

Papa test danas – nova, “Bethesda” klasifikacija

mr. sc. Danijela Vrdoljak-Mozetič

Odjel ginekološke citologije, Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Rijeka

Papa test se smatra najboljim morfološkim testom probira za malignom, a pomoću analize cervikovaginalne citologije koristi se u svrhu probira raka vrata maternice. U Hrvatskoj se koristi u okviru oportunističkog probira, dok organizirani nacionalni probir ne postoji. Stoga je i incidencija raka vrata maternice kod nas, u usporedbi s razvijenim zemljama, još dosta visoka (15,9%). Zbog potrebe bolje standardizacije nalaza Papa testa predložena je “Bethesda” klasifikacija. “Bethesda” obrazac se sastoji od dijela koga ispunjava ordinarij, koji sadrži podatke o pacijentici, i od citološkog nalaza. Zbog dokazane povezanosti humanog papiloma virusa (HPV) s rakom vrata maternice u sklopu probira raka vrata maternice sve više se, u kombinaciji s Papa testom, koristi HPV test. To predstavlja budućnost probira raka vrata maternice, čime bi se u okviru organiziranog nacionalnog sustava probira mogla postići maksimalna zaštita žena od te vrste malignoma

Papa test je morfološki test probira kojim se, pomoću analize cervikovaginalne citologije, otkrivaju predstadiji i rani stadiji raka vrata maternice. Njegova je svrha prevencija te vrste malignoma kod žena s ciljem identifikacije žena s CIN II i težim lezijama (CIN II+). Upravo taj test još uvijek se smatra najboljim morfološkim testom probira za malignom uopće, zahvaljujući jednostavnoj primjeni za liječnike, prihvatljivosti za pacijentice te zadovoljavajuće visokoj osjetljivosti i specifičnosti testa.¹ Papa testom se pomoću svjetlosnog mikroskopa analiziraju stanice i njihove osobine (jezgra, citoplazma, njihov omjer i sl.) te se na osnovi definiranih citomorfoloških kriterija prepoznaju i diferenciraju normalne stanice od patološki promijenjenih koje se klasificiraju prema stupnju abnormalnosti i vrsti zahvaćenih stanica. Većinu stanica u cervikovaginalnom brisu čine pločaste stanice koje potječu od višeslojnog pločastog epitela vagine i cerviksa te cilindrične stanice podrijetla endocervikalnog cilindričnog epitela. Prva primjena Papa testa bilježi se još 50-ih godina 20. stoljeća i od tada se njegova upotreba širi diljem svijeta, iako je u brojnim zemljama, naročito nerazvijenim, potpuno nezadovoljavajuća ili nepoznata.

Papa test se koristi u okviru dva načina probira za rak vrata maternice. Prvi i bolji jest organizirani nacionalni program probira koji se provodi u većini razvijenih zemalja gdje se pomoću razrađenih sustava edukacije, evidencije, obavještanja i praćenja žena obuhvaćenih probirom postiže pokrivenost populacije i do 80%.² Druga, lošija varijanta probira raka vrata maternice jest oportunistički probir, koji znači da se uzorak za Papa test uzima pacijenticama pri posjeti ginekologu, bez obzira traži li to ona ili ne, ali ne postoji organizirani sustav na razini države koji se brine o provođenju probira. Tako se događa da se redovito testiraju uvijek iste pacijentice, dok se ostala većina ne testira godinama ili nikada.³

Osim u svrhu probira raka vrata maternice, cervikovaginalna citologija koristi se i kao diferencijalno-dijagnostička metoda s predviđanjem histološke dijagnoze.

Papa test u Hrvatskoj

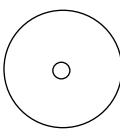
U Hrvatskoj cervikovaginalne uzorke za Papa test uzimaju ginekolozi i šalju u citološke laboratorije, gdje laboratorijski tehničari pripremaju uzorke za analizu. Nakon toga citotehnolozi (citoskrinieri) kao posebno educirani laboratorijski tehničari i inženjeri detaljno

pod svjetlosnim mikroskopom pregledavaju svaki uzorak, uredne nalaze odvajaju, a patološke prosljeđuju liječniku specijalistu kliničke citologije koji daje svoj nalaz i preporuku. U Hrvatskoj trenutačno djeluju 32 citološka laboratorija u kojima je moguće očitati Papa test, a godišnje se u njima pregleda oko 400.000 uzoraka (prema podacima iz 2003.).⁴

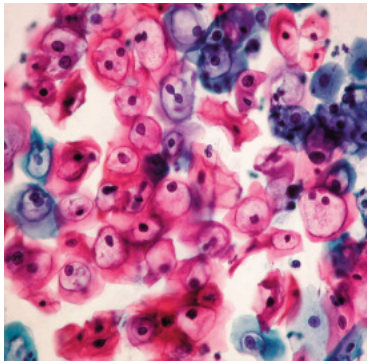
U Hrvatskoj se za sada primjenjuje oportunistički probir i procijenjena pokrivenost populacije je između 25 i 30%. Preporučeni interval između dva uredna Papa testa je jedna godina.³ Prema posljednjim podacima Hrvatskog registra za rak, incidencija raka vrata maternice je 15,9‰ što nije zadovoljavajuće u usporedbi s razvijenim zemljama (incidencija 7-10‰).^{3,5} Smatra se da je navedeni broj citoloških laboratorija i zaposlenih u njima nedovoljan za pravi organizirani program probira, ali uz povećanje broja stručnjaka i modernizaciju laboratorija od još većeg značaja bila bi bolja organiziranost i povezanost na razini države.³

“Bethesda” klasifikacija citologije vrata maternice – nastanak

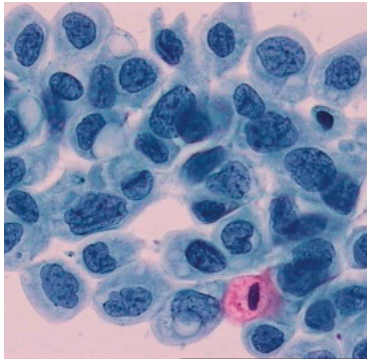
“Bethesda” klasifikacija nastala je kao odgovor na potrebu bolje standardizacije i preciznosti citološkog nalaza Papa testa.⁶ Naime, ranije se u svrhu ocjene Papa testa koristila numerička Papanicolaou klasifikacija po kojoj je Papa test i dobio ime. Njen izumitelj je Georges Papanicolaou, koji je još 1928. godine otkrio postojanje abnormalnih stanica u obojenom razmazu vrata maternice i njihovu vezu s nastankom raka. No, ta klasifikacija u pet stupnjeva (Papa I do V) zbog nepreciznosti u opisu nađenih promjena, ali i zbog brojnih novih spoznaja o patološkim lezijama vrata maternice, doživljavala je različite modifikacije koje su se razlikovale ne samo od države, već i između laboratorija u istim gradovima. Tako je 1988. pod pokroviteljstvom američkog National Cancer Instituta izrađen prijedlog nove klasifikacije kao jedinstvenog sustava terminologije i preporuka za kliničku upotrebu. Prema mjestu nastanka odnosno gradu i bolnici u SAD-u naziva se “The BETHESDA system” (TBS).⁷ U Hrvatskoj se od 1990. primjenjuje “Bethesda” klasifikacija. Na temelju druge modifikacije TBS iz 2001. koju je izradila radna grupa stručnjaka iz cijelog svijeta, u Hrvatskoj je nastala klasifikacija citoloških nalaza vrata maternice “Zagreb 2002” suradnjom tri centra ginekološke citologije u Zagrebu, Osijeku i Rijeci (Slika 1). Ta klasifikacija je jedinstvena i danas se primjenjuje u svim citološkim

Prezime i ime _____ Datum rođenja _____ Grad _____		Ulica i kućni broj _____ Tel./Fax/e-mail _____ Datum _____	
Zdravstvena jedinica _____ Br. pacijenta _____ Br. O.O. _____			
P _____	Ciklus _____	ZM _____	Postmenopauza _____
KONTRACEPCIJA: HORMONI ULO AK DRUGO BEZ		Uzorak _____	Identif. br. _____
RANIJI DIJAGNOSTI KO – TERAPIJSKI POSTUPCI		C _____	Br. lab. dnevnika _____
Citološka dg. _____		E _____	
Histološka dg. _____		Vulva _____	
Drugo _____		KLINIČKA DIJAGNOZA b.o. drugo	
Liječenje _____		NAPOMENE:	
St. 1 2 3	Kolposkopija		Potpis ordinarijusa
Gardnerella vag.	Endocervikoskopija		
Trichomonas vag.	Datum: _____		
Fungi			
.....			

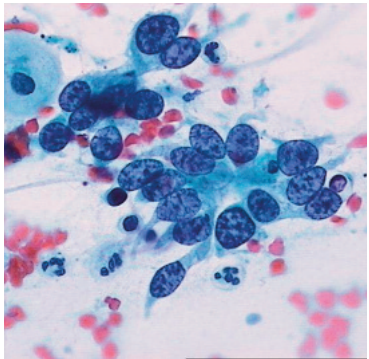
<p>PRIMJERENOST UZORKA</p> <p>Zadovoljava za interpretaciju</p> <p>Ne zadovoljava za interpretaciju</p> <p>Nije analiziran</p> <p>Analiziran, ali nije moguće procijeniti abnormalnosti epitela</p> <p>Tumačenje za primjerenost uzorka:</p> <p>Netočno označeno</p> <p>Razbijeno staklo</p> <p>Slabo fiksiran ili slabo obovan</p> <p>Oskudan</p> <p>Nema endocervikalnih cilindričnih stanica</p> <p>Prekriven leukocitima</p> <p>Prekriven krvlju</p> <p>Razvučene u višim nivoa</p> <p>Prisutan strani materijal</p> <p>Drugo: _____</p>	<p>Abnormalne stanice</p> <p>Skvamozne stanice</p> <p>Atipične ne skvamozne stanice (ASC)</p> <p>Neodređeno značenje (ASC-US)</p> <p>Ne možemo isključiti HSIL (ASC-H)</p> <p>Ne možemo isključiti invaziju</p> <p>Skvamozna intraepitelna lezija (SIL)</p> <p>Dysplasia levis) CIN I) SIL niskog stupnja</p> <p>Dysplasia media) CIN II) SIL visokog stupnja</p> <p>Dysplasia gravis) CIN III)</p> <p>Carcinoma in situ</p> <p>Plus: promjene povezane s HPV</p> <p>Početna invazija se ne možemo isključiti</p> <p>Carcinoma planocellulare</p>	<p>V</p> <p>C</p> <p>E</p>
<p>OPĆA PODJELA</p> <p>Negativno na intraepitelnu ili invazivnu leziju</p> <p>Abnormalne stanice (vidi opisnu dijagnozu)</p> <p>OPISNA DIJAGNOZA</p> <p>Mikroorganizmi</p> <p>Bacillus vaginalis Gardnerella vaginalis</p> <p>Miješana flora Chlamydia trachomatis</p> <p>Fungi Promjene povezane s HSV</p> <p>Trichomonas Promjene povezane s HPV</p> <p>Actinomyces Drugo: _____</p> <p>Drugi ne-neoplastični nalazi</p> <p>Reaktivne promjene na stanicama udruženice:</p> <p>upalom IUD</p> <p>zračenjem drugo: _____</p> <p>Reparatorni epitel Rezervne stanice</p> <p>Parakeratoza Diskeratoza Hiperkeratoza</p> <p>Cilindrične stanice nakon histerektomije</p> <p>Endometralne stanice</p> <p>izvan menzesa u postmenopauzi</p> <p>Citohormonski status ne odgovara dobi i/ili anamnezi</p> <p>Drugo</p>	<p>Glandularne stanice</p> <p>Atipične glandularne stanice</p> <p>Vjerojatno reaktivne promjene</p> <p>Vjerojatno intraepitelna lezija</p> <p>Vjerojatno invazivna lezija</p> <p>Adenocarcinoma in situ (AIS)</p> <p>Adenocarcinoma</p> <p>Atipične stanice neodređeno značenje</p> <p>Druge maligne neoplazme</p> <p>UPUTE</p> <p>Ponoviti pretragu Kolposkopija</p> <p>Ponoviti pretragu nakon liječenja Histologija</p> <p>Ponoviti pretragu za 4 mjeseca Daljnja obrada</p> <p>Ponoviti pretragu za 6 mjeseci Drugo</p> <p>Redovita kontrola</p> <p>NAPOMENE:</p>	<p>V</p> <p>C</p> <p>E</p>
<p>Primijeno: _____</p> <p>Odgovoreno: _____</p> <p>Potpis citotehničara: _____</p> <p>Potpis citologa: _____</p> <p>Pročelnik Zavoda: _____</p>		



Slika 2. Koilocitoza (HPV citopatski efekt na pločastim stanicama). Papanicolaou bojenje. 200x



Slika 3. Pločaste stanice s promjenama koje odgovaraju SIL-u visokog stupnja. Papanicolaou bojenje. 400x



Slika 4. Stanice adenokarcinoma endocervikalnog porijekla. Papanicolaou bojenje. 400x

Slika 1. Obrazac jedinstvene klasifikacije citoloških nalaza vrata maternice "ZAGREB 2002", modifikacija klasifikacija "ZAGREB 1990" i "NCI Bethesda System 2001"

laboratorijima u Hrvatskoj te predstavlja standardizirani obrazac koji sadrži uputnicu i citološki nalaz.⁸

"Bethesda" klasifikacija – opis "Zagreb 2002" klasifikacije⁶⁻⁸
 TABLICA 1. prikazuje kratice koje se koriste u originalnoj TBS kao i "Zagreb 2002" klasifikaciji.

Uputnica – dio koji ispunjava ordinarij
 Sastoji se od općih podataka o pacijentici, uputne dijagnoze, rubrika za reproduktivnu anamnezu te ranije citološke i histološke nalaze uz shemu kolposkopskog nalaza. Poznato je da što više podataka o pacijentici citolog dobije od ginekologa, to precizniji i potpuniji nalaz može dati. Također se označavaju i mjesta uzimanja uzorka, a to su najčešće stražnji svod vagine (oznaka V), cerviks (oznaka C) i endocerviks (oznaka E). Iz tih oznaka nastala je i poznata kratica VCE

razmaz, koja znači Papa test uzet s tri navedene lokalizacije.

Citološki nalaz
 Citološki nalaz sastoji se od dijelova koji opisuju primjerenost uzorka, opće podjele, mikrobiologije, neneoplastičnih nalaza, opisa abnormalnih stanica i preporuka.

Primjerenost uzorka – dio koji označava uzorak primjerenim ili neprimjerenim uz tumačenje razloga neprimjerenosti uzorka. Taj dio se smatra izuzetno važnim jer upozorava ginekologa na ograničenu vjerodostojnost takvog nalaza, na njegovu moguću pogrešku kao i na potrebu ponavljanja pretrage u svrhu dobivanja točnijeg nalaza. Najčešći uzroci neprimjerenosti uzorka su oskudnost stanica, razmazi razvučeni u više razina, prekrivenost eritrocitima i leukocitima te nedostatak nalaza endocervikalnih cilindričnih stan-

Tablica 1. Kratice koje se koriste u TBS i klasifikaciji citoloških nalaza vrata maternice "Zagreb 2002."

Kratice	Hrvatski	Engleski
HSV	<i>Herpes simplex virus</i>	Herpes simplex virus
HPV	Humani papiloma virus	Human papillomavirus
ASC	Atipične skvamozne stanice	Atypical squamous cells
ASC-US	Atipične skvamozne stanice neodređenog značenja	Atypical squamous cells of undetermined significance
ASC-H	Atipične skvamozne stanice - ne može se isključiti HSIL	Atypical squamous cells - cannot exclude HSIL
SIL	Skvamozna intraepitelna lezija	Squamous intraepithelial lesion
LSIL	Skvamozna intraepitelna lezija niskog stupnja	Squamous intraepithelial lesion - Low grade
HSIL	Skvamozna intraepitelna lezija visokog stupnja	Squamous intraepithelial lesion - High grade
CIN	Cervikalna intraepitelna neoplazija	Cervical intraepithelial neoplasia
AGC	Atipične glandularne stanice	Atypical glandular cells
AIS	Adenokarcinom <i>in situ</i>	Adenocarcinoma <i>in situ</i>

ica kao dokaza da je uzorak pravilno uzet, odnosno da je "ostrugana" transformacijska zona i endocervikalni kanal.

Opća podjela – služi za brzu orijentaciju u smislu negativan/pozitivan nalaz. Pritom pozitivan znači nalaz citološki abnormalnih stanica bilo kojeg stupnja abnormalnosti.

Mikrobiologija – navedeni su mikroorganizmi ili njihovi efekti na stanicama koji se mogu prepoznati mikroskopskom analizom, a među njima su i najčešći uzročnici upalnih stanja vagine i vrata maternice. Tako se prepoznaju:

- *bacillus vaginalis*, koji prevladava u normalnoj vaginalnoj flori;
- miješana bakterijska flora kao vrlo čest nalaz, ne nužno povezan uz upalu;
- fungi, najčešće nalaz spora i *pseudohifa candidae albicans*;
- *trichomonas* – nalaz protozoona koji najčešće uzrokuje tešku upalu;
- *actinomyces* – bakterije koje se najčešće nalaze kod nositeljica intrauterinog uložka ili pesara, mogu i ne moraju izazvati upalu;
- *gardnerella vaginalis* – bakterija koja često izaziva neugodan iscjedak i upalu;
- *chlamidia trachomatis* – jedina od navedenih mikroorganizama koja je vrlo teško uočljiva u citološkim uzorcima te se citologija smatra vrlo nesigurnom metodom za njeno otkrivanje i može se tek posumnjati u njeno prisustvo;
- promjene povezane s HSV-om – tipičnog su izgleda, no kod nas je genitalni herpes rijetkost;
- promjene povezane s HPV-om – imaju vrlo karakterističnu citološku sliku i s visokom sigurnošću se citološki prepoznaju (SLIKA 2)
- drugo – ponekad su uočljivi koki, diplokoki te rijetko amebe.

Drugi neneoplastični nalazi – uključuju različite nalaze i stanja koja detaljnije opisuju citološki nalaz, a često se upotrebavaju s kliničkom slikom pacijentice. To su nalazi upalnih promjena na stanicama, promjena povezanih sa zračenjem i nazočnošću intrauterinog uložka, reparacijskog epitela kao znaka upale i oštećenja tkiva, rezervnih stanica i poremećaja u sazrijevanju pločastog epitela (parakeratoza, diskeratoza i hiperkeratoza), što upućuje na reaktivne promjene unutar epitela. Nalaz stanica endometrija u vaginalnom brisu smatra se normalnim kod žena generativne dobi do 12. dana menstrualnog ciklusa. Izvan tog razdoblja kao i u postmenopauzi taj se nalaz smatra patološkim i zahtijeva daljnju obradu pacijentica glede mogućih promjena endometrija i trupa maternice.

Takoder se može ocijeniti citohormonski status koji se određuje prema staničnom sastavu u vaginalnom brisu, a koji je podložan hormonalnom utjecaju. U postmenopauzi normalan je nalaz atrofičnog pločastog epitela i svako odstupanje može biti uzrokovano pojačanim, nenormalnim djelovanjem spolnih hormona, što za posljedicu može, ali i ne mora, imati neželjeno bujanje endometrija.

Abnormalne stanice

Skvamozne stanice (pločaste stanice) – promjene pronađene na pločastim stanicama svrstane su u tri grupe:

1. Atipične skvamozne stanice (ASC) dijele se na:

- Neodređenog značenja (ASC-US)
- Ne može se isključiti HSIL (ASC-H)
- Ne može se isključiti invazija.

Ova grupa predstavlja "graničnu" citologiju, odnosno nalaz blagih ili nedovoljno jasnih promjena na stanicama koje se uz primjenu svih citoloških kriterija ne mogu klasificirati u određenu kategoriju. Takvi nalazi zahtijevaju citološku kontrolu, preporuku HPV testiranja, ponekad kolposkopsku kontrolu, a rijetko i histološku kontrolu.

2. Skvamozna intraepitelna lezija (SIL)

- SIL niskog stupnja (znači nalaz *dysplasia levis* ili CIN I)
- SIL visokog stupnja (uključuje nalaze *dysplasia media* i *gravis*, *carcinoma in situ* - ili CIN II i III, te sumnju na mikroinvazivni karcinom).

Kod oba SIL-a mogu se naći i promjene povezane s HPV infekcijom. Nalaz SIL-a predstavlja jasan nalaz patološki promijenjenih pločastih stanica koji odgovara intraepitelnim promjenama od lake, preko srednje do teške displazije i karcinoma *in situ* (SLIKA 3.). Te lezije smatraju se predstadijem pločastog karcinoma vrata maternice. SIL se kao kratica odnosi na citološki nalaz, odnosno prihvaćena je kao dio citološke terminologije. Histološka terminologija koja se koristi za te lezije jest CIN I, II i III (CIN III uključuje tešku displaziju i *carcinoma in situ*). Kod SIL-a niskog stupnja citolog obično preporučuje citološko praćenje, dok se kod SIL-a visokog stupnja najčešće preporučuje kolposkopska kontrola uz histološku verifikaciju.

3. *Carcinoma planocellulare* – jasan nalaz malignih stanica pločastog epitela koji zahtijeva neodgodivu histološku kontrolu.

Glandularne stanice (ili cilindrične stanice) – nalaz abnormalnih glandularnih stanica podijeljen je u tri kategorije:

1. Atipične glandularne stanice – podijeljene su u tri grupe:

- vjerojatno reaktivne promjene
- vjerojatno intraepitelna lezija
- vjerojatno invazivna lezija.

Ta grupa predstavlja graničnu citologiju glandularnih lezija. Pri sumnji da se radi o epitelu porijekla cerviksa i endocerviksa može se preporučiti, uz citološku kontrolu, i HPV test i kolposkopija. Pri sumnji na porijeklo endometralnog epitela preporuča se najčešće citološka pretraga sadržaja materijata, ultrazvučna pretraga te ponekad i histološka kontrola.

2. *Adenocarcinoma in situ* (AIS) – odnosi se na leziju porijekla endocervikalnog cilindričnog epitela te zahtijeva kolposkopsku i histološku kontrolu (SLIKA 4.)

3. *Adenocarcinoma* – nalaz malignih stanica cilindričnog epitela koji zahtijeva neodgodivu histološku kontrolu.

Uz sve tri kategorije glandularnih stanica označi se, ako je to moguće na osnovi citoloških osobina, njihovo pretpostavljeno podrijetlo kao endocervikalno, endometralno, ekstruterino (prvenstveno podrijetla jajnika ili jajovoda) te neodređeno.

Atipične stanice neodređenog značenja znače nalaz stanica koje prema svojim karakteristikama ne odgovaraju niti jednoj opisanoj kategoriji, ali nemaju niti jasne karakteristike maligniteta. Tu se ponekad svrstavaju nalazi atipičnih stanica s izrazitim degenerativnim promjenama, stanice sumnjive na elemente trofoblasta, atipične stromalne stanice i sl.

Druge maligne neoplazme – nalaz malignih stanica koje mogu biti mezenhimalnog porijekla, limfomske stanice, stanice melanoma i sl. Ovi rijetki nalazi zahtijevaju histološku kontrolu.

Upute

Upute preporuča citolog na osnovi citološkog nalaza u skladu s uputnom dijagnozom, podacima o pacijentici (naročito su važni

dob i paritet te datum zadnje menstruacije) te prijašnjim nalazima i terapijskim postupcima. Ponavljanje pretrage zahtijeva se kod nezadovoljavajućih uzoraka. Ponavljanje pretrage nakon liječenja odnosi se na liječenje upale nakon koje se bez upalnih promjena na stanicama, i često mnoštva leukocita, ponovno procjenjuje cervikovaginalna citologija. Kod patološkog citološkog nalaza ovisno o stupnju abnormalnosti preporuča se ponavljanje pretrage za 4 ili 6 mjeseci, HPV test, kolposkopska kontrola te histološka kontrola. Histološka kontrola najčešće uključuje biopsiju, dijatermalnu eksciziju ili konizaciju za lezije lokalizirane na vratu maternice te eksplorativnu kiretažu za sumnju na leziju endometrija.

Papa test i HPV test

Danas je dokazano da je humani papiloma virus odgovoran za nastanak raka vrata maternice, no samo dugotrajna i perzistentna infekcija HPV-om dovodi do razvoja prekanceroza i raka.⁹ Oko 50% žena u svojoj adolescenciji i mlađoj odrasloj dobi susretne se s HPV-om, dio čak razvije klinički manifestnu promjenu identificiranu Papa testom kao ASCUS ili SIL niskog stupnja, no oko 90% ih se "oslobodi" virusa, a klinički manifestne promjene regresiraju. Takav razvoj događaja često se uspoređuje s tijekom npr. gripe: virus neko vrijeme izaziva "bolest", no organizam ga se sam na neki način rješava. Kod HPV-a razdoblje od infekcije do očekivanog povlačenja virusa je oko 18 mjeseci.¹⁰

No, kod manjeg dijela inficiranih žena HPV infekcija je dugotrajna i perzistentna. Upravo te žene predstavljaju grupu povećanog rizika od nastanka raka vrata maternice i njihova identifikacija je cilj probira za rak vrata maternice. Infekcija HPV-om visokog rizika (*high risk* - HR HPV grupa genitalnog HPV-a) prvenstveno se smatra uvjetom za nastanak prekanceroza i raka, dok je kod infekcije s HPV-om niskog rizika takva mogućnost izuzetno rijetka.^{9,11} Sa spoznajom uloge HPV-a u nastanku raka vrata maternice javila se i potreba njegovog identificiranja kod pacijentica, odnosno pojave HPV testa. No, postavljaju se pitanja kada, kod koga i kako primijeniti HPV test i u kakvoj kombinaciji s Papa testom.

Brojne svjetske velike studije bave se tim pitanjima, predlažu različite modele, a neke su dale na osnovi dosadašnjih rezultata određene preporuke. No, još uvijek nema konačnog stava o najboljem načinu probira raka vrata maternice. Za sada su predložena tri modela probira:

1. Istovremeni Papa i HR HPV test
2. HR HPV test, pozitivne nalaze slijedi Papa test
3. Papa test, graničnu citologiju i ev. SIL niskog stupnja slijedi HR HPV test.¹²⁻¹⁵

Što se tiče dobi žena u kojoj treba početi probir, također postoje različita mišljenja. Smatra se da ne treba primjenjivati probir HPV testom kod adolescentnih žena jer je dokazano da kod njih HPV infekcija najčešće regresira. Predložena dob za početak probira Papa testom je 3 godine nakon prvog spolnog odnosa, ali ne kasnije od 21 godine, dok je preporuka primjene HPV testa u svrhu probira dob od 30 godina (SAD), odnosno 25 (europske zemlje). Kao završetak primjene probira smatra se dob od 70 godina.^{1,11}

U usporedbi Papa testa i HPV testa naglašava se da ne isključuju jedan drugog, odnosno da se nadopunjuju. Naime, kombinacijom se postiže veća osjetljivost (veća kod HPV testa) i veća specifičnost (veća kod Papa testa) za otkrivanje premalignih i malignih lezija vrata maternice. Treba naglasiti visoku, gotovo stopostotnu negativnu prediktivnu vrijednost HPV testa, što znači da s vrlo visokom sigurnošću možemo tvrditi da ako je HPV test negativan, žena nema prekancerozu ili rak. Na osnovi toga u svijetu je prihvaćena preporuka da se, kada je negativna citologija potvrđena s negativnim HR HPV testom, sljedeća kontrola obavi tek za 3 do 5 godina. To razdoblje se za ženu, zbog dugotrajnog razvoja HPV uzrokovanih promjena, smatra sigurnim periodom "slobodnim" od bolesti. U praksi se, kada nije dio programa probira, HPV test provodi na osnovi citoloških indikacija: granična citologija (ASCUS i AGC) i ev. SIL niskog stupnja te u praćenju nakon kirurškog zahvata na

vratu maternice (dijatermijske ekscizije ili konizacije).^{12,15}

Testovi koji se danas najčešće primjenjuju u dijagnostici HPV infekcije su DIGENE hybrid capture 2 (hc2) HPV test i različite metode PCR (polymerase chain reaction) HPV tipizacije.

Digene hc2 je danas jedini priznati komercijalni test odobren od FDA (Food and Drugs Administration – SAD) za dijagnostiku HPV-a u kliničke svrhe. Identificira grupni pozitivitet za 5 tipova HPV-a niskog rizika i za 13 tipova HPV-a visokog rizika. Predstavlja standardizirani test s visokoreproducibilnim rezultatima. U Hrvatskoj se Digene hc2 HPV test može napraviti u tri laboratorija u Zagrebu te po jednom u Splitu i Rijeci.

Zaključak

Slijediti svjetska dostignuća u području cervikovaginalne citologije i probira raka vrata maternice znači primjenu "Bethesda" klasifikacije citoloških nalaza vrata maternice (Papa testa) kao i korištenje sve dostupnijeg HPV testa. Pravi rezultati smanjenja incidencije raka vrata maternice postići će se jedino onda kada vlastite ljudske i tehničke resurse primijenimo u sklopu, do sada u Hrvatskoj nepostojećeg, organiziranog nacionalnog programa probira. **M**

LITERATURA

1. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132:810-9.
2. Committee on quality assurance training and education of the European federation of cytology societies. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2003.
3. Dražančić A, Strnad M, Audy-Jurković S, Tomljanović M, Jukić S, Veček N. Pojavnost i prevencija raka ženskih spolnih organa u Hrvatskoj. U: Eljuga D, Dražančić A i sur. Prevencija i dijagnostika tumora ženskih spolnih organa. Zagreb: Nakladni zavod Globus, 1998.
4. Stanković T, Vrdoljak-Mozetić D, Štemberger-Papić, Seili-Bekafigo I, Fabijanić I. Klinička citologija u Hrvatskoj danas. Simpozij prigodom 30. specijalizacije iz medicinske/kliničke citologije 1974-2004. Zagreb, 2004.
5. www.hzjz.hr/rak. Bilten br. 27:22.
6. Kurman RJ, Solomon D. The Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. New York: Springer-Verlag, 1994.
7. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A et al. The 2001 Bethesda system. Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287:2114-9.
8. Ovanin-Rakić A, Pajtler M, Stanković T, Audy-Jurković S, Ljubojević N, Grubišić G, Kuvačić I. Klasifikacija citoloških nalaza vrata maternice "Zagreb 2002". Modifikacija klasifikacija "Zagreb 1990" i "NCI Bethesda system 2001". *Gynaecol Perinatol* 2003; 12:148-53.
9. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55:244-65.
10. Moscicki B. HPV and the adolescent women. *HPV today* 2004; 5:8-10.
11. Monsonego J, Bosch FX, Coursaget P, Cox JT, Franco E, Frazer I, Sankaranarayanan R, Schiller J, Singer A, Wright T, Kinney W, Meijer C, Linder J. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer* 2004; 108:329-33.
12. Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR et al. Baseline cytology and human papillomavirus testing to assess risk for cervical neoplasia: a ten-year cohort analysis of 20,810 women. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:46-52.
13. Clavel C, Masure M, Bory JP 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; 89:1616-23.
14. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003; 362:1871-6.
15. Wright TC, Cox JT, Massad LS et al. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002; 287:2120-9.