblika spljoštene kruške, sa užim krajem usmjerenim prema karličnom dnu. Na materici se opisuju tijelo (lat. *corpus uteri*), suženje (lat. *isthmus uteri*) i donji suženi dio koji se naziva grlić ili vrat materice (lat. *cervix uteri*). Funkcija materice je da omogući razvoj ploda tokom intrauterinog života i da kontrakcijom svoje muskulature potisne plod kroz porođajni kanal. Tijelo (lat. *corpus uteri*) je gornji najširi i najveći dio. Ono ima dvije strane: prednju i zadnju. Prednja strana je u odnosu sa mokraćnom bešikom pa je po tome i dobila naziv- lat. *facies vesicalis seu facies anterior*. Zadnja strana je okrenuta prema gore i nazad i u odnosu je sa vijugama crijeva koje se spuštaju u karličnu duplju i po tome se naziva *facies intestinalis s. facies posterior*. Strane su bočno razdvojene ivicama (lat. *margo uteri*). Gornji dio materičnog tijela, koji se nalazi iznad ušća jajovoda naziva se dno (lat. *fundus uteri*), dok se spoj bočnih ivica i fundusa, odnosno mjesto gdje jajovod ulazi u matericu naziva rog (lat. *cornu uteri*). Materično suženje (lat. *isthmus uteri*) je mjesto spajanja tijela i grlića materice. Grlić materice (lat. *cervix uteri*) je donji dio, valjkastog oblika. Pripoj gornjeg kraja vagine dijeli materični grlić na dva dijela. Gornji dio je supravaginalni dio grlića (lat. *portio supravaginalis cervicis*), dok se donji dio nalazi u vagini i naziva se vaginalni dio grlića (lat. *portio vaginalis cervicis*).

Na grliću materice nalazi se otvor materice (lat. *ostium uteri*). U tijelu materice nalazi se šupljina (lat. *cavitas uteri*) koja je trouglastog oblika. U cerviksu materice nalazi se kanal vrata (lat. *canalis cervicis*), koji je vretenastog oblika. Fiziološki položaj materice u karličnoj duplji je anteversio i anteflexio. Tijelo materice sa grličem materice zaklapa tup ugao okrenut prema napred i to se naziva anteflexio, dok osovina grlića sa osovinom vagine zaklapa oštar ugao takođe okrenut prema napred i takav položaj se naziva anteversio. U položaju anteversio i anteflexio cijela materica, zajedno sa grličem, nagnuta je prema napred. *M. levator ani* zajedno sa mišićima i fascijama karličnog dna održavaju matericu u fiziološkom položaju u karlici. Slabost mišića dovodi do spuštanja materice. Mnogo manji značaj imaju tri parne veze: prednja, obla materična veza (lat. *ligamentum teres uteri*), bočna, široka materična veza (lat. *lig. latum uteri*) i zadnja, krsnomaterična veza. Peritoneum pokriva tijelo materice. Prednju stranu do suženja materice, a zadnju stranu u potpunosti i prebacuje se na gornji kraj vagine. Peritoneum formira peritonealna udubljenja prilikom pružanja sa materice na susjedne organe. Veliki klinički značaj ima zadnje udubljenje ili špag- lat. *excavatio rectouterine* ili Duglasov špag, koji nastaje prebacivanjem peritoneuma sa materice na prednju stranu rektuma. Duglasov špag predstavlja najnižu tačku peritonealne duplje žene. [19]

1.1.2. Histološka građa materice

Zid materice je sačinjen iz tri sloja. Perimetrijum ili lat. *tunica serosa* pokriva površinu materice, srednji sloj miometrijum ili lat. *tunica muscularis* je mišićni sloj debljine oko 1,5 cm izgrađen od glatkih mišićnih vlakana. Šupljinu materice oblaže endometrium ili lat. *tunica mucosa* - sluznica materice koja je srasla sa miometrijumom i u kojoj se nalaze materične žlijezde. [19] Na grliću materice (lat. *cervix uteri*) anatomski razlikujemo dva dijela, a to su lat. *portio supravaginalis* i lat. *portio vaginalis*. Prvi dio leži iznad vagine, dok se drugi koji nazivamo grlić materice nalazi u gornjem dijelu vagine sa čijim zidovima formira kružni svod ili špag (lat. *fornix vaginae*). Endometrijum koji oblaže cervikalni kanal se razlikuje od endometrija materice. Cervikalna sluznica debljine je samo 2-3 mm i sadrži brojne velike, razgranate cervikalne žlijezde. Sluznica cerviksa se ne mijenja tokom menstrualnog ciklusa, ali cervikalne žlijezde podliježu promjenama. Tokom sredine ciklusa žlijezde povećavaju svoju sekreciju i do 10 puta, što omogućava bolju pokretljivost i transport spermatozoida kroz cervikalni kanal, kao i vlaženje zidova vagine, koja nema svojih posebnih žlijezda. Tokom drugog dijela menstrualnog ciklusa sekret cervikalnih

žlijezda ograničava, odnosno sprečava protok sperme kroz cervikalni kanal prema uterusu. Vaginalni dio cerviksa pokriven je pločastoslojevitim epitelom bez orožavanja. Na prelazu supravaginalnog u vaginalni dio cerviksa se nalazi granica gdje jednoslojni cilindrični epitel prelazi u pločasti slojeviti epitel. [20]

1.1.3. Vaskularizacija i inervacija materice

Matericu vaskularizuje materična arterija (lat. *arteria uterina*), viscelarna grana unutrašnje bederene arterije (lat. *a. iliaca interna*). Materična arterija pristupa materici u visini suženja, a zatim se penje duž bočne ivice i završava se kod roga materice sa svojim završnim granama: lat. *ramus ovaricus* za jajnik i lat. *ramus tubarius* za jajovod. Materična arterija je vijugavog toka kako bi mogla bez istezanja pratiti rast materice u trudnoći. Na svom putu daje bočne grane koje vaskularizuju prednji i zadnji zid materice. Vene prate arterije i formiraju bogate venske spletove. Duž arterija materici pristupa i vegetativni nervni splet lat. *plexus uterinus*. [19]

1.2. Patologija grlića materice

1.2.1. Urođene anomalije grlića materice

Urođene anomalije ženskog reproduktivnog trakta, imaju prevalenciju od oko 5%. Prema ESHRE/ESGE konsenzusu iz 2013. o klasifikaciji kongenitalnih anomalija genitalnog trakta žena, abnormalnosti materice imaju šest kategorija, uključujući dismorfnu matericu, septiranu matericu, disfuznu matericu, jednostrano formiranu matericu, aplastičnu matericu i neklasifikovane malformacije. Postoje prijave slučajeva oboljelih od karcinoma grlića materice sa kompletnim septumom materice i uzdužnim vaginalnim septumom, kao i duplim cerviksima, duplim cervikalnim kanalom i duplom vaginom. [21]

1.2.2. Inflamacija grlića materice (lat. *cervicitisi*)

Zapaljenjska stanja grlića su izuzetno česta i mogu biti praćena pojavom purulentnog vaginalnog sekreta. Cervicitis se može podijeliti na infektivan ili neinfektivan, iako je razlikovanje otežano zbog postojanja normalne vaginalne mikrobiote u koju spadaju vaginalni aerobi i anaerobi, streptokoki, stafilokoki, enterokoki, *Escherichia coli* i *Candida species*. Mnogo značajniji uzročnici su *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, HSV-2 (*Herpes simplex virus* - uzročnik genitalnog herpesa) i izvijesni tipovi humanog papilloma virusa (HPV), a svi se obično prenose seksualnim putem. *Chlamydia trachomatis* je najčešći od tih patogena i odgovorna

je za čak oko 40% cervicitisa kod osoba koje dolaze na klinike za seksualno prenosive bolesti. Iako rijetke, herpesne infekcije su vrijedne pažnje, jer prenošenje sa majke na bebu tokom porođaja može dovesti do ozbiljne, ponekad fatalne sistemske herpesne infekcije novorođenčeta. Cervicitis se obično primjeti na rutinskom pregledu ili zbog postojanja leukoreje. Često se empirijski tretira antibioticima koji djeluju na hlamidiju i gonokok. U nekim slučajevima, za detekciju ovih mikroorganizama, kao i *Trichomonas vaginalis*, u vaginalnom sekretu koriste se testovi amplifikacije nukleinskih kiselina. [22]

1.2.3. Neoplazme (tumori) grlića materice

U grliću materice se veoma često benigni tumori porijeklom iz žlijezdanog epitela - polipi (lat. *Polypus cervicis*). Najčešći maligni tumori materice je planocelularni karcinom koji se lokalizuje na vaginalnom području grlića ili u cervikalnom kanalu. [23] Polipi grlića materice uglavnom nastaju od endocervikalnog epitela i mogu biti kombinovanog izgleda. [24] Nastaju kao posljedica hroničnih zapaljenskih procesa. Veličina polipa je od nekoliko milimetara do dva ili tri centimetra. [25] Kada u strukturi polipa dominiraju žlijezde, tada se on naziva lat. *polypus adenomatosus*, kada je stroma fibrozna, onda je lat. *polypus fibromatosus*, moguća je i kombinacija navedena dva tipa. Vrlo često na površini polipa se nalazi metaplastični pločastoslojeviti epitel, koji nekada ima atipičan izgled. U ovakvim slučajevima od značaja je kakav je epitel koji oblaže bazu polipa i oko te baze. Vrlo često u stromi polipa postoji intenzivan inflamatorni infiltrat, a površina pokazuje defekte koji uslovljavaju krvarenje. Kada su endocervikalne žlijezde sitne, sa malo mucinozne sekrecije i zbijene, govorimo o adenozi, koja nekada može da imitira maligni proces. [24] Endometrioza grlića materice (lat. *Endometriosis cervicis*) se ispoljava kao endometrioza na drugim mjestima. U poljima endometrioze nalaze se i žlijezde i stroma endometrijuma koji podliježu cikličnim promjenama. Nekada se žlijezde cistično dilatiraju, prskaju i ostavljaju hemoragični defekt u vidu erozije. [26]

Planocelularni karcinom grlića materice (lat. *Carcinoma planocellulare cervicis uteri*) predstavlja najčešći maligni tumor grlića materice. O etiološkim faktorima, dugogodišnjoj i višestepenoj prekenceroznoj fazi bolesti, kao i patološkim i kliničkim karakteristikama invazivnog planocelularnog karcinoma grlića materice detaljnije će se razmatrati u nastavku teksta. Adenokarcinom grlića materice vodi porijeklo iz žlijezdanog epitela endocervikalnog kanala i neuporedivo je rjeđi od planocelularnog karcinoma. Veoma rijetke maligne neoplazme grlića materice predstavljaju mješoviti tumori porijeklom iz

žlijezdanog epitela i vezivno-mišićne strome grlića i nazivaju se karcinosarkomi ili maligni mješoviti Milerovi (Muller) tumori. [27]

1.3. Planocelularni karcinom grlića materice

1.3.1. Prekancerozne promjene epitela grlića materice i promjene izazvane Humanim papiloma virusom (HPV)

Genitalne promjene izazvane sa HPV se mogu podjeliti na intraepitelnu neoplaziju i kondilome. Kondilomi cerviksa su dva puta češći od intraepitelne neoplazije. Ranije se veliki broj kondiloma klasifikovao kao laka ili umjerena displazija a danas se smatra pločastom ili ravnom varijantom kondiloma (lat. *condyloma planum*). Ove ravne lezije se teško prepoznaju makroskopski, a dokazuju se prisustvom HPV-a. Histološki kondilomi grlića materice pokazuju tri morfološke varijante:

1. *condyloma planum* - ravni kondilomi
2. *condyloma acuminatum* - papilarni kondilomi
3. *condyloma invertum* - sa širenjem u endocervikalne žlijezde. [27]

Svi kondilomi pokazuju koilocitne promjene, zatim diskeratozu i parakeratozu. Najviše grešaka se pravi prilikom dijagnostike ravnih kondiloma. Oni pokazuju sljedeće makroskopske karakteristike: prematurnu keratinizaciju, laku hiperplaziju bazalnog sloja, koilocitozu, višejedarne ćelije, parakeratozu i hiperkeratozu, uvećana jedra, nepravilnost u obliku i hiperhromaziju jedara, jedra bazalne trećine su normalnog izgleda i česte mitoze. Patološke i epidemiološke studije pokazuju da je nastanak planocelularnog karcinoma grlića materice višestepeni proces. Novija molekularna ispitivanja su skrenula pažnju na važnost HPV u nastanku ovih promjena. Infekcija raznim tipovima HPV rezultuje u aktivnoj intranuklearnoj replikaciji virusa bez njegovog ugrađivanja u genom ćelije. Ova se infekcija ispoljava kao laka displazija, cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN) sa koilocitozom, akantozom kao i *carcinoma in situ* (CIS). Do danas je potvrđena povezanost oko dvadeset raznih tipova HPV sa CIN 1, dok su teška displazija (CIN 2 i CIN 3) i CIS povezani sa manjim brojem tipova ovih virusa (HPV 16, 31, 33 i 35). Lezije tipa displazije niskog gradusa najčešće su reverzibilne ili pak progrediraju sporo dok one višeg gradusa progrediraju brže u planocelularni karcinom, mada i one mogu da imaju reverzibilan tok. Na osnovu brzine progresije intraepitelne lezije dijele se na lezije niskog i visokog stepena

progresije. U 80% do 90% planocelularnih karcinoma grlića materice može se dokazati HPV. [27]

1.3.2. Cervikalna displazija i CIN

Izraz 'displazija' često se koristi za atipične citološke promjene u slojevima mnogoslojnopločastog epitela. Zavisno o debljini skvamoznog epitela u kojima se nalaze atipične ćelije, displazija se klasifikuje kao laka, umjerena i teška. CIS podrazumijeva zahvaćenost pune debljine epitela atipičnim ćelijama ili drugim riječima karcinom koji zahvata sve slojeve mnogoslojnopločastog epitela pri čemu je bazalna epitelna membrana i dalje očuvana. Teška displazija se od CIS razlikuje samo po tome što je u teškoj displaziji ipak očuvan najpovršniji sloj epitelnih ćelija, mada je ponekad to teško razgraničiti. Alternativna klasifikacija obuhvata grupisanje različitih stepena displazije u CIN koja se na sličan način gradira od 1 do 3. CIN 1 predstavlja manje od jedne trećine zahvaćenosti debljine epitela posmatrajući od njegove baze na kojoj se nalazi bazalna membrana, stoga se klasifikuje kao laka displazija. CIN 2 podrazumijeva zahvaćenost jedne do dvije trećine debljine epitela i klasifikuje se u umjerenu ili srednju displaziju. CIN3 podrazumijeva zahvaćenost pune debljine epitela ili ekvivalent CIS, odnosno klasifikuje se kao teška displazija i CIS. Stanje epitela grlića materice i vagine može se procjenjivati mikroskopskim, citološkim analizama briseva sluznica uzetim u toku kolposkopskog pregleda i na osnovu citoloških promjena epitelnih ćelija može se sa značajnom vjerovatnoćom odrediti da li su mnogoslojnopločasti epitel grlića i vagine i cilindrični, endocervikalni epitel očuvan ili postoje znakovi displazije ili eventualno karcinoma. Nacionalni institut za rak (eng. *National Cancer Institute* - NCI) Sjedinjenih Američkih Država formirao je citološku Bethesda klasifikaciju za procjenu cervikalne i vaginalne citopatologije. Prema klasifikaciji Bethesda na osnovu citomorfoloških karakteristika i tipova HPV-a koji su podrazumijevani u njihovoj etiologiji, tri stepena CIN-a svrstana su u dva stepena skvamoznih intraepitelних lezija (SIL), odnosno SIL niskog stepena (L-SIL, eng. *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion*) i visokog stepena (H-SIL, eng. *High-grade Squamous Intraepithelial Lesion*). [27]

Tabela 1. Podjela SIL prema Bethesda klasifikaciji [27]

BETHESDA KLASIFIKACIJA	HPV TIPOVI	MORFOLOGIJA	CIN	DISPLAZIJA
L-SIL	6, 11	Koilocitna atipija, ravni kondilomi	CIN 1	Laka
H-SIL	16, 18	Progresivna stanična atipija, gubitak sazrijevanja	CIN 2 CIN 3	Umjeren, težak, <i>carcinoma in situ</i>

L-SIL obuhvata CIN 1 i ravni je kondilom, koji ima koilocitnu atipiju, obično povezanu s HPV 6 i 11 infekcijom (tj. uključuje laku displaziju i HPV infekciju). Oko 10% slučajeva L-SIL može napredovati do H-SIL. H-SIL obuhvata CIN 2 i CIN 3. HPV 16 i 18 uključeni su u etiologiju H-SIL, a obuhvataju umjerenu i tešku displaziju kao i CIS. Približno 10% slučajeva H-SIL-a može napredovati do invazivnog karcinoma grlića materice u razdoblju od približno dvije godine. [27]

1.3.3. *Carcinoma in situ* - CIS

CIS je prepoznat 1932. godine, a 1968. godine kombinacija CIS-a i displazije grupiše se u CIN. [28] *Carcinoma in situ* podrazumijeva stanje koje prethodi razvoju planocelularnom karcinomu. Na histološkoj slici mogu se primjetiti ekstremno izražene displastične promjene svih slojeva epitela sa poremećajem slojevitosti ćelija, kao i visokim mitotskim indeksom i postojanjem diskeratoze. Atipične, epitelne ćelije ograničene su isključivo na epitel, a bazalna membrana epitela je očuvana što znači da karcinomske ćelije ne prodiru u subepitelnu stromu. Planocelularni karcinom grlića materice i njegove prekancerske forme najčešće započinju na mjestu spoja cilindričnog epitela cervikalnog kanala i pločastoslojevitog epitela vaginalnog dijela grlića. [29]

1.4. Invazivni rast planocelularnog karcinoma grlića materice, njegovo lokalno i metastatsko širenje

1.4.1. Invazija

Prodorom atipičnih epitelnih ćelija iz prethodno razvijenog CIS ili CIN 3 kroz bazalnu membranu epitela, počinje invazivna faza planocelularnog karcinoma grlića

materice. Početni stadijum invazivne faze planocelularnog karcinoma predstavlja mikroinvazivni karcinom (stadijum IA). Stadijum IA1 obuhvata invaziju tumorskih ćelija u vezivnomišićnu, subepitelnu stromu grlića do dubine manje od 3 mm, računajući od bazalne membrane epitela. U tom stadijumu rizik od metastatskog širenja u regionalne limfne čvorove je mali i to se dešava u svega 1% – 2% pacijentkinja. U stadijumu IA2 invazija nije dublja od 5 mm ispod bazalne membrane, a u vrijeme otkrivanja tumora u toj fazi metastaze u limfne čvorove već postoje kod 8% pacijentkinja. U stadijumima IA1 i IA2 maksimalna površina grlića zahvaćenog karcinomom nije veća od 7 mm. Ako je dubina karcinomske invazije veća od 5 mm onda se radi o pravom invazivnom karcinomu. Invazivnim rastom karcinomsko tkivo može da se širi na velikoj površini grlića i da se proširi na tijelo materice i zid vagine, a širenjem u dubinu može da izađe iz okvira grlića i infiltruje okolne strukture. Od ove lokalne proširenosti tumorskog procesa zavisi patološki stadijum bolesti o kome će biti riječi u narednom poglavlju. U ranim stadijumima karcinoma grlića materice tumor ima makroskopski izgled nejasno ograničene ulcerozne ili egzofitične i nodularne mase. Prema mikroskopskoj građi invazivni planocelularni karcinom može da ima različite stepene maligniteta, od dobro diferenciranog karcinoma niskog stepena maligniteta čije ćelije mjestimično orožavaju i koji u početnim fazama raste sporo, pa do slabo diferenciranog karcinoma bez znakova orožavanja, visokog stepena maligniteta, koji ima brži rast i širenje i češće se otkriva u višim stadijumima bolesti u odnosu na dobro diferencirani, orožavajući karcinom. [30]

1.4.2. Direktno, lokalno infiltrativno širenje

Ukoliko se ne otkrije na vrijeme karcinom grlića materice invazivnim rastom može direktno da se proširi na okolne anatomske strukture i organe, najprije na tijelo materice i zid vagine u području njenog forniksa. Zatim može da se širi u parametrijum, zid mokraćne bešike, rektum i na kraju da infiltruje i zid male karlice. U tim slučajevima tumorski proces nalazi se najmanje u stadijumu III. Usljed širenja u okolne anatomske strukture tumorsko tkivo može da izazove kompresiju uretera sa posljedičnim stvaranjem hidrouretera i hidroneforze što za relativno kratko vrijeme može da dovede do bubrežne insuficijencije koja je uzrok smrti čak oko 50% pacijentkinja u uznapredovalim stadijumima bolesti. Zahvaćenost mokraćnog mjehura i rektuma (stadijum IVA) može dovesti do stvaranja fistula. [30]

1.4.3. Metastatsko širenje

Karcinom grlića materice, kao i ostali karcinomi, najčešće metastazira limfogenim putem u regionalne limfne čvorove, paracervikalne, perimetrijalne i najzad paraaortalne. Hematogenim putem karcinom grlića materice najčešće metastazira u velike, dobro prokrvljene organe: najčešće u pluća, a zatim po učestalosti u kosti, jetru i mozak. [30]

1.5. Određivanje stadijuma i histološkog gradusa tumorskog procesa kod planocelularnog karcinoma grlića materice

1.5.1. Stadijum tumorskog procesa

Određivanje stadijuma tumorskog procesa (stadiranje, stejdžing; eng. *staging*) zasniva se na veličini primarnog tumora (njegovom najvećem promjeru, a u koži i sluznicama njegovoj dubini prodora u subepitelno tkivo, ili najvećoj širini zahvaćene površine); postojanju ili nepostojanju metastaza u regionalnim limfnim čvorovima i postojanju ili nepostojanju metastaza u udaljene limfne čvorove, organe i tkiva organizma. Stadijum tumorskog procesa, pa i stadijum karcinoma grlića materice određuje se prema odgovarajućim sistemima koji su formirani na osnovu dugogodišnjih iskustava multicentričnih, međunarodnih grupa za određene tipove tumora čovjeka. Najznačajniji sistem za određivanje stadijuma karcinoma sada je sistem Američkog združenog komiteta za rak (eng. *American Joint Comitee of Cancer*). Ovaj sistem koristi klasifikaciju koja se naziva TNM sistem: „T“ se odnosi na primarni tumor, „N“ na regionalne limfne čvorove i „M“ na metastaze. TNM sistem je specifičan za rak u različitim anatomskim lokacijama i ponekad se razlikuje i u odnosu na pojedine histološke tipove karcinoma. Stadijum tumorskog procesa predstavlja za većinu tumorskih tipova najznačajniji prognostički faktor jer preživljavanje pacijenata nakon promijenjene terapije u najvećoj mjeri zavisi upravo od stadijuma tumorskog procesa u vrijeme kada je tumor otkriven. [22]

Stadijum tumorskog procesa određuje se na osnovu kliničkih analiza, među kojima su najvažnije slikovne dijagnostičke metode (ultrazvučna, a posebno radiološka snimanja: RTG, CT, magnetna rezonancija, scintigrafija skeleta), hirurški, operativni nalaz i patohistološki nalaz nakon konizacije grlića materice, trahelektomije ili histerektomije koja kod uznapredovalih tumora grlića materice uključuje i procjenu proširenosti tumora na forniks vagine, istmus i tijelo materice, kao i eventualne proširenosti na parametrijum i

regionalne limfne čvorove. Za svaki stadijum tumorskog procesa u okviru međunarodnih i nacionalnih protokola, postoji tačno određen terapijski pristup koji uključuje kombinovanu hiruršku terapiju, hemiotarepiju i zračnu terapiju, prema odgovarajućem redoslijedu. [7]

Za procjenu stadijuma karcinoma grlića materice već dugi niz godina koristi se klasifikacija Međunarodne federacije za ginekologiju i akušerstvo (eng. *International Federation of Gyencology and Obstretics – FIGO*). U periodu koji smo analizirali u ovom radu zvanična klasifikacija stadijuma grlića materice bila je FIGO klasifikacija iz 2009. godine koja je prikazana u Tabeli 2. FIGO klasifikacija u sitnim detaljima izmijenjena je 2018. godine, a najznačajnija izmjena vezana je za to da je uz stadijume IIIA i IIIB uveden i stadijum IIIC označavajući tumore koji osim širenja u donju trećinu zida vagine i zidove karlice, ima već i metastaze u karličnim ili paraaortalnim limfnim čvorovima. [7]

Tabela 2. FIGO klasifikacija karcinoma grlića materice [7]

FIGO stadijum	Hirurško-patološki nalazi
I	Invazivni rak vrata materice ograničen na grlić materice (širenje na tijelo materice treba zanemariti)
IA	Invazivni karcinom dijagnostikovan mikroskopski s invazijom strome u dubini <5 mm
IA1	Invazija strome <3 mm u dubini
IA2	Invazija strome ≥ 3 mm i <5 mm u dubini
IB	Invazivni karcinom s dubinom invazije strome ≥ 5 mm (većom od stadijuma IA)
IB1	Invazivni karcinom s dubinom invazije strome ≥ 5 mm, < 2 cm u najvećem promjeru
IB2	Invazivni karcinom ≥ 2 cm i <4 cm u najvećem promjeru
IB3	Invazivni karcinom ≥ 4 cm u najvećem promjeru
II	Tumor grlića materice koji se širi izvan materice, ali ne do zidova male karlice ili u donju trećinu vagine
IIA	Tumor se širi na gornje dvije trećine vagine bez infiltracije parametrija
IIA1	Invazivni karcinom <4 cm u najvećem promjeru
IIA2	Klinički vidljiva lezija ≥ 4 cm u najvećem promjeru
IIB	Tumor se širi na parametrije, ali ne do zidova male karlice
III	Tumor grlića materice širi se do zidova male karlice i/ili u donju trećinu vagine, i/ili uzrokuje hidronefrozu ili insuficijenciju bubrega, i/ili zahvaća karlične i/ili paraaortalne limfne čvorove
IIIA	Tumor se širi na donju trećinu vagine, ali ne do zidova karlice
IIB	Tumor se širi do zidova karlice i/ili uzrokuje hidronefrozu i/ili insuficijenciju bubrega (osim ako je uzrok neke druge prirode)
IIIC	Zahvaćenost karličnih i/ili paraaortalnih limfnih čvorova nevezano za veličinu tumora i proširenost (preporuka dodavanja r – radiološki ili p – patološki uz stadijum zavisno o načinu utvrđivanja stadijuma)
IIIC1	Zahvaćenost samo karličnih limfnih čvorova
IIIC2	Zahvaćenost paraaortalnih limfnih čvorova
IV	Tumor se širi izvan karlice ili zahvaća (uz patohistološki dokaz) sluznicu mokraćnog mjehura i/ili rektuma (bulozni edem sluznice ne kategoriše bolest u stadijum IV)
IVA	Širenje u susjedne organe
IVB	Širenje u udaljene organe

1.5.2. Stadijum bolesti kao prognostički faktor

Veliki značaj stadijuma tumorskog procesa kod karcinoma grlića materice najbolje ilustruju podaci u Tabeli 3. prema kojima je sasvim jasan izuzetan uticaj stadijuma na petogodišnje preživljavanje pacijentkinja sa karcinomom grlića materice. [31]

Tabela 3. Preživljavanje pacijentkinja sa karcinomom grlića materice u zavisnosti od stadijuma tumora [32]

FIGO stadijum (2009)	Petogodišnje preživljavanje (procenat od ukupno oboljelih)
IA1	95,4%
IA2	94,4%
IB1	85,5%
IB2	70,9%
IIA1	68,0%
IIA2	61,7%
IIB	61,3%
IIIA	40,5%
IIIB	38,4%
IVA	24,0%
IVB	14,7%

Prognostički faktori rane bolesti (stadijum I i IIA) podrazumijevaju procenat površine grlića sa stromalnom invazijom i njenu dubinu, stepen diferencijacije tumorskih ćelija i limfovaskularnu invaziju. Prognostički faktori kod uznapredovale bolesti u stadijumima IIB, III i IV obuhvataju veličinu tumora, stepen histološke diferencijacije ćelija, direktnu invaziju u okolne anatomske strukture i metastaze u regionalne limfne čvorove. Značajan za prognozu bolesti je i nivo hemoglobina koji je niži od 10 g/dl, kao i opšte stanje pacijentkinje, pri čemu anemija i alteracija imunog sistema pogoršavaju prognozu oboljenja. [32]

1.5.3. Histološko gradiranje planocelularnog karcinoma grlića materice

Histološki gradus planocelularnog karcinoma grlića materice, tj. stepen diferencijacije ili stepen maligniteta planocelularnog karcinoma grlića materice određuje se na osnovu veličine ćelije (krupne do sitne), stepena orožavanja (keratinizacije) ćelija, raznolikosti u veličini i obliku jedara tumorskih ćelija i stepenu mitotske aktivnosti tumorskih ćelija. Na osnovu tih parametara koje određuje patolog pri mikroskopskom pregledu invazivnog planocelularnog karcinoma grlića materice, tumori se gradiraju u dobro diferencirani (G1), srednje diferencirani (G2) i slabo diferencirani (G3) planocelularni karcinom grlića materice. Uticaj histološkog gradusa na prognozu bolesti je mnogo manji nego uticaj prethodno objašnjenog stadijuma tumorskog procesa. [33]

1.6. Prirodni tok bolesti

1.6.1. Faktori rizika za nastanak karcinoma grlića materice

Približno 10% malignih bolesti su rezultat djelovanja genetskih faktora, a preko dvije trećine su faktori životnog okruženja koji najčešće proizilaze iz savremenog načina života. Zbog dugog preinvazivnog perioda, smatra se da je karcinom grlića materice izlječiv u ranijim stadijumima. Iz tog razloga je jako važno organizovati efikasan skrining. U slabije razvijenim zemljama, grlić materice je, poslije dojke, mjesto najčešćeg javljanja malignog procesa u organizmu žene. Epidemiološka zapažanja vezana za karcinom grlića materice datiraju još iz XIX vijeka, kada je uočeno da se oboljenje češće javlja kod prostitutki, a rijetko kod časnih sestara i monahinja. U nerazvijenim i manje razvijenim zemljama karcinom grlića materice danas je još uvijek često oboljenje. Premaligne i maligne promjene grlića materice mogu biti povezane sa različitim faktorima rizika. Što je duža i češća izloženost faktorima rizika, mogućnost nastanka patoloških promjena na grliću materice je veća. Nepovoljni faktori rizika za nastanak karcinoma grlića materice su rana životna dob pri stupanju u polne odnose, veći broj i učestalo mjenjanje partnera, muški partneri koji su imali veći broj partnerki, veći broj porođaja, pobačaja, rana menarha, kao i loša seksualna higijena. U savremeno doba, interesovanje svakako budi zdravstvena kultura, odnosno navike redovnog odlaska na kontrolne preglede kod ginekologa, primjena hormonske terapije i kontracepcija. Postoji korelacija između socio-ekonomskog statusa i rizika za karcinom grlića materice. Smatra se da socio-kulturalne navike imaju značajan uticaj na seksualne navike, kao i na reproduktivne karakteristike, zbog toga je karcinom grlića

materice češći kod žena sa nižim socio-ekonomskim statusom. Konzumacija alkohola (2-3 pića na dan) povećava rizik za oko 25% u poređenju sa osobama koje ne konzumiraju alkohol. Porodična anamneza može da ukaže na povećan rizik nastanka karcinoma grlića materice. Žene koje imaju gen za predispoziciju razvoja karcinoma grlića materice imaju 85% šansi da će oboljeti do svoje 80. godine života, a preko polovine njih do 50. godine života. Faktor rizika obuhvataju i lične navike kao što je pušenje, koje je takođe prepoznato kao faktor rizika za mnoge maligne tumore. Velikim brojem istraživanja ustanovljeno je da transmisivni agensi igraju značajnu ulogu u etiologiji karcinoma grlića materice, pa je zbog toga karcinoma grlića materice češći ukoliko su muški partneri prethodno imali veći broj seksualnih partnerki. Relativni rizik od nastanka karcinoma grlića materice je za oko 65% veći kod pacijentkinja sa pozitivnim nalazom na HPV u odnosu na one sa negativnim nalazom. Kod pacijentkinja sa hroničnom infekcijom HPV-om postoji 200% veći rizik od progresije normalnog Papa nalaza u CIN 2 ili CIN 3 u razdoblju od dvije godine, u odnosu na žene sa negativnim nalazom HPV. Prema novim istraživanjima, kod žena koje su pozitivne na infekcije visokoonkogenim tipom HPV u dva navrata, nakon 6 ili 12 mjeseci, postoji sklonost za razvoj prekanceroznih lezija grlića materice. [34]

1.6.2. Faze prirodnog toka bolesti

Svaka bolest ima svoj prirodni tok od momenta kada je ispoljeno dejstvo agensa, pa do konačnog ishoda. Taj tok se može svesti na tri faze:

1. Faza nastanka patološkog procesa

Infekcija HPV-om najvažniji je faktor u nastanku ove bolesti. Virusni onkoproteini, najčešće E6 i E7, odgovorni su za početne promjene u epitelnim ćelijama. Oni inaktiviraju dva glavna tumor-supresorska gena, *p53* i *RB* čime se ometaju mehanizmi popravka DNA i apoptoza, pa dolazi do brze ćelijske proliferacije i progresije karcinoma. Najveći rizik za razvoj zloćudne bolesti predstavljaju HPV 16 i 18. Redovnim ginekološkim pregledima moguća je prevencija razvoja zloćudnih promjena. Preventivnim pregledima se mogu na vrijeme uočiti promjene u tkivu i provesti adekvatno liječenje. [35]

2. Presimptomatska ili pretklinička faza

Traje od prvih patoloških promjena do pojave simptoma ili znakova bolesti. Njen praktičan značaj je u tome što simptomi ni subjektivno ni objektivno ne ukazuju na bolest, koja se eventualno može otkriti odgovarajućim metodama skrininga. Tako se pruža prilika da se, intervencijom u toj fazi izmijeni prirodni tok bolesti i spriječi nastanak treće faze. [36]

Pretklinička ili presimptomatska faza se u većini slučajeva dijagnostikuje prilikom redovnog ginekološkog pregleda makroskopskom pretragom. [35]

Pretklinička faza obuhvata Ia, Ia1 i Ia2 stadijum prema klasifikaciji Međunarodne federacije ginekologa i opstetričara (*FIGO* franc. *Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique*) (Tabela 2). [7]

3. Faza klinički ispoljene bolesti

Njen tok i ishod mogu da budu ozdravljenje, cikličan tok sa remisijama i egzercerbacijama ili smrt. [36] Karcinom grlića materice najčešće se javlja kod žena između 40. i 55. godine života. Najčešće je pogođena populacija niskog socio-ekonomskog statusa, žene koje su rano stupile u brak, kao i one koje su imale porođaj prije 20. godine života. Prvi znak bolesti je sukrvičav iscjedak iz vagine koji nije povezan sa menstruacijskim ciklusom. Klasični simptom je povremeno, bezbolno krvarenje ili prljanje (eng. *spotting*), koje nastupa najčešće nakon kupanja. Pojedine pacijentkinje uz spomenute simptome navode i bol, kao i osjećaj nelagode tokom polnog odnosa. Kako oboljenje napreduje tako su i krvarenja češća, obilnija i duže traju. Uz progresiju bolesti javlja se i bol u lumbalnom dijelu kičmenog stuba, karlici i natkoljenicama kao rezultat širenja bolesti u karličnoj regiji. Navedeni simptomi su uzrokovani pritiskom na obturatorni i ishijadični nerv. Kod pojedinih pacijentkinja javlja se i dizurija. Kompresijom karličnih vena limfna drenaža biva blokirana i javlja se edem nogu. Karakterističan simptom uznapredovale bolesti je opstruktivska uropatija sa znacima hidronefroze uz povišene serumske vrijednosti kreatinina i ureje. U preterminalnoj fazi bolesti javlja se hematurija i krvarenje iz rektuma sa posljedičnim bljedilom, gubitkom tjelesne mase i znacima karcinomske kaheksije. U navedenoj fazi nerijetko se javljaju i masivna krvarenja iz vagine. [37]

1.7. Dijagnostika i liječenje karcinoma grlića materice

1.7.1. Kolposkopski pregled i citološka analiza brisa grlića materice (Papanikolau metod) u dijagnostici prekanceroznih lezija i planocelularnog karcinoma grlića materice

Papanikolau (Papanicolaou) - PAPA test ili cervikalni citološki skrining je paradigma jednostavnog i pouzdanog skrining testa. Uvođenje ove metode skrininga za opštu populaciju dovelo je do značajnog smanjenja incidencije invazivnog cervikalnog karcinoma, kao i otkrivanja bolesti u ranijem stadijumu. Američko udruženje za karcinom

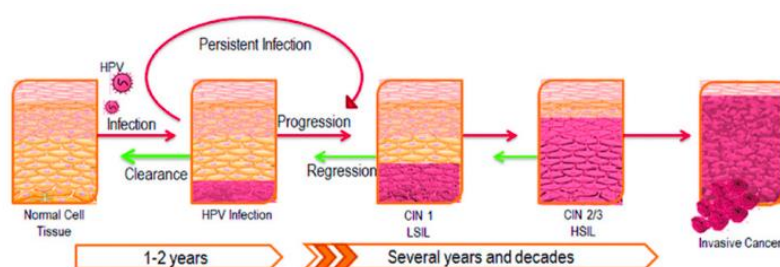
(eng. *American Cancer Society*) je dalo preporuke za rano otkrivanje CIN-a i karcinoma grlića materice. U skladu sa preporukama, citološki skrining treba započeti tri godine nakon prvog vaginalnog odnosa, a ne kasnije od 21 godine života i vrši se jednom godišnje. Nakon tridesete godine života, kod žena koje su imale tri uzastopna negativna (normalna) citološka nalaza, skrining se može vratiti na interval od svake dvije ili tri godine, ukoliko u anamnezi ne postoji podatak o *in utero* ekspoziciji DES-u (*diethylstilbestrol*) ili se radi o HIV-pozitivnoj ili imunokompromitovanoj ženi nakon transplantacije organa, primanja hemioterapije ili dugotrajne kortikosteroidne terapije. Skrining se prekida kod žena životne dobi od 70 i više godina, a koje su imale tri ili više uzastopnih, dokumentovanih, tehnički zadovoljavajućih negativnih (normalnih) citoloških testova, bez pozitivnih (abnormalnih) citoloških testova u prethodnom desetogodišnjem periodu. Pacijentkinje koje u anamnezi imaju podatak o karcinomu grlića materice, podatak o *in utero* ekspoziciji DES-u ili su imunokompromitovane, pozitivne na HPV- DNA, trebaju nastaviti skrining i poslije sedamdesete godine života sve dok su u razumno dobrom zdravstvenom stanju ili ne boluju od hronične, životno-ograničavajuće bolesti. Senzitivnost PAPA testa kreće se u rasponu od 48% do 89,4%, a specifičnost u rasponu od 64,8% do 93,0%. [38]

Hans Hinsekmann je 1929. godine kolposkopiju uveo u kliničku praksu. Pretraga se temelji na posmatranju grlića materice pod jakim osvjetljenjem i povećanjem do 50 puta. Proširenom kolposkopijom podrazumijeva se kolposkopiranje nakon što je egzocerviks očišćen od sluzi i premazan 3–5% otopinom sirćetne kiseline, a pod čijim djelovanjem dolazi do koagulacije proteina, te tkivo sa mnogo atipičnih i nezrelih ćelija poprima bijelu boju. Kolposkopija je preporučena kod pacijentkinja sa normalnim fizikalnim nalazom i abnormalnim PAPA testom. Nalazi koji su povezani sa cervikalnim karcinomom uključuju leukoplakiju, punktuacije, mozaicizam i atipične krvne sudove. Biopsija grlića materice se izvodi kada su promjene kolposkopski vidljive. Istovremeno se izvršava i ekskohleacija cervikalnog kanala, a uzorak se patohistološki analizira. [38]

1.7.2. Dijagnostičko otkrivanje HPV infekcije i HPV genotipizacija

Na osnovu onkogenog potencijala HPV postoje visokorizični i niskorizični tipovi HPV. Danas je klasifikovano 16 visokorizičnih genotipova: 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 70, od kojih je 14 (isključujući genotipove 34 i 59) jasno uzročno povezano sa nastankom karcinoma grlića materice. Genotipovi HPV 16 i 18 identifikovani su kao posebno relevantni na osnovu njihove dominantnosti kod karcinoma grlića materice.

Genotip HPV 16 je odgovoran za razvoj 50% – 60% karcinoma grlića materice, dok je HPV 18 odgovoran za 10% – 15% karcinoma. HPV 6 i 11 su tipovi niskog rizika, preovlađuju kao uzročnici oštih kondiloma, odnosno genitalnih bradavica, stoga rijetko izazivaju lezije koje napreduju u karcinom. Za rano otkrivanje stanja prekanceroze primjenjuje se skrining metoda dijagnostike za promjene na grliću materice i detekcija prisustva različitih genotipova HPV-a primjenom metode RT-PCR (eng. *Real-Time Polymerase Chain Reaction*). FDA (eng. *Food and Drug Administration*) je 2014. godine odobrila upotrebu RT-PCR HPV testova za sprovođenje programa primarnog skrininga karcinoma grlića materice [39] za starosnu dob 25 – 65 godina. [40]



Slika 1. Tok infekcije HPV virusa [41]

Posljednjih decenija kao dijagnostička i skrining metoda za otkrivanje rizika za nastanak karcinoma grlića materice prepoznat je značaj HPV genotipizacije. Napravljen je i veliki pomak u razumijevanju značaja molekularne biologije HPV-a. Veliki broj testova za RT-PCR HPV-a su razvijeni i trenutno traju istraživanja o njihovoj dijagnostičkoj i terapijskoj upotrebi. HPV testiranje pruža manji broj lažno negativnih rezultata od PAPA citološkog testiranja, a zbog veće osjetljivosti testa. Jedan od razvijenih testova HC2 (eng. *The Hybrid Capture 2 assay*, Qiagen Inc., Gaithersburg, MD) koji je odobren od strane FDA i takođe se smatra zlatnim standardom za detekciju 13 visokorizičnih HPV tipova i dugi niz godina se koristi kao rutinski skrining test. Nemogućnost identifikacije specifičnih HPV tipova i nemogućnost detekcije višestruke infekcije predstavlja nedostatak ovog testa. Ovi nedostaci su riješeni uvođenjem RT-PCR testova u upotrebu koje su sve zastupljenije i popularnije u HPV dijagnostici, ali RT-PCR test je ograničen za detekciju broja genotipova. Ovaj problem je djelimično riješen dodjeljivanjem unaprijed definisane temperature odvajanja specifičnih prajmera od DNK matrice (eng. *c-Tm-melting temperature*) za jedan tip HPV-a, čime se omogućava detekcija do pet različitih tipova u jednom kanalu za detekciju. [39]

1.7.3. Liječenje planocelularnog karcinoma grlića materice - multidisciplinarni pristup

Pacijentkinje sa karcinomom grlića materice često imaju kompleksne probleme koji se ne mogu riješiti od strane jednog specijaliste. Iz tog razloga je osnovni pristup liječenju multidisciplinaran, od strane tima stručnjaka različitih specijalnosti koji mogu osigurati konzistentan i nepristrasan pristup planiranju i izvođenju tretmana. [7] Multidisciplinarni pristup u dijagnostici i liječenju je od velikog značaja. Brzina dijagnostike ima veliku ulogu u pružanju visokokvalitetne zdravstvene njege i samog toka liječenja oboljelih. Prema opštim preporukama za liječenje karcinoma grlića materice osnovne metode liječenja su hirurška, hemioterapija i radioterapija, kao i moguća kombinacija navedenih u različitim vremenskim periodima. Na način liječenja može uticati stadijum bolesti, histološke osobine tumora, opšte zdravstveno stanje i godine starosti pacijentkinje. [42]

STADIJ	HURURGIJA	RADIOTERAPIJA
0	Konizacija, LLETZ	
Ia	Smjernice ginekološke klinike	Radikalna* brahiterapija
Ib1	Wertheim-Meigs	Postoperativna Radikalna**
Ib2, IIa	Wertheim-Meigs*	Radikalna/ Postoperativna
IIb, III, IVa		Radikalna
IVb		Palijativna

Slika 2. Smjernice za liječenje planocelularnih karcinoma s obzirom na stadijum i način liječenja [42]

LEGENDA SLIKE 2.

Wertheim-Meigs: radikalna histerektomija sa pelvičnom limfadenektomijom,

Wertheim-Meigs*: radikalna operativna terapija je alternativa radikalnoj radioterapiji, ukoliko odluči konzilijum.

Postoperativna: postoperativna radioterapija s obzirom na faktore rizika,

Radikalna*: radikalna radioterapija samo u slučaju medicinskih kontraindikacija za operaciju,

Radikalna**: radikalna radioterapija je jednako vrijedna alternativa hirurškoj terapiji. [42]

Na Slici 2. je prikazan izbor, odnosno način liječenja. Boldirana slova predstavljaju terapiju izbora, dok klasična slova prikazuju druge terapijske mogućnosti.

Konizacija je najvažnija klinička procedura za pacijente sa CIN 3, CIS i mikroinvazivnim karcinomom grlića materice kojima je potrebno očuvati plodnost. Glavna uloga konizacije je potvrda patološke dijagnoze i liječenje CIN 3, CIS ili ranog invazivnog karcinoma grlića materice. Preoperativna evaluacija treba da obuhvati citološki pregled,

kolposkopiju i histološku analizu. Konizacija se izvodi hladnim nožem - konus biopsija (CKC - eng. *cold knife cone*), laserom, loop elektrokauterom (LEEP eng. *Loop electrosurgical excision procedure*/LLETZ eng. *Large loop excision of the transformation zone*) i drugim uređajima. Uspješnost liječenja konus biopsijom, laserom i LEEP/LLETZ za CIN je oko 90-98%, s tim da nema značajnih razlika između navedene tri procedure u ishodima liječenja. Stopa recidiva nakon konizacije je približno 5%, bez obzira na hirurške zahvate, dok je starija dob pacijentkinje faktor rizika za recidiv. Testiranje na HPV korisno je za otkrivanje recidiva, kao i za citološku analizu. Glavne komplikacije nakon konizacije su krvarenje i cervikalna stenoza. [43]

Trahelektomija je hirurška metoda liječenja ranog invazivnog karcinoma vrata materice (IA1, IB1, IIA). [44] Trahelektomija je minimalno invazivna operacija kojom se nastoji očuvati plodnost za pacijentkinje koje ispunjavaju utvrđene kriterijume. Radikalna trahelektomija se smatra standardom njege kod pacijentkinja sa ranim stadijumom karcinoma grlića materice, a koje su zainteresovane za buduću plodnost. [45] Dargent procedura ili radikalna trahelektomija je prvi put objavljena u ranim 90-im godinama. Postupak je naknadno modifikovan kako se tehnologija usavršavala i sada se može izvoditi sa minimalno invazivnim tehnikama. [46] Danas su u upotrebi dva postupka trahelektomije, radikalna vaginalna trahelektomija (VRT) s laparoskopskom karličnom ekstraperitonealnom i transperitonealnom limfadenektomijom, i radikalna abdominalna trahelektomija (ART) sa karličnom limfadenektomijom. [44]

Radikalna histerektomija omogućava odličnu lokalnu kontrolu tumora, ali s druge strane povezana je sa značajnim morbiditetom. Najveći dio morbiditeta uzrokovan je uklanjanjem parametrijuma koja sadrže autonomna nervna vlakna povezana sa bešikom, debelim crijevom i seksualnom funkcijom. U poređenju preživljavanja, relapsa i morbiditeta između modifikovane radikalne i radikalne histerektomije (tip II i tip III po Piver-u) pokazalo je da su obe navedene operacije jednakog efekta, s tim da je radikalna histerektomija bila povezana sa visokom stopom kasnih komplikacija. Klasifikacija po Piveru je prevaziđena, a koristi se mnogo preciznija koju su dali Morrow i Querleu. [7]

Primarna radikalna radioterapija provodi se primjenom spoljašnjeg zračenja/transkutano i brahiterapije. Sa savremenim tehnikama zračenja, posebno češćom primjenom brahiterapije, uočeno je smanjenje stope recidiva i produženo preživljavanje. Povećani rizik od neuspjeha terapije postoji kod pacijentkinja koje imaju tumor velike

zapremine, metastaze u limfnim čvorovima, obostranu zahvaćenost parametrijuma, niske vrijednosti hemoglobina i loše opšte stanje. [7]

Hemioterapija (HT) kao dio primarnog liječenja lokalno ograničenog karcinoma grlića materice može se primijeniti kao adjuvantna, neoadjuvantna terapija (NAHT) i konkomitantna terapija. Iako se karcinom grlića materice tradicionalno smatrao hemiorezistentnom bolešću, savremena saznanja ukazuju na postojanje hemiosenzitivnosti, a korist od primjene hemioterapije u uznapredovalim ili rekurentnim slučajevima karcinoma grlića materice još uvek ispituje u brojnim kliničkim studijama. Primjena adjuvantne hemioterapije kod operisanih pacijentkinja sa faktorima rizika kao jedinog dodatnog vida liječenja se ne preporučuje jer ne doprinosi boljem ukupnom ishodu, ali postoje ohrabrujući rezultati primjene konsolidacione adjuvantne terapije poslije primarne hemioradioterapije (II, C). Kao standardni pristup liječenju primjena neoadjuvantne (NAHT) hemioterapija prije radioterapije (RT) se ne preporučuje, jer iako ostvaruje veće stope terapijskog odgovora (RR- response rate), nema statistički značajne razlike u preživljavanju između primjene NAHT prije RT i samo radikalne RT. Takođe, primjena neoadjuvantne hemioterapije prije hirurgije u lokalno uznapredovaloј bolesti se pokazala efikasnom, jer je ovakvim pristupom ostvarena korist od 14% u 5-godišnjem preživljavanju u odnosu na RT, ali se za sada NAHT ne preporučuje van konteksta kliničkih studija (II, B) u kojima se ovaj pristup poredi sa savremenim standardom konkomitantnom hemio-radioterapijom, koja podrazumijeva istovremenu primjenu zračne terapije i hemioterapije. [7]

1.8. Uloga i značaj medicinske sestre u prevenciji i liječenju planocelularnog karcinoma grlića materice

Medicinske sestre su sastavni dio različitih okruženja sa ciljem promocije prevencije putem pravovremene vakcinacije, kao i vršenja edukacije pacijentkinja o znakovima, simptomima i liječenju karcinoma grlića materice. [47] Medicinska sestra u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (PZZ) ima važnu ulogu u obaviještavanju ženske populacije ciljanih grupa o važnosti godišnjeg ginekološkog pregleda zbog mogućnosti otkrivanja bolesti u početnom stadijumu što je važno jer se tada izliječenje može postići samo operativnim zahvatom, bez dodatnog liječenja koje značajno produžava potrebu za zdravstvenom njegom. Navedeno oboljenje predstavlja veliki problem javnog zdravlja, ali nažalost, za njih osim redovnih ginekoloških pregleda nema adekvatne metode skrininga. [37] Medicinske

sestre moraju posjedovati interpersonalne vještine kako bi procjenile psihološke potrebe i pružili efikasnu psihološku njegu. [48] U planu zdravstvene njege pacijentkinja oboljelih od karcinoma grlića materice akcenat se postavlja na prevenciju potencijalnih problema. [44] Istraživači kvaliteta života žena oboljelih od ginekološkog karcinoma uočili su da posebno ova vrsta karcinoma dramatično mijenja život osobe, a samo liječenje utiče na doživljaj žena kao seksualnog bića što stvara emocionalne smetnje, nesigurnost i trajne posljedice na kvalitet života žene. [49]

1.8.1. Etički principi u radu medicinske sestre vezani za pacijentkinje oboljele od karcinoma grlića materice

Etički Kodeks medicinskih sestara određuje temeljne moralne vrijednosti i osnovna načela profesionalnog ponašanja medicinske sestre, zatim odnos prema pacijentu, saradnju s timom koji učestvuju u sprovođenju zdravstvene zaštite i zdravstvene njege, kao i stvaranje fizičke, psihičke i socijalne okoline koja doprinosi očuvanju zdravlja, prevenciju bolesti i ozdravljenju oboljele osobe. Medicinska sestra koja je u kontaktu sa pacijentkinjama oboljelim od karcinoma grlića materice mora, kao i kod svih drugih stanja, obavljati praksu na način koji je u skladu s nacionalnim etičkim kodeksom. [50]

1.8.2. SPIKES protokol za saopštavanje loših vijesti pacijentima

Lošim vijestima definišu se bilo koje informacije s neugodnim sadržajem povezane s pacijentom koje mu zdravstveni radnik ili član porodice prenose, a koje uključuju drastične promjene u budućim perspektivama i/ili zdravstvenim prognozama. Sadržaj i kontekst loših vijesti obično su povezani sa onkološkim stanjima, teškim bolestima i smrću. Način na koji zdravstveni radnici prenose loše vijesti može uzrokovati snažne emocionalne reakcije kod ljudi kojima se saopštavaju, i u takvim trenucima nikada ne zaboravljaju ko je i na koji način tu vijest saopštio. Zavisno o percepciji iskustva, možda nikada neće oprostiti zdravstvenom radniku način na koji su saopštene loše vijesti. Verbalna i neverbalna komunikacija su dva oblika prenošenja poruka koja su u konstantnoj kombinaciji, a sposobnost njihove efikasne upotrebe u prenošenju loših vijesti je vrlo važna vještina koju trebaju razviti medicinske sestre kroz edukaciju, rad i iskustvo. [51]

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Ispitati raspodjelu pacijentkinja prema stadijumima planocelularnog karcinoma grlića materice u vrijeme dijagnostikovanja bolesti.
2. Ispitati raspodjelu pacijentkinja prema histološkim gradusima planocelularnog karcinoma grlića materice.
3. Ispitati starosnu strukturu pacijentkinja.
4. Ispitati međusobni odnos starosne dobi pacijentkinja u vrijeme otkrivanja bolesti i stadijuma tumorskog procesa, kao i histološkog gradusa tumora.

3. HIPOTEZE

Hipoteza 1. Planocelularni karcinom grlića materice u Republici Srpskoj otkriva se u kasnijem stadijumu nego u razvijenim zemljama Evrope i svijeta.

Hipoteza 2. Životna dob žena u vrijeme otkrivanja planocelularnog karcinoma grlića materice ne razlikuje se značajno u Republici Srpskoj u odnosu na razvijene zemlje svijeta.

4. ISPITANICE I METOD RADA

4.1. Tip studije

Istraživanje je sprovedeno kao 5-godišnja retrospektivna studija.

4.2. Ispitanice

Studija je obuhvatila 141 ispitanicu ženskog pola, svih životnih doba, sa teritorije Republike Srpske / Bosne i Hercegovine, koje su se javile u UKC RS radi dalje dijagnostike i liječenja, a kod kojih je postavljena dijagnoza planocelularnog karcinoma grlića materice u periodu od januara 2015. godine do decembra 2019. godine. Iz istraživanja će biti isključene ispitanice sa planocelularnim karcinomom grlića materice kod kojih nema podatka o stadijumu tumorskog procesa u vrijeme postavljanja dijagnoze.

Istraživanje je sprovedeno u periodu od 01.09.2023. godine do 15.09.2023. godine u Univerzitetskom kliničkom centru Republike Srpske u Banjoj Luci. Prije započinjanja istraživanja, dobijena je saglasnost direktora i Etičkog odbora navedene zdravstvene ustanove. Tokom istraživanja, statističke analize podataka i izrade master rada primjenjivao se Zakon i zaštiti ličnih podataka (Službeni glasnik Bosne i Hercegovine, br.49/2006,

76/2011 i 89/2011 – ispr.). Pristup ličnim podacima ispitanica imao je samo autor master rada.

Stadijum tumorskog procesa određivan je prema klasifikaciji FIGO iz 2009. godine koja je uključena kao zvanična klasifikacija u Nacionalnom vodiču dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i liječenje karcinoma grlića materice, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije (Tabela 2). Samo za dvije pacijentkinje kod kojih je u Kliničkom informacionom sistemu UKCRS postojao jasan podatak o postojanju tumorskih metastaza u karličnim limfnim čvorovima, stadijum bolesti označili smo kao IIIC, što je nova kategorija uvedena u FIGO klasifikaciju iz 2018. godine jer je u međuvremenu primijećeno lošije preživljavanje pacijentkinja u stadijumu bolesti IIIB ukoliko su postojale tumorske metastaze u pelvičnim ili paraaortalnim limfnim čvorovima.

4.3. Instrumenti

Instrumenti istraživanja su istorije bolesti pacijentkinja sa dijagnozom C53 prema MKB10 klasifikaciji bolesti, odnosno analizom podataka iz Kliničkog informacionog sistema iz oblasti patohistologije iz Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske (UKCRS) u Banjoj Luci. Iz istorije bolesti ispitanica obuhvatani su sljedeći podaci: datum prijave u Univerzitetski klinički centar Republike Srpske u Banjoj Luci, pol, starost, opština stanovanja, podaci o ranijem liječenju, dijagnoza i opis, morfološki nalaz, stadijum bolesti po FIGO klasifikaciji i histološki gradus planocelularnog karcinoma.

4.4. Statistička obrada podataka

Statistička analiza podataka je izvršena pomoću SPSS softverskog statističkog paketa. Od statističkih testova korišten χ^2 test. Za nivo statističke značajnosti razlika, uzeta je uobičajena vrijednost $p < 0,05$. Za prikazivanje prosječne vrijednosti korištena je aritmetička sredina. Podaci su prikazani tabelarno i grafički.

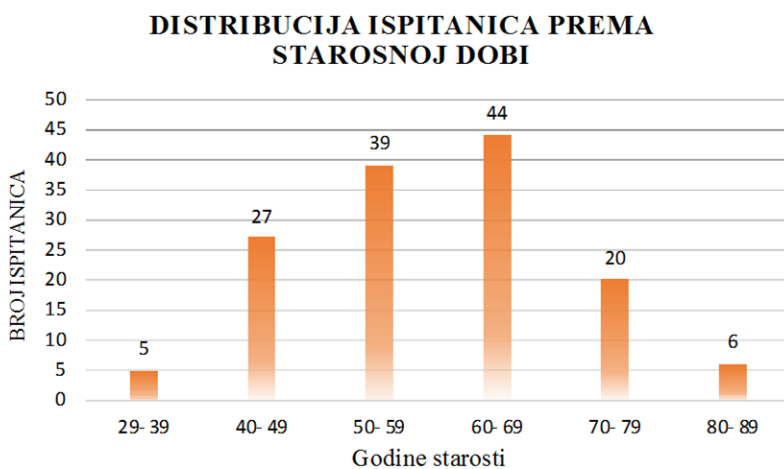
5. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

U analiziranom petogodišnjem periodu, između januara 2015. godine i decembra 2019. godine, u Kliničkom informacionom sistemu UKCRS u Banjoj Luci, višestrukim pretraživanjem pronašli smo podatke o 141 pacijentkinji liječenoj od planocelularnog karcinoma grlića materice. Raspodjela pacijentkinja prema kalendarskim godinama u pomenutom informacionom sistemu prikazana je na Slici 3.



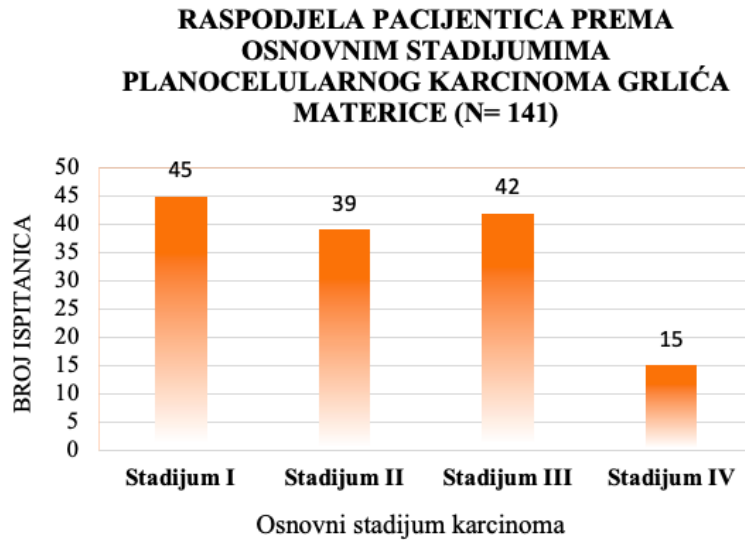
Slika 3. Raspodjela pacijentkinja prema kalendarskoj godini u kojoj je postavljena dijagnoza (N = 141)

Najmlađa pacijentkinja u vrijeme postavljanja dijagnoze planocelularnog karcinoma grlića materice imala je 29 godina, a najstarija 90 godina. Prosječna starost 141 ispitanice bila je 59,23 godine, a medijana starosti iznosila je 59 godina. Raspodjela pacijentkinja u starosne grupe u našoj seriji prikazana je na Slici 4.



Slika 4. Distribucija ispitanica prema starosnoj dobi (N = 141)

Na Slici 5. prikazana je raspodjela pacijentkinja sa planocelularnim karcinomom grlića materice u odnosu na osnovne stadijume u vrijeme otkrivanja bolesti prema FIGO klasifikaciji.

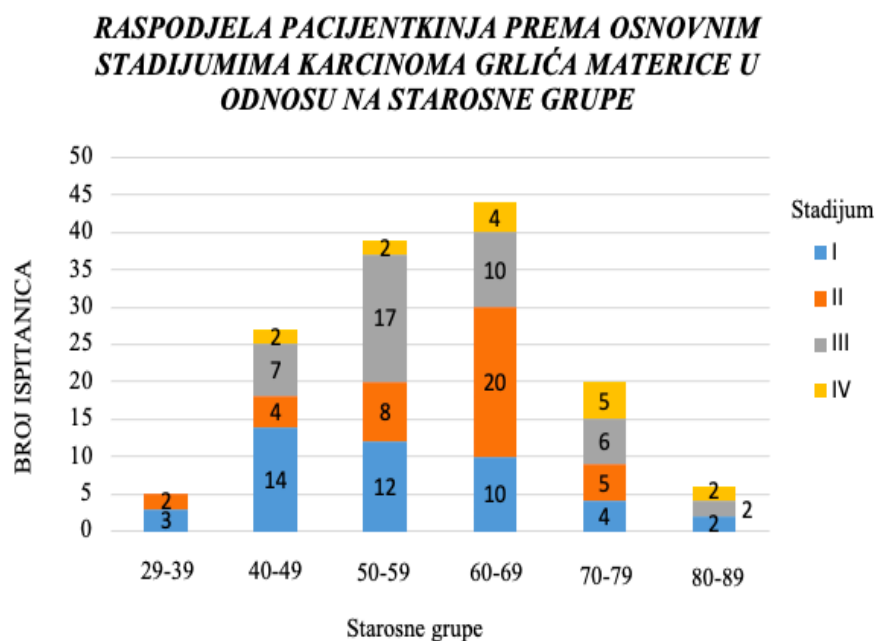


Slika 5. Raspodjela pacijentkinja prema osnovnim stadijumima planocelularnog karcinoma grlića materice (N = 141)

Sa ciljem da analiziramo da li postoje značajne razlike u raspodjeli stadijuma bolesti u odnosu na starosne grupe pacijentkinja uradili smo analize koje su prikazane u Tabeli 4 i Slici 6.

Tabela 4. Raspodjela stadijuma planocelularnog karcinoma grlića materice u odnosu na starosne grupe pacijentkinja (N = 141)

Starosne grupe (godine)	Ukupan broj pacijentkinja N (%)	Stadijum tumora N (%)				Značajnost razlika
		I	II	III	IV	
29-39	5 (3,5)	3 (60,0)	2 (40,0)	0	0	/
40-49	27 (19,2)	14 (51,9)	4 (14,8)	7 (25,9)	2 (7,4)	$\chi^2 = 5,15$; p = 0,16
50-59	39 (27,7)	12 (30,8)	8 (20,5)	17 (43,6)	2 (5,1)	$\chi^2 = 6,67$; p = 0,08
60-69	44 (31,2)	10 (22,7)	20 (45,5)	10 (22,7)	4 (9,1)	$\chi^2 = 5,97$; p = 0,11
70-79	20 (14,2)	4 (20,0)	5 (25,0)	6 (30,0)	5 (25,0)	$\chi^2 = 0,20$; p = 0,98
80-92	6 (4,2)	2 (33,4)*	0	2 (33,3)	2 (33,3)	$\chi^2 = 1,71$; p = 0,63
Ukupno	141 (100,0)	45 (31,9)	39 (27,7)	42 (29,8)	15 (10,6)	



Slika 6. Raspodjela pacijentkinja prema osnovnim stadijumima karcinoma grlića materice u odnosu na starosne grupe (N = 141)

Rezultati statističke analize razlika u raspodjeli stadijuma bolesti u odnosu na starosne grupe pacijentkinja dati su u vidu Tabele 5. i ukazuju na to da je raspodjela stadijuma bila statistički značajno povezana sa starošću pacijentkinja u vrijeme otkrivanja analiziranog tipa karcinoma.

Tabela 5. Pearson Chi-Square i statistička značajnost raspodjele pacijentkinja prema osnovnim stadijumima bolesti u vrijeme otkrivanja karcinoma

	Vrijednost	Stepen slobode	Značajnost p
Pearson Chi-Square	29,698	15	0,013
Omjer vjerovatnoće	30,316	15	0,011
Broj pacijentkinja	141		

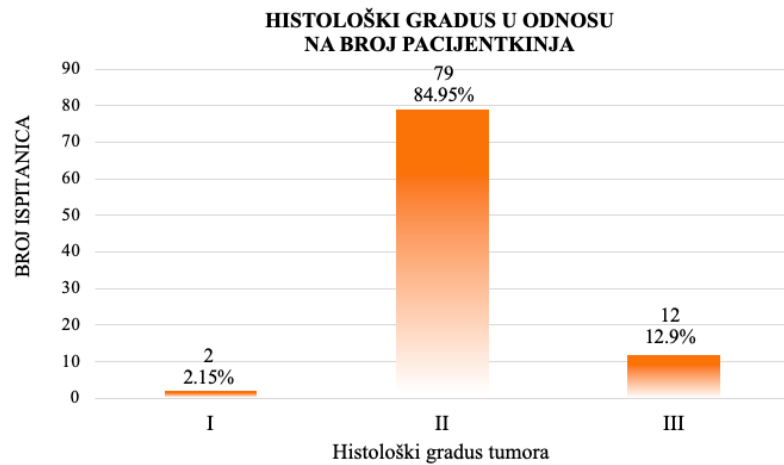
Raspodjela starosnih grupa ispitanica u odnosu na FIGO podstadijume u trenutku postavljanja dijagnoze karcinoma grlića materice prikazana je u Tabeli 6.

Tabela 6. Raspodjela starosnih grupa ispitanica u odnosu na FIGO podstadijume karcinoma grlića materice

Starosne grupe (godine)	Ukupan broj pacijentkinja N (%)	Stadijum tumora FIGO potkategorije								
		IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVB
29-39	5 (3,54 %)	1	2	-	2	-	-	-	-	-
40-49	27 (19,14 %)	5	9	-	4	-	7	-	-	2
50-59	39 (27,66 %)	3	9	1	7		16	1	2	
60-69	44 (31,21 %)	2	8	1	19	1	8	1	2	2
70-79	20 (14,19 %)	-	4	-	5	1	5	-	4	1
80-92	6 (4,26 %)	1	1	-	-	-	2	-	2	-
Ukupno	141 (100 %)	12	33	2	37	2	38	2	10	5

Podatke o procijenjenom histološkom gradusu planocelularnog karcinoma grlića materice u informacinom sistemu našli smo kod 93 od 141 pacijentkinje (66,0%). Taj podatak nije bio poznat ili nije bio unešen u informacioni sistem kod ostalih 48 pacijentkinja.

Na Slici 7. prikazana je raspodjela pacijentkinja prema histološkim gradusima planocelularnog karcinoma grlića materice u vrijeme njegovog dijagnostikovanja.



Slika 7. Raspodjela histoloških gradusa planocelularnog karcinoma grlića materice kod analiziranih pacijentkinja (N = 93)

U Tabeli 7. prikazana je raspodjela gradusa planocelularnog karcinoma grlića materice u odnosu na starosne grupe pacijentkinja.

Tabela 7. Raspodjela pacijentkinja prema gradusima karcinoma u odnosu na starosne grupe pacijentkinja (N = 93)

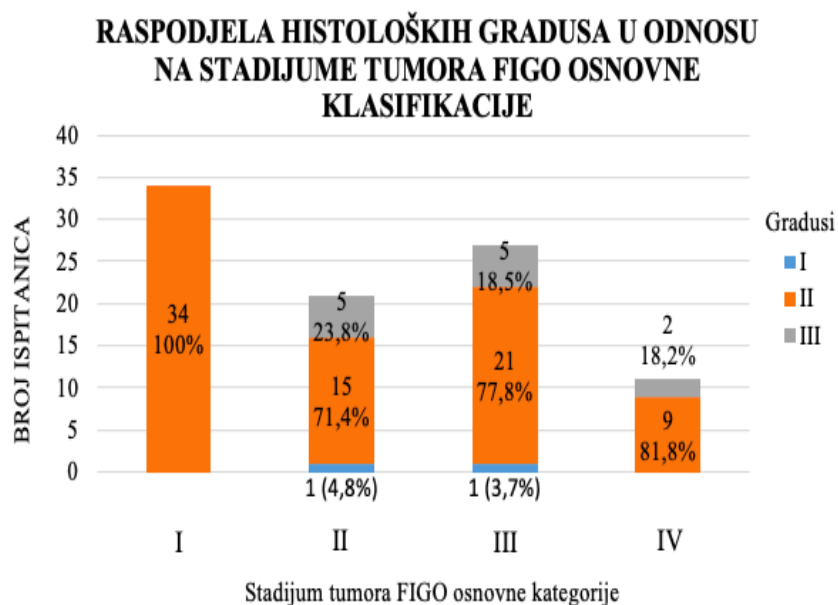
Starosne grupe (godine)	Ukupan broj pacijentkinja N (%)	Gradus tumora N (%)		
		I	II	III
29-39	3 (100)	0 (0)	2 (66,7)	1 (33,3)
40-49	17 (100)	0 (0)	16 (94,1)	1 (5,9)
50-59	26 (100)	1 (3,8)	22 (84,6)	3 (11,5)
60-69	27 (100)	1 (3,7)	20 (74,1)	6 (22,2)
70-79	14 (100)	0 (0)	13 (92,9)	1 (7,1)
80-92	6 (100)	0 (0)	6 (100)	0 (0)
Ukupno	93 (100)	2 (2,2)	79 (84,9)	12 (12,9)

Rezultati statističke analize pokazali su da nije bilo značajne razlike u raspodjeli gradusa karcinoma u pogledu životne dobi pacijentkinja (Tabela 8.).

Tabela 8. Statistička razlika u raspodjeli gradusa karcinoma prema starosnoj dobi pacijentkinja

	Vrijednost	Stepen slobode	Značajnost p
Pearson Chi-Square	7,045	10	0,72
Omjer vjerovatnoće	8,182	10	0,61
Broj pacijentkinja	93		

Na Slici 8. prikazana je raspodjela gradusa planocelularnog karcinoma grlića materice u odnosu na stadijume bolesti u vrijeme njenog otkivanja (N = 93).



Slika 8. Raspodjela histoloških gradusa u odnosu na stadijume tumora FIGO osnovne klasifikacije (N = 93)

Rezultati statističke analize pokazali su da nije bilo značajne razlike u raspodjeli gradusa karcinoma u odnosu na stadijume tumora u vrijeme njegovog otkrivanja (Tabela 9.).

Tabela 9. Statistička razlika u raspodjeli gradusa karcinoma prema stadijumima tumora

	Vrijednost	Stepen slobode	Značajnost p
Pearson Chi-Square	10,692	6	0,098
Omjer vjerovatnoće	15,304	6	0,018
Broj pacijentkinja	93		

6. DISKUSIJA

Incidencija i relativna učestalost pojedinih tipova karcinoma kod čovjeka postepeno se mijenja kroz dekade što je uslovljeno promjenama u životnim navikama ljudi, izloženosti različitim biološkim, hemijskim i fizičkim kancerogenim faktorima, ali i napretku u kvalitetu mjera prevencije, ranog otkrivanja, kao i liječenja karcinoma. Karcinom grlića materice je devedesetih godina prošlog vijeka predstavljao oko 10% svih malignih tumora kod žena, i prema toj učestalosti bio je treća po redu najčešća maligna bolest kod žena u svijetu. U nerazvijenim zemljama Afrike, Centralne Amerike i Indokine, u tom periodu rak grlića materice bio je najčešći maligni tumor žena [52]. Incidencija veća od incidencije u razvijenim zemljama bilježila se i u zemljama Istočne i Centralne Evrope [53], u koje spada i područje na koje se odnosi naše istraživanje. U posljednjim decenijama incidencija karcinoma grlića materice je u padu, ali se još uvijek nalazi na četvrtom mjestu na svjetskoj listi najčešćih malignih tumora kod žena, i u 2020. godini rak grlića materice predstavljao je 6,9% od svih novootkrivenih malignih tumora (najčešći je bio karcinom dojke sa 25,8%, a zatim kolorektalni karcinom – 9,9% i rak pluća – 8,8%) [54]. Godišnja incidencija karcinoma grlića materice na 100.000 stanovnika u svijetu iznosi 16,1. S obzirom na različite nivoe ekonomskog razvoja, povezan sa velikim varijacijama u uticaju faktora životnog okruženja na čovjeka, kao i različitosti u seksualnim navikama i bezbjednim seksualnim odnosom povezanim sa prenošenjem HPV infekcije, poptuno je očekivano da incidencija karcinoma grlića materice varira u različitim regionima svijeta. Najniža godišnja incidencija na 100.000 stanovnika zabilježena je u Arapskim zemljama i Kini (5,2), tek nešto veća u Australiji i SAD, Ujedinjenom kraljevstvu, Španiji, Italiji i Danskoj (7,1 do 8,2). Ta incidencija bila je niska u ostalim zemljama Zapadne Evrope (10,1) i Rusiji (13,6), a značajno veća u Srednjoj Evropi, Balkanskim zemljama i Sjevernoj Africi (oko 23,4). Incidencija je bila još veća u Indiji, Tajvanu, jugoistočnoj Africi i Brazilu (30,7 do 31,3), a ubjedljivo najviše u zemljama Srednje Amerike, Peruu, Boliviji, Venecueli i zemljama jugoistične Afrike (između 40,5 i 52,1). [55,56] Na osnovu podataka o 15118 pacijentkinja sa karcinomom grlića materice uključenih u nacionalni registar u Švedskoj godišnja incidencija karcinoma grlića materice je sa nivoa od 21,5 na 100.000 stanovnika u 1963.-1967. godini, pala na nivo od 7,0 u 1993-1996 godine, što je posljedica uvođenja organizovanog, sistematskog, nacionalnog skrininga na karcinom grlića materice i na

izuzetno ubjedljiv način demonstrira značaj organizovanog skrininga u smanjivanju učestalosti ovog tipa karcinoma. [57]

Incidencija karcinoma grlića materice ne može se na odgovarajući način procijenjivati u kratkom vremenskom periodu, kakav je petogodišnji period na koji se odnosi naša studija. Na slici 3. primjetno je da je ubjedljivo najviše pacijentkinja sa novodijagnostikovanim planocelularnim karcinomom grlića materice u informacioni sistem UKCRS unešeno 2017. godine. Broj pacijentkinja sa dijagnostikovanim karcinomom grlića materice u toj godini predstavljao je skoro polovinu od svih 141 pacijentkinja unešenih u informacioni sistem u analiziranom petogodišnjem periodu. Razlog za ovako nepravilnu raspodjelu učestalosti planocelularnog karcinoma grlića materice u pet analiziranih kalendarskih godina ne možemo sa sigurnošću objasniti. S obzirom na to da je prema svim podacima iz literature, relativna učestalost pojedinih histoloških tipova malignih tumora u određenoj populaciji minimalno varijabilna u kraćem vremenskom periodu, kao što je i naš period petogodišnjeg ispitivanja, najvjerovatniji razlozi za ovako varijabilnu raspodjelu karcinoma grlića materice leže u neažurnom unošenju podataka u informacioni sistem. Ovakva naša pretpostavka mogla bi da pokrene inicijativu sa ciljem preciznijeg utvrđivanja uočene anomalije vezane za registrovanje ovog tipa malignog oboljenja u informacionom sistemu UKCRS. Osim toga, na učestalost novodijagnostikovanih i liječenih karcinoma u jednom zdravstvenom centru, pa i u najvećem republičkom centru, utiču i faktori koji nisu vezani za realnu učestalost bolesti u analiziranoj populaciji. U našem slučaju, poznato je da se pacijenti koji su nastanjeni u regionima i opštinama Republike Srpske ne liječe uvijek u njima pripadajućem zdravstvenom centru određenom u skladu sa organizacijom zdravstvenog sistema Republike Srpske, nego se liječe dijelom u zdravstvenim ustanovama susjednih država (Srbija, Hrvatska) ili u Federaciji BiH. Zbog ovih razloga analiziranje raspodjele pacijenata prema geografskim regionima ne bi dalo tačne rezultate.

Smatramo da uočena neravnomjerna raspodjela registrovanih planocelularnih karcinoma grlića materice nije uticala ni u kojem pogledu na rezultate našeg istraživanja s obzirom da za ciljeve nismo postavili utvrđivanje relativne učestalosti pomenutog karcinoma nego samo analizu raspodjele pacijentkinja u odnosu na to u kojem stadijumu se bolest nalazila u vrijeme njenog otkrivanja.

Ciljevi našeg istraživanja nisu se odnosili ni na regionalnu raspodjelu pacijentkinja sa planocelularnim karcinomom grlića materice jer bi najvjerovatnije i u tom slučaju dobili

podatke koji ne bi odražavali realno stanje u pogledu geografskih regiona u kojima su živjele pacijentkinje sa novodijagnostikovanim karcinomom. Razlozi za takvo stanje već su prethodno navedeni, a odnose se na dijagnostiku i liječenje pacijenata u susjednim državama i entitetima BiH.

Učestalost malignih tumora kod čovjeka ima izrazitu varijabilnost u odnosu na anatomske lokacije u kojoj se tumor razvija i životnu dob pacijenata. Prema podacima iz literature vrh učestalosti karcinoma grlića materice u svijetu nalazi se u životnom dobu između 45 i 50 godina, što je u prosjeku 10 do 15 godina poslije vrha incidencije SIL kao prekursora planocelularnog karcinoma i oko 10 godina nakon registrovanog vrha incidencije *carcinoma in situ* grlića materice. [22,57,58] Krivulja učestalosti karcinoma grlića materice veoma je niska prije 20. godine života, polako raste između 20. i 30. godine i zatim se naglo podiže sve do 50. godine života, da bi njeno spuštanje otpočelo nakon 55. godine života. [58]

U velikoj studiji iz 1994. godine, sprovedenoj u belgijskom Jules Burdet Institutu, koja je uključivala 4147 žena, karcinom grlića materice otkriven je najčešće kod žena u starosnoj grupi između 51. i 60. godine života (31%). Novootkrivenih karcinoma (28%) nalazilo se kod pacijentkinja u starosnoj grupi između 41. i 50. godine, a 21% u starosnoj grupi između 61. i 70. godine života. Svega 11% pacijentkinja bilo je mlađe od 40 godina, a 9% je bilo starije od 70 godina. [58] Prema istraživanju iz Južne Koreje iz 2021. godine pod nazivom „Comparing survival outcomes for cervical cancer based on the 2014 and 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics staging systems“ koje je uključivalo 2441 pacijentkinju sa svim histološkim tipovima karcinoma grlića materice, karcinom je bio najčešći u starosnoj grupi od 40 do 49 godina (632 pacijentkinje; 25,9%). Na drugom mjestu po učestalosti nalazila se starosna grupa od 50 do 59 godina (570 pacijentkinje; 23,4%). U starosnoj grupi između 60. i 69. godine bilo je 14,5% pacijentkinja. Pacijentkinje mlađe od 40 godine činile su 17,9% od svih, a starije od 70 godina 18,4% od svih pacijentkinja. [59] Prema rezultatima velike studije u Švedskoj [57], vrh incidencije karcinoma grlića materice u populaciji starijih žena bio je između 40. i 44. godine života, a u populaciji mlađih žena koje su programom organizovanog skrininga u svrhu ranog otkrivanja karcinoma bile obuhvaćene u značajno ranijem životnom dobu od starijih žena, vrh incidencije pomjerio se u period između 35. i 39. godine života. Pomenuti trend ukazuje na to da osim izrazitog

smanjivanja ukupne incidencije karcinoma grlića materice, organizovani skrining za rezultat ima i otkrivanja karcinoma grlića materice u ranijem životnom dobu.

Novija studija iz 2016. godine sprovedena u ekonomski nerazvijenoj zemlji Ugandi, pokazala je da je prosječna starost 149 žena sa karcinomom grlića materice dijagnostikovanih u periodu od godinu i po dana bila 48 godina [60], a u studiji 153 pacijentkinje dijagnostikovane u petnaestogodišnjem periodu u Saudijskoj Arabiji prosječna starost pacijentkinja bila je 53 godine [61]. Prosječna starost 93 pacijentkinje u studiji sprovedenoj u Iraku bila je 49,3 godine [62], a prosječna starost 56 pacijentkinja iz analiziranog jednogodišnjeg perioda u Pakistanu iznosila je 51 godinu. [63] U petogodišnjem periodu u velikoj bolnici u Indoneziji dijagnostikovano je 2297 žena sa karcinomima grlića materice i njihova prosječna životna dob bila je 51,4 godine, sa najvećom incidencijom u starosnoj grupi između 50 i 54 godine (20,5%) i 40 do 49 godina (20,3%). U starosnoj grupi između 55 i 59 godina bilo je 17% pacijentkinja. [64]

Prosječna životna dob pacijentkinja oboljelih od karcinoma grlića materice u našoj seriji bila je 59,2 godine, a medijana 59 godina, što je za oko 10 godina više od životne dobi pacijentkinja u vrijeme otkrivanja tog karcinoma u razvijenijim zemljama svijeta i čak 20 godina više od životne dobi u kojoj se karcinom grlića materice otkriva u Švedskoj u eri organizovanog skrininga. Prosječna starost naših 141 pacijentkinje bila je veća nego u serijama pacijentkinja iz Saudijske Arabije, čak i nerazvijenih zemalja, kao što su Uganda, Irak i Indonezija.

Dok je u belgijskoj seriji karcinom grlića materice otkrivan sa najvećom incidencijom u starosnoj grupi od 51. do 60. godine [58], a u južnokorejskoj seriji između 40. i 49. godine [59] i indonežanskoj sa podjednakom učestalošću u dvije starosne grupe, 40. do 49. godine i 50. do 55. godine [64], vrh incidencije karcinoma u našoj seriji od 141 pacijentkinje bio je u starosnoj grupi između 60 i 69 godina (44 pacijentkinje; 31,2%), što je u skladu sa činjenicom da su pacijentkinje u našoj seriji bile starije za prosečno najmanje 10 godina nego u pomenutim, mnogo većim serijama. U našoj seriji svega 5 pacijentkinja (3,5%) bilo je mlađe od 40 godina, dok je taj procenat u belgijskoj seriji iznosio 11%, a u južnokorejskoj čak 17,9%. 9% pacijentkinja u belgijskoj seriji i 18,4% pacijentkinja u južnokorejskoj studiji u vrijeme otkrivanja karcinoma grlića materice bilo je starije od 70 godina. Taj procenat u našoj seriji iznosio je takođe 18,4% (26 pacijentkinja) od kojih je čak 6 (4,6%) bilo starije od 80 godina.

Ovakvi rezultati pobijaju našu hipotezu da se životna dob žena u Republici Srpskoj u vrijeme dijagnostikovanja karcinoma grlića materice ne razlikuje značajno od te životne dobi u razvijenim zemljama svijeta. Pacijentkinje sa karcinomom grlića materice u našoj seriji bile su značajno starije u vrijeme otkrivanja karcinoma grlića materice od pacijentkinja u razvijenim zemljama, ali i od žena u ekonomski nerazvijenim zemljama. Naši nalazi baziraju se, naravno, na analizi pojave ovog tipa karcinoma u relativno kratkom vremenskom periodu (5 godina) i time na mnogo manjem broju pacijentkinja nego u citiranim, velikim svjetskim serijama. Smatramo, ipak, da uočena velika razlika u pomenutoj životnoj dobi, koja iznosi najmanje 10 godina, ipak sa značajnim stepenom sigurnosti ukazuje na zanemarivanje problema visoke incidencije karcinoma grlića materice jer su ovakvi nalazi, bez dileme, velikim dijelom posljedica nedostatka organizovanog, sistematskog skrininga u cilju ranog otkrivanja karcinoma grlića materice u našoj republici.

Stadijum razvoja karcinoma grlića materice u vrijeme njegovog otkrivanja ima veoma visok prognostički značaj i odlučujući uticaj na odabir odgovarajuće savremene multimodalne terapije. Na značaj stadijuma bolesti ubjedljivo ukazuju podaci o petogodišnjem preživljavanju pacijentkinja u odnosu na inicijalni FIGO stadijum bolesti: stadijum IA – preživljavanje 97%-99%; stadijum IB – 80%; stadijum II – 64% -66%; stadijum III – 33% -39%; stadijum IVA – 17%; stadijum IVB – 9%. [55] Poznato je, takođe, da je viši stadijum karcinoma grlića materice povezan sa starijom životnom dobi pacijentkinja, pa je u jednoj velikoj seriji karcinom grlića u stadijumu IA dijagnostikovao prosječno u 44. godini života; stadijum IB u 48. godini; stadijum II u 54. do 55. godini; stadijum III između 56. i 63. godine; a stadijum IV između 58. i 60. godine života. [55]

Kada se pogledaju rezultati raspodjele pacijentkinja prema osnovnim stadijumima planocelularnog karcinoma grlića materice u našoj grupi (Slika 5 i Tabela 4) može se primjetiti da je približan broj dijagnostikovanih slučajeva u stadijumima I - 45 pacijentkinja (31,9%) i III - 42 pacijentkinja (29,8%). U neznatno manjem broju je oboljenje dijagnostikovano u stadijumu II - 39 pacijentkinja (27,7%). U stadijumu IV oboljenje je dijagnostikovano kod 15 pacijentkinja (10,6%).

U nastavku teksta bavili smo se upoređivanjem raspodjele stadijuma karcinoma grlića materice u našoj grupi ispitanica sa tom raspodjelom u odgovarajućim istraživanjima iz različitih krajeva svijeta, uključujući velike, multicentrične studije, ali i manje studije iz ekonomski slabije razvijenih zemalja svijeta. Predominacija pacijentkinja čiji tumori su

otkriveni u ranijem stadijumu bolesti (stadijum I i II) u odnosu na uznapredovale stadijume bolesti (stadijumi III i IV) ukazuje na postojanje boljeg sistema zdravstvene zaštite i napora da se putem sistematizovanog skrininga tumori grlića materice otkriju u što ranijoj fazi razvoja, ako već razvoj bolesti nije zaustavljen u prekanceroznoj fazi epitelne displazije.

Suprotno tome, predominacija pacijentkinja sa karcinomom u uznapredovalim stadijumima, ukazuje na nedostatak napora na ranom otkrivanju karcinoma grlića materice u određenim zemljama i regionima svijeta, kao i postojanje drugih nepovoljnih prediktornih faktora o kojima je bilo riječi u uvodu ovog rada.

U studiji koja je obuhvatila 1630 pacijentkinja sa karcinomom grlića materice registrovanih u nacionalnom registru Estonije u periodu od 2005. godine do 2014. godine, raspodjela pacijentkinja prema stadijumima tumora bila je slijedeća: stadijum I – 37,5%; stadijum II – 15,1%; stadijum III – 22,6% i stadijum IV – 15,7% [67]. Prema rezultatima istraživanja iz Brazila u periodu od 2005. do 2014. godine, raspodjela pacijentkinja prema FIGO stadijumima bolesti bila je: stadijum I - 21,2%, stadijum II - 30,7%, stadijum III - 39,9% i stadijum IV - 8,2%. [65] U istraživanju sprovedenom u Kini u toku 2017. godine, raspodjela stadijuma bolesti kod 256 pacijentkinja bila je: stadijum I – 40,2%; stadijumu II – 46,5%; stadijum III – 7,8% i stadijum IV – 5,5%. [66] U seriji 149 pacijentkinja Mwake i saradnika raspodjela stadijuma bila je sljedeća: stadijum I – 11,4%; stadijum II – 19,5%; stadijum III – 45,0%; stadijum IV – 20,8%. [60] U, po broju pacijentkinja sličnoj studiji (153 pacijentkinje), liječenih u petnaestogodišnjem periodu u Saudijskoj Arabiji, raspodjela pacijentkinja prema stadijumima bila je: stadijum I – 11,5%, stadijum II – 55,1%; stadijum III – 19,7%, stadijum IV – 13,7%. [61] U velikoj studiji iz Indonezije koje je uključivala 2163 pacijentkinje liječene u petogodišnjem periodu, raspodjela stadijuma karcinoma grlića materice bila je: stadijum I -12,8% (IA – 0,5%; stadijum IB – 12,2%); stadijum II – 27,9%; stadijum III – 51,8%; stadijum IV – 7,5%. [64] U analizi stadijuma kod 167 pacijentkinja sa karcinomom grlića materice iz Pakistana, raspodjela stadijuma bila je slijedeća: stadijum I – 14,3%; stadijum II – 35,7%; stadijum III – 39,3%; stadijum IV – 10,7%. [63] Analizom pacijentkinja sa karcinomom grlića materice iz korejskog nacionalnog registra utvđena je slijedeća raspodjela stadijuma u ispitivanoj grupi od 2324 pacijentkinje: stadijum I – 57,2%; stadijum II – 25,2%; stadijum III – 5,5% i stadijum IV – 7,4%. [68]

U velikoj meta-analizi koja je uključivala 53233 pacijentkinje iz tri velike regije svijeta, a na osnovu sumarnih rezultata iz 25 relevantnih studija karcinoma grlića materice, utvrđeno je da se u vrijeme otkrivanja karcinom kod 60,7% žena nalazi u kasnom stadijumu (stadijumi III i IV u kojima je primarni karcinom već infiltrirao u strukture izvan grlića materice). Procenat pacijentkinja u kasnom stadijumu varirao je od 69,3% u Aziji, preko 62,6% u Africi, dok je u Evropi taj procenat bio najniži i iznosio 46,5% pacijentkinja. [69]

U našoj grupi pacijentkinja, njih 57 dijagnostikovano je u kasnim stadijumima (III i IV) što predstavlja 40,4% od svih naših pacijentkinja, pa se prema tome naši rezultati uklapaju u rezultate koji se očekuju u evropskim zemljama. Ako se posmatra samo procenat pacijentkinja dijagnostikovanih u IV stadijumu bolesti, procenat naših pacijentkinja u tom stadijumu je 10,6%, što je skoro isto ili svega nekoliko procenata više ili manje od tog procenta u studijama iz Estonije, Brazila, Kine, Indonezije, Saudijske Arabije, Pakistana i Južne Koreje. Samo u grupi pacijentkinja iz Ugande procenat pacijentkinja u IV stadijumu bio je duplo viši i iznosio 20,8%. U našoj grupi 31,9% pacijentkinja je dijagnostikovano u prvom stadijumu, što je za dva do tri puta viši procenat pacijentkinja nego u većini ostalih relevantnih studija (Uganda, 11,4%; Saudijska Arabija, 11,5%; Indonezija, 12,8%; Pakistan, 14,3%). Procenat pacijentkinja dijagnostikovanih u prvom stadijumu bio je veći samo u analiziranim grupama pacijentkinja iz Estonije (37,5%) Kine (40,2%) i posebno onih iz Južne Koreje (57,2%). Procenat pacijentkinja u kasnom stadijumu bolesti u južnokorejskoj i kineskoj studiji bio je manji od 15% što značajno odstupa od pomenutog svjetskog prosjeka pacijentkinja dijagnostikovanih u tim uznapredovalim stadijumima bolesti, dok je u estonskoj studiji bio nešto niži od prethodno pomenutog evropskog nivoa. Na osnovu navedenih poređenja i njihovih tumačenja, a vezanih za raspodjelu pacijentkinja u odnosu na stadijume karcinoma grlića materice u vrijeme njegovog dijagnostikovanja, možemo zaključiti da se karcinom grlića materice u Republici Srpskoj / Bosni i Hercegovini ne dijagnostikuje u značajno višem stadijumu bolesti nego u evropskim, ekonomski razvijenim zemljama, a raspodjela stadijuma ne razlikuje se značajno ni od te raspodjele u nekim od zemalja Azije i Afrike. Ovi rezultati ukazuju na to da naša hipoteza da se karcinom grlića materice u našoj seriji od 141 pacijentkinje otkriva u višem stadijumu bolesti nego u razvijenim zemljama svijeta nije potvrđena.

Analizirajući statističku značajnost raspodjele stadijuma karcinoma grlića materice između pojedinih starosnih grupa pacijentkinja prikazanu u Tabeli 4. i Slici 6, ni u jednoj pojedinačnoj starosnoj grupi razlike u procentualnoj raspodjeli karcinoma prema stadijumima bolesti nisu dostizala nivo statističke značajnosti, a najbliža nivou značajnosti razlika bila je starosna grupa 50-59 godina ($p = 0,08$) u kojoj je čak 43,6% pacijentkinja imalo karcinom u III stadijumu bolesti. Nedostatak značajnosti razlika u pojedinačnim starosnim grupama pacijentkinja može se objasniti relativno malim brojem analiziranih pacijentkinja u, na ovaj način, ustinjenim grupama.

Međutim, kada se u statističku kalkulaciju uključi raspodjela pacijentkinja prema stadijumima bolesti u svih šest starosnih grupa (Tabela 4, Slika 6), dobije se rezultat koji ukazuje na visoko značajne razlike u raspodjeli stadijuma u zavisnosti od starosnih grupa pacijentkinja: vrijednost Pearson $\chi^2 = 29,70$, a statistička značajnost $p = 0,013$ (Tabela 5).

Procentualna zastupljenost pacijentkinja kod kojih je karcinom otkriven u IV stadijumu bolesti jasno je rasla sa porastom životne dobi pacijentkinja od 7,4% i 5,1% u starosnim grupama od 40-49 godina i 50-59 godina, do 25,0% u starosnoj dobi od 70-79 godina i čak 33,3% u najstarijoj starosnoj grupi. Treba uočiti da u najmlađoj starosnoj grupi ni jedna od pacijentkinja nije bolest imala ni u III, ni u IV stadijumu u vrijeme njenog otkrivanja. U skladu sa dobijenom statistički značajnom razlikom u raspodjeli stadijuma u odnosu na starosne grupe pacijentkinja, analizirajući rezultate prikazane u Tabeli 4, uočava se da je planocelularni karcinom grlića materice u prvom stadijumu bolesti najčešće otkrivan u mlađim starosnim grupama, 60,0% u grupi 29-39 godina i 51,9% u grupi 40-49 godina, a ta učestalost opadala je u starijim starosnim grupama, mada je ipak kod nešto više od 33% pacijentkinja u najstarijoj starosnoj grupi karcinom otkriven u I stadijumu. Sasvim je jasno da se viši stadijumi karcinoma grlića materice pojavljuju u sve starijem životnom dobu pacijentkinja. Razvoj invazivnog planocelularnog karcinoma grlića materice od početne faze HPV infekcije, preko displazije i karcinoma in situ traje najčešće skoro dvije decenije, a zatim se invazivni karcinom progresivno infiltrativno širi na grlić i ostale dijelove materice, pa zatim na okolne organe i najzad metastatski u limfne čvorove i udaljene organe i tkiva. Što se karcinom otkriva u kasnijem životnom dobu to raste vjerovatnoća da će on biti u višem stadijumu što je ubjedljivo demonstrirano u već pomenutoj seriji pacijentkinja Cruma i saradnika. [55] Povezanost kasnih stadijuma bolesti sa starijom životnom dobi

pacijentkinja na još jedna način ukazuje na neophodnost organizovanog skrininga karcinoma grlića materice u cilju njegovog što ranije otkrivanja.

U Tabeli 6. prikazana je raspodjela pacijentkinja prema FIGO podstadijumima karcinoma grlića materice u odnosu na starosne grupe. Na taj način u svim starosnim grupama broj pacijentkinja u određenom podstadijumu je usitnjen tako da se ispitivanje statističke značajnosti razlika raspodjele podstadijuma u odnosu na starosne grupe pacijentkinja očigledno nema smisla.

Histološki gradus tumora odražava stepen njegove diferencijacije. U slučaju planocelularnog karcinoma grlića materice, to znači da odražava stepen sličnosti sa histološki normalnim mnogoslojnopločastim epitelom sa površine grlića materice iz kojeg ovaj karcinom i potiče. Kroz istoriju je bilo prihvaćeno nekoliko sistema gradiranja planocelularnog karcinoma grlića materice, a već par decenija najčešće se koristi sistem koji su predložili Wentz i Reagan. [58] Prema tom sistemu planocelularni karcinom grlića materice grupiše se u gradus I (orožavajući tip), gradus II (krupnoćelijski neorožavajući tip) i gradus III (sitnoćelijski neorožavajući tip). Mada je viši gradus tumora povezan sa njegovim agresivnijim lokalnim, infiltrativnim rastom, u nizu studija je utvrđeno da je njegov prognostički značaj daleko manje značajan od prognostičkog značaja lokalne i udaljene proširenosti tumora u vrijeme njegovog otkrivanja, tj. od značaja stadijuma tumorskog procesa. [58] Osim toga mikroskopsko određivanje gradusa planocelularnog karcinoma grlića materice ima veliku varijabilnost u odnosu na patologa koji vrši histološku analizu tkiva ili, drugim riječima, varijabilnost u subjektivnoj procjeni gradusa je velika. Iz ovih razloga histološko gradiranje planocelularnog karcinoma grlića materice nema veliki prognostički značaj i u velikoj studiji koja je obuhvatila 30989 pacijentkinja, histološki gradus planocelularnog karcinoma nije imao prognostički značaj na desetogodišnje, ukupno preživljavanje pacijentkinja, jer se procenat izliječenih žena skoro uopšte nije razlikovao u odnosu na procijenjeni gradus tumora (preživljavanje je za sve graduse bilo od 69,0% do 70,0%). [70]

Podatke o histološkom gradusu imali smo kod 93 pacijentkinje, jer kod ostalih taj podatak nije postojao u informacionom sistemu. U Slici 7 lako se može primjetiti da je stepen diferencijacije tumora u najvećem procentu označen kao gradus II (84,9%), zatim po učestalosti slijedi gradus III (12,9%), a najrjeđe je procijenjeno da se radi o gradusu I

(2,15%). Ovakva raspodjela gradusa je očekivana, iako je gradus III u našoj grupi pacijentkinja bio skoro duplo rjeđi nego u pomenutoj velikoj studiji Ving-Hunga. [70]

Prema rezultatima prikazanim u tabelama 7 i 8, raspodjela histoloških gradusa planocelularnog karcinoma grlića materice u našoj seriji pacijentkinja nije se razlikovala u odnosu na njihovu starosnu dob u vrijeme otkrivanja tumora ($p = 0,72$). U svim starosnim grupama podjednako su dominirali tumora gradusa II.

Na Slici 8 prikazano je poređenje histološki gradus tumora sa osnovnom FIGO klasifikacijom karcinoma grlića materice u našoj grupi ispitanica. U sva četiri FIGO stadijuma ubjedljivo dominira histološki gradus II planocelularnog karcinoma, a proporcionalna zastupljenost histološkog gradusa III je podjednaka u II, III i IV stadijumu tumora. Ova opservacija potvrđena je odgovarajućim statističkim testiranjem (Tabela 9.) u kome je pokazano da ne postoji ni najmanji stepen povezanosti histološkog gradusa sa stadijumom planocelularnog karcinoma grlića materice kod 93 pacijentkinje iz naše serije ($p = 0,98$).

Kada se usmjere resursi, znanja, statistički rezultati prema preventivi ili smanjenjem težine kliničke slike, kao i smanjenjem smrtnosti, tada se ispunjava osnovna svrha nacionalnih programa ranog otkrivanja karcinoma. Da bi navedena svrha bila ostvarena, potrebno je omogućiti što veći odgovor populacije u izabranim grupama. Prema Protokolu nacionalnih programa, pored svih učesnika, medicinske sestre su neizostavna karika provođenja programa koje imaju veliku ulogu u podizanju stepena odziva na skrining, motivaciju i edukaciju osoba za učestvovanje u nacionalnim programima izabranih grupa. U takvoj ulozi, da bi mogla ispuniti svoje zadatke u programima, medicinska sestra treba prvenstveno biti svjesna doprinosa kojeg može dati i lične, važne uloge u timu, naravno, uz podršku provodioca programa, a sve zbog boljeg odgovora populacije na programe [37]. Prema istraživanju iz 2014. godine publikovanom u eng. *Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimension of Cancer*, pacijenti su se izjasnili da se osjećaju nelagodno dijeliti detalje svog seksualnog života ili emocionalnih problema sa medicinskim osobljem. [71] Važnost posjedovanja znanja iz oblasti karcinoma grlića materice je neophodna za medicinsku sestru koja izvršava zadatke u programu skrininga pa sve do medicinske sestre koja je u kontaktu sa pacijentima na stacionarnom nivou. Iz navedenog istraživanja iz 2015. godine može se prožeti i pitanje komunikacije između pacijenta i medicinske sestre, a koja je osnova dobre kliničke prakse. Komunikacija se ne svodi samo

na odnosu između pacijenta i medicinske sestre. U većini slučajeva se uključuju članovi porodice, prilikom čega se stvara uzajaman odnos ispunjen povjerenjem i poštovanjem. Komunikacija treba da bude dvosmjernan proces. Važno je uzeti u obzir različite oblike komunikacije u interakciji sa pacijentkinjama. Prema podacima iz istraživanja u Kini iz 2023. godine mišljenja medicinskih sestara da je potrebno napraviti liste, brošure i video zapise, kako bi pacijenti lakše razumjeli šta bi trebali, a šta ne bi trebali raditi. [72] Prepoznavanje pacijentovih potreba i tačna percepcija, bilo da jesu ili nisu otvoreno izražene, određena je kao središte njege. Sestrinski zadatak kod pružanja psihološke njege je da odredi tačnu emociju ili skup emocija koje doživljava pacijent. Nakon toga, mora se odrediti dubina emocije kako je pacijent doživljava u tom određenom vremenu. Treće, potrebno je pronaći načine kako pomoći pacijentu da izraze šta je to što emocionalno doživljavaju, i na kraju, mora se odgovoriti na emociju. [48] Prema istraživanju iz 2019. godine sprovedenom u dvije bolnice Seoul i Gyeonggi-Do, Južna Koreja, gdje su se diplomirane medicinske sestre izjasnile da im je potrebno pružiti programe edukacije kako bi one uspješno mogle aktivno negovati pacijente sa rakom grlića materice, dok istovremeno moraju upravljati sopstvenim strahom, predrasudama i samim teretom njege. [73]

U planu zdravstvene njege pažnja će se usmjeriti, pored psihološke podrške pacijentkinji i na aktivnu kontrolu intravenskih kanila, urinarnog katetera, postopetarivnog ožiljka i uvedenog abdominalnog drena, provođenje mjera prevencije ginekološke infekcije, oštećenja integriteta kože i sluznice, kao i isušenosti usne šupljine. Pored izvršavanja planiranih sestrinskih intervencija, neophodan je stalni nadzor i praćenje pacijentkinje u cilju blagovremenog otkrivanja promjena i reagovanja na njih, kao i u cilju prikupljanja novih podataka, izdvajanja trenutnih i dnevnih prioriteta, njihove procjene i evaluacije. Pri otpustu pacijentkinje medicinska sestra je dužna edukovati je o higijensko-dijetskom režimu, uzimanju odgovarajuće terapije, a potrebno je ugovoriti kontrolni pregled i edukovati pacijenticu o pripremi za kontrolni pregled. [44] Na kvalitet života oboljelih ne utiču samo stadijum i stepen karcinoma, već i sociodemografske i individualne karakteristike bolesnika koje mogu pozitivno ili negativno uticati na opšti kvalitet života pojedinca. Budući da je ukupno preživljenje pacijentica s karcinomom grlića materice zadovoljavajuće dobro, koncept osiguravanja dobrog kvaliteta života od izuzetne je važnosti. Pored kliničkog liječenja, cilj liječenja trebao bi biti i osiguravanje najboljeg kvaliteta života oboljelih nakon

bolničkog otpusta. Živjeti s karcinomom grlića materice nije lako i zahtijeva da osoba bude jakog karaktera, s jakim voljnim momentom. Stil života, svakodnevne aktivnosti kao i integracija u sredinu, u tom periodu se mijenjaju i u velikoj mjeri negativno utiču na njihov kvalitet života. Osobe oboljele od karcinoma grlića materice bore se s hroničnim umorom, hroničnim bolom vagine, mokraćnog mjehura i crijeva, seksualnim problemima, socijalnim problemima, finansijskim poteškoćama, promjenom slike o vlastitom tijelu i reproduktivnom ulogom nakon liječenja. [49] Prema podacima iz istraživanja koje je provedeno u Africi smatra se da bi procjena kvaliteta života pacijenata tokom tretmana i kontrolnih posjeta omogućila medicinskim sestrama da razviju intervencije za pravovremeno rješavanje problema koje narušavaju kvalitet žena oboljelih od karcinoma grlića materice. Osim toga, medicinske sestre trebale bi procijeniti funkcionalnost društva kao cjeline i razviti programe za sprječavanje socijalne disfunkcije. [74]

Etički kodeks obavezuje medicinske sestre na etičko ponašanje. Rješavanje problema ponekad zavisi o posebnim okolnostima slučaja, a ponekad o težini suprotnih principa o kojima ljudi mogu imati različita mišljenja. Kodeks ne sputava etičku različitost, ali može koristiti kao vodič za razmišljanje o dužnostima u određenoj situaciji i treba pomoći pri odlučivanju. Medicinska sestra je dužna da čuva profesionalnu tajnu kao moralnu i zakonsku obavezu, poštuje prava pacijentkinje na privatnost i dostojanstvo, bez obzira na rasu, nacionalnost, starost, vjersku pripadnost, politička i druga životna opredjeljenja. Mora koristiti zakonsku regulativu pri izvještavanju o uočenim promjenama u ponašanju, situacijama i aktivnostima koje bi mogle ugroziti privatnosti, sigurnost, kao i dostojanstvo pacijentkinje. [50] Nakon svih vrlina koje je potrebno da medicinska sestra posjeduje, važan je i pristup pacijentici i način kako saopštiti loše vijesti. Iako sadržaj loših vijesti ima velik uticaj kako na pacijentkinju, tako i na njezinu porodicu, malo je istraživanja o ulozi medicinskih sestara u ovoj funkciji, odnosno svih medicinskih sestara koje se bave hroničnim, iscrpljujućim bolestima ili pacijentima u završnoj fazi bolesti, te je u okolnim zemljama praksa da taj posao obavlja ljekar. [51]

7. ZAKLJUČAK

1. Prosječna životna dob pacijentkinja sa planocelularnim karcinomom grlića materice u našoj grupi pacijentkinja bila je za najmanje oko 10 godina viša nego prosječna starost odgovarajućih pacijentkinja u ekonomski razvijenim, ali i u nizu ekonomski nerazvijenih zemalja. Vrh učestalosti planocelularnog karcinoma grlića materice u našoj grupi nalazi se u starosnoj grupi između 60. i 69. godine života, dok je vrh učestalosti u odgovarajućim sličnim studijama u ekonomski razvijenim i nerazvijenim zemljama svijeta najčešće u starosnim grupama između 40. i 60. godine života.
2. Raspodjela stadijuma planocelularnog karcinoma grlića materice u vrijeme njegovog otkrivanja u našoj grupi pacijentkinja nije se značajno razlikovala od te raspodjele u odgovarajućim grupama pacijentica u Evropi, Aziji i Africi. Karcinom grlića materice u našoj zemlji ne otkriva se u višem stadijumu bolesti nego u ekonomski razvijenim zemljama svijeta.
3. Raspodjela stadijuma planocelularnog karcinoma grlića materice visoko statistički značajno je povezana sa životnom dobi pacijentkinja jer su viši stadijumi bolesti značajno češće otkrivani u starijoj životnoj dobi nego u mlađoj životnoj dobi.
4. Histološki gradus planocelularnog karcinoma grlića materice nije bio povezan sa stadijumom tumorskog procesa kod naših pacijentkinja što je očekivan nalaz prema rezultatima odgovarajućih velikih svjetskih studija jer histoloških gradus ima mnogo manji prognostički značaj od stadijuma u ovom tipu tumora. Histološki gradus nije bio statistički značajno povezan ni sa starosnim grupama naših pacijentkinja.

8. LITERATURA

1. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem [Internet]. WHO Geneva; Nov 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel L.R, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [Internet]. ACS (American Cancer Society) Journal. May/June 2021; 71: 209-49. Available from: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Marković T. Prevencija karcinoma grlića materice [Internet]. Inspirium, 2014, 10: 4-13. Dostupno na: <https://scindeks.ceon.rs/article.aspx?artid=2217-656X1410004M>
4. Institut za zaštitu zdravlja Srbije "Dr Milan Jovanović Batut". Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji [Internet]. Centar za prevenciju i kontrolu nezaraznih oboljenja Beograd. Beograd; 2017 [pristupljeno 05.02.2023]. [ISSN 2560-4651](https://www.izjz.rs/). 17:25
5. Wulan N.R. Cervical Cancer in Women of Childbearing Age. Journal of Applied Transintegration Paradigm. Feb 2022; 2: 71-84
6. Abudula A, Rouzi N, Xu L, Yang Y, Hasimu A. Tissue-based metabolomics reveals potential biomarkers for cervical carcinoma and HPV infection [Internet]. Biomol Biomed, Feb 2020; 20:78-87. [cited 2023 Jan. 18]; Available from: <https://bjbms.org/ojs/index.php/bjbms/article/view/4359>
7. Milašinović G, ur. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka grlića materice. Klinički vodič 14/12. Beograd; 2013. ISBN 978-86-6235-010-7
8. Yang X, Siddique A, Khan AA, Wang Q, Malik A, Jan AT, Rudayni HA, Chaudhary AA, Khan S. Chlamydia Trachomatis Infection: Their potential implication in the Etiology of Cervical Cancer [Internet]. J Cancer. June 2021; 12: 4891-900. Available from: <https://doi.org/10.7150/jca.58582>

9. American Cancer Society. Cervical Cancer Causes, Risk Factors and Prevention [Internet]. Jan 2020. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
10. Draganović J, Lazić B. Zastupljenost kancera grlića materice po stadijumima pri prvoj prezentaciji bolesti u UKC RS. Zbornik radova- StES 2019- Medicinske nauke; Banja Luka 2019: 87- 97
11. Vidović M. Znanje žena o karcinomu grlića maternice [Završni rad] [Internet]. Koprivnica: Sveučilište Sjever; 2018 [pristupljeno 17.01.2023.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:122:717050>
12. Bhatla N, Berek S. J, Cuello Fredes M, Denny A. L, Grenman S, Karunaratne K, et al. Corrigendum to "Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri" [Internet]. International Journal of Gynecology & Obstetrics, Oct 2019; 145: 129-35. [cited 2023 Jan. 20]; Available from: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12969>
13. Bhatla N, Berek S. J, Cuello Fredes M, Denny A. L, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri [Internet]. International Journal of Gynecology & Obstetrics. Oct 2018; 143: 22-36. [cited 2023 Jan.20]; Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.12611>
14. Gajanin Ž. Prognostički značaj morfoloških karakteristika i ekspresije receptora faktora rasta u karcinomu grlića materice [Doktorska disertacija] [Internet]. Banja Luka 2020. Dostupno na: <https://fedora.unibl.org/fedora/get/o:1591/bdef:Content/get>
15. Lučić N, Antonić Z, Ećim V, Draganović D, Latinović L. Lečenje karcinoma grlića materice u Republici Srpskoj [Internet]. Medicinski pregled. 2011; 64:588-91. Dostupno na: <https://doi.org/10.2298/MPNS1112588L>
16. HPV vakcinacija: 9-valentna vakcina Gardasil 9 – vakcina koja štiti od raka [Internet]. Apr 2023. Dostupno na: <https://vakcine.ba/vakcinacija-djece/hpv/hpv-vakcinacija-u-republici-srpskoj/>
17. Smiljanić T. Prevencija raka vrata maternice [Diplomski rad] [Internet]. Univerzitet u Rijeci, Medicinski fakultet Rijeka, 2019; 21. [pristupljeno 01.03.2023]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:299756>
18. Naumovic T, Lakic V, Jovicevic A, Ilic D, Milosevic P, Stevic-Gajic V, et al. New software for collecting data from the organized cervical cancer screening program in

- Serbia. Are we on the threshold of a new screening registry? – A multicentric study [Internet]. Journal of B.U.ON.: official journal of the Balkan Union of Oncology, 2017; 22: 58–63. [cited 2023 Feb. 27]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28365936/>
19. Mihalj M, Mihić N, Mijatov Ukropina Lj, Stojić Džunja Lj. Anatomija: za studente zdravstvene njege. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2017. ISBN: 978-86-7197-509-4
 20. Gajanin R, Gajanin V, Ljubojević V, Domuz Vujnović S, Domuz A. Osnovi histologije. Banja Luka: Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci; 2018. ISBN: 978-99976-26-21-9
 21. Yingxin Gong, Yu Xie, Limei Chen, Long Sui. Cervical Cancer in a Septate Uterus with Double Cervix and Double Vagina: A Case Report and Review of the Literature [Internet]. International Journal of Women's Health. Mar 2022;14: 345-35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8921829/>
 22. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Ženski genitalni sistem i dojka (Poglavlje 19). In: Robinsove osnove patologije (10. izdanje). Beograd: Datastatus. 2021: 713-47 ISBN: 978-867-478-047-3
 23. Budakov P, Eri Ž, ur. Patologija. 6. izdanje. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2014. ISBN 978-86-7197-360-1
 24. Oprić M, Oprić D, Gajanin R. Opšta patološka anatomija. Beograd: Elit Medical. 2008. ISBN: 978-86-7222-085-8
 25. Budakov P, Cvejin B, Eri Ž, Klem I, Knežević Ušaj S, Gajanin R. Patologija. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet. 2014. ISBN: 86-7197-252-6
 26. Oprić M, Oprić D, Gajanin R. Specijalna patološka anatomija. Beograd: Elit Medica. 2008; 468. ISBN 978-86-7222-086-5
 27. Mohan H. Pathology quick review and mcqs: Based on Textbook of Pathology 7th Edition. 7th edition. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers. 2015; 713-729
 28. Cheah PL, Looi LM. Carcinoma of the uterine cervix: a review of its pathology and commentary on the problem in Malaysians [Internet]. Malaysian J Pathol. June 1999; 21: 1-15. Available from: http://www.mjpath.org.my/past_issue/MJP1999.1/carcinoma-of-the-uterine-cervix.pdf

29. Gajanin R, Tatić V, Budakov P. Patologija za studente zdravstvene njege. Banja Luka: Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet. 2010; 257. ISBN: 978-99938-42-53-8
30. Prat J, Mutch DG. Pathology of cancers of the female genital tract including molecular pathology [Internet]. Int J Gynaecol Obstet. Oct 2018;143:93-108. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12617>
31. Salib MY, Russell YHB, Stewart VR, Sudderuddin SA, Barwick TD, Rockall AG, Bharwani N. 2018 FIGO Staging classification for cervical cancer: Added benefits of imaging. PubMed. Oct 2020; 40:1807-22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32946322/>
32. Kantardžić N, Bukvić I, Perva S, Ljuca DŽ, Iljazović E, Bešlija S i sar. Vodič za ginekološki karcinom [Internet]. Sarajevo; Okt 2005. Dostupno na: <https://mz.ks.gov.ba/sites/mz.ks.gov.ba/files/2023-08/MZ-vodic-za-ginekoloski-karcinom.pdf>
33. Lindahl B, Ranstam J, R. Wllen R. Prospective malignancy grading of invasive squamous carcinoma of the uterine cervix. Prognostic significance in a long-term follow-up [Internet]. Anticancer Research; July 2007; 27: 2829-32. Available from: https://www.researchgate.net/publication/6145077_Prospective_malignancy_grading_of_invasive_squamous_carcinoma_of_the_uterine_cervix_Prognostic_significance_in_a_long-term_follow-up
34. Pešević-Pajčin J, Galić B, Šipka S, Banjanin Ž. Faktori rizika za nastanak raka grlića materice [Internet]. Biomedicinska istraživanja; 2015; 6:106-114. Dostupno na: <https://doi.org/10.7251/BII1502106P>
35. Jerčić D. Apoptotsko djelovanje tienopiridinskog derivata na stanice humanog karcinoma grlića maternice [Diplomski rad] [Internet]. Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet; 2022 [pristupljeno 05.07.2023.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:811463>
36. Radovanović Z, ur. Epidemiologija. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2012: 103
37. Župan M. Uloga medicinske sestre u liječenju i prevenciji karcinoma vrata maternice [Završni rad] [Internet]. Dubrovnik: Sveučilište u Dubrovniku; 2022 [pristupljeno 10.07.2023.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:155:020975>
38. Ljuca DŽ, ur. Onkologija. Tuzla; 2010: 159-163

39. Gospodinović H, et al. HPV virus genotyping by RT-PCR method [Internet]. Glasnik javnog zdravlja. Sep 2022; 96: 342-350. Dostupno na <https://doi.org/10.5937/serbiph2203342G>
40. American Cancer Society. Cervical Cancer Causes, Risk Factors and Prevention [Internet]. ACS; Aug 2023; Available from: <https://www.cancer.org/healthy/cancer-causes/infectious-agents/hpv/hpv-and-hpv-testing.html>
41. Shanmugasundaram, Srinidhi & You, Jianxin. Targeting Persistent Human Papillomavirus Infection [Internet]. Pub Med. Aug 2017; 9: 229. Available from: <https://doi.org/10.3390/v9080229>
42. Čavkunović A, Ferković V, Grahovac S, Ljuca Dž, Kuprešak B, Martinović K i sar. Vodič za karcinom vrata materice CARCINOMA COLLI UTERI 2008. godina [Internet]. Jan 2008; 1:15. Dostupno na: http://www.akaz.ba/udoc/Vodic_za_karcinom_cerviksa_site.pdf
43. Kobayashi Y. Conization [Internet]. Singapore: Springer. Apr 2019. Available from: https://doi.org/10.1007/978-981-13-1519-0_4
44. Trifunčević S. Trahelektomija u devetnaestome tjednu trudnoće [Internet]. Sestrinski glasnik. 2011 [pristupljeno 18.07.2023.];16:119-21. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/415041>
45. Del Mazo-Arbona N, Gómez-Hidalgo NR, Escobar PF. Laparoscopic Trachelectomy [Internet]. Springer. Feb 2022. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-93213-8_11
46. Costales A, Michener C & Escobar Rodrigues PF. Radical Trachelectomy for early Stage Cervical Cancer [Internet]. Springer. Nov 2018. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11864-018-0591-4>
47. Johnson CA, James D, DNP, Marzan A, Armaos M. Cervical Cancer: An Overview of Pathophysiology and Management [Internet]. Elsevier. Apr 2019; 35: 166-174 Available from: <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.02.003>
48. Priest H. Uvod u psihološku njegu u sestinstvu i drugim zdravstvenim strukama. Zagreb: 2014. 89-109
49. Karin T. Kvaliteta života žena oboljelih od raka vrata maternice [Diplomski rad] [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet. Sept

- 2022 [pristupljeno 13.03.2023.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:158:635821>
50. Zavod za zdravstvenu zaštitu žena i materinstva kantona Sarajevo. Etički kodeks medicinskih sestara i tehničara [Internet]. JU Zavod za zdravstvenu zaštitu žena i materinstva kantona Sarajevo, Sarajevo. 2020:2. Dostupno na: <https://zzzm.ba/wp-content/uploads/2021/01/ETICKI-KODEKS-MEDICINSKIH-SESTARA-I-TEHNICARA.pdf>
51. Šušnjara M. Psihološka pomoć bolesniku i obitelji u suočavanju sa malignom bolesti [Diplomski rad] [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2021 [pristupljeno 13.03.2023.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:377838>
52. Wells M, Nesland JM, Ostor AG, Goodman AK, Crum CP, Sankaranarayanan R, et al. Epithelial tumours (Chapter 5. In. Tumours of uterine cervix. WHO Classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of the breast and female genital organs (Tavassoli FA, Devilee P, Editors). Lyon, IARC Press, 2002: 259-79
53. Levi F, Lucchini F, Negri E, Franceschi S. La Vecchia C. Cervical cancer mortality in young women in Europe: patterns and trends. Eur J Cancer 2000; 36: 2266-71
54. Word cancer data. World Cancer Research Fund International [Internet]. March 2022. Available from: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data/> (pristupljeno 10.10.2023)
55. Crum CP, Rose PG. Cervical squamous neoplasia. In. Diagnostic gynecologic and obstetric pathology, Crum CP, Lee KR (Eds.). Elsevier Saunders, 2006: 267-354
56. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globocan 2000*. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. 2000, Lyon: IARC Press
57. Hemminki K, Li X, Mutanen P. Age-incidence relationships and time trends in cervical cancer in Sweden. Eur J Epidemiol 2001; 17: 323-8
58. Gompel C, Silverberg SG. The cervix (Chapter 3). In. Pathology in gynecology and obstetrics (4th edition). Philadelphia: J. B. Lippincott Company. 1994: 72-162
59. Wonkyo S, Tae Young H, Young Ran P, Myong Cheol L, Young-Joo W. Comparing survival outcomes for cervical cancer based on the 2014 and 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics staging systems. Scientific Reports [Internet]. Mar 2021; 11:6988. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86283-2>

60. Mwaka AD, Garimoi CO, Were EM, Roland M, Wabinga H, Lyratzopoulos G. Social, demographic and healthcare factors associated with stage at diagnosis of cervical cancer: crosssectional study in a tertiary hospital in Northern Uganda [Internet]. BMJ Open 2016;6: e007690. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-007690>
61. Anfinan N. Cervical cancer staging in Saudi Arabia. Clinicoradiological correlation. Hindawi BioMed Research International [Internet]. 2019; Article ID 8745828, 4 pages. Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/8745828>
62. Jalil AT, Mohammad WT, Karevskiy A, Dilfy SH. Histological diagnosis and staging of cervical cancer samples collected from women in Dhi-Qar Province. J Med Chem Sci 2023; 6: 269-79
63. Aziz N, Yousfani S. Pattern of presentation of cervical carcinoma at Nuclear Institute of Medicine and Radiotherapy, Pakistan [Internet]. Pak J Med Sci 2013; 29: 814-17. Available from: <http://dx.doi.org/10.12669/pjms.293.3293>
64. Anggraeni TD, Nuranna L, Sobur CS, Rahardja F, Hia CW, Utami TW, et al. Distribution of age, stage, and histopathology of cervical cancer: a retrospective study on patients at Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia, 2006-2010. Indones J Obstet Gynecol 2011; 35: 21-4
65. Vale DB, Sauvaget C, Muwonge R, Thuler LCS, Basu P, Zeferino LC et al. Level of human development is associated with cervical cancer stage at diagnosis, Journal of Obstetrics and Gynaecology [Internet]. Jan 2019; 39, 86-90. Available from: <https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1463976>
66. Thapa N, Maharjan M, Xiong Y, Jiang D, Nguyen TP, Petrini MA, Cai H. Impact of cervical cancer on quality of life of women in Hubei, China [Internet]. Sci Rep. Aug 2018; 8:11993. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30506-6>
67. Ojamaa K, Innos K, Baburin A. et al. Trends in cervical cancer incidence and survival in Estonia from 1995 to 2014 [Internet]. BMC Cancer. Nov 2018. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5006-1>
68. Shin W, Tae Young H, Ham TY, Park JR, Lim MC, Won YJ. Comparing survival outcomes for cervical cancer based on the 2014 and 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics staging systems. Scientific Reports [Internet]. Mar 2021; 11:6988. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86283-2>

69. Tekalign T, Teshome M. Prevalence and determinants of late-stage presentation among cervical cancer patients, a systematic review and meta-analysis [Internet]. PLoS ONE 2022; 17: e0267571. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267571>
70. Vinh-Hung V, Bourgain C, Vlastos G, Cserni G, De Ridder M, Storme G, Vlastos AT. Prognostic value of histopathology and trends in cervical cancer: a SEER population study [Internet]. BMC Cancer 2007; 7: 164. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-7-164>
71. Vermeer W. M, Bakker R. M, Kenter G. G, de Kroon C. D, Stiggelbout A. M. & ter Kuile M. M. Sexual issues among cervical cancer survivors: how can we help women seek help? [Internet]. Psycho-oncology Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimension of Cancer; September 2015; 24(4), 458–64. Available from: <https://doi.org/10.1002/pon.3663>
72. Yanxia Luo, Minshan Ye, Yiteng Chen et al. Quality Indicators for Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Nursing in Cervical Cancer Patients: A Qualitative Study from the Perspectives of Patients and Nurses [Internet]. BMC Women's Health; September 2023. Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3288620/v1>
73. Kim HW, Kim DH, Kim YH, Lee EJ, Kang SZ, et al. Clinical nurses' awareness and caring experiences for patients with cervical cancer: A qualitative study [Internet]. PLoS ONE; May 2019; 14. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217201>
74. Maree J.E, Sabulei C. An exploration into the quality of life of women treated for cervical cancer [Internet]. Sabinet African Journals; January 2019; 42. Available from: <https://journals.co.za/doi/epdf/10.4102/curationis.v42i1.1982>

PRILOZI

Prilog 3.

Izjava 1

IZJAVA O AUTORSTVU

**Izjavljujem da je
master rad**

STADIJUMI PLANOCELULARNOG KARCINOMA GRLIĆA MATERICE U
VRIJEME NJEGOVOG OTKRIVANJA NA OSNOVU ANALIZE PODATAKA
UNIVERZITETSKO-KLINIČKOG CENTRA REPUBLIKE SRPSKE

STAGES OF PLANOCELLULAR CERVICAL CARCINOMA AT THE TIME OF ITS
DISCOVERY BASED ON DATA ANALYSIS OF THE UNIVERSITY-CLINICAL
CENTER OF THE REPUBLIC OF SRPSKA

- ☐ rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- ☐ da master rad, u cjelini ili u dijelovima, nije bio predložen za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- ☐ da su rezultati korektno navedeni i
- ☐ da nisam kršila autorska prava i koristila intelektualnu svojinu drugih lica.

U Banjoj Luci 1. 12. 2023. godine

Potpis kandidata



Izjava 2

Izjava kojom se ovlašćuje Univerzitet u Banjoj Luci da master rad učini javno dostupnim

Ovlašćujem Univerzitet u Banjoj Luci da moj master rad pod naslovom

„STADIJUMI PLANOCELULARNOG KARCINOMA GRLIĆA MATERICE U
VRIJEME NJEGOVOG OTKRIVANJA NA OSNOVU ANALIZE PODATAKA
UNIVERZITETSKO-KLINIČKOG CENTRA REPUBLIKE SRPSKE“

koji je moje autorsko djelo, učini javno dostupnim.

Master rad sa svim priložima predala sam u elektronskom format, pogodnom za trajno arhiviranje.

Moj master rad, pohranjen u digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci, mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (*Creative Commons*) za koju sam se odlučila.

1. Autorstvo
2. Autorstvo- nekomercijalno
3. Autorstvo - nekomercijalno - bez prerade
- 4. Autorstvo - nekomercijalno - dijeliti pod istim uslovima**
5. Autorstvo - bez prerade
6. Autorstvo - dijeliti pod istim uslovima

U Banjoj Luci 1. 12. 2023. Bogumir

Potpis kandidata

Bogumir B.

Izjava 3

Izjava o identičnosti štampane i elektronske verzije master rada

Ime i prezime autora Ljiljana Savić

Naslov rada STADIJUMI PLANOCELULARNOG KARCINOMA GRLIĆA
MATERICE U VRIJEME NJEGOVOG OTKRIVANJA NA
OSNOVU ANALIZE PODATAKA UNIVERZITETSKO-
KLINIČKOG CENTRA REPUBLIKE SRPSKE

Mentor Prof. dr sc. Slaviša Đuričić

Komentor Prof. dr sc. med. Branka Čančarević- Đajić

Izjavljujem da je štampana verzija mog master rada identična elektronskoj verziji koju sam predala
za digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci.

U Banjoj Luci 1.12.2023. godine

Potpis kandidata



BIOGRAFIJA

Osnovnu i srednju školu završila je u Prijedoru. Godinu dana nakon završene srednje škole, 2013. godine upisuje Visoku medicinsku školu u Prijedoru, studijski program zdravstvene njege, gdje 2017. godine završava studij i ostvaruje 180 ECTS bodova. Zatim 2019. godine upisuje četvrtu godinu studija u istoj instituciji i 2020. godine stiče zvanje diplomirani medicinar Zdravstvene njege i ostvaruje 240 ECTS bodova. U želji za daljim usavršavanjem u sestrinskoj struci, 2021. godine upisuje drugi ciklus studija na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci.

Obavljala je pripravnički staž u JZU Dom zdravlja Prijedor i JZU Opšta bolnica „Dr Mladen Stojanović“ Prijedor. Godine 2019. bila zaposlena u ZU Specijalistička pedijatrijska ambulanta „Hannah“, na mjestu medicinske sestre u službi pedijatrije, na određeno radno vrijeme. Trenutno je zaposlena na radnom mjestu asistenta u JU Visoka medicinska škola, na sljedećim nastavnim predmetima: Uvod u zdravstvenu njegu, Klinička praksa 1, Klinička praksa 2, Klinička praksa 3, Proces i kvalitet zdravstvene njege, Intenzivna zdravstvena njega, Kvalitet i sigurnost u zdravstvenoj njezi, Njega u rehabilitaciji, Teorije i modeli zdravstvene njege, Metodologija fizičkog i zdravstvenog vaspitanja.

Autor je i koautor 7 naučnih i 3 stručna rada i učesnik kongresa sa međunarodnim učešćem, koautor Kataloga kliničkih vještina, član Organizacionog odbora naučne Konferencije "Znanjem do zdravlja- Sanus 2022 i Sanus 2023", kao i učesnik na državnom takmičenju Crvenog Krsta Prijedor. Poznaje engleski jezik u nivou B1 i posjeduje sertifikat A2 nivoa znanja njemačkog jezika.