

## DIJAGNOSTIKA SUBKLINIČKE INFEKCIJE HUMANIM PAPILOMAVIRUSOM

### THE DIAGNOSTIC METHODS FOR THE SUBCLINICAL HUMAN PAPILLOMA VIRUS INFECTION

*Anton Gojko Mladinov*

*Stručni članak*

*Ključne riječi:* subklinička infekcija HPV, dijagnostičke metode, vulvoskopija

**SAŽETAK. Cilj rada.** Usporediti dijagnostičke postupke za dijagnozu subkliničke infekcije HPV, s posebnim osvrtom na vulvoskopiju. Provjeriti dojam da vulvoskopijom vidimo mnoge infekcije, koje nisu izazvale abnormalan citološki nalaz, osobito u adolescentica. **Metode.** Nakon premazivanja 5% octenom kiselinom vulvoskopirali smo, slijedom, 400 novih pacijentica i kod 124 našli sumnjiv nalaz. Kod 76 ispitanica (od ovih 124) uzeli smo obriske za citologiju i HPV test, zatim proširenu kolposkopiju i, po postupniku, tkivo za histološku analizu. **Rezultati.** Prosječna dob ispitanica bila je 27 godina. Mlađe ispitanice ( $\leq 29$ . godina,  $n=41$ ) imaju više lakih lezija – LSIL (11) i citoloških nalaza upale (48), nego 35 starijih ( $\geq 30$  godina: 7 i 37), ali razlika nije statistički značajna. Mlađe su češće HPV pozitivnog testa i imaju značajno više nalaza niska rizika ( $P<0,05$ ). U infekcija visoko rizičnim sojevima HPV, znakovito je više displazija ( $P<0,05$ ) i više kolposkopski abnormalnih nalaza ( $P<0,05$ ), nego u infekcija niska rizika. Od svih 76 vulvoskopski sumnjivih nalaza, bilo je znakovito više HPV pozitivnih testova (38=50%), nego citološki abnormalnih nalaza (22=29%;  $P<0,01$ ). Histološki nije bilo nijednog nalaza HSIL. **Zaključak.** Važno je otkriti što više početnih, subkliničkih infekcija HPV, po mogućnosti na prvom pregledu i odmah podučiti pacijenticu samozaštiti i započeti s liječenjem popratnih tegoba. Vulvoskopijom, nakon premazivanja anogenitalnog područja 5% octenom kiselinom, možemo posumnjati na infekciju HPV u većem broju pacijentica, nego li samom inspekcijom prostim okom. Daljni je postupak stoga bolje usmjeren. Osobito adolescentice, koje nerado dolaze na ginekološki pregled, a pogotovo na kontrolne preglede, iskazale su prihvatljivost vulvoskopije (bez uvođenja spekulum).

*Professional paper*

*Key words:* subclinical HPV infection, diagnostic methods, vulvoscopy

**SUMMARY. Objective.** To compare diagnostic procedures for subclinical HPV infection, with a special attention to vulvoscopy. Further, to make sure that many infections that did not cause abnormal cytologic findings, especially among adolescent patients, can be seen by means of vulvoscopy. **Methods.** After smearing 5% acetic acid, 400 new patients were subjected to vulvoscopy and in 124 suspect findings were established. From 76, out of 124 subjects, smears were taken for cytologic and HPV test, then extended colposcopy was performed and their tissue for histological analysis taken. **Results.** Mean age of the patients was 27 years. Younger subjects ( $\leq 29$  years,  $n=41$ ) had more lesions – LSIL (11) and cytologic findings of inflammation (48) than 35 older subjects ( $\geq 30$  years, 7 and 37), but the difference was not statistically significant. HPV tests were more frequent in younger patients and they had more low risk findings ( $P<0.05$ ). In high risk HPV strains, a higher dysplasia ( $P<0.05$ ) and more colposcopic abnormalities were found ( $P<0.05$ ) than in low risk infections. Of all 76 vulvoscopy suspect findings, there were significantly more positive tests (38=50%) than cytologically abnormal findings (22=29%;  $P<0.01$ ). There were no histological findings to HSIL. **Conclusion.** It is very important to detect more initial subclinical HPV infections, preferably at the first examination and immediately teach the patient self-protection and start the treatment of side discomforts. After smearing the genito-anal area with 5% acetic acid, it is possible, by using vulvoscopy, to suspect a HPV infection in a bigger number of patients than by visualisation. Therefore, adolescent patients, who are usually reluctant to present themselves for a gynecological examination, and particularly for check-ups, are those who were especially in favour of vulvoscopy considering it acceptable (without speculum introduction).

## Uvod

Poznata je povezanost infekcije HPV i pojave raka vrata maternice.<sup>1-3</sup> HPV je najvažniji čimbenik u razvoju te maligne bolesti. Virus napada stanice pločastog epitela. HPV 16 i 18 imaju dva gena (E6 i E7): E6 degradira p53 supresor tumorskog rasta u stanici, a E7 veže i inhibira RB tumorski supresor. HPV infekcija je sada najraširenija spolno prenosiva bolest (SPB) i velika je vjerojatnost da će svaka žena tijekom života biti zaražena HPV-om.<sup>4</sup> Najčešće se inficiraju djevojke od 20 do 25 godina. Kod adolescentica se zbraja incidencija ovisno o seksualnom ponašanju u 50%.<sup>5-7</sup> Inkubacija traje 6 tjedana do 12 mjeseci, a bolest traje prosječno 8 mjeseci.<sup>8</sup> Infekcija može

biti latentna, subklinička i klinička (s tvorbom kondiloma). Infekcija je najčešće subklinička i otkriva se citološki (koilociti) ili kolposkopski.<sup>9-11</sup> Spontana regresija je najčešći razvoj ove infekcije (u više od 80% inficiranih). Ipak, ona je često združena s drugim spolno prenosivim bolestima. Asimptomatski period je pogodan za širenje bolesti na partnera(-e). Znakovi bolesti ovise o podtipu virusa.<sup>12</sup> Aktivna infekcija se klinički manifestira šiljastim kondilomima i taj oblik bolesti se najlakše prenosi. Infekcija uretre je rijetka (1 do 3%).<sup>13</sup> Prekanceroze se nalaze na vratu maternice (displazije, CIN I-III), po vagini (VAIN) i vulvi (VIN, Bowenoidna papuloza, M. Bowen), perianalno (PAIN) i analno (AIN). Multifokalne

lezije i abnormalne krvne žilice su osobito sumnjive po vulvi i vagini (VIN, VAIN).<sup>6,14,15</sup>

Dijagnozu infekcije možemo postaviti inspekcijom anogenitalnog područja, ako je klinička, s izraženim kondilomima. Premazivanjem područja 5% otopinom octene kiseline i pregledom nakon par minuta, možemo vidjeti bijeljenje inficiranog epitela, ponekad i prostim okom, bolje kolposkopom.<sup>16</sup> Vulvoskopijom i zatim proširenim kolposkopskim pregledom otkrivaju se lezije po vagini i vratu maternice. Reakcija na premazivanje toluidinskim modrilom (2%), kao i octenom kiselinom, nije specifična za HPV, već više za keratinizirani epitel.<sup>16</sup> Ako je indicirana biopsija sumnjivo područje se namaže Lugolovom otopinom. Citološki i histološki nalaz koilocita dokaz su HPV infekcije.<sup>17–19</sup>

Test na HPV se izvodi kao dodatni test za probir ili umjesto citološkog. Pacijenticama, koje spadaju u neku grupu povećanog rizika za HPV infekciju, kombiniraju se dijagnostički postupci.

Indikacije za HPV testiranje (Hybride Capture II, Digene, Silver Spring) su:

1. Probir pacijentica za prevenciju raka i loš citološki nalaz, tj. HPV test kao dodatni test za probir.
2. Pacijentice s upitnom citološkom dijagnozom lake displazije (CIN I, ASCUS), jer je kod LSIL i ASCUS-a bolje učiniti HPV test nego ponavljati citologiju.<sup>20</sup>
3. Pacijentice s LSIL za praćenje regresije, perzistencije ili progresije nalaza, jer više od 70% lakih displazija regredira unutar 5 godina. Ponavljani negativni HPV visoka rizika test pokazuje da je CIN u regresiji.
4. Pacijentice nakon konizacije, jer kod 10 do 15% žena infekcija perzistira.
5. Kolposkopski nalaz HPV infekcije. Svaka žena s HPV infekcijom, osobito visokorizičnim sojevima (HPV HR +), te s kondilomima, treba biti kolposkopirana. Također i svaka žena s nalazom perzistirajućeg CIN-a, gdje se preporuča histološka pretraga.<sup>21</sup> Kod nalaza CIN II, kolposkopski nalaz je abnormalan u 36%, a kod CIN III u 74% bolesnica.<sup>22</sup>

Budući da infekcija ulazi izvana prema vratu maternice (spolni snošaj), to smo istim putem primijenili dijagnostičke postupke. Najprije smo ispitali efekt acetobijeljenja epitela, zatim smo vulvoskopirali, kolposkopirali, uzeli smo obriske za citologiju i test na HPV, a po postupniku i za histologiju.

## Bolesnice i postupak

Vulvoskopirali smo slijedom 400 novopridošlih pacijentica, nakon objašnjenja i njihova pristanka, par minuta nakon primjene 5% octene kiseline. Našli smo u 124 (31%) ispitanice sumnjiv nalaz: bijeli epitel, mikropapilarne zone i dr. Isključili smo sve vulvoskopske uredne nalaze, lošije citološke nalaze (HSIL), trudnice, već liječene od infekcije, pacijentice koje su imale druge bolesti, koje nisu kompletno obrađene. Uzeli smo obrisak za

citologiju. Potpuno smo obradili samo 76 ispitanica, jer smo neke isključili, a mnoge nisu pristale na skupi HPV test (350 kn za HPV HR test do 850 kn za PCR)! Svaku smo ispitanicu potpuno obradili tijekom 2 do 4 tjedna.

Sve smo pacijentice kolposkopirali, a biopsiju smo uzeli, ako je bila indicirana po postupniku. Kolposkopirali smo Zeissovima binokularnim aparatom, povećanjem 12,5 puta sa zelenim svjetlom za krvožilje. Vulvoskopirali smo sa manjim povećanjem (5 puta). Citologiju je radio isti citolog, kojemu smo u pola bolesnica opisali nalaz, a u pola nismo naznačili ništa osobito. Histološke pretrage rađene su u Zavodu za patologiju Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a.

Testiranje na HPV smo obavili u Laboratoriju za molekularnu dijagnostiku Klinike za infektologiju »Dr. Fran Mihaljević«, po punoj cijeni od 350 kuna po jednom obrisku, a samo dvadesetak smo obavili, radi usporedbe, u Laboratoriju za infektivne bolesti Dermatološke klinike KBC na Šalati.

Rezultati su statistički obrađeni pomoću programa »Statistica« 5.5, Windows Statsoft, Inc. (1999), Tulsa, OK, USA.

## Rezultati

Potpuno smo obradili 76 ispitanica (vulvoskopija, kolposkopija, obriske za citologiju i HPV). Prosječna dob je bila 27 godina (od 16 do 52). Sedam su mlađe od 20 godina; 6 do 25; 21 do 30; 11 do 35; 10 do 40; 9 do 45; 2 su starije od 45 godina. Median je 32,5.

U *tablici 1.* su prikazani citološki i kolposkopski nalazi u 76 vulvoskopski na HPV infekciju sumnjivih pacijentica. Citološki su nađene 22 displazije (29%). Kod CIN I nalaza bilo je 15 pozitivnih testova na sojeve visoka rizika

Tablica 1. Nalaz citodijagnostike, kolposkopije i HPV HR testa u 76 bolesnica s abnormalnim vulvoskopskim nalazom

Table 1. The colposcopic, cytological and HPV testing in 76 patients with vulvoscopic abnormal findings

	Vulvoskopski sumnjiv nalaz (n=76)		
	Abnormal vulvoscopic finding by vulvoscopy		
	Mlađe od 29 Less than 29	Starije od 29 Over 29	Ukupno Total
<b>Citologija – Cytology</b>			
CIN I	11	7	18
CIN II	0	4	4
Keratoze	16	21	37
Upala Inflammation	32	16	48
<b>Kolposkopija – Colposcopy</b>			
Bijeli epitel White epithelium	37	32	69
Leukoplakia	10	13	23
Punktacija, mozaik	31	30	61
Atipične krvne žile Atypical blood vessels	0	3	3
Upala Inflammation	38	30	68
<b>HPV HR test</b>			
Visoki rizik – High risk	16	11	27
Niski rizik – Low risk	8	3	11

Tablica 2. Citološki i kolposkopski nalazi u bolesnica s pozitivnim HPV testom (n=38)

Table 2. Cytological and colposcopic findings in patients with positive HPV test

	HPV Visoki rizik – High risk n=27	HPV Niski rizik – Low risk n=11	Ukupno Total n=38
Citologija – Cytology			
CIN I	15	3	18 (47,3%)
CIN II	4	0	4 (10,5%)
Keratoze	22	11	37 (97,4%)
Upale Inflammation	23	11	38 (100%)
Kolposkopija – Colposcopy			
Bijeli epitel White epithelium	27	11	38 (100%)
Leukoplakia	18	5	23 (60,5%)
Punktacija, mozaik	27	11	38 (100%)
Atipične krvne žile Atypical blood vessels	3	0	3 (7,9%)
Biopsija Biopsy	16	3	19 (50%)

(high risk – HR) i tri na sojeve virusa niska rizika (low risk – LR). Koilociti su citološki nađeni u 16 ispitanica s displazijama. Bila su tri nalaza ASCUS-a. Jako česti nalaz keratoza, a bez koilocitoze, nejasan je za ginekologa, jer podrazumijeva opetovano uzimanje citološkog obriska, a bez potvrde prisutnosti HPV.<sup>18</sup> Tu pomaže vulvoskopija i kolposkopija.

Od 35 ispitanica starijih od 29 godina, 11 (32%) je s displazijom. Sve četiri sa CIN II su u toj grupi (sve četiri imaju i test na HR pozitivan). HPV test je pozitivan u 14 starijih (40% od 35). Najveća učestalost je oko 23. godine.

Drugih uzročnika SPB je bilo u 22 (29%) bolesnice: 12 klamidija, 6 trihomonasa, 4 mikoplazme. 48 (63%) ispitanica bile su pušačice (više od 5 cigareta dnevno).

Većinom su pacijentice imale kolpitične tegobe, najviše je bilo mikroskopskih nalaza kandidate, sa ili bez drugih uzročnika, zatim bakterijske vaginoze. Zbog tih tegoba su, uostalom, skoro sve i došle.

U tablici 1. prikazano je HPV testiranje u 76 bolesnica s abnormalnim vulvoskopskim nalazom. Ispitanice mlađe od 29 godina s vulvoskopski sumnjivim nalazom, češće su HPV pozitivne i imaju značajno više sojeva virusa niska rizika (LR) ( $P < 0,05$ ). Od svih sumnjivih vulvo-

Tablica 3. Učestalost citoloških atipija i pozitivnog HPV testa prema životnoj dobi bolesnica  
Table 3. The incidence of cytological atypias and positive HPV testing according to patient's age

Dob bolesnice Patient's age	N	D i s p l a z i j e				Ukupno Total		H P V H R t e s t				Ukupno Total	
		CIN I		CIN II		N	%	HR Visoki – High risk		Niski – Low risk		N	%
<20	7	4	57,1	0	–	4	57,1	2	28,6	5	71,4	7	100,0
20–29	37	7	18,9	0	–	7	18,9	14	37,8	3	8,1	17	45,9
30–39	21	4	19,0	4	19,0	8	38,1	8	38,1	3	14,3	11	52,4
>40	11	3	27,2	0	–	3	27,2	3	27,2	0	0	3	27,2
Ukupno Total	76	18	23,6	4	5,2	22	28,9	27	35,5	11	14,4	38	50,0

skopskih nalaza (n=76), pozitivan HPV test ima njih 38 (50%). Kolposkopski nalaz upalnih promjena ima 68 (89%) ispitanica, a citološki nalaz LSIL ima 22 (29%), a upale (stupanj čistoće) ima njih 48 (63%).

U tablici 2. su prikazani vulvoskopski, kolposkopski i citološki nalazi u 38 pacijentica s pozitivnim HPV testom. U ispitanica s infekcijom HPV visoka rizika (HR) citološki je značajno više displazija nego u bolesnica s izoliranim virusom niska rizika. Kod njih je i značajno više kolposkopski abnormalnih nalaza (bijeli epitel  $P < 0,0005$ ; leukoplakia  $P < 0,005$ ; punktacija  $P < 0,005$ ; krvne žile  $P < 0,05$ ), pa je bilo i više biopsija (kod HR 16, kod LR 3 – ukupno 19). Histološki nalazi su bili svi pozitivni, najčešće CIN I s koilocitozom.

U tablici 3. prikazana je učestalost citoloških atipija (CIN I i II) i pozitivnosti na HPV test prema životnoj dobi.

U skupini do 20 godina nađena su četiri CIN I; u skupini od 20 do 29 godina sedam; u skupini od 30 do 40

godina četiri i u starijih od 40 godina tri CIN I. Sva četiri CIN II su nađeni u ispitanica od 30 do 40 godina.

U ispitanica do 20 godina u dvije su nađene visoko rizične skupine virusa i u šest niska rizika; od 20 do 29 godina bilo je 14 visoka, a u dvije niska rizika; od 30 do 40 godina 8 visoka i 3 niska rizika; u starijih od 40 godina bila su tri HPV visoka rizika.

## Rasprava

Od 76 suspektih vulvoskopskih nalaza većina je imala i sumnjiv kolposkopski nalaz (68 ili 89%) na vratu maternice. HPV test je bio kod pola ispitanica pozitivan (38 ili 50%), značajno više nego citoloških abnormalnosti (22 ili 29%) ( $P < 0,01$ ). Takav odnos navode mnogi autori, barem kod blažih lezija, te kad se obrisak uzima i s vestibula i drugih mjesta infekcije.<sup>13</sup> Hodžić je dobio nešto drugačiji odnos.<sup>8</sup> Kod težih lezija (HSIL) test i citologija se bolje podudaraju.

Citologija je napredovala u određivanju razvoja infekcije. Nova, proširena podjela abnormalnih nalaza primjerenije objašnjava kliničaru stanje, iako ne i prognozu bolesti. Sada je osjetljivost 30–87%, specifičnost 86–100%.<sup>23</sup> Očekuju se još bolji rezultati od LBC metode citologije (liquid based cytology), pa tada kontrola može biti svake treće godine.<sup>18,24,25</sup> Cilj je poboljšanje dijagnostičke sigurnosti, bolji rezultati uz manji trošak, te bolja prihvatljivost onih, koji uzimaju bris i obrađuju ga (citokrineri i dr.).

Kolposkopija je ponovo prihvaćena i preporučena metoda otkrivanja premalignih i malignih stanja, ne samo na vratu maternice (vulvoskopija, peniskopija). Vulvu i vaginu pregledavamo s manjim povećanjem i s 5% octenom kiselinom, za uzimanje obriska koristimo četkicu ili špatulu, a na sumnjiva mjesta apliciramo i Lugolovu otopinu. Nedostatak je kolposkopije da ne vidi endocerviks. Kod čak 2/3 ispitanica ne vidi se skvamokolumnarna granica.<sup>22,26–28</sup>

Kolposkopija je sekundarna metoda otkrivanja promjena izazvanih HPV infekcijom. Neki je preporučuju i kao metodu probira, ali ona ne može zamijeniti citologiju, osim u slučaju opetovanih neadekvatnih obrisaka za citološku pretragu.<sup>25</sup> Zbog velikog postotka lažno pozitivnih nalaza (10–30%) bolje ju je kombinirati s citologijom.<sup>17</sup> Kolposkopija ima ograničenja: skvamokolumnarna granica nije vidljiva u više od 60% ispitanica, a smetnja su lokalne jake upalne promjene (kolpitis).<sup>27</sup>

Neke žene imaju visoki rizik za CIN, a to su one, koje su nakon transplantacije organa pod imunosupresijom, kao i HIV pozitivne, na dijalizi, dugo liječene radi lupusa kemoterapijom. CIN višeg stupnja je 14 puta češći u pacijentica s transplantiranim bubregom.<sup>29</sup> Izgleda da je u njih veći postotak lažno negativnih citoloških nalaza, pa se njima preporuča i kolposkopski probir, uz godišnji citološki. Bolji su rezultati kada se zajedno koriste citologija i kolposkopija jer sama kolposkopija ima 10–30% lažno pozitivnih nalaza. Ukupna osjetljivost kolposkopije je 65%, citologije 85%, a još veća zajedno.<sup>13,23,30</sup>

Testiranje na HPV se dugo razvijalo, do danas opće prihvaćene metode tipizacije visoko ili nisko rizičnih skupina virusa. Metoda je relativno nova i još je u fazi evaluacije kao metoda probira ili kao metoda pridružena citologiji za povećanje dijagnostičke točnosti. *Argument za* za test na HPV je: često je pozitivan, iako je citologija negativna (u do 90% slučajeva), ali kod CIN III oba su nalaza pozitivna;<sup>14</sup> testiranjem reduciramo ponavljanje citodijagnostike.<sup>31,32</sup> *Argumenti protiv* su: nije stopostotno specifičan i nepotreban je kod adolescentica, jer spontano regredira.<sup>12,33</sup> Obrisk za test na HPV ne treba uzeti kod vidljivih kondiloma, ni adolescenticama. Inače uzima se ne samo sa šireg područja vrata maternice, već i s mjesta lezije. U bogatim državama pledira se za uvođenje testa za probir infekcije, ali skandinavske zemlje, osobito Finska, ukazuju na odlične rezultate prevencije raka, samo upornim i sveobuhvatnim citološkim probirom.<sup>34–37</sup>

Kako se infekcija širi izvana prema vratu maternice, u većini pacijentica je primarna lezija smještena po perineju i vestibulu, a promjene se često nalaze i na vratu

maternice.<sup>6,13,31,38</sup> Stoga se koristi i efekt bijeljenja epitela inficiranog područja nakon premazivanja 3–5% octenom kiselinom, za bolje uočavanje lezija. Ta metoda (pregled prostom okom s povećalom) je preporučena za probir u siromašnim zemljama, koje nemaju dovoljan broj laboratorija, citološkog osoblja, budžetskog financiranja, kao i u onima, koje još nemaju nacionalni program probira premalignih promjena vrata maternice.<sup>15,16,32,39</sup> Vulvoskopija je kolposkopska pretraga epidermisa perineja i vulve, tj. područja primarne lezije. Pretpostavljamo da se najviše infekcija otkrije vulvoskopijom, jer se pretražuje područje primarne lezije, dok se obrisci za citodijagnostiku i testiranje uzimaju obično iz vrata maternice, pa u početnoj fazi infekcije mogu biti negativni. Često je HPV test pozitivan, a citološka pretraga negativna. Vulvoskopijom razlikujemo vestibularne papile, tj. normalan nalaz, od izdignutih i ravnih kondiloma koji s octenom kiselinom pobijele.<sup>15</sup> Premazivanje toluidinskim 2% plavilom pomaže uočavanju promjena.

Ispitivanje subkliničke infekcije preporučujemo započeti premazivanjem octenom kiselinom perineja i vestibula, zatim vulvoskopiju, pa obrisk za citologiju, a na kraju proširenu kolposkopiju. U slučaju sumnjivog nalaza Lugolovom otopinom moramo premazati vaginu i perinej, zbog češće pojave VIN-a i VAIN-a. U ranoj fazi infekcije često su citologija, pa i kolposkopija negativne. Bijeli epitel nije potpuno specifičan, ali će citologija ili test razjasniti stanje. Žene s kroničnim iscjetkom i upalnim tegobama (crvenilo, edem, svrbež, zadah, disurija, dispareunija, iscjedak iz cerviksa) treba kolposkopirati i liječiti uzroke, jer uzrokuju premaligne promjene.<sup>27</sup> Vulvarni vestibulitis je često neprepoznat, a kod četvrtine slučajeva uzrok je HPV infekcija, najčešće oko 30. godine života, s boli pri pregledu, iscjetkom, dispareunijom.<sup>31</sup>

Apsolutni rizični čimbenici za HPV infekciju su ranija seksarhe, promiskuitet, rizično ponašanje i druge SPB (HIV, herpes, klamidija), a relativni su: ranija menarhe, loša ili nikakva kontraceptivna metoda, supresija imunosti, pušenje.<sup>5,7,19,40–42</sup> Pripadnost rizičnim grupama imat će sve veći značaj, jer nakon otkrića genetskog koda čovjeka, i posljedičnih terapijskih mogućnosti, porast će važnost rizičnih postupaka pojedinca, odnosno izbjegavanje istih. To su pušenje, ovisnosti i drugo rizično ponašanje, pa tako i seksualno. U tim grupama (prostitutke, ovisnice, imunosupresivne bolesti, HIV pozitivne žene) test je u svake treće ispitanice pozitivan!<sup>14,31,33</sup> Preporuča se samouzimanje obriska, ako je lezija izvana, kao i za klamidiju.<sup>40</sup> HPV visoka rizika je češće pozitivan u mlađih pacijentica.<sup>13,31,41,43</sup>

Postupnik za dijagnostiku i terapiju je napravio reda u našim postupcima. Iz njega je vidljiva sekundarna uloga kolposkopije, tek nakon citologije i testiranja na HPV.<sup>25,44</sup> Potrebna je što ranija edukacija adolescentica. Treba tragati za HPV infekcijom i za drugim SPB (hepatitis, AIDS osobito) kada znamo za prisutnost rizičnih čimbenika. Trebamo što ranije otkriti infekciju, a dalje se ravnamo po postupniku. Važno je objasniti pacijentici razlog neuspješne terapije kolpitisu, važno je isključiti druge SPB, zatim načine samozaštite (»safe sex«), ispravno dvo-

struke kontracepcije (>double Dutch<), važnost kontrola, opće mjere, vjernost partneru, što raniju edukaciju, liječenje imunostimulatorima.<sup>28,34,35</sup>

HPV infekcija frustrira i liječnika i pacijenticu. Nije pogodna, kao i viroza, za brzo izlječenje, a mlađe pacijentice nisu sklone redovnim kontrolama, osobito ako nemaju tegoba.<sup>19</sup> Problemi su što mlađe pacijentice nerado idu ginekologu, čak i ako imaju tegobe, što se komplicira s drugim SPB, što bolest nije izlječiva odjednom, što su metode kontracepcije neadekvatne, što se lako širi među rizičnim skupinama, koje ionako nisu obuhvaćene probirom.<sup>5,19,24,34,35,40</sup>

U fazi ispitivanja su nove metode probira, kao imunološko testiranje s antitijelima na ciklične stanične proteine i elektro-optičke tehnologije.<sup>24</sup> U bliskoj budućnosti se očekuju vaccine za HPV, koje su ujedno i preventiva i kurativa, pa će HPV negativni biti cijepljeni.<sup>24</sup>

Prvi posjet ginekologu trebali bi iskoristiti za brzi probir vulvoskopskim pregledom, koji je brz i koji zadovoljava u adolescentica, u kojih je najveća učestalost HPV infekcija. Treba nam nacionalni program financiranja i provedbe citološkog probira premalignih promjena na vratu maternice, ali probir mora biti sveobuhvatan, moraju se uključiti rizične skupine. Do tada treba koristiti komplementarne metode probira, citologiju s kolposkopijom, ali i bijeljenje epitela s octenom kiselinom, gdje nema kolposkopije. Ne smiju se izgubiti iz vida keratoze, ASCUS-i, blage displazije te višegodišnje korisnice oralne hormonalne kontracepcije.<sup>18,19,25,30,44</sup>

Posjetom ginekologu može biti dijagnosticirana svaka abnormalnost i odmah primijenjeno liječenje. Glede obriška za citodijagnostiku je važno da rezultat bude za par dana, a ne mjeseci, te da odmah kolposkopiramo sumnjive nalaze.

Zaključak je da se postiže bolji rezultati kad se citološkom probiru pridruži i kolposkopija.<sup>25,27,44,45</sup> Za prvi, brzi probir, možemo koristiti vulvoskopiju.

## Literatura

1. Zur Hausen H. Condylomata accuminata and human genital cancer. *Cancer Res* 1976;36:794.
2. Schlecht NE, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001;286:3106–14.
3. Ylitalo N, Sorensen P, Josefsson AM, Magnusson PK et al. Consistent high viral HPV 16 and risk of cervical carcinoma in situ: a nested case control study. *Lancet* 2000;24:2194–8.
4. Syrjanen KJ. Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated human papilloma virus (HPV). *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1996;65:45–53.
5. Wellings K, Nanchahal K, Macdowall W, McManus S et al. Sexual behaviour in Britain: early heterosexual experience. *Lancet* 2001;358:1843–50.
6. Coppleson M. Colposcopic features of papillomaviral infection and premalignancy in the female lower genital tract. *Dermatologic Clinics* 1991;9:251–66.
7. Bauer HM, Ting J, Greer CE, Chambers JC et al. Genital HPV infection in female university students as determined by a PCR-based method. *JAMA* 1991;265:472–7.

8. Hodžić D, Navratil R, Rališ R, Eljuga D. Infekcija vrata maternice papiloma virusom čovjeka (HPV) u Požeškoj regiji. *Gynaecol Perinatol* 2002;11:150–8.

9. Eppel W, Worda C, Fringo P, Ulm M et al. Human papillomavirus in the cervix and placenta. *Obstet Gynecol* 2000;96:337–41.

10. Kaufman RH, Adam E, Icenogle J, Lawson H et al. Relevance of human papillomavirus screening in management of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:87–92.

11. Grubišić G, Hodek B, Ivičević-Bakulić T, Vukosavić-Cimić B, Pirkić A. Važnost kolposkopije u traženju premalignih lezija vrata maternice. U: Eljuga D, Dražančić A. (ur.). *Prevenција i dijagnostika tumora ženskih spolnih organa*. Zagreb: Nakladni zavod Globus, 1998;131–7.

12. Goodman A. Role of routine human papillomavirus subtyping in cervical screening. *Current Opinion Obstet Gynecol* 2000;12:11–4.

13. Milojković M. Premaligne i maligne lezije u žena s kondilomima donjeg genitalnog trakta. *Gynaecol Perinatol* 1999;8:51–5.

14. Stellato G, Paavonen J. Vulvar and vaginal colposcopic pictures of human papillomavirus infection. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995;16:228–31.

15. Cecchini S, Grazzini G, Iossa A, Taddei GL et al. Subclinical vulvar papillomavirus infection. *J Reprod Med* 1991;36:143–6.

16. Sankaranarayanan R, Shyamalakumary B, Wesley R, Sreedevi Amma N et al. Visual inspection with acetic acid in the early detection of cervical cancer and precursors. *Int J Cancer* 1999;161–3.

17. Pajtlar M, Ovanin-Rakić A, Audy-Jurković S. Citodijagnostika vrata maternice. U: Eljuga D, Dražančić A (ur.). *Prevenција i dijagnostika tumora ženskih spolnih organa*. Zagreb: Nakladni zavod Globus, 1998;105–13.

18. Audy-Jurković S, Grgurević-Batinica A, Mahovlić V, Krivak I. Ginekološka citologija – vrat maternice. *Gynaecol Perinatol* 2003;12:1–9.

19. Moss TR. Cervical cytology and colposcopy in young patients attending genitourinary medicine clinics: invalid intrusion or preventive opportunity and definitive audit? *Cytopathology* 1999;10:2–7.

20. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobson Dyi B et al. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA* 2002;287:2372–81.

21. Petry KU, Bohmer G, Iftner T, Davies P et al. Factors associated with an increased risk of prevalent and incident grade III cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer among women with Papanicolaou tests classified as grades I or II cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:28–34.

22. Lonky NM, Sadeghi M, Tsadik GW, Petitti D. The clinical significance of the poor correlation of cervical dysplasia and cervical malignancy with referral cytologic results. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:560–6.

23. 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.

24. Villa LL, Bernard HU, Kast M, Hildesheim A et al. Past, present, and future of HPV research: highlights from the 19th International papillomavirus Conference HPV 2001. *Virus Research* 2002;89:163–73.

25. Ljubojević N, Babić S, Audy-Jurković S, Ovanin-Rakić A, Grubišić G, Jukić S. Dijagnostičko terapijski postupnik za pre-

maligne promjene vrata maternice. *Gynaecol Perinatol* 2001;10:85–9.

26. Milojković M, Pajtler M. Uloga kolposkopije u citološkim atipijama cerviksa u trudnoći. *Gynaecol Perinatol* 1998;7:113–6.

27. Dražančić A, Audy-Jurković S, Ljubojević N, Babić D. Preinvazivne promjene vrata maternice u proteklom stoljeću. *Gynaecol Perinatol* 2001;10:183–9.

28. Falls RK. Spontaneous resolution rate of grade 1 cervical intraepithelial neoplasia in a private practice population. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:278–82.

29. Liu K, Marshall J, Shaw HS, Dodge RK, Layfield LJ. Effects of chemotherapy and tamoxifen on cervical and vaginal smears in bone marrow transplant recipients. *Acta Cytol* 1999;43:1027–33.

30. Eljuga D, Rudan I. Pojavnost i prevencija raka vrata maternice. U: Eljuga D, Dražančić A. (ur.). *Prevencija i dijagnostika tumora ženskih spolnih organa*. Zagreb: Nakladni zavod Globus, 1998;50–8.

31. Ledger WJ, Jeremias J, Witkin SS. Testing for high-risk human papillomavirus types will become a standard of clinical care. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:860–5.

32. Blumenthal PD, Gaffikin L, Chirenje ZM, McGrath J et al. Adjunctive testing for cervical cancer in low resource settings with visual inspection HPV and the Pap smear. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;72:47–53.

33. Kaufman RH, Adam E. Is papillomavirus testing of value in clinical practice? *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1049–53.

34. Idestrom M, Milsom I, Andersson-Ellstrom A. Knowledge and attitudes about the Pap-smear screening program: a population-based study of women aged 20–59 years. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:962–7.

35. diClemente RJ. Development of programmes for enhancing sexual health. *Lancet* 2001;358:1828–9.

36. Sigurdsson K. Cervical cancer, Pap smear and HPV testing: an update of the role of organised Pap smear screening and HPV testing. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:467–77.

37. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA et al. Accuracy of the Papanicolaou Test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: A systemic review. *Ann Intern Med* 2000;132:810–19.

38. Blackledge D, Russell R. »HPV« effect in the female lower genital tract. A community study. *J Reprod Med* 1998;43:929–32.

39. Gaffikin L, Ahmed S, Chen YA, McGrath JM, Blumenthal PD. Risk factors as the basis for triage in low-resource cervical cancer screening programs. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;80:41–7.

40. Shafer MB, Tebb KP, Pantell RH, Wibbelsman CJ et al. Effect of a clinical practice improvement intervention on Chlamydial screening among adolescent girls. *JAMA* 2002;288:2846–52.

41. Prussia PR, Gay GH, Bruce A. Analysis of cervico-vaginal (Papanicolaou) smears, in girls 18 years and under. *West Indian Med J* 2002;51:37–9.

42. Adam E, Berkova Z, Daxnerova Z, Isenogle J et al. Papillomavirus detection: Demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:257–64.

43. Zahm DM, Nindl I, Greinke C, Hoyer H, Schneider A. Colposcopic appearance of cervical intraepithelial neoplasia is age dependent. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1298–304.

44. Wright TC, Cox JT, Massad IS et al. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002;287:2120–9.

45. Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Alamonos Y, Malamou-Mitsi V, Lolis E, Kitchener HC. Human papillomavirus testing and the outcome of treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2002;98:833–6.

Članak primljen: 24. 06. 2003.; prihvaćen: 22. 09. 2003.

Adresa autora: Dr. Anton Gojko Mladinov, Grizanska 7, 10 020 Zagreb