

Odjel za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice Osijek

**RAK CERVIKSA UTERUSA  
NASTAO IZ NEREDOVITO PRAĆENIH  
I NELIJEČENIH CITOLOŠKIH PREKANCEROZA**  
**CANCER OF THE CERVIX IN IRREGULARLY MONITORED  
AND UNTREATED CYTOLOGIC PRECANCEROSIS**

*Miodrag Milojković, Mirjana Rubin*

*Izvorni članak*

*Ključne riječi:* citološke prekanceroze, rak cerviksa, praćenje, dob žena

**SAŽETAK.** *Cilj.* Procijeniti značaj nekih faktora rizika koji utječu na duljinu vremenskog perioda između prekanceroze i raka cerviksa. *Metode.* Retrospektivna studija u 52 žene s rakom cerviksa koji se razvio iz neredovito praćene i neliječene citološke prekanceroze, u razdoblju od 1. 1. 1991. do 30. 6. 2001. godine. U statističkoj analizi je korištena analiza varijance (ANOVA), t-test i Spearmanov koeficijent korelacije ranga sa Spearmanovim neparametrijskim testom za korelaciju ranga. Svi testovi su određeni s  $p=0,05$  razine signifikantnosti. – *Rezultati.* Citološki nalaz HSIL primarno su imale 23 (44,2%) bolesnice, LSIL je imalo 22 (42,3%) bolesnica, a ASCUS/AGCUS je imalo 7 (13,5%) bolesnica. Bolesnice u vrijeme prvog citološkog nalaza s HSIL imale su u prosjeku 37,6 godina, prvog nalaza LSIL 39,6 godina, a prvog nalaza ASCUS/AGCUS 52,9 godina. Bolesnice s prethodnom HSIL su bile bez citološkog praćenja prosječno 77,5 mjeseci, s LSIL 52,8 mjeseci, a s ASCUS/AGCUS 36,3 mjeseca. Rak cerviksa je otkriven prosječno 93,2 mjeseca nakon prvog citološkog nalaza HSIL, 76,0 mjeseci nakon prvog nalaza LSIL i 47,9 mjeseca nakon prvog citološkog nalaza ASCUS/AGCUS. Tako je prosječna životna dob bolesnica s rakom cerviksa nakon HSIL iznosila 45,4 godinu, nakon LSIL 46,0 godinu, a nakon ASCUS/AGCUS 56,9 godina. *Zaključak.* Izgleda da na duljinu vremenskog perioda između prekanceroze i raka cerviksa, osim već dokazanih rizičnih faktora, značajno utječe i životna dob žena u vrijeme otkrivanja citološke prekanceroze.

*Original paper*

*Key words:* cytological precancer, cervical cancer, monitoring, patients age

**SUMMARY.** *The aim.* To estimate the importance of some risk factors that influence the time period between the precancer and cancer occurrence of the cervix. *Methods.* Retrospective study of 52 women with cervical cancer which developed due to the irregularly monitored and untreated cytological precancer, in the period from January 1<sup>st</sup>, 1991 to June 30<sup>th</sup>, 2001. In this statistical analysis we used analysis of variance (ANOVA), t-test, and Spearman's rank correlation coefficient with Spearman's nonparametric test for rank correlation. *Results.* At the time of the first HSIL cytological finding, patients were 37.6 years old, with first LSIL 39.6 and with ASCUS/AGCUS 52.9 years old on the average. The patients previously having HSIL were not cytologically followed for 77.5 months, with LSIL for 52.8 months and with ASCUS/AGCUS 36.3 months on the average. Cancer of the cervix was detected after 93.2 months on the average after the first HSIL cytological results had been obtained. Cervical cancer was discovered after 76.0 months on the average after the first LSIL cytological results, and after 47.9 months on the average after the first ASCUS/AGCUS cytological results had been obtained. The mean age of the patients with cervical cancer after HSIL was 45.4, after LSIL 46.0, and after ASCUS/AGCUS 56.9 years. *Conclusion.* It may be said that besides other risk factors, the time period, between the precancer and cervical cancer occurrence in studied women, is to great extent influenced by the age of the patients, at the time when precancer was cytologically diagnosed.

## Uvod

Karcinogeneza epitela cerviksa je stupnjeviti proces koji u većini slučajeva prolazi određene poznate faze razvoja (različiti stupnjevi prekanceroza).<sup>1,2</sup> Samo u oko 10% slučajeva rak cerviksa nastaje naglo, preskače faze prekanceroza i direktno urasta u stromu tako da ga nije moguće spriječiti uzimanjem citološkog obriska cerviksa uterusa.<sup>3</sup>

Citologija je metoda izbora za skrining i otkrivanje ranih (pretkliničkih) oblika raka cerviksa i na taj način dovodi do smanjenja njegove incidencije i mortaliteta.<sup>4,5</sup> Prema novoj citološkoj klasifikaciji koja je prihvaćena 1988. godine u Bethesda, citološki nalazi prekanceroza

cerviksa dijele se na LSIL [niski stupanj (low grade) intraepitelnih lezija pločastih stanica], HSIL [visoki stupanj (high grade) lezija intraepitelnih pločastih stanica] i ASCUS/AGCUS [atipične pločaste stanice neodređenoga značenja (atypical squamous cells of undetermined significance)/atipične stanice žljezdanog epitela neodređenoga značenja (atypical glandular cells of undetermined significance)].<sup>6,7</sup> Ovakva podjela napravljena je na osnovi biološkog potencijala za progresiju pojedinih vrsta lezije i prema njoj LSIL ima mali rizik i duže je vrijeme potrebno za njezinu progresiju u odnosu na lezije koje obuhvaća HSIL.<sup>6</sup> Apsolutni rizik da LSIL progredira u roku od 2–4 godine u HSIL iznosi prema Shiffman-u 15–25%.<sup>8</sup> Procijenjeno je da će 5% do 10% pacijentica s ASCUS

kasnije pokazati citološku sliku HSIL ili rijetko invazivnog raka.<sup>9,10</sup> Budući da skrining znači traganje i verifikaciju slučajeva u kojih je očekivana lezija samo pretpostavka, ali ne i konačna dijagnoza, nužno je u tim slučajevima provesti daljnje praćenje i po potrebi dijagnostiku.

Cilj rada bio je procijeniti značaj nekih faktora rizika koji utječu na duljinu vremenskog perioda između prekanceroze i raka cerviksa u pacijentica s citološkim prekancerozama koje nisu redovito praćene i nisu liječene.

## Bolesnice i metode

U razdoblju od 1. 1. 1991. do 30. 6. 2001. godine u Odjelu za ginekologiju i porodništvo kliničke bolnice Osijek liječeno je 308 bolesnica s rakom cerviksa. Od toga u 256 (83,1%) pacijentica citološki nalaz nije bio poznat prije nego što im je otkriven rak i njih nismo obrađivali. Analizirane su 52 (16,9%) bolesnice s rakom cerviksa koji je nastao iz neredovito praćene i neliječene citološke prekanceroze.

U želji da pridonosimo razjašnjavanju dinamike razvoja raka cerviksa pokušali smo u žena s citološkim prekancerozama, koje nisu redovito praćene i nisu liječene, procijeniti značaj nekih faktora rizika (težina citološke prekanceroze, dob žene u vrijeme otkrivanja prekanceroze i raka, period bez citološkog praćenja) koji utječu na duljinu vremenskog perioda između prekanceroze i raka. Sve analizirane citološke prekanceroze bez obzira na to kada su bile otkrivene podijeljene su prema citološkoj klasifikaciji koja je prihvaćena 1988. godine i revidirana 1991. godine u Bethesda.<sup>6,7</sup>

Rak cerviksa klasificiran je po stadijima prema FIGO klasifikaciji iz 1994. godine.<sup>11</sup> Podaci za analizu su dobiveni iz: 1) Povijesti bolesti pacijentica Odjela za ginekologiju i porodništvo. – 2) Citoloških kartona Odjela za kliničku citologiju.

U statističkoj analizi korišteni su deskriptivni numerički pokazatelji kako bi okarakterizirali podatke triju grupa lezija, koje se odnose na vrijeme između SIL i karcinoma cerviksa, vrijeme bez citološkog praćenja i dob pacijentica.

Aritmetička sredina svake grupe je procijenjena s 95% intervalom povjerenja. U ovoj statističkoj analizi je također korištena analiza varijance (ANOVA), t-test (test 2 uzorka pretpostavljajući jednake varijance i test 2 uzorka pretpostavljajući nejednake varijance) i Spearmanov koeficijent korelacije ranga s Spearmanovim neparametrijskim testom za korelaciju ranga. Svi testovi su određeni s  $p=0,05$  razine signifikantnosti.

## Rezultati

HSIL kao primarnu leziju imale su 23 (44,2%) bolesnice, LSIL 22 (42,3%), a ASCUS/AGCUS 7 (13,5%) (tablica 1.).

Na tablici 1. su prikazani statistički podaci o životnoj dobi žena u vrijeme otkrivanja citološke prekanceroze i raka cerviksa u odnosu na vrstu prekanceroze. Pacijentice s HSIL imale su u prosjeku 37,6 godina, s LSIL 39,6

Tablica 1. Prosječna životna dob žena u vrijeme otkrivanja prekanceroze i raka cerviksa u odnosu na vrstu prekanceroze

Table 1. Average age of the patients at the time of detecting the precancer and cervical cancer in relation to the type of precancer lesion

	Prosječna životna dob žena Average age of the patients		
	HSIL/ carcinoma (god. – years)	LSIL/ carcinoma (god. – years)	ASCUS/ carcinoma (god. – years)
Mean	37,6/43,4	39,6/46,0	52,9/56,9
Median	36,0/43,0	38,5/47,0	54,0/57,0
Mode	28,0/41,0	32,0/34,0	–
SD	8,9/9,9	11,1/12,8	13,1/12,5
Range	36,0/38,0	38,0/41,0	38,0/35,0
Minimum	24,0/30,0	23,0/26,0	38,0/42,0
Maximum	60,0/68,0	61,0/67,0	76,0/77,0
95% CI	33,7–41,5/ 41,1–49,6	36,4–44,5/ 40,3–51,7	40,7–65,0/ 45,3–68,4

godina, i s ASCUS/AGCUS 52,9 godina. Korištenjem t-testa (test 2 uzorka pretpostavljajući jednake varijance) zaključili smo da je razlika između očekivanja ovih grupa bila statistički značajna ( $t=-3,54$ ;  $t_{0,05}=2,05$ ). Razlika između prosječne životne dobi pacijentica s HSIL i LSIL nije bila statistički značajna ( $t=-0,64$ ;  $t_{0,05}=2,02$ ), ali je razlika između prosječne životne dobi pacijentica s LSIL i ASCUS/AGCUS statistički značajna ( $t=2,64$ ;  $t_{0,05}=2,05$ ). U oba slučaja je korišten t-test (test 2 uzorka pretpostavljajući jednake varijance). Prosječna životna dob pacijentica s karcinomom nakon HSIL je bila 43,4 godine, nakon LSIL 46,0 godina a nakon ASCUS/AGCUS 56,9 godina. Korištenjem t-testa (test 2 uzorka pretpostavljajući jednake varijance) za sve slučajeve zaključili smo da je razlika između očekivane životne dobi pacijentica prve i treće grupe bila statistički značajna ( $t=2,53$ ;  $t_{0,05}=2,05$ ), a između očekivane starosti prve i druge grupe ( $t=0,19$ ;  $t_{0,05}=2,02$ ) i između druge i treće grupe ( $t=1,97$ ;  $t_{0,05}=2,05$ ) nije bila statistički značajna.

Rak je cerviksa otkriven prosječno 85 mjeseci (Median=84 mjeseca) nakon prvog citološkog nalaza prekanceroze. U pacijentica s HSIL prosječno (aritmetička sredina) vrijeme između SIL i karcinoma je bilo 93,2 mjeseca, u pacijentica s LSIL 76,0 mjeseci i u pacijentica s ASCUS/AGCUS 47,9 mjeseci. Analiza varijacije je pokazala da ne postoji značajna razlika u očekivanom vremenu između SIL i karcinoma ( $F=2,56$ ;  $F_{0,05}=3,19$ ) (tablica 2.).

Bolesnice s citološkom prekancerozom u kojih se razvio rak cerviksa bile su bez ikakvog citološkog praćenja u prosjeku 60 mjeseci (Median=46 mjeseci). Pacijentice s HSIL bile su bez kontrole 77,5 mjeseci, a s ASCUS/AGCUS 36,3 mjeseca. T-test (test 2 uzorka pretpostavljajući nejednake varijance) pokazuje da postoji statistički značajna razlika ( $t=2,8$ ;  $t_{0,05}=2,06$ ). Pacijentice s LSIL bile su bez kontrole 52,8 mjeseci. Korištenjem t-testa (test 2 uzorka pretpostavljajući jednake varijance) zaključujemo da razlika između HSIL i LSIL nije statistički značajna ( $t=1,65$ ;  $t_{0,05}=2,02$ ). Takav zaključak se odnosi i na razliku između LSIL i ASCUS/AGCUS ( $t=1,3$ ;  $t_{0,05}=2,09$ ). U ovom slučaju je korišten ponovo t-test (test

Tablica 2. Vremenski period između dijagnoze SIL-a i pojave raka  
Table 2. Time period between SIL diagnosis and cancer occurrence

	Vremenski period – Time period		
	HSIL (mj. – months)	LSIL (mj. – months)	ASCUS/AGCUS (mj. – months)
Mean	93,2	76,0	47,9
Median	74	72	36
Mode	69	72	–
SD	54,9	42,8	32,4
Range	192	175	79
Minimum	26	16	18
Maximum	218	191	97
95% CI	69,7–117,0	57,0–94,2	17,9–77,8

Tablica 3. Vremenski period u kojem su žene s citološkom prekanceromom bile bez praćenja u odnosu na težinu prekancerozne lezije  
Table 3. Period in which women with the cytological precancerosis were not monitored in relation to the severeness of the precancer lesion

	Period bez citološkog praćenja Period without cytological monitoring		
	HSIL (mj. – months)	LSIL (mj. – months)	ASCUS/AGCUS (mj. – months)
Mean	77,5	52,8	36,3
Median	65	42,5	33
Mode	38	17	–
SD	56,4	42,8	23,5
Range	201	155	69
Minimum	17	12	17
Maximum	218	167	86
95% CI	53,2–101,9	33,8–71,8	14,6–58,0

2 uzorka pretpostavljajući nejednake varijance) (tablica 3.).

Spearmanov koeficijent korelacije ranga izračunat je u svakoj grupi za dvije varijable (vrijeme proteklo između SIL i karcinoma cerviksa i starost pacijentica). U pacijentica s HSIL korelacija ranga uzorka ( $r_s = -0,18$ ) ukazuje na slabu negativnu korelaciju između ovih dviju varijabli. Spearmanov neparametarski test za korelaciju ranga pokazuje da to nije dovoljno različito od 0 da bi zaključili da su varijable povezane u populaciji ( $r_{0,05} = 0,35$ ). Isti zaključak mogao bi se donijeti za varijable pacijentica s ASCUS/AGCUS ( $r_s = -0,53$ ;  $r_{0,05} = -0,71$ ). Spearmanov koeficijent korelacije ranga izračunat u pacijentica s LSIL ( $r_s = 0,59$ ) ukazuje na srednju pozitivnu korelaciju, i Spearmanov neparametrijski test za korelaciju ranga pokazuje da su ove varijable pozitivno korelirane ( $r_{0,05} = 0,36$ ).

U vrijeme otkrivanja raka cerviksa citološki nalaz je potvrdio prisustvo raka u 26 (50,0%) bolesnica, a u 17 (32,7%) bolesnica citološki nalaz je potcijenio histološku dijagnozu raka, a u 9 (17,3%) bolesnica citološki nalaz nije bio poznat.

Skvamozni rak cerviksa razvio se u 46 (88,5%) bolesnica, a žljezdani rak u 6 (11,5%) bolesnica s prethodno neredovito praćenom i neliječenom citološkom prekanceromom. Iz raspodjele raka cerviksa po stadijima uočeno je da je rak I. stadija imalo 36 (69,2%) bolesnica, rak II. stadija imalo je 7 (13,5%) bolesnica, a III. stadija 9

(17,3%) bolesnica. Ni jedna bolesnica nije imala rak IV. stadija.

## Rasprava

U promatranom razdoblju od svih bolesnica s rakom cerviksa uterusa na one u kojih se rak cerviksa razvio iz neredovito praćene i neliječene citološke prekanceroze otpada 16,9%. To je samo još jedan dokaz da je između drugih rizičnih faktora i prijašnjega SIL jak rizični faktor za razvoj invazivnog raka cerviksa u žena.<sup>12</sup> Srednja životna dob analiziranih žena u vrijeme prvog nalaza citološke prekanceroze općenito je iznosila 40,1 godinu. Ako se srednja životna dob analizira prema vrsti citološke lezije uočava se da je ona u žena s LSIL i ASCUS/AGCUS znatno viša nego što autori navode za iste lezije.<sup>13–15</sup>

Rak cerviksa otkriven je u analiziranih žena prosječno 85 mjeseci nakon prvog nalaza citološke prekanceroze. Interesantno je primijetiti da je u analiziranih žena trebalo više vremena da se rak razvije iz HSIL nego iz LSIL ili ASCUS/AGCUS, ali razlike nisu statistički značajne. Ovo bi izgledalo paradoksalno prema literaturi ako se zanemari životna dob analiziranih žena.<sup>16</sup>

U 29,1%–43,0% pacijentica s ASCUS prigodom histološke provjere nađe se SIL, a u 1,7% invazivni karcinom cerviksa.<sup>17,18</sup> U pacijentica s AGCUS preinvazivne i invazivne lezije pristune su u 17%–34% pacijentica pri čemu udio invazivnih lezija iznosi 4%–12,7%.<sup>17,18</sup> Ovim podacima bi se mogao objasniti kratak vremenski period između otkrića tih lezija i raka cerviksa.

Žene s HSIL su bile u prosjeku dulje bez ikakvog citološkog praćenja nego one s LSIL ili ASCUS/AGCUS (77,5 mjeseci prema 52,8 mjeseci prema 36,3 mjeseca). U čak 32,7% (gotovo 1/3) analiziranih žena citološki nalaz je, u vrijeme otkrića invazivnog raka cerviksa potcijenio težinu histološke lezije, a to odgovara podacima drugih autora.<sup>19</sup> To međutim ukazuje na dodatnu opasnost od neredovitog praćenja i nepravodobnog liječenja tih lezija.

## Zaključak

U zaključku se može reći kako izgleda da na duljinu vremenskog perioda između prekanceroze i raka cerviksa u pacijentica s neredovito praćenim i neliječenim citološkim prekanceromama, osim već dokazanih rizičnih faktora, utječe značajno i životna dob žene u vrijeme otkrivanja prekanceroze. Stoga ne treba potcjenjivati nalaz lakše citološke prekanceroze u životnoj dobi tipičnoj za karcinom cerviksa nego poduzeti sve potrebno da se razjasni priroda takve lezije. Također, jedinstven je stav da nalaz teže citološke lezije zahtijeva neodložnu histološku verifikaciju bez obzira na dob te liječenje ukoliko se ista potvrdi.

Još jednom se, međutim, potvrdilo koliko je velika važnost dobre organizacije pozivanja na kontrolne preglede žena s citološkim prekanceromama, u prevenciji raka cerviksa. Da se osiguralo redovito praćenje i pravo-

dobno liječenje tih žena, učestalost karcinoma cerviksa mogla se u navedenom razdoblju smanjiti za gotovo 17%.

*Zahvala.* Zahvaljujem gospodinu Darku Dukiću na pomoći pri statističkoj analizi podataka.

## Literatura

1. Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Modern treatment* 1968;5:748–84.
2. Richart RM, Barron BA. Screening strategies for cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1981;47:1176–81.
3. Schwartz PE, Hadjimichael O, Lowell DM et al. Rapidly progressive cervical cancer: the Connecticut experience. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1105–9.
4. Boyes DA. The value of a Pap Smear. Program and suggestion for its implementation. *Cancer* 1981;48:613–21.
5. Hakama M. Effect of population screening for carcinoma of the uterine cervix in Finland. *Maturitas* 1985;7:3–10.
6. The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Developed and approved at the National Cancer Institute Workshop, Bethesda, Maryland, U.S.A., December 12–13, 1988. *Acta Cytol* 1989;33:567–74.
7. National Cancer Institute Workshop. The revised Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *Anal Quant Cytol Histol* 1992;14:161–3.
8. Shiffman MH, Brinton LA. The epidemiology of cervix carcinogenesis. *Cancer* 1995;76:1888–901.
9. Davey DD, Naryshkin S, Nielsen ML et al. Atypical squamous cells of undetermined significance: interlaboratory comparison and quality assurance monitors. *Diagnostic Cytopathol* 1994;11:390–6.

10. Williams ML, Rimm DL, Pedigo MA et al. Atypical squamous cells of undetermined significance: correlative histologic and follow-up studies from an academic medical center. *Diagnostic Cytopathol* 1997;16:1–7.

11. Sheperd JH. Cervical and vulvar cancer: Changes in FIGO definition of staging. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:405–6.

12. Mitchell H, Medley G, Carlin JB. Risk of subsequent cytological abnormality and cancer among women with a history of cervical intraepithelial neoplasia: a comparative study. *Cancer Causes Control* 1990;1:143–8.

13. Dubois G. Cytologic screening for cervix cancer: each year or each 3 years? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;65:57–9.

14. Barasso R. En faveur du dépistage du cancer di col utérin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;65:55–6.

15. Vlahos NP, Dragisic KG, Wallach EC, Burroughs FH, Fluck S, Rosenthal DL. Clinical significance of the qualification of atypical squamous cells of undetermined significance: An analysis on the basis of histological diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:885–90.

16. Adam E, Berkova Z, Daxnerova Z, Icenogle J, Reeves W, Kaufman RH. Papillomavirus detection: Demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease 2000;182:257–64.

17. Duska LR, Flynn CF, Chen A, Whall-Strojwas D, Goodman A. Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance on cervical cytology. *Obstet Gynaecol* 1998;91:278–82.

18. Kaufman RH. Atypical squamous cells of undetermined significance and low grade squamous intraepithelial lesion: diagnostic criteria and management. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1120–8.

19. Koss LG. Cervical (Pap) smear: new directions. *Cancer* 1993;71:1406–12.

*Članak primljen:* 25. 10. 2002.; *prihvaćen:* 7. 01. 2003.

*Adresa autora:* Dr. Miodrag Milojković, Klinička bolnica Osijek, J. Huttlera 4, 31000 Osijek

**VIJESTI  
NEWS**

## MENOPAUAZA I PERIMENOPAUAZA – II. HRVATSKO-SLOVENSKI SIMPOZIJ

**Hotel »Jezero«, Plitvička jezera, 8–10. svibnja 2003.**

**Predsjedništvo simpozija:** Srećko Ciglar, Helena Meden-Vrtovec, Velimir Šimunić

**Organizatori:** Hrvatsko društvo za menopauzu HLZ-a, Slovensko menopauzno društvo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

**Teme:** Epidemiologija menopauze u Hrvatskoj i Sloveniji; HNL i kardiovaskularne bolesti, starenje, pretilost, osteoporoza; Estrogeni i gestageni u HNL, patofiziologija; HNL i karcinogeneza (dojka, ovarij, endometrija); Ultrazvučni monitoring. – Sve su teme obrađene u 32 predavanja i pet minisimpozija, prikazat će ih 25 predavač(ic)a.

**Informacije:** *Službeni jezici* su hrvatski, slovenski i engleski. *Kotizacija:* specijalisti do 31. III. 1000 Kn, a poslije toga 1250 Kn, specijalizanti 500 Kn. *Dodatne obavijesti i prijave:* Depol komunikacije, Centar za međunarodnu suradnju, Medicinski fakultet u Zagrebu, Šalata 3, 10000 Zagreb; tel. 01/45 66 904; faks: 01/45 66 711; e-mail: info@depolkomunikacije.hr; www.depolkomunikacije.hr.