

Abnormalni citološki nalazi vrata maternice u adolescentica (Abnormal cervical cytologic findings in adolescents)

Jadranko Šegregur, Ivica Žerjal

Odjel za ženske bolesti i porodništvo Opće bolnice Virovitica

Sažetak

Cilj: Odrediti pojavnost i dinamiku abnormalnih citoloških nalaza vrata maternice u adolescentica i usporediti je s onom u žena odrasle dobi. Metode: Retrospektivno su istraženi citološki nalazi obrisa vrata maternice na Odjelu za citologiju Opće bolnice Virovitica u razdoblju 2003.-2007. godine. Ispitanice su prema životnoj dobi podijeljene u dvije skupine: 38 (3,7%) adolescentica (15-19 godina) i 985 (96,3%) žena odrasle dobi (≥ 20 godina). Rezultati: Pronađeno je 1748 (6,43%) abnormalnih citoloških nalaza vrata maternice u 1023 (4,75%) žena. U adolescentica je značajno manja učestalost abnormalnih citoloških nalaza (2,99% vs. 8,55%, $\chi^2=65,030$; $p=0,0001$) u odnosu na kontrolnu skupinu zrelih žena. U obje skupine je najveća učestalost nalaza CIN I. U skupini adolescentica je značajno veća učestalost CIN I nalaza u odnosu na kontrolnu skupinu žena (71,1% vs. 42,5%, $\chi^2=12,089$; $p=0,005$) i veća učestalost nepromijenjenog nalaza ili regresije abnormalnog citološkog nalaza, dok je u žena odrasle dobi bila veća učestalost progresije u viši tip abnormalnog citološkog nalaza bez statističke značajnosti ($p>0,05$). Zaključak: U svrhu zaštite reproduktivnog zdravlja adolescentica potrebno je programom citološkog probira kao sekundarne prevencije što ranije obuhvatiti spolno aktivne adolescentice, uvesti edukativne programe u završne razrede osnovnih škola radi podizanja znanja i razvijanja odgovornog spolnog ponašanja, a time i smanjenja rizika od svih spolno prenosivih bolesti pa i HPV infekcije i njezinih posljedica te provesti imunizaciju protiv HPV, kao primarnu prevenciju infekcije u dobnoj skupini djevojčica između 10 i 13 godina.

Ključne riječi: abnormalni citološki nalaz vrata maternice, adolescentice

Abstract

Aim: To determine and comparison the prevalence and dynamics of abnormal cervical cytologic findings in adolescents and other age groups. Methods: A retrospective study based on the original database made at Cytology Department of the Virovitica County Hospital, was performed. The source of data were cervical smears taken from women referred for a check-up or with vaginal itching/discharge in a 5-year period (2003-2007). Analyses were performed using age stratification and cytologic results. Results: According to the age, 38 patients (3.7%) were adolescents (15-19 years old) and 985 (96.3%) were aged 20 or older. In 1023 (4.75%) were found 1748 (6.43%) abnormal cervical cytologic findings. Overall prevalence of abnormal cytologic findings in 2.99% adolescents was significantly lower as compared to in 8.55% control adults group ($\chi^2=65,030$; $p=0,0001$). The prevalence of CIN I in adolescents was 71.1% as compared to 42.5% in adults ($\chi^2=12,089$; $p=0,005$). Presence and development of progression into a high grade squamous intraepithelial lesion was frequently observed in older women, but not significantly ($p>0,05$). Conclusion: Effective, developmentally appropriate educational protocols about HPV and other most common sexually transmitted viruses and Pap tests are important in clinical settings as cervical cancer screening. Routine testing for this population is recommended as well as implementation of school based sexual health education because of their risk-taking sexual behavior. Education about HPV may also prevent adverse psychosocial responses and promote healthy sexual and Pap screening behaviors in adolescents with abnormal HPV or Pap test results. Prophylactic HPV vaccination of females has been suggested at 10-13 years and represents an exciting means of protection against HPV related malignancy.

Key words: abnormal cervical cytologic finding, adolescents

Uvod

Razdoblje intenzivnog psihosomatskog rasta i razvoja prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije je adolescencija, a traje od 10. do 19. godine života.(1) Genitalna infekcija humanim papiloma virusom (HPV) jedna je od najčešćih spolno prenosivih bolesti s velikom učestalošću u spolno aktivnih adolescentica i mladih žena.(2) Poznata je povezanost HPV infekcije i raka vrata maternice, kao i više od 100 tipova HPV, od kojih je 15 klasificirano u skupinu HPV visokog rizika (tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82), 3 moguće visokog rizika (tip 26, 53, 66) i 12 niskog rizika (tip 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108). (3)

pozitivnim citološkim nalazom vrata maternice smatra se nalaz bilo kojeg stupnja citološki abnormalnih skvamoznih (pločastih) i glandularnih (cilindričnih) stanica ili drugih malignih neoplazmi. Drugi ne-neoplastični nalazi imaju značenje reaktivnih i upalnih promjena. Suradnjom tri centra ginekološke citologije u Zagrebu,

Osijeku i Rijeci, stvorena je jedinstvena klasifikacija citoloških nalaza vrata maternice „Zagreb 2002“ (modifikacija „Bethesda“ klasifikacije-TBS), koja se danas primjenjuje u svim citološkim laboratorijima u Hrvatskoj na standardiziranom obrascu koji sadrži uputnicu i citološki nalaz.(4) Nacionalni program primarne prevencije raka maternice obuhvaća pravodobno i kontinuirano zdravstveno prosvjeđivanje prije početka spolnog života, dok je sekundarna prevencija pronalaženje bolesti u ranom stadiju razvoja što nam omogućuje citodijagnostika vrata maternice, kao metoda probira.(5) U Hrvatskoj ne postoji nacionalni program probira, već samo prijedlog o početku citološkog probira od 15. godine života i trogodišnjem razmaku između probira.(6) S obzirom na povezanost rizičnog spolnog ponašanja i pojavu abnormalnih citoloških nalaza u adolescentica važni su rani i redoviti ginekološki i citološki pregledi, te uvođenje edukativnih programa u završne razrede osnovnih škola radi podizanja znanja i razvijanja odgovornog spolnog ponašanja.(7)

Cilj rada bio je odrediti pojavnost abnormalnih citoloških nalaza vrata maternice u adolescentica i usporediti je s onom u žena odrasle dobi.

Ispitanice i metode

Retrospektivnim su istraživanjem u razdoblju 2003.-2007. godine praćeni nalazi citoloških obris vrata maternice iz citoloških kartona Odjela za citologiju Opće bolnice Virovitica. Promatrana je pojavnost i dinamika abnormalnih citoloških nalaza vrata maternice u ispitanica adolescentne i odrasle dobi.

Analiza uzetih citoloških obris vrata maternice učinjena je metodom po Papanicolaou, očitana od strane educiranog citoskrinera, a konačnu citološku dijagnozu postavio je citolog u skladu s klasifikacijom citoloških nalaza „Zagreb 2002.“

U statističkoj analizi korišten je χ^2 test i analiza varijanci (ANOVA) programskog paketa SPSS software, uz razinu signifikantnosti $p < 0,05$.

Rezultati

Na Odjelu za citologiju Opće bolnice Virovitica analizirano je u razdoblju 2003.-2007. godine 27200 citoloških obris vrata maternice, populacije 21551 žene s područja grada Virovitice i općina Pitomača, Špišić Bukovica, Lukač, Gradina i Suhopolje (prema popisu stanovništva iz 2001. godine 53,64% od 40180 žena starijih od 15 godina Virovitičko-podravske županije). U istom razdoblju pronađeno je 1748 (6,43%) abnormalnih citoloških nalaza vrata maternice, od ukupnog broja uzetih citoloških obris, u 1023 (4,75%) žene.

Ispitanice s abnormalnim citološkim nalazom vrata maternice su prema životnoj dobi podijeljene u dvije skupine: 38 (3,7%) adolescentica (15-19 godina) i 985 (96,3%) žena odrasle dobi (≥ 20 godina). Srednja životna dob adolescentica bila je $18,53 \pm 0,86$ godina, a žena odrasle dobi $37,22 \pm 12,39$ godina. Najmlađa ispitanica imala je 16 godina, a najstarija 83 godine.

U tablici 1. prikazana je istražena populacija, broj abnormalnih citoloških nalaza i broj ispitanica s abnormalnim citološkim nalazima među adolescenticama i odraslim ženama.

Tablica 1. Abnormalni citološki obris vrata maternice u skupinama
Table 1. Abnormal Pap smears in groups

Dobne skupine Age groups	Populacija žena Population of women n(%)	Broj abnormalnih nalaza - Number of abnormal Pap smears n(%)	Broj žena s abnormalnim nalazom Number of women with abnormal Pap smears n(%)
15-19 godina-year	1704 (7,9)	51 (2,99)	38 (2,23)
≥ 20 godina-year	19847 (92,1)	1697 (8,55)*	985 (4,96)**
Ukupno - Total	21551 (100)	1748 (8,11)	1023 (4,75)

* $\chi^2=65,030$; $p=0,0001$, ** $\chi^2=25,922$; $p=0,0001$

U populaciji adolescentica značajno je manja učestalost abnormalnih citoloških nalaza (2,99% vs. 8,55%, $\chi^2=65,030$; $p=0,0001$), i njihov manji broj (2,23% vs. 4,96%, $\chi^2=25,922$; $p=0,0001$) u odnosu na kontrolnu skupinu zrelih žena (tablica 1.).

U tablici 2. prikazana je raspodjela pojedinih tipova abnormalnih citoloških nalaza vrata maternice.

Tablica 2. Raspodjela pojedinih tipova abnormalnih citoloških nalaza vrata maternice
Table 2. Distribution of certain types abnormal pap findings

Dobne skupine Age groups	Tipovi abnormalnih citoloških nalaza Types abnormal pap findings n (%)								
	CIN I	CIN II	CIN III	CIS	Carcinoma planoelulare	Adeno carcinoma	ASC	AGC	Ukupno Total
15-19 godina-year	27 (71,1)*	1 (2,6)	1 (2,6)	0	0	0	9 (23,7)	0	38 (3,7)
≥20 godina-year	419 (42,5)	101 (10,3)	66 (6,7)	18 (1,8)	8 (0,8)	5 (0,5)	330 (33,5)	38 (3,9)	985 (96,3)

* $\chi^2=12,098$; $p=0,005$

(CIN - Cervical intraepithelial neoplasia, CIS - Carcinoma in situ, ASC - Atypical squamous cells, AGC - Atypical glandular cells)

U obje skupine najveća je učestalost nalaza CIN I. U skupini adolescentica značajno je veća učestalost CIN I nalaza u odnosu na kontrolnu skupinu žena (71,1% vs. 42,5%, $\chi^2=12,089$; $p=0,005$).

U 226 ispitanica s abnormalnim citološkim nalazom obrisi vrata maternice su tijekom istraženog petogodišnjeg razdoblja uzimani dva i više puta. Prateći dinamiku razvoja abnormalnih citoloških nalaza u ispitanica s ponovljenim citološkim obrisom, uočena je u 83 (36,73%) ispitanica progresija u viši tip abnormalnog citološkog nalaza, u 124 (54,86%) abnormalni nalaz bez promjene i regresija u niži tip u 19 (8,41%) ispitanica. Njihova dinamika je prema skupinama prikazana u tablici 3.

Tablica 3. Dinamika abnormalnih citoloških nalaza
Table 3. Dynamics of abnormal pap findings

Dobne skupine Age groups	Abnormalni citološki nalaz - Abnormal pap finding n (%)			
	Nepromijenjen Unchanged	Progresija Progression	Regresija Regression	Ukupno Total
15-19 godina-year	6 (75,0)	1 (12,5)	1 (12,5)	8 (3,5)
≥20 godina-year	118 (54,1)	82 (37,6)	18 (8,3)	218 (96,5)
Ukupno - Total	124 (54,86%)	83 (36,73%)	19 (8,41%)	226 (100)

U adolescentica je bila veća učestalost nepromijenjenog nalaza ili regresije abnormalnog nalaza, dok je u žena odrasle dobi bila veća učestalost progresije u viši tip abnormalnog citološkog nalaza. Razlike u dinamici razvoja nalaza među istraženim skupinama nisu bile statistički značajne ($p>0,05$).

Rasprava

U istraženom razdoblju nije bilo značajnije razlike u broju uzetih citoloških obrisa vrata maternice prosječno godišnje, dok je značajno porastao postotak abnormalnih citoloških nalaza (2,74% na 9,80%), kao i postotak žena s abnormalnim citološkim nalazom (0,57% na 2,02%) od ukupnog broja žena, tijekom istraženih godina. Pojavnost invazivnog raka vrata maternice u Hrvatskoj se neprekidno smanjuje, dok je pojava preinvazivnih promjena u znatnom porastu. (8) Prema podacima za 2003. godinu probirom je obuhvaćeno 38,77% populacije žena i otkriveno 9,7% abnormalnih citoloških nalaza vrata maternice. (9) Učestalost HPV i abnormalnih citoloških nalaza je i u mladih žena u posljednje vrijeme u porastu. U spolno aktivnih žena u dobi od 15-20 godina nađeni su abnormalni nalazi povezani s HPV infekcijom u 28,2% slučajeva, CIN I u 29,5%, CIN II u 23,1% i CIN III u 3,8%, što potvrđuje potrebu uzimanja citoloških obrisa spolno aktivnim adolescenticama. (10)

U našoj populaciji adolescentica bila je učestalost abnormalnih citoloških nalaza (2,99%) značajno manja od one u populaciji zrelih žena (8,55%). U obje je skupine bila najveća učestalost nalaza CIN I. U skupini adolescentica značajno je veća učestalost CIN I nalaza u odnosu na kontrolnu skupinu žena (71,1% vs. 42,5%), dok su otkrivene svega jedna adolescentica sa CIN II i jedna sa CIN III. Teže promjene u adolescentica u vidu početnog ili invazivnog karcinoma nismo našli, što tumačimo i kratkim razdobljem praćenja ispitanica. Podatci o HPV tipizaciji u ispitanica nisu nađeni.

Zagrebački autori nalaze u skupini adolescentica u dobi 15-19 godina 18,3% cervikalnih displazija (CIN I 83,8%, CIN II 13,5%, CIN III 2,7%), kao i povezanost težine displazije s ranijim stupanjem u prve spolne odnose i s većim brojem partnera. U analiziranim citološkim razmazima adolescentica s displazijom nađen je u 56% HPV, a njih 87% nije koristilo prezervativ. (7) Raniji podatci govore da u Hrvatskoj gotovo 15% djevojaka započinje spolnim iskustvom s 14-16 godina, a većina adolescentica ne koristi nikakvu metodu kontracepcije. (11) Učestalost HPV infekcije je visoka s prevladavajućim HPV genotipovima visokog rizika (tip 16, 18), a HPV tipizacija

se preporuča kod starijih od 30 godina, zbog velike učestalosti HPV infekcije u mlađim dobnim skupinama.(12) Autori iz Atlante našli su pozitivan HPV u 64% adolescentica prosječne dobi 16,1 godinu, od čega je u 77% bio HPV visokog rizika. U njih 20,9% je citološki nalaz vrata maternice bio ASCUS, a u 17,0% skvamozna intraepitelna lezija niskog ili visokog stupnja značajno povezana s HPV.(13)

Smatra se da HPV infekcija u adolescentica i mlađih žena nije dugotrajna i kod lakšeg stupnja abnormalnog citološkog nalaza spontano regresira. Autori nalaze s vremenskim trajanjem HPV infekcije pad njezine incidencije u istoj skupini, ali i porast s mlađom dobi, većim brojem partnera i većim brojem spolnih odnosa. Prosječno trajanje infekcije je 7-10 mjeseci, 70% žena nakon godine dana više nije inficirano, dok u svega 9% infekcija traje duže od dvije godine. Rizični faktori za perzistirajuću HPV infekciju su starija životna dob, infekcija s više tipova HPV i tipova HPV visoka rizika (tip 16, 18).(14) Slične rezultate iznosi Sellors i sur. s najvećom učestalošću HPV infekcije od 25,0% kod dobne skupine 15-19 godina.(15) HPV tipovi 16 i 18 su opasniji od ostalih visoko rizičnih HPV i uzrok su približno 70% karcinoma vrata maternice.(16)

U ispitanica s ponovljenim citološkim obrisom, u njih 36,73% došlo je do progresije u viši tip abnormalnog citološkog nalaza, u 8,41% do regresije u niži tip, a u 54,86% ispitanica abnormalni nalaz bio je nepromijenjen. U adolescentica je bila veća učestalost nepromijenjenog nalaza ili regresije abnormalnog nalaza, dok je u žena odrasle dobi bila veća učestalost progresije u viši tip abnormalnog citološkog nalaza. Razlike u dinamici razvoja nalaza među istraženim skupinama nisu bile statistički značajne.

Abnormalni citološki nalazi vrata maternice su premaligne lezije koje povremeno perzistiraju, regresiraju u normalan nalaz ili lakšu atipiju ili progrediraju u teži stupanj atipije ili invazivni karcinom, dok promjene koreliraju sa stupnjem abnormalnog nalaza. Kod CIN I nalaza mogućnost regresije je 60%, perzistencije 30%, progresije 10% i invazije 1%, približno za CIN II 40%, 40%, 20% i 5%, odnosno za CIN III mogućnost regresije u 33% i progresije u invaziju više od 12%.(17)

Mladinovi preporuča vulvoskopiju u dijagnostici subkliničkih infekcija HPV, osobito u adolescentica koje nerado dolaze na ginekološki pregled, a pogotovo na kontrolne preglede.(18)

U primarnu prevenciju raka vrata maternice spada imunizacija protiv HPV infekcije, posebno tipovima 16 i 18 koji izazivaju 70% svih skvamoznih intraepitelijalnih lezija i rak vrata maternice. Kvadrivalentno cjepivo daje dobar imunološki odgovor u mladih žena (16-26 godina) i ženskih i muških adolescenata (9-15 godina), inducirajući visok i postojan titar antitijela.(19) Preporuka je provođenje rutinskih programa imunizacije, odnosno cijepljenja u dobnoj skupini djevojčica između 10 i 13 godina, kada je velika vjerojatnost da su one HPV negativne. Cijepljenje kao primarna prevencija je vrlo obećavajuće, ali svakako treba nastaviti programe citološkog probira kao sekundarne prevencije i ne zaboraviti da razumno spolno ponašanje smanjuje rizik od svih spolno prenosivih bolesti pa i HPV infekcije te svih njezinih posljedica.(20)

Zaštita reproduktivnog zdravlja adolescenata je jedna od prioritetnih zadataka zdravstvene zaštite mladeži, ne samo zbog prava adolescenata na reproduktivno zdravlje, nego i zbog očuvanja plodnosti ukupnog stanovništva i mogućnosti njegova obnavljanja. Nužno je obuhvatiti adolescente oba spola, spolno aktivne treba što ranije, nakon prvih spolnih iskustava, uključiti u zdravstvenu skrb (adolescentice u ginekološku zaštitu).(21)

Literatura

1. Adolescent Health Committee, Canadian Paediatric Society, Age limits and adolescents. *Paediatr Child Health* 2003;8(9):577.
2. Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. *CMAJ*. 2003;168(4):421-5.
3. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S i sur. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(6):518-27.
4. Ovanin-Rakić A, Pajtler M, Stanković T, Audy-Jurković S, Ljubojević N, Grubišić G, Kuvačić I. Klasifikacija citoloških nalaza vrata maternice "Zagreb 2002.". Modifikacija klasifikacija "Zagreb 1990" i "NCL Bethesda system 2001". *Gynaecol Perinatol* 2003;12(4): 148-53.
5. Audy-Jurković S, Grgurević-Batinica A, Mahovlić V, Krivak I. Ginekološka citologija vrata maternice. *Gynaecol Perinatol* 2003;12:1-9.
6. 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. *Prevencija i dijagnostika tumora ženskih spolnih organa*. Nakladni zavod Globus; Zagreb 1998:13-49.
7. Šikanić-Dugić N, Pavelić-Turudić T, Hiršl-Hećej V, Kani D. Spolno ponašanje i cervikalne neoplazije u adolescentica. Sažetak. *Gynaecol Perinatol* 2001;10(suppl.1):134.
8. Šerman A, Eljuga D, Strnad M, Chylak V. Pojavnost i mortalitet od raka vrata maternice u Hrvatskoj: Prijedlog primarne i sekundarne prevencije, *Gynaecol Perinatol* 2001;10:40-3.
9. Rodin U, Erceg M, Kuzman M. Zdravstveno stanje i zdravstvena zaštita u Ljetopisu HZJZ za 2003. Hrvatski zavod za javno zdravstvo 2005;vol 1.
10. Diakomanolis E, Elsheikh A, Voulgaris Z, Rodolakis A, Vlachos G, Michalas S. Cervical intraepithelial neoplasia in the young female. Diagnosis and management. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;22(3):236-7.
11. Grujić-Koračin J, Džepina M, Beluhan A. Spolno ponašanje hrvatske mladeži i njen odnos prema kontracepciji. *Gynaecol Perinatol* 1993;3:147-150.
12. Grahovac B, Šimat M, Krašević M. Humani papiloma virus i karcinom cerviksa-imunopatogeneza i molekularna dijagnostika, *Medix* 2005;58:67-71.
13. Tarkowski TA, Koumans EH, Sawyer M, Pierce A, Black CM, Papp JR, Markowitz L, Unger ER. Epidemiology of

- human papillomavirus infection and abnormal cytologic test results in an urban adolescent population. *J Infect Dis.* 2004;189(1):46-50.
14. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;7(338):423-8.
15. Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. *CMAJ.* 2003;168(4):421-5.
16. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT i sur. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *JNCI* 2005;97(14):1072-1079.
17. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol.* 1993;12(2):186-92.
18. Mladinov AG. Dijagnostika subkliničke infekcije humanim papillomavirusom. *Gynaecol Perinatol* 2003;12(4):174-179.
19. Asif MA, Perry MS, Perry MC. Human papillomavirus quadrivalent (types 6,11,16,18) recombinant vaccine (Gardasil®). *Drugs* 2006;66 (9):1263-71.
20. Matijević R. Cijepljenje kao primarna prevencija infekcije humanim papilomavirusom. *Gynaecol Perinatol* 2007;16(3):109-114.
21. Džepina M, Čavlek T. Spolno zdravlje. *HČJZ* 2006;2,8.