

Kirurško liječenje preinvazivnih lezija vrata maternice

Novko, Antun

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:927576>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-18**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Antun Novko

**Kirurško liječenje preinvazivnih lezija vrata
maternice**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad je izrađen na Klinici za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Mate Pavića, dr. med. i predan na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

Popis kratica:

AGC-FN - atipične glandularne stanice – vjerojatno neoplastična lezija (eng. *atypical glandular cells - favor neoplasia*)

AGC-NOS - atipične glandularne stanice – nespecificirane (eng. *atypical glandular cells - not otherwise specified*)

AIS – adenokarcinom *in situ*

ASCCP - Američko društvo za kolposkopiju i cervikalnu patologiju (eng. *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology*)

ASC - - atipične skvamozne stanice (eng. *atypical squamous cells*)

ASC-H - atipične skvamozne stanice ne može se isključiti skvamozna intraepitelna lezija visokog stupnja (eng. *atypical squamous cells cannot exclude a high-grade lesion*)

ASC-US - atipične skvamozne stanice neodređenog značaja (eng. *atypical squamous cells of undetermined significance*)

CDC - Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (eng. *Centers for Disease Control and Prevention*)

CIN1,2,3 – cervikalna intraepitelna neoplazija 1,2,3

CIS – karcinom *in situ*

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

ECC – endocervikalna kiretaža (eng. *endocervical curettage*)

FDA - Američka Agencija za hranu i lijekove (eng. *Food and Drug Administration*)

HDGO - Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju

HPV – humani papilomavirus

HSIL - skvamozna intraepitelna lezija visokog stupnja

IFCPC - Međunarodna federacija za cervikalnu patologiju i kolposkopiju (eng. *International federation of cervical pathology and colposcopy*)

IUD – intrauterini uložak (eng. *intrauterine device*)

LEEP – eng. *Loop electrosurgical excision procedure*

LLETZ – eng. *Large loop excision of the transformation zone*

LSIL - skvamozna intraepitelna lezija niskog stupnja

LSIL-H - skvamozna intraepitelna lezija niskog stupnja, ne može se isključiti visoki stupanj

NILM – negativan nalaz na intraepitelnu ili invazivnu promjenu (eng. *negative for intraepithelial lesions or malignancy*)

NPP – Nacionalni preventivni program

PCR - lančana reakcija polimerazom (eng. *polymerase chain reaction*)

pRb – retinoblastomski protein

SIL - skvamozna intraepitelna lezija

Sadržaj

Sažetak:.....	
Summary:	
1. Uvod	1
2. Anatomija i histologija vrata maternice	2
3. Epidemiologija	4
4. Humani papilomavirus.....	8
5. Prevencija	10
6. Dijagnostika	11
6.1. Testiranje na HPV	11
6.2. PAPA test.....	12
6.2.1. Bethesda sustav	13
6.3. Kolposkopija	19
6.4. Biopsija i patohistološka dijagnoza	22
7. Liječenje	24
7.1. Kriokirurgija	26
7.2. CO2 laser ablacija	27
7.3. <i>Large loop excision of the transformation zone</i> (LLETZ).....	28
7.4. Konizacija hladnim nožem	31
7.5. Laser konizacija.....	33
7.6. Histerektomija.....	34
8. Zaključak.....	35
Zahvale	37
Literatura.....	38
Životopis	47

Sažetak:

Kirurško liječenje preinvazivnih lezija vrata maternice

Student: Antun Novko

Preinvazivne lezije vrata maternice su novotvorine uglavnom pločastog epitela koje nastaju u transformacijskoj zoni vrata maternice i mogu progredirati u invazivni karcinom te predstavljaju sve veći globalni problem. Težina lezije određuje se citološki prema Bethesda sustavu ili prema udjelu epitela s abnormalnim stanicama. Dije se na intraepitelne lezije niskog stupnja i visokog stupnja. Kod većine mladih žena, posebno onih mlađih od 25 godina, lezije često spontano regresiraju, što je ključno za donošenje odluka o liječenju. Humani papilomavirus (HPV) je glavni čimbenik rizika za nastanak preinvazivnih lezija. Iako je prisutnost HPV-a nužna za razvoj lezije, nije dovoljna sama po sebi; drugi čimbenici uključuju imunokompromitiranost, vaginalnu disbiozu, pušenje, infekciju *Chlamydia trachomatis*, ranu seksualnu aktivnost, veći broj partnera, niži socioekonomski status i mnoge druge. Primarna prevencija uključuje cijepljenje koje je u nekim zemljama obavezno, dok se sekundarna prevencija provodi probirima kao što su PAPA test i HPV testiranje. Liječenje preinvazivnih lezija ovisi o raznim čimbenicima, uključujući dob pacijentice, paritet, veličinu i stupanj lezije te prethodno liječenje. Lezije niskog stupnja se ne liječe zbog visokog postotka samoizlječenja. Liječenje može uključivati ablacijske metode poput kriokirurgije i laserske ablacije, koje su brze i imaju nisku stopu morbiditeta, ali i veći broj recidiva te ekscizijske metode kao što su LLETZ, laser konizacija i konizacija hladnim nožem. Ekscizijskim metodama se može dobiti tkivo za analizu. Među ekscizijskim metodama, LLETZ pruža jednostavnost i nižu cijenu postupka uz isti broj komplikacija. Histerektomija se preporučuje ženama koje su završile s rađanjem i imaju patohistološku dijagnozu AIS na uzorku dobivenom dijagnostičkim ekscizijskim postupkom te je prihvatljiva ako ponovni dijagnostički postupak nije izvediv.

Ključne riječi: cervikalne intraepitelne neoplazije, liječenje, kirurško liječenje, CIN

Summary:

Surgical treatment of preinvasive cervical lesions

Student: Antun Novko

Preinvasive cervical lesions are primarily neoplasms of the squamous epithelium that arise in the transformation zone of the cervix and can progress to invasive carcinoma. They represent an increasing global problem. The severity of the lesion is determined cytologically according to the Bethesda system or by the proportion of epithelium containing abnormal cells. They are classified as low-grade and high-grade intraepithelial lesions. In most young women, especially those under 25, these lesions often regress spontaneously, which is crucial when making treatment decisions. Human papillomavirus (HPV) is the main risk factor for the development of preinvasive lesions. Although the presence of HPV is necessary for the development of lesions, it is not sufficient on its own; other factors include immunodeficiency, vaginal dysbiosis, smoking, Chlamydia trachomatis infection, early sexual activity, multiple sexual partners, lower socioeconomic status and others. Primary prevention includes vaccination, which is mandatory in some countries, while secondary prevention involves screening methods such as Pap tests and HPV testing. The treatment of preinvasive lesions depends on various factors, including the patient's age, parity, lesion size and grade, and previous treatments. Low-grade lesions are not treated due to the high rate of spontaneous regression. Treatment can involve ablative methods such as cryosurgery and laser ablation, which are quick and have low morbidity but higher recurrence rates, and excisional methods such as LLETZ, laser conization, and cold knife conization. Excisional methods provide tissue for analysis. Among excisional methods, LLETZ offers simplicity and lower cost with the same complication rate. A hysterectomy is recommended for women who have completed childbearing and have a pathohistological diagnosis of AIS on a sample obtained through a diagnostic excisional procedure. It is also considered acceptable if a repeat diagnostic procedure is not feasible.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia, treatment, surgical treatment, CIN

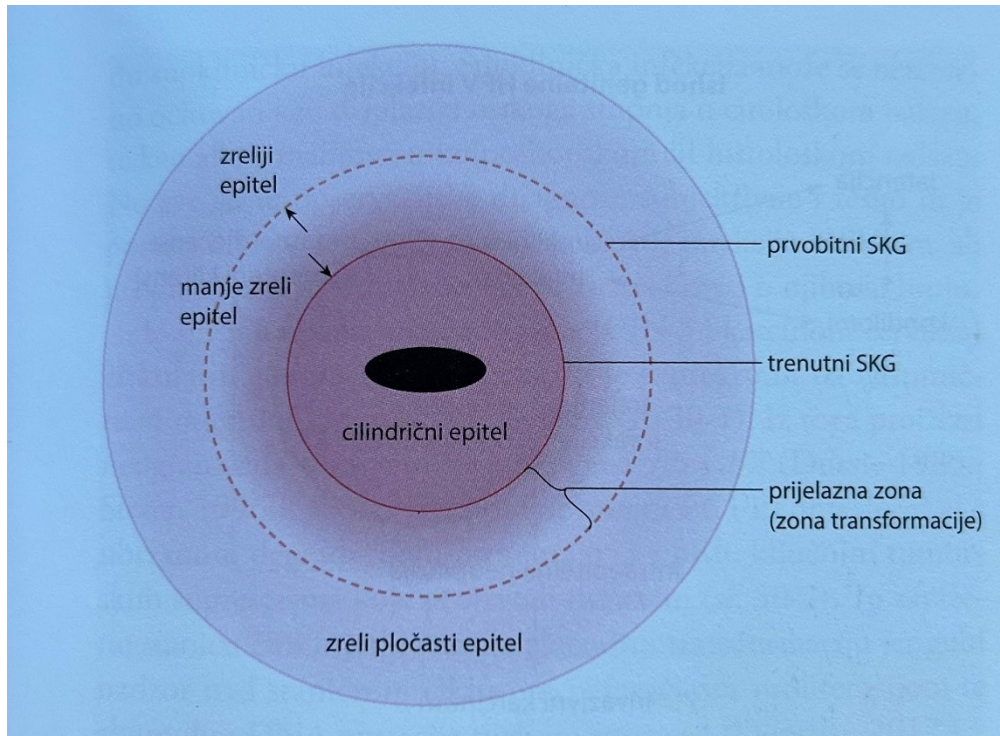
1. Uvod

Preinvazivne lezije vrata maternice su abnormalne promjene u stanicama vrata maternice koje imaju potencijal da se razviju u invazivni rak ako se ne liječe. Mogu biti pločastog porijekla te se onda nazivaju CIN ili SIL, a mogu biti i žljezdanog porijekla kao što je u slučaju *adenocarcinoma in situ*. Ove lezije nastaju zbog dugotrajne infekcije visokorizičnim tipovima humanog papilomavirusa (HPV) (1). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije od raka vrata maternice u svijetu je 2022. godine oboljelo 16,9 na 100 000 žena tj. 662 301 žena, a umrlo je 8,9 na 100.000 tj. 348 874 žene što ga čini četvrtim najčešćim karcinomom kod žena. Incidencija i mortalitet su u zadnjih 30 godina značajno pali (2). U Hrvatskoj je prema najnovijim podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo od raka vrata maternice oboljelo 13,33 na 100.000 žena, a umrlo 6,1 na 100 000. Od CIS-a je oboljelo 28,4 na 100.000 žena (3). Razlog padajućem trendu karcinoma je uvođenje masovnih programa probira baziranih na citologiji i, u novije vrijeme, testiranju na tipove HPV-a povezane s rakom (4). Također 2006. godine proizvedeno je prvo cjepivo protiv visokorizičnih tipova HPV-a koje je postalo najznačajnija primarna prevencija bolesti (5).

Unatoč tome, preinvazivne lezije su u porastu (6) te je cilj ovog rada pregled načina liječenja preinvazivnih lezija vrata maternice s naglaskom na kirurško liječenje. Prije pojave kolposkopije preinvazivne lezije liječile su se konizacijom i histerektomijom. Razvitkom kolposkopije te novim spoznajama prirodnog tijeka lezija i HPV infekcije prihvaćeni su konzervativni pristup u obliku praćenja te manje radikalni i minimalno invazivni tretmani poput kriokirurgije i laser ablacije. Tijekom 1990-ih elektrokirurški postupak LLETZ ili ekscizija transformacijske zone (eng. *large loop excision of the transformation zone*) postaje široko rasprostranjen, s time da ablacija i histerektomija još uvijek imaju mjesto u liječenju preinvazivnih lezija vrata maternice (4).

2. Anatomija i histologija vrata maternice

Vrat maternice sastoji se od endocerviksa, koji čini cervikalni kanal, i od ektocerviksa, koji se otvara prema rodnici i čini vanjski dio vrata maternice. Endocerviks je obložen cilindričnim epitelom koji proizvodi sluz, a ektocerviks pločastim epitelom. Granica između ta dva epitela naziva se skvamokolumnarna granica i može se vidjeti golim okom jer je višeslojni pločasti epitel svijetlo ružičast, a jednoredan cilindrični epitel crvenkast zbog prosijavanja krvnih žila iz strome. Ranije u životu granica se nalazi blizu vanjskog ušća cervikalnog kanala. Kasnije u pubertetu dolazi do zamjene cilindričnog epitela pločastim epitelom pod utjecajem kiselog pH rodnice zbog povećanog broja laktobacila koji proizvode mliječnu kiselinu. Ta promjena naziva se pločasta metaplazija i fiziološki je proces te dovodi do nove skvamokolumnarne granice koja je tijekom života sve bliža ušću cervikalnog kanala, a u postmenopauzi više nije vidljiva. Između te dvije skvamokolumnarne granice nalazi se transformacijska zona koja sadrži manje zreli pločasti epitel nastao metaplazijom. Upravo je transformacijska zona najčešće sjelo cervikalnih intraepitelnih neoplazija (1,7). Stanice u transformacijskoj zoni nastaju iz nediferenciranih stanica koje se nazivaju rezervne stanice. Jedno mišljenje je da su te stanice matične stanice koje na signale susjednih epitelnih stanica i dermisa reagiraju drugačije od konvencionalnih epitelnih matičnih stanica, te ne uspijevaju pravilno regulirati ekspresiju HPV gena, zbog čega dolazi do akumulacije genetskih grešaka i u konačnici do karcinoma (8,9).



Slika 1. Shematski prikaz relevantnih obilježja vrata maternice i skvamokolumarne granice (Preuzeto i prilagođeno iz reference 7) Prema: Wiliamsova ginekologija (2021), str. 263.



Slika 2. Varijabilnost položaja skvamokolumarne granice. A. SKG nalazi se na ektocerviksu te je potpuno vidljiva. B. SKG je unutar endocervikalnog kanala te nije vidljiva (Preuzeto i prilagođeno iz reference 7) Prema: Wiliamsova ginekologija (2021), str. 262.

3. Epidemiologija

Blaži stupnjevi preinvazivnih lezija vrata maternice od *carcinoma in situ* uglavnom se ne prijavljuju u nacionalne registre za rak, tako da podaci učestalosti LSIL-a i HSIL-a dolaze samo iz ciljanih studija (1). Incidencija cervikalnih intraepitelnih neoplazija uvelike se razlikuje među zemljama. Kreće se između 4 novooboljelih na 1000 žena i 88 novooboljelih na 1000 žena (10-12). CIN1 i CIN2 najviše su zastupljeni kod žena u dobi od 25. do 29. godine, dok je CIN3 u dobi od 30. do 34. godine (7,12). Najviše slučajeva čine lezije niskog stupnja (7,11,12). U posljednjih 20 godina cervikalne intraepitelne lezije su u porastu (6).

Prirodni tijek preinvazivnih lezija je bitan faktor za određivanje probira, dijagnostike i liječenja. Lezije mogu regredirati, perzistirati ili progredirati. CIN1 smatra se simptomom akutne infekcije HPV-om i uglavnom regredira za nekoliko godina (7). Tako samo oko 11% CIN1 progredira u CIN3, a samo 1% u invazivni karcinom, dok oko 32% perzistira i oko 57% regredira u negativan nalaz. CIN2 pokazuje manju stopu regresije od CIN1 s oko 43% slučajeva regresije u niži stupanj ili negativan nalaz, stopa perzistencije je oko 35%, a progredira u viši stupanj u oko 22% slučajeva te u invazivni karcinom u 5% slučajeva (13). Kod mladih žena CIN2 regredira u oko 60% slučajeva unutar 2 godine, što treba uzeti u obzir kod planiranja liječenja (14). CIN3 progredira u invazivni karcinom u 12% slučajeva, a regredira u oko 32% slučajeva i perzistira u oko 56% slučajeva. Prema tim podacima vjerojatnost preinvazivne lezije da progredira u invazivni karcinom raste sa stupnjem lezije, ali isto tako značajan udio lezija visokog stupnja regredira te tu činjenicu treba imati na umu pogotovo kod liječenja posebnih skupina kao što su mlađe žene u reproduktivnoj dobi i trudnice (13).

Tablica 1. Prirodni tijek cervikalnih intraepitelnih neoplazija (Preuzeto i prilagođeno iz reference 13) Prema: Ostör (1993)

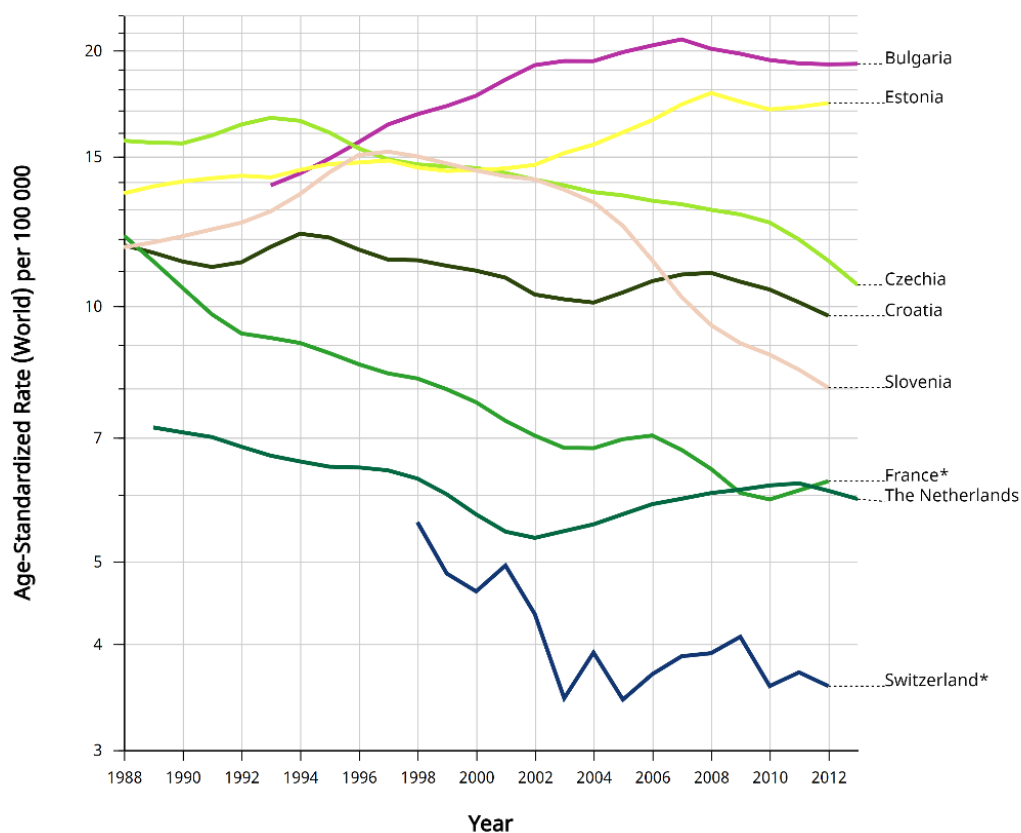
	Regresija	Perzistencija	Progresija u CIN3	Progresija do invazije
CIN1	57%	32%	11%	1%
CIN2	43%	35%	22%	5%
CIN3	32%	56%	-	12%

Od raka vrata maternice u svijetu je 2022. godine oboljelo 16,9 na 100 000 žena, a umrlo je 8,9 na 100 000. Incidencija i mortalitet su u zadnjih 30 godina pali za 30% (2). U Hrvatskoj je prema najnovijim podacima od raka vrata maternice oboljelo 13,33 na 100.000 žena, a umrlo 6,1 na 100 000. Od CIS-a je oboljelo 28,4 na 100 000 žena (3).

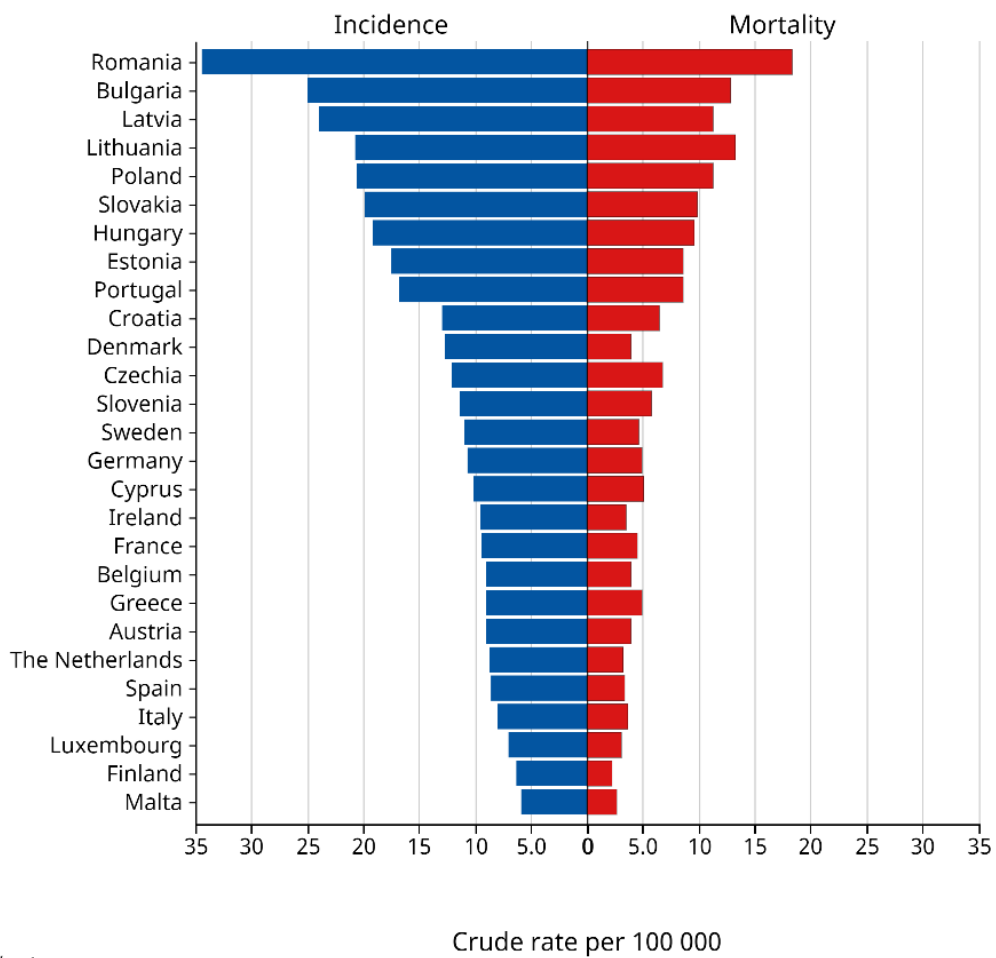
Uz preinvazivne lezije pločastih stanica, postoje i preinvazivne lezije žljezdanih stanica koje su nastale iz cervikalnog cilindričnog epitela koji ne pokazuje analogni neoplastični spektar zato što ima samo jedan sloj stanica. Zbog toga su histološke abnormalnosti ograničene na adenokarcinom *in situ* (AIS) ili adenokarcinom (7). Učestalost cervikalnog AIS-a povećala se tijekom proteklih nekoliko desetljeća, posebno među osobama u dobi od 30 do 40 godina. Prosječna dob pri dijagnozi je 35–37 godina, a trenutna stopa incidencije iznosi oko 6,6 na 100.000 osoba. Prosječno od dijagnoze AIS do ranog invazivnog adenokarcinoma prođe najmanje 5 godina. Također oko 55% pacijenata s AIS-om ima i leziju pločastih stanica (15).

Najznačajniji čimbenik rizika je infekcija HPV-om koja je neophodna, ali nije dovoljna za nastanak preinvazivne lezije (16,17). Visokorizični tipovi su 16,18,31,33 i 45. Žene s tipom 16 imaju 25 puta veći rizik za progresiju u CIN3 ili invazivni karcinom (14,18). Veliku povezanost pokazuje i imunosupresija uzrokovana HIV-om (3) ili lijekovima imunosupresivima. Također, istraživanja su pokazala čvrstu povezanost infekcije i progresije s cervikovaginalnom disbiozom, tj. smanjenim udjelom *Lactobacillus spp* (16).

Pušenje duhanskih proizvoda, infekcija Chlamydiom trachomatis, rano stupanje u spolne odnose, veći broj partnera, niži socioekonomski status i viša dob pridonose većem riziku za oboljenje (7,18,19). Kombinirani hormonski kontraceptivi prema nekim istraživanjima povećavaju rizik, dok prema drugim ne utječu na morbiditet i progresiju bolesti (14,20).



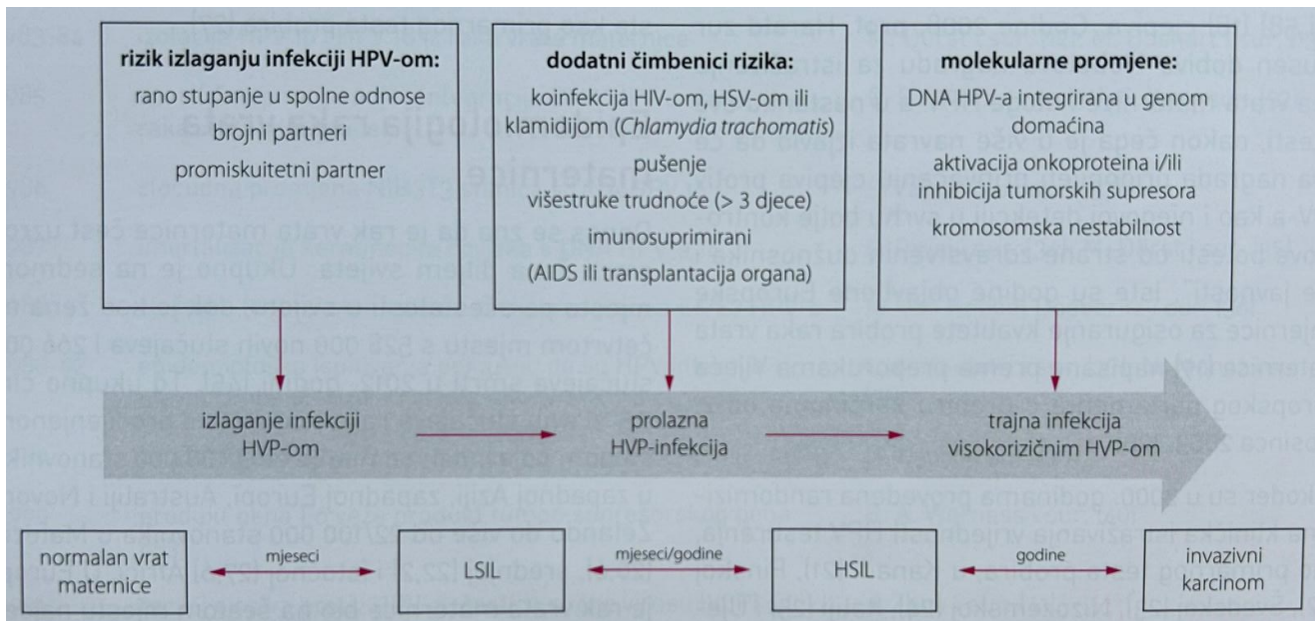
Slika 3. Dobno standardizirana stopa incidencije raka vrata maternice od 1988. do 2012. godine u europskim zemljama (preuzeto i prilagođeno iz reference 2)



Slika 4. Stopa incidencije i mortalitet raka vrata maternice u zemljama EU (preuzeto i prilagođeno iz reference 2)

4. Humani papilomavirus

Humani papilomavirus je virus s dvostrukom cirkularnom DNK bez ovojnice koji selektivno inficira epitel kože i sluznica. Infekcija je najčešće asimptomatska i samoizlječiva te se 80% infekcija razriješi unutar 24 mjeseca (18). Ukoliko infekcija perzistira može se manifestirati u obliku produktivne infekcije, što podrazumijeva proizvodnju infektivnih čestica te mogu nastati vidljive genitalne bradavice tj. šiljasti kondilomi. Druga manifestacija je neoplastična manifestacija infekcije kod koje se pojavljuju preinvazivne lezije ili maligna promjena (1,7,21).



Slika 5. Shematski prikaz kancerogeneze raka vrata maternice s obzirom na infekciju HPV-om i ostale čimbenike rizika. (Preuzeto i prilagođeno iz reference 1) Prema: Kolposkopski atlas (2019), str. 60.

Pronađeno je više od 150 tipova HPV-a, a neki tipovi povezani su s određenim kliničkim manifestacijama. Tako su tipovi 6 i 11 povezani s anogenitalnim bradavicama i smatraju se niskorizičnim, a tipovi 16,18,31,33,45 s progresijom u preinvazivne lezije visokorizičnim (15,18,21). Za infekciju je potrebno mikrooštećenje bazalnih slojeva epitela gdje započinje replikacija virusa. U tim nižim slojevima događa se ekspresija „ranih“ (E -

eng. *early*) gena za proteine E1,E2,E4 te onkoproteine E6,E7, koji su odgovorni za onkogenezu ubrzanjem degradacije proteina p53 i pRb (22,23). Kasnije se u životnom ciklusu eksprimiraju „kasni“ (L - eng. *late*) geni za proteine kapside L1 i L2. Životni ciklus virusa i ekspresija gena prate diferencijaciju stanica pločastog epitela, te kada je diferencijacija potpuna i dolazi do deskvamacije površinskih stanica životni ciklus je priveden kraju i virus se otpušta. Za to je potrebno minimalno 3 tjedna, koliko stanici treba da migrira od bazalnog do superficijalnog sloja (7,24,25).

HPV je naspram ostalih spolno prenosivih virusa vrlo zarazan (26) i prenosi se izravnim kontaktom sa zaraženom kožom, sluznicom ili tjelesnim izlučevinama. Genitalni tipovi se najčešće prenose spolnim odnosom, ali postoje i dokazane infekcije kod male djece i osoba bez seksualnog iskustva (1,27-29). Prevalencija kod žena je od 10% do 20%, a više od 80% je bilo zaraženo HPV-om tijekom života (26,29,30).

Infekcija HPV-om može se dijagnosticirati samo na osnovi anamneze i fizikalnog pregleda ako su vidljive bradavice. PAPA testom se mogu vidjeti citološki znakovi infekcije. Isto tako, u prepoznavanju i procjeni infekcije pomaže kolposkopija. Izravna detekcija nukleinskih kiselina je najosjetljivija i specifična metoda dijagnoze infekcije HPV-om. Koriste se metode *in situ* hibridizacije i PCR, obično nakon abnormalnog citološkog nalaza PAPA testom. U ožujku 2014. godine FDA odobrio je cobas® HPV test s dodatnom indikacijom kao test probira za rak vrata maternice za žene starije od 25 godina (21,31,32).

Liječiti se mogu simptomatske bradavice ili preinvazivne lezije. Vanjske bradavice mogu se liječiti kod kuće podofiloks otopinom ili gelom, imikvimod kremom ili sinekatehin mašću. Bradavice na vratu maternice liječe se ambulantno krioterapijom, trikloroocetenom ili bikloroocetenom kiselinom ili kirurškim uklanjanjem (7).

5. Prevencija

Primarna prevencija infekcije HPV-om obuhvaća edukaciju adolescenata o odgovornom spolnom ponašanju i razvoj učinkovitog profilaktičkog cjepiva (1).

Manji broj seksualnih partnera i kasnije stupanje u seksualne odnose smanjuju mogućnost infekcije HPV-om (33). Prezervativi smanjuju rizik infekcije za 50% u odnosu na one koji ih ne koriste, ali ne prekrivaju cijelu potencijalno inficiranu kožu te su zato šanse za transmisiju visoke i uz korištenje prezervativa (1,34).

Cjepivo protiv HPV-a najefikasnija je zaštita od infekcije. Prvo cjepivo protiv HPV-a proizvedeno je 2006. godine pod imenom Gardasil te štiti od tipova 6,11,16 i 18. Kasnije su proizvedena bivalentna cjepiva koja štite od tipova 16 i 18 te jedno nonavalentno koje štiti od tipova 6,11,16,18,31,33,45,52 i 58. Sva cjepiva sadrže tipove 16 i 18, koji su odgovorni za 70% karcinoma vrata maternice (5). Osnovu svih cjepiva čine L1 proteini HPV-a koji induciraju stvaranje HPV antitijela (35). Učinkovitost cjepiva protiv infekcije je od 90% do 95%, a protiv lezija visokog stupnja je od 95% do 99% za žene do 26 godina. Za žene starije od 26 godina je nešto niža (7,36). Stabilan titar antitijela može se detektirati 12 godina nakon cijepljenja (37,38). Američko društvo porodničara i ginekologa (American College of Obstetricians and Gynecologists) i Savjetodavni odbor za praksu cijepljenja CDC-a preporučuju cijepljenje djevojčica i dječaka u dobi od 9 do 12 godina, odnosno prije stupanja u spolne odnose. U toj dobi dovoljne su dvije doze između kojih je prošlo više od 6 mjeseci (39), iako postoje naznake da je dovoljna i samo jedna doza u toj dobi, što bi povećalo suradljivost i dovelo do veće stope imunizacije (40). Za dobnu skupnu od 13 do 26 godina preporučuju se 3 doze: druga nakon 1-2 mjeseca i treća 6 mjeseci nakon prve doze. Za žene starije od 27 godina preporučuje se prvo procijeniti rizik infekcije i efikasnost cjepiva. Trudnicama se ne preporučuje imunizacija, ali se zato dojičama koje nisu cijepljene, mlađe su od 26 godina i pod rizikom od infekcije, preporučuju 3 doze (39). Vrlo je važno i cijepljenje muškaraca, a eradikacija visokorizičnih tipova HPV-a postigla bi se procijepljenošću od 70% u oba spola (41,42). Cjepiva protiv HPV-a su veoma sigurna i nema dokazanih štetnih učinaka (43).

Sekundarna prevencija uključuje probir cervikalnim razmazom prema Papanicolaou te u novije vrijeme i HPV test, što je detaljnije obrađeno u nadolazećem poglavlju (1).

6. Dijagnostika

Preinvazivne lezije vrata maternice nemaju makroskopski vidljive simptome niti uzrokuju tegobe kod pacijentica. Zato se otkrivaju kroz probir na rak vrata maternice koji može biti oportunistički ili sustavni. Probir se provodi jer je rak vrata maternice čest, povezan je sa značajnom smrtnošću, preinvazivna i rana invazivna bolest učinkovito se liječe i testovi su učinkoviti. Koriste se citološki PAPA test i u novije vrijeme test na HPV. Za dijagnostiku nakon probirnih testova, koriste se kolposkopija i patohistološka analiza bioptata (1,44,45).

6.1. Testiranje na HPV

Brojna istraživanja pokazuju da cervikalne neoplazije ne mogu nastati bez infekcije visokorizičnim tipom HPV-a (14,16-18, 21-24). Zbog te činjenice uveden je HPV test za visokorizične tipove kao probir uz citološku dijagnostiku. Uzorak se uzima od preostalog materijala za tekućinsku citologiju nakon nanošenja materijala na stakalce (46). Danas se većina metoda detekcije, poglavito genotipizacije HPV-a temelji na metodama umnažanja DNK pomoću PCR-a (1). Kod otkrivanja HSIL-a, osjetljivost HPV testa je u prosjeku oko 90%, što je više od PAPA testa, dok je specifičnost također oko 90%, što je niže od PAPA testa. Taj podatak nam govori da se HPV testom otkrije više HSIL-a te da se mogu na vrijeme liječiti, ali isto tako dolazi do više lažno pozitivnih nalaza, posljedično tome nepotrebnih daljnjih pretraga i stresa (45). Također cijena HPV testova je drastično pala i moguće je povećat interval testiranja sa svake dvije godine, kao što je kod citološkog probira, na 5-10 godina. Uz to tehničari mogu više uzoraka obraditi i edukacija

je jednostavnija i brža (1,45). Pojedine zemlje uvele su probir baziran na HPV testiranju kao objektivniju alternativu citološkom probiru, ali potrebna su dodatna istraživanja da se utvrdi optimalna dob početka probira, interval probirnih testova i najbolji način praćenja HPV-pozitivnih žena (1).

6.2. PAPA test

Prvi test probira za preinvazivne i invazivne lezije vrata maternice izumio je grčki doktor Georgios Papanikolaou 1920-ih i dobio je ime po izumitelju (47). PAPA test je bris transformacijske zone ektocerviksa i endocerviksa koji se potom citološki analizira. Za bris se koriste špatula, četkica i endocervikalna četkica. Špatulom se uzima uzorak s egzocerviksa. Četkicama se uzima uzorak s ektocerviksa i endocerviksa, koji se potom direktno nanose na stakalce ili u tekuću podlogu i zatim na stakalce (7).

Interpretacija PAPA testa može biti otežana zbog lošeg uzorkovanja, neujednačene distribucije stanica ili neadekvatne fiksacije preparata. Nalazi mogu biti zaklonjeni neujednačenom distribucijom uzorka, grupiranjem stanica i nečistoćama. Zbog toga su stvorena dva PAPA testa za tekućinsku citologiju *SurePath* i *ThinPrep* koji smanjuju mogućnost ljudske greške kod uzorkovanja. Također, naspram konvencionalnom testu, kod tekućeg se preostali materijal može koristiti za HPV test (46). Uz to, postoji i *AutoCyte* interaktivni sustav za probiranje, koji je oblik računalno asistiranog probira koji citolozima pomaže smanjiti broj lažno negativnih nalaza i povećati učinkovitost (48).

Istraživanja su pokazala da PAPA test ima visoku specifičnost od oko 97% kod prepoznavanja lezija visokog stupnja (49,50). Problem je niža osjetljivost koja se kreće oko 50% kod svih cervikalnih displazija, a kompenzira se ponavljanjem probira kroz život (1,50-52).

U SAD-u se svake godine analizira 50 milijuna PAPA briseva, a 5% tih nalaza je abnormalno. Tamo je probir PAPA testom počeo 1960-ih i od tada smanjio incidenciju raka vrata maternice za 70% (53). American Cancer Society, American Society for

Colposcopy and Cervical Pathology i American Society for Clinical Pathology su 2012. godine objavili smjernice za provođenje probira na rak vrata maternice. U smjernicama se preporučuje da bi probir trebao početi u dobi od 21 godine. Razlog tome je vrlo mala pojavnost raka vrata maternice kod mladih žena i adolescentica te bi ranijim probirom dolazilo do nepotrebnih pretraga i liječenja lezija koje bi same regredirale. Žene u dobi između 21 i 29 godina preporuča se testirati svake 3 godine samo citološkim testom. Testiranje na HPV u toj dobi nije prikladno jer su kod mlađih žena infekcije HPV-om češće i prolazne. Žene u dobi od 30 do 65 godina mogu se testirati citološkim testom svake 3 godine ili napraviti kotestiranje HPV i PAPA testom svakih 5 godina. Ukoliko je HPV test pozitivan, a citološki negativan preporučuje se ponoviti testiranje za 12 mjeseci ili testirati na najčešće visokorizične tipove HPV-a 16 i 18. Ako su testovi pozitivni, žena se upućuje na kolposkopiju, u protivnom nastavlja se probir svakih 5 godina. Žene starije od 65 godina nije potrebno testirati osim ako su imale CIN2, CIN3 ili AIS u zadnjih 20 godina (54).

U Republici Hrvatskoj Ministarstvo zdravstva započelo je 2012. godine provedbu Nacionalnog preventivnog programa (NPP) ranog otkrivanja raka vrata maternice kao organiziranog probira raka vrata maternice koristeći konvencionalno citološko testiranje na ciljanoj populaciji žena u dobi između 25 i 64 godine koje nisu bile na oportunističkom probiru PAPA testom, s pozivima na testiranje jednom u tri godine. U 2023. godini započeta je provedba prve faze reorganiziranog NPP ranog otkrivanja raka vrata maternice kao pilot projekt u Virovitičko-podravskoj županiji. Cilj je, tijekom 12 mjeseci, testiranje izvedivosti prijedloga protokola s novim pristupom odnosno kotestiranjem tj. korištenje testa na HPV uz PAPA test za probirno testiranje žena u dobi od 30 do 65 godina (55).

6.2.1. Bethesda sustav

Citološki nalaz standardiziran je prema Bethesda sustavu, koji je nastao 1988. godine u SAD-u. Prije Bethesda sustava, laboratoriji su koristili različitu nomenklaturu za

iste promjene i istu nomenklaturu za različite promjene. Također, nalazi su često bili nerazumljivi i nereproducibilni. Uvedena su i tri osnovna principa terminologije koji će pratiti Bethesda sustav u sljedećim modifikacijama: mora biti klinički relevantno, razumno reproducibilno i fleksibilno te mora pratiti najnovije razumijevanje cervikalne neoplazije (1,56). Na nalazu (slika 6.) opisuje se primjerenost uzorka, opća podjela na negativan nalaz i abnormalne stanice, a opisna dijagnoza je osmišljena kao ključna interpretativna komponenta izvješća koja detaljno opisuje morfološke nalaze kao što su mikroorganizmi, reaktivne promjene, abnormalne stanice i drugi (56).



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

Prezime i ime: _____ Datum rođenja: _____

Ulica i kućni br.: _____ Grad/mjesto: _____ Tel. _____ E-mail: _____

OIB: _____ MBOO: _____

Zdravstvena jedinica: _____ Datum uzimanja uzorka: _____

P	Ciklus	ZM	Postmenopauza	Uzorak	Identif. br.	Br. lab. dnevnika
Kontracepcija: <input type="checkbox"/> hormoni <input type="checkbox"/> uložak <input type="checkbox"/> drugo <input type="checkbox"/> bez			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> V		
Raniji dijagnostičko-terapijski postupci (citologija / histologija / liječenje / drugo)				<input type="checkbox"/> C		
				<input type="checkbox"/> E		
				<input type="checkbox"/> Vulva		
				<input type="checkbox"/> Drugo		

HPV test (nalaz / metoda / ustanova / datum) Kolposkopija (nalaz / datum)

Klinička dijagnoza: b.o. drugo

Indikacija za papa test probir obrada/dijagnostika praćenje

Tip uzorka papa testa konvencionalni razmaz tekućinska citologija Potpis ordinarijusa

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

Tumačenje za primjerenost uzorka:

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

Opća podjela

- Negativan nalaz na intraepitelnu ili invazivnu leziju
- Abnormalne stanice

Opisna dijagnoza

Mikroorganizmi – citomorfološke osobine odgovaraju

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Bacillus vaginalis | <input type="checkbox"/> Gardnerella vaginalis |
| <input type="checkbox"/> Miješana flora | <input type="checkbox"/> Actinomyces |
| <input type="checkbox"/> Fungi | <input type="checkbox"/> Promjene povezane s HSV-om |
| <input type="checkbox"/> Trichomonas | <input type="checkbox"/> Drugo: |

Drugi ne-neoplastični nalazi:

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

Abnormalne stanice

Skvamozne stanice

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

Skvamozna intraepitelna lezija (SIL)

- | | | |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> SIL niskog stupnja | <input type="checkbox"/> Promjene povezane s HPV / koilocytosis | C |
| | <input type="checkbox"/> CIN 1 / dysplasia levis | |
| | <input type="checkbox"/> CIN 2 / dysplasia media | E |
| | <input type="checkbox"/> CIN 3 <input type="checkbox"/> dysplasia gravis | |
| <input type="checkbox"/> SIL visokog stupnja | <input type="checkbox"/> carcinoma in situ | |
| | <input type="checkbox"/> Početna invazija ne može se isključiti | |
| | <input type="checkbox"/> Plus: promjene povezane s HPV-om | |

Pločasti karcinom

Glandularne stanice

- | | | |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> Atipične glandularne stanice (AGC) | <input type="checkbox"/> Endocervikalno | V |
| <input type="checkbox"/> Nespecificirane (AGC-NOS) | <input type="checkbox"/> Endometralno | |
| <input type="checkbox"/> Vjerojatno neoplastična lezija (AGC – neoplastične) | <input type="checkbox"/> Ekstrauterino | C |
| | <input type="checkbox"/> Neodređeno | |
| <input type="checkbox"/> Adenokarcinom in situ (AIS) | <input type="checkbox"/> Vjerojatno intraepitelna lezija | E |
| <input type="checkbox"/> Adenokarcinom | <input type="checkbox"/> Vjerojatno invazivna lezija | |

Atipične stanice neodređenog značenja

Druge maligne neoplazme

Upute:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Ponoviti pretragu | <input type="checkbox"/> HPV test |
| <input type="checkbox"/> Ponoviti pretragu nakon liječenja | <input type="checkbox"/> Kolposkopija |
| <input type="checkbox"/> Ponoviti pretragu za 6 mjeseci | <input type="checkbox"/> Histologija |
| <input type="checkbox"/> Ponoviti pretragu za 12 mjeseci | <input type="checkbox"/> Daljnja obrada |
| <input type="checkbox"/> Redovita kontrola | <input type="checkbox"/> Drugo |

Napomene:

Primljeno:

Odgovoreno:

Potpis citoskrinera:

Potpis citologa:

Slika 6. PAPA test - jedinstveni obrazac citološkog nalaza vrata maternice "Zagreb 2016" (Preuzeto i prilagođeno iz reference 1) Prema: Kolposkopski atlas (2019), str. 37.

Primjerenost uzorka se odnosi na to zadovoljava li uzorak za interpretaciju ili ne. Zadovoljavajući obrisak pokazuje adekvatan broj skvamoznih epitelnih stanica i prisutnost endocervikalne komponente ili komponente transformacijske zone. Uzorak je neprimjeren ako je više od 75% njegove površine prekriveno leukocitima ili krvlju, ako je razvučen u više razina, oskudan, slabo očuvan, prisutan strani materijal, ako nema endocervikalnih cilindričnih stanica ili elemenata transformacijske zone (57).

U opisnoj dijagnozi navodi se prisutnost mikroorganizama jer ona može otežati analizu zbog brojnih leukocita i promjena na stanicama. Tako infekcija Candidom dovodi do nespecifičnih reaktivnih promjena vezanih uz upalu i parakeratoze, a *Trichomonas vaginalis* uzrokuje perinuklearna prosvjetljenja koja se pojavljuju i kod LSIL. Kod takvih nalaza preporučuje se ponoviti pretragu nakon terapije (58).

Reaktivne promjene mogu biti povezane s upalom, zračenjem ili IUD-om. Kod jake upale promjene mogu nalikovati na atipiju ili abnormalne stanice te citolog može tražiti ponavljanje pretrage nakon liječenja upale. Promjene povezane sa zračenjem i kod IUD-a također mogu nalikovati na abnormalne stanice te je kod uzorkovanja potrebno naznačiti da je pacijentica primila radioterapiju ili ima IUD (59). Hiperkeratoze ili parakeratoze mogu biti povezane s upalom, uporabom dijafragme ili infekcijom. Uz to, mogu se naći i kod infekcije HPV-om i displazije (60), ali ako je osim toga nalaz negativan, nema potrebe uputiti pacijenticu na daljnje pretrage (61).

Prema Bethesda sustavu, abnormalne pločaste stanice dijele se na atipične skvamozne stanice (ASC), skvamozne intraepitelne lezije (SIL) i pločasti karcinom. ASC uključuje stanice za koje se ne može pouzdano donijeti interpretacija SIL-a, iako stanice pokazuju obilježja koja su izraženija od pukih reaktivnih promjena. Postoje dvije podskupine nalaza koje spadaju pod ASC. Prva podskupina su atipične skvamozne stanice neodređena značenja (ASC-US), koje upućuju na moguću skvamoznu intraepitelnu leziju niskog stupnja. Citomorfološke značajke ASC-US su uvećane jezgre 2,5-3 puta, blagi porast u omjeru jezgre i citoplazme, blaga hiperkromazija i nepravilnost jezgre te atipična hiperkeratoza s atipičnom jezgrom (62). Prema jednom istraživanju, kod 17% žena s dijagnozom ASC-US je nakon provedene biopsije pronađen HSIL (63). Zbog toga ASCCP i Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju preporučuju HPV test ili

ponavljanje brisa za godinu dana za žene mlađe od 25 godina. Žene starije od 25 godina preporučuje se uputiti na kolposkopiju, a prihvatljivo je i da se prvo ponovi PAPA test za 6 mjeseci ili napravi HPV test te ako su pozitivni valja uputiti na kolposkopiju (64,65). Druga podskupina su atipične skvamozne stanice – ne može se isključiti SIL visokog stupnja (ASC-H), što znači da postoje promjene koje podsjećaju na HSIL, ali se ne može sa dovoljnom sigurnošću dati mišljenje zbog kvalitativnih ili kvantitativnih ograničenja. ASC-H nosi veći rizik od intraepitelne lezije od LSIL i ASC-US, ali manji od HSIL (62). Preporučeno je uputiti pacijenticu na kolposkopiju (64,65).

Skvamozne intraepitelne lezije dijele se na lezije niskog stupnja – LSIL i lezije visokog stupnja – HSIL. LSIL uključuje promjene povezane s infekcijom HPV i blagom displazijom – CIN1 (62). Slučajevi LSIL-a uzrokovani su prolaznom HPV infekcijom koja obično traje manje od 2 godine. S druge strane, perzistentna infekcija nosi veći rizik od napredovanja prema neoplastičnoj transformaciji (7). Jedna od glavnih citomorfoloških i lako prepoznatljivih karakteristika LSIL-a je koilocitoza. Koilociti imaju jezgre nalik groždicama s jasno ocrtanom perinuklearnom pročišćavanjem citoplazme s nepravilnim obrisima, uključujući žarišne kutove. Jezgre pokazuju povećanje, hiperkromaziju i nepravilnosti jezgrine membrane. Binukleacija i multinukleacija su česte. Uz to, jezgre su veće do tri puta od normalnih stanica, kromatin je zrnat, a nukleo-citoplazmatski omjer je blago povećan (62). Prema smjernicama, HDGO preporučuje ponoviti PAPA test za 6 ili 12 mjeseci ili HPV test za 12 mjeseci kod žena mlađih od 24 godine i u slučaju da su pozitivni uputiti na kolposkopiju. Žene starije od 24 godine preporučuje se uputiti na kolposkopiju (64).

Skvamozna intraepitelna lezija visokog stupnja uključuje promjene CIN 2, CIN 3 i *carcinoma in situ* (CIS). Citomorfološki se stanice pojavljuju kao pojedinačne, raspršene ili sincicijalne nakupine manjih stanica od LSIL-a, s većim nukleo-citoplazmatskim omjerom, nepravilnim obrisima jezgre s čestim udubljenjima i uzdužnim žljebovima. Jezgre su obično hiperkromatske, ali mogu biti normokromatske, nekada čak i hipokromatske. Slučajevi u kojima su prisutne HSIL stanice uz prevladavanje LSIL-a u pozadini trebaju se interpretirati kao HSIL. S druge strane, ako je prisutno samo nekoliko sumnjivih HSIL stanica u pozadini LSIL-a, tada se takvi slučajevi mogu kategorizirati kao

ASC-H (62). Žene mlađe od 25 godina preporučuje se uputiti na kolposkopiju, a kod starijih se može odmah napraviti LLETZ elektrokirurška ekscizija ako žena nije trudna (64,66).

Žljezdane abnormalne stanice dijele se na atipične glandularne stanice (AGC), adenokarcinom *in situ* i adenokarcinom. Atipične glandularne stanice obuhvaća različite promjene na cilindričnim stanicama endocervikalnog, endometralnog, ekstrauterinog ili neodređenog porijekla. Prema Bethesda sustavu dijele se na atipične glandularne stanice – nespecificirane (AGC-NOS) endocervikalnog podrijetla, atipične glandularne stanice – vjerojatno neoplastična lezija (AGC-FN), a mogu biti i atipične glandularne stanice endometralnog podrijetla. Citološki, kod atipičnih glandularnih stanica endocervikalnog porijekla, se nalaze plaže i tračci endocervikalnih cilindričnih stanica s naguravanjem, preklapanjem jezgara ili pseudostratifikacijom. Nukleo-citoplazmatski omjer je povećan, a jezgre mogu biti povećane 3-5 puta s varijacijama u obliku i veličini, blagom hiperkromazijom i blagim nepravilnostima kromatina. Kriteriji za AIS su jasno definirani: nalaze se plaže, nakupine, tračci i rozete s nakupljanjem i preklapanjem jezgara i gubitkom slike pčelinjeg saća. Jezgre su u palisadama, povećane, ovalne ili izdužene s izraženom hiperkromazijom i jednoliko raspoređenim, grubo zrnatim kromatinom. Česte su mitoze i apoptotična tjelešca (67). Sve abnormalne glandularne stanice preporučuje se uputiti na kolposkopiju uz probatornu biopsiju i endocervikalnu kiretažu te u žena starijih od 35 godina i frakcioniranu kiretažu. Trudnicama s AGC ili AIS nije prihvatljivo raditi endocervikalnu kiretažu (64,65).

Tablica 2. Učestalost kategorija Bethesda sustava na PAPA testu i stopa pozitivnosti na visokorizični HPV (Preuzeto i prilagođeno iz reference 62) Prema: Alrajjal i sur. (2021)

Citologija	Incidencija	Incidencija HR-HPV+
NILM	94	4
ASCUS	3,6	54
LSIL	1,7	87
ASC-H	0,3	82
HSIL	0,3	95

6.3. Kolposkopija

Nakon dijagnosticiranja preinvazivnih lezija ženama starijim od 25 godina i HSIL i ASC-H lezija ženama mlađim od 25 godina citološkom dijagnostikom, preporučuje se uputiti na kolposkopiju (66). Kolposkopija je postupak koji omogućuje pregled vrata maternice i vagine korištenjem snažnog svjetlosnog izvora promjenjivog intenziteta i promjenjivog povećanja u rasponu od 4x do 30x (68). Prvo je potrebno pregledati vulvu, nakon čega se uvode vaginalna spekula te se promatra vagina i vrat maternice nativno i kolposkopom. Uz to, koristi se i zeleni filter svjetla koji pomaže bolje uočiti krvne žile na površini vrata maternice. Ta kolposkopija prije nanošenja otopina naziva se prva kolposkopija. Za bolju vizualizaciju preinvazivnih lezija koriste se 3-5%-tna otopina octene kiseline i Lugolova otopina, 2%-tna otopina joda u kalijevom jodidu. Prvo se nanosi octena otopina i postupak se naziva octena proba ili druga kolposkopija. Otopina octene kiseline u područjima abnormalnog epitela veće stanične gustoće lakše prolazi staničnu membranu i uzrokuje denaturaciju staničnih bjelančevina. Dolazi do bubrenja cilindričnog epitela i dolazi do različitih stupnjeva acetobijeljenja tj. pojave manje ili više bijelog epitela. Sljedeći korak je Schillerov test ili treća kolposkopija što znači nanošenje Lugolove otopine. Normalan epitel boji se u tamnosmeđu boju zbog prisutnosti glikogena koji veže

jod, dok se abnormalan epitel boji u žućkastu boju zbog poremećene glikoneogeneze i označuje pozitivan Schillerov test (1).

Međunarodna federacija za cervikalnu patologiju i kolposkopiju (IFCPC) 2011. godine uvodi standardnu nomenklaturu kolposkopskog pregleda kako bi se poboljšala objektivnost kolposkopije i osigurala usporedivost rezultata za istraživačke radove.

Prema novoj klasifikaciji Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju izradilo je prijedlog za obrazac kolposkopskog nalaza (1,64). Kolposkopski obrazac (slika 7.) sastoji se od zaglavlja u koje se unose osobni podaci pacijentice, ginekološka i reproduktivna anamneza te skice vrata maternice s podjelom u četiri kvadranta za shematski prikaz kolposkopskog nalaza. Nalaz se unosi u glavni dio obrasca te se prvo procjenjuje vidi li se cijeli vrat maternice ili je pregled ograničen upalom, krvarenjem ili ožiljcima odnosno je li vizualizacija adekvatna ili neadekvatna. Potom se određuje vidljivost skvamokolumnarne granice te tip transformacijske zone (68). Tip 1 transformacijske zone je kompletno vidljiv, tip 2 ima endocervikalnu komponentu, a tip 3 sadrži endocervikalnu komponentu koja nije vidljiva u cijelosti (7). Potom se upisuje lokalizacija i rasprostranjenost nalaza te naposljetku gradus kolposkopske lezije. Gradus može biti „low grade“, „high grade“ ili suspektna invazija, a gleda se acetobijeljenje, mozaik, punktacije, znak grebena i znak unutarnje granice. Kod suspektne lezije mogu se vidjeti atipične krvne žile kao glavni znak te nekroza, ulceracija, egzofitična lezija, fragilne krvne žile i iregularna površina (1).

Kolposkopija bi trebala uključivati barem jednu biopsiju svih acetobijelih ili sumnjivih područja. Ako se cijela transformacijska zona vizualizira i nema prisutnih lezija, biopsija se može odgoditi kod žena s niskim prethodnim rizikom. Preporučuje se uzimanje uzorka iz endocerviksa kod žena visokog rizika bez vidljivih lezija i kada se cijela transformacijska zona ne može vizualizirati. Kada se primijeti acetobijeljenje, 2–4 biopsije smatraju se standardnom kako bi se isključila lezija visokog stupnja (68).

KOLPOSKOPSKI NALAZ

Prezime i ime _____ datum rođenja _____
 ulica i kućni broj _____ grad _____
 tel./fax _____ e-mail _____
 zdravstvena jedinica _____ br. pacijenta _____ br. OO _____

P: _____ | Ciklus: _____ | ZM: _____ | postmenopauza

Kontracepcija: Hormonska IUD LNG-IUD drugo bez

RANJIVI DIJAGNOSTIČKO-TERAPIJSKI POSTUPCI

Citološka dijagnoza: _____ HPV-HR: POZI

Histološka dijagnoza: _____

Ranije operacije: biopsija LLETZ konizacija

Drugo: _____

st. č. 1 | 2 | 3 |

Kolposkopija

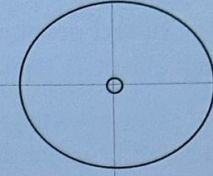
gardnerella vaginalis

trichomonas vag.

fungi

PAPA uzet / br. _____

Napomene: _____



I REZULTAT KOLPOSKOPIJE:

- Zadovoljavajući je za interpretaciju
- Nije zadovoljavajući za interpretaciju zbog:
 - upalne promjene
 - krvarenje
 - ožiljci
 - ostalo:

Skvamokolumnarna granica:

- vidljiva je u cijelosti
- djelomično je vidljiva
- nije vidljiva

Transformacijska zona:

- tip 1 (vidljiva u cijelosti)
- tip 2 (vidljiva uz pomoć instrumenta)
- tip 3 (nije vidljiva u cijelosti)

II KOLPOSKOPSKI NALAZ JE:

n o r m a l a n nalaz.

- izvorni pločasti epitel
 - zreli pločasti epitel
 - atrofija
- cilindrični epitel
 - ectopia
- metaplastični epitel
 - ovula Nabothii
 - otvori žljezda
- deciduoza u trudnoći

a b n o r m a l a n nalaz.

III LOKALIZACIJA I RASPROSTRANJENOST NALAZA:

- Kolposkopska promjena nalazi se:
 - unutar transformacijske zone
 - izvan transformacijske zone
- Kolposkopska promjena je:
 - solitarna i nalazi se na/između sati,
 - unutar 1 kvadranta.
 - unutar kvadranata.
 - multiple promjene, koje se nalaze na sati,
 - unutar 1 kvadranta.
 - unutar kvadranata.
- Kolposkopska promjena zaprema:
 - < 25%
 - < 50%
 - < 75%
 - > 75 % površine cerviksa.

Datum: _____

IV GRADUS KOLPOSKOPKE LEZIJE:

G1 kolposkopski gradus / 'MINOR CHANGES'

'Low grade' kolposkopija:

- semitransparentni/nježni ABE.
- nježni mozaik
- nježne punktacije
- iregularan – 'geografski' rub

G2 kolposkopski gradus / 'MAJOR CHANGES'

'High grade' kolposkopija:

- netransparentni/grubi ABE
- brzo nastupanje aceto-bijeljenja
- grubi/iregularni mozaik
- grube punktacije
- oštra granica lezije
- prominentni otvori žljezda
- 'inner border sign'
- 'ridge sign'

Nespecifičan nalaz:

- leukoplakija
- erozija
- jod-negativni epitel

Suspektna invazija:

- atipične krvne žile
- dodatni znaci: fragilne krvne žile, nekroza, ulceracija, egzofitična lezija, iregularna površina.

Razno:

- kongenitalna transformacijska zona
- kondilom
- polip
- upalni proces
- stenozna
- kongenitalne anomalije
- posttraumatske promjene
- endometriozna

V PREPORUKE ZA LIJEČENJE:

- Uredan kolposkopski nalaz, ponoviti PAPA test za 6 mjeseci.
- Učiniti cervikalne briseve i provesti terapiju, ponoviti kolposkopiju i PAPA test po završenom liječenju
- Liječenje atrofičnih promjena, ponoviti kolposkopiju i PAPA test po završenom liječenju
- Ponoviti kolposkopiju i PAPA test za 6 mjeseci.
- Histološka verifikacija kolposkopske promjene
- HPV-HR test / Imunocitokemijska verifikacija (p16/Ki67)

Liječnik: _____



Slika 7. Kolposkopski obrazac nazvan Kolposkopski nalaz Rio de Janeiro / Zagreb 2011. (Preuzeto i prilagođeno iz reference 1) Prema: Kolposkopski atlas (2019), str. 105.

6.4. Biopsija i patohistološka dijagnoza

Tkivo za patohistološku analizu uzima se tijekom kolposkopskog pregleda. Uzima se ako rezultat nije zadovoljavajući ili su vidljive abnormalne kolposkopske promjene (64). Za ektocervikalnu biopsiju koriste se cervikalna kliješta za biopsiju. Endocervikalna biopsija radi se ili kiretažom ili četkanjem. Endocervikalna kireta se uvodi 1-2 cm u cervikalni kanal te se cijela dužina i cirkumferencija kanala čvrsto kiretira, pazeći da se ne uzme uzorak ektocerviksa ili donjeg uterinog segmenta. Potom se endocervikalne strugotine pomiješane s cervikalnom sluzi uklanjaju prstenastim kliještima ili *cytobrushom* i uključe u uzorak kiretaže. Moguće je uzorak uzeti i samo *cytobrushem*, žustrim četkanjem. Dobiveni uzorak je osjetljiviji od kiretaže, ali je stupnjevanje displazije pritom mnogo teže (7).

Patohistološka dijagnoza temelji se na kvalitativnim i kvantitativnim promjenama u odnosu na cijelu debljinu zahvaćenog epitela, odnosno na značajkama stanica, njihovu rasporedu, stupnju zrelosti i odnosu prema stromi (69). S obzirom na dugogodišnju tradiciju CIN nomenklature i mogući važan utjecaj na kliničko postupanje, u patohistološkoj dijagnozi preporučuje se istodobna primjena CIN i SIL terminologije za lezije visokog stupnja. CIN nomenklatura dijeli lezije u tri kategorije prema zahvaćenosti epitela nediferenciranim stanicama, zamjenom epitela nezrelim te često vidljivim mitozama. Tako kod CIN1 je zahvaćena donja trećina epitela, kod CIN2 do dvije trećine epitela, dok je kod CIN3 zahvaćeno više od dvije trećine epitela (1). Zbog novih spoznaja u etiologiji i patogenezi te nereproducibilnosti CIN2 dijagnoze kod patologa, došlo je do usvajanja dvostupanjskog SIL nazivlja. LSIL obuhvaća CIN1, kondilom, koilocitozu i blagu displaziju. Mikroskopske promjene uključuju proliferaciju skvamoznih ili metaplastičnih stanica s abnormalnim nuklearnim obilježjima, povećanu veličinu jezgre, nepravilne jezgrine membrane i povećane omjere jezgre prema citoplazmi. Postoji malo sazrijevanja citoplazme u donjoj trećini epitela, ali sazrijevanje počinje u srednjoj trećini i relativno je normalno u gornjoj trećini. Mitoze su ograničene na donju trećinu epitela. HSIL obuhvaća CIN2, teška displazija, CIN3 i CIS. Mikroskopske promjene su iste kao i u LSIL, ali su jače izražene i mogu se pronaći u cijeloj debljini epitela (69).

Kao pomoćno sredstvo mogu se koristiti i imunohistokemijska bojenja p16 i proliferacijski indeks Ki-67. p16 je regulatorni protein staničnog ciklusa. Njegova funkcija je regulirati proliferaciju stanica u G1-S fazi i negativno utječe na proliferaciju stanica kroz recipročan odnos s drugim tumor supresorom, pRb. Prekomjerna ekspresija p16 može se naći u stanicama s neaktivnim pRb što je često prisutno kod neoplastične HPV infekcije. Ki67 je nuklearni i nukleolarni protein koji se izražava samo u aktivnim fazama staničnog ciklusa (G1, S, G2 i M faze), ali ne i u fazama mirovanja (G0 i rana G1). Prekomjerna ekspresija Ki-67 korelira s visokom proliferacijom stanica. Imunohistokemijsko bojenje p16 korisno je u razlikovanju HSIL od LSIL ili negativnog nalaza, ali vjerojatno nije korisno za razlikovanje LSIL od negativnog nalaza. Ki-67 ima istu osjetljivost, ali manju specifičnost kod razlikovanja HSIL od LSIL, ali bolje razlikuje invazivni karcinom od HSIL (70,71).

U prepoznavanju HSIL, patohistološka analiza bioptata ima osjetljivost 66% te specifičnost 95%. Podaci sugeriraju da se citološki sumnjive lezije visokog stupnja u mnogim slučajevima mogu potvrditi biopsijom, ali se ne mogu isključiti (72).

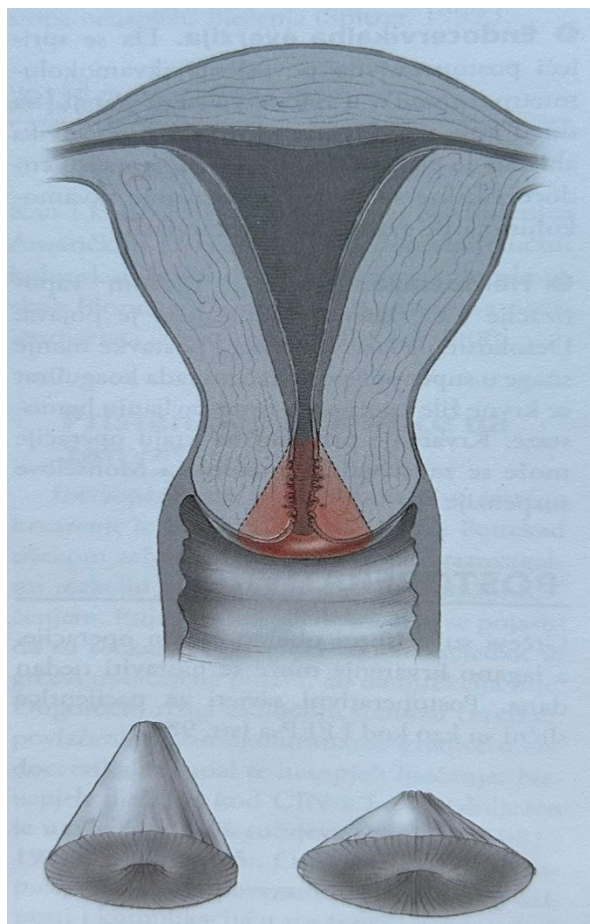
7. Liječenje

Liječenje dijagnosticirane lezije može biti medikamentozno, kirurško ili ekspektativno tj. praćenje određenih promjena. Medikamentozno liječenje uključuje lokalno primjenu sredstva koja djeluju fizički ili kemijski (podofilin, podofilotoksin, triklorooctena kiselina i 5-Fluorouracil) te imunomodulatore (imiquimod, interferon) koje treba izbjegavati u trudnoći. Postoje razni čimbenici koji utječu na odluku o odabiru liječenja kao što su dob, paritet, veličina i stupanj lezije, oblik vrata maternice, dotadašnje liječenje CIN-a i druga stanja (7).

CIN1 je histološka manifestacija HPV infekcije i dio CIN1 sadrži HPV niskog rizika (65). Također CIN1 regredira u 57% slučajeva, a samo 11% progredira u CIN3 dvije godine (13). Zbog toga Američko društvo za kolposkopiju i cervikalnu patologiju (ASCCP) preporuča konzervativnu opciju praćenja i kontrolu nakon 12 mjeseci ako je citološki nalaz bio LSIL, a kolposkopija bez abnormalnosti ili niskog gradusa. Kod citološkog nalaza HSIL i patohistološkog CIN1 preporuča se ili praćenje i kontrola nakon 12 mjeseci ili dijagnostički ekscizijski postupak osim ako je žena mlađa od 25 godina ili trudna. U tim slučajevima preporuča se konzervativni pristup (65). CIN2 progredira u CIN3 u 22% slučajeva i regredira u 43% slučajeva (13), ali kod mlađih žena regredira u 60% slučajeva (14). CIN3 progredira u 12% slučajeva, a regredira u oko 32% slučajeva (13). ASCCP preporuča ablaciju ili eksciziju transformacijske zone ako je kolposkopija bila adekvatna. U slučaju identifikacije lezije na rubovima potrebno je ponoviti citologiju i endocervikalnu kiretažu za 4-6 mjeseca ili ponoviti eksciziju. Kod neadekvatnog nalaza kolposkopije, rekurentnih lezija ili endocervikalnog nalaza CIN2 ili CIN3 potrebno je učiniti dijagnostički ekscizijski postupak. Za žene mlađe od 25 godina s CIN2 ili CIN3 ASCCP preporuča praćenje, ablaciju ili eksciziju, s time da se kod CIN2 preferira praćenje do 24 mjeseca, a kod CIN3 ablacija ili ekscizija. Kod trudnica, u odsutnosti invazivne bolesti ili uznapredovale trudnoće, dodatni kolposkopski i citološki pregledi su prihvatljivi s histološkom dijagnozom CIN2 ili CIN3 u razmacima od 12 tjedana. Dijagnostički ekscizijski postupak preporučuje se samo ako se sumnja na invaziju. Ne preporučuje se liječenje AGC-NOS, već samo kotestiranje nakon 12 i 24 mjeseca. Žene s AGC-FN i AIS

bez invazivne bolesti potrebno je uputiti na dijagnostički ekscizijski postupak osim kod trudnica (65).

Na prijedlog i u organizaciji Hrvatskog društva za ginekologiju i opstetriciju formirana je Radna skupina za izradu S3 stručnih smjernica "Cervikalne intraepitelne lezije 2012" te su izrađene preporuke za dijagnostiku i liječenje. Tako smjernice preporučuju da se žene s CIN1 dijagnozom prati te da se ponovi PAPA test nakon 6 i 12 mjeseci, a adolescenticama nakon 12 mjeseci. Ukoliko su promjene nakon ponovnog PAPA testa veće od ASC-US potrebno je pacijentice uputiti na kolposkopiju te ako nalaz pokazuje abnormalne promjene ili nije zadovoljavajući, preporučuje se terapijska ekscizija. Ženama s CIN2 i CIN3 preporučuje se dijagnostička ekscizija i biopsija te ako su zahvaćeni rubovi ekscizata ili endocervikalna kiretaža i biopsija pokazuju abnormalne stanice prihvatljivo je prvo napraviti reevaluaciju za 4-6 mjeseci, a druga opcija je učiniti odmah terapijsku eksciziju. Ukoliko rubovi nisu zahvaćeni i ECC je negativna preporučuje se kolposkopija i PAPA test za 6 i 12 mjeseci te HPV test za 9-12 mjeseci. Nakon dijagnosticiranja AIS preporučuje se konizacija (slika 8) koja je detaljnije objašnjena u poglavlju 7.4. Konizacija hladnim nožem. Ukoliko su rubovi preparata konizacije zahvaćeni ili je nalaz ECC pozitivan preporučuju se, sukladno kliničkoj procjeni: rekonizacija, amputacija vrata maternice ili histerektomija. Odluka ovisi o dobi pacijentice i planira li pacijentica trudnoću, s time da poštediti kirurški zahvat zahtijeva dugoročan nadzor i praćenje zbog mogućnosti ostatne i povratne bolesti (1). Kod negativnih rubova prihvatljiva opcija jest ponovna procjena za 6 mjeseci koja obuhvaća kombinaciju cervikalne citologije, HPV 16 i 18 genotipizacije i kolposkopije s ECC (64).



Slika 8. Konizacija (Preuzeto i prilagođeno iz reference 7) Prema: Williamsova ginekologija (2021), str. 992.

7.1. Kriokirurgija

Kriokirurgija ili krioterapija je ablacijska metoda u kojoj se rashladnim plinom hladi metalna sonda koja zamrzava tkivo te dolazi do kronekroze kristalizacijom vode unutar stanica. Koristi se dušikov oksid ili ugljikov dioksid, a Svjetska zdravstvena organizacija preporuča korištenje ugljikovog dioksida, ako su oba dostupna. Tehnika koju preporučuje je dvostruko zamrzavanje s ciklusom zamrzavanja od 3 minute, odmrzavanja od 5 minuta i ponovnog zamrzavanja od 3 minute umjesto krioterapije s jednim zamrzavanjem (73).

Prilikom postupka cervikalni epitel se hladi te se ispod središta sonde stvara sloj leda koji se cirkumferentno širi prema van i prelazi granice sonde. Područje leda od središta sonde do 2 mm unutar vanjskog ruba leda dostiže temperaturu ispod -20°C i naziva se *letalna zona*. Izvan tog područja temperatura je viša i nekroza može biti nepotpuna. Zbog toga se led mora proširiti do linije udaljene 7 mm distalno od granice sonde, da se postigne 5 mm *letalne zone* i 2 mm zone neodređenog odumiranja tkiva (7). Dubina destrukcije je 3-4 mm i treba se protezati izvan ektocervikalnih i endocervikalnih rubova lezije (74).

Važan kriterij za uporabu svih ablacijskih tehnika je da je cijela transformacijska zona vidljiva. Također prije ablacije važno je uzeti uzorke biopsije jer kasnije mogu biti promijenjeni zbog same ablacije. Isto tako, ablacija se ne izvodi ako se sumnja na invazivnu ili glandularnu neoplaziju, a neki ne preporučuju ni za CIN3. Zbog toga citološki, patohistološki i kolposkopski nalaz moraju se poklapati. Što se tiče same kriokirurgije, ne bi se trebala koristiti kod velikih lezija koje zauzimaju više od 75% ektocerviksa, onih koje se protežu do vaginalnog zida ili se protežu više od 2 mm izvan krio probe. Kriokirurgija koristi se uglavnom za lezije niskog stupnja. Prednosti krioterapije uključuju jednostavnost, relativno nisku cijenu, očuvanu reprodukciju, nisku stopu morbiditeta te za postupak nije potrebna anestezija. Najveći nedostatak je da se tkivo uništava umjesto da se šalje na patohistološku procjenu. Također nije moguće liječiti lezije većih promjera. U usporedbi s LLETZ metodom kriokirurgija ima značajno veću incidenciju vodenastog iscjetka, ali zato žene rjeđe krvare nakon zahvata. Uz to kriokirurgija ima značajno više recidiva od LLETZ-a nakon 12 mjeseci (73,74,75) Stopa recidiva kod preporučene tehnike dvostrukog zamrzavanja je 6% nakon jedne godine kod žena sa CIN1,2 (76).

7.2. CO2 laser ablacija

CO2 laser ablacija je ablacijska tehnika u kojoj se koristi laserska zraka za uništavanje tkiva transformacijske zone. Energija laserske zrake potpuno se apsorbira u vodu ili materijal koji sadrže vodu, stoga uništava cervikalno tkivo koje sadrži više od 90% vode. Postupak se radi za vrijeme kolposkopije te nakon nanošenja Lugolove otopine. Potom se laser pripaja na kolposkop te se namjesti u pravi položaj i usmjeri prema

ektocerviksu. Laser se podešava na gustoću snage između 600 i 1200 W/cm² u kontinuiranom načinu rada. Prosječna gustoća snage (PD) izračunava se prema formuli: $PD = 100 \times W/D^2$. D je promjer mjesta na koje pada laserska zraka izraženo u milimetrima, pri 10 vata i puls u od 0,1 sekunde. Lasersko uništavanje tkiva može se kontrolirati dužinom izlaganja. Prvo se radi ablacija na položajima 12, 3, 6 i 9 sati oko lezije kao oznake koje se tada povezuju te se napravi ablacija u tom okruženom prostoru duboka 5-7 mm. Okolo endocerviksa radi se plića ablacija koja omogućuje everziju endocervikalne sluznice što sprečava postoperativno povlačenje skvamokolumnarne granice u endocervikalne kanal. Defokusiranje zrake omogućuje fotokoagulaciju krvnih žila koje krvare u cervikalnoj rani. Pacijentica i svi prisutni moraju koristiti zaštitne naočale zbog opasnosti od reflektirajućih zraka. Za razliku od kriokirurgije, laserska ablacija može se koristiti za velike CIN lezije nepravilnog oblika i svih stupnjeva (7,75).

U usporedbi s kirokirurgijom nema značajne razlike u riziku pojavnosti rezidualne bolesti. Također laserska ablacija povezana je sa značajno manje vazomotornih simptoma koji se mogu pojaviti kod liječenja ablativnim metodama, manje iscjetka neugodnog mirisa i neadekvatne kolposkopije tijekom praćenja u usporedbi s kriokirurgijom, ali može doći do češćeg perioperativnog bola i krvarenja kod laserske ablacija (75). Nekoliko istraživanja sugerira da laser ablacija češće uzrokuje jaku perioperativnu bol i više primarnog i sekundarnog krvarenja u usporedbi s LLETZ-om te da nema razlike u broju rezidualnih bolesti između ta dva tretmana, a oprema za LLETZ je jeftinija i omogućuje potvrdu statusa bolesti pružanjem ekscizijske biopsije (77,78). Laser ablacija nema značajno povišen rizik za nastanak komplikacija u trudnoći (79). Uspješnost liječenja laserskom ablacijom iznosi od 95% do 96% (75).

7.3. *Large loop excision of the transformation zone (LLETZ)*

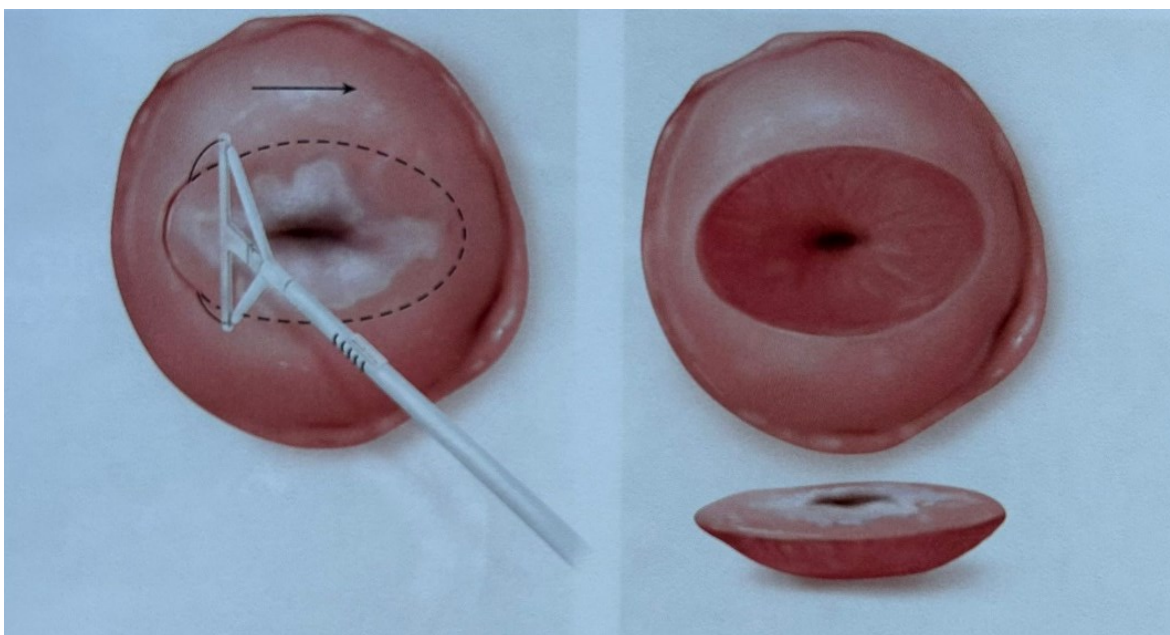
LLETZ je ekscizijska metoda u kojoj se izrezuje cervikalno tkivo pomoću dijatermijske petlje. Žičana elektroda u obliku petlje na kraju izolirane ručke napaja se elektrokirurškom jedinicom. Struja je dizajnirana tako da istovremeno postiže učinak

rezanja i koagulacije. *Loop electrosurgical excision procedure* (LEEP) je termin koji se koristi u Sjevernoj Americi, a označava istu metodu kao i *large loop excision of the transformation zone* (LLETZ) koja se koristi u Europi (4,74).

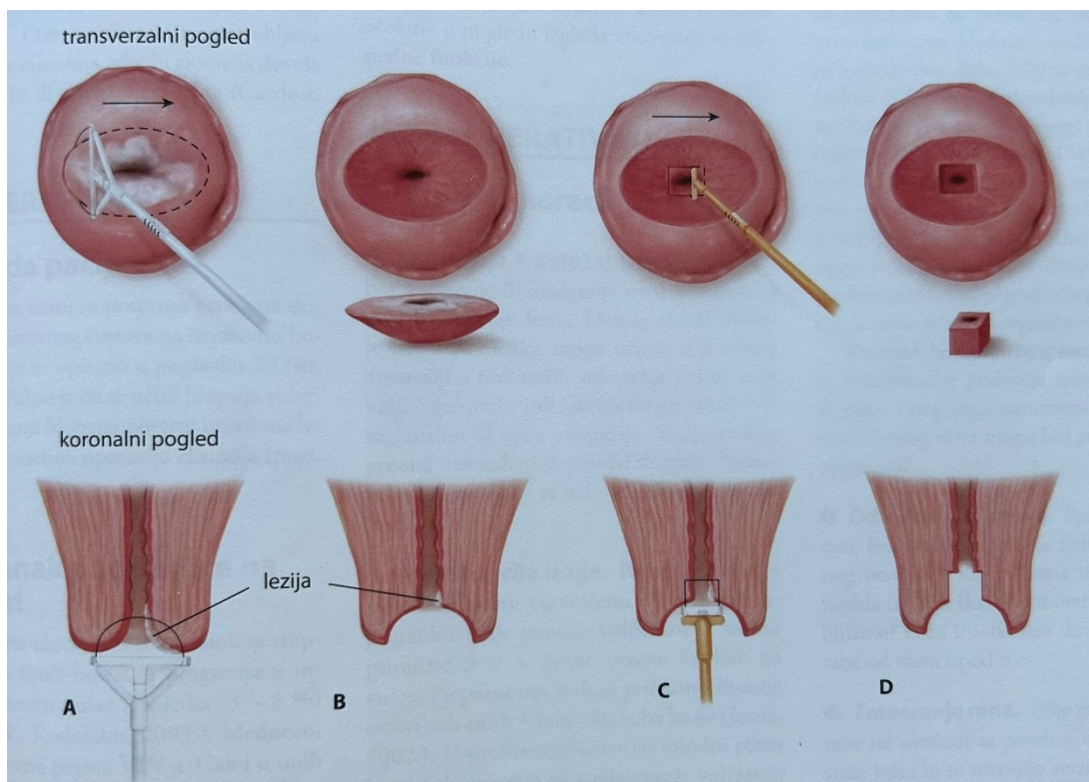
Prvo se vrat maternice premaže Lugolovom otopinom za vizualizaciju lezije te se potom injicira vazopresin u otopini 1%-tnog lidokaina ili 1%-tni lidokain s adrenalinom. Koristi se snaga struje od 30 do 50 W i treba biti dovoljna za izrezivanje tkiva bez izazivanja toplinskog artefakta. Petlja se približi vratu maternice pod pravim kutom u odnosu na ektocerviks te se povuče paralelno s površinom dok se ne dosegne točka 2-5 mm udaljena od transformacijske zone i lezije. Mnoge komercijalno dostupne elektrode dizajnirane su za eksciziju u dubinu od 10-15 mm, te bi ih stoga trebalo ograničiti pregradom koja se stavlja na samu žicu ili pažljivo koristiti uređaj kako bi se spriječilo prekomjerno izrezivanje osobito kod žena reproduktivne dobi sa zadovoljavajućom kolposkopijom. Ukoliko lezija ulazi u endocervikalni kanal potrebno je napraviti konizaciju elektrodom. Konizacija se najčešće radi stratificiranom tehnikom koja se još naziva i *top hat* koja se napravi nakon odstranjenja ektocervikalnog tkiva (slika 10). Potom se manjom elektrodom zahvati dublje u tkivo vrata maternice (endocerviksa) (4,7,75).

Ekscizija je indicirana kod pacijentica s neadekvatnom kolposkopijom, sumnjom na invaziju ili glandularnu leziju, ako se citološki i patohistološki nalazi ne poklapaju, kod rekurentnih HSIL i endocervikalnog HSIL nalaza. Kod žena starijih od 25 godina s nalazom HSIL i adekvatnom kolposkopijom u obzir dolaze i ekscizija i ablacija (65). Ekscizijske metode imaju prednosti u odnosu na destruktivne metode jer omogućuju točno određivanje prirode bolesti i cjelovitosti ekscizije ili destrukcije zone transformacije. Nepotpuna ekscizija ili destrukcija zone transformacije važan je pokazatelj uspjeha liječenja ili ponovne pojave bolesti kod pacijentica (75). LLETZ metoda je jeftinija od ostalih kirurških metoda te relativno sigurna i brza. Također dovoljna je lokalna anestezija i za razliku od ablacijskih metoda, dobije se tkivo za patohistološku analizu (4,7,75).

Recidivi lezija pojavljuju se u 4-5% slučajeva (80,81). Osim toga, dubina konusa dobivena LLETZ-om korelira s višim stopama komplikacija tijekom trudnoće. Stoga je stopa komplikacija manja kod pošteđenijih ekscizija (79,80). Također, trudnice nije prihvatljivo kirurški liječiti osim ako se ne sumnja na invazivnu leziju kada se radi dijagnostički ekscizijski postupak (65).



Slika 9. Elektrokirurška ekscizija petljom u jednom potezu (Preuzeto i prilagođeno iz reference 7) Prema: Wiliamsova ginekologija (2021), str. 989.



Slika 10. LLETZ top hat postupak (Preuzeto i prilagođeno iz reference 7) Prema: Wiliamsova ginekologija (2021), str. 993.

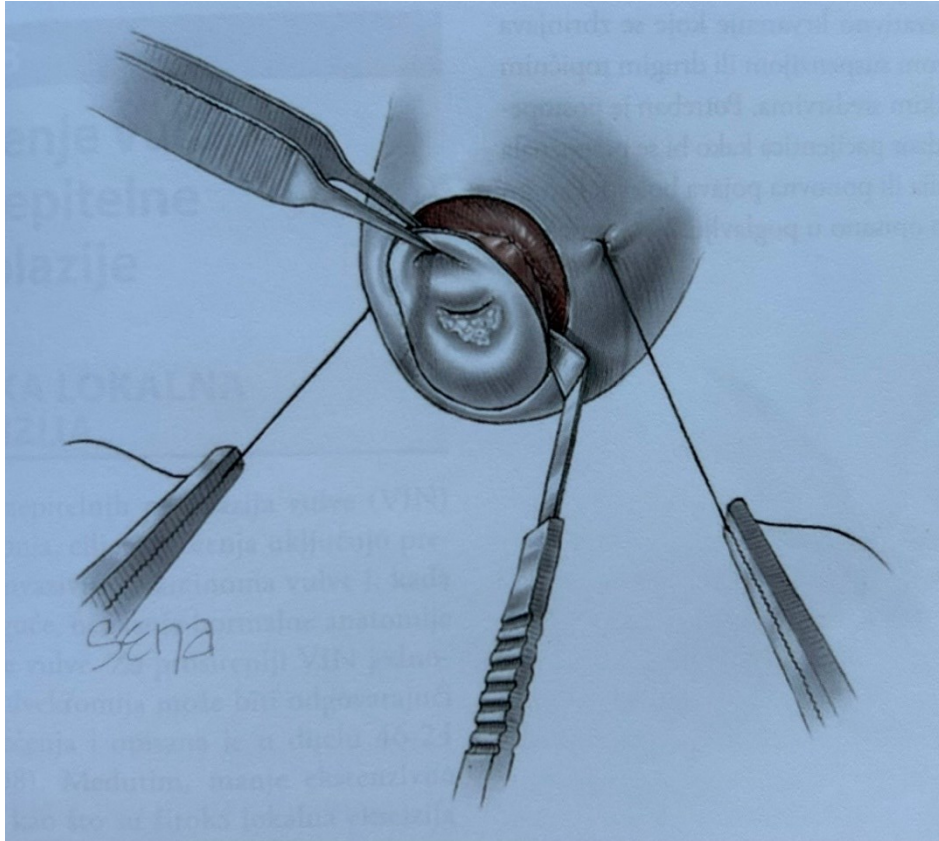
7.4. Konizacija hladnim nožem

Konizacija je ekscizijski dijagnostički i terapijski postupak u kojem se uklanja tkivo transformacijske zone i dio ili cijeli endocervikalni kanal u obliku stošca te je siguran i učinkovit način liječenja CIN-a, CIS-a i AIS-a. Može se koristiti skalpel što se naziva konizacija hladnim nožem, elektrokirurška petlja što se naziva LLETZ konizacija, a jedna od tehnika je stratificirana tehnika ili *top hat* i konizacija laserom (7). ASCCP preporuča konizaciju kod žena s neadekvatnom kolposkopijom, nalazom koji upućuje na CIN visokog stupnja iz endocervikalnog nalaza, nalazom AIS ili AGC-FN, kod rekurentnih lezija visokog stupnja i ako se ne poklapaju nalazi citologije i patohistologije (65).

Konizacija hladnim nožem izvodi se u općoj ili regionalnoj anesteziji u operacijskoj dvorani što je jedan od nedostataka postupka naspram LLETZ konizacije koja se može izvoditi u ordinaciji i lokalnoj anesteziji. Za vazokonstrikciju injicira se vazopresin u otopini 1%-tnog lidokaina ili 1%-tni lidokain s adrenalinom. Također mogu se podvezati descendirajući ogranci uterinih arterija privremenim šavovima u obliku osmice. Nakon prevencije krvarenja postavi se uterina sonda ili dilatator malog kalibra kako bi kirurg mogao odrediti dubinu i usmjerenje endocervikalnog kanala. Koristi se skalpel koji ima trokutasto oblikovanu oštricu s nagibom od 45° te rez započinje na donjoj usni vrata maternice kako krv ne bi zaklanjala put reza. Rez se nastavlja kružno okolo lezije s nagibom oštrice od 45° prema centralno i kranijalno kako bi se obuhvatio endocervikalni kanal i izrezao stožasti uzorak. Prilikom reza potrebno je odstraniti i rub zdravog tkiva širine 2-3 mm periferno od lezije. Za retrakciju ektocerviksa tijekom stvaranja konusa upotrebljavaju se kliješta ili retraktori. Nakon reza ektocerviksa stožasto tkivo odvoji se skalpelom ili Mayo škarama. Potom se zaustavlja krvarenje šavovima ili elektrokoagulacijom te se učini endocervikalna kiretaža kako bi se utvrdilo je li odstranjeno cijelo abnormalno tkivo (7).

Danas se preferira LLETZ konizacija u većini slučajeva zbog manjih troškova i može se obavljati u ambulanti u lokalnoj anesteziji. Ipak, konizacija hladnim nožem još uvijek ima svoje mjesto ako se sumnja na invazivnu ili glandularnu leziju. U oba slučaja, adekvatni resekcijski rubovi bez prisutnosti bolesti su važni za prognozu i liječenje. U takvim slučajevima, LLETZ ili laser konizacija mogu izazvati toplinski artefakt, što onemogućava točno tumačenje rubova preparata. Isto tako ako je normalna anatomija vrata maternice narušena skalpel se može bolje prilagoditi nepravilnom obliku (4,75).

U usporedbi s LLETZ konizacijom incidencija ponovne pojave bolesti je prema istraživanjima jednaka (75,82) ili značajno manja, 1% nakon konizacije hladnim nožem i 4% nakon LLETZ (81). Uz to nema razlike u broju postoperativnih cervikalnih stenoza (75). Konizacija hladnim nožem ima veći rizik komplikacija tijekom trudnoće te je stopa komplikacija nešto viša u odnosu na LLETZ (79,82).



Slika 11. Konizacija hladnim nožem (Preuzeto i prilagođeno iz reference 7) Prema: Wiliamsova ginekologija (2021), str. 993.

7.5. Laser konizacija

Laser konizacija primjenjuje CO2 laser u modu rada za rezanje i odstranjivanje stožastog uzorka. Visoko usmjereni laserski snop snage 25 W koji djeluje na točku promjera 1 mm koristi se za izradu kružnog reza na ektocerviksu do dubine od 1 cm. Zatim se koriste male kuke ili nereflektirajući retraktori kako bi se manipulirao konus i omogućio dublji rez te dovršio endocervikalni rez. Hemostaza postiže se laserskom koagulacijom defokusiranjem zrake. Glavne prednosti su precizno oblikovanje veličine konusa, u većini slučajeva mali gubitak krvi i manje oštećenje vrata maternice u usporedbi s konizacijom hladnim nožem. Nedostatak laserske konizacije je taj što bi uzorak konusne

biopsije mogao pretrpjeti toplinska oštećenja, što onemogućava patohistološku evaluaciju rubova u 38% slučajeva. Također laserska konizacija je skuplja, dulje traje od ostalih postupaka te zahtijeva veći stupanj operativne obuke (7,75).

U usporedbi s konizacijom hladnim nožem nema značajne razlike u pojavnosti rezidualne bolesti. Također nema razlike u pogledu primarnog i sekundarnog krvarenja. Međutim laserska konizacija rezultira značajno manjim brojem kontrolnih neadekvatnih kolposkopija. Kada se usporedi s LLETZ-om nema značajne razlike u pogledu rezidualne bolesti, jake perioperativne boli, sekundarnog krvarenja, toplinskog artefakta, neadekvatne kolposkopije ili cervikalne stenoze. Međutim, laserska konizacija traje značajno dulje, ima značajno višu stopu perioperativnog krvarenja i proizvodi veću dubinu toplinskog artefakta (75). Opstetričke komplikacije su usporedive s LLETZ-om (79).

7.6. Histerektomija

Liječenje adenokarcinoma *in situ* je kontroverzno, jer mnoge pretpostavke koje se koriste za opravdavanje konzervativnog liječenja CIN-a kod žena s CIN2 i CIN3 ne vrijede. Na primjer, kolposkopske promjene povezane s AIS-om mogu biti minimalne, pa se često teško određuje granica lezije. AIS se često širi u endocervikalni kanal, što komplicira određivanje željene dubine ekscizije. AIS može biti multifokalan i diskontinuiran („*skip lesions*“), tako da negativni rubovi na ekscizijskom uzorku ne pružaju sigurnost da je bolest potpuno odstranjena. Invazivni karcinom se ne može isključiti bez dijagnostičkog ekscizijskog zahvata. Zbog toga se histerektomija preporučuje ženama koje su završile sa rađanjem i imaju patohistološku dijagnozu AIS na uzorku dobivenom dijagnostičkim ekscizijskim postupkom. Također histerektomija je prihvatljiva ako ponovni dijagnostički postupak nije izvediv (65).

U tim slučajevima indicirana je totalna jednostavna histerektomija ili tip 1 histerektomija. Može se izvesti abdominalnim, vaginalnim ili endoskopskim pristupom (83).

8. Zaključak

Preinvazivne lezije vrata maternice sve su češći problem u svijetu čak i kad postoji značajno smanjenje broja raka vrata maternice. Većina lezija, pogotovo kod žena mlađih od 25 godina spontano regredira tj. dolazi do samoizlječenja što je vrlo bitno u odlučivanju o odabiru liječenja. Najbitniji faktori kod prirodnog tijeka bolesti i regresije su dob pacijentice, stupanj lezije i tip HPV-a. Infekcije humanim papilomavirusom vrlo su česte pogotovo kod mladih te predstavljaju najznačajniji faktor rizika za nastanak preinvazivne lezije vrata maternice. Postoji preko 150 tipova HPV, a visokorizični su tipovi 16,18,31,33,45,52 i 58. Prisutnost i infekcija HPV-om neophodna je za nastanak lezije, ali nije dovoljna. Ostali poznati čimbenici su imunokompromitiranost, vaginalna disbioza, pušenje duhanskih proizvoda, infekcija Chlamydiom trachomatis, rano stupanje u spolne odnose, veći broj partnera i niži socioekonomski status. Najznačajnija prevencija postoji u obliku cjepiva koja su ušla u programe obaveznih cjepiva nekih zemalja. Sekundarna prevencija vrši se probirom koji uključuje citološki papa test i testiranje na HPV. Liječenje preinvazivnih lezija vrata maternice ovisi o dobi pacijentice, paritetu, veličini i stupanju lezije, obliku vrata maternice i dotadašnjem liječenju CIN-a. Američko društvo za kolposkopiju i cervikalnu patologiju ne preporuča liječenje lezija niskog stupnja zbog visokog postotka regresije i zato što se lezije niskog stupnja smatraju histološkom manifestacijom HPV infekcije te jako rijetko prelaze u invazivnu leziju. Također prihvatljivo je pratiti pacijentice mlađe od 25 godina s lezijama visokog stupnja. Trudnice se isto tako ne liječe osim ako postoji sumnja na invazivnu bolest. Liječenje se provodi ablacijskim i ekscizijskim tehnikama. Ablacijske metode kao što su kriokirurgija i laser ablacija mogu se koristiti samo ako je cijela transformacijska zona vidljiva te se ne preporučuju kod velikih lezija. U usporedbi s ekscizijskim imaju veći broj recidiva i ne dobije se kompletni patohistološki uzorak. Ablacijske metode su jednostavne i brze s niskom stopom morbiditeta. Od ekscizijskih tehnika najviše se preferira LLETZ zbog niže cijene i mogućnosti izvođenja u lokalnoj anesteziji, a u usporedbi sa ostalim ekscizijskim postupcima nema razlike u broju recidiva i komplikacija. Konizacija hladnim nožem ima nešto veći broj opstetričkih komplikacija, ali još uvijek se koristi kod abnormalne anatomije vrata maternice, ako se sumnja na glandularnu ili invazivnu leziju i zato što ne stvara

toplinski artefakt. Histerektomija se preporučuje ženama koje su završile sa rađanjem i imaju patohistološku dijagnozu AIS na uzorku dobivenom dijagnostičkim ekscizijskim postupkom. Također histerektomija je prihvatljiva ako ponovni dijagnostički postupak nije izvediv. Mogu se izvesti vaginalno, abdominalno ili endoskopski.

Zahvale

Zahvaljujem svom mentoru, doc.dr.sc Mati Paviću na njegovoj stručnoj pomoći, smjernicama i strpljenju tijekom cijelog procesa izrade rada.

Također, zahvaljujem svojoj obitelji, djevojci i prijateljima na neprocjenjivoj podršci tijekom svih godina studija.

Literatura

1. Grubišić G, Harni V, Babić D, ur. Kolposkopski atlas. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. Slika 4-6. Uputnica Zagreb 2016; str. 37. Slika 4-56. Shematski prikaz kancerogeneze raka vrata maternice s obzirom na infekciju HPV-om i ostale čimbenike rizika; str 60. Slika 6-2. Kolposkopski obrazac nazvan Kolposkopski nalaz Rio de Janeiro / Zagreb 2011; str. 105.
2. Global Cancer Observatory [Internet]. Lyon: The International Agency for Research on Cancer; 2024 [pristupljeno 12.5.2024.]. Dostupno na: <https://gco.iarc.fr/en>
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo . Registar za rak, Incidencija raka u Hrvatskoj [internet]. Zagreb 2020 [pristupljeno: 12.5.2024.]. Bilten br. 45. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2022/11/Bilten-Incidencija-raka-u-Hrvatskoj-2020.-godine.pdf>
4. Khan MJ, Smith-McCune KK. Treatment of cervical precancers: back to basics. *Obstet Gynecol.* 2014 Jun;123(6):1339-43. doi: 10.1097/AOG.000000000000287
5. Markowitz LE, Schiller JT. Human Papillomavirus Vaccines. *J Infect Dis.* 2021 Sep 30;224(12 Suppl 2):367-8. doi: 10.1093/infdis/jiaa621
6. Orumaa M, Leinonen M, Campbell S, Møller B, Myklebust TÅ, Nygård M. Recent increase in incidence of cervical precancerous lesions in Norway: Nationwide study from 1992 to 2016. *Int J Cancer.* 2019 Nov 11;145(10):2629-38. doi: 10.1002/ijc.32195
7. Orešković S, Duić Ž, Ivanišević M, Juras J, Kalafatić D, Mišković B, ur. Williamsova ginekologija.3.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2021. Slika 29-4. Položaj skvamokolumnarne granice (SKG) je varijabilan. A. SKG je lociran na ektocerviksu te je potpuno vidljiv. B. SKG je smješten unutar endocervikalnog kanala te nije vidljiv; str. 262. Slika 29-5 Shematski prikaz relevantnih obilježja cerviksa; str. 263. Slika 43-26.2. Elektrokirurška ekscizija petljom u jednom potezu; str. 989. Slika 43-27.1. Konizirajuće biopsije; str. 992. Slika 43-27.3 Konizacijska incizija; str 993. Slika 43-27.4. LEEP top hat postupak: transverzalni (gornji red) i koronalni (donji red) presjeci. A. Ekscizija ektocervikalnog dijela lezije. B. Izgled cerviksa nakon ektocervikalne ekscizije. C. ekscizija endocervikalnog dijela lezije. D. Izgled cerviksa nakon dovršenog postupka; str 993.
8. Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia. *Viruses.* 2015 Jul 16;7(7):3863-90. doi: 10.3390/v7072802
9. Doorbar J, Griffin H. Refining our understanding of cervical neoplasia and its cellular origins. *Papillomavirus Res.* 2019 Jun;7:176-9. doi: 10.1016/j.pvr.2019.04.005
10. Ceccato Junior BPV, Guimarães MDC, Ceccato Lopes AP, Nascimento LF, Novaes LM, Méndez del Castillo D i sur. Incidence of Cervical Human Papillomavirus and Cervical

Intraepithelial Neoplasia in Women with Positive and Negative HIV Status. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2016;38:231–8. doi: 10.1055/s-0036-1583294

11. Benard VB, Castle PE, Jenison SA, Hunt WC, Kim JJ, Cuzick J i sur. Population-Based Incidence Rates of Cervical Intraepithelial Neoplasia in the Human Papillomavirus Vaccine Era. *JAMA Oncol.* 2017;3(6):833-7. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3609

12. Chang HK, Seo SS, Myong JP, Yu YL, Byun SW. Incidence and costs of cervical intraepithelial neoplasia in the Korean population. *J Gynecol Oncol* [internet]. 2019 May [pristupljeno: 13.5.2024.];30(3):e37. Dostupno na: <https://www.ejgo.org/DOIx.php?id=10.3802/jgo.2019.30.e3>

13. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol.* 1993 Apr;12(2):186-92.

14. Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, Darragh TM, Powers A, Farhat S i sur. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol.* 2010 Dec;116(6):1373-80. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181fe777f

15. Teoh D, Musa F, Salani R, Huh W, Jimenez E. Diagnosis and Management of Adenocarcinoma in Situ: A Society of Gynecologic Oncology Evidence-Based Review and Recommendations. *Obstet Gynecol.* 2020 Apr;135(4):869-78. doi: 10.1097/AOG.0000000000003761

16. Bowden SJ, Doulgeraki T, Bouras E, Markozannes G, Athanasiou A, Grout-Smith H i sur. Risk factors for human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: an umbrella review and follow-up Mendelian randomisation studies. *BMC Med.* 2023 Jul 27;21(1):274. doi: 10.1186/s12916-023-02965-w

17. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV i sur. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999 Sep;189(1):12-9. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F

18. Jaisamrarn U, Castellsagué X, Garland SM, Naud P, Palmroth J, Del Rosario-Raymundo MR i sur. HPV PATRICIA Study Group. Natural history of progression of HPV infection to cervical lesion or clearance: analysis of the control arm of the large, randomised PATRICIA study. *PLoS One* [internet]. 2013 Nov 19 [pristupljeno: 15.5.2024.];8(11):e79260. doi: 10.1371/journal.pone.0079260. Dostupno na: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0079260>

19. Wudtisan J, Tantipalakorn C, Charoenkwan K, Sreshtaputra RA, Srisomboon J. Factors Associated with Development of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Uterine Cervix in Women Younger than 30 Years. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019 Apr 29;20(4):1031-6. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.4.1031

20. Anastasiou E, McCarthy KJ, Gollub EL, Ralph L, van de Wijgert JHHM, Jones HE. The relationship between hormonal contraception and cervical dysplasia/cancer controlling for human papillomavirus infection: A systematic review. *Contraception*. 2022 Mar;107:1-9. doi: 10.1016/j.contraception.2021.10.018
21. Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A, ur. *Klinička infektologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
22. Vats A, Trejo-Cerro O, Thomas M, Banks L. Human papillomavirus E6 and E7: What remains? *Tumour Virus Res*. 2021 Jun;11:200213. doi: 10.1016/j.tvr.2021.200213
23. Fontan CT, James CD, Prabhakar AT, Bristol ML, Otoa R, Wang X i sur. A Critical Role for p53 during the HPV16 Life Cycle. *Microbiol Spectr* [internet]. 2022 Jun 29 [pristupljeno: 25.5.2024.];10(3):e0068122. doi: 10.1128/spectrum.00681-22. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9241828>
24. Nelson CW, Mirabello L. Human papillomavirus genomics: Understanding carcinogenicity. *Tumour Virus Res*. 2023 Jun;15:200258. doi: 10.1016/j.tvr.2023.200258
25. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR i sur. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 (Suppl 5):55-70. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.083
26. Burchell AN, Richardson H, Mahmud SM, Trottier H, Tellier PP, Hanley J i sur. Modeling the sexual transmissibility of human papillomavirus infection using stochastic computer simulation and empirical data from a cohort study of young women in Montreal, Canada. *Am J Epidemiol*. 2006 Mar 15;163(6):534-43. doi: 10.1093/aje/kwj077
27. Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJ, Svare EI, Paull G, Walbomers JM i sur. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001 Feb;10(2):101-6.
28. Gavillon N, Vervaet H, Derniaux E, Terrosi P, Graesslin O, Quereux C. Papillomavirus humain (HPV) : comment ai-je attrapé ça ? [How did I contract human Papillomavirus (HPV)?]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2010 Mar;38(3):199-204. doi: 10.1016/j.gyobfe.2010.01.003
29. Bosch FX, de Sanjosé S. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Dis Markers*. 2007;23(4):213-27. doi: 10.1155/2007/914823
30. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS i sur. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA*. 2007 Feb 28;297(8):813-9. doi: 10.1001/jama.297.8.813
31. Burd EM. Human Papillomavirus Laboratory Testing: the Changing Paradigm. *Clin Microbiol Rev*. 2016 Apr;29(2):291-319. doi: 10.1128/CMR.00013-15

32. Kelesidis T, Aish L, Steller MA, Aish IS, Shen J, Foukas P i sur. Human papillomavirus (HPV) detection using in situ hybridization in histologic samples: correlations with cytologic changes and polymerase chain reaction HPV detection. *Am J Clin Pathol*. 2011 Jul;136(1):119-27. doi: 10.1309/AJCP03HUQYZMWATP
33. Subasinghe AK, Wark JD, Phillips S, Cornall A, Brotherton JML, Garland SM. Quadrivalent human papillomavirus vaccination successfully reduces the prevalence of vaccine-targeted genotypes in a young, vaccine-eligible-age sample of Australian females. *Sex Health*. 2020 Dec;17(6):510-6. doi: 10.1071/SH20033.
34. Hariri S, Warner L. Condom use and human papillomavirus in men. *J Infect Dis*. 2013 Aug 1;208(3):367-9. doi: 10.1093/infdis/jit193
35. Williamson AL. Recent Developments in Human Papillomavirus (HPV) Vaccinology. *Viruses*. 2023 Jun 26;15(7):1440. doi: 10.3390/v15071440
36. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007 May 10;356(19):1915-27. doi: 10.1056/NEJMoa061741
37. Donken R, Dobson SRM, Marty KD, Cook D, Sauvageau C, Gilca V i sur. Immunogenicity of 2 and 3 Doses of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine up to 120 Months Postvaccination: Follow-up of a Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 14;71(4):1022-9. doi: 10.1093/cid/ciz887
38. Mariz FC, Gray P, Bender N, Eriksson T, Kann H, Apter D i sur. Sustainability of neutralising antibodies induced by bivalent or quadrivalent HPV vaccines and correlation with efficacy: a combined follow-up analysis of data from two randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Infect Dis*. 2021 Oct;21(10):1458-68. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30873-2
39. Committee on Adolescent Health Care; Immunization, Infectious Disease, and Public Health Preparedness Expert Work Group; American College of Obstetricians and Gynecologists. Human papillomavirus vaccination. *Obstet Gynecol* [internet]. 2020 Aug [pristupljeno: 27.5.2024.];136(2): e15-e21. Dostupno na: https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/2020/08000/human_papillomavirus_vaccination__acog_committee.48.aspx
40. Barnabas RV, Brown ER, Onono MA, Bukusi EA, Njoroge B, Winer RL i sur. Efficacy of single-dose HPV vaccination among young African women. *NEJM Evid* [internet]. 2022 Jun [pristupljeno: 27.5.2024.];1(5):EVIDoa2100056. doi: 10.1056/EVIDoa2100056. Dostupno na: https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDoa2100056?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
41. Lehtinen M, Söderlund-Strand A, Vänskä S, Luostarinen T, Eriksson T, Natunen K i sur. Impact of gender-neutral or girls-only vaccination against human papillomavirus-Results of a community-randomized clinical trial (I). *Int J Cancer*. 2018 Mar 1;142(5):949-58. doi: 10.1002/ijc.31119

42. Lehtinen M, Baussano I, Paavonen J, Vänskä S, Dillner J. Eradication of human papillomavirus and elimination of HPV-related diseases - scientific basis for global public health policies. *Expert Rev Vaccines*. 2019 Feb;18(2):153-60. doi: 10.1080/14760584.2019.1568876
43. Bednarczyk RA. Addressing HPV vaccine myths: practical information for healthcare providers. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(7-8):1628-38. doi: 10.1080/21645515.2019.1565267
44. Grce M, Davies P. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *Expert Rev Mol Diagn*. 2008 Sep;8(5):599-605. doi: 10.1586/14737159.8.5.599
45. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA i sur. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev* [internet]. 2017 Aug 10 [pristupljeno: 27.5.2024.];8(8):CD008587. doi: 10.1002/14651858.CD008587.pub2. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008587.pub2/full>
46. Nuovo J, Melnikow J, Howell LP. New tests for cervical cancer screening. *Am Fam Physician*. 2001 Sep 1;64(5):780-6.
47. Chantziantoniou N, Donnelly AD, Mukherjee M, Boon ME, Austin RM. Inception and Development of the Papanicolaou Stain Method. *Acta Cytol*. 2017;61(4-5):266-80. doi: 10.1159/000457827
48. Howell LP, Belk T, Agdigos R, Davis R, Lowe J. AutoCyte Interactive Screening System. Experience at a university hospital cytology laboratory. *Acta Cytol*. 1999 Jan-Feb;43(1):58-64. doi: 10.1159/000330869
49. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011 Nov 15;155(10):687-97, 214-5. doi: 10.7326/0003-4819-155-10-201111150-00376
50. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A i sur. Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2007 Oct 18;357(16):1579-88. doi: 10.1056/NEJMoa071430
51. Najib FS, Hashemi M, Shiravani Z, Poordast T, Sharifi S, Askary E. Diagnostic Accuracy of Cervical Pap Smear and Colposcopy in Detecting Premalignant and Malignant Lesions of Cervix. *Indian J Surg Oncol*. 2020 Sep;11(3):453-8. doi: 10.1007/s13193-020-01118-2
52. Nkwabong E, Laure Bessi Badjan I, Sando Z. Pap smear accuracy for the diagnosis of cervical precancerous lesions. *Trop Doct*. 2019 Jan;49(1):34-9. doi:10.1177/0049475518798532

53. Walsh JM. Cervical cancer: developments in screening and evaluation of the abnormal Pap smear. *West J Med.* 1998 Nov;169(5):304-10.
54. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain JM i sur. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *J Low Genit Tract Dis.* 2012 Jul;16(3):175-204. doi: 10.1097/LGT.0b013e31824ca9d5
55. Nemeth Blažić T, Beneš M, Venus M, Truhlaž MĐ, Delev J, Ivanko P i sur. Protokol prve faze reorganiziranog nacionalnog preventivnog programa ranog otkrivanja raka vrata maternice [internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2023 [pristupljeno: 12.6.2024.]. Dostupno na: https://necurak.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/11/Prirucnik-prevencija-raka-vrata-maternice_web.pdf
56. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective. *Acta Cytol.* 2017;61(4-5):359-72. doi: 10.1159/000477556
57. Colgan TJ. Pap test results. Responding to Bethesda system reports. *Can Fam Physician.* 2001 Jul;47:1425-30.
58. Fitzhugh VA, Heller DS. Significance of a diagnosis of microorganisms on pap smear. *J Low Genit Tract Dis.* 2008 Jan;12(1):40-51. doi: 10.1097/lgt.0b013e31813e07ff
59. Kamal MM. The Pap smear in inflammation and repair. *Cytojournal.* 2022 Apr 30;19:29. doi: 10.25259/CMAS_03_08_2021
60. Zahn CM, Askew AW, Hall KL, Barth WH Jr. The significance of hyperkeratosis/parakeratosis on otherwise normal Papanicolaou smears. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Oct;187(4):997-1001. doi: 10.1067/mob.2002.126640
61. Cecchini S, Iossa A, Ciatto S, Bonardi L, Confortini M, Cipparrone G. Colposcopic survey of Papanicolaou test-negative cases with hyperkeratosis or parakeratosis. *Obstet Gynecol.* 1990 Nov;76(5 Pt 1):857-9. doi: 10.1097/00006250-199011000-00027
62. Alrajjal A, Pansare V, Choudhury MSR, Khan MYA, Shidham VB. Squamous intraepithelial lesions (SIL: LSIL, HSIL, ASCUS, ASC-H, LSIL-H) of Uterine Cervix and Bethesda System. *Cytojournal.* 2021 Jul 17;18:16. doi: 10.25259/Cytojournal_24_2021
63. Lachman MF, Cavallo-Calvanese C. Qualification of atypical squamous cells of undetermined significance in an independent laboratory: is it useful or significant? *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Aug;179(2):421-9. doi: 10.1016/s0002-9378(98)70374-6
64. Radna skupina Cervikalne intraepitelne lezije 2012. Cervikalne intraepitelne lezije: smjernice za dijagnostiku i liječenje [internet]. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor. Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju; 2012 [pristupljeno: 14.8.2024.]. Dostupno na: <https://www.hdgo.hr/Pages/Print.aspx?sifraStranica=908>

65. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M i sur. 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2013 Apr;17(5 Suppl 1):1-27. doi: 10.1097/LGT.0b013e318287d329
66. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F i sur. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:102–31.
67. Ovanin-Rakić A. Cytology of Cervical Intraepithelial Glandular Lesions [internet]. Intraepithelial Neoplasia. InTech; 2012 [pristupljeno 6.7.2024.]. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.5772/32616>
68. Hariprasad R, Mittal S, Basu P. Role of colposcopy in the management of women with abnormal cytology. *Cytojournal*. 2022 Jun 14;19:40. doi:10.25259/CMAS_03_15_2021
69. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD i sur.; Members of LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis*. 2012 Jul;16(3):205-42. doi: 10.1097/LGT.0b013e31825c31dd
70. Galgano MT, Castle PE, Atkins KA, Brix WK, Nassau SR, Stoler MH. Using biomarkers as objective standards in the diagnosis of cervical biopsies. *Am J Surg Pathol*. 2010 Aug;34(8):1077-87. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181e8b2c4.
71. Kanthiya K, Khunnarong J, Tangjitgamol S, Puripat N, Tanvanich S. Expression of the p16 and Ki67 in Cervical Squamous Intraepithelial Lesions and Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(7):3201-6.
72. Zuchna C, Hager M, Tringler B, Georgouloupoulos A, Ciresa-Koenig A, Volgger B i sur. Diagnostic accuracy of guided cervical biopsies: a prospective multicenter study comparing the histopathology of simultaneous biopsy and cone specimen. *Am J Obstet Gynecol* [internet]. 2010 Oct [pristupljeno: 28.6.2024.];203(4):321.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.05.033. Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0002937810006769?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0002937810006769%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
73. WHO Guidelines: Use of Cryotherapy for Cervical Intraepithelial Neoplasia. Geneva: World Health Organization; 2011 [pristupljeno: 28.6.2024.]. Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241502856>

74. Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D i sur. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2. *Cytopathology*. 2009 Feb;20(1):5-16. doi: 10.1111/j.1365-2303.2008.00636.x
75. Martin-Hirsch PP, Paraskevoidis E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* [internet]. 2013 Dec 4 [pristupljeno: 2.7.2024.];2013(12):CD001318. doi: 10.1002/14651858.CD001318.pub3. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001318.pub2/full>
76. Schantz A, Thormann L. Cryosurgery for dysplasia of the uterine ectocervix. A randomized study of the efficacy of the single- and double-freeze techniques. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1984;63(5):417-20. doi: 10.3109/00016348409156695
77. Alvarez RD, Helm CW, Edwards RP, Naumann RW, Partridge EE, Shingleton HM i sur. Prospective randomized trial of LLETZ versus laser ablation in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*. 1994 Feb;52(2):175-9. doi: 10.1006/gyno.1994.1027
78. Dey P, Gibbs A, Arnold DF, Saleh N, Hirsch PJ, Woodman CB. Loop diathermy excision compared with cervical laser vaporisation for the treatment of intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *BJOG*. 2002 Apr;109(4):381-5. doi: 10.1111/j.1471-0528.2002.01277.x
79. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevoidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006 Feb 11;367(9509):489-98. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68181-6
80. Lieb JA, Mondal A, Lieb L, Fehm TN, Hampl M. Pregnancy outcome and risk of recurrence after tissue-preserving loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *Arch Gynecol Obstet*. 2023 Apr;307(4):1137-43. doi: 10.1007/s00404-022-06760-5
81. Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, Kehar R, Gandhi S, Chen Y i sur. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016 Mar;132(3):266-71. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.07.026
82. Kyrgiou M, Tsoumpou I, Vrekoussis T, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W. The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: the Cochrane colposcopy & cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach. *Cancer Treat Rev*. 2006 Nov;32(7):516-23. doi: 10.1016/j.ctrv.2006.07.008
83. Committee Opinion No 701: Choosing the Route of Hysterectomy for Benign Disease. *Obstet Gynecol* [internet]. 2017 Jun [pristupljeno: 7.7.2024.];129(6):e155-9.

doi: 10.1097/AOG.0000000000002112. Dostupno na:
https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/2017/06000/committee_opinion_no_701__choosing_the_route_of.49.aspx

Životopis

Rođen sam 17.6.1997. godine u Varaždinu. Pohađao sam I. Osnovnu školu Varaždin te Prvu gimnaziju Varaždin, prirodoslovno-matematički smjer. Također, pohađao sam Glazbenu školu u Varaždinu gdje sam svirao udaraljke. Uz to, aktivno sam se bavio hrvanjem i osvojio brojne medalje na državnim i međunarodnim prvenstvima. Akademske godine 2016./2017. upisao sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Aktivno se služim engleskim jezikom, a poznajem osnove njemačkog i talijanskog jezika.