

# Cervikalne displazije i trudnoća

---

**Pušnik, Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*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:105:278654>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-06-25**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Pušnik**

**Cervikalne displazije i trudnoća**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom dr. sc. Krešimira Živkovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

Mentor rada: dr. sc. Krešimir Živković, dr. med.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ACOG (eng. The American College of Obstetricians and Gynecologists) - Američko društvo opstetričara i ginekologa

ACS (eng. The American Cancer Society) - Američko društvo za rak

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

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

CIN (eng. cervical intraepithelial neoplasia) – cervikalna intraepitelna neoplazija

CKC (eng. cold knife conization) - konizacija hladnim nožem

DNK - deoksiribonukleinska kiselina

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

HIV (eng. Human Immunodeficiency Virus) - virus humane imunodeficijencije

HPV (eng. human papillomavirus) – humani papiloma virus

HSIL (eng. high-grade squamous intraepithelial lesion)- skvamozna intraepitelna lezija visokog stupnja

LETZ (eng. loop excision of transformation zone) – odstranjenje zone transformacije električnom omčom

LSIL (eng. low-grade squamous intraepithelial lesion) - skvamozna intraepitelna lezija niskog stupnja

PCR (eng. polymerase chain reaction) - lančana reakcija polimeraze

SKG – skvamokolumnarna granica

USPSTF (eng. U.S. Preventive Services Task Force) - Radna skupina za preventivne usluge SAD-a

VCE - vagina, cerviksa, endocerviks

## SADRŽAJ

<b>1</b>	<b>SAŽETAK</b> .....	
<b>2</b>	<b>SUMMARY</b> .....	
<b>3</b>	<b>UVOD</b> .....	1
<b>4</b>	<b>EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA</b> .....	2
<b>5</b>	<b>PATOGENEZA</b> .....	3
<b>6</b>	<b>KLINIČKA SLIKA</b> .....	4
<b>7</b>	<b>PROBIR I DIJAGNOSTIKA</b> .....	4
<b>7.1</b>	<b>PROBIR</b> .....	5
<b>7.1.1</b>	<b>PAPA-test i citološki probir</b> .....	6
<b>7.1.2</b>	<b>Dvojno testiranje; citološko testiranje i HPV tipizacija</b> .....	7
<b>7.1.3</b>	<b>HPV testiranje i genotipizacija</b> .....	7
<b>7.1.4</b>	<b>PAPA-test i HPV testiranje u trudnoći</b> .....	8
<b>7.2</b>	<b>KOLPOSKOPIJA S CILJANOM BIOPSIJOM SUSPEKTNIH LEZIJA</b> .....	8
<b>7.2.1</b>	<b>Kolposkopija i biopsija u trudnoći</b> .....	9
<b>7.3</b>	<b>ENDOCERVIKALNA KIRETAŽA/EKSKOHLEACIJA</b> .....	9
<b>7.3.1</b>	<b>Ekskohleacija/kiretaža endocerviksa u trudnoći</b> .....	10
<b>8</b>	<b>LIJEČENJE</b> .....	10
<b>9</b>	<b>CERVIKALNE DISPLAZIJE I TRUDNOĆA</b> .....	10
<b>9.1</b>	<b>UPRAVLJANJE ABNORMALNIM NALAZIMA TESTOVA PROBIRA U TRUDNOĆI</b> .....	11
<b>9.1.1</b>	<b>Negativan PAPA test, pozitivan HPV-DNK test</b> .....	12
<b>9.1.2</b>	<b>ASC-US, LSIL</b> .....	13
<b>9.1.3</b>	<b>Lezije visokog stupnja</b> .....	13
<b>9.1.4</b>	<b>Nezadovoljavajući kolposkopski nalaz</b> .....	13
<b>9.1.5</b>	<b>Porod i postporođajni period</b> .....	13

<b>9.2</b>	<b>CERVIKALNI POSTUPCI .....</b>	<b>15</b>
<b>9.3</b>	<b>OPSTETRIČKE KOMPLIKACIJE NAKON LIJEČENJA CERVIKALNIH DISPLAZIJA .....</b>	<b>16</b>
<b>9.3.1</b>	<b>Spontani pobačaj .....</b>	<b>16</b>
<b>9.3.2</b>	<b>Prijevremeni porođaj .....</b>	<b>16</b>
<b>10</b>	<b>ZAKLJUČAK.....</b>	<b>17</b>
<b>11</b>	<b>ZAHVALE .....</b>	<b>19</b>
<b>12</b>	<b>LITERATURA .....</b>	<b>20</b>
<b>13</b>	<b>ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>32</b>

# 1 SAŽETAK

Naslov rada: Cervikalne displazije i trudnoća

Student: Ana Pušnik

Cervikalne displazije su prekancerozne promjene vrata maternice čija se pojava usko veže uz prisustvo genitalne infekcije humani papiloma virusom (HPV). Perzistentna infekcija HPV tipovima visokog onkogenog rizika (HPV16, HPV18) smatra se glavnim rizičnim čimbenikom za razvoj premalignih lezija i raka vrata maternice. Infekcija se najčešće prenosi spolnim putem, u kontaktu sa zaraženom kožom ili sluznicom, a incidencija je najveća među mlađim spolno aktivnim ženama reproduktivne dobi. Trudnice predstavljaju skupninu većeg rizika od infekcije HPV-om zbog smanjenog imunskog odgovora i fizioloških hormonalnih promjena koje se odvijaju tijekom trudnoće. Klinička slika je u najvećeg broja zaraženih asimptomatska te infekcija najčešće spontano regredira. Incidencija i mortalitet raka vrata maternice značajno su se smanjili uvođenjem programa probira i cijepljenja protiv visokorizičnih tipova HPV-a. Godinama je zlatni standard za provođenje probira bilo uzimanje obriska za citološku analizu (PAPA test), no posljednjih se godina probir provodi i provođenjem samostalnih HPV testiranja ili dvojnim testiranjem (PAPA test i HPV testiranje). Tijekom trudnoće dozvoljeno je provođenje PAPA testa, HPV testiranja te u slučaju abnormalnih citoloških nalaza, kolposkopije s biopsijom egzocerviksa. Provođenje dijagnostičkih postupaka i testova probira tijekom trudnoće usmjereno je na isključenje prisustva maligne bolesti. Zbog spore progresije cervikalnih intraepitelnih neoplazija (CIN) u rak vrata maternice, njihovo se liječenje u trudnica odgađa za postporođajno razdoblje. Liječenje CIN-a provodi se ablativnim ili ekscizijskim metodama. Ekscizijska metoda odstranjenja pomoću električne omče (LETZ) glavna je metoda u slučaju sumnje ili dokaza maligne promjene na vratu maternice u trudnica. Provođenje ekscizijskih postupaka neposredno prije začeća i tijekom trudnoće povezuje se s opstetričkim komplikacijama.

Ključne riječi: cervikalne displazije, trudnoća, HPV, CIN



## 2 SUMMARY

Title: Cervical dysplasia in pregnancy

Student: Ana Pušnik

Cervical dysplasia is precancerous change in the cervix, which is closely related to the presence of genital infection with the human papillomavirus (HPV). Persistent infection with HPV types of high oncogenic risk (HPV16, HPV18) is considered the main risk factor for the development of premalignant lesions and cervical cancer. The infection is most often transmitted in contact with infected skin or mucous membranes, and the incidence is highest among younger sexually active women of reproductive age. Pregnant women are at a higher risk of HPV infection due to the reduced immune response and physiological hormonal changes that occur during pregnancy. The clinical picture is asymptomatic in most infected persons, and the infection usually regresses spontaneously. The incidence and mortality of cervical cancer have decreased significantly with the introduction of screening and vaccination programs against high-risk types of HPV. For years, the gold standard for screening was taking a sample for cytological analysis (Pap smear), but recently screening has also been carried out by independent HPV testing or double testing (Pap smear and HPV testing). During pregnancy, it is allowed to perform a Pap smear, HPV testing, and in case of abnormal cytological findings, colposcopy with biopsy. The performance of diagnostic procedures and screening tests during pregnancy is aimed at excluding the presence of malignant diseases. It can take several years for the cervical intraepithelial neoplasia (CIN) to progress into invasive cervical cancer so their treatment in pregnant women is postponed until the postpartum period. Treatment of CIN is carried out by ablative or excisional procedures. The excisional procedure known as loop excision of the transformation zone (LETZ) is the main method in case of suspicion or evidence of malignant change on the cervix of a pregnant woman. Performing excisional procedures immediately before and during pregnancy is associated with obstetric complications.

Key words: cervical dysplasia, pregnancy, HPV, CIN

### 3 UVOD

Cervikalna displazija je prekancerozna promjena epitelnih stanica vrata maternice okarakterizirana njihovim abnormalnim rastom. Vanjski dio vrata maternice (egzocerviks) prekriven je višeslojnim pločastim epitelom, dok je kanal vrata maternice (endocerviks) obložen jednoslojnim cilindričnim epitelom. Primarna skvamokolumnarna granica (SKG) spoj je originalnog višeslojnog pločastog epitela egzocerviksa s jednoslojnim cilindričnim epitelom endocerviksa. Položaj primarne SKG ovisi o hormonskom statusu i dobi žene te nije stalan tijekom cijelog života. Sekundarna SKG je spoj cilindričnog epitela endocerviksa i metaplazijom novonastalog pločastog epitela. Do metaplazije osjetljivijeg cilindričnog u otporniji pločasti epitel dolazi djelovanjem niskog pH rodnice. Područje između primarne i novonastale SKG naziva se zonom transformacije. To je područje u kojem se nalazi nezreli metaplastični epitel i predstavlja najosjetljiviji dio vrata maternice. Zona transformacije ujedno je i mjesto gdje dolazi do stvaranja primarnih žarišta cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN). CIN se definira kao niz intraepitelnih promjena koje uključuju nuklearni pleomorfizam, gubitak polariteta i prisutnost abnormalnih mitoza. Ograničena je na skvamozni epitel te može progredirati iz benigne u malignu leziju (1). S obzirom na debljinu zahvaćenosti epitela, CIN se histološki klasificira u tri stupnja. CIN 1 histološki zahvaća donju trećinu epitela (mjereći od bazalne membrane) i predstavlja najblaži oblik displazije. CIN 2 je srednje teški stupanj displazije kod kojega su promjene prisutne u donje dvije trećine epitela, dok CIN 3 označava tešku displaziju u kojoj su promjene vidljive u više od dvije trećine debljine epitela tj. u cijeloj debljini. Prema Bethesda klasifikaciji iz 1989. godine citološki abnormalni nalazi CIN-a dijele se se na skvamozne intraepitelne lezije niskog stupnja (LSIL, eng. low grade) i skvamozne intraepitelne lezije visokog stupnja (HSIL, eng. high grade). Histološki CIN 1 odgovara citološkom LSIL, dok CIN 2 i CIN 3 promjene na vratu maternice opisuju HSIL. Viši stupanj promjene označava i veću vjerojatnost da iz nje nastane karcinom vrata maternice. Cervikalne displazije povezane su s genitalnom infekcijom humani papiloma virusom (HPV) te perzistentna HPV infekcija može dovesti do razvoja cervikalne i vulvarne displazije čija je incidencija u porastu posljednjih godina (2). Povezanost HPV infekcije i razvoja cervikalnih displazija ustanovljena je još tokom ranih 80-ih godina, a veličina povezanosti između HPV infekcije i razvoja karcinoma pločastog epitela cerviksa veća je od povezanosti pušenja i razvoja raka pluća (3). HPV je mali DNK virus koji

pripada porodici Papovaviridae, rodu Papillomavirus. Identificirano je više od 100 genotipova ovoga virusa koji pokazuju afinitet za infekciju epitelnih stanica. Ovisno o tome iz kojih su promjena pojedini tipovi najčešće izolirani, podtipovi HPV-a dijele se u tri kategorije rizika. Tipovi niskoga onkogenog rizika (6, 11, 40, 42, 43, 44) najčešće su povezani s benignim promjenama poput kondiloma te rijetko maligno progrediraju. Za razliku od njih tipovi srednjeg (31, 33, 35, 51, 52) i visokog onkogenog rizika (16, 18, 45, 56) pokazuju veću perzistenciju i sklonost ugradnji u ljudski genom i malignoj progresiji (4). Do sada nije otkriven antivirusni lijek koji bi mogao izliječiti HPV infekcije, no dostupna su cjepiva protiv određenih genotipova HPV-a koja su učinkovit način primarne prevencije. Trudnoća je imunosupresivno stanje te predstavlja specifičan period u kojem je žena izložena izrazitim hormonalnim promjenama što žene čini osjetljivijima na HPV infekciju. Postoje različita stajališta vezana uz prevalenciju HPV-a tijekom trudnoće. Dio autora smatra da trudnoća ne utječe na povećanu učestalost HPV-a (5), dok drugi smatraju da je upravo zbog smanjenog imunskog odgovora to period pojačane opasnosti od oboljenja (6).

#### **4 EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA**

HPV se danas smatra najčešćom spolno prenosivom bolesti, a prevalencija HPV infekcije najveća je među mlađim, spolno aktivnim ženama, reproduktivne dobi (20-35 godina) (4). Spolno prenosivi sojevi HPV-a prenose se vaginalnim, analnim i oralnim spolnim odnosima. Tijekom protekla četiri desetljeća provedena su brojna istraživanja o podlozi razvoja karcinoma cerviksa te je postojanje perzistentne infekcije cerviksa određenim tipovima HPV-a utvrđeno kao neophodan čimbenik za razvoj istog (7). Znajući da je kod gotovo svih žena s razvojem cervikalnih displazija prisutna i HPV infekcija, porast prevalencije HPV-a predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Dunne i Park u svojem radu navode kako će većina spolno aktivnih osoba tijekom svojega života barem jednom biti zaražena (8). HPV infekcije se često pojavljuju već nakon prvih spolnih odnosa; u jednom istraživanju, kumulativna incidencija HPV infekcije kod studentica koje su bile spolno aktivne godinu dana bila je 28,5%, a nakon tri godine porasla je na 50% (9). Jedan od glavnih čimbenika za infekciju je rizično spolno ponašanje što uključuje rani početak spolne aktivnosti, nezaštićene spole odnose te često mijenjanje spolnih partnera, ali rizik za obolijevanje postoji i kod osoba koje su imale samo jednog spolnog partnera. Jedno istraživanje pokazalo je da je 14,3% žena u dobi od 18 do 25 godina, koje su imale samo jednog spolnog partnera, bilo zaraženo HPV-

om, s porastom do 22,3% u onih koje su imale dva partnera te 31,5% kod žena koje su imale tri ili više spolnih partnera (10). Većina HPV infekcija je samo privremena te je kod 90% žena i muškaraca uočena spontana regresija unutar 2 godine od obolijevanja (9,11–13). Istraživanje provedeno u Hrvatskoj, u razoblju od 1999. do 2015. godine, pokazalo je da je prevalencija HPV-a visokog rizika u Hrvatskoj 36,3%, dok je prevalencija HPV-a niskog rizika 8,7%. Po učestalosti na prvom mjestu nalazi se HPV 16 (19,8%). Većina istovremenih infekcija (10%) s više tipova HPV-a uočene su u žena mlađih od 25 godina (14). Sistematski pregled literature pokazuje velike varijacije prevalencije HPV-a kod trudnica od 5,5 do 65% (22). Povećana prevalencija među trudnicama može se povezati s izraženim hormonalnim promjenama te hipotezom o smanjenom imunom odgovoru tijekom trudnoće (4).

## **5 PATOGENEZA**

Genitalni HPV prenosi se intimnim kontaktom sa zaraženom kožom ili sluznicom. U prvom koraku dolazi do mikrotraume epitela i umnažanja virusa u bazalnom sloju stanica pločastog epitela vrata maternice, vulve, penisa i perianalnog područja. Ovim mehanizmom najčešće nastaje samo latentna virusna infekcija koja će u većine pacijenata biti asimptomatska, a kod manjeg broja može doći do proliferacije pločastog epitela i nastanka bradavica i kondiloma. Ukoliko su uz perzistentnu HPV infekciju prisutne i karcinogene tvari (UV zrake, radiaktivno zračenje, kemijski čimbenici i dr.) te se virusna DNK ugradi u genom domaćina doći će do maligne transformacije stanica. Sklonost za ugradnju u genom čovjeka pokazuju HPV tipovi visokog rizika. Virusni onkoproteini E6 i E7 neophodni su za malignu transformaciju što potvrđuje činjenica da je kod svih karcinoma vrata maternice uočena njihova povećana ekspresija. Navedena dva onkoproteina tvore komplekse sa staničnim regulacijskim proteinima domaćina; p53 i pRB. Tumor supresor p53 u normalnim staničnim okolnostima zaustavlja stanični ciklus u slučaju oštećenja DNK i omogućava njezin popravak ili dovodi stanice do programirane smrti (apoptoze). Vežanje onkoproteina E6 za p53 dovodi razgradnje p53 i time se gubi njegova regulatorna uloga, dozvoljava se prolazak kroz stanični ciklus i u slučaju oštećene DNK pa se time omogućuje nakupljanje mutiranih gena. pRB je glavni negativni regulator staničnog ciklusa, a vežanje onkoproteina E7 za pRB i druge stanične regulacijske gene dovodi do nekontrolirane diobe promijenjenih stanica (15). Stimulirana je sinteza DNK bez popravka u slučaju oštećenja, izostavljena je apoptoza, nakupljaju se

genetske greške, a to sve dovodi do nekontrolirane diobe promijenjenih stanica, što je jedna od glavnih karakteristika malignog rasta.

## **6 KLINIČKA SLIKA**

HPV infekcija može se prezentirati kao latentna, subklinička ili klinička. Prezentacija bolesti razlikuje se ovisno o zahvaćenom anatomskom području, a kod mnogih HPV zaraženih osoba neće doći do pojave genitalnih bradavica ili drugih znakova infekcije (16). Sama cervikalna intraepitelna neoplazija ne uzrokuje specifične subjektivne simptome, a promjenjeni iscjedak koji se javlja u pojedinim žena najvećim je dijelom posljedica pratećeg cervicitisa ili kolpitisa. Kontaktno krvarenje uočava se ukoliko je došlo do progresije u invazivni karcinom.

## **7 PROBIR I DIJAGNOSTIKA**

Incidencija i mortalitet karcinoma cerviksa značajno su se smanjili tijekom posljednjih godina, ponajviše zbog razvoja programa probira PAPA testom te uvođenjem HPV cijepliva i adekvatnim liječenjem HPV infekcija. Razna medicinska društva i organizacije objavljuju smjernice čiji je cilj što više personalizirati probir i daljnju obradu pacijentica kako bi se smanjila nepotrebna testiranja i dijagnostički postupci kod pacijentica s niskim rizikom, a intenzivnije pratile visokorizične pacijentice. Perkins i sur. (17) istaknuli su kako se pridržavanjem smjernica za probir i daljnju dijagnostičku obradu istovremeno može izbjeći prekomjerna, ali i nedovoljna uporaba probira i kolposkopije, ovisno o kakvim se pacijenticama radi. Oko 99,7% svih dijagnosticiranih karcinoma cerviksa povezano je s perzistentnom infekcijom onkogenim genotipovima HPV-a (7,18). Iako je PAPA test godinama bio zlatni standard u otkrivanju preinvazivnih promjena vrata maternice (19), uočeno je da se probirom HPV testiranjem iste promjene mogu otkriti još i ranije (20). Budući da je HPV testiranje vrlo osjetljivo, vjerojatnost da će doći do razvoja prekanceroze ili raka vrata maternice 5 godina nakon negativnog HPV testa manja je u odnosu na negativan PAPA test (21). HPV negativni pacijenti trebali bi se javljati na probir u intervalima od 5 godina kako bi se izbjeglo otkrivanje novih HPV infekcija koje će se najvjerojatnije spontano povući (22,23). HPV testiranjem može se poboljšati i probir za adenokarcinom cerviksa, oblik cervikalnih prekanceroza za koje probir isključivo PAPA testom nije dovoljan (21). Poboljšano razumijevanje epidemiologije i patogeneze HPV-a dovelo je do napretka u ranoj dijagnostici cervikalnih displazija i uvođenja HPV testiranja u novije preporuke i smjernice za

probir (22–24), a kod HPV pozitivnih pacijenata preporučuje se dodatno testiranje ili nadzor (24). Bolesnici s HIV-om i teškim imunokompromitirajućim stanjima (npr. nakon transplantacije organa) imaju povećan rizik za razvoj peristentne HPV infekcije i razvoj raka vrata maternice, stoga su smjernice za probir među takvim pacijentima drugačije. Za pacijente s nedavnim abnormalnim rezultatima probira, preporučuje se ponavljanje testiranja u kraćim intervalima od onih koji se koriste za uobičajeni probir (24).

## **7.1 PROBIR**

Za progresiju CIN 1 u rak vrata maternice potrebno je oko 10-15 godina (25). Kod imunokompromitirajućih pacijenata ovaj period može biti i kraći. Budući da rak vrata maternice ima dugačak period preinvazivne faze, pravodobno otkrivanje i liječenje cervikalnih displazija sprječava razvoj do invazivnog karcinoma. Glavni cilj organiziranih nacionalnih probira je smanjiti incidenciju i mortalitet karcinoma cerviksa, a to je moguće ukoliko se prekancerozne lezije dijagnosticiraju na vrijeme te pravilno terapijski tretiraju (26). Početni programi probira temeljili su se na cervikalnoj citologiji, provođenju redovitih PAPA testova, no otkrićem HPV-a kao nužnog uzročnika gotovo svih karcinoma vrata maternice u kliničku praksu se uvodi nova metoda probira, HPV testiranje. Početno se HPV testiranje provodilo samo kod pacijentica kod kojih su rezultati citološkog probira pokazali manje abnormalnosti, zatim se započelo s dualnim testiranjem u kombinaciji s cervikalnom citologijom (eng. co-testing), a nedavno se HPV testiranje počelo koristiti i kao samostalni test probira. Višestruka randomizirana ispitivanja pokazala su kako probir temeljen na HPV testiranju ima veću osjetljivost u usporedbi s citološkom metodom (27–29). Ogilvie i sur.(30) proveli su istraživanje u kojem su usporedili dvije metode probira. Prva skupina žena sudjelovala je u probiru koji se sastojao primarno od HPV testiranja, a među ženama u drugoj skupini provedeno je citološko tetiranje. Probir HPV testiranjem rezultirao je manjom vjerojatnosti razvoja prekanceroze stupnja CIN 3, 48 mjeseci nakon probira, u odnosu na citološki probir. Redovno sudjelovanje pacijenata u programu ciljanog probira nužno je za prevenciju i kontrolu bolesti budući da je poznato da se više od polovice karcinoma vrata maternice dijagnosticira u onih pacijenata koji nisu sudjelovali u redovitom probiru (31,32). Prema posljednjim smjernicama, Američko društvo za rak (The American Cancer Society, ACS) (23), preporučuje započinjanje programa probira u dobi od 25 godina, HPV testiranjem svakih 5 godina. Ukoliko ne postoji mogućnost provođenja probira primarnim HPV

testiranjem, onda se preporučuje provođenje probira, kod žena dobi od 25 do 65 godina, kotestiranjem (PAPA i HPV test) svakih 5 godina ili samo citološkim testiranjem svake 3 godine. Radna skupina za preventivne usluge SAD-a (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF) obnovila je svoje smjernice 2018. godine (22) te preporučuje probir samo citološkim testiranjem svake 3 godine za žene dobi od 21 do 29 godina, a za žene dobi od 30 do 65 godina, preporučuje samo citološko testiranje svake 3 godine ili probir primarnim HPV testiranjem ili kotestiranjem svakih 5 godina. Trenutačne smjernice Američkog društva opstetričara i ginekologa (The American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) preporučuju probir samo citologijom, kotestiranjem i primarnim HPV testiranjem, s dobi za početak i završetak probira i za početak probira temeljenog na HPV-u u skladu sa smjericama Američkog društva za kolposkopiju i cervikalnu patologiju (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, ASCCP). ASCCP kontinuirano objavljuje algoritme i ažurirane smjernice za upravljanje abnormalnim rezultatima (33). Preporuke i smjernice za rutinski probir prosječnog rizika odnose se samo na pacijente koji su asimptomatski, bez oslabljenog imuniteta, nisu bili izloženi dietilstilbestrolu (DES) u maternici, trenutno nisu pod nadzorom zbog abnormalnih rezultata testova probira i nemaju povijesti abnormalnih rezultata visokog stupnja ili liječenja raka ili prekanceroza (34,35). Iako se razvojem HPV cijepljiva nastoji smanjiti stopa infekcije onkogenim tipovima ovog virusa i incidencija karcinoma cerviksa, s obzirom na trenutnu procijepljenost, i u narednim desetljećima treba se nastaviti provođenje i poboljšanje metoda sekundarne prevencije programima probira (36,37).

### **7.1.1 PAPA-test i citološki probir**

Cervikalne displazije mogu se dijagnosticirati pomoću PAPA testa. Uvođenjem ovog testa kao alata za probir, incidencija i mortalitet od raka vrata maternice smanjili su se za više od 70% u razvijenim zemljama (38,39). Površinske epitelne stanice cerviksa se ljušte te su dostupne za uzimanje uzorka za citološku analizu. PAPA test se sastoji od uzimanja VCE obriska (obrisak s vagine, cerviksa i endocerviksa) kojim se skuplja dio odljuštenih stanica te je za njihovu daljnju analizu zadužen citopatolog (40). PAPA test, kao metoda probira, ima dosljednu specifičnost (otprilike 98%), no osjetljivost je niža i promjenjivija (približno 55-80%) za otkrivanje cervikalnih displazija i invazivnog raka (15,41). Promjenjiva osjetljivost nastoji se ispraviti kontinuiranim ponavljanjem pregleda tijekom većeg dijela ženina života.

Izuzetno je važno da žene odrađuju redovite ginekološke preglede te se sukladno smjercama odazivaju na preventivne testove probira. (42).

### **7.1.2 Dvojno testiranje; citološko testiranje i HPV tipizacija**

Nakon višegodišnjeg provođenja probira isključivo citološkim testiranjem, 2003. godine Američka Agencija za hranu i lijekove (U.S. Food and Drug Administration FDA) odobrila je korštenje kotestiranja za probir raka vrata maternice, posebno kod žena u dobi od 30 godina i starijih (33). Zbog visoke prevalencije HPV infekcija kod žena mlađih od 30 godina, dijagnosticiranjem svake infekcije ta bi se skupina žena izložila nepotrebnom prekomjernom liječenju pa se zato u mnogim smjericama HPV testiranje, kao metoda probira, ne preporučuje za ovu dobnu skupinu. Kombinacija HPV testiranja s citologijom može povećati osjetljivost jednog PAPA testa za neoplaziju visokog stupnja s 50-85% na gotovo 100% (15,43).

### **7.1.3 HPV testiranje i genotipizacija**

Testiranje na HPV provodi se kako bi se utvrdilo postoji li infekcija HPV-om te ukoliko se ona dokaže, određuje se tip virusa kojim je pacijentica zaražena. HPV DNK test sastoji se od analize brisa vrata maternice i rodnice molekularnom metodom, izravnom genomskom detekcijom ili umnožavanjem fragmenta virusne DNK pomoću lančane reakcije polimeraze (PCR) (44,45), kojom se utvrđuje prisutnost genskog materijala HPV-a. Postupak prilikom uzimanja uzorka za testiranje na HPV sličan je onom kod PAPA testa i provodi se tijekom ginekološkog pregleda. HPV testiranje je vrlo osjetljivo, ali ne razlikuje prolaznu infekciju od perzistentne. Negativan rezultat testa ukazuje na malu vjerojatnost razvoja CIN 3 bolesti u sljedećih 5-10 godina, a pozitivan rezultat testa samo ukazuje na prisutnost čimbenika rizika, posebice ako se radi o infekciji visokorizičnim tipovima virusa (46). HPV genotipizacija identificira specifične virusne tipove (obično HPV16 i 18), identificirajući tako one kod kojih postoji najveći rizik perzistencije i progresije. Žene kojima se detektiraju HPV16 i 18, upućuju se na daljnju obradu kolposkopijom. HPV mRNA testovi otkrivaju ekspresiju onkoproteina E6 i E7, markera virusne integracije (44). Primarni HPV probir uključen je u nekoliko međunarodnih smjernica za rak vrata maternice, no još uvijek postoje različita stajališta o dobi u kojoj bi se ovakav način probira započeo primjenjivati. Predviđa se da bi



primarni probir na HPV mogao postati novi zlatni standard probira u sljedećem desetljeću (47).

#### **7.1.4 PAPA-test i HPV testiranje u trudnoći**

Trudnoća je u velikog broja žena razlog prve posjete ginekologa stoga mnoge žene prvi PAPA test u životu naprave upravo u trudnoći. Fiziološke promjene na cerviksu povezane s trudnoćom mogu zakomplicirati tumačenje PAPA testa (48,49), no oni su i dalje važan i pouzdan dijagnostički alat tijekom trudnoće (50). Provođenje PAPA testa i HPV testiranja nije povezano s komplikacijama i gubitkom trudnoće pa se provođenje ovih dijagnostičkih postupaka tijekom trudnoće smatra sigurnim (51).

## **7.2 KOLPOSKOPIJA S CILJANOM BIOPSIJOM SUSPEKTNIH LEZIJA**

Kolposkopija je dijagnostički postupak koji se radi kod pacijentica s abnormalnim citološkim nalazom kako bi se lokalizirao izvor abnormalnih stanica, procijenila opsežnost promjena i odredilo mjesto za biopsiju te utvrdilo radi li se o prekanceroznoj promjeni cerviksa ili malignoj promjeni. Sam postupak uključuje detaljan pregled vrata maternice pod jakim osvjetljenjem i povećanjem, a često se uzimaju i višestruke biopsije iz područja zone transformacije. CIN promjene povezane s HPV infekcijom vide se kao acidobijela područja, a u nekim slučajevima moguće je uočiti i punktacije (vrhovi dilatiranih kapilara koji se vide kao crvene točkice) i mozaik (kapilare koje omeđuju manja ili veća polja na acidobijeloj podlozi). Atipične krvne žile karakteristične su za invazivni karcinom. Ukoliko se uoče acidobijele promjene na cerviksu, u kolposkopski pregled treba uključiti barem jednu biopsiju svih acidobijelih ili sumnjivih područja (52), a 2-4 biopsije danas se smatraju standardom kako bi se mogle isključiti lezije visokog stupnja. Ciljane biopsije imaju 8 do 12 puta veću vjerojatnost otkriti CIN 3 ili viši stupanj promjene u odnosu na nasumične biopsije (53). Mišljenja stručnjaka variraju o tome trebaju li se uzimati nasumične biopsije i ako da, koliko ih treba prikupiti. Dva istraživanja koja su procjenjivala učinkovitost cervikalne biopsije ustanovila su da se dodavanjem nasumične biopsije ciljanoj biopsiji, u žena čija SKG kolposkopskim pregledom nije bila abnormalnog izgleda, povećao postotak dijagnosticiranih displazija stupnja CIN 2 ili više (54,55). ASCCP ne preporučuje izvođenje nasumičnih biopsija kod pacijenata niskog rizika kod kojih kolposkopskim pregledom nisu uočene nikakve abnormalnosti i pregledom se uspješno vizualizirala cijela zona transformacije (52).

U travnju 2020. godine, ASCCP je objavio smjernice za 2019. za daljnju proceduru u žena s abnormalnim testovima probira raka vrata maternice i prekanceroza. Prema posljednjim smjericama preporučuje se donošenje odluka, o provođenju kolposkopije i planiranju praćenja pacijentica, na temelju subjektivne procjene rizika za svaku pacijenticu. U obzir se uzima vjerojatnost spontane regresije HPV-a na temelju dobi pacijentice i HPV tipa te procjena rizika za progresiju promjene u rak vrata maternice (24). Prilikom samog postupka potrebno je ispuniti dokumentaciju u kojoj bi se trebala zabilježiti vidljivost skvamokolumnarnog spoja, prisutnost acidobijelih područja i lezija, ako su prisutne, i kolposkopski dojam (56) koji se temelji na obilježju lezije najvišeg stupnja na cerviksu (57).

### **7.2.1 Kolposkopija i biopsija u trudnoći**

Kolposkopska dijagnostika izazovnija je u trudnica zbog promjena u izgledu vrata maternice povezanih s trudnoćom i mehaničkih poteškoća u vizualizaciji. Postoje izvješća o većem broju lažno pozitivnih nalaza u trudnica (58) pa je preporuka da kolposkopiju u trudnica obavljaju iskusni kliničari. Kada se citološki i kolposkopski postavi dijagnoza LSIL-a nije potrebno provođenje biopsije, dok se kod dijagnoze HSIL-a ona preporučuje. Sam postupak je siguran i rizik od krvarenja je nizak (59). Prema dosadašnjim istraživanjima nema podataka da je biopsija vrata maternice trudnica rizičnija u odnosu na biopsiju provedenu izvan trudnoće. Za biopsiju vanjskog dijela vrata maternice u trudnoći je dokazano da ne uzrokuje oštećenje ploda niti gubitak trudnoće, no biopsija endocerviksa i sluznice endometrija kontraindicirana je tijekom trudnoće i liječenje treba odgoditi osim ako je dokazano prisutna maligna promjena (24). Dio autora zagovara odgodu provođenja biopsije do drugog tromjesečja unatoč tome što je krvarenje znatno manje tijekom prvog tromjesečja. Time žele izbjeći povezanost dijagnostičkog postupka sa spontanim i najvjerojatnije nepovezanim pobačajem, čija je incidencija najveća upravo u vrijeme prvog tromjesečja.

### **7.3 ENDOCERVIKALNA KIRETAŽA/EKSKOHLEACIJA**

ASCCP preporučuje endocervikalno uzorkovanje kod pacijentica s citološkim nalazom promjena visokog stupnja (HSIL i atipične skvamozne stanice kod kojih je nemoguće isključiti visoki stupanj) te kad god se zona transformacije ne može u potpunosti vizualizirati ni upotrebom endocervikalnog spekulum (60). Uzorkovanje bi trebalo provesti i u svih pacijentica koje zadovoljavaju 2 ili više od navedenih kriterija; dob 45 godina ili starije,

HPV16 i HPV18 pozitivne, te u svih pacijentica koje su pod visokim rizikom s kolposkopskim nalazima promjena visokog stupnja (61). Uzimanje uzoraka iz endocerviksa može se izvesti pomoću oštre kohlee ili endocervikalne kirete. Obje metode pokazuju identičnu osjetljivost, a prednost kiretaži treba dati kod pacijentica koje su pod visokim rizikom ili ako postoji mogućnost invazivne bolesti kako bi se dobile informacije o stromi (62,63).

### **7.3.1 Ekskohleacija/kiretaža endocerviksa u trudnoći**

Trudnice su isključene iz gornjih preporuka te je endocervikalno uzorkovanje kontraindicirano (58,64).

## **8 LIJEČENJE**

Prema trenutnim smjernicama, standardni tretman za dijagnozu CIN 1 je aktivno praćenje moguće progresije u viši stupanj (65), dok se kod pacijentca s CIN 2 i CIN 3 promjenama preporučuje neka od lokalno destruktivnih ili ekscizijskih terapijskih metoda kao što su krioterapija, termoablacija, odstranjenje laserom ili električnom omčom (eng. loop excision of transformation zone, LETZ) ili konizacija hladnim nožem (eng. cold knife conization, CKC) (66). Tijekom trudnoće važno je isključiti prisustvo invazivne bolesti i u tom je slučaju opservacija cervikalnih displazija onkološki sigurna i prihvatljiva. Zbog niske stope progresije displazija u invazivni karcinom, liječenje CIN-a može se odgoditi za nakon poroda (67). Metoda izbora za liječenje cervikalne displazije tijekom trudnoće je elektrokirurški ekscizijski postupak s petljom (LETZ), no jedina indikacija za eksciziju u trudnoći je opravdana sumnja na postojanje invazivne lezije. Zahvat se može povezati s visokim rizikom od opstetričkih komplikacija pa je preporuka da se napravi čim ranije u trudnoći kako bi se vjerojatnost komplikacija što više smanjila (68,69).

## **9 CERVICALNE DISPLAZIJE I TRUDNOĆA**

Rak vrata maternice najčešći je zloćudni tumor genitalnog trakta koji se dijagnosticira tijekom trudnoće, a prema procjenama ukupno 3% novodijagnosticiranih slučajeva karcinoma vrata maternice javlja se u trudnica (70). Probir na karcinom vrata maternice dio je rutinske prenatalne skrbi, posebice za žene koje prethodno nisu redovito sudjelovale u istim. Postoje podatci koji govore da je svega 20% njih redovito sudjelovalo u citološkom probiru (71).

Višerotkinje i mlađe majke imaju veću stopu infekcije HPV-om (72,73), stoga je preporuka da se sve trudnice podvrgnu probiru PAPA testom u vrijeme prvog prenatalnog pregleda (74,75). Uspoređujući prevalenciju abnormalnih rezultata PAPA testa u trudnoći nema značajne razlike u odnosu na pacijentce istih dobnih skupina koje nisu trudne (70) pa se trudnoća ne smatra rizičnim faktorom za prevalenciju displazija i progresiju u invazivnu bolest. Abnormalni nalazi PAPA testa dobiveni su u 1 do 5% trudnica (48), a CIN se dijagnosticira u 1-7% trudnica (75,76), među kojima prevalencija HSIL-a iznosi oko 0,5% (77). Incidencija HSIL- a najveća je među ženama reproduktivne dobi, između 25 i 35 godina (78). Tijekom trudnoće žene su izložene nizu hormonalnih promjena, a sama trudnoća smatra se imunosupresivnim stanjem što čini trudnice osjetljivijom skupinom na infekcije generalno, a među ostalim i na HPV infekciju (79). Postoje dokazi da prekomjerna ekspresija spolnih hormona tijekom trudnoće može doprinijeti karcinogenezi vrata maternice induciranjem skvamozne metaplazije u zoni transformacije i modificiranjem lokalnog imunološkog sustava. Povećana regresija nakon poroda može se objasniti smanjenjem lučenja spolnih hormona u odnosu na trudnoću (80). Praćenjem prirodnog tijeka CIN-a u trudnoći uočeno je da je progresija u invazivni karcinom izuzetno rijetka i javlja se u svega 0-0,4% trudnica (81), dok većina displazija ostaje stabilna ili regredira. Restrospektivnom analizom literature uočeni su različiti podatci o spontanoj regresiji HSIL-a nakon trudnoće te oni variraju od 16,7% do čak 69,3% (64,67,77,82–84).

## **9.1 UPRAVLJANJE ABNORMALNIM NALAZIMA TESTOVA PROBIRA U TRUDNOĆI**

Provođenje probira i dijagnostičkih postupaka tijekom trudnoće trebalo bi biti usmjereno na isključenje dijagnoze invazivne bolesti. Dijagnostička procedura ne razlikuje se u odnosu na žene koje nisu trudne (81) no treba uzeti u obzir da je zbog fizioloških promjena koje se događaju tijekom trudnoće teže interpretirati citološke i kolposkopske nalaze. Iako je učestalost abnormalnih citoloških nalaza podjednaka onoj u žena koje nisu trudne, fiziološke promjene koje se događaju tijekom trudnoće često se mogu pogrešno protumačiti, što dovodi do veće stope lažno pozitivnih rezultata (81,85). U citološkim uzorcima trudnica mogu se vidjeti stanice citotrofoblasta, sinciotrofoblasta, veliki broj nezrelih metaplastičnih stanica koje izgledom mogu nalikovati intraepitelnim lezijama visokog stupnja, a postoji i više upalnih stanica. Decidualizacija rezultira velikim, hipervakuoliranim stanicama s varijabilno

obojenom citoplazmom i velikom jezgrom pa se njihova prisutnost često pogrešno prepoznaje kao atipija te dolazi do postavljanja lažno pozitivnih rezultata. Područja aktivne nezrele metaplazije kolposkopski se mogu vidjeti kao acidobijela područja, a može se uočiti i mozaik. Ove fiziološke promjene često je teško razlikovati od patoloških displazija (70). Hormonalne promjene tijekom trudnoće dovode do hiperplazije endocervikalnih žlijezda, pojačane proizvodnje cervikalne sluzi, hiperemije vrata maternice, prolapsa vaginalnih stijenki i kontaktnog krvarenja pa je provođenje kolposkopskog pregleda zahtjevnije u trudnica u odnosu na žene koje nisu trudne (85,86). Hipertrofija i hiperplazija cerviksa dovode do everzije endocervikalnog epitela, a povećani krvni protok dovodi do cijanotične nijanse stijenki vagine i vrata maternice. Vizualizacija cerviksa može biti otežana zbog obilnog stvaranja sluzi te pojačanog edema cerviksa i rodnice. Uloga kolposkopske evaluacije je isključiti invazivnu bolest jer se sve ostale abnormalnosti mogu sigurno kontrolirati sve dok se trudnoća ne završi. Prema posljednjim smjernicama (24), ASCCP preporučuje jednako upravljanje abnormalnim rezultatima testova probira u trudnica i žena koje nisu trudne. Kriteriji za daljnji nadzor i kolposkopiju jednaki su za obje skupine žena. Biopsiju treba razmotriti ako kolposkopski nalazi ukazuju na promjene visokog stupnja ili gore. Tijekom trudnoće kontraindicirano je provoditi endocervikalnu kiretažu, biopsiju endometrija i započinjanje liječenja bez biopsije. Ponavljanje biopsije ili dijagnostički ekscizijski postupak preporučuju se isključivo u onih trudnica u kojih se na temelju citoloških nalaza, kolposkopije ili histologije postavi sumnja na postojanje maligne promjene (24).

### **9.1.1 Negativan PAPA test, pozitivan HPV-DNK test**

HPV-DNK testiranje obično se provodi samo u slučaju prisutnosti atipičnih skvamoznih stanica neodređenog značaja (eng. atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US) u citološkom uzorku, no postoje neki programi koji provode visokorizično HPV-DNK testiranje u kombinaciji s PAPA testom kod svih žena starijih od 30 godina (87–89). Može se dogoditi da se u nekih žena s normalnim PAPA testom, HPV testiranjem dokaže aktivna infekcija. U tom se slučaju najčešće se radi o prolaznim infekcijama, a vjerojatnost da su u tih žena prisutne displazije stupnja CIN 2 ili više iznosi 4% (90). ASCCP preporučuje da se u slučaju ovakvih nalaza u trudnica provede kotestiranje na pregledu 6 tjedana nakon poroda (91,92).

### **9.1.2 ASC-US, LSIL**

Trudnoća ne utječe na brzinu progresije cervikalne displazije u rak vrata maternice pa se u trudnica, kod kojih su prisutne manje abnormalnosti s prethodno negativnim HPV testom i kolposkopskim pregledima na kojima nema znakova CIN 2 ili više, kolposkopija može odgoditi za postporođajni period. Tada je lakše analizirati kolposkopske nalaze i manja je vjerojatnost zabune zbog fizioloških promjena vrata maternice tijekom trudnoće (24). Kod ove skupine žena velika je vjerojatnost spontanog postporođajnog povlačenja abnormalnosti pa se ponovna procjena stanja može napraviti nakon 6 tjedana od poroda ponavljanjem PAPA testa i kolposkopije ili samo PAPA testom (92).

### **9.1.3 Lezije visokog stupnja**

Trudnice kod kojih su kolposkopijom, sa ili bez biopsije, i citološki ustanovljene lezije visokog stupnja, mogu se kontrolirati ponavljanim kolposkopijama svakih 12-24 tjedna i citološkim ili HPV testiranjem, ovisno o dobi trudnice. Zbog otežane interpretacije kolposkopskih nalaza tijekom trudnoće i spore progresije cervikalnih displazija, kolposkopski pregled može se odgoditi i za period postpartuma, ali samo ako je isključena mogućnost postojanja maligne bolesti. Ako se postavi sumnja na postojanje invazivne promjene ili dođe do znatnog pogoršanja izgleda lezije preporučuje se ponavljanje biopsije. ASCCP ne preporučuje započinjanje liječenja histološkog HSIL-a tijekom trudnoće (24).

### **9.1.4 Nezadovoljavajući kolposkopski nalaz**

Everzija endocervikalnog epitela olakšava pregled skvamokolumnarnog spoja tijekom trudnoće pa se u većini slučajeva lako vizualizira zona transformacije. Ukoliko se u ranoj fazi trudnoće ne uspije napraviti zadovoljavajući kolposkopski pregled, preporučuje se ponoviti ga u drugom tromjesečju. Ako se ni tada ne uspije u cijelosti vizualizirati zona transformacije, konizacija se preporučuje samo kod izražene sumnje na malignu bolest. U većine trudnica daljnja procjena može se odgoditi do postporođajnog razdoblja.

### **9.1.5 Porod i postporođajni period**

Način porođaja kod trudnica s cervikalnim displazijama ne razlikuje se u odnosu na one bez pa bi se porođaj carskim rezom trebao provoditi samo ako za to postoje druge opstetričke indikacije (93). Postoje različita stajališta o tome utječe li način poroda na vjerojatnost

postporođajne regresije cervikalnih displazija. Uspoređujući način porođaja, dio je autora uočio veći postotak regresije CIN-a kod žena koje su rodile vaginalnim putem (67,84), dok u nekim drugim istraživanjima ta poveznica nije uočena (83,94–96). Yost i sur. (83) prijavili su ukupnu regresiju HSIL-a u 70% pacijentica, neovisno o načinu poroda. Suprotno ovome, Ahdoot i sur. (84) prijavili su spontanu regresiju u 60% trudnica s HSIL-om koje su imale vaginalni porođaj, dok regresija nije uočena kod niti jedne pacijentice koja je rodila carskim rezom. Pretpostavlja se da cervikalna trauma, do koje dolazi tijekom vaginalnog porođaja, dovodi do upalne reakcije u cervikalnom epitelu što može potaknuti mehanizme popravka i regeneracije (81). Prolaskom djeteta kroz porođajni kanal i razdiranjem cerviksa može doći do gubitka displastičnih stanica i posljedične regresije displazije (67,85). Prolazne ishemijske promjene tijekom vaginalnog poroda mogle bi biti odgovorne za veću stopu regresije u usporedbi sa ženama koje su rodile carskim rezom (81). Prema posljednjim smjernicama ASCCP-a, prvi kolposkopski pregled u postporođajnom razdoblju preporučuje se napraviti najranije 4 tjedna nakon poroda (24). Neovisno o načinu poroda (vaginalni ili carski rez) vrat maternice prolazi kroz proces remodeliranja i popravka u postporođajnom razdoblju pa se preporučuje pričekati s dijagnostičkom obradom kako bi se omogućilo odgovarajuće zacjeljivanje vrata maternice i smanjila vjerojatnost pojave artefakta. Provođenjem randomiziranog ispitivanja ustanovljeno je da je dulji vremenski interval između poroda i prvog PAPA testa bio povezan s manjim brojem lažno pozitivnih testova (97), čime se potvrdio utjecaj čestih upala, prisutnosti ektropija i decidualnih stanica na pogrešnu interpretaciju cervikalne citologije (49,91,98,99). Žene sa LSIL ili ASC-US HPV pozitivnim nalazima, kojima se kolposkopija odgodila tijekom trudnoće, trebale bi obaviti kolposkopski pregled u postporođajnom razdoblju, a liječenje se treba temeljiti na postpartalnim nalazima. Žene koje su tijekom trudnoće imale citološki i kolposkopski dokazan LSIL mogu se postpartalno pratiti citološki PAPA testom, odgađajući ponovnu kolposkopiju osim ako naknadan citološki nalaz ne bude abnormalan (100). Ako se kod trudnica kojima je tijekom trudnoće postavljena histološka dijagnoza HSIL, na postporođajnoj kolposkopiji otkrije cervikalna lezija, preporuke su napraviti punu dijagnostičku obradu, uključujući cervikalnu citologiju, HPV testiranje i biopsiju lezije ili provesti ekscizijski postupak liječenja.

## 9.2 CERVIKALNI POSTUPCI

Posljednjih desetljeća bilježi se kontinuirani trend odgođenog rađanja, što rezultira povećanim udjelom žena s dijagnozom CIN-a liječenih prije prve trudnoće (101). Kirurške tehnike koje se trenutno provode u svrhu liječenja ovih promjena sastoje se od ablativnih ili ekscizijskih pristupa. Trenutačno su glavni ekscizijski postupci za liječenje CIN-a CKC i LETZ (102). Ablativni postupci koji se koriste za liječenje cervikalne displazije uključuju lasersku ablaciju, krioterapiju, elektrofulguraciju i hladnu koagulaciju. Ekscizijski pristup nudi prednosti u odnosu na ablativnu metodu jer omogućuje histološku analizu uklonjene lezije i osigurava veću eksciziju zone transformacije. Analizom istraživanja o kirurškom liječenju CIN-a, koja su uspoređivala učinkovitost i ablativnih i ekscizijskih tehnika liječenja, uočena je podjednaka učinkovitost svih metoda (103). Odabir ablativnih tehnika naspram ekscizijskih trebao bi se temeljiti na stadiju bolesti, histološkim nalazima biopsije, podudarnosti citoloških i histoloških nalaza, dobi bolesnika i želji za budućim rađanjem. Od kako je uveden 1980-ih, LETZ je postao najčešće primjenjivani postupak ekscizije vrata maternice, zamjenjujući radikalnije i skuplje metode kao što su CKC i histerektomija (104). CKC je tradicionalna strategija za liječenje CIN-a i obično se izvodi u općoj ili lokalnoj anesteziji. LETZ se može izvesti u lokalnoj anesteziji u ambulantnom okruženju, stoga je jeftiniji i praktičniji, i za liječnika i za pacijenta, u odnosu na CKC (105,106). Da bi LETZ bio učinkovit, postupak ekscizije zahtijeva odgovarajuću dubinu, u većini slučajeva na najmanje 8 mm, idealno 4 do 5 mm izvan displastične lezije u skvamokolumnarnom spoju. Kao i kod CKC-a, postupak može biti dijagnostički i s odgovarajućim marginama terapijski (107). Indikacije za konizaciju kod trudnica razlikuju se od onih kod žena koje nisu trudne. Terapijska konizacija kontraindicirana je u trudnoći, dok se dijagnostička konizacija provodi samo ukoliko postoji značajna kolposkopska, citološka ili histološka sumnja na invazivnu bolest. Sve gore navedene metode usmjerene su na uklanjanje zone transformacije koja sadrži abnormalne stanice, dok bi funkcije vrata maternice trebale biti sačuvane. Konizacija mora biti dovoljno duboka kako bi se spriječio recidiv bolesti, no u isto vrijeme ne preduboka kako ne bi utjecala na kasniju opstetričku sigurnost (108).



### **9.3 OPSTETRIČKE KOMPLIKACIJE NAKON LIJEČENJA CERVICALNIH DISPLAZIJA**

Budući da je većina žena s visokim stupnjem CIN-a reproduktivne dobi važno je ne ugroziti buduće trudnoće kirurškim zahvatima na vratu maternice. Potencijalne opstetričke komplikacije nakon liječenja displazija uključuju krvarenje, infekcije, spontani pobačaj, preuranjeno prijevremeno puknuće vodenjaka, prijevremeni porođaj i povišeni perinatalni/neonatalni mortalitet. Mehanizmi koji prethode takvim komplikacijama uključuju gubitak volumena cerviksa, smanjenu produkciju cervikalne sluzi, ožiljkasto cijeljenje vrata maternice te oslabljene imunološke procese zbog smanjene fizičke obrane ili promjene mikrobioma vrata maternice.

#### **9.3.1 Spontani pobačaj**

U istraživanju koje su proveli Ciavattini i sur. (109) utvrđena je veća stopa pobačaja u žena koje su prethodno liječene LETZ-om u usporedbi s kontrolnom skupinom. Stopa pobačaja bila je značajno viša u žena u kojih je vremenski interval između provedenog LETZ-a i trudnoće bio manji od 12 mjeseci. Conner i sur. (110) istaknuli su kako točan mehanizam koji dovodi do pobačaja nakon LETZ-a nije poznat, ali može biti povezan sa strukturnim promjenama i inkompetentnošću cerviksa. Drugi mogući mehanizam mogao bi biti povezan s procesom upale i kasnijim remodeliranjem i zacjeljivanjem tkiva vrata maternice nakon postupka ekscizije. Navedene hipoteze mogle bi objasniti povezanost između većeg rizika od pobačaja i kratkog vremenskog intervala između LETZ-a i začeća. Iako nije provedeno mnogo studija, zabilježeno je da se cervikalni kanal može vratiti na normalnu duljinu 6 mjeseci postoperativno (111,112), stoga je preporuka da pacijentice s CIN-om koje planiraju trudnoću pričekaju 6 mjeseci nakon LETZ-a, odnosno 9 mjeseci nakon CKC-a (113).

#### **9.3.2 Prijevremeni porođaj**

Općenito se smatra da su žene s poviješću ekscizijske operacije vrata maternice izložene povećanom riziku od nepovoljnih ishoda trudnoće. Iako temeljni mehanizam još uvijek nije u potpunosti shvaćen, pretpostavlja se da do prijevremenog poroda dolazi zbog gubitka integriteta vrata maternice uslijed postupka. Nekoliko studija i meta-analiza pokazuju povezanost između prijevremenog poroda i liječenja displazija pomoću LETZ-a ili CKC-a. Prema istraživanju koje su proveli Kyrgiou i sur. (114), uzimajući u obzir sve metode

liječenja (ekscizijske i ablativne), rizik od prijevremenog poroda (<37 tjedna trudnoće) je gotovo 1,8 puta veći za liječene žene u usporedbi s neliječenim ženama. Iako su i CKC i LETZ povezani s rizikom od prijevremenog poroda, kod žena kod kojih je ekscizija provedena CKC-om taj je rizik veći. Ovim istraživanjem dokazano je da što je liječenje radikalnije (dublji konusi, ponavljanje zahvata), veći je i rizik od nepovoljnih opstetričkih i neonatalnih ishoda. Postoji pretpostavka da ekscizijska biopsija cerviksa nije neovisni čimbenik koji može dovesti do prijevremenog poroda jer su Kyrgiou i sur. (114) potvrdili da je rizik od prijevremenog poroda bio veći i u neliječenih trudnica s cervikalnim displazijama u usporedbi s općom populacijom. Meta-analiza koju su proveli Bruinsma i Quinn (115) pokazala je da svako liječenje cervikalne displazije povećava rizik od prijevremenog poroda. Rezultati su potvrdili da žene s CIN-om imaju veći početni rizik od prijevremenog porođaja, a liječenje vrata maternice, posebice dublja ekscizija vrata maternice, dodatno povećava taj rizik. Iako postoje podaci koji upućuju na povezanost između ekscizijskih postupaka i prijevremenog poroda, autori su ukazali da je izbor kontrolne skupine utjecao na veličinu relativnog rizika. Alternativne hipoteze uključuju poremećaj cervikovaginalne flore ili imunomodulaciju povezanu s HPV infekcijom koja utječe na porođajne puteve (116).

## **10 ZAKLJUČAK**

HPV infekcija spada u najčešće spolno prenosive bolesti današnjice s prevalencijom najvećom među spolno aktivnim osobama. Većina HPV infekcija povlači se spontano, bez kliničkih posljedica, tijekom razdoblja od nekoliko mjeseci do nekoliko godina, no u manjeg dijela infekcija može perzistirati. Kada infekcija HPV-om traje nekoliko godina, povećava se rizik za razvoj cervikalnih prekanceroza visokog stupnja koje ukoliko se ne liječe mogu progredirati u rak vrata maternice. Produženo razdoblje između infekcije HPV-om i progresije cervikalnih displazija sve do invazivnog karcinoma ključno je za uspješnost programa ciljanog probira, omogućujući pravodobno liječenje cervikalnih displazija kako bi se spriječila njihova progresija u invazivni rak vrata maternice. Trudnoća je period u kojem je smanjen imunski odgovor organizma pa su trudnice osjetljivije i na infekciju HPV-om. Rak vrata maternice je najčešće dijagnosticirana maligna bolest tijekom trudnoće pa se preporučuje provođenje programa probira prilikom prenatalnog pregleda, posebno u onih žena koje prethodno nisu redovito sudjelovale u istim. Tijekom trudnoće dozvoljeno je provođenje citološke obrade PAPA testom, HPV testiranje, kolposkopija i biopsija

egzocerviksa, dok su biopsija endocerviksa i uzorkovanje endometrija kontraindicirani. Interpretacija nalaza dijagnostičkih testova može biti otežana zbog fizioloških promjena vrata maternice tijekom trudnoće pa je preporuka da to obavljaju iskusni kliničari. Glavni cilj dijagnostičke obrade tijekom trudnoće je isključiti mogućnost maligne bolesti, a liječenje cervikalnih displazija može se odgoditi za postporođajno razdoblje. Metoda izbora za kiruršku eksciziju tijekom trudnoće je LETZ, no zahvat se može povezati s rizikom od opstetričkih komplikacija pa je jedina indikacija za provođenje ekscizijskog postupka u trudnoći sumnja na postojanje maligne invazivne bolesti.

## **11 ZAHVALE**

Veliku zahvalu dugujem svojem mentoru dr.sc. Krešimiru Živkoviću, dr. med. koji me svojim savjetima stručno usmjeravao te mi je pomogao u izradbi ovog diplomskog rada.

Posebnu zahvalu upućujem cijeloj svojoj obitelji, bakama, djedovima i prijateljima koji su me svojom podrškom pratili tijekom cijelog ovog puta. Veliku zahvalnost dugujem i svojim kolegama na nezaboravnim studentskim danima. Nikolini, Klari i Vlatki hvala na beskrajnoj podršci i motivaciji koju ste mi pružale tijekom cijelog studiranja. Uz prijatelje poput Vas sve je bilo lakše. Također zahvaljujem svojoj braći, Filipu i Mateju, na pomoći i podršci od prvog dana.

Najveću zahvalnost izražavam svojim roditeljima, Tomislavu i Suzani, koji su bili tu od prvog dana i bez čije podrške, ljubavi i strpljenja sva ova postignuća ne bi bila moguća.

## 12 LITERATURA

1. Mitchell MF, Hittelman WN, Hong WK, Lotan R, Schottenfeld D. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia: an argument for intermediate endpoint biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 1994;3(7):619–26.
2. Cendejas BR, Smith-McCune KK, Khan MJ. Does treatment for cervical and vulvar dysplasia impact women’s sexual health? *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Mar;212(3):291–7.
3. Franco EL. Cancer causes revisited: human papillomavirus and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 1995 Jun 7;87(11):779–80.
4. Pandey D, Solleti V, Jain G, Das A, Shama Prasada K, Acharya S, et al. Human Papillomavirus (HPV) Infection in Early Pregnancy: Prevalence and Implications. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2019;2019:4376902.
5. Chan PKS, Chang AR, Tam WH, Cheung JLK, Cheng AF. Prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus infection: Comparison between pregnant women and non-pregnant controls. *J Med Virol.* 2002 Aug;67(4):583–8.
6. Hernández-Girón C, Smith JS, Lorincz A, Lazcano E, Hernández-Avila M, Salmerón J. High-risk human papillomavirus detection and related risk factors among pregnant and nonpregnant women in Mexico. *Sex Transm Dis.* 2005 Oct;32(10):613–8.
7. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999 Sep;189(1):12–9.
8. Dunne EF, Park IU. HPV and HPV-associated diseases. *Infect Dis Clin North Am.* 2013 Dec;27(4):765–78.
9. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* 2003 Feb 1;157(3):218–26.

10. Winer RL, Feng Q, Hughes JP, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *J Infect Dis.* 2008 Jan 15;197(2):279–82.
11. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998 Feb 12;338(7):423–8.
12. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, Jay N, et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr.* 1998 Feb;132(2):277–84.
13. Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, Villa LL, Lazcano E, Papenfuss MR, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2011 Mar 12;377(9769):932–40.
14. Sabol I, Milutin Gašperov N, Matovina M, Božinović K, Grubišić G, Fistončić I, et al. Cervical HPV type-specific pre-vaccination prevalence and age distribution in Croatia. *PLoS ONE.* 2017 Jul 10;12(7):e0180480.
15. Yim EK, Park JS. The Role of HPV E6 and E7 Oncoproteins in HPV-associated Cervical Carcinogenesis. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc.* 2005 Dec;37(6):319–24.
16. Krzowska-Firych J, Lucas G, Lucas C, Lucas N, Pietrzyk Ł. An overview of Human Papillomavirus (HPV) as an etiological factor of the anal cancer. *J Infect Public Health.* 2019;12(1):1–6.
17. Perkins RB, Guido RL, Saraiya M, Sawaya GF, Wentzensen N, Schiffman M, et al. Summary of Current Guidelines for Cervical Cancer Screening and Management of Abnormal Test Results: 2016-2020. *J Womens Health 2002.* 2021 Jan;30(1):5–13.
18. Schiffman MH, Castle P. Epidemiologic studies of a necessary causal risk factor: human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Mar 19;95(6):E2.

19. Tan SY, Tatsumura Y. George Papanicolaou (1883–1962): Discoverer of the Pap smear. *Singapore Med J.* 2015 Oct;56(10):586–7.
20. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human Papillomavirus Testing in the Prevention of Cervical Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2011 Mar 2;103(5):368–83.
21. Schiffman M, Kinney WK, Cheung LC, Gage JC, Fetterman B, Poitras NE, et al. Relative Performance of HPV and Cytology Components of Cotesting in Cervical Screening. *J Natl Cancer Inst.* 2018 May 1;110(5):501–8.
22. US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, et al. Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018 Aug 21;320(7):674–86.
23. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2020 Sep;70(5):321–46.
24. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020 Apr;24(2):102–31.
25. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine.* 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/42-51.
26. Sharif YH. Clinical correlation of cervical cancer screening using Pap smear test. *J Popul Ther Clin Pharmacol J Ther Popul Pharmacol Clin.* 2022;29(1):e1–8.
27. Wentzensen N, Clarke MA. Cervical Cancer Screening-Past, Present, and Future. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2021 Mar;30(3):432–4.
28. Tota JE, Bentley J, Blake J, Coutlée F, Duggan MA, Ferenczy A, et al. Introduction of molecular HPV testing as the primary technology in cervical cancer screening: Acting on evidence to change the current paradigm. *Prev Med.* 2017 May;98:5–14.

29. Ronco G, Giorgi Rossi P. Role of HPV DNA testing in modern gynaecological practice. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Feb;47:107–18.
30. Ogilvie GS, van Niekerk D, Kraijden M, Smith LW, Cook D, Gondara L, et al. Effect of Screening With Primary Cervical HPV Testing vs Cytology Testing on High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia at 48 Months: The HPV FOCAL Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Jul 3;320(1):43–52.
31. Priest P, Sadler L, Peters J, Crengle S, Bethwaite P, Medley G, et al. Pathways to diagnosis of cervical cancer: screening history, delay in follow up, and smear reading. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2007 Apr;114(4):398–407.
32. Castle PE, Kinney WK, Cheung LC, Gage JC, Fetterman B, Poitras NE, et al. Why does cervical cancer occur in a state-of-the-art screening program? *Gynecol Oncol*. 2017 Sep;146(3):546–53.
33. Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention. *Obstet Gynecol*. 2016 Oct;128(4):e111–30.
34. Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Sparén P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ*. 2007 Nov 24;335(7629):1077.
35. Strander B, Hällgren J, Sparén P. Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study of long term incidence and mortality. *BMJ*. 2014 Jan 14;348:f7361.
36. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016 Aug 15;63(4):519–27.
37. Jeronimo J, Castle PE, Temin S, Denny L, Gupta V, Kim JJ, et al. Secondary Prevention of Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. *J Glob Oncol*. 2017 Oct;3(5):635–57.



38. Shingleton HM, Patrick RL, Johnston WW, Smith RA. The current status of the Papanicolaou smear. *CA Cancer J Clin.* 1995;45(5):305–20.
39. Safaeian M, Solomon D. Cervical Cancer Prevention - Cervical Screening: Science in Evolution. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2007 Dec;34(4):739–ix.
40. 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.
41. Soost HJ, Lange HJ, Lehmacher W, Ruffing-Kullmann B. The validation of cervical cytology. Sensitivity, specificity and predictive values. *Acta Cytol.* 1991;35(1):8–14.
42. Šarenac T, Mikov M. Cervical Cancer, Different Treatments and Importance of Bile Acids as Therapeutic Agents in This Disease. *Front Pharmacol.* 2019;10:484.
43. Martin-Hirsch PL, Wood NJ. Cervical cancer. *BMJ Clin Evid.* 2011 Jul 27;2011:0818.
44. Bhatla N, Singla S, Awasthi D. Human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing in developed countries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012 Apr;26(2):209–20.
45. Meijer CJLM, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer.* 2009 Feb 1;124(3):516–20.
46. Catarino R, Petignat P, Dongui G, Vassilakos P. Cervical cancer screening in developing countries at a crossroad: Emerging technologies and policy choices. *World J Clin Oncol.* 2015 Dec 10;6(6):281–90.
47. Rizzo AE, Feldman S. Update on primary HPV screening for cervical cancer prevention. *Curr Probl Cancer.* 2018 Sep;42(5):507–20.
48. Morice P, Uzan C, Gouy S, Verschraegen C, Haie-Meder C. Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet Lond Engl.* 2012 Feb 11;379(9815):558–69.
49. Michael CW, Esfahani FM. Pregnancy-related changes: a retrospective review of 278 cervical smears. *Diagn Cytopathol.* 1997 Aug;17(2):99–107.

50. Morimura Y, Fujimori K, Soeda S, Hashimoto T, Takano Y, Yamada H, et al. Cervical cytology during pregnancy--comparison with non-pregnant women and management of pregnant women with abnormal cytology. *Fukushima J Med Sci*. 2002 Jun;48(1):27–37.
51. Schuster S, Joura E, Kohlberger P. Natural History of Squamous Intraepithelial Lesions in Pregnancy and Mode of Delivery. *Anticancer Res*. 2018 Apr;38(4):2439–42.
52. Wentzensen N, Massad LS, Mayeaux EJ, Khan MJ, Waxman AG, Einstein MH, et al. Evidence-Based Consensus Recommendations for Colposcopy Practice for Cervical Cancer Prevention in the United States. *J Low Genit Tract Dis*. 2017 Oct;21(4):216–22.
53. Pretorius RG, Belinson JL, Burchette RJ, Hu S, Zhang X, Qiao YL. Regardless of skill, performing more biopsies increases the sensitivity of colposcopy. *J Low Genit Tract Dis*. 2011 Jul;15(3):180–8.
54. Wentzensen N, Walker JL, Gold MA, Smith KM, Zuna RE, Mathews C, et al. Multiple biopsies and detection of cervical cancer precursors at colposcopy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Jan 1;33(1):83–9.
55. van der Marel J, van Baars R, Rodriguez A, Quint WGV, van de Sandt MM, Berkhof J, et al. The increased detection of cervical intraepithelial neoplasia when using a second biopsy at colposcopy. *Gynecol Oncol*. 2014 Nov;135(2):201–7.
56. Khan MJ, Werner CL, Darragh TM, Guido RS, Mathews C, Moscicki AB, et al. ASCCP Colposcopy Standards: Role of Colposcopy, Benefits, Potential Harms, and Terminology for Colposcopic Practice. *J Low Genit Tract Dis*. 2017 Oct;21(4):223–9.
57. Slama J, Adamcova K, Dusek L, Sosna O, Cibula D. Umbilication is a strong predictor of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis*. 2013 Jul;17(3):303–7.
58. Economos K, Perez Veridiano N, Delke I, Collado ML, Tancer ML. Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience. *Obstet Gynecol*. 1993 Jun;81(6):915–8.
59. Robova H, Rob L, Pluta M, Kacirek J, Halaska M, Strnad P, et al. Squamous intraepithelial lesion-microinvasive carcinoma of the cervix during pregnancy. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2005;26(6):611–4.

60. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 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):S1–27.
61. Liu AHC, Walker J, Gage JC, Gold MA, Zuna R, Dunn ST, et al. Diagnosis of Cervical Precancers by Endocervical Curettage at Colposcopy of Women With Abnormal Cervical Cytology. *Obstet Gynecol.* 2017 Dec;130(6):1218–25.
62. Klam S, Arseneau J, Mansour N, Franco E, Ferenczy A. Comparison of endocervical curettage and endocervical brushing. *Obstet Gynecol.* 2000 Jul;96(1):90–4.
63. Goksedef BPC, Api M, Kaya O, Gorgen H, Tarlaci A, Cetin A. Diagnostic accuracy of two endocervical sampling method: randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2013 Jan;287(1):117–22.
64. Jain AG, Higgins RV, Boyle MJ. Management of low-grade squamous intraepithelial lesions during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Aug;177(2):298–302.
65. Santesso N, Mustafa RA, Schünemann HJ, Arbyn M, Blumenthal PD, Cain J, et al. World Health Organization Guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and screen-and-treat strategies to prevent cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2016 Mar;132(3):252–8.
66. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol.* 2010 May;117(2 Suppl):S5-10.
67. Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Kalantaridou S, Pappa L, Navrozoglou I, Zikopoulos K, et al. Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002 Aug 5;104(1):67–9.
68. Palle C, Bangsbøll S, Andreasson B. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000 Apr;79(4):306–10.
69. Gonçalves CV, Duarte G, Costa JSD da, Marcolin AC, Bianchi MS, Dias D, et al. Diagnosis and treatment of cervical cancer during pregnancy. *Sao Paulo Med J Rev Paul Med.* 2009 Nov;127(6):359–65.

70. McIntyre-Seltman K, Lesnock JL. Cervical cancer screening in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2008 Dec;35(4):645–58; x.
71. Maruyama Y, Sukegawa A, Yoshida H, Iwaizumi Y, Nakagawa S, Kino T, et al. Role of cervical cancer screening during prenatal checkups for infectious diseases: A retrospective, descriptive study. *J Int Med Res.* 2022 May;50(5):3000605221097488.
72. Lorenzato F, Singer A, Mould T, Santos LC, Maia A, Cariri L. Cervical cancer detection by hybrid capture and evaluation of local risk factors. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2001 Apr;73(1):41–6.
73. Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM, Johansson R, Bergman F, Wadell G, et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer.* 2000 Apr;82(7):1332–8.
74. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Oct;197(4):340–5.
75. Selleret L, Mathevet P. [Precancerous cervical lesions during pregnancy: diagnostic and treatment]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2008 Feb;37 Suppl 1:S131-138.
76. Douvier S, Filipuzzi L, Sagot P. [Management of cervical intra-epithelial neoplasm during pregnancy]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2003 Oct;31(10):851–5.
77. Coppolillo EF, DE Ruda Vega HM, Brizuela J, Eliseth MC, Barata A, Perazzi BE. High-grade cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and postpartum findings. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013 Mar;92(3):293–7.
78. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jul;191(1):105–13.
79. Freeman-Wang T, Walker P. Colposcopy in special circumstances: Pregnancy, immunocompromise, including HIV and transplants, adolescence and menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011 Oct;25(5):653–65.

80. Serati M, Uccella S, Laterza RM, Salvatore S, Beretta P, Riva C, et al. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(12):1296–300.
81. Origoni M, Salvatore S, Perino A, Cucinella G, Candiani M. Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) in pregnancy: the state of the art. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(6):851–60.
82. Fader AN, Alward EK, Niederhauser A, Chirico C, Lesnock JL, Zwiesler DJ, et al. Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Aug;203(2):113.e1-6.
83. Yost NP, Santoso JT, McIntire DD, Iliya FA. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol*. 1999 Mar;93(3):359–62.
84. Ahdoot D, Van Nostrand KM, Nguyen NJ, Tewari DS, Kurasaki T, DiSaia PJ, et al. The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Jun;178(6):1116–20.
85. Grimm D, Lang I, Prieske K, Jaeger A, Müller V, Kuerti S, et al. Course of cervical intraepithelial neoplasia diagnosed during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Jun;301(6):1503–12.
86. Ciavattini A, Serri M, Di Giuseppe J, Liverani CA, Fallani MG, Tsiroglou D, et al. Reliability of colposcopy during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Oct;229:76–81.
87. Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW, Gilkison G, Arends MJ, Graham C, et al. Persistent high risk HPV infection associated with development of cervical neoplasia in a prospective population study. *J Clin Pathol*. 2005 Sep;58(9):946–50.
88. ASCUS-LSIL Traige Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jun;188(6):1383–92.

89. Origoni M, Cristoforoni P, Costa S, Mariani L, Scirpa P, Lorincz A, et al. HPV-DNA testing for cervical cancer precursors: from evidence to clinical practice. *ecancermedicalsecience*. 2012 Jun 18;6:258.
90. Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer*. 2001 Jun 15;84(12):1616–23.
91. Hunter MI, Monk BJ, Tewari KS. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Jul;199(1):3–9.
92. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Oct;197(4):346–55.
93. Perrone AM, Bovicelli A, D'Andrilli G, Borghese G, Giordano A, De Iaco P. Cervical cancer in pregnancy: Analysis of the literature and innovative approaches. *J Cell Physiol*. 2019 Sep;234(9):14975–90.
94. Hong DK, Kim SA, Lim KT, Lee KH, Kim TJ, So KA. Clinical outcome of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy: A 10-year experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019 May;236:173–6.
95. Kaneshiro BEK, Acoba JD, Holzman J, Wachi K, Carney ME. Effect of delivery route on natural history of cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 May;192(5):1452–4.
96. Gomez Y, Balaya V, Lepigeon K, Mathevet P, Jacot-Guillarmod M. Predictive Factors Involved in Postpartum Regressions of Cytological/Histological Cervical High-Grade Dysplasia Diagnosed during Pregnancy. *J Clin Med*. 2021 Nov 15;10(22):5319.
97. Levitt C, Shaw E, Wong S, Kaczorowski J, Springate R, Sellors J, et al. Systematic review of the literature on postpartum care: selected contraception methods, postpartum Papanicolaou test, and rubella immunization. *Birth Berkeley Calif*. 2004 Sep;31(3):203–12.
98. Sato M, Nakamura Y, Sogawa T, Yang Q, Taniguchi T, Taniguchi E, et al. Immunolocalization of glucose transporter 1 and 3 in the placenta: application to cytodagnosis of Papanicolaou smear. *Diagn Cytopathol*. 2002 Jun;26(6):373–9.

99. Pisharodi LR, Jovanoska S. Spectrum of cytologic changes in pregnancy. A review of 100 abnormal cervicovaginal smears, with emphasis on diagnostic pitfalls. *Acta Cytol.* 1995;39(5):905–8.
100. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *J Low Genit Tract Dis.* 2007 Oct;11(4):201–22.
101. Sopracordevole F, Chiossi G, Barbero M, Cristoforoni P, Ghiringhello B, Frega A, et al. Surgical approach and long-term clinical outcome in women with microinvasive cervical cancer. *Anticancer Res.* 2014 Aug;34(8):4345–9.
102. Jolley JA, Wing DA. Pregnancy management after cervical surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008 Dec;20(6):528–33.
103. Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001318.
104. Pierce JG, Bright S. Performance of a colposcopic examination, a loop electrosurgical procedure, and cryotherapy of the cervix. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013 Dec;40(4):731–57.
105. Gentry DJ, Baggish MS, Brady K, Walsh PM, Hungler MS. The effects of loop excision of the transformation zone on cervical length: implications for pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Mar;182(3):516–20.
106. Prendiville W. Large loop excision of the transformation zone. *Clin Obstet Gynecol.* 1995 Sep;38(3):622–39.
107. Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, Kehar R, Gandhi S, Chen Y, et al. 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 Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2016 Mar;132(3):266–71.
108. Biliatis I. Pregnancy outcomes after treatment for preinvasive cervical lesions. *BMJ.* 2016 Jul 28;354:i4027.

109. Ciavattini A, Clemente N, Delli Carpini G, Gentili C, Di Giuseppe J, Barbadoro P, et al. Loop electrosurgical excision procedure and risk of miscarriage. *Fertil Steril*. 2015 Apr;103(4):1043–8.
110. Conner SN, Cahill AG, Tuuli MG, Stamilio DM, Odibo AO, Roehl KA, et al. Interval from loop electrosurgical excision procedure to pregnancy and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2013 Dec;122(6):1154–9.
111. Bhatla N, Puri K, Joseph E, Kriplani A, Iyer VK, Sreenivas V. Association of *Chlamydia trachomatis* infection with human papillomavirus (HPV) & cervical intraepithelial neoplasia - A pilot study. *Indian J Med Res*. 2013 Mar;137(3):533–9.
112. Al-Halal H, Kezouh A, Abenhaim HA. Incidence and obstetrical outcomes of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in pregnancy: a population-based study on 8.8 million births. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Feb;287(2):245–50.
113. Zhang X, Tong J, Ma X, Yu H, Guan X, Li J, et al. Evaluation of cervical length and optimal timing for pregnancy after cervical conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Dec 4;99(49):e23411.
114. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Jul 28;354:i3633.
115. Bruinsma FJ, Quinn MA. The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2011 Aug;118(9):1031–41.
116. Sadler L, Saftlas A. Cervical surgery and preterm birth. *J Perinat Med*. 2007;35(1):5–9.



### 13 ŽIVOTOPIS

Rođena sam 15. srpnja 1997. godine u Zagrebu. Obrazovanje započinjem 2004. godine u Osnovnoj školi Šime Budinića u Zadru, a 2005. godine upisujem i Osnovnu glazbenu školu Blagoje Bersa Zadar. Srednjoškolsko obrazovanje započinjem 2012. godine u Gimnaziji Juraj Baraković Zadar, smjer opća gimnazija, a po završetku srednje škole, 2016. godine upisujem Medicinski fakultet na sveučilištu u Zagrebu. Za vrijeme pandemije COVID-19, sudjelovala sam u provođenju brzih antigenskih testiranja za Laboratorij Latebra. Tijekom studija medicine nekoliko sam puta sudjelovala u provođenju radionica s djecom u sklopu projekta „Bolnica za medvjediće“ te sam 2022. i 2023. godine bila član medicinskog tima STEM Games-a. Tijekom 2023. godine sudjelovala sam na međunarodnom i državnim prvenstvima u tenisu za djecu do 14 i djecu do 18 godina kao član medicinskog tima. Članica sam studentske sekcije za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Aktivno se služim engleskim jezikom u govoru i pismu.