

Gynaecol Perinatol 2003;12(1):1–9

Zavod za ginekološku citologiju Klinike za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu;* Zavod za citologiju Opće bolnice »Sveti Duh«;** Odsjek za citologiju i kliničku genetiku Klinike za ženske bolesti i porode KB »Merkur«***

GINEKOLOŠKA CITOLOGIJA – VRAT MATERNICE GYNECOLOGIC CYTOLOGY – CERVIX UTERI

Silvana Audy-Jurković, Anita Grgurević-Batinica,** Vesna Mahovlić,* Ines Krivak****

Uvodnik

Ključne riječi: ginekološka citologija, vrat maternice

SAŽETAK. Rak vrata maternice može se prevenirati zdravstvenim prosvjećivanjem (primarna prevencija) ili ranim otkrivanjem (sekundarna prevencija). Najraširenija metoda sekundarne prevencije je citološka analiza popularno nazvana »Papa test«. Klasifikacija citoloških nalaza, među inim, uključuje diferenciranje premalignih i malignih lezija, te identifikaciju uzročnika spolno prenosivih bolesti (bakterije, gljivice, paraziti) ili njihovog citopatskog efekta (virusi). Posljednji prijedlog klasifikacije bio je na svjetskoj razini »NCI Bethesda System 2001«, a u Hrvatskoj »Zagreb 1990«. Citologija se može koristiti kao metoda probira za otkrivanje lezija s podjelom nalaza na negativne i pozitivne ili kao diferencijalno-dijagnostička metoda s predskazivanjem histološke dijagnoze. U diferencijalnoj dijagnostici citologija predstavlja, uz kolposkopiju i histologiju, jednu od komplementarnih dijagnostičkih metoda, koje primijenjene zajedno omogućavaju točniju dijagnozu. Konvencionalni »Papa test«, kao metoda probira za rak vrata maternice, dokazala se je sniženjem morbiditeta i mortaliteta, te se preporuča za zemlje s razvijenom citološkom službom, kao što je naša. No, veća osjetljivost probira postiže se primjenom usavršenih citoloških metoda (LBC i kompjuterizirana citološka analiza) i njihovom kombinacijom s drugim metodama (HPV DNK tipizacija). Nacionalni citološki probir provodi se u mnogim zemljama Europske unije. U Hrvatskoj su ispunjeni osnovni stručni preduvjeti za probir na nacionalnoj razini, no potrebno je izraditi plan i program, te osigurati financijsku potporu.

Editorial

Key words: gynecologic cytology, cervix uteri

SUMMARY. Cervical carcinoma can be prevented by health education (primary prevention) or early detection (secondary prevention). Cytologic analysis, generally known as Papanicolaou (Pap) test, is the most widely used method of secondary prevention. Among other parameters, the classification of cytologic findings includes differentiation of premalignant and malignant lesions, and identification of the agents causing sexually transmitted diseases (bacteria, fungi, parasites) or their cytopathic effects (viruses). The latest classification proposal is the NCI Bethesda System 2001 at the international level, and Zagreb 1990 in Croatia. Cytology can be used as a screening method of lesion detection to discriminate between positive and negative findings, or as a differential diagnosis method to predict the histologic diagnosis. In differential diagnosis, cytology is one of the complementary diagnostic methods along with colposcopy and histology, which taken together allow for a more accurate diagnosis to be made. The conventional Pap test as a screening method for cervical carcinoma has been confirmed through the morbidity and mortality decrease, and is recommended in countries with developed cytology service like Croatia. Even higher screening sensitivity is achieved by the use of sophisticated cytologic methods (LBC and computed cytologic analysis) and their combination with other methods (HPV DNA typing). Nationwide cytologic screening has been used in many European Union countries. In Croatia, the main professional preconditions for national screening have been met, however, the plan and program should be designed, and the financial support ensured.

Osvrt na epidemiologiju i etiologiju raka vrata maternice. Citomorfologija uzročnika spolno prenosivih bolesti

Rak vrata maternice, prema svjetskim epidemiološkim podacima, sudjeluje u ukupnom raku u žena s 15%, a po

učestalosti malignih tumora u ženskoj populaciji se nalazi na drugom mjestu,¹ odmah nakon vodećeg karcinoma dojke.^{1,2} U zemljama u razvoju cervikalni karcinom je najčešći tip raka u žena, dok se u razvijenim zemljama nalazi na 7. mjestu,² što je pokazatelj adekvatnosti probira različitih sredina.³ Područja s najvišim stopama incidencije (31,2/100.000) su Afrika, Srednja i Južna Ameri-

ka i jugoistočna Azija. U istočnoj (Kina) i zapadnoj Aziji bilježi se najniža incidencija (4,4 odnosno 4,1/100.000). Sjeverna Afrika, Sjeverna Amerika, Australija, te sjeverna i zapadna Europa imaju slične stope incidencije (7,3–8,3/100.000).² Prema Registru za rak Hrvatske za 1998. g. najčešće sijelo raka u ženskoj populaciji je dojka (25%), dok se karcinom cerviksa uterusa i jajnika nalaze na 7. odnosno 8. mjestu (5%), nakon karcinoma rektuma (7%), kolona (6%), želuca (6%), trupa maternice (6%) te bronha i pluća (6%).⁴ Incidencija raka vrata maternice, prema standardiziranoj stopi, iznosi 13,8/100.000.⁴

Etiologija cervikalnog karcinoma zaokuplja mnoge istraživače dugi niz godina. Rigoni-Stern je davne 1842. g.⁵ primijetio povezanost između pojave raka vrata maternice i spolne aktivnosti. U drugoj polovici 20. stoljeća brojna epidemiološka istraživanja ukazala su na čimbenike rizika za nastanak karcinoma vrata i njegovih predstadija.⁶⁻⁹ Naime, od invazivnog planocelularnog karcinoma vrata maternice i njegovih predstadija češće oboljevaju žene sa spolnom aktivnošću prije 20. godine života, s više spolnih partnera (promiskuitet), s multiplim trudnoćama, prvom trudnoćom u vrlo ranoj dobi, s infekcijama koje se prenose spolnim putem [npr. sifilis, gonoreja, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex virus tip 2 (HSV-2)*, *Humani papillomavirus (HPV)*], s lošom higijenom spolovila, niskim životnim standardom, s imunodepresijom, koje puše cigarete, koriste oralne kontraceptive ili imaju poremećaj u ishrani. Dob prvog spolnog odnosa i broj spolnih partnera, pri čemu se sve više ističe promiskuitetno spolno ponašanje muškog partnera, su osobito naglašeni rizični faktori na koje se nadovezuju ostali čimbenici rizika, od kojih je najznačajniji upala rodnice i vrata maternice uzrokovana spolno prenosivim mikroorganizmima.⁹⁻¹¹

Za razliku od nekad,^{12,13} danas se *Trichomonas vaginalis* ne smatra promotorom u nastanku cervikalnog karcinoma.¹⁴ *Trichomonas vaginalis* se citološki, u razmazima obojenim po Papanicolaou, dijagnosticira u vidu cijanofilne ili nježno plavkasto-sivkaste, najčešće ovalne strukture, s jasno ekscentrično postavljenom jezgričicom.¹⁵

Chlamydia trachomatis je najčešća spolno prenosiva bolest u SAD-u i zapadnoj Europi.¹⁶ Brojni radovi ukazuju na povezanost klamidijske infekcije i nastanka neoplazije na cerviksu uterusa,¹⁶⁻²⁰ gdje bi maligna transformacija stanice vjerojatno nastala ulaskom *Chlamydiae trachomatis* u staničnu DNK.²¹ Prema Tomljanoviću,²² *Chlamydia trachomatis* nije sama za sebe uzročno povezana s razvitkom neoplazije vrata maternice, već je klamidijska infekcija samo biljeg spolnog ponašanja dijela ženske populacije i/ili njihovih muških spolnih partnera, s posljedičnim povišenim rizikom za nastanak neoplazije na cerviksu uterusa.

Prema Gupta i sur.,¹⁹ koji su, na citološkim uzorcima cerviksa uterusa obojenim po Papanicolaou, prvi opisali morfološke kriterije infekcije koju uzrokuje *Chlamydia trachomatis*, mikroorganizam se obično nalazi u povećanim stanicama metaplastičnog epitela kao i u stanicama endocervikalnog cilindričnoga epitela, te u stanicama retikuloendotela. Stanice su obično u manjim nakupi-

nama, rarificirane (»poput čipke«) citoplazme, a unutar »šupljina« se nalaze fino zrnata, jednolika, cijanofilna ili eozinofilna, kokoidna (elementarna) tjelešca, koja su infektivna. U drugom stadiju se stvaraju sitne, metabolički aktivne inkluzije (promjera 1–2 µm), a u trećem su inkluzije velike s jasnim rubovima, te centralnom bazofilnom supstancom.

*Bakterijska vaginoza*²³ je klinički sindrom kod kojeg je normalna vaginalna flora s dominantnim *Lactobacillus species* zamijenjena miješanom vaginalnom florom (prevladavaju anaerobi), a uključuje *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides species*, *Peptostreptococcus species*, *Mobiluncus* te *Mycoplasma hominis*. Znači, bakterijska vaginoza je povezana s nekoliko etioloških faktora, a definira se sljedećim kliničkim znacima: pH rodnice >4,5, prisutnost ljepljivog bjelkastog iscjetka, otkrivanje »clue cells« u nativnim ili supravitalno obojenim preparatima te miris po ribi nakon reakcije vaginalnog iscjetka s 10%-tnom KOH. Moguća povezanost bakterijske vaginoze i nastanka cervikalne neoplazije temelji se, prema Paviću,²⁴ u mutagenom djelovanju nitrozamina kao produkta anaerobnih bakterija na staničnu DNK, kao i na mogućem sinergističkom djelovanju nitrozamina, virusa i hormona. Navedenu hipotezu o povezanosti bakterijske vaginoze i nastanka atipija na vratu maternice, podržavaju mnogi autori,²⁵⁻²⁸ mada ima i drugih mišljenja.²⁹

Seroepidemiološka istraživanja su pokazala da bolesnice s invazivnim i neinvazivnim karcinomom na cerviksu uterusa imaju višu učestalost neutralizirajućih antitijela na *Herpes simplex virus tip 2 (HSV-2)* od kontrolne skupine.^{7,30} Nahmias i Roizman³¹ navode da će pacijentice s protutijelima na HSV-2, deset, sedam, odnosno šest puta vjerojatnije razviti invazivni karcinom, karcinom in situ ili displaziju nego kontrolna skupina. Međutim, kasnija istraživanja nisu potvrdila značaj HSV u karcinogenezi cervikalnog karcinoma.³²

Zur Hausen je 1982. g. postavio hipotezu »two hit model« prema kojoj bi HSV bio inicijator, a *Humani papiloma virus (HPV)* promotor neoplastičnog procesa, u kome mogu sudjelovati i drugi kofaktori.³³ Naime, HPV DNK integracija u stanici domaćina bit će olakšana ukoliko je ona prije toga zaražena s herpes simplex virusom. Hildesheim i sur. 1991. g., također nalaze moguću povezanost HPV DNK 16/18 i HSV-2 u nastanku invazivnoga cervikalnog karcinoma.³⁴ Pacijentice s pozitivnim antitijelima na HSV-2 koje su bile i HPV DNK 16/18 pozitivne, imale su dvostruko veći rizik za nastanak cervikalnog karcinoma, nego one samo s pozitivnom HPV DNK 16/18.

Citomorfološki, infekcija s HSV tip 1 i HSV tip 2 se ne može razlikovati, već je diferencijacija moguća na temelju specifičnosti antitijela i kultivacije virusa.¹⁵ U ranoj fazi (I.) infekcije, citomorfološki se nalazi pojačana zrnatost i nepravilno grupiranje kromatina s posljedičnom finom intranuklearnom vakuolizacijom te istaknutom jezgričnom ovojnicom i homogeniziranom citoplazmom. U drugom stadiju, uz multinukleaciju i utiskivanje jezgara, dolazi do marginacije kromatina uz jezgrinu ovojnicu što inficiranim stanicama daje izgled mutnog stakla

(»ground glass appearance«). U kasnom (III.) stadiju herpetične infekcije, u jezgrama se nalazi gusta homogena masa (inkluzija), koja je okružena svijetlom zonom i marginalnim kromatinom, a morfološki odgovara reziduumu virusa.¹⁵

HPV infekcija se danas smatra najvažnijim faktorom u patogenezi epitelnih karcinoma ženskog i muškog spolnog trakta,³⁵⁻³⁷ nastalih kao posljedica sinergističke interakcije izmijenjene vaginalne mikroflore i određenih tipova HPV. Naime, u kronično upaljenim tkivima nastaju mutageni metaboliti koji dovode do promjene kontrolnih funkcija stanica domaćina, te mogućim razvojem neoplazije.³⁸ HPV virus inducira papilarnu proliferaciju epitela uzrokujući različite vrste oštećenja u koži i sluznici, a replicira se samo u površnim slojevima, odnosno samo stanice na određenom stupnju diferencijacije podržavaju virusni rast,³⁵ te zbog toga nije moguće upotrijebiti standardne metode kultivacije za izolaciju virusa, što otežava procjenu rizika malignosti onkogenih tipova HPV.³⁹ Klasifikacija humanog papiloma virusa se temelji na međusobnoj homologiji DNK sekvenci.⁴⁰ S obzirom na to da su pojedini tipovi virusa u visokom postotku nađeni uz benigna odnosno maligna oboljenja, radna grupa za HPV⁴¹ iznosi da se HPV može podijeliti u najmanje tri skupine: anogenitalna grupa, grupa združena s epidermodysplasia verruciformis te mukokutana grupa. Anogenitalna skupina HPV (više od 22 tipa) se dijeli na tipove niskog ili neonkogenog (6, 11, 42, 43, 44) rizika, te srednjeg (31, 33, 35, 51, 52) i visokog (16, 18, 45, 46) onkogenog rizika. Kod infekcije tipovima niskoga rizika, koja se najčešće javlja kao kondilom, prisutna je episomalna DNK i nastaje potpuna ekspresija virusa, proliferacija stanica, pojava koilocita i smrt stanica. DNK tipovi visokoga rizika se ugrađuju u genom inficiranih stanica s posljedičnom transformacijom stanica bez kasnije produkcije virusa, prisutna je proliferacija i klonalna selekcija, bez sazrijevanja stanica, koje postaju besmrtno.⁴²

Citološka dijagnoza HPV infekcije se temelji na citopatskom efektu stanice – koilocitozi. Koilociti su obično povećane, često binuklearne stanice intermedijarnog i/ili superficijalnog sloja pločastog epitela s različitim stupnjem atipije jezgre, koja je okružena s oštro ograničenom svijetlom zonom različite veličine. Periferno od opisanog prosvjetljenja, citoplazma je gusta, eozinofilna ili cijanofilna, a često i amfofilna. Nerijetko su u razmazima prisutne i intenzivno eozinofilno obojene parakeratotične stanice (diskeratociti) te čista pozadina.^{15,43,44}

S obzirom na rizik pojave malignoga procesa na cerviksu uterusa razlikuju se tri rizične skupine žena:^{8,45}

- skupina niska rizika – žene koje nisu nikad imale spolni odnos, histerektomirane žene, te one sa serijom negativnih citoloških nalaza,
- skupina srednjeg rizika – spolno aktivne žene koje su započele spolnim životom nakon 20. godine života,
- skupina visoka rizika – žene sa spolnom aktivnošću prije 20. godine života, s tri ili više spolnih partnera, s veneričnim problemima, s partnerom koji je bolo-

vao od karcinoma penisa. U ovu skupinu se ubrajaju i bolesnice s liječenim karcinomom dojke, pod imunosupresivnom terapijom, s genitalnim virusnim oboljenjima (HSV-2, HPV).

Primarna i sekundarna prevencija raka vrata maternice

U borbi protiv raka vrata maternice i njegovih predstadija razlikujemo primarnu i sekundarnu prevenciju: *Primarna prevencija* raka vrata maternice označava borbu protiv uzroka bolesti pravodobnim, kontinuiranim zdravstvenim prosvjećivanjem koje, s obzirom na današnje spoznaje treba započeti prije početka spolnog života. *Sekundarnom prevencijom* otkrivamo već prisutnu bolest i to što je moguće ranije, kako bi liječenje bilo što uspješnije. Danas nam za probir na raspolaganju stoji čitav niz metoda sekundarne prevencije od citologije do molekularne biologije.

Svaka metoda koja se koristi kao test probira mora zadovoljavati kriterije prema Kochrane i Holland: jednostavnost, prihvatljivost, pouzdanost, reproducibilnost, adekvatnu osjetljivost i specifičnost, a cijena mora biti u korelaciji s dobrobiti rane detekcije bolesti.⁴⁶ K tome treba pridonijeti da odluka o probiru populacije ovisi o prevalenciji bolesti koja se želi otkriti. Uspješnost testa za probir ocjenjuje se smanjenjem incidencije i mortaliteta od bolesti.

Razvojem ekfolijativne citologije, koju je u području ginekologije ustoličio pionir tog područja George N. Papanicolaou, postalo je jasno da je čovječanstvo dobilo izvrsnu metodu probira za rak vrata maternice i njegovo rano otkrivanje.⁴⁶ Citologija je ispunila gotovo sve tražene kriterije, a jedina je do sada snizila morbiditet i mortalitet, i time se dokazala kao skrining metoda. Kada započeti sa citološkim probirima i koji je optimalni razmak između dva »Papa« testa raspravlja se već dugi niz godina. Donošenje odluke na nacionalnoj razini ovisi prvenstveno o epidemiološkim podacima, razvijenosti ginekološke, citološke i patohistološke djelatnosti, te financijskim mogućnostima.

Komisija »Europe against cancer«, utemeljena 1986. g., izradila je čitav niz preporuka za nacionalni probir,^{47,48} među kojima su:

- optimalna dob ciljane populacije 25–65 godina
- vremenski razmak između dva »Papa« testa 3–5 godina,
- motiviranost žena za probir postiže se zdravstvenim prosvjećivanjem, kako bi se dosegla pokrivenost populacije od barem 85%,
- nomenklatura i klasifikacija citoloških nalaza mora biti jedinstvena,
- kvaliteta uzimanja uzoraka i citološke analize mora se stalno kontrolirati,
- pacijentice s abnormalnim citološkim nalazom ne smiju se izgubiti iz kontrole,
- za evaluaciju abnormalnih citoloških nalaza mora biti osiguran adekvatni dijagnostičko-terapijski postupnik.

U većini zemalja Europske unije citološki probir započinje u dobi od 20 i 25 godina, a iznimno s 15 ili 30 godina, a razmak između dvije citološke analize, u slučaju urednog nalaza, iznosi većinom 3 godine, rjeđe 1 ili 5 godina.⁴⁹

U Hrvatskoj, usprkos višekratnih rasprava i publikacija, pa i rezoluciji,^{49,50} nacionalni probir ne postoji. Posljednji plan i program načinili su Dražančić i suradnici na temelju analize pojavnosti raka genitalnih organa žena u Hrvatskoj, te stanja u ginekološkoj, citološkoj i patološkoj djelatnosti za 1989/90. godinu.⁵⁰ Autori su tada predložili da citološki probir započne u dobi od 15 godina (čime je, na temelju popisa stanovništva iz 1991. g. određena ciljna populacija od 2.013.752 žene), kao i da razmak između probira iznosi tri godine. Prema navedenim kriterijima godišnje bi trebalo učiniti »Papa« test u 670.000 žena. S obzirom na zamišljeni plan i program nacionalnog probira te na snimljeno stanje u citološkoj djelatnosti, autori su zaključili da je potrebno povećati broj specijalista citologa i citoskrinera. Ponovna anketa o stanju u citološkoj djelatnosti za 2000. godinu pokazala je, u odnosu na 1989. godinu, povećanje broja stručnog kadra, ali nedovoljno, posebice citotehničara.⁴⁹ Međutim, Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske je na inicijativu Hrvatskog društva za kliničku citologiju HLZ omogućilo školovanje dvije generacije citoskrinera u školskoj godini 2000/01. i 2001/02., a kontinuirano su se odobravale i specijalizacije iz Kliničke citologije. Tom brigom o edukaciji stručnog kadra iz citologije, kao i zahvaljujući činjenici da imamo usvojenu jedinstvenu nomenklaturu, klasifikaciju »Zagreb 1990«⁵¹ i uputnicu za citološke nalaze vrata maternice, te razrađen dijagnostičko-terapijski postupnik⁵² ispunjeni su osnovni stručni preduvjeti za nacionalni probir.

Citološka klasifikacija atipija epitela vrata maternice

Citološke nalaze prvi je klasificirao G. N. Papanicolaou 1954. g. podjelivši ih u pet skupina označenih rimskim brojevima.⁵³ Klasifikacija je bila numerička bez predviđanja vrste i težine lezije.

Različito ponašanje citološki otkrivenih lezija, uočena na temelju praćenja bolesnica našla je podlogu u različitim histološkim slikama prema kojima su lezije podijeljene na invazivne i intraepitelne, a potomje na *displazije (laka, srednja, teška)* i *karcinom in situ*, što je i usvojeno 1961. godine.⁵⁴ U istoj dekadi javljaju se radovi o citomorfološkim kriterijima za predviđanje histološke dijagnoze, od kojih se većina i danas koristi u diferencijalnoj citodijagnostici.^{55,56} Tako su i u nas Audy i Ivić 1968. g., te Singer numeričkoj podjeli nalaza dodali slova te opisni dio s citološkim dijagnozama istovjetnim histološkim.^{51,57} Međutim, spomenute klasifikacije razlikovale su se u podjeli na brojeke i slova što je dovodilo u zabunu ginekologe, patologe i citologe.

Godine 1973. i Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) preporučila je novu klasifikaciju sa citološkim dijagnozama istovjetnim histološkim ali i bez numeričke po-

Tablica 1. Citološka klasifikacija skvamoznih lezija »The 1988 Bethesda System«

Table 1. Cytologic classification of squamous lesions »The 1988 Bethesda System«

Descriptive diagnosis – Epithelial abnormalities
Squamous Cell:
Atypical squamous cells of undetermined significance
Squamous Intraepithelial Lesion (SIL)
– Low-grade SIL (encompassing)
• Slight dysplasia (=CIN 1)
• Plus: HPV-associated cell changes
– High-grade SIL (encompassing)
• Moderate dysplasia (=CIN 2)
• Severe dysplasia (=CIN 3)
• Carcinoma in situ (=CIN 3)
• Plus: HPV-associated changes
Squamous cell carcinoma
CIN – cervical intraepithelial neoplasia cervikalna intraepitelna neoplazija
HPV – human papilloma virus / humani papiloma virus

Tablica 2. Citološka klasifikacija skvamoznih lezija »Zagreb 1990«
Table 2. Cytologic classification of squamous lesions »Zagreb 1990«

Opisna dijagnoza – Abnormalnosti epitela
Skvamozne stanice:
Abnormalne skvamozne stanice neodređenog značaja
Skvamozne intraepitelne lezije (SIL)
• Dysplasia levis — CIN I — SIL niskog stupnja
• Dysplasia media — CIN II — SIL visokog stupnja
• Dysplasia gravis — CIN III — SIL visokog stupnja
• Carcinoma in situ — CIN III — SIL visokog stupnja
• Plus promjene povezane s HPV
Carcinoma planocellulare
CIN – cervikalna intraepitelna neoplazija cervical intraepithelial neoplasia

djele po Papanicolaou.⁵⁸ Iste godine Richart i Barron predložili su za lezije pločastog epitela zamjenu dvojnog nazivlja (displazija i CIS) s nazivom *cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN)*, kako bi se izbjegao dualistički pristup intraepitelnim lezijama, jer predstavljaju jedinstvenu bolest.⁵⁹ U početku se je CIN dijelio u četiri, a kasnije u tri podskupine. Prva skupina – CIN I odgovara DL (dysplasia levis), CIN II je istovjetan DM (dysplasia media), a u CIN III su uvršteni DG (dysplasia gravis) i CIS (carcinoma in situ).

Novi naziv, međutim, nije pridonio boljem razumijevanju biološkog ponašanja lezija, a i neprimjeren je za one koje po prirodi nisu neoplastične, već spontano regresiraju. Stoga su stručnjaci, koje je okupio odjel za prevenciju i kontrolu karcinoma Nacionalnog instituta za karcinom (NCI), 1988. g. preporučili »The 1988 Bethesda System – TBS« kao jedinstvenu klasifikaciju za citološke nalaze na međunarodnoj razini.⁶⁰ Najznačajnija novost u predloženoj klasifikaciji je naziv *skvamozna intraepitelna lezija – SIL* (umjesto CIN) i njezina podjela na SIL niska i visoka stupnja (tablica 1.). U SIL niska stupnja uz DL uvrštene su i citološke promjene kod humanog papiloma virusa (HPV) bez istodobne displazije inficiranih stanica. U *SIL visoka stupnja* uključene su DG i CIS, ali i DM.

Po objavljivanju »The 1988 Bethesda System« uočili smo sporne dijelove od kojih su najznačajniji:

- podjela SIL u samo dvije skupine,
- svrstavanje srednje teške displazije u SIL visoka stupnja

i izradili smo vlastitu modifikaciju (*tablica 2.*) kasnije nazvanu »Zagreb 1990«.⁵¹

Ključni dio modifikacije odnosi se na razliku u svrstavanju *srednje teške displazije*. Prema TBS displazija srednjeg stupnja uključena je u SIL visokog stupnja, što znači da je ta lezija u terapijskim postupcima poistovječena s DG i CIS (CIN III). U našoj modifikaciji uvrstili smo TBS podjelu intraepitelnih lezija na SIL visokog i niskog stupnja, ali i CIN I, II i III kao i podjelu na tri displazije i CIS, ostavljajući na taj način i mogućnost praćenja bolesnica s citološkom slikom DM i istovjetnom histološkom dijagnozom na bioptičkom uzorku, što je od posebna značenja za populaciju mladih žena i nulipara. Za takav stav odlučili smo se zbog visokog postotka regresija DM (50% spontanah regresija i 54% regresija iza biopsije)⁶¹ i raspoloživih načina liječenja u nas (tih godina radila se samo konizacija hladnim nožem) s mogućim posljedicama na kasniju reprodukciju. Klasifikacija »Zagreb 1990« usvojena je kao nova jedinstvena klasifikacija citoloških nalaza vrata maternice u Hrvatskoj, a počela se primjenjivati nakon izrade nove uputnice i objavljivanja 1992. g.⁵¹

Ispravnost našeg uočavanja spornih točaka TBS i pristupa intraepitelnim lezijama potvrđena je razmišljanjima i stavovima drugih stručnjaka iznesenim od 1991. g. pa do današnjih dana.⁶²⁻⁶⁴

TBS je revidirana u više navrata, a posljednji prijedlog »NCI Bethesda System 2001« (*tablica 3.*) objavljen je na web stranici iste godine, kako bi stručnjaci iz cijelog svijeta mogli dati svoj kritički osvrt.⁶⁵

Brojni sudionici rasprave, uključujući i ginekologe, zalagali su se, kao i mi, za izdvajanje DM (CIN II) u vidu povratka na staro nazivlje i podjelu (CIN I-III, odnosno tri displazije i CIS) ili ubacivanjem skupine SIL srednjeg stupnja. Tu je nađeno kompromisno rješenje – autori

Tablica 3. Citološka klasifikacija skvamoznih lezija »NCI Bethesda System 2001«

Table 3. Cytologic classification of squamous lesions »NCI Bethesda System 2001«

Epithelial cell abnormalities	
Squamous Cell:	
Atypical squamous cells – ASC	
<ul style="list-style-type: none"> • of undetermined significance (ASC-US) • cannot exclude HSIL (ASC-H) 	
Low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) encompassing:	
<ul style="list-style-type: none"> • HPV/mild dysplasia/CIN 1 	
High grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) encompassing:	
<ul style="list-style-type: none"> • moderate dysplasia, severe dysplasia, CIS/CIN 2 and CIN 3 • with features suspicious for invasion (if invasion is suspected) 	
Squamous cell carcinoma	

CIN – cervical intraepithelial neoplasia
cervikalna intraepitelna neoplazija

TBS su istakli da je ona elastična, te dozvoljava i primjenu ranijih klasifikacija. Konačna verzija TBS objavljena je 22. rujna 2001. g.⁶³ Novost u TBS klasifikaciji lezija pločastog epitela je podskupina HSIL s promjenama suspektim na invaziju.

Citodijagnostika lezija cilindričnog epitela vrata maternice zaostaje, kako u probiru tako i u diferencijalnoj dijagnozi, za citodijagnostikom lezija pločastog epitela. Sukladno navedenom u citološkoj klasifikaciji sve do nedavno bio je samo invazivni karcinom,^{51,60} a citološka dijagnoza adenocarcinoma in situ (AIS) endocerviksa, kao zasebna dijagnoza, uvrštena je tek u klasifikaciju »NCI Bethesda System 2001«⁶³ (*tablica 4.*). Displazije cilindričnog epitela smatraju nedovoljno definiranim entitetom i nisu uključene u klasifikaciju.

Tablica 4. Citološka klasifikacija glandularnih lezija »NCI Bethesda System 2001«

Table 4. Cytologic classification of glandular lesions »NCI Bethesda System 2001«

Epithelial cell abnormalities	
Glandular Cell:	
Atypical	
<ul style="list-style-type: none"> • endocervical cells (NOS or specify in comments) • endometrial cells (NOS or specify in comments) • glandular cells (NOS or specify in comments) 	
Atypical	
<ul style="list-style-type: none"> • endocervical cells, favor neoplastic • glandular cells, favor neoplastic 	
Endocervical adenocarcinoma in situ	
Adenocarcinoma	
<ul style="list-style-type: none"> • endocervical • endometrial • extrauterine • not otherwise specified (NOS) 	

Zaseban problem u TBS predstavljaju skupine ASCUS i AGCUS (Atypical Squamous or Glandular Cells of Undetermined Significance – Atipične stanice pločastog odnosno cilindričnog epitela neodređena značenja), koje je uvela Bethesda 1988«. ⁶⁰ Naime, citomorfološki kriteriji su neprecizni s posljedičnom niskom reproducibilnošću, a skupine su različito shvaćene, jer su kriteriji i definicije za ASCUS i AGCUS prvi put objavljeni tek 1993. i 1994. g.^{65,66} Prema TBS u ASCUS svrstavaju se promjene koje su jače od benignih reaktivnih, a kvantitativno i kvalitativno slabije od onih kod SIL, a u AGCUS promjene koje su jače od benignih reaktivnih, ali su slabije od onih kod invazivnog karcinoma.^{65,66}

Najnovija TBS 2001. godine⁶³ dijeli ASCUS (*tablica 3.*) na ASC-US i ASC-H tj. HSIL dolazi u obzir, a AGCUS (*tablica 4.*) na nespecificirane ili specificirane stanice cilindričnog epitela (NOS – not otherwise specified or specify in comments) i vjerojatno neoplastične (favor neoplastic). Uključivanje mogućnosti prisustva intraepitelnih lezija kod ASCUS-a, odnosno neoplastičnog procesa kod AGCUS-a u TBS 2001. slično je našem poimanju tih skupina u »Zagreb 1990«.⁵¹

Promjene TBS klasifikacije nastale od 1988. g. do danas potrebno je raspraviti i u nas i donijeti novi jedin-

stveni prijedlog citološke klasifikacije vrata maternice za Hrvatsku.

Vrijednost citologije u probiru i diferencijalnoj dijagnozi

Citodijagnostika vrata maternice metoda je sekundarne prevencije raka, koja se danas koristi kao:

- metoda primarnog probira (skrining test) za otkrivanje lezija i
- diferencijalno-dijagnostička metoda s predviđanjem histološke dijagnoze.

Parametri koji se preporučuju za ocjenu vrijednosti citologije su: dijagnostička točnost (DT), osjetljivost (O), specifičnost (S), pozitivna prediktivna vrijednost (PV+) i negativna prediktivna vrijednost (PV–). Navedenim parametrima, međutim, češće je evaluiran diferencijalno – dijagnostički značaj citologije, nego onaj u probiru. Naime, uspješnost skrininga se obično prikazivala samo pomoću postotka lažno pozitivnih i lažno negativnih citoloških nalaza.

Pod lažno negativnim citološkim nalazom obično se podrazumijeva da citološkom analizom VCE (vaginalni, cervikalni, endocervikalni) uzoraka (»Papa« test) pacijentice s histološki dokazanim premalignim ili malignim procesom nisu nađene promijenjene tj. abnormalne stanice. On može biti odraz pogreške u citološkom laboratoriju (loša tehnička priprema, previd ili netočna interpretacija) i u ginekološkoj ambulanti (neadekvatno uzimanje, razmazivanje ili fiksacija uzoraka). Međutim, kao lažno negativan nalaz uzima se i citološka dijagnoza patološkog procesa koja je nižeg stupnja od histološke, iako bi u tom slučaju ispravnije bilo koristiti naziv podcijenjena dijagnoza.

Lažno pozitivan citološki nalaz znači da su abnormalne stanice nađene u žene u koje histološki nije dokazana intraepitelna ili invazivna lezija vrata maternice. U tom slučaju može se raditi o pogrešci citologa ili o lažnom lažno pozitivnom citološkom nalazu kada je **ustvari** histološki nalaz lažno negativan. Lažno negativan histološki nalaz može biti posljedica pogreške pri uzimanju biopsije ili one pri obradi ili analizi u histološkom laboratoriju.

Citologija u probiru

Citirane vrijednosti za lažno negativne citološke nalaze u skriningu najčešće su ispod 30%, iznimno su više, dok su one za lažno pozitivne nalaze obično ispod 10%.⁶⁷ Prikazivanje učinkovitosti citologije kao metode probira (»Papa« test) primjerenijim statističkim metodama nađena je O od 40%–94%, a S od 44%–98%,⁴⁹ u što se uklapaju i rezultati istraživanja Pajtlerove 2002. g.,⁶⁷ dok se veće vrijednosti nalaze iznimno.⁶⁸ Pajtler je iskazala i PV+ od 92%, PV– od 69% i DT od 92%.⁶⁷

Lažno negativni citološki nalazi bili su povod za traženje i razvoj novih metoda za probir žena. Posljednjih godina najčešće se predlažu kao dopunske i/ili zamjenjske metode za konvencionalni »Papa« test LBC-Liquid

based cytology (Thin Prep Pap Test, AutoCyte Prep), kompjuterizirana citološka analiza (AutoPap System, PAPNET) i HPV DNK tipizacija, koje su odobrene od FDA (Food and Drug Administration u USA).

Kod LBC metode radi se zapravo o »Papa« testu s promijenjenim načinom tehničke pripreme koji povećava osjetljivost citološke analize.^{69,70} Tako npr. Thin Prep Pap Test ima osjetljivost od 92% u otkrivanju HSIL (high grade SIL – vidi Citološka klasifikacija atipija epitela vrata maternice) i 100% u otkrivanju invazivnog raka vrata maternice, dok je kod klasičnog skrininga osjetljivost 78% za HSIL i 91% za karcinom.⁷¹ *Kompjuterizirana citološka analiza*, npr. pomoću PAPNET sistema za trijažu cervikalnih razmaza prije skrininga u svjetlosnom mikroskopu, ima O od 82%, S od 85%, PV+ 66%, a PV– od 93%.⁷²

Osnovne značajke HPV DNK tipizacije pomoću Dige-ne Hybrid Capture 2 su viša osjetljivost od »Papa« testa (88%–100%), niža specifičnost (47%–96%), te izrazito visoka negativna prediktivna vrijednost (99%–100%).⁴⁹ Najviša osjetljivost »Papa« testa postiže se kompjuteriziranom citološkom analizom uzorka pripremljenog LBC metodom, no to povećava cijenu analize, što iziskuje provjeru isplativosti. Kombiniranom primjenom konvencionalnog »Papa« testa i HPV DNK tipizacije, naprotiv, troškovi se snižuju zbog mogućnosti produljenja razmaka između citoloških kontrola kod negativnih nalaza kao i smanjenja broja kolposkopskih pregleda. Istovremeno broj lažno negativnih nalaza se snižuje, povećava se specifičnost kolposkopije, a što je od posebnog značaja omogućeno je predviđanje tijeka bolesti.

Citologija u diferencijalnoj dijagnozi

Ukupna vrijednost diferencijalne citologije ovisna je o klasifikaciji patološkog procesa koji se citološki mora prepoznati u odnosu na patohistološku klasifikaciju, a to je veća što je broj skupina u klasifikaciji manji.⁷³ Podudarnost citologije i histologije, tj. dijagnostička točnost diferencijalne citologije može se odrediti unutar nultog tj. istog stupnja (0°) ili unutar jednog stupnja (1°). Kod 0° citološka i histološka dijagnoza podudaraju se u potpunosti, a kod 1° odgovarajućoj citološkoj dijagnozi pridružuju se susjedne lezije za koje vrijedi istovjetni dijagnostičko-terapijski postupak. Granica razdvajanja je između displazije lakog stupnja i benignih promjena, te između mikroinvazivnog karcinoma (MIC) do 3 mm i MIC s prodorom u stromu od 3–5 mm.

Istraživanjem provedenim u dva citološka laboratorija⁷³ nađena je unutar 0° dijagnostička točnost od 51% i 61%, a znatno viša unutar 1° tj. 90% i 88%. Unutar 0° osjetljivost je iznosila 54% i 65%, specifičnost 90% u oba laboratorija, dok je unutar 1° osjetljivost bila 67% i 73%, a specifičnost 98% i 97% tj. gotovo podjednako izrazito visoka u oba laboratorija. Za kliničara su važne PV+ i PV–, jer mu pokazuju koliko se može pouzdati u pozitivan ili negativan citološki nalaz. Tu su nađene vrijednosti od 51% i 62% za PV+, te 91% i 92% za PV– u nultom tj. istom stupnju. Unutar jednog stupnja PV+ je bila 90% i 88%, a PV– 90% i 92% tj. postotak točno prepoznatih osoba s ili bez određene lezije je visok.⁷³

Mogućnost citologije u razlikovanju pojedinih stupnjeva intraepitelnih lezija upravo je proporcionalna težini lezije. U literaturi se za DL (Dysplasia levis – vidi Citološka klasifikacija atipija epitela vrata maternice) navodi dijagnostička točnost od 4% do 58%,⁷⁴⁻⁷⁷ za DM (Dysplasia media) 0,7% do 55%,^{74,77} za DG (Dysplasia gravis) 26%–81% i za CIS (Carcinoma in situ) 71%–78%.^{74,79} Porast dijagnostičke točnosti s težinom lezije našli su i Pajtler i sur. 1998. uz značajno najviše vrijednosti za CIS unutar 0° (81% i 90%), te za DG i CIS unutar 1° (98% i 96%, te 96% i 98%).⁷³ U istraživanju provedenom par godina kasnije Pajtler izdvađa citološku dijagnozu Dysplasia media, kao najnepouzdaniju.⁶⁷

MIC (Carcinoma microinvasivum) se citološki teško dijagnosticira, osobito ako je prodor u stromu manji. Dijagnostička točnost citologije za MIC kreće se, prema podacima u literaturi od 16%–75%.^{75,80,81} Prema Pajtler i sur. 1998. g.,⁷³ DT za MIC je unutar istog stupnja u jednom laboratoriju iznosila 18%, a u drugom 50%, O 23% i 100%, S 93% i 97%, PV+ 18% i 50%, a PV– 95% i 100%. Međutim unutar jednog stupnja, tj. kada se citološkoj dijagnozi MIC (do 3 mm) pridruži susjedna skupina (Ca in situ) DT znatno raste i iznosi 88% i 100%, a prate ju PV+ s vrijednostima od 88% i 100% i PV– od 95% i 100%. Vrijednosti za O iznose 60% i 100%, S 99% u oba laboratorija, te za PV– 95% i 100%.⁷³

Istražujući dijagnostičku točnost citologije, kolposkopije i biopsije na 151 pacijentici s ranom cervikalnom neoplazijom dokazanom biopsijom Matsuura i sur. 1996. godine našli su da je dijagnostička točnost citologije bila 52%, kolposkopije 66% i biopsije 66%, te su zaključili da je za korektnu evaluaciju težine lezije potrebna kombinacija dijagnostičkih postupaka.⁸¹

Zaključak

Sažimajući izneseno zaključno može se reći da je:

- konvencionalna citologija, kao metoda probira za rak vrata maternice, dokazala svoju vrijednost sniženjem morbiditeta i mortaliteta, no veća osjetljivost postiže se primjenom usavršenih citoloških metoda i njihovom kombinacijom s drugim metodama;
- točnost citologije kao diferencijalno-dijagnostičke metode upravo je proporcionalna težini patološkog procesa, a u procjeni težine lezije, uz kolposkopiju i histologiju, predstavlja jednu od komplementarnih dijagnostičkih metoda.

Literatura

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;80: 827–41.
2. Babuš V. i sur. *Epidemiologija*. 3. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 1997:137.
3. 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.

4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija raka u Hrvatskoj. Bilten br. 23, Zagreb, 2001.
5. Rigoni-Stern D. Fatti statistici e relativi alle malattie cancerose che servirono di base alle poche cose dette dal dott. Gior Serie Progr Path Therap 1842;2:507–17.
6. Barber HRK. Uterine cancer (prevention). *Cancer* 1981;47: 1126–32.
7. Kessler II. Human cervical cancer as venereal disease. *Cancer Res* 1976;36:783–91.
8. Richart RM, Barron BA. Screening strategies for cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1981;47: 1176–81.
9. Rotkin ID. Adolescent coitus and cervical cancer: Association of related events with increased risk. *Cancer Res* 1967;27: 603–17.
10. Buckley JD, Doll R, Harris RWC, Williams PT. Case-control study of the husbands of women with dysplasia or carcinoma of the cervix uteri. *Lancet* 1981;2:1010–5.
11. Guijon FB, Paraskevas M, Brunham R. The association of sexually transmitted disease with cervical intraepithelial neoplasia. A case control study. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:185–90.
12. Koss LG, Wolinska WH. *Trichomonas vaginalis* cervicitis and its relationship to cervical cancer: A histochemical study. *Cancer* 1959;12:1171–93.
13. Bertini B, Hornstein M. The epidemiology of trichomoniasis and role of this infection in the development of carcinoma of the cervix. *Acta Cytol* 1970;14:325–32.
14. La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A et al. Sexual factors, venereal disease and the risk factor of intraepithelial and invasive neoplasia. *Cancer* 1986;58:935–41.
15. Gupta PK. Microbiology, inflammation and viral infections. U: Bibbo M. *Comprehensive cytopathology*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1997:125–60.
16. Thompson SE, Washington AE. Epidemiology of sexually transmitted Chlamydia trachomatis infections. *Epidemiol Rev* 1983;5:96–123.
17. Schachter J, Hill EC, King EB, Coleman VR, Jones P, Meyer KF. Chlamydial infection in women with cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1975;123:753–61.
18. Carr MC, Hanna L, Jawetz E. Chlamydial cervicitis and abnormal Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1979;53:27–30.
19. Gupta PK, Lee EF, Erozan JS, Frost JK, Geddes ST, Donovan PA. Cytologic investigations in Chlamydia infection. *Acta Cytol* 1979;23:315–20.
20. Hare MJ, Taylor-Robinson D, Cooper P. Evidence for an association between Chlamydia trachomatis and cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1982;89:489–92.
21. Kalimo K, Terho P, Honkonen E, Grönroos M, Halonen P. Chlamydia trachomatis and herpes simplex virus IgA antibodies in cervical secretions of patients with cervical atypia. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:1130–4.
22. Tomljanović M. Chlamydia trachomatis i promjene u kliničkoj, citološkoj i histološkoj slici grla maternice. Medicinski fakultet, Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, 1990. Disertacija.
23. Hill GB. The microbiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:450–4.
24. Pavić N. Is there a local production of nitrosamines by vaginal microflora in anaerobic vaginosis/trichomoniasis. *Medical Hypotheses* 1984;15:433–6.

25. Mårdh PA. The vaginal ecosystem. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1163-8.
26. Tomljanović M, Krvavica N, Banić B, Ivanković D. Bakterijska vaginoza. *Gynaecol Perinatol* 1992;1:61-9.
27. Sobel JD. Bacterial vaginosis – An ecologic mystery. *Ann Inter Med* 1989;111:553-4.
28. Tomljanović M. Bakterijska vaginoza – cervikalna neoplazija. *Gynaecol Perinatol* 1996;557-9.
29. Peters N, Leeuwen AM, Pieters WJLM, Hollema H, Quint WCV, Burger MPM. Bacterial vaginosis is not important in the etiology of cervical neoplasia: A survey on women with dyskariotic smears. *Sex Transm Dis* 1995;22:296-302.
30. Melnick JL, Adam E, Rawlis WE. The causative role of herpesvirus type 2 in cervical cancer. *Cancer* 1974;34:1375-85.
31. Nahmias AJ, Roizman B. Infection with herpes-simplex viruses 1 and 2. *N Engl J Med* 1973;289:667-4; 719-25;781-9.
32. Vonka V, Kanka J, Roth Z. Herpes simplex type 2 virus and cervical neoplasia *Adv Cancer Res* 1987;49:149-91.
33. Zur Hausen H. Human genital cancer: synergism between two virus infections of synergism between a virus infection and initiating events? *Lancet* 1982;18:1370-3.
34. Hildesheim A, Mann V, Brinton LA i sur. Herpes simplex virus type 2: a possible interaction with human papillomavirus types 16/18 in the development of invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 1991;49:335-40.
35. Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Rev* 1988;10:122-63.
36. Lörincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associates of fifteen common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1992;79:328-37.
37. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM i sur. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
38. Zur Hausen H. Papillomaviruses in human cancer. *Cancer* 1987;59:1692-6.
39. Kiviat NB, Koutsky LA. Human papillomavirus. U: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenaer FC, Tenen RH ur. *Manual of clinical microbiology*. Washington: ASM press; 1995:1082-9.
40. Coggin JR, zur Hausen H. Workshop on papillomaviruses and cancer. *Cancer Res* 1979;39:545-6.
41. Richart RM, Masood S, Syrjänen KJ et al. Human papilloma virus. IAC task force summary. *Acta Cytol* 1998;42:50-8.
42. Coltran RS, Kumar V, Robbins L. Female genital tract. U: Coltran RS, Kumar V, Robbins SL (ur.). *Robbins pathologic basis disease*. 4. izd. Philadelphia: WB Saunders Company; 1989: 1127-80.
43. Meisels A, Fortin R. Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytologic patterns. *Acta Cytol* 1976;20:505-9.
44. Purola E, Savia E. Cytology of gynecologic condyloma acuminatum. *Acta Cytol* 1977;21:26-31.
45. Worth AJ. The Walton report and its subsequent impact on cervical cancer screening programs in Canada. *Obstet Gynecol* 1984; 63:135-9.
46. Anderson GH. Cytologic screening programs. U: Bibbo M. *Comprehensive cytopathology*. Philadelphia. WB Saunders Company, 1997:51-61.
47. Coleman D, Day N, Douglas G i sur. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. *Eur J Cancer* 1993;29A(Suppl 4):S1-38.
48. Linos A, Riza E, van Ballegooijen M. Introduction: cervical cancer screening. *Eur J Cancer* 2000;36:2175-6.
49. Audy-Jurković S, Čorušić A. Sekundarna prevencija raka vrata maternice na početku 21. stoljeća: Citološki probir i/ili...? *Gynaecol Perinatol* 2001;10:43-8.
50. Dražančić A, Strnad M, Audy-Jurković S, Tomljanović M, Jukić S, Veček N. Pojavnost i prevencija raka ženskih spolnih organa u Hrvatskoj. U: Eljuga D, Dražančić A i sur. *Prevenција i dijagnostika tumora ženskih spolnih organa*. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 1998:13-49.
51. Audy-Jurković S, Singer Z, Pajtlar M, Dražančić A, Grizelj V. Jedinstvena klasifikacija citoloških nalaza vrata maternice u Hrvatskoj. *Gynaecol Perinatol* 1992;1:185-8.
52. Ljubojević N, Babić S, Audy-Jurković S i sur. Dijagnostičko-terapijski postupnik za premaligne promjene vrata maternice. *Gynaecol Perinatol* 2001;10:85-9.
53. Papanicolaou GN. *Atlas of Exfoliative Cytology*. Cambridge, Mass: Harvard Univ Press 1954;20-1.
54. Editorial. An international agreement on histological terminology for lesions of the uterine cervix. *Acta Cytol* 1962;6:235-6.
55. Audy S, Bagović P, Urbanke A. Korelacija citološke i histološke slike kod displazije, Ca in situ i invazivnog karcinoma. U: *Zbornik simpozija »Citološki dnevni«, Ljubljana 1969*, str. 51-6.
56. Audy-Jurković S. Ginekološka citologija. U: Šimunić V i sur. *Ginekologija*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001, str. 151-9.
57. Audy-Jurković S. Citološka klasifikacija cerviksa uterusa. *Medicinska enciklopedija, II. Dopunski svezak*, Zagreb: Jugoslavenski leksikografski zavod; 1986:93.
58. Riottton G, Christopherson WM, Lunt R. *Cytology of the female genital tract*. Geneva: WHO; 1973.
59. Koss LG. *Diagnostic cytology and its histopathologic bases*. Philadelphia: Lippincott Company; 1992;371-423.
60. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Developed and approved at the National Cancer Institute Workshop. Bethesda, Maryland, USA, December 12-13, 1988. *Acta Cytol* 1989; 33:567-74.
61. Nasiell K, Nasiell M, Vakilinkova V. Behavior of moderate cervical dysplasia during long term follow up. *Obstet Gynecol* 1983;61:609-14.
62. Syrjänen K, Kataja V, Yliskoski M, Chang F, Syrjänen S, Saarikoski S. Natural history of cervical human papilloma virus lesions does not substantiate the biologic relevance of the Bethesda System. *Obstet Gynecol* 1992;79:675-82.
63. NCI Bethesda System 2001. website <http://bethesda2001.cancer.gov>.
64. Bottles K, Reiter RC, Steiner AL, Zaleski S, Bedrossian CWM, Johnson SR. Problems encountered with the Bethesda System: The University of Iowa experience. *Obstet Gynecol* 1991;78: 410-4.
65. National Cancer Institute Workshop. The revised Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *Acta Cytol* 1993;37:115-24.
66. Kurman RJ, Solomon D. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Definitions, criteria, and explanatory notes for terminology and specimen adequacy. New York: Springer-Verlag; 1994.
67. Pajtlar M. Dijagnostička vrijednost citologije u odnosu na komplementarne metode detekcije i dijagnostike prekliničkog karcinoma vrata maternice i njegovih predstadija. Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb: 2001. Disertacija.

68. Yoshida Y, Sato S, Okamura C, Nishino Y, Yajima A. Evaluating the accuracy of uterine cancer screening with the regional cancer registration system. *Acta Cytol* 2001;45:157-62.
69. Weintraub J, Morabia A. Efficacy of a liquid-based Thin layer method for cervical screening in a population with a low incidence of cervical cancer. *Diagn Cytopathol* 2000;22:52-9.
70. Ashfaq R, Gibbons D, Vela C, Saboorian MH, Iliya F. Thin Prep Pap Test: Accuracy for Glandular Disease. *Acta Cytol* 1999; 43:81-5.
71. Hutchinson ML, Zahniser DJ, Sherman ME i sur. Utility of liquid-based cytology for cervical carcinoma screening: results of a population-based study conducted in a region of Costa Rica with a high incidence of cervical carcinoma. *Cancer* 1999;87:48-55.
72. Ashfaq R, Saliger F, Solares B, Thomas S, Liu G, Liang Y, Saboorian MH. Evaluation of the PAPNET system for prescreening triage of cervicovaginal smears. *Acta Cytol* 1997;41:1058-64.
73. Pajtler M, Ovanin-Rakić A, Audy-Jurković S. Citodijagnostika vrata maternice. II. Pouzdanost diferencijalne citodijagnostike. U: Eljuga D, Dražančić A i sur. *Prevenција i dijagnostika tumora ženskih spolnih organa*. Zagreb: Nakladni zavod Globus, 1998; 105-13.
74. Lyall H, Duncan ID. Inaccuracy of cytologic diagnosis in high grade squamous intraepithelial lesions (CIN 3). *Acta Cytol* 1995;39:50-4.
75. Andersen ES, Nielsen K, Pedersen B. The reliability of pre-conization diagnostic evaluation in patients with intraepithelial neoplasia and microinvasive carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995;59: 143-7.
76. Hatch KD, Schneider A, Abdel-Nour M. An evaluation of human papillomavirus testing for intermediate- and high-risk types as triage before colposcopy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1150-7.
77. Kierkegaard O, Byrjalsen C, Frandsen KH, Hansen K, Frydenberg M. Diagnostic accuracy cytology and colposcopy in cervical squamous intraepithelial lesions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:648-51.
78. Saks A, Kodrić T, Novak S, Vlajsavljević V. Rezultati prospektivne citološke dijagnoze cervikalne intraepitelne neoplazije. *Jugoslav Ginek Opstet* 1983;23:103-6.
79. Lozowski MS, Mishriki Y, Talebian F, Solitare G. The combined use of cytology and colposcopy in enhancing diagnostic accuracy in preclinical lesions of the uterine cervix. *Acta Cytol* 1982;26:285-91.
80. Soost HJ, Lange HJ, Lehmacher W, Ruffing-Kullmann B. Validation of cervical cytology-sensitivity, specificity and predictive values. *Acta Cytol* 1991;35:8-14.
81. Matsuura Y, Kawagoe T, Toki N, Sugihara K, Kashimura M. Early cervical neoplasia confirmed by conisation: diagnostic accuracy of cytology, colposcopy and punch biopsy. *Acta Cytol* 1996;40:241-6.

Članak primljen: 31. 10. 2002.; prihvaćen: 15. 12. 2002.

Adresa autora: Prof. dr. sci. Silvana Audy-Jurković, Zavod za ginekološku citologiju, Klinika za ženske bolesti i porode KBC i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Petrova 13, 10000 Zagreb

VIJESTI NEWS

6th EUROPEAN CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY Lyon, France, 26-30 April 2003

Plenary lectures: Biological clocks – Endocrinology of critical illness – Activation mechanisms of glycoprotein hormone receptors – Ontogeny of endocrine pancreas – Role of oestrogen receptors: lessons from knock-out mice – Regulation of the growth plate by PTHrP – Angiogenesis – European Journal of Endocrinology Price Lecture – Geoffrey Harris Price Lecture.

24 Symposia, among them: Spermatogenesis – Bone endocrinology – Endocrine aspects of tumors – Feto-placental development and intrauterine growth retardation.

Free and poster communications

Informacije: *Prijava priopćenja* do 15. 11. 2002. *Kotizacija:* do 28. 02. 2003. 400 *Eura*, nakon toga 475 *Eura*. *Hotelski smještaj:* za jednokrevetnu sobu 55 do 180, za dvokrevetnu sobu 58 do 217 *Eura*. Informacije i program kongresa: **Organizing Secretariat**. Transit Communications, 18 Place Tolozan, 69001 Lyon, France. *Fax:* +33 4 72 98 58 98; *E-mail:* info@endocrinology2003.com; www.endocrinology2003.com.