

Značenje nalaza atipičnih pločastih stanica u Papa razmazima adolescentica i mladih žena

Križić, Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:078394>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

Katarina Križić

**ZNAČENJE NALAZA ATIPIČNIH
PLOČASTIH STANICA U PAPA
RAZMAZIMA ADOLESCENTICA I
MLADIH ŽENA**

Diplomski rad

Osijek, 2020.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

Katarina Križić

**ZNAČENJE NALAZA ATIPIČNIH
PLOČASTIH STANICA U PAPA
RAZMAZIMA ADOLESCENTICA I
MLADIH ŽENA**

Diplomski rad

Osijek, 2020.

Rad je ostvaren pri Kliničkom zavodu za kliničku citologiju u Kliničkom bolničkom centru Osijek.

Mentor rada: doc. dr. sc. Branka Lončar, dr. med.

Rad ima 31 stranicu, 10 tablica i 1 sliku.

PREDGOVOR

Iskreno poštovanje i zahvalu želim iskazati mentorici doc. dr. sc. Branki Lončar, dr. med. radi pomoći, stručnih i korisnih savjeta te uložena truda i vremena pri pisanju ovoga diplomskog rada. Također, zahvaljujem se svim profesorima koji su mi prenijeli dragocjeno znanje.

Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima Zdravku i Mariji te bratu Branimiru na podršci tijekom studiranja.

Hvala mojim prijateljima i Mariju koji su bili uz mene u svakome trenutku.

SADRŽAJ

<u>1. UVOD</u>	1
<u>1.1. Rak vrata maternice</u>	1
<u>1.1.1. Humani papiloma virus (HPV) i infekcija</u>	2
<u>1.2. Citologija vrata maternice</u>	2
<u>1.2.1. Uzimanje uzorka za Papa razmaz</u>	3
<u>1.2.2. Klasifikacija citoloških nalaza</u>	3
<u>1.2.3. Atipične skvamozne stanice</u>	5
1.3. Smjernice u evaluaciji i liječenju ASC-H	5
1.4. Adolescenti	6
<u>2. CILJEVI</u>	8
<u>3. ISPITANICE I METODE</u>	9
<u>3.1. Ustroj studije</u>	9
<u>3.2. Ispitanice</u>	9
<u>3.3. Metode</u>	9
<u>3.4. Statističke metode</u>	10
<u>4. REZULTATI</u>	11
<u>5. RASPRAVA</u>	18
<u>6. ZAKLJUČAK</u>	24
<u>7. SAŽETAK</u>	25
<u>8. SUMMARY</u>	26
<u>9. LITERATURA</u>	27
<u>10. ŽIVOTOPIS</u>	31

POPIS KRATICA

ASC - Atipične skvamozne stanice (engl. *Atypical squamous cells*)

ASC-H - Atipične skvamozne stanice - ne može se isključiti skvamozna intraepitelna lezija visokog stupnja (engl. *Atypical squamous cells cannot exclude HSIL*)

ASC-US - Atipične skvamozne stanice neodređenoga značenja (engl. *Atypical squamous cells of undetermined significance*)

CIN - Cervikalna intraepitelna neoplazija (engl. *Cervical intraepithelial neoplasia*)

DNK - Deoksiribonukleinska kiselina

HDGO - Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju

HPV - Humani papilomavirus (engl. *Human papillomavirus*)

HPV VR - visokorizični tipovi humanoga papilomavirusa

HSIL - Skvamozna intraepitelna lezija visokoga stupnja (engl. *High grade squamous intraepithelial lesion*)

KBC - Klinički bolnički centar

LEEP - Elektrokirurška ekscizija kolposkopske lezije (engl. *Loop electrosurgical excision procedure*)

LETZ - Ekscizija zone preobrazbe dijatermijskom petljom (engl. *Loop excision of the transformation zone*)

LSIL - Skvamozna intraepitelna lezija niskoga stupnja (engl. *Low grade squamous intraepithelial lesion*)

PCR - Polimerazna lančana reakcija (engl. *Polymerase chain reaction*)

PHD - Patohistološka dijagnoza

PPV - Pozitivna prediktivna vrijednost

SIL - Skvamozna intraepitelna lezija (engl. *Squamous intraepithelial lesion*)

TBS - Klasifikacija citoloških nalaza vrata maternice (engl. *The Bethesda System*)

VCE - Vaginalni, cervikalni, endocervikalni razmaz

1. UVOD

Maternica (uterus) jest središnji zdjelični organ koji je funkcionalno i morfološki podijeljen u tri dijela - trup maternice (corpus uteri), suženi dio (isthmus uteri) i vrat maternice (cervix uteri). Vrat maternice sastoji se od dvaju dijelova - pars supravaginalis cervicis, koji se nalazi iznad rodnice, i portio vaginalis, koji strši u rodnicu. U endocervikalnome kanalu nalazi se cilindrični epitel, a na egzocerviksu višeslojni pločasti epitel (1, 2).

1.1. Rak vrata maternice

Rak vrata maternice najčešće je karcinom pločastih stanica (75 %) ili adenokarcinom (20-25 %). Klinički, rak vrata maternice može biti egzofitični, endofitični, nekrotično-ulcerozni i endocervikalni. Rizični su faktori za nastanak prethodne infekcije HPV-om, premaligne lezije, promiskuitet i rani spolni odnos, kondilomi, paritet te pušenje cigareta. DNK-HPV-a pronađe se genotipizacijom u 99,7 % slučajeva raka vrata maternice. U preko 90 % slučajeva, rak vrata maternice počinje u zoni transformacije (1, 2). To je površina vrata maternice na kojoj tijekom života dolazi do transformacije cilindričnoga epitela u višeslojni pločasti. U vrijeme hormonske stimulacije (u pubertetu i reproduktivnome razdoblju) cilindričnog epitela, skvamokolumnna granica smještena je egzocervikalno. Na stanice cilindričnoga epitela djeluje rodnični sadržaj niskoga pH-a. Kao zaštitna mjera organizma, dolazi do pločaste metaplazije uz razvoj nezreloga, a potom i zreloga metaplastičnog epitela, gotovo identičnoga pločastome epitelu. Stoga, u pubertetu i reproduktivnome razdoblju, na egzocerviksu možemo razlikovati primarnu i sekundarnu skvamokolumnnu granicu. Primarna ili originalna skvamokolumnna granica predstavlja mjesto prijelaza cilindričnoga i originalnoga pločastog epitela prije procesa metaplazije, a sekundarna ili aktivna skvamokolumnna granica predstavlja mjesto prijelaza cilindričnoga i metaplastičnoga pločastog epitela. Upravo se područje između primarne i sekundarne skvamokolumnne granice naziva zonom preobrazbe, tj. zonom transformacije; područjem koje se smatra najranjivijim na HPV infekciju i karcinogenezu (1). Rak vrata maternice u ranom je stadiju većinom asimptomatski, a iznimka je pojava bezbolnih kontaktnih krvarenja. U uznapredovalome stadiju znakovi uključuju kontaktno krvarenje, obilnije i dugotrajnije krvarenje, zaudarajući sukrvavi efluvij, bolove u donjemu dijelu leđa, kukovima i koljenima, opstrukcijsku uropatiju, dizuriju te razvoj edema nogu. Zahvaljujući učinkovitome probiru i citodijagnostici PAPA-testom, 2/3 otkriju se u preinvazivnome stupnju, a 1/3 u invazivnome stupnju (1-3).

1.1.1. Humani papiloma virus (HPV) i infekcija

Humani papiloma virus pripada porodici Papovaviridae. Ta se porodica sastoji od nerazvijenih, dvolančanih DNK virusa koji su vrlo tkivno specifični, a pokazuju visoki tropizam prema stratificiranome pločastom epitelu kože ili sluznica (4). Infekcija se primarno prenosi spolnim putem, direktnim kontaktom sa sluznicom ili kožom (5). HPV inficira mikrolezijama eksponirane stanice te dopire do matičnih stanica bazalnoga sloja višeslojnoga pločastog epitela. U tim je stanicama infekcija latentna, a dozrijevanjem bazalnih stanica u spinozne, virus se umnožava te se u gornjim slojevima pločastoga epitela formiraju zrele virusne čestice (1, 3). U jezgri stanice nalazi se viralna DNK i replicira se zajedno s DNK stanice domaćina te prelazi u stanice kćeri (3). DNK HPV-a kodirana je onkogenima E6 i E7 koji inhibiraju stanične tumor supresor gene p53 i pRb, što posljedično dovodi do nekontroliranoga rasta tumorskih stanica i njihove maligne transformacije (3, 6). U razdoblju od 16 do 24 mjeseca, većina imunokompetentnih inficiranih osoba spontano ukloni virus. Najvažniji faktor u karcinogenezi jest dugotrajna perzistencija virusa uz loš imunološki odgovor domaćina (3). Poznato je više od 200 genotipova, subtipova i varijanti HPV-a, od toga 13-15 onkogenih koji su potencijalno odgovorni za razvoj cervikalnih intraepitelnih lezija ili raka (6). U skupinu visokoga rizika spadaju HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 i 82. HPV-16 povezan je s 60,6 % karcinoma vrata maternice, a HPV-18 s 10,2 %. Zajedno, svi visoko rizični sojevi odgovorni su za 90 % HPV pozitivnih karcinoma pločastih stanica. HPV intermedijarnog rizika jesu 26, 53 i 66, a HPV niskog rizika 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 i 81 (5, 6, 7). HPV tipovi 6 i 11 povezuju se s razvojem anogenitalnih kondiloma (8).

1.2. Citologija vrata maternice

Od uvođenja cervikovaginalnoga razmaza ili, po autoru (George Nicolas Papanicolaou), "Papa-testa", konvencionalna cervikalna citologija postaje glavni dijagnostički postupak za detektiranje preinvazivnih lezija vrata maternice. Ponavljanje ove citološke metode može se koristiti i za praćenje nakon liječenja preinvazivnih intraepitelnih lezija (9). Glavni cilj cervikalnih razmaza nije dijagnoza očitoga kliničkog karcinoma, nego otkrivanje okultnih, malih karcinoma i premalignih promjena koje mogu dovesti do invazivnoga raka. Interpretacija cervikalnih razmaza pripada u najteža područja mikroskopije. Jasni slučajevi karcinoma i premalignih promjena prepoznaju se obično bez većih teškoća. Međutim, razmazi ne ukazuju uvijek na postojeću bolest. Mnoge premaligne promjene u razmazima mogu biti zastupljene tek malobrojnim stanicama s beznačajnim abnormalnostima. Ako su citološke

UVOD

promjene minimalne, abnormalnosti se mogu previdjeti i razmaz označiti negativnim. Nadalje, ako su abnormalnosti i uočene, mogu se smatrati nedovoljnima za dijagnozu te razmaz označiti samo atipičnim (3).

1.2.1. Uzimanje uzorka za Papa razmaz

Uzimanje optimalnoga staničnog uzorka koji bi trebao sadržavati pločaste stanice, endocervikalne cilindrične stanice i/ili metaplastične stanice, preduvjet je točne citološke dijagnoze. Prije uzimanja razmaza, pacijenticu treba upozoriti da 24 sata prije nego što će se uzeti razmaz, ne primjenjuje vaginalno ispiranje ili bilo kakvo mazivo. Citološki razmaz potrebno je uzeti pomoću suhih spekula, a prije palpatornoga pregleda. Nadalje, cerviks i vagina moraju pri uzimanju razmaza biti potpuno vidljivi. Preporučeni instrumenti jesu drvene ili plastične spatule s izduženim vrhom, četkice i metlice (3). Uzeti uzorci potom se ravnomjerno prenose na predmetno stakalce i to određenim redosljedom – vaginalni (V) do identifikacijskoga broja, zatim cervikalni (C) i potom endocervikalni (E). Nakon prenošenja na predmetno staklo, uzorak se fiksira, oboji specijalnom metodom i analizira pod mikroskopom (1, 3). Uzorak za Papa test u Hrvatskoj uzima ginekolog te je time i odgovoran za njegovu kvalitetu (1). Nepravilno uzeti Papa test ne daje zadovoljavajući uvid u izgled stanica te time otežava detekciju mogućih abnormalnosti (10).

1.2.2. Klasifikacija citoloških nalaza

S ciljem stvaranja univerzalne i koncizne terminologije, 1988. godine u Bethesda, nastala je pojednostavljena klasifikacija "The 1988 Bethesda System" (TBS), koja je kasnije više puta dopunjena i/ili izmijenjena. Posljednja modifikacija bila je 2014. godine. U Hrvatskoj je u uporabi jedinstvena klasifikacija „Zagreb 2016“, koja predstavlja modifikaciju Bethesda klasifikacije iz 2014. godine (3, 11) (Slika 1). Prema procjeni primjerenosti uzorka, kao jednoj od najvažnijih kvalitativnih komponenti TBS sustava, uzorci se dijele u dvije skupine - „zadovoljavajući“ i „nezadovoljavajući“. Prema općoj podjeli, koja služi kliničaru za brzu trijažu citoloških nalaza, nalazi se klasificiraju kao „negativno na intraepitelnu ili invazivnu leziju“ i „abnormalne stanice“. Opisna dijagnoza uključuje rubrike „mikroorganizmi“, „drugi ne-neoplastični nalazi“ i nalaz „abnormalne stanice (skvamozne, glandularne, atipične stanice neodređenoga značenja i druge maligne neoplazme). Skvamozne se stanice potom dijele u kategorije „atipične skvamozne stanice“ (ASC), „skvamozna intraepitelna lezija“ (SIL) i „pločasti karcinom“ (11).



PAPA TEST - JEDINSTVENI OBRAZAC CITOLOŠKOG NALAZA VRATA MATERNICE „ZAGREB 2016.“

Prezime i ime:		Datum rođenja:	
Ulica i kućni br.:	Grad/mjesto:	Tel.:	E-mail:
OIB:		MBOO:	
Zdravstvena jedinica:		Datum uzimanja uzorka:	
P	Ciklus	ZM	<input type="checkbox"/> Postmenopauza
Kontracepcija: <input type="checkbox"/> hormoni <input type="checkbox"/> uložak <input type="checkbox"/> drugo <input type="checkbox"/> bez			
Raniji dijagnostičko-terapijski postupci (citologija / histologija / liječenje / drugo)			
HPV test (nalaz / metoda / ustanova / datum)		Kolposkopija (nalaz / datum)	Klinička dijagnoza: <input type="checkbox"/> b.o. <input type="checkbox"/> drugo
Indikacija za papa test <input type="checkbox"/> probir <input type="checkbox"/> obrada/dijagnostika <input type="checkbox"/> praćenje			
Tip uzorka papa testa <input type="checkbox"/> konvencionalni razmaz <input type="checkbox"/> tekućinska citologija			

- Primerenost uzorka**
- Zadovoljava za interpretaciju
 - Ne zadovoljava za interpretaciju
 - Nije analiziran
 - Analiziran, ali nije primjeren za procjenu abnormalnosti epitela

Tumačenje za primerenost uzorka:

- Netočna oznaka
- Razbijeno staklo
- Slabo fiksiran ili slabo očuvan
- Oskudan
- Nema endocervikalnih cilindričnih stanica
- Nema elemenata transformacijske zone
- Prekriven leukocitima
- Prekriven krvlju
- Razvučen u više razina
- Prisutan strani materijal
- Drugo:

Opća podjela

- Negativan nalaz na intraepitelnu ili invazivnu leziju
- Abnormalne stanice

Opisna dijagnoza

- Mikroorganizmi – citomorfološke osobine odgovaraju
- Bacillus vaginalis Gardnerella vaginalis
 - Miješana flora Actinomyces
 - Fungi Promjene povezane s HSV-om
 - Trichomonas Drugo:

Drugi ne-neoplastični nalazi:

- Reaktivne promjene na stanicama koje su povezane:
 - s upalom s IUD-om
 - sa zračenjem s drugim:
- Reparatorni epitel Rezervne stanice
- Parakeratoza Diskeratoza Hiperkeratoza
- Endocervikalni cilindrični epitel – reaktivan i podražen
- Metaplastični pločasti epitel – reaktivan i podražen
- Cilindrične stanice nakon histerektomije
- Endometralne stanice
 - izvan menstruacije u postmenopauzi
 - ≥45 godina
- Atrofični epitel
- Citohormonski status ne odgovara dobi i/ili anamnezi
- Drugo:

Abnormalne stanice

Skvamozne stanice

- Atipične skvamozne stanice (ASC)
 - Neodređenog značenja (ASC-US)
 - Ne može se isključiti SIL visokog stupnja (ASC-H)
 - Ne može se isključiti invazija

Skvamozna intraepitelna lezija (SIL)

- SIL niskog stupnja (LSIL)
 - Promjene povezane s HPV / koilocytosis
 - CIN 1 / dysplasia levis
- SIL visokog stupnja (HSIL)
 - CIN 2 / dysplasia media
 - CIN 3 dysplasia gravis
 - Početna invazija ne može se isključiti
 - Plus: promjene povezane s HPV-om

Pločasti karcinom

Glandularne stanice

- Atipične glandularne stanice (AGC)
 - Nespecificirane (AGC-NOS)
 - Vjerojatno neoplastična lezija (AGC – neoplastične)
 - Vjerojatno intraepitelna lezija
 - Vjerojatno invazivna lezija
- Adenokarcinom in situ (AIS)
- Adenokarcinom

Atipične stanice neodređenog značenja

Druge maligne neoplazme

Upute:

- Ponoviti pretragu HPV test
- Ponoviti pretragu nakon liječenja Kolposkopija
- Ponoviti pretragu za 6 mjeseci Histologija
- Ponoviti pretragu za 12 mjeseci Daljnja obrada
- Redovita kontrola Drugo

Napomene:

Prímljeno:	Odgovoreno:	Potpis citoskrinera:	Potpis citologa:
------------	-------------	----------------------	------------------

Slika 1. Jedinstveni obrazac citoloških nalaza vrata maternice „Zagreb 2016“

1.2.3. Atipične skvamozne stanice

UVOD

Atipične skvamozne stanice najčešća su kategorija u interpretaciji abnormalnih cervikalnih citoloških nalaza. ASC se dalje subkategorizira u atipične skvamozne stanice neodređenoga značenja (ASC-US), atipične skvamozne stanice – ne može se isključiti skvamozna intraepitelna lezija visokog stupnja (ASC-H) te atipične skvamozne stanice – ne može se isključiti invazija. ASC-US predstavlja citološke promjene na stanicama koje ukazuju na najviše skvamoznu intraepitelnu leziju niskoga stupnja (LSIL), ali za njegovu interpretaciju kriteriji nisu u potpunosti zadovoljeni. ASC-H jest podskupina atipičnih/graničnih promjena koje su sumnjive na skvamoznu intraepitelnu leziju visokoga stupnja (HSIL), a u nekim slučajevima i na karcinom. ASC-H stanice obično su rijetke i očekuje se da čine manje od 10 % svih ASC nalaza. Citološka interpretacija ASC-H nalaza povezuje se s gustim nakupinama stanica, atipičnom nezrelom metaplazijom, jakom atrofijom, izrazito atipičnom reparacijom i postradijacijskim promjenama vezanima uz ostatni ili ponovno javljajući karcinom (8, 11, 12). Više HSIL-a otkriveno je praćenjem rezultata ASC-a od onih interpretiranih kao HSIL jer je ASC češća citološka interpretacija nego HSIL. Za ASC-US/ASC-H interpretacije koje imaju pridruženo hrHPV testiranje, petogodišnji rizik za histološki HSIL i karcinom jest sljedeći: ASC-US s negativnim HPV-om, 1,1 %; ASC-US s pozitivnim HPV-om, 18 %; ASC-H s negativnim HPV-om, 12 % i ASC-H s pozitivnim HPV-om 45 % (12).

1.3. Smjernice u evaluaciji i liječenju ASC-H

Prema dijagnostičko terapijskom postupniku Hrvatskoga društva za ginekologiju i opstetriciju, postupak je izbora kod pacijentica s ASC-H kolposkopski pregled i histološka analiza kolposkopske lezije unutar 12 mjeseci od postavljanja citološke dijagnoze. Premda istraživanja pokazuju veću učestalost klinički značajnih lezija u pacijentica mlađih od 40 godina, visoka pojavnost neoplastičkih promjena kod citološkoga nalaza ASC-H zahtijeva jednak pristup u svim dobnim ili reprodukcijским skupinama (adolescentice, reprodukcijска dob, trudnoća, postmenopauza). U evaluaciji citoloških abnormalnosti adolescentica HPV-HR (DNA), test nije prihvatljiva opcija zbog visoke učestalosti tranzicijske HPV infekcije. Prosječno je trajanje detektabilne HPV infekcije u adolescentica 13 mjeseci, a kod intaktnoga imunološkog sustava infekcija spontano iščezava tijekom 24 mjeseca. Postupak izbora u evaluaciji i praćenju ASC-H u adolescenciji ne razlikuje se od preporučenoga postupka za žene ostalih dobnih skupina i obuhvaća neposrednu kolposkopiju. Neposredna elektrokirurška ekscizija kolposkopske lezije (LEEP) ne preporučuje se kod adolescentica s obzirom na mogući utjecaj na budući fertilitet i kompetenciju cerviksa tijekom buduće trudnoće (13).

1.4. Adolescenti

Adolescenti su, prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, osobe u dobi od 10 do 21 godine starosti. Prema razvojnim stadijima, adolescenciju dijelimo na rani stadij (10-14 god.), srednji stadij (15-16 god.), u kojem većina adolescenata započinje spolni život, i kasni stadij (17-21 god). Neoprezno seksualno ponašanje u adolescenciji može imati neposredne posljedice kao što su neželjena trudnoća i spolno prenosive infekcije, ali i dugoročne posljedice koje uključuju kronične upalne bolesti, teškoće zanošenja te zloćudne bolesti. Budući da je proces skvamozne metaplazije u zoni transformacije više aktivan tijekom adolescencije, ona predstavlja ranjivo razdoblje za razvoj HPV infekcije, koja je ujedno najčešća spolno prenosiva infekcija u spolno aktivnih adolescenata. U toj dobnoj skupini, učestalost subkliničke HPV infekcije iznosi 15 % do 40 % (14). Rizični čimbenici koji pridonose razvoju posljedica i komplikacija jesu prvi spolni odnos u ranoj dobi (< 16 godina), nezaštićeni spolni odnosi, brojni spolni partneri, zlouporaba alkohola i drugih psihoaktivnih tvari, poligamija, prepreke pri pristupu povjerljivom zdravstvenom osoblju te kod djevojaka preuranjeni pubertet i rano sazrijevanje (15). Primjer međusobne isprepletenosti čimbenika rizika i rizičnih ponašanja jest da kod adolescenata koji su skloni zlouporabi alkohola i drugih psihoaktivnih tvari postoji veći rizik od upuštanja u rane i rizične seksualne odnose (16). Na seksualno ponašanje adolescenata i kreiranje normi njihova ponašanja, osim osobnih značajki, utječe i okolina u kojoj žive, obitelj, škola i vršnjačka skupina. Zdravstveni odgoj i savjetodavni rad, kao temeljne aktivnosti primarne prevencije u području reproduktivnoga zdravlja, usmjerene su na sprječavanje spolno prenosivih bolesti, neželjene trudnoće, ali i na prihvaćanje odgovornoga spolnog ponašanja i izbjegavanje neželjenih posljedica rizičnoga ponašanja. Važna je mjera primarne prevencije i cjepivo protiv HPV infekcije koje je najdjelotvornije ako se primi prije stupanja u spolne odnose. U Hrvatskoj su prisutna dva cjepiva - četverovalentno protiv tipova 6, 11, 16 i 18 naziva Gardasil® te dvovalentno protiv tipova 16 i 18 pod nazivom Cervarix®. Cjepivo se dobro podnosi, visoko je imunogeno, sigurno i dokazano učinkovito protiv HPV infekcije i cervikalnih bolesti (3, 14, 17, 18). Potaknuto virusu sličnim česticama u cjepivu, dolazi do stvaranja specifične imunosti i postizanja zaštite. Neutralizirajuća protutijela inducirana virusu sličnim česticama reagiraju u slučaju naknadne infekcije i inaktiviraju sam virus (3). Očekuje se da će cijepljenje protiv HPV-a posredno smanjiti rizik razvoja HSIL-a i kod necijepljenih žena. U prilog su tomu rezultati opservacijske studije o smanjenju učestalosti HPV tipova 16/18/6/11, nakon provođenja Nacionalnoga programa cijepjenja protiv HPV-a, kod necijepljenih mladih žena u

UVOD

Australiji, što sugerira imunitet stada (19). Iako je cjepivo najdjelotvornije ukoliko se primijeni prije stupanja u spolne odnose, dokazana je djelotvornost i kod žena koje su bile izložene HPV-u prije cijepljenja (20). U Hrvatskoj je cijepljenje protiv HPV-a još uvijek neobavezno.

2. CILJEVI

CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja bili su:

1. Ispitati udio ASC-H nalaza u odnosu na sve VCE razmaze;
2. Ispitati udio ispitanica u dobi do 30 godina u podskupini ASC-H nalaza;
3. Ispitati postoji li razlika citoloških nalaza u adolescentica (do 25 godina) i mladih žena (25-30 godina) nakon 6, 12, 18 i 24 mjeseca citološkoga praćenja;
4. Ispitati postoji li razlika u provedenim terapijskim postupcima (biopsija, konizacija, LETZ) s obzirom na dob i paritet;
5. Ispitati učestalost patohistološkoga nalaza \geq CIN 2, bez obzira na vrstu analiziranoga tkiva;
6. Ispitati dijagnostičku vrijednost citološkoga nalaza ASC-H usporedbom s patohistološkim nalazom (\geq CIN 2);

3. ISPITANICE I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija (21). Kao izvor podataka korištena je elektronska baza podataka i medicinska dokumentacija Kliničkog zavoda za kliničku citologiju, KBC-a Osijek.

3.2. Ispitanice

Retrospektivnim istraživanjem obuhvaćene su ispitanice u dobi od 18 do 30 godina kod kojih je u Kliničkom zavodu za kliničku citologiju KBC-a Osijek od 1. siječnja 2013. do 31. prosinca 2018. godine izvršen citološki pregled konvencionalnog Papa (VCE) razmaza kroz primarni probir i postavljena dijagnoza atipičnih skvamoznih stanica koje upućuju na SIL visokoga stupnja (ASC-H). Iz istraživanja su isključene ispitanice s prethodnim abnormalnim citološkim nalazom. U istraživanje su uključene ispitanice koje su samo citološki praćene kao i ispitanice kod kojih je učinjena patohistološka verifikacija promjene vrata maternice (tkiva dobivenoga biopsijom, konizacijom, ekscizija dijatermijskom petljom - LETZ). Ispitanice su citološki praćene u vremenskim intervalima od 6, 12, 18 i 24 mjeseca. Promatrane su dvije dobne skupine ispitanica – u dobi do 25 godina i u dobi 25 – 30 godina jer smjernice za metodu izbora praćenja i liječenja dijele bolesnice na mlađe od 25 ili 25 godina i starije zbog visokih stopa spontane regresije HPV infekcije i premalignih promjena (lake i srednje teške cervikalne intraepitelne lezije (CIN 1 i 2)) te niske učestalosti karcinoma u mlađih od 25 godina (22).

Uveden je sustav šifriranja prema kojemu nije moguće utvrditi identitet osobe čiji su anamnestički podaci korišteni u daljnjem tijeku istraživanja.

3.3. Metode

Razmazi konvencionalnoga Papa fiksirani su u 95 % alkoholu i bojani metodom po Papanicolaou. Za opis citoloških nalaza koristila se klasifikacija citoloških nalaza vrata maternice „Zagreb 2002“ i „Zagreb 2016 - modifikacije klasifikacija“, „NCI Bethesda system 2001“ i „NCI Bethesda system 2014“ (11). Patohistološka dijagnoza tkiva biopsije, konusa i tkiva dobivenoga dijatermijskom ekscizijom (LETZ) opisana je u skladu s važećom klasifikacijom Svjetske zdravstvene organizacije. Rezultati biopsije vrata maternice klasificirani su kao intraepitelna neoplazija vrata maternice niskog, umjerenog i visokog stupnja (CIN 1-3) i invazivni karcinom. Ukoliko je nalaz histološki interpretiran kao CIN 1-2, u obzir je uzimana jača dijagnoza.

ISPITANICE I METODE

Kao lažno pozitivni nalazi uzimani su u obzir citološki nalazi kojima je patohistološki nalaz biopsije, konusa i tkiva dobivenog dijatermijskom ekscizijom (LETZ) bio nalaz intraepitelne neoplazije slabiji od nalaza intraepitelne neoplazije umjerenoga stupnja (CIN 2).

Za svaku ispitanicu odredila se:

1. dob;
2. broj poroda (paritet);
3. kontrolni citološki razmaz (u intervalu od 6, 12, 18 i 24 mjeseca).

3.4. Statističke metode

Kategorijski su podaci predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podaci opisani su medijanom i granicama interkvartilnoga raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike numeričkih varijabli između triju i više skupina testirane su Kruskal Wallisovim testom. Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$ (23). Za ocjenu dijagnostičke vrijednosti citološkoga nalaza ASC-H, odredit će se pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) kao indikator učinkovitosti citološke pretraga. Pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) predstavlja proporciju točno prepoznatih osoba s bolesti u odnosu na sve osobe s pozitivnim nalazom. Izračunava se kroz izračun točno pozitivnih (TP) i lažno pozitivnih nalaza (LP), po formuli $TP / TP + LP$. Za statističku analizu koristili su se računalni program MedCalc (inačica 16.2.0, MedCalc Software bvba, Ostend, Belgija) i SPSS (inačica 21.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

4. REZULTATI

REZULTATI

U razdoblju od 1. siječnja 2013. godine do 31. prosinca 2018. godine u Kliničkom zavodu za kliničku citologiju KBC-a Osijek pregledano je 211 068 VCE (konvencionalnih VCE) razmaza, od kojih je 202 996 (96,2 %) razmaza označeno negativnim, a 8 072 (3,8 %) razmaza abnormalnim citološkim nalazom. Abnormalnosti skvamoznoga epitela nađene su u 7 042 (87,2 %) abnormalna razmaza. Podskupina atipičnih graničnih promjena koje su sumnjive na skvamoznu intraepitelnu leziju visokoga stupnja (ASC-H) nađene su u 540 (7,7 %) razmaza (Tablica 1).

Tablica 1. Podjela abnormalnosti skvamoznoga epitela

		Broj	%		
Atipične skvamozne stanice (ASC)	Neodređenog značenja (ASC-US)	1 461	20,7		
	Ne može se isključiti SIL visokog stupnja (ASC-H)	540	7,7		
	Ne može se isključiti invazija.	14	0,2		
Skvamozna intraepitelna lezija (SIL)	LSIL	Promjene povezane s HPV/koilocytosis	44	0,6	
		CIN 1/dysplasia levis	3 410	48,4	
	HSIL	CIN 2/dysplasia media	714	10,1	
		CIN 3	Dysplasia gravis	547	7,8
			Carcinoma in situ	209	3,0
	Početna se invazija ne može isključiti	29	0,4		
	Carcinoma planocellulare	74	1,1		
Ukupno		7 042	100,0		

Istraživanje je provedeno na 55 (10,2 %) ispitanica s citološkim nalazom atipičnih skvamoznih stanica (ASC), a ne može se isključiti intraepitelna lezija visokoga stupnja (HSIL) (ASC-H), aritmetičke sredine dobi od 26 godina (standardne devijacije 4 godine) u rasponu od 18 do 30 godina. U dobi do 24 godine jest 16 (29 %) ispitanica, a u dobi od 25 do 30 godina njih 39 (71 %). Ispitanice su citološki praćene u vremenskim intervalima od 6, 12, 18 i 24 mjeseca, u prosjeku 1,9 VCE razmaza po ženi (1 do 4 razmaza). Tijekom citološkog praćenja (6, 12, 18 i 24 mjeseca) nisu uočene značajne razlike citoloških nalaza u odnosu na dob ispitanica (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela ispitanica prema citološkom nalazu i vremenskim intervalima praćenja

REZULTATI

VCE nalaz	Broj (%) ispitanica u odnosu na dob			P*
	do 24 godine	25 – 30 godina	Ukupno	
Nakon 6 mjeseci				
negativan	7 (63,6)	15 (60)	22 (61,1)	0,28
ASC – US	0	1 (4)	1 (2,8)	
ASC – H	0	4 (16)	4 (11,1)	
CIN 1, LSIL	0	2 (8)	2 (5,6)	
CIN2, HSIL	3 (27,3)	1 (4)	4 (11,1)	
CIN 3, HSIL	1 (9,1)	2 (8)	3 (8,3)	
Ukupno	11 (100)	25 (100)	36 (100)	
Nakon 12 mjeseci				
negativan	6 (75)	13 (61,9)	19 (65,5)	> 0,99
ASC – US	0	1 (4,8)	1 (3,4)	
ASC – H	0	1 (4,8)	1 (3,4)	
CIN 1, LSIL	1 (12,5)	2 (9,5)	3 (10,3)	
CIN2, HSIL	0	2 (9,5)	2 (6,9)	
CIN 3, HSIL	1 (12,5)	2 (9,5)	3 (10,3)	
Ukupno	8 (100)	21 (100)	29 (100)	
Nakon 18 mjeseci				
negativan	0)	18 (90)	18 (85,7)	0,14
CIN 1, LSIL	1 (100)	0	1 (4,8)	
CIN2, HSIL	0	1 (5)	1 (4,8)	
CIN 3, HSIL	0	1 (5)	1 (4,8)	
Ukupno	1 (100)	20 (100)	21 (100)	
Nakon 24 mjeseca				
negativan	1/1	17/21	18/22	0,14
CIN 3, HSIL	0	4/21	4/22	
Ukupno	1/1	21/21	22/22	

*Fisherov egzakti test

S ciljem verifikacije abnormalnoga citološkog nalaza, 35 (64 %) ispitanica podvrgnuto je biopsiji. Od početnoga citološkog nalaza do biopsije proteklo je medijana 3 mjeseca u rasponu od 1 do 36 mjeseci, a nešto je dulje proteklo do patohistološke verifikacije

REZULTATI

konizacijom, medijana 13 mjeseci (interkvartilnog raspona od 3 do 25 mjeseci), no bez statistički značajne razlike u odnosu na patohistološku verifikaciju biopsijom i dijatermijskom petljom (LETZ) (Tablica 3).

Tablica 3. Vrijeme proteklo od prvoga citološkog nalaza do patohistološke verifikacije

	n (%)	Medijan (interkvartilni raspon) proteklog vremena od prvog VCE nalaza do PHD (mjeseci)	P*	Minimum – maksimum mjeseci
Biopsija	35 (64)	3 (3 – 8)	0,06	1 – 36
Konizacija	13 (24)	13 (3 – 25)		2 – 45
LETZ	7 (12)	4 (3 – 6)		3 – 6

*Kruskal Wallis test

Dijagnostička je biopsija učinjena kod 35 (64 %) ispitanica, konizacija kod njih 13 (24 %), a LETZ kod 7 (13 %) ispitanica. Nema značajnih razlika u odabiru dijagnostičko-terapijskoga postupka s obzirom na dob ispitanica (Tablica 4).

Tablica 4. Raspodjela ispitanica u odnosu na terapijski postupak i dobne skupine

	Broj ispitanica u odnosu na dob			P*
	do 24 godine	25 – 30 godina	Ukupno	
Biopsija	10 (63)	25 (64)	35 (64)	0,91
Konizacija	1 (6)	12 (31)	13 (24)	0,08
Letz	0	7 (18)	7 (13)	0,09

*Fisherov egzakti test

Do sada je rodila 21 (38 %) ispitanica i to najčešće samo jedno dijete, njih 12/21; dvoje djece 6/21 ispitanica, a troje i više djece 3/21 ispitanice. Nema značajnih razlika u provedenom dijagnostičko-terapijskom postupku (biopsija i LETZ). Konizaciju značajnije nisu imale ispitanice koje nisu rodile/nulipare (Fisherov egzakti test, $P = 0,001$) (Tablica 5).

Tablica 5. Raspodjela ispitanica prema terapijskom postupku i broju poroda

	Broj ispitanica u odnosu na terapijski postupak	P*
--	---	----

REZULTATI

	Nije primijenjen	Primijenjen	Ukupno	
Broj poroda		Biopsija		
0	13 (65)	21 (60)	34 (61,8)	
1	5 (25)	7 (20)	12 (21,8)	
2	1 (5)	5 (14,3)	6 (10,9)	0,49
3	0	2 (5,7)	2 (3,6)	
4	1 (5)	0	1 (1,8)	
Ukupno	20 (100)	35 (100)	55 (100)	
Broj poroda		Konizacija		
0	31 (73,8)	3 (23,1)	34 (61,8)	
1	8 (19)	4 (30,8)	12 (21,8)	
2	2 (4,8)	4 (30,8)	6 (10,9)	0,001
3	1 (2,4)	1 (7,7)	2 (3,6)	
4	0	1 (7,7)	1 (1,8)	
Ukupno	42 (100)	13 (100)	55 (100)	
Broj poroda		Letz		
0	29 (60,4)	5 (71,4)	34 (61,8)	
1	11 (22,9)	1 (14,3)	12 (21,8)	
2	6 (12,5)	0 (0)	6 (10,9)	0,47
3	1 (2,1)	1 (14,3)	2 (3,6)	
4	1 (2,1)	0 (0)	1 (1,8)	
Ukupno	48 (100)	7 (100)	55 (100)	

*Fisherov egzakti test

Ispitanice su citološki praćene u vremenskim intervalima od 6, 12, 18 i 24 mjeseca. Tijekom citološkog praćenja (6, 12, 18 i 24 mjeseca) nisu uočene značajne razlike citoloških nalaza u odnosu na dob ispitanica.

Nema značajnih razlika prema promatranom periodu s obzirom na to je li došlo do regresije, perzistencije ili progresije bolesti u odnosu na dobne skupine (Tablica 6).

Tablica 6. Raspodjela ispitanica prema progresiji bolesti u odnosu na dob

Broj ispitanica u odnosu na dob	P*
---------------------------------	----

REZULTATI

	do 24 godine	25 – 30 godina	Ukupno	
Nakon 6 mjeseci				
Regresija	0	3/10	3/14	0,11
Perzistencija	0	4/10	4/14	
Progresija	4/4	3/10	7/14	
Ukupno	4/4	10/10	14/14	
Nakon 12 mjeseci				
Regresija	1/2	3/8	4/10	> 0,99
Perzistencija	0	1/8	1/10	
Progresija	1/2	4/8	5/10	
Ukupno	2/2	8/8	10/10	
Nakon 18 mjeseci				
Regresija	1/1	0	1/3	0,33
Progresija	0	2/2	2/3	
Ukupno	1/1	2/2	3/3	
Nakon 24 mjeseca				
Progresija	0	4/4	4/4	-

*Fisherov egzaktni test

Nema značajnih razlika u VCE nalazu s obzirom na PHD nalaz nakon 6, 12, 18 i 24 mjeseca praćenja (Tablica 7, Tablica 8, Tablica 9, Tablica 10).

Tablica 7. VCE nalaz nakon 6 mjeseci u odnosu na PHD nalaze

	Broj ispitanica u odnosu na PHD nalaz						P*
	CIN1 LSIL	CIN2 HSIL	CIN3 HSIL	condyloma	karcinom	Ukupno	
VCE 6 mjeseci	PHD biopsija						
negativan	1/1	5/7	4/12	1/1	0	11/21	0,94
ASC-H	0	1/7	3/12	0	0	4/21	
CIN 1, LSIL	0	0	1/12	0	0	1/21	
CIN 2, HSIL	0	1/7	2/12	0	0	3/21	
CIN 3, HSIL	0	0	2/12	0	0	2/21	
Ukupno	1/1	7/7	12/12	1/1	0	21/21	
VCE 6 mjeseci	PHD konizacija						
negativan	0	1/2	4/7	0	0	5/10	0,94
ASC-H	0	1/2	1/1	0	0	2/10	
CIN 1, LSIL	0	0	1/1	0	0	1/10	
CIN 2, HSIL	0	0	1/1	0	1/1	2/10	
Ukupno	0	2/2	7/7	0	1/1	10/10	
VCE 6 mjeseci	PHD Letz						
negativan	0	0	2/3	0	0	2/3	-
CIN 3, HSIL	0	0	1/3	0	0	1/3	
Ukupno	0	0	3/3	0	0	3/3	

*Fisherov egzaktni test

Tablica 8. VCE nalaz nakon 12 mjeseci u odnosu na PHD nalaze

REZULTATI

	Broj ispitanica u odnosu na PHD nalaz						P*
	CIN1 LSIL	CIN2 HSIL	CIN3 HSIL	condyloma	karcinom	Ukupno	
VCE 12 mjeseci	PHD biopsija						
negativan	1/1	4/7	3/9	0	2/2	10/19	0,35
ASC-US	0	0	1/9	0	0	1/19	
ASC-H	0	0	1/9	0	0	1/19	
CIN 1, LSIL	0	3/7	0	0	0	3/19	
CIN 2, HSIL	0	0	1/9	0	0	1/19	
CIN 3, HSIL	0	0	3/9	0	0	3/19	
Ukupno	1/1	7/7	9/9	0	2/2	19/19	
VCE 12 mjeseci	PHD konizacija						
negativan	0	1/2	3/7	0	0	4/9	0,61
ASC-H	0	0	1/7	0	0	1/9	
CIN 1, LSIL	0	1/2	0	0	0	1/9	
CIN 2, HSIL	0	0	1/7	0	0	1/9	
CIN 3, HSIL	0	0	2/7	0	0	2/9	
Ukupno	0	2/2	7/7	0	0	9/9	
VCE 12 mjeseci	PHD Letz						
negativan	0	0	1/1	0	0	1/1	-

*Fisherov egzaktini test

Tablica 9. VCE nalaz nakon 18 mjeseci u odnosu na PHD nalaze

	Broj ispitanica u odnosu na PHD nalaz						P*
	CIN1 LSIL	CIN2 HSIL	CIN3 HSIL	condyloma	karcinom	Ukupno	
VCE 18 mjeseci	PHD biopsija						
negativan	0	1/2	9/11	0	0	10/13	0,42
CIN 1, LSIL	0	1/2	1/11	0	0	1/13	
CIN 2, HSIL	0	0	0	0	0	1/13	
CIN 3, HSIL	0	0	1/11	0	0	1/13	
Ukupno	0	2/2	11/11	0	0	13/13	
VCE 18 mjeseci	PHD konizacija						
negativan	0	0	4/4	0	1/1	5/6	0,33
CIN 2, HSIL	0	1/1	0	0	0	1/6	
Ukupno	0	1/1	4/4	0	1/1	6/6	
VCE 18 mjeseci	PHD Letz						
negativan	0	0	4/4	0	0	4/4	-

*Fisherov egzaktini test

Tablica 10. VCE nalaz nakon 24 mjeseca u odnosu na PHD nalaze

REZULTATI

	Broj ispitanica u odnosu na PHD nalaz						P*
	CIN1 LSIL	CIN2 HSIL	CIN3 HSIL	condyloma	karcinom	Ukupno	
VCE 24 mjeseca	PHD biopsija						
negativan	0	3/3	9/13	0	0	12/16	0,53
CIN 3, HSIL	0	0	4/13	0	0	4/16	
Ukupno	0	3/3	13/13	0	0	16/16	
VCE 24 mjeseca	PHD konizacija						
negativan	0	2/2	5/8	0	1/1	8/11	>0,99
CIN 3, HSIL	0	0	3/8	0	0	3/11	
Ukupno	0	2/2	8/8	0	1/1	11/11	
VCE 24 mjeseca	PHD Letz						
negativan	0	0	3/3	0	0	3/3	-

*Fisherov egzakti test

Patohistološki nalaz tkiva \geq CIN 2 potvrđen je u 30 ispitanica biopsijom, konizacijom u njih 12 i LETZ-om u 6 ispitanica. Jednoj je ispitanici konizacijom dijagnosticiran pločasti karcinom. Pozitivna prediktivna vrijednost citološkoga nalaza (ASC-H) (vjerojatnost da će ispitanica s pozitivnim citološkim nalazom biti zaista pozitivna) i patohistološkoga nalaza HSIL-a (CIN 2 i CIN 3) jest 83,33 %.

5. RASPRAVA

RASPRAVA

U razdoblju od 1. siječnja 2013. godine do 31. prosinca 2018. godine u Kliničkom zavodu za kliničku citologiju KBC-a Osijek pregledano je 211 068 VCE razmaza; 202 996 (96,2 %) razmaza označeni su negativnim, a 8 072 (3,8 %) razmaza abnormalnim citološkim nalazom. Abnormalnosti skvamoznoga epitela nađene su u 7 042 (87,2 %) abnormalna razmaza, s podskupinom atipičnih graničnih promjena koje su sumnjive na skvamoznu intraepitelnu leziju visokoga stupnja (ASC-H) u 540 razmaza (7,7 %), što odgovara preporučenim granicama (<10 %) (12, 24, 25), uz sveukupnu učestalost od 0,25 % u našem istraživanju. ASC-H je rijetka citološka interpretacija s učestalošću u istraživanjima od 0,27 do 0,56 % (24).

Istraživanje je provedeno na 55 (10,2 %) ispitanica s citološkim nalazom atipičnih skvamoznih stanica (ASC), a ne može se isključiti intraepitelna lezija visokoga stupnja (HSIL) (ASC-H).

Ispitanice su citološki praćene u vremenskim intervalima od 6, 12, 18 i 24 mjeseca; učinjeno je 108 VCE razmaza, u prosjeku 1,9 razmaza po ženi (1 do 4 razmaza). Ispitanice su najčešće imale po 1 kontrolni razmaz (20/55); njih 11/55 po 2 i 3 razmaza, a samo je 8/55 ispitanica imalo tijekom razdoblja praćenja od 24 mjeseca sva 4 razmaza, sve u dobi od 25 godina i više. Rezultate je moguće usporediti s ishodima citohistološkoga praćenja koje je provela Lopez Alegria gdje je u prosjeku učinjeno 1,8 citoloških razmaza po ženi (26). Tijekom citološkoga praćenja, u našem istraživanju nisu uočene značajne razlike citoloških nalaza u odnosu na dob ispitanica, a prema promatranom periodu, nema značajnih razlika s obzirom na to je li došlo do regresije, perzistencije ili progresije bolesti u odnosu na dobne skupine. Najčešće su citološki nalazi ukazivali na regresiju prethodnoga abnormalnog nalaza. Regresija je definirana negativnim nalazom ili nalazom LSIL/ \leq CIN 1, a progresija nalazom \geq CIN 3. Perzistencija je uključivala nalaze ASC-H i CIN 2. Sistemske analize i metaistraživanja provedena od 1973. do 2016. godine, s medijanom praćenja od 16 mjeseci, pokazala su da je u 50 % žena s CIN 2 nalazom došlo do regresije, u 32 % nalaz je perzistirao, a u 18 % žena je došlo do progresije u CIN 3. Najveći broj progresija zapažen je u prvih 12 mjeseci. Stope regresije bile su veće (60 %) kod žena mlađih od 30 godina. Većina CIN 2 lezija, posebno kod mladih žena (<30 godina), spontano će regredirati (27).

S ciljem verifikacije abnormalnoga citološkog nalaza, 35/55 (64 %) ispitanica je podvrgnuto biopsiji. Od početnoga citološkog nalaza do biopsije proteklo je medijana 3 mjeseca u rasponu od 1 do 36 mjeseci, a nešto je dulje vrijeme proteklo do patohistološke verifikacije konizacijom, medijana 13 mjeseci (interkvartilnog raspona od 3 do 25 mjeseci),

RASPRAVA

no bez statistički značajne razlike u odnosu na patohistološku verifikaciju biopsijom i dijatermijskom petljom (LETZ). Istraživanja su pokazala da prosječno vrijeme potrebno za postavljanje patohistološke dijagnoze iznosi 5,5 mjeseci (raspon od 1 do 27 mjeseci). Čak i kada je za konačnu dijagnozu potrebno više od jedne biopsije, potrebno je manje od jedne godine (8 mjeseci) dodatnog praćenja, a 84 % svih dijagnoza \geq CIN2 moguće je postaviti u roku od 12 mjeseci od citološkog nalaza ASC-H (28).

Nakon 6 mjeseci, u 36 ispitanica učinjen je kontrolni papa razmaz. U njih 5/13 s negativnim papa razmazom, kasnijom je biopsijom (2 ispitanice), konizacijom (2 ispitanice) i LETZ postupkom (1 ispitanica) dokazana intraepitelna lezija visokoga stupnja (HSIL, \geq CIN2). Negativan nalaz u ponovljenoj citologiji nije pouzdan te se mogućnost intraepitelne lezije visokoga stupnja ne smije odbaciti (29), stoga je neophodno daljnje citološko i kolposkopsko praćenje. Preporuke su za mlađe od 25 godina sljedeće: kolposkopija se preporučuje bolesnicama mlađima od 25 godina s citologijom ASC-H ili HSIL, a liječenje se bez histološke potvrde ne preporučuje (30).

Dijagnostička je biopsija učinjena kod 35 (64 %) ispitanica, konizacija kod njih 13 (24 %), a LETZ kod 7 (13 %) ispitanica. Nismo uočili značajnu razliku u odabiru dijagnostičko-terapijskoga postupka s obzirom na dob ispitanica. Ispitanice su u našem istraživanju najčešće nulipare (62 %). Do sada je rodila 21 (38 %) ispitanica i to najčešće samo jedno dijete, njih 12/21; dvoje djece 6/21 ispitanica, a troje i više djece 3/21 ispitanice. Konizaciju značajnije nisu imale ispitanice koje nisu rodile. Svih 7 ispitanica kojima je kao terapijski postupak učinjen LETZ starije su od 25 godina, a njih 5 su bile nulipare, što je u skladu s preporukama o očuvanju generativnoga potencijala mladih nerotkinja (13). Ako se odabere liječenje i tijekom kolposkopskog se pregleda u potpunosti vizualizira cjelokupna skvamokolumnarna granica kao i sve lezije, prihvatljivi su ili ekscizijski ili ablacijski tretmani. Za žene mlađe od 25 godina ili one koji su zabrinute zbog mogućeg učinka liječenja na budući fertilitet i kompetenciju vrata maternice tijekom buduće trudnoće, preporučuje se promatranje (30). Patohistološka analiza tkiva dobivenog biopsijom učinjena je u 35 (64 %) ispitanica. U grupi ispitanica starosti do 25 godina, njih su 3 histološki imale LSIL (CIN 1), a samo su jednoj ispitanici odstranjeni kondilomi. Njihovi Papa/VCE razmazi u kasnijim su kontrolama bili negativni.

HPV infekcije, ASC-US i LSIL česti su kod adolescenata, a pojavljuju se ubrzo nakon početka seksualne aktivnosti. Postoje dobri dokazi da će kod adolescenata više od 90 % HPV infekcija, citološkog LSIL nalaza i lezija CIN 1 regresirati u roku od 3 godine (31).

RASPRAVA

Prevalencija infekcije HPV-om kod seksualno aktivnih adolescenata varira ovisno o ispitivanoj populaciji i kreće se od 30 % do 50 %, a visokorizični tipovi HPV-a prisutni su u više od polovine do dvije trećine testiranih koji su pozitivni na HPV DNA. Međutim, čak i adolescenti s trajno pozitivnom HPV DNA VR imaju nizak rizik nastanka HSIL-a. Longitudinalno istraživanje Moscicki i suradnika pokazalo je da je samo u 5 % ispitanica pronađen HSIL, a 88 % ispitanica s perzistentnom infekcijom HPV VR, tijekom jednogodišnjeg provođenja istraživanja u kojem su kontrolirane, nije razvilo HSIL tijekom razdoblja ispitivanja (32, 33).

Prema smjernicama HDGO (13) i nedavno objavljenim revidiranim smjernicama Američkog društva za kolposkopiju i patologiju vrata maternice, metoda izbora za te žene jest praćenje. Histološki LSIL (CIN 1) jest histološka manifestacija HPV infekcije. CIN 1 može biti povezan s onkogenim (visokorizičnim) ili niskorizičnim HPV infekcijama, a može biti posljedica trajne infekcije jednim tipom ili sekvencijalnim infekcijama različitim tipovima. HPV 16 rjeđe je zastupljen u CIN 1, nego u CIN 3. Stope su regresije visoke, posebno kod mlađih bolesnika, a naknadna je dijagnoza \geq CIN 2 rijetka, bez obzira na to je li CIN 1 pronađen na endocervikalnom uzorku ili biopsiji zone transformacije (30). U preostalim 6 ispitanica, dobi do 25 godina, biopsijom je dokazan HSIL (\geq CIN2), a samo je za jednu bio dostupan podatak o učinjenoj konizaciji koja je potvrdila CIN 3. Čest je slučaj da mlade žene promjenom prezimena zbog udaje, gubimo iz evidencije i medicinske dokumentacije, a nerijetko se dogodi da se bez obzira na abnormalan citološki nalaz žena prestane kontrolirati. Postoji visoka stopa regresije CIN 2 nalaza u adolescenata, čak će 60 % regredirati unutar 3 godine (31). Nastanak raka, čak i u žena s CIN 3 lezijom je zanemariv. Za žene u dobi od 20 do 24 godine procijenjena godišnja stopa napredovanja od CIN 3 do raka kod žena je 0,5 %, povećavajući se tijekom života na 10 % godišnje za žene 80 i više godina (34).

Patohistološkom analizom tkiva dobivenog konizacijom u 13 (24 %) ispitanica (13/55), koje su većinom (12/13) starije od 25 godina potvrđena je prethodna biopsija - HSIL (CIN 2 i CIN 3). Rezultati su potvrdili činjenicu da će većina žena s citološkim nalazom koji ukazuje na HSIL, u konačnom histološkom nalazu, imati CIN 3 (35). Učestalost displazije u žena mlađih od 30 godina može imati izrazito visoke vrijednosti (73,4 %) (25).

Jednoj je ispitanici (1/13), dobi 28 godina (nulipara), dijagnosticiran invazivni pločasti karcinom; nalaz prethodne biopsije vrata maternice bio je CIN 3. Nalaz invazivnog karcinoma u žena do 30 godina izuzetno je rijedak, unatoč visokoj prevalenciji HPV infekcija i HSIL nalaza, posebno CIN 2 (22, 36, 37). Istraživanje koje je obuhvatilo ispitanice srednje dobi

RASPRAVA

38,2 godine (raspon od 19 to 71 godine) pokazalo je učestalost invazivnoga karcinoma od 7,6 % (26).

Mlađe žene imaju višu stopu regresije za histološki HSIL (posebno CIN 2) i manji rizik progresije do invazivnog karcinoma (22, 36, 38, 39). Stoga su u smjernicama za njih prihvatljivije manje intenzivne strategije postupanja koje ujedno uključuju i testiranje na HPV. Izuzetak je CIN 3 koji se smatra izravnim prethodnikom raka vrata maternice i treba ga liječiti u bilo kojoj dobi (22, 30).

Za žene mlađe od 25 godina s histološkim nalazom biopsije HSIL (CIN 3), preporučuje se liječenje. Ukoliko je histološki nalaz CIN 2, poželjno je praćenje, ali je prihvatljivo i liječenje. Praćenje, ali ne i dijagnostički ekscizijski postupci, preporučuju se ženama mlađim od 25 godina s nalazom biopsije \leq CIN 1, sve dok je skvamokolumnarna granica i granica svih lezija u potpunosti vizualizirana (30).

Za žene starije od 25 godina, s abnormalnim citološkim nalazom, histološkim nalazom biopsije ili terapijskog zahvata koji govori u prilog HSIL-a, metoda izbora jest i citološko praćenje s kotestiranjem na HPV. Citološko praćenje prihvatljivo je samo ako testiranje HPV-om nije moguće. Citologija se preporučuje u intervalima od 6 mjeseci, uz HPV test i kotest u intervalu od 1 godine za HPV. Citološko praćenje treba primjenjivati kod žena mlađih od 25 godina, s prelaskom na HPV testiranje kod žena u dobi \geq 25 godina (22, 30). Aktivni nadzor koji uključuje koloskopiju i HPV testiranje u 6-mjesečnim intervalima u vremenskom razdoblju do 2 godine metoda je izbora, osobito među mladim ženama za koje se pretpostavlja da će se vjerojatno pridržavati preporuka o praćenju (27).

Zabrinutost zbog budućih ishoda trudnoće, uz dokaze o visokim stopama regresije CIN 2 lezije i niskoj učestalosti invazivnih karcinoma, potaknuli su razmišljanja o prekomjernom liječenju CIN-a kod mladih žena. Žene u dobi od 21 do 24 godine imaju gotovo nulti 5-godišnji rizik za invazivni karcinom, bez obzira na citološki nalaz. Općenito nizak rizik podupire stav o konzervativnim metodama liječenja žena u dobi od 21 do 24 godine (40). Većina žena koje imaju infekciju HPV-om nikada neće razviti CIN, a rizik za nastanak raka vrata maternice u žena s CIN-om, koje su na odgovarajući način praćene i liječene, jest nizak (37).

Usporedbom citološkoga i patohistološkoga nalaza, bez obzira na vrstu analiziranoga tkiva, ustanovili smo da je učestalost nalaza \geq CIN2 naših ispitanica 63,6 % (uključujući i jedan karcinom pločastog epitela), što je znatno više od istraživanja koje je proveo Gilani

(38,8 %) (25). U literaturi je prisutan široki spektar podudaranja između citološkoga nalaza i histološkoga nalaza s dijagnozom cervikalne intraepitelne lezije visokog stupnja (\geq CIN 2) u rasponu od 10 do 85 % (41). Citodijagnostika je visoko subjektivna struka, a citologija vrata maternice monotona i zahtjevna aktivnost za koju je neophodna visoka razina pozornosti. Mnogi čimbenici doprinose izazovima probira citologije cerviksa, uključujući i one subjektivne prirode, od kojih je najvažnije iskustvo citologa (42).

Pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) mjera je vjerojatnosti da je osoba s pozitivnim testom doista bolesna. Za cervikalnu citologiju to je korisna mjera točnosti nalaza onih lezija za koje je potrebno primijeniti dodatne pretrage. U našem je istraživanju pokazala relativno visoku vrijednost od 83,33 %. U sistemskoj analizi većeg broja istraživanja istaknut je njen znatno širi raspon, a vrijednosti se kreću od 26,3 do 63 % (43). Visoka vrijednosti PPV-a (87,2 %) ustanovljena je u istraživanju koje je, uz citološku analizu, istovremeno provelo i refleksno HPV DNA testiranje (25).

Slabost naše studije očituje se u nedostatku podataka o HPV statusu. Do podatka o provedenom testiranju mogli smo doći tek kod triju ispitanica. Svi su analizirani citološki uzorci konvencionalni Papa razmazi koji nisu prikladni za naknadnu PCR analizu.

Citološki nalaz ASC-H u našem je istraživanju povezan sa značajnom patologijom vrata maternice. Prema stručnim smjernicama, postupak izbora u evaluaciji i liječenju žena s ASC-H nalazom jest kolposkopski pregled i histološka analiza kolposkopske lezije unutar 12 mjeseci od postavljene citološke dijagnoze bez obzira na dob (13). Adolescentice se sve više prepoznaju kao populacija koja se razlikuje od odraslih žena s obzirom na nastanak raka vrata maternice. Seksualno aktivni adolescenti izloženi su velikom riziku od HPV infekcije koju u većini slučajeva imunološki sustav učinkovito uklanja, a rezultati nekih istraživanja govore i u prilog regresije intraepitelnih lezija i niskog i visokog stupnja u ovoj mladoj populaciji. Edukacija o čimbenicima rizika za rak vrata maternice i perzistenciji HPV infekcije, kao i postizanje visoke procijepljenosti protiv HPV-a, u mnogim je zemljama dovelo do značajnog smanjenja troškova liječenja ove bolesti i, u konačnici, do smanjenja stope raka vrata maternice. Pridržavanje smjernica o liječenju koje preporučuju konzervativno praćenje mladih žena s histološkim nalazom biopsije \leq CIN2 može značajno smanjiti broj nepotrebnih ekscizijskih postupaka i morbiditeta koji je njima izazvan.

ZAKLJUČAK

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenih istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti:

- Udio ASC-H nalaza u odnosu na sve VCE razmaze iznosi 7,7 %;
- Udio ispitanica dobi do 30 godina u podskupini ASC-H nalaza iznosi 10,2 %;

ZAKLJUČAK

- Tijekom citološkoga praćenja (6, 12, 18 i 24 mjeseca) nisu uočene značajne razlike u citoloških nalaza u skupini adolescentica u odnosu na skupinu mladih žena, a najčešće su uočeni negativni citološki nalazi;
- Nije uočena značajna razlika u odabiru dijagnostičko-terapijskog postupka s obzirom na dob ispitanica. Konizaciju značajnije nisu imale nulipare/koje nisu rodile;
- Usporedbom citološkoga i patohistološkoga nalaza, bez obzira na vrstu analiziranog tkiva, ustanovili smo da je učestalost nalaza \geq CIN2 naših ispitanica 63,6 % (uključujući i jedan karcinom pločastog epitela);
- PPV je pokazala relativno visoku vrijednost od 83,33 %.

7. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Ispitati značenje citološkoga nalaza atipičnih pločastih stanica; ne može se isključiti skvamozna intraepitelna lezija visokoga stupnja (ASC-H) u adolescentica i mladih žena (dobi od 18 do 30 godina).

NACRT STUDIJE: Presječna studija.

SAŽETAK

ISPITANICE I METODE: U istraživanje je uključeno 55 ispitanica u dobi od 18 do 30 godina kod kojih je u Kliničkom zavodu za kliničku citologiju KBC-a Osijek u razdoblju od 2013. do kraja 2018. godine izvršen citološki pregled VCE razmaza i postavljena dijagnoza ASC-H te su citološki praćene je li učinjena patohistološka verifikacija promjene vrata maternice.

REZULTATI: Udio ASC-H nalaza ispitanica u dobi do 30 godina iznosio je 0,25 %. Tijekom citološkog praćenja (6, 12, 18 i 24 mjeseca) nisu uočene značajne razlike citoloških nalaza u odnosu na dob. Dijagnostička biopsija učinjena je kod 35 (64 %) ispitanica, konizacija kod njih 13 (24 %), a LETZ kod 7 (13 %). Konizaciju značajnije nisu imale nulipare. Patohistološkom analizom tkiva dobivenoga konizacijom kod 13 (24 %) ispitanica, koje su većinom (12/13) starije od 25 godina, potvrđena je prethodna biopsija HSIL (\geq CIN2). Usporedbom citološkoga i patohistološkoga nalaza, ustanovili smo učestalost nalaza \geq CIN2 od 63,6 %. PPV je pokazala relativno visoku vrijednost od 83,33 %.

ZAKLJUČAK: Pojavnost ASC-H nalaza u žena u dobi od 18 do 30 godina nije učestala, iznosi svega 0,25 %, a povezana je sa značajnom patologijom vrata maternice.

KLJUČNE RIJEČI: atipične skvamozne stanice – ne može se isključiti skvamozna intraepitelna lezija visokoga stupnja; cervikalna citologija; adolescentice

8. SUMMARY

Significance of atypical squamous cell findings in Pap smears of adolescents and young women

SUMMARY

OBJECTIVES: To examine the significance of cytological findings of atypical squamous cells - cannot exclude high grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) in adolescents and young women (18 – 30 years of age).

STUDY DESIGN: Cross-sectional study

PARTICIPANTS AND METHODS: The study included 55 subjects 18 – 30 years of age. In the Clinical Institute of Clinical Cytology KBC Osijek, in the period from 2013 to the end of 2018, a cytological examination of VCE smears was performed, the subjects were diagnosed with ASC-H and were cytologically monitored or pathohistological verification of cervical changes was performed.

RESULTS: The share of ASC-H findings of respondents under the age of 30 was 0.25 %. During a cytological follow-up (6, 12, 18 and 24 months), no significant differences in the cytological findings were recorded with respect to the subjects' age. A diagnostic biopsy was performed in 35 (64 %) subjects, conization in 13 (24 %), and LETZ in 7 (13 %). Nullipares did not have significant conization. A pathohistological analysis of tissue was conducted by conization in 13 (24 %) subjects, most of whom (12/13) are older than 25 years of age, which confirmed a previous biopsy HSIL (\geq CIN2). By comparing the cytological and pathohistological findings, we found the frequency of \geq CIN2 findings of 63.6 %. PPV showed a relatively high value of 83.33 %.

CONCLUSION: The incidence of ASC-H findings in women 18 – 30 years of age is not frequent; it is only 0,25 %, and is associated with a significant pathology of the cervix.

KEYWORDS: atypical squamous cells - cannot exclude high grade squamous intraepithelial lesion; cervical cytology; adolescents.

9. LITERATURA

1. Šimunić V i suradnici. Ginekologija. 1. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001.
2. Habek D. Ginekologija i porodništvo. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.

LITERATURA

3. Pajtler M. Metode detekcije, rane dijagnoze i prevencije neoplastičnih promjena vrata maternice. 1. izd. Osijek: Madura; 2007.
4. Holder N, Ahmed N, Cabral MD. Human papillomavirus infection in adolescents. *Pediatr Med* 2019;2:46.
5. Šikanić Dugić N. Spolno prenosive infekcije u adolescenata. *Medicus* 2010;19:13-18.
6. Bouvard V, Baan R, Straif K, i sur. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working group. A review of human carcinogens-Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009;10:321–2.
7. Karelović D, Mimica MD, Petrović P, Karelović L. Prevencija premalignih i malignih promjena vrata maternice u adolescenciji. *Paediatr Croat* 2010;54(Supl 1):114-121.
8. Kahn J, Hillard P. Cervical cytology Screening and Management of Abnormal Cytology in Adolescent Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003, 16:167–171.
9. Meijer CJLM, Walboomers JMM. Cervical cytology after 2000: where to go? *J Clin Pathol* 2000;53:41–43.
10. López-Alegría F, Lorenzi DR, Poblete OQ. Follow-up of women with inadequate Pap smears: a prospective cohort study. *Sao Paulo Med J.* 2015;133(1):20-7.
11. Mahovlić V, Vrdoljak-Mozetič D, Štemberger-Papić S, Barišić A, Verša-Ostojić D. Klasifikacija citoloških nalaza vrata maternice „Zagreb 2016“-modifikacija klasifikacija „Zagreb 2002“. *Gynaecol Perinatol* 2016;25(4):147–158.
12. Nayar R, Wilbur DC, eds. The Bethesda System for reporting cervical cytology. Definitions, criteria, and explanatory notes. 3rd ed. NewYork: Springer, 2015.
13. Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju. Cervikalne intraepitelne lezije. S3 stručne smjernice za dijagnostiku i liječenje. Hrvatski liječnički zbor. Zagreb 2012.
14. Kuzman M. Adolescencija, adolescenti i zaštita zdravlja. *Medicus* 2009;18:155-172.
15. Kuzman M, Pavić Šimetin I, Pejnović Franelić I. Early Sexual Intercourse and Risk Factors in Croatian 30. Adolescents. *Coll Antropol* 31 (Supl 2) 2007, 121-9.
16. Fergusson DM, Lynskey MT. Alcohol misuse and adolescent sexual behaviours and risk taking. *Pediatrics* 1996, 98(1):91-6.
17. Wright JD, Davila RM, Pinto KR, Merritt DF, Gibb RK, Rader JS, i sur. Cervical dysplasia in adolescents. *Obstet Gynecol* 2005;106(1):115-20.
- 18.
19. Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, Powers A, Darragh TM, Farhat S, i sur. Risks for cervical intraepithelial neoplasia 3 among adolescents and young women with abnormal cytology. *Obstet Gynecol* 2008;112(6):1335-42.

LITERATURA

20. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Liu B, Bateson D i sur. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2014 Oct;14(10):958-66.
21. Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, i sur. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin* 2009 Oct;5(10):696-704.
22. Marušić M, Uvod u znanstveni rad u medicini, 6. izd. Zagreb: Medicinska naklada;2019.
23. Silver MI, Gage JC, Schiffman M, et al. Clinical outcomes after conservative management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 (CIN2) in women ages 21-39 years. *Cancer Prev Res (Phila)* 2018;11:165–70.
24. Ivanković D. i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
25. Cohen D, Austin RM, Gilbert C, Freij R, Zhao C: Follow-up outcomes in a large cohort of patients with human papillomavirus-negative ASC-H cervical screening test. *Am J Clin Pathol* 2012;138:517-523.
26. Gilani SM, Tashjian R, Fathallah L, Cervical cytology with a diagnosis of atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H): a follow-up study with corresponding histology and significance of predicting dysplasia by human papillomavirus (HPV) DNA testing. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. March 2014;289:645–648.
27. López-Alegria F, De Lorenzi DS, Quezada OP. Follow-up of women with atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions (ASC-H). *Sao Paulo Med J*. 2014;132(1):15-22.
28. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;360:k499.
29. Bonvicino A, Huitron S, Fadare O. Papanicolaou Test Interpretations of "Atypical Squamous Cells, Cannot Exclude High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion" : An
30. Investigation of Requisite Duration and Number of Colposcopic Procedures to a Definitive Diagnosis of High-Grade Dysplasia in Routine Practice. *Cancer*. 2007;111(6):477-81.

LITERATURA

31. Arco CD, Montoro CS, García López D, Escudero ER, Aceñero JF. Clinical Relevance of ASC-H Cytologies: Experience in a Single Tertiary Hospital. *Acta Cytologica* 2016;60:217–224.
32. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, Huh WK, Kim JJ, Moscicki AB, Nayar R, Saraiya M, Sawaya GF, Wentzensen N, Schiffman M. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:102–131.
33. Moscicki AB, Cox TJ. Practice Improvement in Cervical Screening and Management (PICSM): Symposium on Management of Cervical Abnormalities in Adolescents and Young Women. *J Low Genit Tract Dis.* 2010;14(1):73–80.
34. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, et al: The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr* 1998;132:277.
35. Kahn J, Hillard P. Cervical Cytology Screening and Management of Abnormal Cytology in Adolescent Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003;16:167–171.
36. Herbert A, Holdsworth G, Kubba A. Why young women should be screened for cervical cancer: the distinction between CIN2 and CIN3. *Int J Cancer.* 2010;126(9):2256-7.
37. Smith HJ, Leath CA, Huh WK, Erickson BK. See-and-treat for high-grade cytology: do young women have different rates of high-grade histology? *J Low Genit Tract Dis* .2016 July;20(3):243–246.
38. Loopik DL, Doucette S, Bekkers RLM, et al. Regression and progression predictors of CIN2 in women younger than 25 years. *J Low Genit Tract Dis* 2016;20:213–7.
39. Aro K, Nieminen P, Louvanto K, et al. Age-specific HPV type distribution in high-grade cervical disease in screened and unvaccinated women. *Gynecol Oncol* 2019;154:354–9.
40. Benard VB, Watson M, Castle PE, et al. Cervical carcinoma rates among young females in the United States. *Obstet Gynecol* 2012;120:1117–23.
- 41.
42. Lee MH, Finlayson SJ, Gukova K, et al. Outcomes of conservative management of high grade squamous intraepithelial lesions in young women. *J Low Genit Tract Dis* 2018;22:212–8.

LITERATURA

43. Katki HA, et al. Five-year risk of CIN 3+ to guide the management of women aged 21 to 24 years. *J Low Genit Tract Dis.* 2013; 17(5 Suppl 1):S64–8.
44. Gilani SM, Tashjian R, Fathallah L: Cervical cytology with a diagnosis of atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H): a follow-up study with corresponding histology and significance of predicting dysplasia by human papillomavirus (HPV) DNA testing. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289:645–648.
45. Ozlem A, Umit I: Comparative analysis of cervical cytology screening methods and staining protocols for detection rate and accurate interpretation of ASC-H: data from a high-volume laboratory in Turkey. *Diagn Cytopathol* 2015;43:863–869.
46. Incea U, Aydinb O, Pekerb O. Clinical importance of “low-grade squamous intraepithelial lesion, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL-H)” terminology for cervical smears: 5-year analysis of the positive predictive value of LSIL-H compared with ASC-H, LSIL, and HSIL in the detection of high-grade cervical lesions with a review of the literature. *Gynecologic Oncology.* 2011;121:152-156.

10. ŽIVOTOPIS

Opći podatci:

ŽIVOTOPIS

- Ime i prezime: Katarina Križić
- Datum i mjesto rođenja: 10. kolovoza 1995., Đakovo, Hrvatska
- Adresa stanovanja: Kralja Stjepana Držislava 16, 31 400 Đakovo, Hrvatska
- Telefon: +385955227091
- E-mail: katarina.krizic11@gmail.com

Školovanje:

- Osnovna škola Ivana Gorana Kovačića, Đakovo, 2002. – 2010.
- Osnovna glazbena škola Ivana Gorana Kovačića, Đakovo, 2004. – 2010.
- Gimnazija Antuna Gustava Matoša (opća), Đakovo, 2010. – 2014.
- Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Studij medicine, 2014. – 2020.

Aktivnosti:

- 24. – 29. travnja 2017. sudjelovala na Festivalu znanosti, radionica „Kako vidimo zvuk?“
- 12. – 18. ožujka 2018. sudjelovala na 17. Tjednu mozga, radionica „Preko trnja i motoričkog učenja do zvijezda“
- 23. – 25. ožujka 2018. sudjelovala na 3rd Congress of Emergency Medicine with International Participation, Rijeka (pasivno)
- 29. studenog – 2. prosinca 2018. sudjelovala na Zagreb International Medical Summit (ZIMS) (aktivno)
- sudjelovala na European Universities Basketball Championship, Poznan 2019.