

Citologija i kolposkopija u probiru preinvazivnih i ranih invazivnih lezija vrata maternice

Marija Pajtler¹ i Miodrag Milojković²

Odjel za kliničku citologiju¹ i Odjel za ginekologiju i porodništvo²

Klinička bolnica Osijek

Stručni članak

UDK 618.146-006-076.5

Prispjelo: 7. lipnja 2006.

U 1000 negravidnih žena učinjeni su usporedo konvencionalni Papa test i kolposkopija. U 207 s citološki i/ili kolposkopski pozitivnim nalazom učinjena je histološka verifikacija. Usporedbom s histološkim nalazima određena je dijagnostička vrijednost citologije i kolposkopije kao testa probira, te efikasnost njihove simultane primjene. Uspoređeni su rezultati dijagnostičke vrijednosti tih dviju metoda, te je ocijenjen učinak njihove istodobne primjene. Citologija ima osjetljivost 90%, specifičnost 74%, pozitivnu prediktivnu vrijednost 92%, negativnu prediktivnu vrijednost 69% i dijagnostičku točnost 92%. Proporcija je lažno negativnih nalaza 10% (3,1% pogreška skrininga, 6,9% pogreška uzimanja). Proporcija je lažno pozitivnih nalaza 1,4% (0,6% pogreška interpretacije). Kolposkopija ima osjetljivost 88%, specifičnost 15%, pozitivnu prediktivnu vrijednost 78%, negativnu prediktivnu vrijednost 27% i dijagnostičku točnost 78%. Proporcija je lažno negativnih nalaza 12%. Citologija i kolposkopija primijenjene zajedno imaju osjetljivost 99%, specifičnost 98%, pozitivnu prediktivnu vrijednost 99%, negativnu prediktivnu vrijednost 75% i dijagnostičku točnost 99%. Citologija je točnija u otkrivanju lezija, a glavni su razlozi njezine neuspješnosti loše uzeti uzorci, a rjeđe propusti u skriningu. Kolposkopija je u odnosu na citologiju manje točna, a razlozi su njezine neuspješnosti endocervikalna lokalizacija lezije što rezultira lažno negativnim nalazom, dok istovremeno neke benigne promjene (nezrela pločasta metaplazija) mogu dati kolposkopsku abnormalnost i lažno pozitivan nalaz. Primijenjene zajedno postižu dijagnostičku točnost od gotovo 100%.

Ključne riječi: cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN), cerviks uterusa, kolposkopija, Papa test

UVOD

Poznato je da je danas moguće otkrivanje ranih stadija raka vrata maternice, kao i njegovih intraepitelnih prekursora. Zahvaljujući upravo mogućnosti vrlo rane dijagnoze, u neinvazivnoj fazi razvoja, rezultati petogodišnjega i desetogodišnjega izlječenja dosežu vrijednosti od gotovo 100%. Prijede li, međutim, rak vrata maternice u svoj invazivni oblik, rezultati liječenja nisu ni približno tako dobri, a metastazira li udaljeno, prognoza mu je loša, jer je poznata rezistencija metastaza na zračenje i kemoterapiju (1). Iz navedenoga očigledna je golema važnost rane dijagnoze, u njegovoj neinvazivnoj fazi rasta. Na raspolaganju nam pritom stoji čitav spektar metoda ne samo za otkrivanje nego i za praćenje, uklanjanje, a time i potpuno izlječenje (2).

Citodijagnostika konvencionalnoga cervikovaginalnog razmaza ili "Papa test" već je pola stoljeća osnovna metoda sekundarne prevencije raka vrata maternice, koja se koristi istovremeno kao klasični test probira za otkrivanje lezije i kao diferencijalno dijagnostička metoda s predviđanjem histološke dijagnoze (3,4,5). Smatra se jednim od najdjelotvornijih do danas poznatih testova probira kojemu se pripisuje značajan pad incidencije i mortaliteta invazivnoga raka vrata maternice. Nažalost, složeni sustav citološkoga probira sklon je i brojnim propustima, počevši od početnoga kliničkoga pregleda i uzimanja razmaza, preko laboratorijskih pogrešaka u skriningu i interpretaciji, do nesposobnosti kliničara u razumijevanju nalaza i poduzimanju odgovarajućih koraka, te konačno bolesnice koja se ne drži preporuka.

U nastojanju da se ograniče te potencijalne pogreške i povisi

ukupna osjetljivost probira, posljednjih godina razvijeno je više novih tehnika koje se predlažu kao dopunske i/ili zamjenske metode za konvencionalni "Papa test". To su liquid based cytology (LBC) s novim načinom tehničke pripreme uzorka, kompjutorizirana citološka analiza i HPV DNK tipizacija za primarni ili sekundarni skrining (6,7), te kolposkopija (8) i druge metode direktne vizualizacije (9).

Kako u nas spomenute nove metode još nisu dostupne u rutinskom radu, a vjerojatno u dogledno vrijeme i neće biti, konvencionalni "Papa test" nadopunjen kolposkopijom i histologijom ostat će i nadalje temeljna metoda sekundarne prevencije raka vrata maternice. Kolposkopija se pri tome koristi za evaluaciju abnormalnih citoloških nalaza i kontrolirano uzimanje bioptičkih uzoraka. Idealno bi bilo koristiti kolposkopiju i kao metodu skrininga, pri čemu bi joj dijagnostička vrijednost bila proširena jer bi sudjelovala zajedno s citologijom u otkrivanju cervikalnih lezija u populaciji. To bi dovelo do uzajamne korekcije jednoga dijela lažno negativnih kolposkopskih i citoloških nalaza, što bi povećalo dijagnostičku sigurnost.

Svrha je ove studije odrediti vrijednost citologije i kolposkopije u primarnom probiru, te djelotvornost njihove neovisne istodobne primjene.

ISPITANICE I METODE RADA

Prospektivnom studijom obuhvaćena je semiselektirana skupina od 1000 negravidnih žena u dobi od 20 do 50 godina u kojih do sada nisu uzeti vaginalno-cervikalno-endocervikalni (VCE) razmazi za citološku analizu ili je citološki nalaz bio negativan, te s

TABLICA 1.
 Citološki i kolposkopski nalazi u odnosu na histološki nalaz¹ (N=207)
 TABLE 1
 Cytological and colposcopic findings in relation to histological finding¹ (N=207)

Citološki i kolposkopski nalaz/ Cytological and colposcopic finding	Histološki nalaz/ Histological finding										Ukupno/ Total
	NEG	DL	DM	DG	CIS	CIM	MIC	CP	AIS+CIS	AC	
C i K pozitivne/ C and K positive	11	14	11	34	51	3	6	2	4	2	138
C pozitivna K negativna/ C positive K negative	1	2	-	5	9	-	-	1	-	-	18
C negativna K pozitivna/C negative K positive	29	6	3	3	2	-	-	-	-	-	43
C i K negativne/ C and K negative	6	1	-	-	1	-	-	-	-	-	8
Ukupno/ Total	47	23	14	42	63	3	6	3	4	2	207

¹ C - citologija/cytology, K - kolposkopija/colposcopy, NEG- negativno/negative, DL - dysplasia levis, DM - dysplasia media, DG - dysplasia gravis, CIS - carcinoma in situ, CIM - carcinoma planocellulare cum invasione minimali, MIC - carcinoma planocellulare microinvasivum, CP - carcinoma planocellulare invasivum, AIS - adenocarcinoma in situ, AC - adenocarcinoma

klinički nesuspektim ili suspektim nalazom na cerviksu. U svih je ispitanica tijekom kliničkoga pregleda uzet VCE razmaz drvenom spatulom i štapićem omotanom vatom koji je obojen metodom po Papanicolaou, a nalazi su klasificirani prema hrvatskoj modifikaciji Bethesda 1988 sustava klasifikacije (10,11). Poslije toga je u svih ispitanica učinjena nativna, a zatim i proširena kolposkopija s 3% otopinom octene kiseline, te jodna proba, pri čemu kolposkopičaru nije bio poznat citološki nalaz. Nalazi su oblikovani u skladu s nazivljem usvojenim na VII. svjetskom kongresu za patologiju cerviksa i kolposkopiju u Rimu 1990. (12). U citološki i/ili kolposkopski pozitivnih nalaza učinjena je histološka verifikacija u okviru 6 mjeseci, jednim ili više načina, a histološki je pregled učinjen i u bolesnica u kojih je uterus ekscipiran iz drugih razloga. Težina intraepitelne promjene određena je prema Richartovoj klasifikaciji (13,14), a stupanj invazije prema FIGO-u (15). Ispitanice s negativnim citološkim nalazom, a bez histološkoga pregleda, praćene su citološki tijekom dviju godina. Prve VCE razmaze svih ispitanica neovisno su ponovno pregledala i ocijenila tri specijalista citologa i jedan citoskriner.

Dijagnostička vrijednost citologije i kolposkopije kao testova probira procijenjena je pomoću osjetljivosti, specifičnosti, prediktivnih vrijednosti i dijagnostičke točnosti koje su se izračunale na temelju usporedbe s histološkom dijagnozom. Citološki nalazi u granicama normale i reaktivne i reparatorne promjene smatrane su negativnim nalazom, a svi ostali pozitivnim nalazom. Normalni kolposkopski nalaz uzeo se kao negativan, a svi abnormalni kao pozitivni. Histološki benigne pro-

mjene smatrane su negativnim nalazom, a sve intraepitelne i invazivne promjene pozitivnim nalazom.

Negativni citološki nalazi bez histološke verifikacije, smatrani su negativnima ukoliko su tijekom dvogodišnjega citološkoga praćenja ostali negativni.

REZULTATI

Citološki je nalaz u 156 (15,6%) ispitanica bio pozitivan, a u 844 (84,4%) negativan. U 793 ispitanice negativni je citološki nalaz potvrđen dvogodišnjim praćenjem (nije bilo novootkrivenih pozitivnih nalaza), pa su dodane skupini s histološki potvrđenim negativnim nalazom. Kolposkopski je nalaz u 368 (36,8%) ispitanica bio pozitivan, a u 632 (63,2%) negativan. Unutar zone transformacije bilo je 365 (99%) abnormalnih nalaza, a izvan nje samo 3 (1%). Sva su 3 kolposkopski ocijenjena kao vaginalna adenoza. Skvamokolumnarna granica bila je vidljiva u cijelosti u 448 (44,8%) ispitanica, djelomično vidljiva u 293 ispitanice (29,3%), a nije bila vidljiva u 259 ispitanica (25,9%).

Zbog abnormalnoga citološkoga i/ili kolposkopskoga nalaza u 207 ispitanica učinjen je histološki pregled. Tkivo je dobiveno ciljanom biopsijom u 127 ispitanica, konizacijom u 75 ispitanica, ekscipiranjem uterusa u 20 ispitanica, a u 14 su primijenjena dva ili više načina histološke verifikacije. U ispitanica s više od jednoga histološkoga nalaza u obzir se uzeo najteži, koji je uspoređen s citološkim i kolposkopskim nalazom. Histološki je nalaz u 160 ispitanica bio pozitivan, a u 47 negativan (tablica 1.). Na temelju te usporedbe određen je broj točnih i netočnih

TABLICA 2.
Podudarnost citoloških i kolposkopskih nalaza s histološkim (N=207)
TABLE 2
Compatibility of cytological and colposcopic findings with histological ones (N=207)

Dijagnostička metoda/ Diagnostic method	Podudarnost s histološkim nalazom/ Compatibility with histological finding			
	TP	LP/FP	TN	LN/FN
Citologija/ Cytology	144	12	35	16
Kolposkopija/ Colposcopy	141	40	7	19
Citologija + kolposkopija/ Cytology+colposcopy	158	11	36	2

TP - točno pozitivno/true-positive, LP - lažno pozitivno/false-positive, TN - točno negativno/true-negative, LN - lažno negativno/false-negative

TABLICA 3.
Ukupna dijagnostička vrijednost citologije i kolposkopije kao metode otkrivanja intraepitelnih i predkliničkih invazivnih lezija kod pojedinačne i zajedničke primjene
TABLE 3
Total diagnostic value of cytology and colposcopy as detection methods of intraepithelial and preclinical invasive lesions in individual and simultaneous application

Vrijednost (%)/ Value (%)	Citologija/ Cytology	Kolposkopija/ Colposcopy	Citologija i kolposkopija/ Cytology and colposcopy
Osjetljivost/ Sensitivity	90	88	99
Specifičnost/ Specificity	75	15	77
Pozitivna prediktivna vrijednost/ Positive predictive value	92	78	93
Negativna prediktivna vrijednost/ Negative predictive value	69	27	95
Dijagnostička točnost/ Diagnostic accuracy	92	78	93

citoloških i kolposkopskih nalaza (tablica 2.) iz kojih se izračunala ukupna dijagnostička vrijednost citologije i kolposkopije (tablica 3.).

Usporedbom citološkoga i histološkog nalaza nađeno je 16 lažno negativnih i 12 lažno pozitivnih citoloških nalaza (tablica 2.). To čini 10% (16/160) lažno negativnih i 1,4 % (12/840) lažno pozitivnih citoloških nalaza. Prema rezultatima ponovne analize svih 1000 uzoraka, koju su neovisno i bez znanja o rezultatima drugih pretraga učinila 3 citologa i jedan citotehničar, nađeno je da se u 31% (5/16) lažno negativnih nalaza radilo o propustu u skriningu, dok se 69% (11/16) moglo pripisati pogrešci uzimanja. Isto tako ponovnom analizom 5 lakih displazija ocijenjeno je kao negativan nalaz, dok su svi ostali uzorci ocijenjeni kao i prvi put pozitivno. Na taj se način 42% (5/12) lažno pozitivnih nalaza moglo pripisati pogrešnoj interpretaciji, dok je uzrok ostalih potrebno naknadno razjasniti.

Za citologiju kao metodu probira ukupna je osjetljivost 90%,

specifičnost 75%, pozitivna prediktivna vrijednost 92%, negativna prediktivna vrijednost 69%, a ukupna dijagnostička točnost 92% (tablica 3.).

Usporedbom citološkoga i kolposkopskog nalaza nađeno je 19 lažno negativnih i 40 lažno pozitivnih kolposkopskih nalaza (tablica 2.). Za kolposkopiju kao metodu probira ukupna je osjetljivost 88%, specifičnost 15%, pozitivna prediktivna vrijednost 78%, negativna prediktivna vrijednost 27%, a ukupna dijagnostička točnost 78% (tablica 3.).

Analizirajući kolposkopsko-histološku podudarnost u odnosu na vidljivost skvamokolumnarne granice (tablica 4.), našlo se da su od 19 lažno negativnih kolposkopskih nalaza samo 2 imala vidljivu skvamokolumnarnu granicu, dok u ostalih 17 ona nije bila vidljiva ili je bila vidljiva samo djelomično. Razlika je statistički značajna ($P < 0,05$).

TABLICA 4.
 Kolposkopsko-histološka podudarnost u odnosu na vidljivost skvamokolumnarne granice (N = 207)
 TABLE 4
 Colposcopic and histological compatibility in relation to visibility of squamocolumnar junction (N=207)

Squamokolumnarna granica/ Squamocolumnar junction	Kolposkopija/ Colposcopy	Patohistologija/ Pathohistology		Ukupno/ Total
		Negativna/ Negative	Pozitivna/ Positive	
Vidljiva/ Visible	Negativna/ Negative	4	2	6
	Pozitivna/ Positive	22	57	79
	Ukupno/ Total	26	59	85
Nije vidljiva/ Not visible	Negativna/ Negative	1	10	11
	Pozitivna/ Positive	5	31	36
	Ukupno/ Total	6	41	47
Djelomično vidljiva/ Partially visible	Negativna/ Negative	2	7	9
	Pozitivna/ Positive	13	53	66
	Ukupno/ Total	15	60	75

RASPRAVA

Netočne dijagnoze mogu se podijeliti na lažno negativne i lažno pozitivne, pri čemu lažno negativne predstavljaju daleko veću opasnost. Lažno negativna dijagnoza odnosi se na osobu koja ima leziju, a dijagnoza je te lezije ili u cijelosti promašena, ili je njezina težina ocijenjena manjom nego što u stvari jest. Neki autori prave razliku između tih dvaju tipova pogrešnih dijagnoza i nazivaju ih lažno negativne i potcijenjene dijagnoze. Lažno negativan citološki nalaz može biti posljedica insuficijentnoga uzimanja materijala, pogrešne laboratorijske obrade i netočne ocjene stanica prisutnih u razmazu. Iako je publicirano mnogo radova o proporciji lažno negativnih nalaza, usporedba je rezultata teška zbog različitoga načina uzimanja materijala, različitih lezija koje su se ocjenjivale, kao i različitih metoda upotrijebljenih za računanje rezultata.

Budući je većina (95%) citoloških razmaza normalna (17), važno je odrediti koliko je citološki razmaz u stanju otkriti tih 5% uzoraka koji nisu normalni. Proporcija pogreške mora se računati kao broj lažno negativnih nalaza u odnosu na ukupan broj žena s lezijom. Taj se rezultat označuje kao lažno negativna proporcija. Računajući na taj način, proporcija lažno negativnih nalaza varira od 0,0% do 29,7% (16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28). Postoje izvješća čak i o višoj proporciji lažno negativnih rezultata (8,0% do 69,0%). Međutim u tim su studijama analizirani razmazi uzeti iz stražnjega svoda rodnice, za koje se zna da su manje primjereni za dijagnozu cervikalnoga karcinoma od cervikalnoga i endocervikalnoga brisa (18).

U ovoj studiji proporcija lažno negativnih citoloških nalaza iznosila je 10% (16/160). Prema rezultatima ponovne analize

svih uzoraka, koju su neovisno i bez znanja o rezultatima drugih pretraga učinila tri citologa i jedan citotehničar, 5 uzoraka može se smatrati pogreškom skrininga. To čini 3,1% od ukupno lažno negativnih citoloških nalaza, dok se ostalih 6,9% može pripisati pogrešci uzimanja. Taj je nalaz u skladu s rezultatima citiranih autora koji su također utvrdili da pogreška uzimanja čini daleko veći dio lažno negativnoga rezultata od pogreške u skriningu. Soost i suradnici (30) našli su 22% lažno negativnih citoloških nalaza u slučajevima invazivnoga karcinoma i 44% u slučajevima karcinoma in situ. Revizijom je u 3/4 slučajeva taj nalaz potvrđen, pa zaključuju da je svega 1/4 lažno negativnih citoloških nalaza posljedica propusta u skriningu, dok je 3/4 posljedica neprimjerenoga uzorka, odnosno pogreške u uzimanju. No postoje i drukčija iskustva. Hatem i suradnici (31) analizirajući skupinu od 290 bolesnica s histološki potvrđenim HSIL-om, našli su 17 (6%) lažno negativnih citoloških nalaza. Revizijom tih citoloških nalaza u 16 (5,5%) razmaza našli su citološke abnormalnosti, i to u 11 netipične nezrele pločaste metaplastične stanice, a u 5 laku displaziju. Zaključujući da je pogreška skrininga/interpretacije uzorka bila gotovo isključivi razlog za lažno negativne citološke nalaze u bolesnica s HSIL-om, posebno su upozorili na netipične nezrele pločaste metaplastične stanice, koje su ili previdene ili pogrešno interpretirane. To su male stanice s nepravilnom hiperkromnom jezgrom i poremećenim odnosom jezgre i citoplazme. Mogu se naći pojedinačno ili u manjim skupinama i interpretirati kao mali histiociti ili se potpuno previdjeti. Na taj su razlog lažno negativnoga nalaza upozorili i drugi (32) dodajući k tome i razmaze s malobrojnim abnormalnim stanicama (<100), ili s tkivnim fragmentima, odnosno hiperkromnim gusto zbijenim nakupinama stanica (33).

Raspravljajući o mogućim uzrocima lažno negativnih nalaza

koji su posljedica pogrešaka uzimanja upozoreno je na mogućnost zadržavanja dijagnostičkoga materijala na instrumentu kojim se razmaz uzima (34,35,36). Nadalje, u slučaju akutne infekcije razmazi obično budu deblji nego inače tako da su dijagnostičke stanice, ako ih i ima, prekrivene masom neutrofila. Potrebno je stoga upozoriti kliničara da pri evidentnoj teškoj infekciji s obilnim gnojnim eksudatom osobitu pozornost pokloni razmazivanju materijala ili da u cijelosti odustane od uzimanja razmaza dok se upala ne sanira. Ukoliko pak takav uzorak dođe na analizu, potrebna je osobita pozornost pri njegovu pregledu, a najsigurnije je preporučiti ponavljanje razmaza nakon sanacije upale (24).

U skupini od 47 lažno negativnih nalaza Barton i suradnici (37) revizijom su u 30 uzoraka našli diskariotične stanice u razmazima. U svih 17 u kojih ih nije bilo, kolposkopski su utvrdili značajno manju proporciju netipične zone transformacije (ATZ) zahvaćene CIN-om. Zaključili su da taj nalaz može dovesti do pogreške uzimanja koja je onda odgovorna za lažno negativan citološki nalaz.

Da lažno negativan citološki nalaz može biti izravna posljedica uzimanja razmaza dokazali su Al-Awadhi i suradnici (38) uzimajući citološki uzorak pod kontrolom kolposkopa i snimajući cijeli postupak na videovrpcu. Razmaz se uzeo u 145 nulipara i 83 multipare. Videosnimka je analizirana, a područje kontakta između spatule i acetobijeloga cervikalnog epitela izdvojeno je i posebno analizirano. Našli su da uzorak zone transformacije (ZT) nije uzet kompletno u 14% ispitanica. Usporedivši te nalaze s histologijom i citologijom, otkrilo se da nekompletno uzimanje uzorka s površine ZT-a u nulipara ne utječe značajno na mogućnost cervikalnoga razmaza da točno odrazi postojeće patološke promjene na cerviksu. Suprotno, nekompletno uzimanje uzorka ZT-a u multipara značajno umanjuje točnost citološkoga nalaza. Zaključili su da je rizik lažno negativnoga razmaza tri puta veći u multipara nego u nulipara, pa se preporuča kliničaru da osobitu pozornost pokloni uzimanju uzorka u multipare, i to s cijeloga ektocerviksa, i iz endocervikalnoga kanala.

Lažno pozitivan citološki nalaz po definiciji je pozitivan citološki nalaz u pacijentice bez lezije na cerviksu. On obuhvaća i pogrešku interpretacije, ali i takozvane "lažne lažno-pozitivne nalaze", koji se odnose na pozitivan citološki nalaz u bolesnice s lezijom na cerviksu, ali s negativnim nalazom biopsije (39). Kolposkopski nadzirana biopsija smatra se standardom za ocjenu vrijednosti citološkoga nalaza. Međutim, više je studija pokazalo da je to daleko od idealnoga (40,41,42,43). Pogreške mogu nastati pri uzimanju uzorka (biopsije i citologije), pri interpretaciji (biopsije ili citologije), pri skriningu ili pri tehničkoj pripremi histološkoga preparata. Poznat je i fenomen spontane regresije cervikalnih epitelnih lezija (44). Najčešće citirani razlog neslaganja, koji se kreće od 22% do 95%, jest pogreška u kolposkopskom uzimanju uzorka, što se potvrdilo naknadnim nalazom abnormalnosti citološki i/ili biopsijom (40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51). To može biti posljedica nesposobnosti kolposkopičara da prepozna cervikalne lezije, ponajprije zbog pomanjkanja iskustva (52). Usporedbom histološkoga nalaza ciljane biopsije s citološkim nalazom koji joj je prethodio, Anderson i suradnici (53) našli su 5,5% lažno pozitivnih citoloških rezultata. Praćenjem i/ili ponovljenom biopsijom u 45% tih ispitanica nađena je SIL. To je promijenilo kate-

gorizaciju tih slučajeva iz "citološki lažno pozitivan" u "histološki lažno negativan", zbog pogreške u uzimanju biopsije. Ponovljena ciljane biopsija bila je pozitivna u 89% slučajeva, a citološki kontrolni nalazi u 36% slučajeva. Ramirez i suradnici (50) i McCord i suradnici (54) našli su da je konizacija u bolesnica s ponovljenim citološkim nalazom SIL-e i negativnom ciljnom biopsijom, potvrdila SIL u 83%, odnosno 89% tih bolesnica.

U ovoj je studiji nađeno 12 (1,4%) lažno pozitivnih citoloških nalaza: 10 lakih (šest s HPV-om), jedna srednja i jedna teška displazija.

Ponovnom analizom svih 1000 uzoraka, pet lakih displazija ocijenjeno je kao negativan nalaz, dok su svi ostali uzorci ocijenjeni kao i prvi put - pozitivno. To čini 0,6% pogrešaka u interpretaciji, dok preostalih 0,8% tek treba razjasniti. Naime, revizijom histološkoga nalaza u tih sedam ispitanica nije nađena intraepitelna lezija, pa su zadržane u programu praćenja kao visoko rizična skupina ispitanica. Kako se citološki mahom radilo o najlakšim intraepitelnim lezijama, nije isključena ni mogućnost spontane regresije, u razdoblju između citološkoga i histološkoga pregleda.

Na osnovi izloženih podataka jasno proizlazi da je potrebno pažljivo, ponekad i dugotrajnije praćenje uvijek kad postoji neslaganje između citološkoga nalaza i histološkoga nalaza ciljane biopsije zbog toga jer će se u znatnoga broja tih bolesnica naknadnim pregledima otkriti SIL.

Djelotvornost cervikalne citologije kao testa probira najbolje ocrtavaju parametri osjetljivost i specifičnost. Osjetljivost se kreće u granicama od 30% do 87%, a specifičnost od 86% do 100% (55). Osjetljivost od 90% i specifičnost od 98,6% u ovoj se studiji uklapaju u te rezultate. Pozitivna prediktivna vrijednost testa bila je 92,3%, negativna prediktivna vrijednost 98,1%, a ukupna dijagnostička točnost 97,2%.

Glavna zamjerka citologiji kao testu probira odnosi se na neprihvatljivo nisku osjetljivost. Ne smije se, međutim, zaboraviti da je ona visoko specifičan test, osobito u odnosu na teže intraepitelne lezije i karcinom. Radi poboljšanja osjetljivosti, a istovremeno zadržavanja visoke specifičnosti razvile su se nove tehnologije kojima je svrha uklanjanje lažno negativnih nalaza, nastalih kao posljedica pogrešaka u uzimanju i obradi uzorka, ali i skriningu i interpretaciji.

Za razliku od uobičajene prakse gdje se kolposkopija uglavnom primjenjuje u žena s abnormalnim citološkim nalazom, u ovoj je studiji kolposkopski pregledano 1000 žena za koje kolposkopičar nije znao kakav im je citološki nalaz. Na taj se način izbjegao mogući subjektivni čimbenik u ocjeni nalaza. Dobiveni rezultati potpuno su objektivna slika mogućnosti i vrijednosti kolposkopije u otkrivanju i dijagnostici intraepitelnih i ranih invazivnih promjena cerviksa.

Na osnovi usporedbe kolposkopskoga s histološkim nalazom izračunalo se da je osjetljivost kolposkopije 88%, specifičnost 15%, pozitivna prediktivna vrijednost 78%, negativna prediktivna vrijednost 27% i dijagnostička točnost 78%.

Prema podacima iz literature osjetljivost kolposkopije kreće se u

granicama od 87% do 99%, specifičnost od 23% do 87%, pozitivna prediktivna vrijednost od 53% do 96% i negativna prediktivna vrijednost od 52% do 99% (56,57,58,59,60,61,62,63,64). Prosječne vrijednosti navedene u literaturi jesu osjetljivost 95%, specifičnost 45%, pozitivna prediktivna vrijednost 82% i negativna prediktivna vrijednost 79% (65).

Dok su osjetljivost i pozitivna prediktivna vrijednost unutar granica navedenih u literaturi, specifičnost i negativna prediktivna vrijednost znatno su niže što je posljedica velikoga broja lažno pozitivnih nalaza, koji su ujedno i najveći problem kolposkopije primijenjene u skriningu.

Glavni je nedostatak kolposkopije nemogućnost otkrivanja lezija smještenih unutar cervikalnoga kanala. Od 19 lažno negativnih kolposkopskih nalaza u svega 2 (10%) skvamokolumnarna granica bila je vidljiva, dok u ostalih 17 (90%) ona nije bila vidljiva uopće ili je bila vidljiva samo djelomično. Razlika je statistički značajna ($t=1,96$ $P<0,05$). Moguće je stoga zaključiti da je 90% lažno negativnih rezultata posljedica nezadovoljavajućega kolposkopskog nalaza.

Abnormalne kolposkopske slike nastaju kao posljedica promjena u epitelu i subepitelnim krvnim žilama. Prve se očituju kao acetobjeli epitel (uočljiv tek nakon premazivanja octenom kiselinom) i leukoplakija (zbog obilnoga stvaranja keratina u superficialnim slojevima stvara se zadebljanje vidljivo i golim okom). Vaskularne promjene očituju se kao punktacija, mozaik i netipične krvne žile (66). Oba tipa kolposkopskih abnormalnosti obično su povezana s histološkim promjenama koje variraju od supkliničkih HPV infekcija ili CIN1 do mikroinvazije, a stupanj njihova razvoja ili težina omogućuju stupnjevanje važno za dijagnozu i liječenje.

Treba naglasiti da se kod manje izraženih kolposkopskih atipija biopsijom obično otkriju supkliničke HPV infekcije, ostaci fetalnoga procesa metaplazije poznatoga i kao originalna zona transformacije, te u odraslih žena nezrela, ali fiziološka faza metaplazije. Ta stanja, koja odražavaju samo minimalni poremećaj morfologije jezgara ili čak normalni metaplastični epitel, predstavljaju paradoks unutar kolposkopskih slika koje se inače prepoznaju po neoplastičnom potencijalu.

Primjenom kolposkopskoga skora (metode diferencijalne kolposkopije) po Makaroviću moguće je iz ukupne mase kolposkopski pozitivnih nalaza s relativno visokom sigurnosti izdvojiti one za koje se ne očekuje nalaz CIN, pa se na taj način smanjuje ukupni broj lažno pozitivnih kolposkopskih nalaza (67).

Idealno bi bilo koristiti se i kolposkopijom kao metodom skrininga, pri čemu bi joj dijagnostička vrijednost bila proširena jer bi sudjelovala zajedno s citologijom u otkrivanju cervikalnih lezija u populaciji. To bi dovelo do uzajamnoga ispravka jednog dijela lažno negativnih kolposkopskih i citoloških nalaza, što bi povećalo dijagnostičku sigurnost na 95% do 99% (68,69,70). Potvrdili su to i rezultati ove studije, u kojoj je citologija kao test probira imala osjetljivost 90%, specifičnost 75%, pozitivnu prediktivnu vrijednost 92%, negativnu prediktivnu vrijednost 62% i dijagnostičku točnost 92%. Da je primijenjena bez dodatnoga kolposkopskog pregleda, ne bi se otkrilo 7 lakih, 3 srednje i 3 teške displazije, te 3 karcinoma in situ. Nijedan

invazivni karcinom nije propušten citološkim pregledom. Nadalje, kolposkopija je kao test probira imala osjetljivost 88%, specifičnost 15%, pozitivnu prediktivnu vrijednost 78%, negativnu prediktivnu vrijednost 27% i dijagnostičku točnost 78%, ali da je primijenjena sama bez citologije, propustilo bi se otkriti 3 lake i 3 teške displazije, 10 karcinoma in situ i 1 invazivni pločasti karcinom. Primijenjene zajedno kao test probira imale su osjetljivost 99%, specifičnost 98%, pozitivnu prediktivnu vrijednost 99%, negativnu prediktivnu vrijednost 75% i dijagnostičku točnost 99%, a propustile su otkriti jednu laku displaziju i jedan karcinom in situ.

Kako je to nemoguće univerzalno ostvariti, a pogotovo u našim uvjetima s obzirom na materijalne mogućnosti, potrebno bi bilo svu ugroženu populaciju žena obuhvatiti barem citološkim probirom, a sve one s abnormalnim nalazom, uključujući i abnormalne nalaze neodređenoga značenja, neposrednim kolposkopskim pregledom. Nije se pokazala dobrom praksa da se lakši citološki nalazi (CIN1/CIN2) prvo samo citološki prate tijekom izvjesnoga razdoblja, zbog njihove niske prediktivne vrijednosti i dijagnostičke točnosti, te relativno visokoga udjela histološki dokazane CIN3 (71).

LITERATURA

1. Holland JF, Frei E III, Bast RC Jr, Kufe DW, Morton DL, Weichselbaum RR. Cancer medicine. 4izd. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.
2. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, urednici: Cancer: principles and practice of oncology. 3. izd. Philadelphia: Lippincott; 1989.
3. Papanicolaou GN. New cancer diagnosis. U: Proceedings 3rd Race Betterment Conference. Battle Creek, Michigan; Race Betterment Foundation; 1928. str. 528-34.
4. Papanicolaou GN, Traut H. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. Am J Obstet Gynecol. 1941;42:193-206.
5. Papanicolaou GN, Traut HF. Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. New York: Commonwealth Found; 1943.
6. Spitzer M. Cervical screening adjuncts: recent advances. Am J Obstet Gynecol. 1998; 179(2):544-56.
7. Nuovo J, Melnikow J, Howell LP. New tests for cervical cancer screening. Am Fam Physician. 2001;64:780-6.
8. Hinselmann H. Verbesserung der Inspektionsmöglichkeit von Vulva, Vagina und Portio. Münch Med Wochenschr. 1925;72:1733.
9. Wright TC Jr., Menton M, Myrtle JF, Chow C, Singer A. Visualization techniques (colposcopy, direct visual inspection, and spectroscopic and other visual methods). Summary of task force 7. Acta Cytol. 2002;46:793-800.
10. The 1998 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Developed and approved at the National Cancer Institute Workshop, Bethesda, Maryland, U.S.A., December 12-13, 1988. Acta Cytol. 1989;33:567-74.
11. Audy-Jurković S, Singer Z, Pajtler M, Dražančić A, Grizelj V. Jedinstvena klasifikacija citoloških nalaza vrata maternice u Hrvatskoj. Gynaecol Perinatol. 1992;14:185-8.
12. Staffl A, Wilbanks GD. An international terminology of colposcopy: report on the Nomenclature Committee of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol. 1991;77:313-14.
13. Richart RM, Barron BA. A follow-up study of patients with cervical dysplasias. Am J Obstet Gynecol. 1969;195:386-93.
14. Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol. 1990;75:131-3.
15. Lanciano RM, Won M, Hanks GE. A reappraisal of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics staging system for cervical cancer: a study of patterns of care. Cancer. 1992;69:482-87.
16. Van der Graaf Y, Vooijs GP, Gaillard HLJ, Daisy M. Screening errors in cervical cytology. Acta Cytol. 1987;31:434-8.
17. Gay JD, Donaldson JD, Goellner JR. False-negative results in cervical cytologic studies. Acta Cytol. 1985;29:1043-6.
18. Richart RM, Vaillant HM. Influence of cell collection techniques upon cytological diagnosis. Cancer. 1965;65:1474-8.

19. Hussain OAN, Butler EG, Evans DMD, MacGregor JE, Yule R. Quality control in cervical cytology. *J Clin Pathol.* 1974;27:935-44.
20. Rubio CA. False negatives in cervical cytology: can they be avoided? *Acta Cytol.* 1981;25:199-202.
21. Anderson GH, Flynn KJ, Hickey LA, LeRiche JC, Maticic JP, Sven KC. A comprehensive internal quality control system for a large cytology laboratory. *Acta Cytol.* 1987;31:895-9.
22. Husain OAN, Butler B, Evans DMD, Macgregor JE, Yule R. Quality control in cervical cytology. *J Clin Pathol.* 1976;27:935-46.
23. Inhorn SL. Sensitivity and specificity of cervical cytology. U: Grundmann E, urednik. *Cancer Campaign.* Vol 8. *Cancer of the uterine cervix.* New York: Gustav Fischer Verlag; 1985. str. 101-14.
24. Reagan JW, Scott RB. The detection of cancer of the uterine cervix by cytological study. *Am J Obstet Gynecol.* 1951;62:1347-52.
25. Fetherston WC. False-negative cytology in invasive cancer of the cervix. *Clin Obstet Gynecol.* 1983;26:929-37.
26. Jafari K. False negative Pap smear in uterine malignancy. *Gynecol Oncol.* 1978;6:76-82.
27. Morell ND, Taylor JR, Snyder RN, Ziel HK, Saltz A, Willie S. False-negative cytology rates in patients in whom invasive cervical cancer subsequently developed. *Obstet Gynecol.* 1982;60:41-5.
28. Pairwuti S. False-negative Papanicolaou smears from women with cancerous and precancerous lesions of the uterine cervix. *Acta Cytol.* 1991;35:40-6.
29. Lazcano-Ponce ES, Alonso de Ruis P, Lopez-Carrillo L, Najera-Aguilar P, Avila-Ceniceros R, Escandon-Romero C, Cisneros T, Hernandez-Avila M. Validity and reproducibility of cytologic diagnosis in a sample of cervical cancer screening centres in Mexico. *Acta Cytol.* 1997;41:277-84.
30. Soost HJ, Lange HJ, Lehmacher W, Ruffing-Kullman B. The validation of cervical cytology. Sensitivity, specificity and predictive values. *Acta Cytol.* 1991;35:8-14.
31. Hatem F, Wilbur DC. High-grade squamous cervical lesions following negative Papanicolaou smears: false-negative cervical cytology or rapid progression. *Diagn Cytopathol.* 1995;12:135-41.
32. Coleman DV. Screening and litigation: some false negatives arise from negligence. *BMJ.* 2000;32(7263):761-2.
33. DeMay RM. Cytopathology of false negatives preceding cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(4):1110-3.
34. Rubio CA. The false negative smear, II: the trapping effect of collecting instruments. *Obstet Gynecol.* 1977; 49:576-80.
35. Rubio CA, Kock Y, Stormby N, Porwit A. Studies on the distribution of abnormal cells in cytological smears. VII. Cervical brush versus plastic and wooden spatulas. *Gynecol Oncol.* 1990;39:167-70.
36. Vooijs GP. Significance of cellular composition of smears for the reliability of cytological diagnosis. U: *New frontiers in cytology: modern aspects of research and practice.* Goertler K, Feichter G, and Witte S, urednici. New York: Springer Verlag; 1988. str. 412-20.
37. Barton SE, Jenkins D, Hollingworth A, Cuzick J, Singer A. An explanation for the problem of false negative cervical smears. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96:482-5.
38. Al-Awadhi RM, Coleman DV, Mansell M, Chong S, Chow S, Singer A. Video monitoring of smear taking at colposcopic clinic: abstract book. 14th International Congress of Cytology. 2001; Amsterdam.
39. Naryshkin S, Davey DD. Terminology of false negative and false positive Pap smears: "they're just worms". *Diagn Cytopathol.* 1996;14:1-3.
40. Dodd LG, Sneige N, Villarreal Y, Fanning CV, Staerkel GA, Caraway NP, Silva EG, Katz RL. Quality-assurance study of simultaneously sampled, non-correlating cervical cytology and biopsies. *Diagn Cytopathol.* 1993;9:138-44.
41. Hellberg D, Nilsson S, Valentin J. Positive cervical smear with subsequent normal colposcopy and histology: Frequency of CIN in a long-term follow-up. *Gynecol Oncol.* 1994;53:148-51.
42. Joste NE, Crum CP, Cibas ES. Cytologic/histological correlation for quality control in cervicovaginal cytology. *Am J Clin Pathol.* 1995;103:32-4.
43. Tritz DM, Weeks JA, Spires SE, Sattich M, Banks H, Cibull ML, Davey DD. Etiologies for non-correlating cervical cytologies and biopsies. *Am J Clin Pathol.* 1995;103:594-7.
44. Nasiell K, Roger V, Nasiell M. Behaviour of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol.* 1986;67:665-9.
45. Ashfaq R, Housini I, Saboorian MH. False positive cervical cytologic or sampling error? *Acta Cytol.* 1995;39:988.
46. Byrne P, Jordan J, Williams D, Woodman C. Importance of negative result of cervical biopsy directed by colposcopy. *Br Med J.* 1988;296:172-5.
47. Duggan M, Tsang K, Robertson J, Stuart G. False positive cervicovaginal smears: cytohistologic correlation and analysis. *Acta Cytol.* 1994;38:820-1.
48. Jones BA, Novis DA. Cervical biopsy-cytology correlation: Dana analysis and critique. U *Q-Probes.* Northfield, Illinois, College of American Pathologists; 1994, 1-15.
49. Killackey MA, Jones WB, Lewis JL. Diagnostic conisation of the cervix: review of 460 consecutive cases. *Obstet Gynecol.* 1986;67: 766-70.
50. Ramirez EJ, Hernandez E, Miyazawa K. Cervical conisation findings in women with dysplastic cervical cytology and normal colposcopy. *J Reprod Med.* 1990;35:359-61.
51. Rohr LR. Quality assurance in gynecologic cytology: What is practical? *Am J Clin Pathol.* 1990;94:754-8.
52. Sideri M, Schettino F, Spolti N, Crosignani P. Operator variability in disease detection and grading by colposcopy in patients with mild dysplastic smears. *Cancer.* 1995;76: 1601-5.
53. Anderson MB, Jones BA. False positive cervicovaginal cytology. A follow-up study. *Acta Cytol.* 1997;41:1697-700.
54. McCord ML, Stoval TG, Summitt RL, Ling EW. Discrepancy of cervical cytology and colposcopic biopsy: is cervical conisation necessary? *Obstet Gynecol.* 1991;77: 715-9.
55. Nanda K, McCrory D, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, i sur. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2000;132(10):810-9.
56. Lozowski MS, Mishriki Y, Talebian F, Solitare G. The combined use of cytology and colposcopy in enhancing diagnostic accuracy in preclinical lesions of the uterine cervix. *Acta Cytol.* 1982;26:285-91.
57. Benedet JL, Boyes DA, Nichols TM, Millner A. Colposcopic evaluation of patients with abnormal cervical Cytology. *Br J Obstet Gynecol.* 1976;83:177-82.
58. Benedet JL, Anderson GH, Maticic JP, Miller DM. A quality-control program for colposcopic practice. *Obstet Gynecol.* 1991;78:872-5.
59. Cristoforoni PM, Gerbaldo D, Perino A, Piccoli R, Montz FJ, Capitanio GL. Computerized colposcopy: results of a pilot study and analysis of its clinical relevance. *Obstet Gynecol.* 1995;85:1011-6.
60. Edebiri AA. The relative significance of colposcopic descriptive appearances in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 1990;33:23-9.
61. Ferris DG, Miller MD. Colposcopic accuracy in a residency training program: defining competency and proficiency. *J Fam Pract.* 1993;36:515-20.
62. Javahery G, Fejgin MD. Diagnostic value of colposcopy in the investigation of cervical neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;137:588-94.
63. Seshardi L, Jairaj P, Krishnaswami H. Colposcopy in the diagnosis of cervical neoplasia. *Indian J Cancer.* 1990;27:180-6.
64. Staff A, Mattingly RF. Colposcopic diagnosis of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol.* 1973;41:168-76.
65. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortorelo-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1998;91:626-31.
66. Johnson SJ, Wadehra V. How predictive is a cervical smear suggesting invasive squamous cell carcinoma? *Cytopathology.* 2001;12:144-50.
67. Pajtler M. Dijagnostička vrijednost citologije u odnosu na komplementarne metode detekcije i dijagnostike prekliničkog karcinoma vrata maternice i njegovih predstadija: doktorska disertacija. Zagreb: Medicinski fakultet; 2001.
68. Navratil E, Burghardt E, Bajardi F, Nash W. Simultaneous colposcopy and cytology used in screening for carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 1958;75:1292-6.
69. Kovačić J. Rana dijagnostika zloćudnih tumora. U: Kurjak A, i sur. *Ginekologija i perinatologija.* Zagreb: Naprijed; 1989. str. 127-34.
70. Kesić V, Šulović V, Južnić N. Cervikografija - pomoćna metoda u ranom otkrivanju promena grlića maternice. *Jugosl Ginekol Perinatol.* 1989;29:107-11.
71. Swinker M, Cutlip AC, Ogle D. A comparison of uterine cervical cytology and biopsy results: indications and outcomes for colposcopy. *J Fam Pract.* 1994;38:40-4.

CYTOLOGY AND COLPOSCOPY AS A SCREENING TEST FOR PREINVASIVE AND EARLY INVASIVE LESIONS OF CERVIX UTERI

Marija Pajtler¹ and Miodrag Milojković²
Department of Clinical Cytology¹ and Department of Gynecology and Obstetrics²
University Hospital Osijek

ABSTRACT

We have included 1000 nongravid women who had cytological and colposcopic examination done independently. 207 women with abnormal cytological and/or colposcopic finding had a histological examination. Comparing cytological and colposcopic with histological findings, we could determine the value of cytology and colposcopy as methods of screening in the case of intraepithelial and early invasive lesions of cervix uteri. Sensitivity of cytology is 90%, specificity 74%, positive predictive value 92%, negative predictive value 69% and total diagnostic accuracy 92%. The proportion of false-negative findings is 10%, whereof 3.1% can be considered as a screening error and remaining 6.9% as a sampling error. The proportion of false-positive findings is 1.4%; whereof 0.6% referred to interpretation errors and 0.8% should be clarified with cytological/histological follow-up. Sensitivity of colposcopy is 88%, specificity 15%, positive predictive value 78%, negative predictive value 27% and total diagnostic accuracy 78%. The share of false-negative findings is 12%. Cytology and colposcopy applied together have sensitivity 99%, specificity 98%, positive predictive value 99%, negative predictive value 75% and total diagnostic accuracy 99%. Cytology is more accurate in detection of lesions and major reasons of its unsuccessfulness are sampling errors, less often - screening errors. In comparison to cytology, colposcopy is less accurate and the reasons for its unsuccessfulness are endocervical localization of the lesion which results in false-negative findings, whereas, at the same time, some benign changes (immature squamous metaplasia) can produce colposcopic abnormality and false-positive finding. When applied together, cytology and colposcopy can achieve diagnostic accuracy of almost 100%.

Key words: cervix uteri, cervical intraepithelial neoplasia (CIN), the Pap Test (The Pap smear), colposcopy