

# Probir za rak grlića maternice u Splitsko - dalmatinskoj županiji od 2013. do 2015.

---

**Pelcl, Barbara**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2017**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split / Sveučilište u Splitu**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:277320>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-26**

*Repository / Repozitorij:*



Sveučilišni odjel zdravstvenih studija  
SVEUČILIŠTE U SPLITU

[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

MEDICINSKO LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

**Barbara Pelc**

**PROBIR ZA RAK GRLIĆA MATERNICE U SPLITSKO -  
DALMATINSKOJ ŽUPANIJI OD 2013. DO 2015.**

**Završni rad**

Split, 2017. godine

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

MEDICINSKO LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

**Barbara Pelc**

**PROBIR ZA RAK GRLIĆA MATERNICE U SPLITSKO -  
DALMATINSKOJ ŽUPANIJI OD 2013. DO 2015.**

**CERVICAL CANCER SCREENING IN SPLIT – DALMATIA  
COUNTY FROM 2013<sup>th</sup> TO 2015<sup>th</sup>**

**Završni rad**

**Bachelor's Thesis**

Mentor:

**Doc. dr. sc. Dinka Šundov**

Split, 2017. godine

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Rak vrata maternice .....	1
1.2. Etiopatogeneza.....	2
1.2.1. HPV virus .....	3
1.2.1.1. Onkogeni potencijal HPV-a .....	3
1.2.1.2. Životni ciklus HPV-a.....	5
1.2.1.3. Način prijenosa HPV-a.....	6
1.3. Nacionalni probir za rak vrata maternice.....	6
1.3.1. Osnovni preduvjeti za organizirani probir.....	6
1.3.2. Organizacija probira .....	7
1.4. Konvencionalni PAPA test kao metoda probira.....	8
1.4.1. Povijest metode.....	9
1.4.2. Uzorkovanje.....	9
1.4.3. Interpretacija brisa i izdavanje nalaza .....	13
1.5. Ishodi probira i praćenje .....	13
2. CILJ RADA.....	16
3. ISPITANICE I METODE ISTRAŽIVANJA .....	17
3.1. Ispitanice .....	17
3.2. Metode .....	17
3.2.1. Metoda bojenja po Papanicolaou .....	17

3.2.2. Citomorfološka analiza Papa testa .....	18
3.3. Statistički postupci .....	22
4. REZULTATI .....	23
5. RASPRAVA .....	26
6. ZAKLJUČAK .....	31
7. LITERATURA .....	32
8. SAŽETAK .....	34
9. SUMMARY .....	35
10. ŽIVOTOPIS .....	36

# 1. UVOD

## 1.1. Rak vrata maternice

U većini visokorazvijenih zemalja učestalost i smrtnost od malignih bolesti u porastu je. Maligne bolesti drugi su najvažniji uzrok smrti u zemljama Europske unije (EU), nakon kardiovaskularnih bolesti. Povećanje učestalosti i smrtnosti ujedno je praćeno pomakom dobno specifične stope prema mlađim dobnim skupinama, tako da maligne bolesti postaju važan medicinski i socijalno-ekonomski problem za pojedince, obitelji i društvenu zajednicu (1).

Prema podacima Međunarodne agencije za istraživanje raka, u 2004. godini rak vrata maternice dijagnosticiran je u oko 34 300 žena (u 27 država članica EU), a oko 16 300 žena umrlo je od ove bolesti. Uočene su značajne razlike među državama članicama s visokom i niskom stopom smrtnosti, a oko 80% smrti godišnje, od raka vrata maternice, događa se u zemljama u razvoju. Smrtnost je najveća u Rumunjskoj i Litvi (standardizirane stope za svjetsku populaciju od 13.7 i 10.0/100 000 žena godišnje), a najniža u Finskoj (1.1/100 000 godišnje) (1).

U Republici Hrvatskoj, pet najčešćih sijela raka u žena su: dojka (26%), kolon (8%), traheja, bronhi i pluća (7%), tijelo maternice (6%) te rektum, rektosigma i anus (5%). U 2013. godini rak vrata maternice osmo je po učestalosti sijelo raka u žena (3%). Međutim, u dobnoj skupini od 20 do 49 godina, uz dojku i štitnjaču, vrat maternice najčešće je sijelo raka u žena, uz učestalost od 15,3/100 000 i smrtnost od 5,7/100 000 žena godišnje. Za karcinom in situ vrata maternice stope učestalosti najviše su u dobnoj skupini od 30. do 34. godine. Odnos između karcinoma in situ i invazivnog raka vrata maternice u 2013. godini u Hrvatskoj bio je 1:1 (2). U usporedbi s drugim zemljama, posebno s onima koje već desetljećima provode programe probira, Hrvatska ima lošije trendove kretanja smrtnosti raka vrata maternice. Pad učestalosti invazivnog raka vrata maternice zabilježen je u razdoblju od 1970. do 1991. godine, da bi se trend nakon toga zaustavio, a posljednjih godina učestalost ove bolesti u ponovnom je porastu (3,4).

## 1.2. Etiopatogeneza

Epidemiološke studije upozorile su na brojne moguće čimbenike rizika za nastanak raka vrata maternice i njegovih preinvazivnih promjena. Dugotrajna infekcija jednim od onkogenih tipova Humanog Papiloma Virus (HPV) nužna je, ali ne i dostatna za razvoj raka vrata maternice. Infekcija HPV-om prolazi spontano u oko 90-95% žena, dok žene koje imaju perzistentnu HPV infekciju (trajni nalaz HPV-DNK tipova visokog rizika u genitalnom epitelu) imaju 30 puta veći rizik za nastanak i perzistenciju intraepitelnih lezija visokog stupnja (eng. high-grade squamous intraepithelial lesions, HSIL) te 230 puta veći rizik za razvoj invazivnog raka, u odnosu na žene koje su negativne na HPV-DNK tipa visokog rizika (1,5).

U žena koje nikada nisu imale spolni odnos, rak vrata maternice pojavljuje se izuzetno rijetko. Dob je važan čimbenik, a žene koji su prvi spolni odnos imale u dobi mlađoj od 18 godina, imaju veći rizik od obolijevanja u usporedbi sa ženama koje su u kasnijoj dobi postale spolno aktivne. Pretpostavlja se da je aktivni proces metaplazije razlog povećanog rizika u adolescentica, jer su njihove rezervne stanice posebno podložne utjecaju onkogenih čimbenika (3). Učestalo mijenjanje spolnih partnera (promiskuitetno ponašanje) najvažniji je čimbenik rizika. Žene koje su imale spolne odnose s tri do pet partnera imaju osam puta veći rizik nastanka karcinoma in situ (CIS) u usporedbi sa ženama koje imaju jednog vjernog spolnog partnera (3,5). Uporabom oralnih kontraceptiva duže od pet godina raste rizik od nastanka raka za dva do četiri puta, međutim mehanizam kojim oralni kontraceptivi utječu na nastanak intraepitelnih lezija još uvijek nije razjašnjen (2). Dokazana je i pozitivna korelacija između pušenja cigareta i nastanka raka vrata maternice. Utjecaj pušenja objašnjava se mutagenim djelovanjem nikotina i kotinina, koji su nađeni u cervikalnoj sluzi žena pušača cigareta, a nađen je i smanjen broj Langerhansovih stanica, što se može odraziti na efikasnost lokalne imunosti na HPV (3). Smatra se da bi prethodna infekcija Herpes simplex virusom tipa II (HSV), kao i infekcija Chlamydiom trachomatis, mogla biti kofaktor u razvoju intraepitelnih lezija. Nastanak HPV infekcije te pojava intraepitelnih lezija češći su u žena s bilo kojim oblikom imunosupresije (3,4).

### **1.2.1. HPV virus**

Papilomavirusi heterogena su skupina virusa obitelji Papovaviridae, koji pokazuju izraženi epitelni tropizam (3, 4, 5). Humani papiloma virusi inficiraju isključivo kožu i sluznicu čovjeka. Virus je ikozaedralne strukture, promjera 55 do 60 nm. Proteinska kapsida sastavljena je od 72 kapsomere. Virus je otporan na eter, 70%-tni etanol, kiseline i toplinu, jer kapsida nema lipida. Genom čini zatvorena, kružna, dvolančana, i superzavijena DNA veličine 7 800 – 7 900 parova baza. Geni su podijeljeni na rano (eng. Early = E), kasno (eng. Late = L) i regulatorno (eng. Regulatory = R) područje. L područje kodira strukturu kapsidnih bjelančevina i to velikog L1 i malog L2. E područje sadržava zapise bjelančevina odgovornih za: razmnožavanje virusa (E1 za replikaciju, a E2 za transkripciju), vezanje za citokeratin (E4), staničnu transformaciju (E5 vezanje na receptore za čimbenik rasta) i onkogenezu (E6), a neki su zapisi nepoznate funkcije (E3) (5, 6, 7).

Danas je poznato više od 200 različitih tipova virusa, a njih 40-ak povezano je s epitelnim promjenama spolnog sustava. Različitim tipovima smatraju se izolati koji dijele manje od 90% nukleotida u konzerviranim regijama genoma L1, E6 i E7 (6).

#### **1.2.1.1. Onkogeni potencijal HPV-a**

Humani papiloma virusi dijele se na tipove visokog i niskog rizika. Prema najnovijoj epidemiološkoj klasifikaciji 15 tipova HPV-a (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 i 82), koji imaju visoki onkogeni potencijal smatraju se kancerogenima (visokorizični tipovi), tj. povezuju se s nastankom genitalnih i ekstragenitalnih karcinoma (uključujući prekursorske promjene visokog stupnja). Dodatna 3 tipa (HPV 26, 53 i 66) smatraju se vjerojatno kancerogenima, dok je 12 tipova HPV-a (HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108) svrstano u viruse s niskim onkogenim potencijalom te uzrokuju dobroćudne anogenitalne promjene (šiljasti i ravni kondilomi) i intraepitelne lezije materničnog vrata niskog stupnja (eng. low-grade squamous intraepithelial lesions LSIL) (5, 6, 7).



Proteini Papilomavirusa E6 i E7, pridonose onkogenom potencijalu tih virusa. Protein E6, visokorizičnih tipova HPV-a, veže se s produktom tumor-supresorskog gena p53 i promovira njegovu razgradnju o ubikvitinu-ovisnim sustavom proteaza. Protein p53 ima ključnu ulogu u prijenosu signala koji moduliraju zaustavljanje stanice u fazi G1 staničnoga ciklusa nakon oštećenja DNA. Vežanjem onkoproteina E6 s p53, poremeti se regulacija staničnog ciklusa preko p53. Protein E6, niskorizičnih tipova HPV-a, nema sposobnost razgradnje p53. Osim interakcije s p53, protein E6 djeluje kao transaktivator/koaktivator i represor transkripcije, veže se za niz staničnih proteina, modulirajući normalne stanične procese (6).

Protein E7, visokorizičnih HPV-a, posjeduje sposobnost uspostave besmrtnosti, veže se s defosfoliranim oblikom proteina pRb, kao i s niz drugih staničnih proteina. Protein pRb ima ulogu u regulaciji staničnog ciklusa. U većem dijelu faze G1 staničnog ciklusa, transkripcijski faktori iz obitelji E2F vezani su s hipofosfoliranim oblikom proteina pRb. U kasnoj fazi G1 dolazi do fosforilacije proteina pRb, oslobađa se E2F, koji stimulira transkripciju staničnih gena uključenih u kontrolu rasta i sinteze DNA. Protein E7 veže se s hipofosfoliranim oblikom proteina pRb i dovodi do odvajanja E2F od pRb. Vežanje HPV onkoproteina E7 s pRb ima u osnovi isti učinak kao fosforilacija proteina pRb – nastupa povećana aktivnost transkripcijskog faktora E2F. Protein E7, visokorizičnih HPV-a, ima puno veći afinitet vezanja za razliku od proteina E7 niskorizičnih HPV-a (6, 7).

Razlika između HPV-a niskog i visokog rizika postoji i na razini fizičkog stanja viralnoga genoma. Genom visokorizičnih HPV-a najčešće se ugrađuje u genom stanice domaćina, dok genom niskorizičnih HPV-a ostaje u episomalnom obliku. S obzirom na ciljno mjesto u genomu domaćina, ugradnja HPV DNA slučajna je događaj, stoga postoji veliki broj različitih kromosomskih promjena koje pridonose kancerogenezi. Ugradnja HPV-a zbiva se obično unutar gena E1 i E2, čime se remeti aktivnost tih gena. Zbog ugradnje nastaje prekid i djelomičan gubitak gena E2, koji kodira represor transkripcije virusnih onkogeno E6 i E7. Posljedica tih događaja nekontrolirano je stvaranje onkoproteina E6 i E7, koji vežu i inaktiviraju produkte tumor-supresorskih gena p53 i Rb. Gubitak funkcije proteina p53 i Rb dovodi do kontinuirane replikacije i proliferacije stanica, bez mogućnosti popravka DNA ili apoptoze

(programirane stanične smrti), a time i nakupljanja genskih pogrešaka, nastanka i razvoja karcinoma (8).

### **1.2.1.2. Životni ciklus HPV-a**

Iako životni ciklus HPV-a još nije u potpunosti istražen, glavni su događaji poznati. Smatra se da su početno mjesto infekcije bazalne stanice i nezrele stanice pločastog epitela, koje, čini se, imaju specifične receptore za HPV. Jedan od mogućih receptora za HPV vjerojatno je integrinski kompleks sastavljen od alfa6 i beta1 ili beta2 integrina. Nakon ulaska u bazalne stanice, virus u njima može postojati u 2 biološka oblika (7, 8).

Prvi oblik je neproduktivna infekcija HPV-om, latentna zaraza. U latentnoj zarazi, nakon ulaska u stanicu, virus se stabilizira u episomalnom stanju, a dinamika replikacije prati diobu bazalnih i parabazalnih stanica. U ovoj fazi ne stvaraju se kompletni virioni te nema karakterističnog citopatskog efekta, a postojanje infekcije HPV-om može se otkriti samo metodama molekularne biologije. Drugi oblik infekcije HPV-om produktivna je virusna zaraza. U tom se slučaju virusna DNA replikacija zbiva neovisno o diobi stanica domaćina. Stvara se velika količina virusne DNA, kao i čitavih viriona (7, 8).

Ugradnja HPV DNA tipova visokoga onkogenog rizika dokazano je ključni čimbenik u malignoj transformaciji pločastih stanica. Iako infekcija HPV-om u današnje vrijeme poprima epidemijske razmjere, ipak samo mali broj inficiranih žena obolijeva od invazivnog oblika raka. Stoga postoji opravdana sumnja da još neki genetski čimbenici imaju ulogu u etiologiji ove bolesti (7, 8).

### **1.2.1.3. Način prijenosa HPV-a**

Prijenos virusa ostvaruje se izravnim kontaktom kože spolnih partnera (penis/cerviks, skrotum/vulva, digitalno/analno, digitalno/vaginalno), neizravno putem kontaminiranih predmeta (ručnici, spužve, površine), autoinokulacijom iz okolnih područja kože te prolazom ploda kroz inficirani porođajni kanal. Virus ulazi kroz oštećene dijelove kože i sluznice. Perianalno područje često je sijelo kontaminacije virusom, a pojava autoprijenosa infekcije u muškaraca sa skrotuma ukazuje na mogućnost kako je i skrotalno područje rezervoar virusa. HPV virus dokazan je i na prstima i noktima osoba s genitalnim bradavicama (5, 6).

## **1.3. Nacionalni probir za rak vrata maternice**

### **1.3.1. Osnovni preduvjeti za organizirani probir**

Prije provedbe programa ranog otkrivanja, nužno je definirati osnovne preduvjete temeljem informacija o oportunističkom probiru. Važno je provjeriti mogućnost povezivanja registra za rak i budućeg registra probira. Kako bismo ocijenili učinkovitost programa, nužno je također izmjeriti ishode u smislu smanjenja incidencije i smrtnosti od raka vrata maternice (1, 4).

Potrebno je imati administrativnu bazu podataka, koja sadrži detalje o svim ženama uključenim u ciljnu populaciju. Podaci koji se prikupljaju trebali bi uključivati jedinstveni identifikacijski broj svake žene te podatke kao što su ime, prezime, datum rođenja, važeći broj zdravstvenog ili socijalnog osiguranja, izabranog liječnika te kontakt adresu (1).

Probir uključuje koordinaciju djelatnika različitih struka: specijalista javnog zdravstva, ginekologije i opstetricije, kliničkih citologa, patologa, liječnika opće medicine, citotehnologa, administrativnog i informatičkog osoblja, patronažne službe. Potrebno je osnovati odbor u

kojem se nalaze predstavnici svih stručnjaka, kako bi se moglo provoditi praćenje i revizija lokalne prakse i politike, s ciljem osiguranja njihovog provođenja sukladno regionalnim ili nacionalnim smjernicama, tamo gdje one postoje (1).

### **1.3.2. Organizacija probira**

Organizirani probir raka vrata maternice postupak je koji se sastoji od više koraka koji uključuju:

- Identifikaciju ciljne populacije
- Obuhvat žena koje zadovoljavaju kriterije uključivanja u probir
- Uzimanje briseva za Papa test
- Očitavanje Papa testa i izdavanje nalaza
- Razgovor sa ženama čiji su nalazi normalni i pružanje informacija o vremenu uzimanja idućeg brisa
- Ponovno pozivanje žena s nezadovoljavajućim/neprikladnim brisevima
- Praćenje žena čiji su nalazi brisa abnormalni; odnosno dijagnostički postupci i liječenje ukoliko je potrebno, uključujući sustav za osiguranje provedbe ovih postupaka
- Bilježenje, praćenje i evaluaciju čitavog programa (1).

Sukladno multicentričnoj studiji IARC-a (eng. International Agency for Research on Cancer), 93% očekivanih slučajeva karcinoma skvamoznih stanica moguće je izbjeći probirom svake godine, 91% probirom svake tri godine te 84% probirom svakih pet godina. Negativni rezultat Papa testa povezan je sa snažnim smanjenjem rizika od karcinoma vrata maternice, za period od najmanje 5 godina (1).

Za uspješno otkrivanje ginekološkog raka, uz dobro definirane rizične i visokorizične skupine koje treba podvrgnuti probiru, potrebno je raspolagati jednostavnom, brzom, sigurnom i pouzdanom, visokoosjetljivom i visokospecifičnom metodom skrininga koja je prihvatljiva

stanovništvu i koja neće, uz potrebne daljnje dijagnostičke i terapijske postupke, odviše opteretiti kadrovske, tehničke i materijalne mogućnosti zdravstvene i društvene zajednice. Metode koje su trenutno u uporabi za sprječavanje raka vrata maternice:

1. Konvencionalni Papa test
2. Tekućinska citologija
3. Automatizirani citološki probir
4. Detekcija HPV DNA

Dokaz učinkovitosti odabranog testa trebao bi se temeljiti na njegovu potencijalu smanjenja obolijevanja i smrtnosti od raka, a visoka specifičnost potrebna je kako bi se izbjegla anksioznost, nepotrebno liječenje i nuspojave. Konvencionalni Papa test zadovoljava ove kriterije (1).

#### **1.4. Konvencionalni PAPA test kao metoda probira**

Ranoj dijagnozi intraepitelnih promjena vrata maternice te ranog stadija raka vrata maternice najviše je pridonio razvoj eksfolijativne citologije i PAPA testa (test po Papanicolaou, PAPA razmaz, VCE razmaz), budući da je metoda brza, jeftina i omogućuje skrining velike populacije žena. Svaka bi spolno aktivna žena nakon 18. godine života trebala biti ginekološki pregledana uz pravilno uzet obrisak rodnice, površine vrata maternice te cervikalnog kanala (VCE obrisak), barem jednom u 3 godine. O citološkoj dijagnozi ovise daljnji dijagnostički postupci, kliničko stupnjevanje i odabir liječenja, a metoda se primjenjuje i u kontroli uspjeha liječenja te za provjeru histološkog nalaza. Konvencionalni PAPA test kao priznati standard u borbi protiv raka vrata maternice ima i svoje nedostatke, među kojima su najznačajniji lažno negativni nalazi, najčešće sa stopom od 2% do 28%. Citologija kao test probira za intraepitelne i invazivne skvamozne lezije vrata maternice, neovisno o težini lezije, ima osjetljivost od 90%, specifičnost 74% i dijagnostičku točnost od 92% (4).

### **1.4.1. Povijest metode**

Otkriće malignih stanica u citološkim razmazima vrata maternice obično se pripisuje Georgeu Papanicolaou, koji je u siječnju 1928. godine na „Third Race Batterment Conference“u Battle Creeku prikazao svoja zapažanja objavljena u Saopćenjima, zatim Aurelu Babeșu, s obzirom na njegov rad u travnju u Presse Medicale te konačno Odoricu Viani čiji je rad publiciran u Clinica Ostetrica u studenom iste godine. Međutim, Babeș je, kao drugi autor, objavio s profesorom Costantinom Danielom otkriće malignih stanica u citološkim razmazima u dva navrata, još 1927. godine u Saopćenjima Bukureštanskog ginekološkog društva. Presudnu ulogu u prihvaćanju citodijagnostike kao metode otkrivanja malignih stanica i u asimptomatskih bolesnica imala je suradnja Papanicolaoua s ginekologom Trautom. Njihov rad objavljen je 1941. godine, što je, uz monografiju 1943. godine, označilo početak nove ere u citopatologiji s mogućnošću ranog otkrivanja raka vrata maternice i njegovih predstadija. Metoda je prihvaćena 1948. godine u cijelom svijetu (4).

### **1.4.2. Uzorkovanje**

Ispravno uzimanje uzoraka, uz primjeren pribor, značajno doprinosi dijagnostičkoj vrijednosti Papa testa. Nezadovoljavajući uzorci važan su uzrok lažno negativnih i lažno pozitivnih nalaza. Kontraindikacije citološkog probira za rak vrata maternice su: totalna histerektomija, amputacija cerviksa te prisutnost suspektne makroskopski vidljive lezije u području vrata maternice. U ovom posljednjem slučaju, ženu valja uputiti na kolposkopski pregled i/ili biopsiju (3, 4).

Čimbenici koji negativno utječu na kvalitetu staničnog uzorka:

- menstruacija, krvarenje, probojno krvarenje
- upala rodnice
- spolni odnos unutar 24 sata
- jaka genitalna atrofija (menopauza)
- trudnoća, postpartalno razdoblje i dojenje

- fizička manipulacija ili kemijska iritacija kao što je: prethodno proveden vaginalni pregled, dezinfekcijska krema ili tekućina, lubrikant, vaginalni lijek, vaginalni tuš ili spermicidni gel (manje od 24 sata prije uzimanja brisa), prethodna kolposkopija uz primjenu octene kiseline (manje od 24 sata prije uzimanja brisa), prethodni bris (manje od 3 tjedna ranije), kirurški zahvat na cerviksu (manje od 3 mjeseca prije uzimanja brisa)
- radioterapija (1).

Od ključne važnosti je poznavati ove čimbenike i svesti njihove učinke na najmanju moguću mjeru. Kvaliteta preparata može biti loša u trudnoći i ranom postpartalnom razdoblju uslijed reaktivnih upalnih promjena, stoga uzimanje brisa kod trudnica čija je anamneza probira negativna treba odgoditi 6-8 tjedana nakon poroda, osim ukoliko posljednji bris nije uzet prije više od 3 godine i/ili ukoliko se procijeni da je pridržavanje pacijentice o uputama, vezanim uz ponovni probirni pregled, slabo. Ukoliko je nalaz prethodnog brisa bio abnormalan, a žena u međuvremenu ostane trudna, bris u okviru praćenja ne bi trebalo odgoditi. Sve klinički važne podatke treba zabilježiti na uputnici (1).

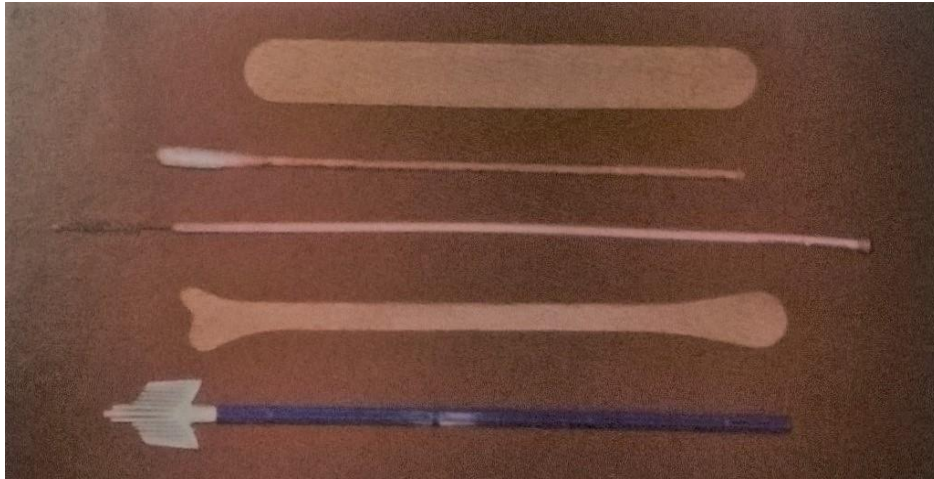
Prije nego li se uopće pristupi uzimanju brisa, okruženje za uzimanje brisa mora biti prikladno. Potrebno je osigurati privatnost, toplinu te opuštenu atmosferu. Žena se treba osjećati ugodno i treba postojati prilagodljivo usmjereno svjetlo kako bi osoba koja uzima bris mogla vizualizirati vrat maternice prije uzimanja brisa. Obriske dobivene brisanjem sluznice vrata maternice, vagine te vulve kod nas uzima ginekolog, a drugdje u svijetu i liječnik opće medicine, medicinska sestra ili priučena osoba. Pacijentici treba postaviti pitanja o njenom općem zdravlju te je li imala simptome poput nepravilnih krvarenja ili iscjetka. Također valja zabilježiti datum posljednjeg menstruacijskog ciklusa odnosno nedavne trudnoće. Ukoliko uzorak ne bude zadovoljavajuće kvalitete, trebalo bi informirati pacijenticu o činjenici da je ponekad potrebno ponoviti pregled u roku od 3 do 6 mjeseci te objasniti pacijentici na koji će način saznati laboratorijski nalaz (1,4).

Oprema potrebna za uzimanje brisa trebala bi biti pripremljena prije početka pregleda kako bi se minimaliziralo vrijeme koje žena provede u položaju koji neke smatraju pomalo neugodnim.

Od opreme, dostupne bi trebale biti rukavice, različiti spekulumi, sredstva za uzorkovanje, predmetna stakalca, sredstvo za fiksiranje preparata, olovka i spremnik za transport predmetnih stakalaca za konvencionalne briseve. Posebice treba paziti da interval između uzimanja brisa i fiksiranja uzorka bude što kraći. Unaprijed treba skinuti poklopac s bočice koja sadrži sredstvo za fiksiranje ili bočice s aerosolom te valja provjeriti da bočica s aerosolom ne bi bila blokirana ili prazna. Kada se pregled završi, također će biti potrebni prostor i oprema za zbrinjavanje otpada i sterilizaciju. Nužno je pravilno ispuniti uputnicu. Kod konvencionalnih briseva potrebno je olovkom jasno označiti predmetno stakalce na matiranom dijelu identifikacijskim podacima pacijentice (uključujući najmanje dva parametra kao što su ime, prezime, broj, datum rođenja). Druge metode označavanja mogu se izgubiti tijekom obrade preparata (1).

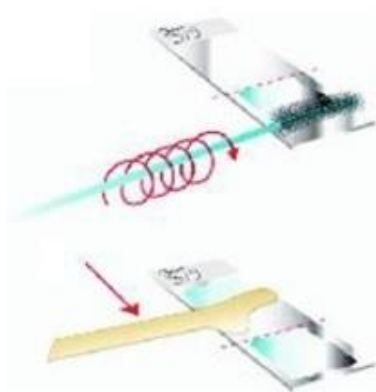
Prekursori raka vrata maternice uglavnom se javljaju u zoni transformacije (TZ). Zona transformacije dio je cerviksa između ektocervikalnog višeslojnog pločastog epitela i endocervikalnog cilindričnog epitela koji procesom metaplazije prelazi u pločasti epitel. Ovo je normalan proces koji se događa kod svake žene. Proces metaplazije stimuliran je kiselim vaginalnim pH (10, 11). Neophodno je da stanični materijal bude uzorkovan u ovoj zoni. Prisutnost metaplastičnih pločastih stanica i endocervikalnih stanica uz pločaste stanice ukazuje da je uzorkovana zona transformacije. Uzorkovanje zone transformacije može se izvršiti korištenjem drvenih ili plastičnih špatula različitih tipova. Špatule produljenog vrha, metlice i četkice preporučena su sredstva za uzimanje uzoraka. Razlikujemo dva tipa mogućeg vrha špatule: Ayre-ova špatula te špatula produljenog vrha ili Aylesbury vrha. Uporaba štapića s vatiranim vrhom nije preporučena (Slika 1).





Slika 1 . Sredstva za uzimanje VCE obrisaka: špatula, štapić s vatom, četkica, Ayerova špatula, metlica. Izvor: Kurjak Asim i suradnici: *Ginekologija i perinatologija I*, 2003.

Stanični uzorak nakon uzimanja brisa potrebno je ravnomjerno razmazati po predmetnom stakalcu. Kod VCE obrisaka uzetih špatulom i četkicom, vaginalni uzorak iz stražnjeg svoda razmazuje se okomito na predmetno stakalce do identifikacijskog broja urezanog dijamantnom iglom ili napisanog olovkom na brušenom dijelu stakalca. Paralelno do njega stavlja se egzocervikalni, a zatim endocervikalni uzorak; potonji se na predmetno stakalce prenosi odvrtnjem četkice oko osi (Slika 2 ) (1).



Slika 2 . Prijenos staničnog materijala sa sredstva za uzorkovanje na predmetno stakalce.

Izvor: Arbyn M., Anttila A., Jordan J., Ronco G., Schenck U., Segnan N., Wiener H.G., Herbert A., Daniel J., von Karsa L.: *Prijevod europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira raka vrata maternice*

Najbolje sredstvo za fiksiranje uzoraka je 96%-tni etilni alkohol, no mogu se koristiti i sprej-fiksativi. Razmaz treba odmah odložiti u spremnik s fiksativom, koji prekriva čitavu površinu preparata, ili ga odmah pošpricati fiksacijskim aerosolom. Vrlo brza fiksacija, unutar nekoliko sekundi, ključna je kako bismo spriječili artefakte pri bojenju. Ključno je razmazu fiksirati odmah kako bismo spriječili djelomično sušenje na zraku, koje će izbrisati stanične pojedinosti. Valja imati na umu da se razmazi žena koje su u postmenopauzi, i krvavi razmazi, suše vrlo brzo (1).

### **1.4.3. Interpretacija brisa i izdavanje nalaza**

Računala, koja laboratoriji koriste za izradu nalaza, trebaju imati sustav koji često i u kratkim intervalima radi sigurnosnu kopiju podataka. Ukoliko se nalazi ne izrađuju putem računala, papirnata kopija svakog izdanog nalaza mora se čuvati najmanje 10 godina. Ženama nalaze možemo priopćiti na različite načine. U mnogim slučajevima žena se vraća uzimatelju brisa ili telefonski traži informacije, ponekad se šalje pismo, no najčešće ukoliko je rezultat normalan, ženu se o tome ne informira. U svako doba mora biti jasno čija je odgovornost obavijestiti žene čiji je nalaz testa pozitivan. U idealnom slučaju ženu bi valjalo informirati o nalazu čak i ako je negativan (1).

Biološki materijal potrebno je pohraniti. Osnovna uporaba arhiviranih uzoraka od strane programa ranog otkrivanja u području je osiguranja kvalitete, kao što su ponovna očitavanja ili vanjsko ocjenjivanje (1).

### **1.5. Ishodi probira i praćenje**

Informacije prikupljene na individualnoj razini potrebno je centralizirano prikupiti u svrhu izvještavanja za čitav program. Vrlo velike populacije zahtijevaju unificirani i brzi sustav izvještavanja i administracije za prijenos podataka iz regionalnih/lokalnih datoteka u

nacionalnu statistiku; registri na individualnoj razini mogu se voditi na regionalnoj razini i ne treba ih prenositi u jednu centralnu jedinicu. Minimalni set podataka koje treba zabilježiti kod žena pozvanih u probir su osobni identifikacijski broj, vrijeme i mjesto na koje je žena pozvana te specifikacija je li ovo poziv u okviru redovnog probirnog intervala ili se radi o praćenju. Također, mogu se uključiti sociodemografski podaci, kao što su podaci o tome zadovoljava li žena kriterije za uključivanje u program ranog otkrivanja (1).

Datoteke o pristupanju probiru moraju uključivati osobni identifikacijski broj; vezu sa zapisom pozivanja; odaziv u probir, uključujući vrijeme i mjesto (poziv na probir, oportunistički probir, praćenje u okviru probira ili testiranje uslijed pojave simptoma); kliničke podatke; vrstu uzorka (konvencionalna ili tekuća citologija); kvalitetu uzorka; laboratorij u kojem je analiza provedena; nalaz probirnog testa te preporuke. Datoteke također trebaju uključivati podatke o potvrdnim postupcima, uključujući kolposkopiju, histologiju i liječenje. Važno je brzo objavljivanje tablica praćenja, budući da jedinice za provedbu probira i različiti drugi sudionici ovog područja trebaju informacije kako bi mogli dalje provoditi svoj dio aktivnosti (npr. konzultacije citologije i histologije, pružanje povratnih informacija djelatnicima koji uzimaju briseve, izvještaj o aktivnostima jedinice ili laboratorija pružatelju probira). Pohanjivanje i kontrolu kvalitete podataka valja provoditi kroz centraliziranu registracijsku jedinicu nacionalnog programa (1).

Ukoliko na određenom području, na kojem se provodi probir, ne postoji registar za rak, valja učiniti napore kako bi se prikupili slični podaci iz podataka patologije ili bolničkih podataka. Informacije registra za rak trebale bi minimalno uključivati: osobni identifikacijski broj, primarno sjelo, datum i mjesto dijagnoze, histološki nalaz te naznaku stadija. CIN3, kao i mikroinvazivni karcinomi, trebali bi biti zabilježeni zasebno. Preporučuje se da datoteke registra za rak budu također povezane s datotekama uzroka smrti. Ovo unapređuje kvalitetu podataka u datotekama o incidenciji i uzrocima smrti te omogućuje i izračun vjerodostojnijih stopa smrtnosti utemeljenih na incidenciji. Provedba programa ranog otkrivanja ne bi se trebala odgađati zbog nepostojanja registra za rak (1).

Svrha probira raka jest smanjenje specifične smrtnosti za tu bolest, stoga je primarni pokazatelj učinka opažena smrtnost u usporedbi s očekivanom smrtnošću u odsutnosti probira. Za rak vrata maternice preinvazivna bolest otkriva se probirom, stoga je smanjenje incidencije invazivnog raka također valjani indikator učinkovitosti te u tom slučaju probirom preveniramo buduću smrtnost. Stope invazivnog raka također se mogu usporediti sa stopama CIN-a visokog stupnja, posebice CIN3 u istoj populaciji. Praćenje je postupak kontinuirane, trajne evaluacije sa svrhom utvrđivanja kvalitete tih koraka te utvrđivanja postizanja intermedijarnih ciljeva programa (1).

## **2. CILJ RADA**

Ciljevi ovog završnog rada su:

1. Utvrditi udio Papa testova iz organiziranog probira u odnosu na ukupan broj analiziranih Papa testova (oportunistički probir) od 2013. do 2015. godine, obrađenih na Odjelu za kliničku citologiju Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC Split.
2. Procijeniti adekvatnost uzoraka te udio suboptimalnih i neadekvatnih uzoraka Papa testova, u odnosu na ukupan broj analiziranih Papa testova iz organiziranog probira.
3. Utvrditi udio abnormalnih nalaza Papa testova.
4. Analizirati udio abnormalnih nalaza Papa testova po Bethesda kategorijama.

### **3. ISPITANICE I METODE ISTRAŽIVANJA**

Istraživanje je provedeno na Odjelu za kliničku citologiju Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, KBC-a Split.

#### **3.1. Ispitanice**

U istraživanje uključeno je 4 099 žena, čiji su uzorci Papa testa uzeti u sklopu Nacionalnog probira za rak vrata maternice na području Splitsko-dalmatinske županije, u razdoblju od 01.01.2013. do 31.12.2015. godine. Žene čiji su uzorci Papa testa uzeti u sklopu oportunističkog probira, isključene su iz ovog istraživanja.

Uvidom u medicinsku dokumentaciju (registar nalaza Papa testova analiziranih na Odjelu za kliničku citologiju KBC Split) dobiveni su podaci o adekvatnosti uzorka i rezultatima analize Papa testa te raspodjeli abnormalnih nalaza.

#### **3.2. Metode**

##### **3.2.1. Metoda bojenja po Papanicolaou**

Svi uzorci Papa testa zaprimljeni na Odjel za citologiju KBC Split obojeni su u automatskom bojaču, metodom bojenja po Papanicolaou, prema protokolu Odjela:

1. 96% alkohol (fiksacija)
2. 80% alkohol: 1 min (rehidracija- uranjanje u sve niže koncentracije alkohola)
3. 70% alkohol: ½ min
4. 50% alkohol: ½ min
5. Destilirana voda: ½ min

6. Hematoxylin: 5 min (bojenje jezgre)
7. Destilirana voda: ½ min (ispiranje)
8. 0.025% HCl: 1 min (izbjeljivanje ili odstranjenje hematoksilina)
9. Tekuća voda: 6 min
10. Destilirana voda: ½ min
11. 50% alkohol: ½ min (dehidracija- uranjanje u sve više koncentracije alkohola)
12. 70% alkohol: ½ min
13. 80% alkohol: ½ min
14. 96% alkohol: ½ min
15. Orange G 6: ½ min (bojenje citoplazme)
16. 96% alkohol: ½ min (ispiranje)
17. EA 31: 2 min (bojenje citoplazme i nukleola)
18. 96% alkohol: ½ min (ispiranje)
19. Xylol – alkohol: ½ min (bistrenje, čišćenje)
20. Xylol: 1 min
21. Canada balzam (uklapanje)

### **3.2.2. Citomorfološka analiza Papa testa**

Citološki nalazi Papa testa kategorizirani su prema Bethesda sustavu klasifikacije (TBS) (12). Bethesda sustav klasifikacije citoloških nalaza prvi je put predložen 1988. kao model za interpretaciju citologije cerviksa. Cilj je bio ujediniti terminologiju te time unaprijediti obradu

pacijentica. Nakon nekoliko godina testiranja, sustav je evaluiran 1991. godine tijekom druge radionice te modificiran nakon međunarodne konferencije 2001. i 2014. godine, čime je postignut konsenzus, koji čini temelj sustava koji danas koristimo u velikom dijelu svijeta (12).

Primjerenost uzorka definirana je prema TBS kriterijima primjerenosti, koji kao minimalne kriterije zahtijevaju 8.000 – 12.000 pločastih stanica u konvencionalnom razmazu. U nalazu su navedene i primjedbe o upalnom eksudatu i uzorkovanju zone transformacije kako bi liječnici koji uzimaju uzorke mogli donijeti konačnu odluku o potrebi ponavljanja testa (1, 12).

U skladu s klasifikacijom, citološki nalaz iskazan je kao:

1. Negativan na intraepitelnu leziju
2. Abnormalan nalaz

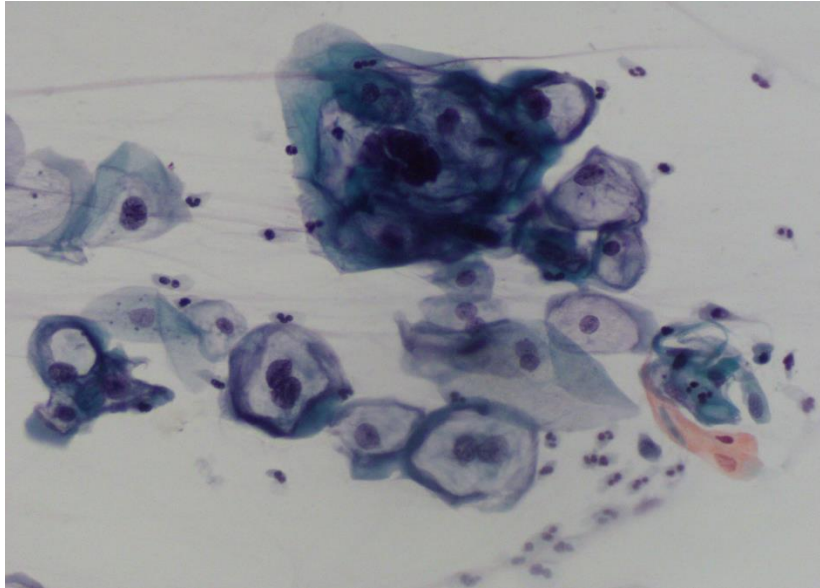
Kategorija „negativno na intraepitelnu leziju ili malignitet“ objedinjuje kategorije „normalnih i benignih promjena“, koje uključuju: hormonalne slike (postpartalnu, atrofičnu), reparacijske promjene, mikroglandularnu hiperplaziju, tubarnu metaplaziju, uzorkovanje donjeg uterinog segmenta, promjene uslijed zračenja ili promjene uslijed upale ili prisutnosti intrauterinog kontracepcijskog sredstva te benigne žljezdane stanice, koje se ponekad mogu naći u uzorcima uzetim nakon histerektomije (13). Prisutnost određenih mikroorganizama, kao što su *Trichomonas vaginalis*, *Candida*, organizmi nalik aktinomicetama te multinukelarne stanice nastale uslijed citopatskog učinka virusa Herpesa, navedeni su u nalazu radi potencijalnog kliničkog značenja (1).

Abnormalan citološki nalaz iskazan je kao:

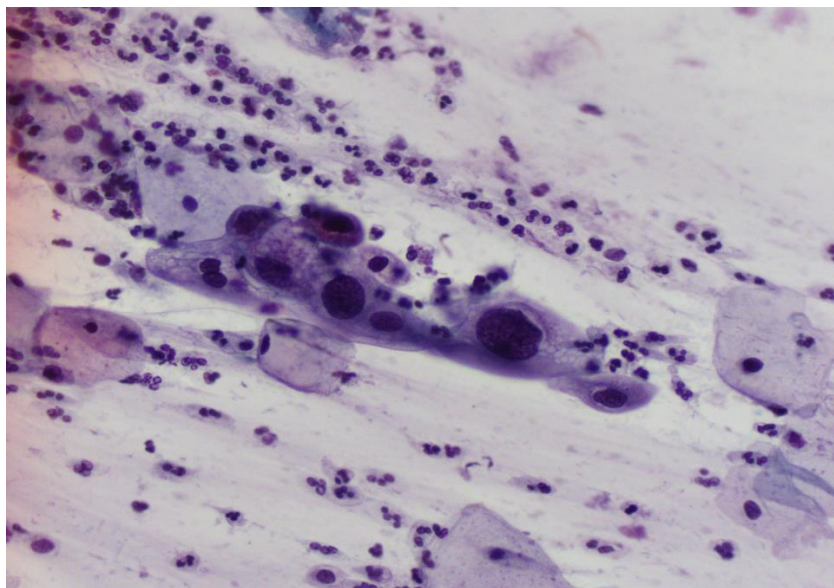
- Atipija pločastih stanica
  - neodređenog značenja (ASCUS)
  - ne može se isključiti HSIL (ASC-H)



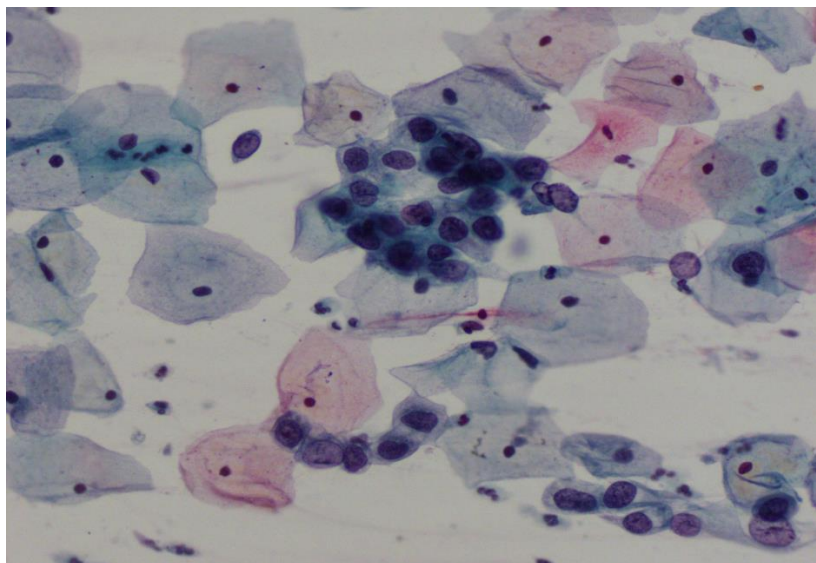
- Skvamozna intraepitelna lezija niskog stupnja (LSIL), koja uključuje patohistološki nalaz CIN1 i koilocitozu (Slika 3)
- Skvamozna intraepitelna lezija visokog stupnja (HSIL), koja uključuje patohistološki nalaz CIN2 i CIN3 (Slika 4 i 5)
- Invazivni pločasti karcinom (Slika 6)
- Atipične žljezdane stanice



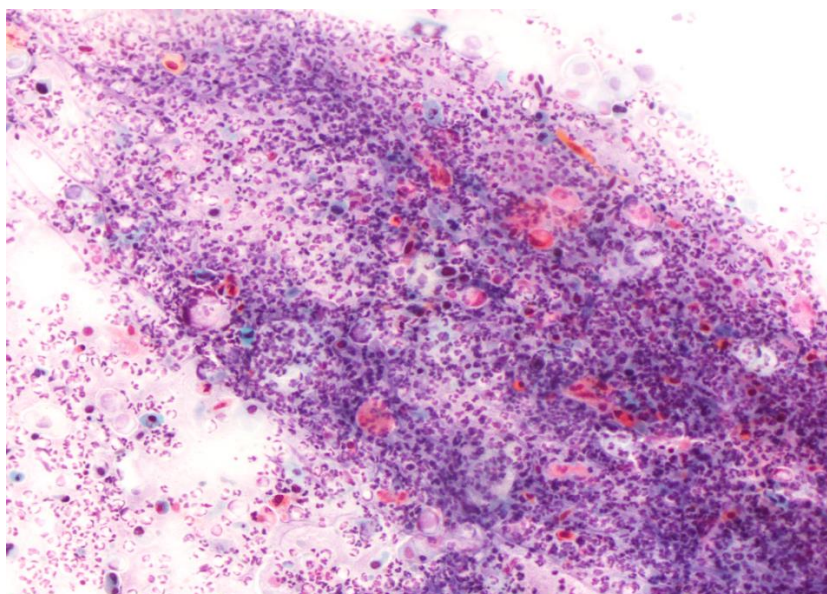
Slika 3. LSIL – CIN 1 HPV (koilociti) x 400



Slika 4. HSIL – CIN II x 400




Slika 5. HSIL – CIN 3 x 400



Slika 6. Maligne stanice pločastog epitela u nekrozi x 200

Jedinstveni obrazac modificirane uputnice – nalaza Papa testa po Bethesda 2014. godine, za Republiku Hrvatsku, prikazan je na Slici 7.

**PAPA TEST**  
 JEDINSTVENI OBRAZAC CITOLOŠKOG NALAZA VRATA MATERNICNE „ZAGREB 2016.“  
 KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT / Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju / Odjel za kliničku citologiju  
 Solitarska 1. tel: 557-111

Prezime i ime: _____ Datum rođenja: _____													
Ulica i kućni broj: _____ Grad/mjesto: _____ Tel. _____ e-mail: _____													
OIB: _____ MBOO: _____													
Zdravstvena jedinica: _____ Datum uzimanja uzorka: _____													
P. Ciklus: _____ ZM: _____ Postmenopauza: _____ KONTRACEPCIJA: <input type="checkbox"/> HORMONI <input type="checkbox"/> ULOŽAK <input type="checkbox"/> DRUGO <input type="checkbox"/> BEZ RANIJU DIJAGNOSTIČKO-TERAPIJSKI POSTUPCI Citoološka dg: _____ Histoološka dg: _____ Drugo: _____	Uzorak: _____ Identif. br. _____ Br. lab. dnevnika _____ <input type="checkbox"/> V _____ <input type="checkbox"/> C _____ <input type="checkbox"/> E _____ <input type="checkbox"/> Vulva _____ <input type="checkbox"/> Drugo _____												
Liječenje: _____ Nalaz HPV testa: _____ Datum HPV testa: _____ Ustanova: _____ Metoda: _____ Nalaz: _____ Datum: _____													
													
KLINIČKA DIJAGNOZA: <input type="checkbox"/> b.o. <input type="checkbox"/> drugo NAPOMENE: _____ Potpis ordinarijusa _____													
INDIKACIJA ZA PAPA-TEST <input type="checkbox"/> <b>PROBIR</b> <input type="checkbox"/> <b>OBRAĐA/DIJAGNOSTIKA</b> <input type="checkbox"/> <b>PRAĆENJE</b>													
TIP UZORKA PAPA-TESTA <input type="checkbox"/> <b>KONVENCIONALNI RAZMAZ</b> <input type="checkbox"/> <b>TEKUĆINSKA CITOLOGIJA</b>													
<b>PRIMJERENOST UZORKA</b> <input type="checkbox"/> Zadovoljava za Interpretaciju <input type="checkbox"/> Ne zadovoljava za Interpretaciju <input type="checkbox"/> Nije analiziran <input type="checkbox"/> Analiziran, ali nije primjeren za procjenu abnormalnosti epitela Tumačenje za primjerenost uzorka: <input type="checkbox"/> Netočna oznaka <input type="checkbox"/> Razbijeno staklo <input type="checkbox"/> Slabo fiksiran ili slabo očuvan <input type="checkbox"/> Oskudan <input type="checkbox"/> Nema endocervikalnih cilindričnih stanica <input type="checkbox"/> Nema elemenata transformacijske zone <input type="checkbox"/> Prekriven leukocitima <input type="checkbox"/> Prekriven krvlju <input type="checkbox"/> Razvučen u više razina <input type="checkbox"/> Prisutan strani materijal <input type="checkbox"/> Drugo: _____													
<b>OPĆA PODJELA</b> <input type="checkbox"/> Negativan nalaz na intraepitelnu ili invazivnu leziju <input type="checkbox"/> Abnormalne stanice													
<b>OPISNA DIJAGNOZA</b> <b>Mikroorganizmi – citomorfološke osobine odgovaraju</b> <input type="checkbox"/> Bacillus vaginalis <input type="checkbox"/> Gardnerella vaginalis <input type="checkbox"/> Miješana flora <input type="checkbox"/> Actinomyces <input type="checkbox"/> Fungi <input type="checkbox"/> Promjene povezane s HSV-om <input type="checkbox"/> Trichomonas <input type="checkbox"/> Drugo: _____													
<b>Drugi ne-neoplastični nalazi:</b> <input type="checkbox"/> Reaktivne promjene na stanicama koje su povezane: <input type="checkbox"/> s upalom <input type="checkbox"/> s IUD-om <input type="checkbox"/> sa zračenjem <input type="checkbox"/> s drugim: <input type="checkbox"/> Reparatorni epitel <input type="checkbox"/> Rezervne stanice <input type="checkbox"/> Parakeratoza <input type="checkbox"/> Diskeratoza <input type="checkbox"/> Hiperkeratoza <input type="checkbox"/> Endocervikalni cilindrični epitel – reaktivan i podražen <input type="checkbox"/> Metaplastični pločasti epitel – reaktivan i podražen <input type="checkbox"/> Cilindrične stanice nakon histerektomije <input type="checkbox"/> Endometralne stanice <input type="checkbox"/> Istan menstualne <input type="checkbox"/> u postmenopauzi, <input type="checkbox"/> nakon 45. godine <input type="checkbox"/> Atrofični epitel <input type="checkbox"/> Citohromonski status ne odgovara dobi ili anamnezi <input type="checkbox"/> Drugo: _____													
<b>Abnormalne stanice</b> <input type="checkbox"/> Skvamozne stanice <input type="checkbox"/> Atipične skvamozne stanice (ASC) <input type="checkbox"/> Neodređenog značenja (ASC-US) <input type="checkbox"/> Ne može se isključiti SIL visokog stupnja (ASC-H) <input type="checkbox"/> Ne može se isključiti invazija <input type="checkbox"/> Skvamozna intraepitelna lezija (SIL) <input type="checkbox"/> SIL niskog stupnja <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td><input type="checkbox"/> Promjene povezane s HPV</td><td><input type="checkbox"/> koilocytosis</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> CIN 1</td><td><input type="checkbox"/> dysplasia levis</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> CIN 2</td><td><input type="checkbox"/> dysplasia media</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> CIN 3</td><td><input type="checkbox"/> dysplasia gravis</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Početna invazija ne može se isključiti</td><td><input type="checkbox"/> carcinoma in situ</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/> Plus: promjene povezane s HPV-om</td><td></td></tr> </table> <input type="checkbox"/> Pločasti karcinom		<input type="checkbox"/> Promjene povezane s HPV	<input type="checkbox"/> koilocytosis	<input type="checkbox"/> CIN 1	<input type="checkbox"/> dysplasia levis	<input type="checkbox"/> CIN 2	<input type="checkbox"/> dysplasia media	<input type="checkbox"/> CIN 3	<input type="checkbox"/> dysplasia gravis	<input type="checkbox"/> Početna invazija ne može se isključiti	<input type="checkbox"/> carcinoma in situ	<input type="checkbox"/> Plus: promjene povezane s HPV-om	
<input type="checkbox"/> Promjene povezane s HPV	<input type="checkbox"/> koilocytosis												
<input type="checkbox"/> CIN 1	<input type="checkbox"/> dysplasia levis												
<input type="checkbox"/> CIN 2	<input type="checkbox"/> dysplasia media												
<input type="checkbox"/> CIN 3	<input type="checkbox"/> dysplasia gravis												
<input type="checkbox"/> Početna invazija ne može se isključiti	<input type="checkbox"/> carcinoma in situ												
<input type="checkbox"/> Plus: promjene povezane s HPV-om													
<input type="checkbox"/> Glandularne stanice <input type="checkbox"/> Atipične glandularne stanice (AGC) <input type="checkbox"/> Nespecificirane (AGC-NOS) <input type="checkbox"/> Vjerojatno Vjerojatno <input type="checkbox"/> Vjerojatno <input type="checkbox"/> Podrijetlo: <input type="checkbox"/> neoplastična lezija (AGC – neoplastične) <input type="checkbox"/> intraepitelna lezija <input type="checkbox"/> Endocervikalno <input type="checkbox"/> Adenokarcinom in situ (AIS) <input type="checkbox"/> invazivna lezija <input type="checkbox"/> Endometralno <input type="checkbox"/> Adenokarcinom <input type="checkbox"/> Neodređeno <input type="checkbox"/> Ekstrauterino													
<input type="checkbox"/> Atipične stanice neodređenog značenja <input type="checkbox"/> Druge maligne neoplazme													
<b>UPUTE</b> <input type="checkbox"/> Ponoviti testiranje _____ <input type="checkbox"/> HPV test _____ <input type="checkbox"/> Ponoviti testiranje nakon liječenja _____ <input type="checkbox"/> Kolposkopija _____ <input type="checkbox"/> Ponoviti testiranje za 6 mjeseci _____ <input type="checkbox"/> Histologija _____ <input type="checkbox"/> Ponoviti testiranje za 12 mjeseci _____ <input type="checkbox"/> Dalje ordinarijus _____ <input type="checkbox"/> Redovita kontrola _____ <input type="checkbox"/> Daljnja obrada _____ <input type="checkbox"/> Drugo: _____													
NAPOMENE: _____													

Primijeno: \_\_\_\_\_ Odgovoreno: \_\_\_\_\_ Potpis citotehničara: \_\_\_\_\_ Potpis citologa: \_\_\_\_\_

Slika 7. Jedinствeni obrazac uputnice – nalaza PAPA testa za Republiku Hrvatsku.

### 3.3. Statistički postupci

Pri statističkoj obradi podataka korišten je program Microsoft Office Excel 2007.

## 4. REZULTATI

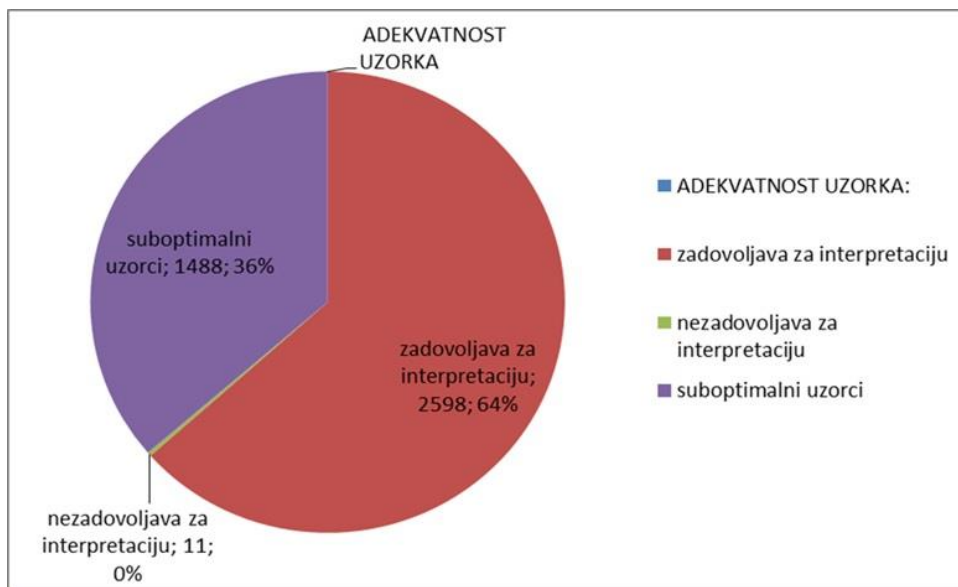
U istraživanje uključeno je 4 099 žena s područja Splitsko – dalmatinske županije, čiji su uzorci Papa testa uzeti u sklopu Nacionalnog probira za karcinom vrata maternice, u razdoblju od 01.01.2013. do 31.12.2015. godine. U Tablici 1. prikazan je udio Papa testova uzet u sklopu Nacionalnog probira, u odnosu na Papa testove uzete u oportunističkom probiru i na ukupan broj Papa testova obrađenih i analiziranih na Odjelu za kliničku citologiju Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC Split. U samo 6,1% žena ove županije Papa test uzet je u sklopu Nacionalnog probira.

**Tablica 1. Prikaz broja (%) žena čiji je Papa test analiziran na Odjelu za kliničku citologiju KBC Split, ukupno i u odnosu na tip probira**

	<b>NPP*</b>	<b>Oportunistički probir</b>	<b>Ukupan broj</b>
	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	<b>Papa testova (n)</b>
<b>2013.</b>	2047 (7,5%)	25209 (92,5%)	27256
<b>2014.</b>	1657 (7,5%)	20407 (92,5%)	22064
<b>2015.</b>	395 (2,2%)	17600 (97,8% )	17995
<b>UKUPNO</b>	<b>4099 (6,1%)</b>	<b>63216 (93,9%)</b>	<b>67315</b>

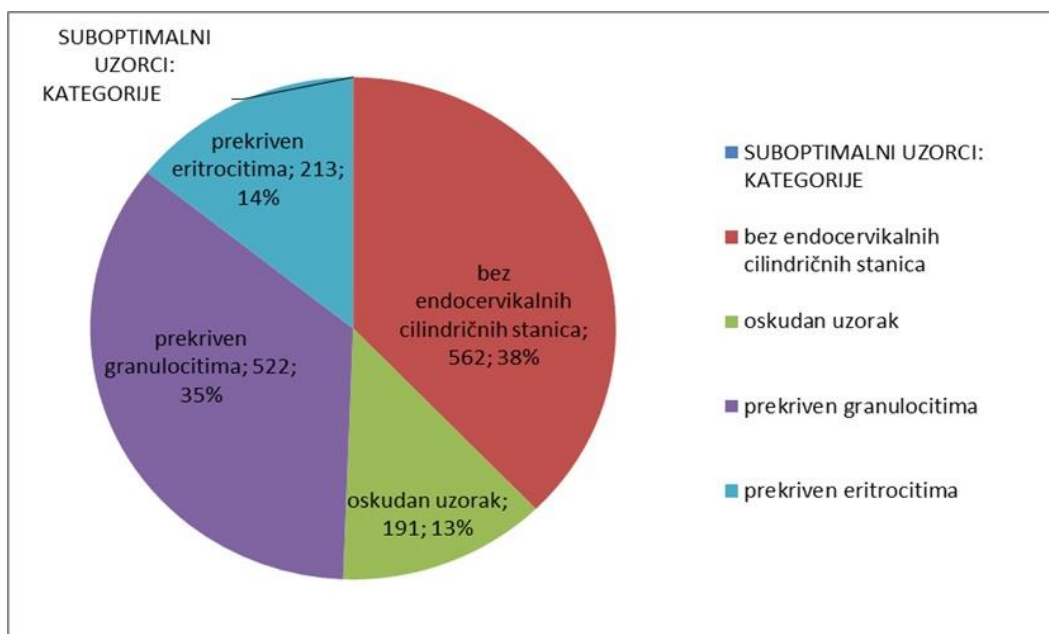
\* NPP (Nacionalni preventivni probir)

U skupini žena čiji je Papa test uzet u sklopu Nacionalnog probira (NPP), 2 598 uzoraka (64%) bilo je adekvatno za citomorfološku analizu. Samo 11 uzoraka nije analizirano zbog izrazite oskudnosti uzorka ili tehničkih razloga (nepodudaranje identifikacijskog broja) (Slika 8).



Slika 8. Prikaz adekvatnosti uzoraka Papa testova za citomorfološku analizu

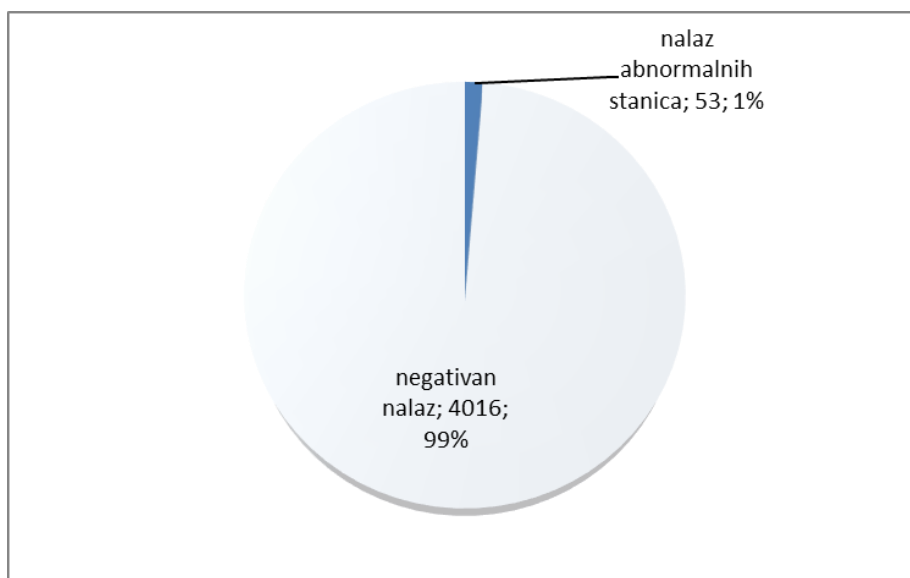
U skupini žena sa suboptimalnim uzorkom (36%), najčešći razlog bio je nedostatak endocervikalnih ili metaplastičnih stanica (stanice transformacijske zone), što stavlja ove žene u rizičnu skupinu s potencijalno lažno negativnim nalazom Papa testa. U skupini suboptimalnih uzoraka, na drugom su mjestu uzorci prekriveni upalnim stanicama, što otežava morfološku analizu razmaza (Slika 9).



Slika 9. Udio suboptimalnih uzoraka Papa testa po kategorijama

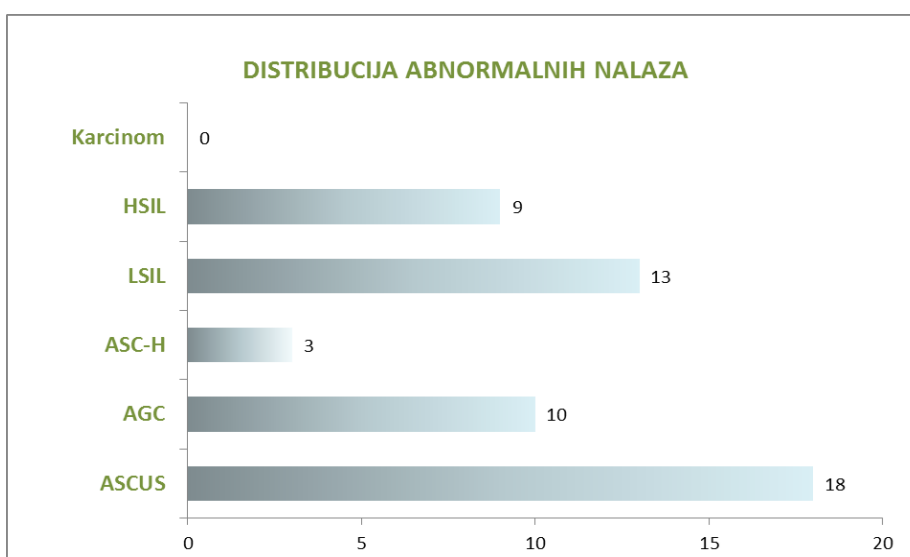


Među analiziranim uzorcima Papa testa, u samo 53 uzorka (1%) nađene su abnormalne stanice (Slika 10).



Slika 10. Udio abnormalnih nalaza Papa testova uzetih u sklopu Nacionalnog probira

Najbrojniju skupinu abnormalnih nalaza čine atipične pločaste stanice neodređenog značenja – ASCUS (34%). U ovom istraživanju, među Papa testovima uzetim u sklopu organiziranog probira, nije dijagnosticiran niti jedan invazivni karcinomom pločastog ili žljezdanog epitela. U 12 žena dijagnosticirana je intraepitelna lezija visokog gradusa (HSIL i ASC-H) (Slika 11).



Slika 11. Distribucija abnormalnih nalaza po Bethesda kategorijama

## 5. RASPRAVA

Rak vrata maternice, među svim malignim tumorima, najučinkovitije se može kontrolirati probirom. Otkrivanjem citoloških abnormalnosti mikroskopskim pregledom Papa testa te liječenjem žena s prekarcinoznim lezijama, izbjegava se razvoj invazivnog karcinoma. Dobro organizirani citološki probir na razini populacije, svakih tri do pet godina, može smanjiti učestalost raka vrata maternice do 80%, ukoliko se pruža u organiziranom okruženju uz osiguranje kvalitete. Valjanost konvencionalnog Papa testa za intraepitelne lezije visokog stupnja iznosi oko 80%. Nakon 3 ili više uzastopnih urednih nalaza, test se može ponoviti u većim vremenskim razmacima (ne većim od 5 godina) (1).

U industrijaliziranim zemljama, incidencija i smrtnost od raka vrata maternice dramatično je pala, velikim dijelom kao posljedica citološkog probira. Međutim, citološki probir dobro je organiziran tek u nekolicini država, kao što su nordijske zemlje, Ujedinjeno Kraljevstvo, Nizozemska, Danska, Slovenija i dijelovi Italije (1, 15, 16). U većini ostalih zemalja provodi se oportunistički probir, ovisno o inicijativi pojedine žene i njezinog liječnika. Takav probir često je karakteriziran visokim obuhvatom u dijelovima populacije koje se prečesto podvrgavaju probiru, s istovremenim niskim obuhvatom drugih skupina populacije slabijeg socioekonomskog statusa (1).

Prema rezultatima ovog istraživanja, organizirani Nacionalni probir na razini Splitsko – dalmatinske županije u prvom trogodišnjem ciklusu nije zadovoljio osnovne preduvjete pravog organiziranog probira, jer čini tek 6,1% analiziranih uzoraka u odnosu na oportunistički probir, što ostavlja veliki prostor za napredovanje u sljedećem ciklusu, s ciljem da organizirani probir gotovo u cijelosti zamijeni oportunistički probir.

Ključna pretpostavka, za uspjeh programa ranog otkrivanja, je da žene ciljne populacije doista budu podvrgnute probirnom pregledu, stoga je potrebno uložiti dodatne napore kako bismo došli do žena koje nikada nisu bile podvrgnute probiru. Do koje mjere žene sudjeluju u probiru

povezano je s dobi, socioekonomskim statusom te bračnim statusom. Ovisno o lokalnim uvjetima, manje je vjerojatno da će žene koje su same, žene iz manjinskih etničkih skupina te žene nižeg socioekonomskog statusa biti podvrgnute probiru. Kod njih često nije napravljen bris i njihov posljednji kontakt sa zdravstvenom službom nije se dogodio nedavno. Pokazalo se da osobni pozivi smanjuju razlike među ovakvim skupinama. Kod osoba koje se ne odazovu pozivu bilježi se veći rizik učestalosti i smrtnosti od ove bolesti (1).

Strah od ginekološkog pregleda, strah od raka, socijalna stigma, zabrinutost oko spola osobe koja uzima bris, nepovjerenje u metodu, nelagoda zbog ranijih iskustava usluga probira i sumnja u zdravstveni sustav općenito, prepreke su koje je teško ukloniti i koje uvelike ovise o kulturnoj i socijalnoj pozadini, a mogu biti uzrok lošeg odaziva žena. Alati za uklanjanje prepreka moraju biti prilagođeni pojedinim zajednicama u koje se šalju pozivi. Isto vrijedi i za potencijal prepreka koje smanjuju pristupačnost, kao što je udaljenost do klinike te vrijeme čekanja (1).

Procjena adekvatnosti uzorka prvi je korak u analizi Papa testa. Vještina uzorkovanja i prijenos uzorka na predmetno stakalce te adekvatna fiksacija uzoraka dio je predanalitičke faze i u domeni je specijaliste ginekologa. Njihova kontinuirana edukacija i dobra komunikacija s citološkim laboratorijem ključan je korak u smanjenju rizika lažno negativnih Papa testova. Iako je u ovom istraživanju zanemariv udio neadekvatnih uzoraka, uočava se visok postotak suboptimalnih uzoraka, što ima za posljedicu negativan utjecaj na kvalitetu citološke analize i povećava rizik lažno negativnih nalaza.

Abnormalni nalaz Papa testa ukazuje na moguću prisutnost progresivne neoplastične lezije, koja bi se bez liječenja mogla razviti u rak opasan po život. Intraepitelne lezije niskog stupnja velikim se dijelom spontano povlače, posebice kod mladih žena pa u tom slučaju nije potreban agresivan pristup. Citološka sumnja na leziju visokog stupnja nosi značajan rizik podliježeće teške displazije, koja ima visoku šansu progredirati u invazivni rak. Ove žene uvijek treba uputiti na kolposkopiju i biopsiju. Prikladno liječenje i/ili praćenje također im treba ponuditi na temelju citoloških, kolposkopskih i histoloških nalaza te uzimajući u obzir pojedine kliničke



situacije (1, 3, 4). U ovom stadiju Nacionalnog probira, zbog informatičke neumreženosti svih sudionika, nismo u mogućnosti popratiti ove žene te u najvećem broju slučajeva nemamo dostupnih podataka o njihovom daljnjem liječenju i kontroli.

U ovom istraživanju detektirano je 1% abnormalnih nalaza u organiziranom probiru, što je značajno niže od prosjeka. Međutim, ukoliko ovom istraživanju pridružimo postotak abnormalnih nalaza iz oportunističkog probira, koji za analizirano razdoblje iznosi 4,3%, Odjel za kliničku citologiju KBC Split ima očekivani broj abnormalnih nalaza, u odnosu na ukupno analizirane uzorke. Također, razdioba abnormalnih nalaza po kategorijama odgovara standardima (14), što govori u prilog dobroj edukaciji citotecnologa i liječnika specijalista kliničke citologije Odjela za kliničku citologiju KBC Split te adekvatnoj unutrašnjoj kontroli.

Kada je podatke dobivene probirom moguće povezati s registrom za rak, moguće je provesti i sveobuhvatnu evaluaciju sa sustavnim postupkom revizije cjelokupnog programa ranog otkrivanja. Svaki slučaj raka potrebno je dodatno istražiti, kod žena koje su podvrgnute probiru, tako i kod onih koje u probiru nisu sudjelovale. Kada je god to moguće, valja razlikovati rak detektiran u sklopu probira od simptomatskog invazivnog raka. Kod raka dijagnosticiranog u žena koje nisu podvrgnute probiru, valja provjeriti poslane pozive te odaziv na iste. Sustavna revizija razlikovat će krivo odaslane pozive te neodaziv na poziv (1). Nažalost, u ovom trenutku zbog nepovezanosti sustava, u ovom istraživanju nije bilo moguće provesti ovu analizu.

Revizija negativnih citoloških preparata, kod naknadno otkrivenih slučajeva raka uključivanjem u set kontrolnih preparata uz slijepu i ciljanu procjenu, omogućit će razlikovanje između: pogrešaka prilikom citološke interpretacije (očite ljudske pogreške ili preparate koji sadrže vrlo malo abnormalnosti), problema koji se mogu pripisati kvaliteti uzorka te poteškoća u razvoju dijagnostičkih kriterija. Ovakvo ponovno očitavanje treba uključivati osnovni i vanjski (referentni) laboratorij. Sustavne revizije također trebaju uključivati pregled kolposkopske obrade, histološke dijagnoze te prikladnost liječenja i praćenja prekanceroznih lezija. Revizije također trebaju procijeniti pridržavanje preporuka za ponavljanje uzimanja brisa i kolposkopije te trebaju odrediti prikladnost ovakvih preporuka. Slučajeve treba

multidisciplinarno razmotriti tako da čimbenici koji su rezultirali nespriječenim invazivnim rakom, mogu biti stavljeni u kontekst s drugim čimbenicima, stadijem raka te radi li se o raku koji je detektiran probirom. Povratne informacije o rezultatima ovakvih sustavnih revizija, odgovornim zdravstvenim stručnjacima, od velike su koristi i moraju se davati oprezno, u skladu s lokalnim propisima (1).

Prepoznavanje snažne uzročne povezanosti između perzistirajuće infekcije genitalnog trakta visokorizičnim tipovima Humanog Papiloma Virus (HPV) i pojave raka vrata maternice, rezultirala je razvojem brojnih sustava za detekciju HPV DNA ili RNA. Detekcija DNA visokorizičnih tipova HPV-a smatra se potencijalno korisnom u tri kliničke primjene:

1. Kao primarni probirni test, samostalno ili u kombinaciji s Papa testom za otkrivanje prekursora karcinoma
2. Kao test za trijažu kod žena čiji nalaz Papa testa pokazuje blaže citološke promjene, a koje je potrebno uputiti na daljnju dijagnostiku i liječenje
3. Kao test praćenja kako bi se predvidjelo izlječenje odnosno neuspjeh liječenja lokalnom ablativnom ili ekscizijskom terapijom kod žena s intraepitelnim lezijama visokog stupnja (1).

Žene s negativnim Papa testom i HPV-testom imaju vrlo malu mogućnost razvijanja neoplazija epitela vrata maternice, međutim žene s abnormalnim Papa testom i onkogenim HPV-pozitivnim testom, imaju veći rizik nastanka raka vrata maternice ako nisu liječene. Osjetljivost HPV-testiranja puno je veća od Papa testa u prepoznavanju karcinoma vrata maternice, ali je specifičnost manja. Pozitivna prediktivna vrijednost HPV-testa veća je što je dob veća (>30 godina), s obzirom na to da sa životnom dobi raste incidencija raka vrata maternice, a učestalost infekcije HPV-om opada. (1, 6) Stoga je HPV DNA testiranje predloženo kao alternativno postupanje sa ženama s manjim citološkim lezijama ili kotestiranje uz Papa test, omogućavajući kliničaru da odabere žene kojima je potrebna kolposkopska i histološka ocjena (1).

Krajnji cilj programa probira za rak vrata maternice smanjenje je učestalosti i smrtnosti od raka vrata maternice s najmanjim opterećenjem i najmanje neželjenih posljedica za žene te uz

najmanji ekonomski trošak. Kontinuirani i sveobuhvatni sustav praćenja daje rane povratne informacije kako bi se mogli identificirati problemi i napraviti potrebne promjene (1).

## 6. ZAKLJUČAK

1. Uzorci iz organiziranog Nacionalnog probira za rak vrata maternice Splitsko-dalmatinske županije čine tek 6,1% svih analiziranih uzoraka Papa testova na Odjelu za kliničku citologiju KBC Split, što je zanemarivo i ne može se prikazati kao organizirani probir. U slijedeće cikluse potrebno je uložiti dodatne napore da bi se odaziv žena, kao i udio žena, obuhvaćen probirom, povećao.
2. Utvrđen je prevelik udio suboptimalnih uzoraka analiziranih Papa testova, što ima za posljedicu veći rizik lažno negativnih Papa testova. Kontinuirana edukacija ginekologa i bolja komunikacija ginekologa i djelatnika citoloških laboratorija, zasigurno će dovesti do bolje adekvatnosti uzoraka za citološku analizu.
3. Udio abnormalnih nalaza Papa testa, u sklopu organiziranog Nacionalnog probira, prenizak je u odnosu na standard. Veći udio abnormalnih nalaza zabilježen je u sklopu oportunističkog probira.
4. Distribucija abnormalnih nalaza Papa testova na Odjelu za kliničku citologiju KBC Split odgovara definiranim standardima kvalitete.

## 7. LITERATURA

1. Arbyn M., Anttila A., Jordan J., Ronco G., Schenck U., Segnan N., Wiener H.G., Herbert A., Daniel J., von Karsa L.: *Prijevod europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira raka vrata maternice*; Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2015. str. 12-15, 21-60, 91-94, 104-106, 109-114, 152-162, 165-171, 217-227, 232-240, 242-245.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija raka u Hrvatskoj 2013. Bilten br.38.
3. Ćorušić Ante i Babić Damir, Šamija Mirko i Šobat Hrvoje: *Ginekološka onkologija*; Zagreb: Medicinska naklada; 2005. str. 3-9, 15-17, 28-39, 149-174, 182-192.
4. Kurjak Asim i suradnici: *Ginekologija i perinatologija I*; Varaždinske toplice: Tonimir; 2003. str. 139-145, 177-182, 188-197, 378-380, 385-391, 392-402, 774-780.
5. Karelović Deni i suradnici: *Infekcije u ginekologiji i perinatologiji*; Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 462-466, 472, 479-483.
6. Barić Ivo, Stavljenić-Rukavina Ana: *Racionalna dijagnostika nasljednih i prirođenih bolesti*; Zagreb: Medicinska naklada; 2005. str. 171-177.
7. Presečki Vladimir i suradnici: *Virologija*; Zagreb: Medicinska naklada; 2002. str. 103-106.
8. Hadžisejdić I., Grce M., Grahovac B.: *Humani papiloma virus i karcinom cerviksa: mehanizam karcinogeneze, epidemiologija, dijagnostika i profilaksa*; Medicina Fluminensis; 2010. 112-123.
9. Šimunić Velimir i suradnici: *Ginekologija*; Zagreb: Naklada LJEVAK d.o.o.; 2001. str. 151-152, 156-158, 412-428, 436-440.
10. Stanko Jukić i suradnici: *Patologija ženskog spolnog sustava*; Zagreb: AGM; 1995. str. 78-82, 89-92.
11. Koss LG. *Koss' diagnostic cytology and its histopathologic bases*. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. Str. 183-227.

12. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda system for reporting cervical cytology. Springer 2015. Str. 103-192.
13. Wilbur DC, Nayar R. Bethesda 2014: improving on a paradigm shift. Cytopathology. 2015;26:339-42.
14. <http://www.uptodate.com/contents/screening-for-cervical-cancer#H546741441>  
(01.04.2017.)
15. Rygaard C. The Danish quality database for cervical cancer screening. Clinical Epidemiology 2016;8:655-660.
16. Primic-Žakelj M, Repše-Fokter A. Cervical cancer screening: A Slovenian experience. Coll. Antropol.2007;31:23-26.

## 8. SAŽETAK

**Cilj istraživanja.** Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi udio Papa testova analiziranih u sklopu organiziranog Nacionalnog probira za rak vrata maternice, procijeniti adekvatnost uzorka te udio abnormalnih nalaza.

**Ispitanice i metode.** U istraživanje uključeno je 4 099 žena s područja Splitsko – dalmatinske županije, čiji su uzorci Papa testa uzeti u sklopu Nacionalnog probira za karcinom vrata maternice, u razdoblju od 01.01.2013. do 31.12.2015.g. Uzorci su bojeni metodom po Papanicolaou i analizirani prema kriterijima Bethesda sustava.

**Rezultati.** U samo 6,1% žena Splitsko – dalmatinske županije, Papa test uzet je u sklopu organiziranog Nacionalnog probira. Adekvatno za citomorfološku analizu bilo je 64% uzoraka Papa testa. Samo 11 uzoraka nije analizirano zbog izrazite oskudnosti uzorka ili tehničkih razloga. U skupini žena sa suboptimalnim uzorkom (36%), najčešći razlog bio je nedostatak stanica transformacijske zone, što stavlja ove žene u rizičnu skupinu s potencijalno lažno negativnim nalazom Papa testa. U skupini suboptimalnih uzoraka, na drugom su mjestu uzorci prekriveni upalnim stanicama, što otežava morfološku analizu razmaza. Među analiziranim uzorcima Papa testa, u samo 53 uzorka (1%) nađene su abnormalne stanice. Najbrojniju skupinu abnormalnih nalaza čine atipične pločaste stanice neodređenog značenja – ASCUS (34%). U ovom istraživanju, među Papa testovima uzetim u sklopu organiziranog probira nije dijagnosticiran niti jedan invazivni rak pločastog ili žljezdanog epitela. U 12 žena dijagnosticirana je intraepitelna lezija visokog gradusa (HSIL i ASC-H).

**Zaključak.** Probir za rak vrata maternice ima za cilj otkriti pretkliničku bolest relativno jeftinim testom, kao što je Papa test, te smanjiti učestalost invazivne bolesti i smrtnost. Premali udio žena uključenih u organizirani probir i nemogućnost praćenja, slabe su točke organiziranog probira u našoj županiji. Dobra organizacija, definirani nacionalni standardi osiguranja i kontrole kvalitete probira te praćenje indikatora probira ključevi su uspješno organiziranog Nacionalnog probira.

## 9. SUMMARY

**Background.** The aim of this study was to determine the proportion of Pap tests analyzed as the part of the National organized screening program for cervical cancer, assess the adequacy of the sample and the proportion of abnormal findings.

**Methods.** The study included 4,099 women from the area of the Split Dalmatian County. Pap smears were taken as the part of the National screening program for cervical cancer between 01.01.2013. and 31.12.2015. The samples were stained by the Papanicolaou methods and analyzed according to the criteria of Bethesda classification system.

**Results.** Only 6.1% of Pap smears were taken as the part of the National Organized screening program for cervical cancer in our County. Adequate for cytomorphologic analysis were 64% of the analyzed samples. Only eleven samples were not analyzed because of the extreme scarcity or technical reasons. The lack of the transformation zone cells were the most common reason of the suboptimal samples (36%), which increases the risk of a potentially false negative Pap test results. In the suboptimal category were also the samples covered with inflammatory cells, making the cytomorphological analysis difficult. Among the analysed samples we have found only 53 abnormal samples (1%). The most common category of the abnormal report were the Atypical cells of undetermined significance - ASCUS (34%). We have not found any sample with invasive squamous or glandular carcinoma but we have found twelve high grade intraepithelial lesions (HSIL and ASC-H).

**Conclusion.** Screening for cancer consists of the identification of preclinical disease by a relatively simple test. The reduction in the incidence of the invasive disease and the risk of death is objective of organized screening. We indicate the low coverage and the lack of adequate follow-up of normal and abnormal samples as the weak spots in the organized national cervical cancer screening program in our County. The key for success of National screening programme is organisation, existence of national standards for quality assurance and control and constant monitoring of short- and long term indicators.



## 10. ŽIVOTOPIS

### OPĆI PODACI:

IME I PREZIME: Barbara Pelcl

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 4.12.1992., Slavonski Brod

ADRESA STANOVANJA: Petra Krešimira IV 4 , 35 000 Slavonski Brod

MOBITEL: 091 23 23 252

Email: [barbara.pelcl@hotmail.com](mailto:barbara.pelcl@hotmail.com)

### OBRAZOVANJE:

1 999. – 2 007. Osnovna škola “Hugo Badalić” , Slavonski Brod

2 007. – 2 011. Gimnazija “Matija Mesić” , Slavonski Brod

2 012. – 2 017. Sveučilišni odjel zdravstvenih studija u Splitu – Medicinsko laboratorijska dijagnostika

### JEZICI:

Engleski jezik: aktivno

Španjolski jezik: aktivno

**RAČUNALNE VJEŠTINE:** poznavanje Microsoft office paketa (Word, Excel, Power Point), služenje internetom

**OSTALI INTERESI:** ples, fitness