

¹Odjel za ginekološku citologiju, Klinički zavod za patologiju i citologiju, KBC Zagreb, Zagreb, Petrova 13

²Zavod za kliničku citologiju, KBC Rijeka, Zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Cambierieva 17

KLASIFIKACIJA CITOLOŠKIH NALAZA VRATA MATERNICE „ZAGREB 2016“ – MODIFIKACIJA KLASIFIKACIJA „ZAGREB 2002“ I „NCI BETHESDA SYSTEM 2014“

Vesna Mahovlić¹, Danijela Vrdoljak-Mozetić², Snežana Štemberger-Papić²,
Ana Barišić¹, Damjana Verša-Ostojić²

Stručni članak

Ključne riječi: klasifikacija citoloških nalaza vrata maternice, Papa test

SAŽETAK. Treća modifikacija jedinstvene klasifikacije citoloških nalaza vrata maternice „Zagreb 2016“ temeljena je na ranijoj „Zagreb 2002“ i najnovijoj „Bethesda 2014“ klasifikaciji, a u cilju standardizacije citoloških nalaza vrata maternice za cijelu Hrvatsku, prema najnovijim spoznajama o biološkom ponašanju raka vrata maternice i njegovih predstadija. „Zagreb 2016“ uključuje uz citomorfološke promjene i preporuke za dijagnostičko-terapijske postupke prema svjetskim preporukama kao i iskustvu citologa i ginekologa u Hrvatskoj, a predstavljena je i prihvaćena od kliničkih citologa Hrvatske 12. prosinca 2016. g. u Zagrebu na Stručnom sastanku Hrvatskog društva za kliničku citologiju. Glavne izmjene u odnosu na „Zagreb 2002“ odnose se na klasificiranje „koilocitoze“ odnosno citomorfoloških promjena povezanih s humanim papiloma viruom (HPV) u kategoriju skvamozne intraepitelne lezije niskog stupnja (LSIL), klasificiranje „atipičnih glandularnih stanica – vjerojatno reaktivne promjene“ u kategoriju ne-neoplastičnih promjena te uvođenje nalaza „atipične glandularne stanice – nespecificirane“ (AGC–NOS) u kategoriju abnormalnih glandularnih stanica. Osim toga, u klasifikaciji „Zagreb 2016“ poseban naglasak se daje i na nalaz endometrialnih stanica kod žena nakon ≥ 45 g., kao i na odsutnost elemenata transformacijske zone.

Uvod

Prije gotovo tri desetljeća (1988.g.) uvedena je „The Bethesda System“ (TBS) klasifikacija za citološke nalaze vrata maternice, najprije u SAD-u, a potom i u većini zemalja Svijeta (1). Nastala je kao odgovor na potrebu za jedinstvenom i reproducibilnom terminologijom iz koje proizlaze jasne preporuke za kliničke postupke. Na osnovi tada novih spoznaja o cervikalnim neoplazijama, 1991. i 2001. dolazi do modifikacije klasifikacije s ciljem smanjenja razlika u interpretaciji citologa i boljeg usmjeravanja daljnjih dijagnostičko-terapijskih postupaka (2,3). Prihvaćanjem spoznaja koje su rezultirale terminologijom TBS kao i na osnovi vlastitih iskustava, u Hrvatskoj se od 1990. g. također uvodi jedinstvena klasifikacija citoloških nalaza vrata maternice, poznata kao „Zagreb 1990“ (4), odnosno „Zagreb 2002“ (5), koje predstavljaju modifikacije originalne Bethesda klasifikacije i njezinih dopuna i/ili izmjena.


Danas se u svrhu otkrivanja cervikalnih lezija, umjesto konvencionalnog Papa testa, sve više primjenjuje tekućinska citologija (engl. LBC – liquid-based cytology), kao i istovremeno testiranje (kotestiranje) na HPV visokog rizika (HR HPV) i Papa test, a sve aktualniji je odabir testiranja na HR HPV kao primarni probir. Uz odobrenje i sve širu primjenu profilaktičnog HPV cjepiva, nužno dolazi do promjena strategije, kako u probiru raka vrata maternice, tako i u njegovoj prevenciji i postupku liječenja (6,7). Principi i terminologija TBS-a također su značajno utjecali i na standardizaciju citoloških nalaza drugih lokalizacija, kao što su štitnjača (8), gušterača (9) ili citologije mokraće (10),

kao i na histološku terminologiju pločastih lezija donjeg anogenitalnog trakta povezanih s HPV infekcijom (11). Osim toga, zadnjih nekoliko godina smjernice za liječenje i praćenje cervikalnih lezija temelje se na principima koji uključuju iste postupke za isti rizik (12). Smjernice postupaka za abnormalnu citologiju s trijažom pomoću HR HPV testa, provođenje HPV testiranja u primarnom probiru, uz primjenu cervikovaginalne citologije kao „refleksnog“ testa trijaže za pozitivni HPV probir kao i uvođenje HPV cjepiva dovelo je do obnavljanja TBS-a 2014.g., u cilju usavršavanja morfoloških kriterija i dodatnih novih informacija za cervikalnu citologiju (13). U budućim sustavima probira za rak vrata maternice koji uključuju primarni HPV probir, citologija dobiva ulogu dijagnostičkog testa od kojeg se zahtijeva visoka točnost u svrhu ispravnog odabira postupka daljnje obrade ili praćenja pacijentica.

Modifikacijom jedinstvene klasifikacije citoloških nalaza vrata maternice „Zagreb 2002“ (5) i najnovije TBS 2014 (13), nastala je nova modifikacija za Hrvatsku, nazvana „Zagreb 2016“. Predstavljena je i prihvaćena od kliničkih citologa Hrvatske 12. prosinca 2016. g. u Zagrebu na Stručnom sastanku Hrvatskog društva za kliničku citologiju HLZ (slika 1).

Podaci koje ispunjava ginekolog/ordinarijus

Odgovarajući podaci o ženi su jedan od preduvjeta za primjerenu citološku analizu vaginalno-cervikalno-endocervikalnog (VCE) obriska, odnosno Papa testa



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


Prezime i ime: _____ **Datum rođenja:** _____

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

OIB: _____ **MBOO:** _____

Zdravstvena jedinica: _____ **Datum uzimanja uzorka:** _____

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

HPV test (nalaz / metoda / ustanova / datum)	Kolposkopija (nalaz / datum)		Klinička dijagnoza: <input type="checkbox"/> b.o. <input type="checkbox"/> drugo
---	-------------------------------------	---	---

Indikacija za papa test <input type="checkbox"/> probir <input type="checkbox"/> obrada/dijagnostika <input type="checkbox"/> praćenje	
Tip uzorka papa testa <input type="checkbox"/> konvencionalni razmaz <input type="checkbox"/> tekućinska citologija	Potpis ordinarijusa

Primjerenost uzorka

Zadovoljava za interpretaciju

Ne zadovoljava za interpretaciju

Nije analiziran

Analiziran, ali nije primjeren za procjenu abnormalnosti epitela

Tumačenje za primjerenost uzorka:

Netočna oznaka

Razbijeno staklo

Slabo fiksiran ili slabo očuvan

Oskudan

Nema endocervikalnih cilindričnih stanica

Nema elemenata transformacijske zone

Prekriven leukocitima

Prekriven krvlju

Razvučen u više razina

Prisutan strani materijal

Drugo:

Opća podjela

Negativan nalaz na intraepitelnu ili invazivnu leziju

Abnormalne stanice

Opisna dijagnoza

Mikroorganizmi – citomorfološke osobine odgovaraju

Bacillus vaginalis Gardnerella vaginalis

Miješana flora Actinomyces

Fungi Promjene povezane s HSV-om

Trichomonas Drugo:

Drugi ne-neoplastični nalazi:

Reaktivne promjene na stanicama koje su povezane:

s upalom s IUD-om

sa zračenjem s drugim:

Reparatorni epitel Rezervne stanice

Parakeratoza Diskeratoza Hiperkeratoza

Endocervikalni cilindrični epitel – reaktivan i podražen

Metaplastični pločasti epitel – reaktivan i podražen

Cilindrične stanice nakon histerektomije

Endometralne stanice

izvan menstruacije u postmenopauzi

≥45 godina

Atrofični epitel

Citohromonski status ne odgovara dobi i/ili anamnezi

Drugo:

Abnormalne stanice

Skvamozne stanice

Atipične skvamozne stanice (ASC)

Neodređenog značenja (ASC-US)

Ne može se isključiti SIL visokog stupnja (ASC-H)

Ne može se isključiti invazija

Skvamozna intraepitelna lezija (SIL)

<input type="checkbox"/> SIL niskog stupnja (LSIL)	<input type="checkbox"/> Promjene povezane s HPV / koilocytosis <input type="checkbox"/> CIN 1 / dysplasia levis <input type="checkbox"/> CIN 2 / dysplasia media	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center;">V</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">C</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">E</td></tr> </table>	V	C	E
V					
C					
E					
<input type="checkbox"/> SIL visokog stupnja (HSIL)	<input type="checkbox"/> CIN 3 <input type="checkbox"/> dysplasia gravis <input type="checkbox"/> carcinoma in situ <input type="checkbox"/> Početna invazija ne može se isključiti <input type="checkbox"/> Plus: promjene povezane s HPV-om				

Pločasti karcinom

Glandularne stanice

Atipične glandularne stanice (AGC)

Nespecificirane (AGC-NOS)

<input type="checkbox"/> Vjerojatno neoplastična lezija (AGC – neoplastične)	<input type="checkbox"/> Vjerojatno intraepitelna lezija <input type="checkbox"/> Vjerojatno invazivna lezija	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center;">V</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">C</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">E</td></tr> </table>	V	C	E
V					
C					
E					

Adenokarcinom in situ (AIS)

Adenokarcinom

Atipične stanice neodređenog značenja

Druge maligne neoplazme

Upute:

Ponoviti pretragu HPV test

Ponoviti pretragu nakon liječenja Kolposkopija

Ponoviti pretragu za 6 mjeseci Histologija

Ponoviti pretragu za 12 mjeseci Daljnja obrada

Redovita kontrola Drugo

Napomene:

Primljeno: _____	Odgovoreno: _____	Potpis citoskrinera: _____	Potpis citologa: _____
-------------------------	--------------------------	-----------------------------------	-------------------------------

Slika 1. Jedinstvena klasifikacija cervikalnih citoloških nalaza „Zagreb 2016“

Uputnicu ispunjava ginekolog/ordinarijus i ona mora sadržavati prezime i ime žene, identifikacijski broj uzorka, datum rođenja te OIB i/ili MBOO temeljem kojeg se citološki nalaz kompjutorski povezuje s ostalim nalazima te žene bez obzira na eventualnu promjenu prezimena. Od kliničkih podataka, osim kliničke dijagnoze, važno je znati paritet žene, datum zadnje menstruacije i datum uzimanja uzorka (da se može odrediti dan menstruacijskog ciklusa), kao i primjenjena kontracepcija ili hormonalna terapija. Osim toga, važan podatak za citologa su prethodni dijagnostičko-terapijski postupci (citologija, histologija, terapija ili drugo), kada su zahvati izvršeni, koji su rezultati, kao i zadnji kolposkopski nalaz. Novost na uputnici „Zagreb 2016“, na dijelu koji ispunjava ginekolog, su podaci o prethodnom HPV testu koji uključuju nalaz, metodu, ustanovu i datum HPV testiranja. Nove rubrike u kojima se navodi indikacija za Papa test (probir, obrada/dijagnostika ili praćenje) te tip Papa testa (konvencionalni ili tekućinska citologija-LBC) mogu ispuniti ordinarijus/ginekolog ili citolog.

Citološki nalaz

Primjerenost uzorka

Procjena primjerenosti uzorka i dalje se smatra jednom od najvažnijih komponenti osiguranja kvalitete Bethesda sistema (14). Za ocjenu primjerenosti uzorka koriste se kao i ranijim modifikacijama dvije skupine: „zadovoljava“ i „ne zadovoljava“ (3,5,13).

Zadovoljavajući citološki uzorak znači da su obrisi tanki, stanice se međusobno ne prekrivaju, nalaze se svi elementi transformacijske zone: stanice pločastog epitela i stanice endocervikalnog/metaplastičnog epitela. Stanice su dobro očuvane, a uzorak sadrži najmanje 8.000–12.000 pločastih stanica u konvencionalnom razmazu te najmanje 5.000 stanica u preparatu tekućinske citologije. Predlaže se jednostavan način za brzo određivanje celularnosti uzorka uporabom tzv. „referentnih slika“ za konvencionalne uzorke i reprezentativnih polja broja stanica za uzorke tekućinske citologije. U citološkom nalazu mogu se navesti i primjedbe o oskudnosti uzorka, prekrivenosti uzorka s leukocitima, krvi, nekrozom, o nedostatku endocervikalnih cilindričnih stanica, odnosno nedostatno prisutnih elemenata zone transformacije, o prisutnom stranom materijalu, slaboj fiksaciji ili očuvanosti stanica. Na temelju tih informacija liječnici koji uzimaju uzorke mogu donijeti odluku o potrebi ponavljanja testa. U slučajevima atrofije, nakon primjenjene kemo-iradijacije, histerektomije ili trahelektomije, zadovoljava minimalna celularnost od 5 000, odnosno 2 000 stanica (6,15).

Nezadovoljavajući citološki uzorak najčešće je rezultat premalog broja stanica, zbog slabe fiksacije ili očuvanosti stanica, prekrivenosti krvlju, leukocitima ili bakterijama (>75% stanica pločastog epitela je prekriveno) te jake citolize (>75% stanica pločastog epitela u

citolizi). Ocjena primjerenosti je subjektivna te citolog treba u nalazu tekstualno opisati razlog ove procjene (13).

Opća podjela

Premda „*opća podjela*“ predstavlja neobavezan dio klasifikacije, služi kliničaru za brzu trijažu citoloških nalaza. Slično kao i u prethodnim modifikacijama klasifikacije (4,5), u cilju brze orijentacije u smislu negativan/pozitivan nalaz, zadržane su samo dvije skupine: „*negativno na intraepitelnu ili invazivnu leziju*“ i „*abnormalne stanice*“, premda „*Bethesda 2014*“ neobavezno preporuča i skupinu „*ostalo*“ koja se odnosi na nalaz endometralnih stanica kod žena starosti ≥ 45 godina (6,13).

Opisna dijagnoza

Opisna dijagnoza uključuje „*mikroorganizme*“ i „*druge ne-neoplastične nalaze*“ koji se mogu naći uz gore navedene dvije skupine u sastavu „*opće podjele*“ te „*abnormalne stanice*“: skvamozne, glandularne, atipične stanice neodređenog značenja i druge maligne neoplazme.

Citološki nalaz „*mikroorganizma*“ odnosi se na one koji se identificiraju direktno ili na temelju citopatskog efekta na stanicama: *bacillus vaginalis* prevladava u normalnoj vaginalnoj flori generativne dobi; *miješana vaginalna flora* čest je nalaz, ali ne mora biti nužno povezana uz upalu; *fungi* se nalaze u vidu spora i/ili pseudomicelija, a najčešće se odnose na *candidu albicans*; protozoa *trichomonas* najčešće uzrokuje jaku upalu; *actinomyces* se obično javlja kod nositelja unutarmatarničnog uložka (IUD – *engl. intrauterine device*) ili pësara, s ili bez izražene upale na stanicama; *gardnerella vaginalis* je najčešće povezana uz sindrom bakterijske vaginoze, odnosno uz „*pomak u vaginalnoj flori*“ (*engl. shift in flora suggestive of bacterial vaginosis* (13)), a uzrokuje neugodan iscjedak i upalu; *promjene povezane s citopatskim efektom uzrokovanim „herpes simplex virusom (HSV)“*; „*drugo*“ se odnosi na koke, diplokoke, amebe. Citopatski efekt „*cytomegalovirusa (CMV)*“ se također može naći u cervikovaginalnim obrisima, a posebno se navodi u „*Bethesda 2014*“ (13).

„*Drugi ne-neoplastični nalazi*“ uključuju upalne i reaktivne (podražajne) promjene na stanicama pločastog, endocervikalnog cilindričnog i metaplastičnog epitela, promjene povezane sa zračenjem, s prisutnošću unutarmatarničnog uložka, zatim reparatorni epitel kao znak oštećenja cervikovaginalnog epitela i upale, rezervne stanice, obično u atrofičnom tipu razmaza ili kao znak oštećenja i upale u generativnoj dobi. Benigne proliferativne promjene keratinizacije na stanicama pločastog epitela (parakeratoza, diskertoza, hiperkeratoza) te nalaz cilindričnih stanica nakon histerektomije također se navode u okviru ne-neoplastičnih promjena. Nalaz endometralnih stanica izvan menstruacijskog ciklusa i u postmenopauzi, odnosno kod žena starosti ≥ 45 godina (6,13), smatra se patološkim i zahtijeva

daljnju obradu zbog mogućih promjena u području endometrija ili trupa maternice.

Abnormalne stanice

Skvamozne (pločaste) stanice

Citomorfološke promjene na stanicama višeslojnoj pločastog epitela dijele se kao i u prethodnoj modifikaciji (5).

Atipične skvamozne stanice (ASC, engl. atypical squamous cells) uključuju različite promjene koje prema definiciji upućuju da citološke promjene na stanicama pločastog epitela nisu dovoljno kvalitativno ili kvantitativno jasne za interpretaciju koja upućuje na skvamoznu intraepitelnu leziju (SIL), a u rijetkim slučajevima i na karcinom (16,17). Ovo je najčešća kategorija u interpretaciji abnormalnih cervikalnih citoloških nalaza, budući da i brojna ne-neoplastična stanja mogu izazvati citološke promjene koje se interpretiraju kao ASC, a uključuju upalu, lošu fiksaciju, atrofiju s degeneracijom, učinak hormona kao i druge artefakte na stanicama.

U klasifikaciji „Zagreb 2016“, ASC se i dalje subkategorizira, kao i u modifikaciji „Zagreb 2002“ (5) u: atipične pločaste stanice neodređenog značenja (ASC-US, engl. *atypical squamous cells of undetermined significance*), atipične pločaste stanice – ne može se isključiti skvamozna intraepitelna lezija visokog stupnja (ASC-H, engl. *atypical squamous cells – cannot exclude HSIL*) te atipične pločaste stanice, ne može se isključiti invazija.

Prema definiciji ASC-US predstavlja citološke promjene na stanicama koje sugeriraju najviše skvamoznu intraepitelnu leziju niskog stupnja (LSIL), ali za njegovu interpretaciju nisu zadovoljeni kriteriji u potpunosti (16,17). Smatra se da u ovu skupinu ne bi smjelo biti klasificirano više od 2–5% cervikovaginalnih uzoraka u nisko rizičnoj populaciji, odnosno u visoko rizičnoj može biti 2 do 3 puta veća od učestalosti skvamoznih intraepitelnih lezija (16,18,19). U ovoj kategoriji biopsijom je pronađeno 29,1% do 43% SIL-a, ali i 1,7% invazivnih karcinoma (18,19). Često se kao ASC-US interpretiraju citološki nalazi atipične parakeratoze, atipične reparacije, atipije u postmenopauzi ili atrofiji, decidualne stanice, stanice trofoblasta kao i gole jezgre stanica bez pripadajuće citoplazme (13).

Atipične stanice pločastog epitela koje upućuju na skvamoznu intraepitelnu leziju visokog stupnja (ASC-H), podskupina je atipičnih/graničnih promjena koje su sumnjive na skvamoznu intraepitelnu leziju visokog stupnja (HSIL), a u nekim slučajevima, prema „Bethesda klasifikaciji“ i na karcinom (3,6). Ova kategorija se koristi kada je abnormalnih stanica toliko malo da je dijagnoza nesigurna, a treba se odnositi na najviše 5–10% nalaza abnormalnih skvamoznih stanica. Citološka interpretacija ASC-H nalaza povezuje se s atipičnom nezrelom metaplazijom, gustim nakupinama stanica, izrazito atipičnom reparacijom, jakom atrofijom kao i postradijacijskim promjenama vezanim uz ostatni ili

ponovno javljajući karcinom (13). Kako bi se razlučile citološke slike ASC-H i moguće invazije, ostavljena je i u klasifikaciji „Zagreb 2016“ kategorija „ASC-ne može se isključiti invazija“, koja se odnosi na bivši „suspektan“ (20) odnosno „abnormalan“ nalaz ranijih klasifikacija (4), primenjenih u Hrvatskoj.

Za skupinu „skvamozna intraepitelna lezija (SIL)“, jedina promjena u odnosu na „Zagreb 2002“ (5), odnosi se na citološku interpretaciju skvamozne intraepitelne lezije niskog stupnja (LSIL, engl. *low grade SIL*), koja uz navedene stanične promjene koje upućuju na cervikalnu intraepitelnu neoplaziju prvog stupnja (CIN I), odnosno na blagu displaziju, uključuje i promjene povezane s infekcijom humanim papiloma virusom (HPV), najčešće u vidu citopatskog efekta, koilocitoze, kao što je navedeno i u Bethesda klasifikacijama (1,3,6,13). Podjela kategorije „skvamozna intraepitelna lezija visokog stupnja (HSIL, engl. *high grade SIL*)“ ostaje ista kao i u ranijoj modifikaciji (5). Treba napomenuti da se uz uvedene pojedine kategorije „SIL-a“ navodi i kategorija cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN), odnosno displazija/karcinom in situ, kao i u ranijim modifikacijama rabljenim u Hrvatskoj (4,5), dajući kliničaru mogućnost odabira dužine praćenja ili daljnjeg postupka.

Skupina „*carcinoma planocellulare / pločasti karcinom*“ ostala je ista kao i u ranijim klasifikacijama (4,5).

Glandularne (cilindrične) stanice

Citomorfološke promjene na stanicama cilindričnog epitela relativno su rijetke u odnosu na pločasti epitel. Slično kao i u ranijoj modifikaciji (5), dijele se u tri skupine: atipične glandularne stanice (AGC, engl. *atypical glandular cells*), adenokarcinom in situ (AIS) i adenokarcinom. S obzirom na raznolikost promjena na stanicama potrebno je uz svaku skupinu i podskupinu abnormalnih cilindričnih stanica, navesti i porijeklo cilindričnog epitela (endocervikalno, endometralno, ekstrauterino, neodređeno).

Prema su atipične glandularne stanice rijedak nalaz u cervikovaginalnoj citologiji (0,19–0,27%) (21–23), patohistološkom provjerom nalazi se širok spektar abnormalnosti, kako na pločastom tako i na cilindričnom epitelu (24,25). Ova kategorija se razlikuje od ranije modifikacije (5), uvođenjem uz postojeće podskupine, AGC – vjerojatno intraepitelna lezija i AGC – vjerojatno invazivna lezija, nove podskupine AGC – nespecificirane glandularne stanice (AGC-NOS, engl. *atypical glandular cells, not otherwise specified*), identične onoj prema TBS klasifikaciji (3,6,13). Naime, prema preporuci ginekologa Hrvatske (26) i reevaluaciji temeljenoj na citološkoj analizi iz triju centara u Hrvatskoj (Osijek, Rijeka, Zagreb), a prikazanoj na Simpoziju „60 godina ginekološke citologije u ‘Petrovoj’“ (07. 03. 2014. g.), kategorija AGC – vjerojatno reaktivne promjene (5) reklasificirana je u skupinu „ne-neoplastične promjene“, čime se smanjila stopa nalaza kategoriziranih u AGC i posljedično nepotreban broj postupaka obrade.

Skupina „adenocarcinoma in situ“ (AIS) je prepoznata kao jedinstveni entitet, kao i u ranijim klasifikacijama (3,5), s karakterističnom citološkom slikom, isto kao i skupina „adenokarcinoma“. Treba naglasiti da je moguće na temelju citoloških promjena razlikovati endometrijski ili ekstrasuterini od endocervikalnog adenokarcinoma, što treba jasno navesti u tekstualnom nalazu. Upravo zbog toga se ističe da je uz svaku skupinu ili podskupinu atipičnih glandularnih stanica potrebno, kad je god moguće, navesti porijeklo cilindričnog epitela u cilju usmjeravanja daljnjeg dijagnostičkog i terapijskog postupka (26,27).

Atipične stanice neodređenog značenja

Citomorfološke promjene koje ne odgovaraju ni jednoj ranije opisanoj kategoriji, a stanice nemaju jasne karakteristike maligniteta, treba interpretirati kao „atipične stanice neodređenog značenja“. U ovoj kategoriji najčešće se opisuju atipične stanice s izrazitim degenerativnim promjenama ili stanice mezenhimalnog porijekla, kod kojih nije moguće postaviti diferencijalnu citološku dijagnozu (5,6,13).

Druge maligne neoplazme

Kategorija „druge maligne neoplazme“ je rijedak citološki nalaz. Maligne stanice ne potječu od pločastog i/ili cilindričnog epitela vrata maternice, već upućuju na druge maligne lezije koje se mogu javiti na vratu maternice, bilo kao varijante cervikalnog karcinoma ili rijetki primarni tumori nastali u području tijela maternice ili adneksa (mezenhimalno porijeklo, porijeklo limfoma ili melanoma). Njihovo prepoznavanje u citološkim uzorcima je moguće, ali je diferencijalna dijagnoza često otežana zbog same prirode citološkog uzorka i morfološkog preklapanja s drugim entitetima (5,6,13).

Upute

Na kraju nalaza citolog daje upute kliničaru, ponekad u svrhu poboljšanja kvalitete uzorka, kao i smjernice za dijagnostički postupak (26,27). Upute moraju biti precizne i jasne, temeljene na relevantnoj literaturi, a predstavljaju preporuke citologa na osnovi citološkog nalaza i kliničkih podataka o pacijentici, kao i prijašnjih nalaza i terapijskih postupaka. Moraju biti iznesene kao prijedlozi, u skladu s nacionalnom i međunarodnom kliničkom praksom i smjericama (26,27).

Papa test, odnosno dijagnostička citološka pretraga vrata maternice, može se uzeti izvan preporučenih probirnih intervala u obradi simptomatskih pacijentica npr. kod pojačanog i abnormalnog iscjotka, abnormalnog krvarenja u kliničkoj slici ili u anamnezi, sumnjivog izgleda cerviksa, tumorskih tvorbi genitalnog sustava, prisustva kondiloma i sl. (26).

Ponavlanje pretrage zahtijeva se kod nezadovoljavajućih uzoraka. Ponavlanje pretrage nakon liječenja traži se kod nalaza stanica s izrazito jakim upalnim promjenama i mnoštvom leukocita. Kod ostalih ne-neoplastičnih nalaza u pravilu nije potrebno tražiti ranije po-

navljanje pretrage (6,13). Ukoliko se u Papa testu nađu jako izraženi poremećaji keratinizacije (parakeratoza, diskeratoza i/ili hiperkeratoza) može se preporučiti ponavljanje pretrage za 12 mjeseci, a ako citolog smatra da je potrebna citološka kontrola za šest mjeseci ili HPV testiranje takav nalaz uputno je preklasificirati kao ASCUS. Jače izražene reaktivne promjene na metaplastičnom pločastom i endocervikalnom cilindričnom epitelu, premda predstavljaju negativan nalaz Papa testa, u nekim slučajevima također mogu biti razlog preporuke citologa za ranijim ponavljanjem pretrage. U probirnoj populaciji, preporuke ranijeg ponavljanja Papa testa zbog ne-neoplastičnih nalaza treba koristiti samo iznimno. Kod nalaza endometrijskih stanica izvan menstruacije, u posmenopauzi te kod žena s 45 godina i više (u slučaju da nije naveden datum zadnje menstruacije) treba preporučiti obradu endometrija (ultrazvučnu, direktnu citologiju endometrija ili patohistologiju). Kod nalaza atrofičnog epitela s jakim degenerativnim promjenama zbog poteškoća u interpretaciji stanica moguće je zatražiti citološku kontrolu nakon lokalne primjene estrogena.

Kod abnormalnog citološkog nalaza, ovisno o stupnju abnormalnosti epitela, može se preporučiti ponavljanje pretrage za najmanje 6 mjeseci, HPV test, kolposkopijska i histologija, prema smjericama za dijagnostiku i liječenje lezija vrata maternice (26,27).

Zaključak

Klasifikacija „Zagreb 2016“, predstavlja jedinstvenu klasifikaciju citoloških nalaza vrata maternice za Hrvatsku. U odnosu na prijašnju klasifikaciju (5), učinjene su određene promjene u skladu sa svjetskim preporukama (6,13), kao i na temelju iskustava citologa i ginekologa Hrvatske (26).

Literatura

1. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Developed and approved at the National Cancer Institute Workshop. Bethesda, Maryland, USA, December 12–13, 1988. *Acta Cytol* 1989;33:567–74.
2. The revised Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Report of the 1991 Bethesda workshop. *Acta Cytol* 1992; 36:273–6.
3. Solomon D, Davey D, Kurman R et al. (for the Forum group members and the Bethesda 2001 workshop). The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114–9.
4. Audy-Jurković S, Singer Z, Pajtler M, Dražančić A, Grizelj V. Jedinstvena klasifikacija citoloških nalaza vrata maternice u Hrvatskoj. *Gynaecol Perinatol* 1992;1:185–8.
5. Ovanin-Rakić A, Pajtler M, Stanković S et al. Klasifikacija citoloških nalaza vrata maternice «Zagreb 2002». Modifikacija klasifikacija «Zagreb 1990» i NCI Bethesda system 2001». *Gynaecol Perinatol* 2003;12:148–53.
6. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. *Acta Cytol* 2015;59:121–32.

7. Antilla A, Arbyn M, De Vuyst H et al, eds. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd eds. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2015. (Supplements)
 8. Ali SZ, Cibas ES, eds. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. New York: Springer, 2010.
 9. Layfield IJ, Pitman MB, DeMay RM, Shidham VB. Pancreaticobiliary tract cytology: journey toward „Bethesda“ style guidelines from the Papanicolaou Society of Cytopathology. *Cytojournal* 2014;11:18.
 10. Rosenthal DL, Wojcik EM, Kurtycz DFI, eds. The Paris System for reporting urine cytology. New York: Springer, 2016.
 11. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RHE, eds, 4th ed. WHO classification of tumours of female reproductive organs. Lyon: IARC, 2014.
 12. Castle PE, Sideri M, Jeronimo J, Solomon D, Schiffman M. Risk assessment to guide the prevention of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:356.e1–356.e6.
 13. Nayar R, Wilbur DC, eds. The Bethesda System for reporting cervical cytology. Definitions, criteria, and explanatory notes. 3rd ed. New York: Springer, 2015.
 14. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *JAMA*.1989;262:931–4.
 15. Lu CH, Chang CC, Ho ES, Chen SJ, Lin SJ, Fu TF, Chang MC. Should adequacy criteria in cervicovaginal cytology be modified after radiotherapy, chemotherapy, or hysterectomy? *Cancer Cytopathol* 2010;118:474–81.
 16. Kurman RJ, Solomon D, eds. The Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Definitions, criteria, and explanatory notes for terminology and specimen adequacy. New York: Springer-Verlag; 1994.
 17. Solomon D, Nayar R, ur. The Bethesda system for reporting cervical cytology. Definitions, criteria and explanatory notes. 2. izd. New York: Springer; 2004.
 18. Kaufman RH. Atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion: diagnostic criteria and management. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1120–8.
 19. Howell LP, Davis RL. Follow-up of Papanicolaou smears diagnosed as atypical squamous cells of undetermined significance. *Diagn Cytopathol* 1996;14:20–4.
 20. Audy-Jurković S. Citološka klasifikacija cerviksa uterusa. Medicinska enciklopedija, II. dopunski svezak, Zagreb: Jugoslavenski leksikografski zavod; 1986, 93.
 21. Kennedy AW, Salmieri SS, Wirth SL, Biscotti CV, Tuason LJ, Travarca MJ. Results of the clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance (AGCUS) detected on cervical cytology screening. *Gynecol Oncol* 1996;63:14–8.
 22. Manetta A, Keefe K, Lin F, Ahdoot D, Kaleb V. Atypical glandular cells of undetermined significance in cervical cytologic findings. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:883–8.
 23. Korn AP, Judson PL, Zaloudek CJ. Importance of atypical glandular cells of uncertain significance in cervical cytologic smears. *J Reprod Med* 1998;43:774–8.
 24. Eddy GL, Strumpf KB, Wojtowycz MA, Piraino PS, Mazur MT. Biopsy findings in five hundred thirty-one patients with atypical glandular cells of uncertain significance as defined by the Bethesda system. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:1188–95.
 25. Schnatz PF, Guille M, O’Sullivan DM, Sorosky JI. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol* 2006;107:701–8.
 26. Radna skupina Cervikalne intraepitelne lezije 2012. Cervikalne intraepitelne lezije. Smjernice za dijagnostiku i liječenje. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor. Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju, 2012.
 27. Massad LS, Einstein MH, Huh WK et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013;121:821–46.
- Adresa za dopisivanje:* dr. sc. Vesna Mahovlić, dr. med. Zavod za ginekološku patologiju i citologiju, KBC Zagreb, Klinika za ženske bolesti i porode, Petrova ulica 13, 10 000 Zagreb; *E-mail:* vesna.mahovlic@zg.t-com.hr; vesna.mahovlic@kbc-zagreb.hr
- Članak primljen:* 2. listopada 2016
Članak prihvaćen: 16. studenog 2016