



## Uloga kolposkopije i tipizacije humanog papiloma virusa u daljem dijagnostičkom pristupu bolesnicama sa ASCUS citološkim nalazom grlića materice

The role of colposcopy and typization of human papillomavirus in further diagnostic proceedings in patients with ASC-US cytological finding of the uterine cervix

Radomir Živadinović\*, Vekoslav Lilić\*, Biljana Đorđević†, Zorica Stanojević‡,  
Aleksandra Petrić\*, Goran Lilić\*

Klinički centar Niš, \*Ginekološko akušerska klinika, †Institut za patologiju,  
‡Institut za onkologiju, Niš, Srbija

### Apstrakt

**Uvod / Cilj.** Bethesda sistem klasifikacije citoloških nalaza 2001. godine uvodi u kategoriji nalaza atipičnih skvamoznih ćelija (ASC) dve supkategorije: ASC neodređenog značaja (ASC-US) i ASC koje ne isključuju prisustvo intraepitelskih lezija visokog stepena (ASC-H). Cilj našeg ispitivanja bio je da se utvrdi povezanost ove dve supkategorije sa patološkim nalazom na biopsiji i da se pronađe najbolji dalji dijagnostički pristup u trijaži ovih nalaza. **Metode.** Na Ginekološko-akušerskoj klinici u Nišu analizirano je 130 bolesnica sa ASC nalazom. Sve bolesnice imale su urađen i kolposkopski nalaz, a bolesnice sa patološkim kolposkopskim nalazom imale su i nalaz biopsije. Kod 10 bolesnica sa patološkim histološkim nalazom i 15 sa benignim nalazom urađena je i tipizacija humanog papiloma virusa (HPV) korišćenjem metode *Hybrid Capture*. **Rezultati.** Bolesnice sa ASC-H nalazom u odnosu na bolesnice sa ASC-US nalazom imale su statistički značajno viši procenat patoloških nalaza na biopsiji (57,84 : 20,72). **Zaključak.** Kolposkopija u odnosu na HPV tipizaciju ima nešto višu senzitivnost (94,7 : 90), ali nižu specifičnost (79,27 : 86,6). Upotrebom tipizacije HPV u trijaži bolesnica sa ASC citološkim razmazom statistički značajno se snižava procenat nepotrebnih biopsija grlića materice.

### Ključne reči:

papillomavirus, humani; grlić materice, neoplazme; grlić materice, displazija; dijagnoza; vaginalni brisevi; citološke tehnike; kolposkopija.

### Abstract

**Background/Aim.** Bethesda system of classification of cytological findings was introduced in 2001 two subcategories in the category of atypical squamous cells (ASC) findings: ASC of undetermined significance (ASC-US) and ASC which cannot exclude high-grade intraepithelial lesions (ASC-H). The aim of our study was to assess a possible association of these two subcategories with pathologic biopsy finding and to find out the best further diagnostic proceedings. **Methods.** At the Clinic of Gynecology and Obstetrics, Niš 130 patients with ASC findings were analyzed. Colposcopy was performed in all study participants. Patients with pathological colposcopic findings underwent cervical biopsy. In 10 patients with pathologic histologic and 15 with benign findings human papilloma virus (HPV) typization was done using the Hybrid Capture method. **Results.** Patients with ASC-H finding had significantly more pathologic biopsies compared with patients with ASC-US finding (57.84: 20.72). **Conclusion.** Colposcopy was exhibited somewhat higher sensitivity compared to HPV typization (94.7 : 90), but lower sensitivity (79.27 : 86.6). The usage of HPV typization in the triage of patients with ASC cytologic smear induces statistically significant reduction of unnecessary percentage of cervical biopsies.

### Key words:

papillomavirus, human; uterine cervical neoplasms; uterine cervical dysplasia; diagnosis; vaginal smears; cytological techniques; colposcopy.

### Uvod

Eksfolijativna citologija je zasnovana na mehaničkoj i spontanoj deskvamaciji epitelnih ćelija. Njen cilj je da se na osnovu individualnih ćelijskih promena reflektuje utisak celog tkiva. Papanikolau klasifikacijom ne dobija se zadovoljavajuće poređenje između citologije i histologije. Zbog toga citolozi često su prinuđeni da ovu numeričku klasifikaciju dopunjuju propratnim tekstom i deskriptivnom dijagnozom. Poseban problem predstavljaju blage citološke promene koje ne pripadaju kategoriji patoloških nalaza – svi znaci koji karakterišu jednu atipičnu ćeliju: diskarioza, hiperhromatoza i

patološke mitoze (PA: III), ali ni kategoriji normalnih nalaza koji podrazumevaju normalan citološki rezultat sa mogućim pristupom elemenata inflamacije (PA: II). Citopatogeni efekat infekcije humanim papiloma virusom (HPV) na ćeliji – koilocitoza, takođe predstavlja problem u Papanikolau klasifikaciji.

Zbog svih navedenih razloga bilo je neophodno uvesti novu jedinstvenu citološko – histološku klasifikaciju. Decembra 1988. godine uveden je, a sa manjim izmenama 1991. godine prihvaćen je Bethesda sistem klasifikacije u citologiji i histologiji na osnovu kategorizacije atipičnih skvamoznih ćelija (ASC). Već tada se u toj novoj klasifikaciji pominje kategorija atipičnih skvamoznih ćelija neodređenog značenja (ASC-US) razmaza sa dve supkategorije. Jedna je ASC-US koja favorizuje benigne, reparatorne i reaktivne promene koje mogu biti izazvane infekcijom, reparacijom, atrofijom kao i nekim spoljnim agensima (radijacija, intrauterini uložak) i ASC-US koji favorizuje prisustvo skvamozne intraepitelne lezije (SIL), ali su ćelijske promene kvantitativno i kvalitativno insuficijentne za definitivnu dijagnozu SIL<sup>1</sup>.

Godine 2001. ova klasifikacija je revidirana. Nalaz ASC-US koja favorizuje inflamatorne i reparatorno-reaktivne promene prebačena je u kategoriju nalaza negativnih za intraepitelne lezije i malignitet. Kategorija nalaza ASC reklasifikovana je u dve supkategorije: ASC-US i ASC gde se ne mogu isključiti intraepitelne lezije visokog stepena (HSIL) – ASC-H. Podgrupa ASC-US predstavlja grupu „minimalanih“ citoloških abnormalnosti koje su ozbiljnije od kategorije benignih ćelijskih promena, ali nedovoljno ozbiljne za kategoriju skvamoznih intraepitelne lezije niskog stepena (LSIL). Na taj način ASC-US predstavlja prelaznu supkategoriju između benignih reaktivnih promena i nalaza LSIL. Sa druge strane, ASC-H podrazumeva teže citološke promene koje su po svojim pojedinačnim citološkim karakteristikama sličnije kategoriji HSIL, ali su kvantitativno i kvalitativno nedovoljne za ovu kategoriju. Na taj način, ASC-H predstavlja teškoću u razlikovanju imaturne skvamozne metaplazije kao benigne kategorije i HSIL<sup>2</sup>.

Citološke karakteristike ASC-US ćelije su: citoplazma obilna, poligonalna, po veličini odgovara intermedijalnoj ćeliji; jedro 2 do 3 puta veće od jedra intermedijalne ćelije, normohromatično ili blago hiperhromatično sa granuliranim hromatinom i sa pravilnom ili blago iregularnom jedrovom membranom – ovalnog oblika; odsustvo citopatogenog dejstva HPV infekcije; binukleacija, nespecifični zapaljenski perinuklearni halo.

Citološke karakteristike ASC-H ćelije su: citoplazma okruglog ili ovalnog oblika, oskudnija u odnosu na ASC-US ćeliju, i po veličini odgovara citoplazmi metaplastične ćelije; jedro uvećano, pa je zbog manje citoplazme nukleoprotoplazmatski odnos više narušen, hiperhromatično granulirano, blaga iregularnost jedrove membrane; raniji naziv je atipična ćelija skvamoznog metaplastičnog tipa<sup>3</sup>.

Cilj rada bio je utvrđivanje povezanosti ASC-US i ASC-H razmaza sa patološkim nalazom SIL, kao i utvrđivanje mogućnosti daljeg dijagnostičkog pristupa i trijaže bolesnica sa nalazom ASC, korišćenjem kolposkopije i HPV tipizacije.

## Metode

Prospektivnom statističkom metodom analizirano je 2 820 citoloških nalaza dobijenih u Odseku za citologiju Ginekološko-akušerske klinike u Nišu, u periodu od 1.12.2006. do 1.09.2007. godine. Kod svih bolesnica kod kojih je dobio nalaz ASC (ASC-US i ASC-H), urađena je kolposkopija, a kod bolesnica sa patološkim kolposkopskim nalazom i biopsija grlića materice, a materijal je dalje analiziran u Institutu za patologiju Kliničkog centra u Nišu.

Kod deset bolesnica sa nalazom HSIL na biopsiji i 15 bolesnica sa benignim histopatološkim nalazom biopsije urađena je HPV tipizacija, korišćenjem tehnike *Hybrid capture* u specijalizovanoj laboratoriji *Pharmatia dyagnostika*.

## Rezultati

Rezultati prikazani u tabeli 1 pokazuju da je procentualno bio veći broj bolesnica sa ASC-US nalazom u odnosu na bolesnice sa ASC-H nalazom.

Tabela 1

### Distribucija atipičnih skvamoznih ćelija (ASC) kod ispitivanih grupa bolesnica

ASC razmaz	n	%
ASC-US*	111	85,38
ASC-H†	19	14,61

\*ASC nedoređenog značenja; †ASC gde se ne može isključiti skvamozna intraepitelna lezija visokog stepena

Iz tabele 2 vidi se da je procenat benignih histopatoloških nalaza na biopsiji bio veći kod bolesnica sa ASC-US, nego kod bolesnica sa ASC-H razmazom i ta razlika statistički je značajna.

Zbirni prikaz svih benignih i patoloških nalaza na biopsiji dat je u tabeli 3. On ukazuje na veću povezanost patoloških nalaza biopsije za kategoriju ASC-H.

Tabela 2

### Distribucija histopatoloških nalaza kod bolesnica sa atipičnim skvamoznim ćelijama (ASC) neodređenog značenja (ASC-US) i ASC gde nije isključena skvamozna intraepitelna lezija visokog stepena (ASC-H) u citološkom razmazu

Supkategorije ASC	Benigni HP*		CIN <sup>†</sup> I (blaga displazija)		CIN II (srednje teška displazija)		CIN III (teška displazija <i>carcinoma in situ</i> )		Ukupno
	n	%	n	%	n	%	n	%	
ASC-US	88	79,2	18	16,2	4	3,6	1	0,9	111
ASC-H	8	42,1	6	31,57	2	10,52	3	15,78	19
Ukupno	96	73,84	24	18,46	6	4,61	4	3,07	130

\*histopatološki nalaz; †cervikalna intraepitelna neoplazija

Tabela 3

Zbirni prikaz benignih i patoloških nalaza kod bolesnica sa atipičnim skvamoznim ćelijama (ASC) neodređenog značenja (ASC-US) i ASC gde nije isključena skvamozna intraepitelska lezija visokog stepena (ASC-H) u citološkom razmazu

Supkategorije ASC	Patološki HP nalaz		Benigni HP nalaz		Ukupno
	n	%	n	%	
ASC-US razmaz	23	20,72	88	79,27	111
ASC-H razmaz	11	57,89	8	42,10	19
Ukupno	34	26,15	96	73,84	130

HP – histopatološki

Podaci navedeni u tabeli 4 pokazuju da je HPV tipizacija bila statistički značajno u većem procentu pozitivna kod bolesnica sa ASC citološkim nalazom i patološkim nalazom na biopsiji, u odnosu na ASC i benignim nalazom na biopsiji.

teraturi slični i kreću se od 1,6 do 9%<sup>4</sup>. Ono što se smatra optimalnim jeste da procenat bolesnica sa ASC nalazom ne treba da bude dva do tri puta viši od procenta bolesnica sa SIL nalazom<sup>5</sup>.

Tabela 4

Distribucija tipizacije humanog papilomavirusa (HPV) kod bolesnica sa citološkim nalazom atipičnih skvamoznih ćelija neodređenog značenja (ASC-US) u zavisnosti od histopatološkog nalaza

Histopatološki nalaz	HPV negativan		HPV pozitivan		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Benigni	13	86,67	2	13,13	15	100
Patološki (HSIL*)	1	10	9	90	10	100
Ukupno	14	56	11	44	25	100

\*skvamozne intraepitelske ćelije visokog stepena

Iz tabele 5 vidi se da kolposkopija ima višu senzitivnost i negativnu prediktivnu vrednost u odnosu na HPV tipizaciju dok, sa druge strane, HPV tipizacija pokazuje višu specifičnost i veću pozitivnu prediktivnu vrednost. Ova razlika nije statistički značajna i pokazuje da je kolposkopija u nešto većem procentu pozitivna kod ASC nalaza i patološkog nalaza na biopsiji, ali da za razliku od HPV tipizacije pokazuje viši procenat patoloških nalaza kod benignih nalaza na biopsiji.

Bez obzira na visoku senzitivnost, ukupna tačnost kolposkopije, prikazana u tabeli 6, pokazuje niže vrednosti od HPV tipizacije, jer je procenat lažno pozitivnih nalaza upotrebom kolposkopije viši nego korišćenjem HPV tipizacije.

U grupi ASC razmaza, kao što se vidi iz tabele 1, u većem procentu bila je zastupljena supkategorija ASC-US razmaza, 111 (85,38%) dok je ASCH razmaza bilo manje, 19 (14,61%). Procenat koji se navodi u literaturi je sličan (77,4% za ASC-US i 22,6% za ASC-H nalaze)<sup>6</sup>. Ovakav procentualni odnos očekivan je ako se uzmu u obzir kriterijumi za ove dve podgrupe ASC razmaza koji su navedeni u uvodu.

Cilj našeg istraživanja bio je da se ispita dalji najpovoljniji dijagnostički pristup kod ovakvih bolesnica. Da bi se ispitala uloga kolposkopije u trijaži, kod svih bolesnica sa ASC razmazom urađena je kolposkopija. Sve bolesnice sa

Tabela 5

Tabelarni prikaz validnosti kolposkopije tipizacije i humanog papilomavirusa (HPV) u trijaži bolesnica sa atipičnim skvamoznim ćelijama neodređenog značenja (ASC-US) u citološkom razmazu

	Senzitivnost	Specifičnost	Prediktivna vrednost		Tačnost
			Pozitivna prediktivna vrednost	Negativna prediktivna vrednost	
Kolposkopija	94,7	79,27	61,01	97,77	83,22
HPV tipizacija	90	86,6	81,8	92,8	88

Tabela 6

Zbirni prikaz ukupnih tačnih i pogrešnih (lažno pozitivnih i negativnih) nalaza kolposkopije tipizacije i humanog papilomavirusa (HPV)

Dijagnostička metoda	Tačni nalazi		Pogrešni nalazi		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Kolposkopija	124	83,22	25	16,78	149	100
HPV tipizacija	22	88	3	12	25	100
Ukupno	146	83,90	28	16,10	174	100

## Diskusija

U odnosu na ukupan broj pregledanih citoloških preparata, procenat ASC razmaza bio je 4,6% (130 bolesnica). Ovaj procenat je prihvatljiv jer su podaci koje nalazimo u li-

ASC-H razmazom imale su patološki kolposkopski nalaz, pa je kod svih urađena i biopsija grlića materice. Od 111 bolesnica sa ASC-US nalazom kod 52 (46,85%) kolposkopski nalaz bio je uredan, pa su vraćene na dalje praćenje, dok je kod 59 (53,15%), zbog patološkog kolposkopskog nalaza,

urađena biopsija grlića materice. Procenat urađenih biopsija je viši u odnosu na podatke iz literature u kojoj se navodi 20,8–30% biopsija<sup>7</sup>. Razlog za ovako visok procenat biopsija verovarno treba tražiti u korišćenju kolposkopije u trijaži bolesnica sa ASC nalazom. Relativno nižu specifičnost kolposkopije kasnije smo i dokazali pri određivanju njene validnosti.

Analiza dobijenih histopatoloških (HP) nalaza biopsijom, koja je prikazana u tabeli 2, pokazala je da je kod bolesnica sa ASC-H razmazom broj benignih HP nalaza bio 8 (42,1%), kod 6 (31,57%) bolesnica dobijen je nalaz cervikalne intraepitelske neoplazije (CIN) koja odgovara blagoj displaziji (CIN I) (LSIL), dve bolesnice imale su srednje tešku displaziju (CIN II) (HSIL), dok je nalaz CIN III (HSIL) dobijen kod 3 (15,78%) bolesnice. Kod bolesnica kojima je rađena biopsija grlića materice i razmaz svrstan u ASC-US podgrupu, CIN III nađen je samo kod 1 (0,9%) bolesnice, kod 4 (3,6%) bolesnice dobijen je CIN II, dok je kod 18 (16,2%) nađen CIN I. Ukupan procenat benignih nalaza kod bolesnica podgrupe ASC-US (zajedno sa onim kojima nije rađena biopsija zbog benignog kolposkopskog nalaza) iznosi 79,2% (88 bolesnica). Kod 10 (7,69%) ispitanica sa ASC citološkim razmazom bio je prisutan HSIL. U radovima drugih autora taj procenat kreće se od 5 do 17%<sup>8</sup>. Najviši procenat HSIL nalaza dobijen je kod ASC-H razmaza i to kod 26,3%, dok je u podgrupi ASC-US taj procenat bio 4,5%. Podaci iz literature pokazuju da se procenat HSIL kod ASC-H razmaza kreće od 24–94%<sup>9</sup>.

U tabeli 3 dat je zbirni prikaz samo dve kategorije patoloških nalaza – benigni i patološki za obe podgrupe ASC razmaza. Iz table se vidi da je i ukupan procenat svih patoloških nalaza kod bolesnica podgrupe ASC-H viši nego kod bolesnica sa ASC-US nalazom i iznosi 57,84 : 20,72%. Statističkom analizom dobijenih podataka došli smo do zaključka da je ova razlika statistički značajna jer je i da bolesnice sa ASC-H citološkim razmazom zahtevaju ozbiljniji i aktivniji pristup u daljoj dijagnostici nego bolesnice sa ASC-US nalazom.

Iz table 5 izračunavanjem pomoću poznatih formula za ispitivanje validnosti dijagnostičkih testova, došlo se do podataka za senzitivnost i specifičnost kolposkopije u daljoj dijagnostici ASC-US citoloških razmaza. Ukupna senzitivnost kolposkopije je visoka i iznosi 94,7%, što ukazuje da je ona pouzdana dijagnostička metoda koja u visokom procentu detektuje bolesnice sa ASC-US razmazom koje će na biopsiji imati patološki nalaz. Visoku sposobnost u predikciji patoloških nalaza pokazuje i njena visoka negativna prediktivna vrednost koja iznosi 97,77%. Međutim, specifičnost kolposkopije pokazuje nešto niže vrednosti i iznosi 79,27%, što pokazuje da je kolposkopija u nižem procentu suverena detekciona metoda koja prepoznaje koji ASC-US nalazi su benigni i kod kojih ne treba raditi biopsiju. Ovu nisku sposobnost predikcije benignih nalaza pokazuje i nešto niža pozitivna prediktivna vrednost koja iznosi 61,01%. Iz tih razloga u našem istraživanju bilo je 44 (56,41%) benignih histopatoloških nalaza, odnosno nepotrebne biopsije. U radovima novijeg datuma iznose se slične vrednosti za senzitivnost kolposkopije i kreću se od 96 do 98%, dok su vrednosti za specifičnost niže nego one koje smo mi dobili i kreću se do 50 %<sup>10</sup>.

Da bismo proverili mogućnost HPV tipizacije u trijaži i daljem dijagnostičkom pristupu bolesnica sa nalazom ASC ćelija, uradili smo HPV tipizaciju kod 10 bolesnica sa ASC-US nalazom i dijagnozom HSIL na biopsiji i 15 bolesnica kontrolne grupe sa ASC-US nalazom i benignim nalazom na biopsiji. Iz table 4 vidimo da je HPV tipizacija bila pozitivna kod devet od 10 bolesnica sa HSIL (90%), dok je kod 15 bolesnica sa benignim nalazom tipizacija bila pozitivna kod 2 (13%) bolesnice. Ukupan procenat HPV pozitivnih ASC nalaza u našem ispitivanju bio je 44. U literaturi se navodi da je ovaj procenat od 31 do 60 i da zavisi od imunološkog statusa, kao i životnog doba bolesnice (procenat HPV pozitivnih ASC-US viši kod premenopausalnih i imunodeficientnih bolesnicama)<sup>11</sup>.

Iz table 4 vidi se da je ukupan procenat patoloških nalaza biopsije, koje su bile HPV pozitivne, 81,8%. Procenat HPV pozitivnih ASC-US, koji su na biopsiji pokazali CIN III u radovima se kreće do 15,9, dok je samo 1,4% HPV negativnih ASC-US na biopsiji pokazalo CIN III<sup>12</sup>. U našem ispitivanju bilo je 7,14% HPV pozitivnih nalaza sa patološkim CIN II i III nalazom. Ovoliko viši procenti dobijeni u našem radu mogu se objasniti zbirnim prikazom ASC-US i ASC-H kategorijom ASC razmaza, kao i činjenicom da nisu posebno prikazani CIN II i III histopatološki nalazi već su objedinjeni kategorijom HSIL.

Izračunavanje validnosti HPV tipizacije u trijaži ASC-US razmaza, prikazane u tabeli 5, pokazuje visoku senzitivnost (90%) i specifičnost (86,6%), pozitivna prediktivna vrednost je 81,8%, a negativna 92,8%. Ako ove podatke uporedimo sa vrednostima dobijenim za kolposkopiju, dolazimo do zaključka da je HPV tipizacija takode visokosenzitivna metoda u trijaži bolesnica sa ASC-US nalazom, koja ima višu specifičnost u odnosu na kolposkopiju, pa samim tim i višu negativnu prediktivnu vrednost. Tipizacija u odnosu na kolposkopiju ima niži procenat lažno pozitivnih rezultata i u višem procentu pokazuje benigni nalaz kod bolesnica sa ASCUS-om i benignim histopatološkim nalazom. Senzitivnost HPV tipizacije koja se pominje u literaturi je od 83 do 100%, dok je specifičnost slična vrednostima dobijenim u našem istraživanju i iznosi 84%<sup>8</sup>.

Ako uporedimo sa jedne strane zbirni prikaz tačnih i pogrešnih nalaza (lažno pozitivnih i negativnih) za kolposkopiju i HPV tipizaciju, dolazimo do zaključka da je procenat tačnih nalaza, nešto viši za HPV tipizaciju (88%) u odnosu na kolposkopiju, gde je taj procenat 83,22%. Statističkom obradom nismo uspjeli da dokažemo statističku značajnost razlike tačnosti između ova dva testa.

Analiziranjem procenta bolesnica koje su na biopsiji imale benigni nalaz, a na kolposkopiji i HPV tipizaciji patološki, došli smo do procenta nepotrebno urađenih biopsija za obe metode. Od 78 kolposkopski utvrđenih patoloških nalaza 44 su bila benigna na biopsiji (56,41% nepotrebne biopsije). Tipizacija HPV, kao metoda trijaže bolesnica sa ASC-US razmazom kojima ne treba uraditi biopsiju u nižem procentu pokazuje procenat nepotrebni biopsija, jer od 11 patoloških nalaza bilo su samo 2 (18,18%) benigna nalaza. Statistička analiza pokazala je da je ova razlika značajna i da se upotrebom HPV tipizacije u trijaži bolesnica sa ASC-US razmazom

kojima treba uraditi biopsiju, snižava broj nepotrebnih biopsija za 23,08%.

### Zaključak

Visok procenat benignih nalaza na biopsiji kod bolesnica sa ASC-US (79,27%) ukazuje da je za ovu grupu bolesnica neophodan uobičajeni pristup. Bolesnice sa ASC-H razmazom imaju visok procenat patoloških (SIL) nalaza na biopsiji (57,84%) zbog čega smatramo da je kod bolesnica sa patološkim kolposkopskim nalazom neophodan aktivniji pristup u daljoj dijagnostici. Kolposkopija ima nešto višu senzitivnost

(94,7 : 90), ali nižu specifičnost od HPV tipizacije (79,27 : 86,6) u trijaži bolesnica sa citološkim ASC razmazom. Ukupna tačnost HPV tipizacije u odnosu na kolposkopiju je viša (88 : 83,22), ali ta razlika nije statistički značajna. Tipizacija HPV u odnosu na kolposkopiju zbog svoje više specifičnosti statistički značajno snižava procenat nepotrebnih biopsija bolesnica sa ASC citološkim nalazom (56,41 : 18,18). Citološki ASC nalaz zahteva individualni pristup u praćenju i daljem tretmanu koji zavisi kako od iskustva citologa i kolposkopičara, tako i od životnog doba bolesnice, njenog imunološkog i reproduktivnog statusa, anamnestičkih podataka, lokalnog nalaza, prisustva onkogenih HPV virusa i spremnosti bolesnice za saradnju.

### L I T E R A T U R A

1. Raab SS. Subcategorization of Papanicolaou tests diagnosed as atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Clin Pathol* 2001; 116(5): 631–4.
2. Lee CY, Ng WK. A follow-up study of atypical squamous cells in gynecologic cytology using conventional papanicolaou smears and liquid-based preparations: the impact of the Bethesda System 2001. *Am J Clin Pathol* 2007; 127(4): 548–55.
3. Thomas A. Gynecologic cytopathology. Philadelphia: Lippincott; 1997.
4. Davey DD, Naryshkin S, Nielsen ML, Kline TS. Atypical squamous cells of undetermined significance: interlaboratory comparison and quality assurance monitors. *Diagn Cytopathol* 1994; 11(4): 390–6.
5. Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, Noller KL, Schiffman MH. Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. The 1992 National Cancer Institute Workshop. *JAMA* 1994; 271(23): 1866–9.
6. Sodhani P, Gupta S, Sehgal A, Singh V, Khan IU, Mitra AB. Atypical squamous cells of undetermined significance: is it worthwhile to qualify them further? *Indian J Cancer* 2003; 40(1): 23–6.
7. Emerson RE, Puzanov A, Brunnemer C, Yungler C, Cramer H. Long-term follow-up of women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS). *Diagn Cytopathol* 2002; 27(3): 153–7.
8. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002; 287(16): 2120–9.
9. Solomon D, Schiffman M, Tarone R. ALTS Study group. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(4): 293–9.
10. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 91(4): 621–31.
11. Shlay JC, Dunn T, Byers T, Barón AE, Douglas JM Jr. Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2–3 using risk assessment and human papillomavirus testing in women with atypia on papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 2000; 96(3): 410–6.
12. Safaeian M, Solomon D, Wacholder S, Schiffman M, Castle P. Risk of precancer and follow-up management strategies for women with human papillomavirus-negative atypical squamous cells of undetermined significance. *Obstet Gynecol* 2007; 109(6): 1325–31.

Rad primljen 12. XI 2008.