HISTOLOŠKO-CITOLOŠKA KORELACIJA NALAZA I POUZDANOST PAPANICOLAU TESTA U OTKRIVANJU PREMALIGNIH I MALIGNIH PROMENA NA GRLIĆU MATERICE

AUTORI

Vitković L.¹, Mijović M.², Vukićević D.², Đerković B.², Mitić N.², Ilić A.³,
Trajković G.⁴, Jakovljević S.⁵

¹ Institut za histologiju i embriologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

² Institut za patologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

³ Institut za statistiku i informatiku, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

⁴ Institut za statistiku i informatiku, Medicinski fakultet Beograd

⁵ Dom zdravlja Zvečan

KORESPONDENT

LEONIDA VITKOVIĆ

Medicinski fakultet Univerziteta u
Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ leonidavitkovi@yahoo.com

SAŽETAK

Stopa incidence cervikalnog karcinoma u Srbiji je među najvišima u Evropi i iznosi 23,8 na 100000. Papanicolau test, dopunjen kolposkopijom i histologijom, osnovna je metoda sekundarne prevencije cervikalnog karcinoma. Cilj rada je bio ispitati histološko-citološku korelaciju i pouzdanost Papanicolau testa u detekciji cervikalnih lezija. Analizirani su cervikalni razmazi (Papanicolau test) kod 3868 žena. Suspektne nalaze imalo je 190 žena i kod njih je urađena cervikalna biopsija. Kod 77 žena detektovane su premaligne ili maligne promene na cerviksu. LSIL (CIN1) je imalo 43(22,6%), HSIL(CIN2/3) 25(13,2%), a planocelularni karcinom 9 (4,7%) žena. Između histološkog i citološkog nalaza ispitanica postoji statistički značajna pozitivna povezanost (Spearman $r=0,829$, $p<0,001$). Najviše ocene dijagnostičkih performansi Papanicolau testa u diskriminaciji LSIL-a(CIN1), HSIL-a(CIN2/3) i planocelularnog karcinoma od cervicitisa su za citološki nalaz ASCH (PA IIIa) ($Sp=90,6\%$, a $Sn=100\%$ za Ca planocellulare, $Sn=96\%$ za HSIL i $Sn=86\%$ za LSIL). U diskriminaciji HSIL-a od LSIL-a najbolja diskriminativnost postiže se za nalaz LSIL (PAIIIb) Papanicolau testa ($Sn=72,0\%$, $Sp=67,4\%$), a u diskriminaciji Ca planocellulare od LSIL najbolja diskriminativnost postiže se za nalaz HSIL (PA IIIb/IV) Papanicolau testa ($Sn=77,8\%$, $Sp=97,7\%$). Na osnovu naših rezultata možemo zaključiti da postoji pozitivna histološko-citološka korelacija nalaza i da je Papanicolau test pouzdaniji u detekciji težih premalighnih promena. Citološke dijagnoze ASCH (PAIIIa) i LSIL (PAIIIb) mogu pouzdano ukazati na postojanje premalighnih cervikalnih lezija kod žena, pa pacijentkinje sa tim nalazima treba češće kontrolisati i lečiti.

Ključne reči: cerviks, Papanicolau test, LSIL, HSIL, Ca planocellulare

UVOD

Karcinom grlića materice treći je po učestalosti i po smrtnosti (iza karcinoma dojke i pluća) maligni tumor kod žena. Svake godine dijagnostikuje se oko 500000 novih slučajeva, a oko 250000 žena izgubi život [1]. Najniža stopa incidence u Evropi je u Finskoj 4,3 na 100000 [2]. Stopa incidence u Srbiji je među najvišima u Evropi i iznosi 23,8 na 100000. U preko 99% slučajeva pojavi karcinoma grlića materice predhodi perzistentna infekcija cervikalnog epitela visokorizičnim tipovima humanih papiloma virusa (HPV) [3,4]. To je prvi tip karcinoma kod ljudi gde je dokazan virus kao etiološki faktor. Papilomavirusi pripadaju porodici Papillomaviridae [5]. To su DNA virusi [6,7,8]. Na osnovu epidemioloških, molekularnobioloških istraživanja i kliničkih zapažanja o povezanosti HPV infekcije, razvoja cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN) i karcinoma cerviksa [9], IARC (International Agency for Research on Cancer) je 2003. godine

predložio podelu prema onkogenom potencijalu HPV virusa [10]. Prema ovoj podeli u tipove niskog rizika spadaju tipovi HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 i SR6108; u tipove visokog rizika spadaju HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 i 82; a tipovi 26, 53 i 66 za sada se smatraju tipovima verovatno visokog rizika [9,10,11,12]. Ova kategorizacija nije definitivna [10]. Mehanizam kojim visoko-onkogeni HPV virusi utiču na početak neoplastičnih promena i njihovu progresiju uključuje aktivnost dva virusna onkoproteina, E6 i E7, koji utiču na ćelijske, tumor supresivne proteine, p53 i retinoblastoma protein (Rb) (6). Sama infekcija HPV-om nije dovoljna da dovede do maligne alteracije, već u nastanku tumora ulogu imaju različiti genetski i/ili epigenetski faktori [1,13,14,15,16,17]. Ti dodatni faktori (kofaktori) cervikalne tumorogeneze mogu se podeliti u infektivne - kao što je koinfekcija Chlamyidiom trachomatis ili herpes simplex virusom i neinfektivne - pušenje cigareta, nutrijenti, genetski faktori, hormonski kontra-

ceptivi, paritet, seksualno ponašanje, rano stupanje u polne odnose, učestalost odnosa i broj partnera [18].

Povezivanje etiologije i patogeneze premalignih i malignih promena na grliću materice sa humanim papiloma virusima dovodi do nove histološke klasifikacije od strane Američkog nacionalnog instituta za kancer u Bethesda 1988 [19]. Premaligne i maligne promene na grliću materice obuhvaćene su novim nazivom skvamozna intraepitelna lezija (eng. squamous intraepithelial lesion - SIL) i podeljene su u dve grupe [19]:

1) skvamozne intraepitelne lezije niskog stepena (eng. low-grade squamous intraepithelial lesion - LSIL), gde spadaju cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN1) i ravni kondilomi (HPV indukovane lezije);

2) skvamozne intraepitelne lezije visokog stepena (eng. high-grade squamous intraepithelial lesion - HSIL), gde spadaju cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN2 i CIN3 - sa ili bez karakteristika HPV lezija).

Morfološki kriterijumi na osnovu kojih se dijagnostikuje i stepenuje SIL su: diferencijacija, odnosno sazrevanje ili stratifikacija epitela, jedarna atipija i mitotska aktivnost ćelije [20]. Molekularnobiološkim ispitivanjima je dokazano da se LSIL razlikuje od HSIL po tipu ploidijske [21]. LSIL ima diploidni ili poliploidni sadržaj DNA, zbog čega je češća spontana regresija [20,22,23]. HSIL karakteriše aneuploidija [21,22]. Aneuploidija je pokazatelj malignog potencijala, te aneuploidne SIL predstavljaju prave prekursorne kancera grlića materice [20,21,22,23].

Kod perzistentne infekcije HPV-om od pojave početnih, blagih i umerenih premalignih promena niskog stepena tipa LSIL i visokog stepena tipa HSIL do pojave karcinoma cerviksa prođe od 9 do 15 godina. S obzirom na sporu progresiju bolesti, smatra se da je moguće na vreme uočiti promene koje mogu dovesti do karcinoma cerviksa i sprečiti njegov nastanak. To se postiže merama sekundarne prevencije: citološkom dijagnostikom - Papanicolau testom, kolposkopijom i HPV tipizacijom. Primarna prevencija podrazumeva vakcinaciju koja se danas sprovodi u većem broju razvijenih zemalja sveta.

Uvođenje Papanicolau testa kao cervikalnog skrininga, pedesetih godina prošlog veka, smanjilo je incidencu i mortalitet od karcinoma grlića materice za oko 60% [24,25]. Ovaj test se smatra jednim od najefektniji do danas poznatih testova, jeftin je i primenljiv za široku populaciju, pa je zato i uveden u redovan ginekološki pregled. Eksfolijativna citologija, kao osnova Papanicolau testa, je dijagnostička metoda kojom se analiziraju deskvamisane ćelije sa grlića materice i iz cervikalnog kanala, koje odražavaju promene na odgovarajućim tkivima [26]. Na postojanje skvamozne intraepitelne lezije (SIL-a) ukazuje postojanje diskariotičnih ćelija u cervikalnom razmazu [21]. Iako ne postoje jasni parametri koji pokazuju stepen diskarioze [27], ipak u njegovoj proceni najveći značaj imaju veličina jedra i raspored hromatina u odnosu na količinu citoplazme [26,27]. Sa težinom lezije raste broj diskariotičnih ćelija i ćelijske abnormalnosti postaju izraženije (uvećanje jedra, hiperhromazija, nepravilno zadebljanje nuklearne membrane, pojave nukleolusa i mitoze) [27]. Nalaz vretenastih ćelija, ćelija oblika punoglavca, ekstremni porast odnosa jedro-citoplazma, anizocitoza, izražena hiperhromazija ukazuju na pojavu težih lezija i karcinoma [26,27]. Na infekciju humanim papiloma virusima ukazuje pojava koilocita [26,28]. Koilocitoza obuhvata niz morfoloških promena epitelnih ćelija koje se odlikuju kombinacijom nukleusne atipije i citoplazmatske kavi-

tacije [29]. Vakuolizacija citoplazme, bez atipije jedra, nije specifična lezija i nastaje i u normalnom epitelu kao posledica povećane količine glikogena, atrofije ili infekcija druge prirode [1,26,27].

Prema stepenu promena epitelnih ćelija grlića materice razlikuje se pet stepena u klasifikaciji po Papanicolau. I pored velikog značaja Papanicolau klasifikacije postoje neki nedostaci: nedovoljno je precizna kod definisanja treće grupe zbog postojanja diskariotičnih ćelija različitog stepena, ne odražava aktuelno shvatanje patogeneze i nema ekvivalente u dijagnostičkoj histopatološkoj terminologiji [26]. U Papanicolau grupama nema mogućnosti dijagnoze nekancerskih entiteta [26].

Bethesda klasifikacija nastala je 1988. godine kao rezultat potrebe za uvođenjem jedinstvene terminologije koja reflektuje trenutno shvatanje patogeneze cervikovaginalnih lezija i olakšava citohistološku korelaciju [19]. Bethesda klasifikacija je dva puta izmenjena, 1991. i 2001. godine [30]. U Bethesda citološkoj klasifikaciji premaligne promene su podeljene u dve grupe: skvamozne intraepitelne lezije niskog stepena (eng. low-grade squamous intraepithelial lesion - LSIL) i skvamozne intraepitelne lezije visokog stepena (eng. high-grade squamous intraepithelial lesion - HSIL) [31]. Epitelne ćelije koje se razlikuju od normalnih ćelija, ali ne pokazuju diskariozu uključene su u posebnu grupu atipičnih skvamoznih ćelija neodređenog značaja (eng. atypical squamous cells of undetermined significance - ASC-US). Godine 2001. Bethesda klasifikaciji dodata je nova kategorija atipičnih skvamoznih ćelija kod kojih se ne može isključiti HSIL (eng. atypical squamous cells cannot exclude HSIL - ASC-H) [32]. U Bethesda klasifikaciji abnormalnosti žlezdanah ćelija podeljene su u sledeće grupe: atipične žlezdane ćelije neodređenog značaja (atypical glandular cells undermined significance - AGUS), diskarioza žlezdanah ćelija teškog stepena (adenocarcinoma in situ - AIS), maligne žlezdane ćelije (adenocarcinoma) [30]. Termin "atipija" u Bethesda klasifikaciji koristi se za nalaze neodređenog značaja, a ne za promene koje se mogu definisati kao inflamatorne, preneoplastičke i neoplastičke [30].

Uporedni sistem citološke klasifikacije

Papanicolau sistem	Bethesda sistem
Neadekvatan uzorak	Nezadovoljavajući nalaz
I Normalan nalaz	Normalan nalaz
	NHIL
II Inflamacija, benigne reaktivne i reparativne promene	Inflamacija, reaktivne i reparativne promene i druga benigna stanja
III a Atipične ćelije neodređenog značaja	ASC-US (u prilog reaktivnim promenama)
skvamozne glandularne	ASC-H (u prilog displaziji)
	AGUS
III b Diskarioza lakog stepena	L-SIL (CIN 1)
Diskarioza srednjeg stepena	H-SIL (CIN 2)
	ACG
IV Diskarioza teškog stepena	H-SIL (CIN 3)
	AIS
V Maligne ćelije	Invazivni karcinom

Specifičnost Papanicolau testa je zadovoljavajuća i iznosi 91,0-99,0%, ali je osetljivost ipak neadekvatna i iznosi 32,0-78,0% [33], tako da Papanicolau test ima ograničenja. To je zato što Papanicolau test može imati nekoliko potencijalnih grešaka koje se odnose na: gine-

kologa koji uzima uzorak i područije cerviksa s kojeg se uzima uzorak, tehniku uzimanja i obrade uzorka i interpretaciju nalaza od strane citologa. U nastojanju da se redukuju te potencijalne greške i povisi ukupna osetljivost testa, posljednjih godina je razvijeno više novih tehnika koje se predlažu kao dopunske i/ili metode zamene za Papanicolau test. To su liquid based cytology (LBC) s novim načinom tehničke pripreme uzorka, kompjuterizovana citološka analiza, HPV DNK tipizacija [34,35] i molekularni markeri (P16INK4a, Ki67, PCNA, Mcm5, Cdc6) [1,7].

Budući da kod nas spomenute nove metode još nisu dostupne Papanicolau test dopunjen kolposkopijom i histologijom i dalje ostaje osnovna metoda sekundarne prevencije raka grlića materice.

CILJ RADA

Osnovni cilj ovog rada je korelacije citoloških (Papanicolau test) i histoloških nalaza i određivanje pouzdanosti Papanicolau testa u otkrivanju premalighnih i malignih promena na grliću materice kod ispitanica.

MATERIJAL I METODE

Analizirani su cervikalni razmazi (Papanicolau test) 3868 žena koje su u periodu 2013. i 2014. godine pregledane na Ginekološko-akušerskoj klinici KBC Priština - Gračanica, na Odeljenju za ginekologiju ZC Kosovska Mitrovica, Domu zdravlja Zvečan i Zavodu za zdravstvenu zaštitu studenata Kosovska Mitrovica. Kod svih žena urađena je kolposkopijska grlića, vagine i vulve. U toku kolposkopije brisevima su uzimani razmazi sa ektocerviksa i endocerviksa za citološku analizu (Papanicolau test). Kod 190 žena sa citološkim i/ili kolposopskim nalazom sa sumnjom na premaligne ili maligne promene urađena je biopsija grlića materice. Cervikalne biosije i cervikalni razmazi (Papanicolau test) obrađivani su i analizirani na Institutu za patologiju i na Institutu za histologiju sa embriologijom Medicinskog fakulteta u Prištini sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici.

Cervikalni razmazi su nakon fiksiranja u 95% alkoholu bojeni po metodi Papanicolau, a zatim analizirani svetlosnim mikroskopom i interpretirani po Bethesda sistemu. U grupu urednih citoloških razmaza (NHIL) svrstani su i nalazi inflamacija i benigne reaktivne i reparativne promene (BRR).

Biopsijski materijal fiksiran je u 4-10% formalinu. Nakon kalupljenja u parafinu, parafinski blokovi su sečeni u serijskim presecima na rotacionom mikroskopu i bojeni rutinskom tehnikom hematoxylin eosinom (HE). Preparati su analizirani pod svetlosnim mikroskopom a zatim interpretirani po Bethesda sistemu. Histološki nalaz cervikalne biopsije predstavljao je "zlatni standard" u analizi materijala.

Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode, metode za ispitivanje zavisnosti, i metode za ocenu dijagnostičkih performansi. Za ocenu povezanosti korišćena je Spearmanova korelacija ranga. Performanse dijagnostičkih testova ocenjene su izračunavanjem senzitivnosti, specifičnosti, pozitivnog i negativnog odnosa verodostojnosti i površine ispod ROC krive.

REZULTATI I DISKUSIJA

Analizirani su cervikalni razmazi (Papanicolau test) 3868 žena. Kod 190 (5,0%) žena zbog suspektnog citološkog i/ili kolposkopskog nalaza urađena je biopsija grlića materice (grafikon 1). Kod ostalih (95%) ispitanica citološki i kolposopski nalazi bili su uredni.

Grafikon 1. Učestalost biopsija kod ispitanica

Histološki nalazi cervikalnih biopsija kod ispitanica prikazani su u tabeli 1.

Tabela 1. Histološki nalazi ispitanica (n=190)

	Učestalost	%
Cervicitis chronica	113	59.5
LSIL (CIN1)	43	22.6
HSIL (CIN2/3)	25	13.2
Ca planocell.	9	4.7
Ukupno	190	100,0

Premaligne i maligne promene na grliću materice dijagnostikovane su kod 77 ispitanica. Blaže premaligne promene tipa LSIL (CIN1) histološki su verifikovane kod 43 (22,6%) ispitanice, teže promene tipa HSIL (CIN2/3) kod 25 (13,2%) ispitanica, a planocelularni karcinom kod 9 (4,7%) ispitanice. Cervicitis chronica histološki je verifikovan kod 113 (59,5%) ispitanica. LSIL (CIN1) histološke promene prikazane su na slici 1, a HSIL (CIN2/3) na slici 2.

Sika. 1. LSIL.(CIN 1) (Biopsija br 100/13), HE, 200X

Tabela 2. Starosna dob ispitanica sa premalignim i malignim cervikalnim lezijama

Godina	LSIL			HSIL			Ca		
	Xbar±SD	Min.	Max	Xbar±SD	Min.	Max	Xbar±SD	Min.	Max
2013	44.04±12.73	18	66	45±9.98	28	63	51±11.83	42	68
2014	38.2±7.84	27	51	45.33±9.53	31	59	58.5±15.2	36	69
Ceo uzorak	42.46±11.8	18	66	45.14±9.55	28	63	54.75±13.23	36	69

Tabela 4. Histološki i citološki nalazi ispitanica (n=190)

Histološki nalaz		Citološki nalaz (Papanicolau test)					Ukupno
		NHIL (PAII)	ASCUS	ASC-H (IIIa)	L-SIL (IIIb)	HSIL Ca	
Cervicitis	Broj	49	58	6	0	0	113
	%	43.4	51.3	5.3	0.0	0.0	100.0
LSIL(CIN1)	Broj	0	6	23	13	1	43
	%	0.0	14.0	53.5	30.2	2.3	100.0
HSIL(CIN2/3)	Broj	0	1	6	11	7	25
	%	0.0	4.0	24.0	44.0	28.0	100.0
Ca.planocell.	Broj	0	0	1	1	7	9
	%	0.0	0.0	11.1	11.1	77.8	100.0
Ukupno	Broj	49	65	36	25	15	190
	%	25.8	34.2	18.9	13.2	7.9	100.0

Spearman $r=0,829$, $p<0,001$

Slika 2. HSIL (Biopsija br.264/14), HE, 200X

Starosna dob ispitanica sa premalignim i malignim cervikalnim lezijama prikazana je u tabeli 2.

Prosečna starost ispitanica sa premalignim i malignim promenama na grliću materice bila je 47,5 godina; najmlađa ispitanica imala je 18, a najstarija 69 godina. Prosečna starost ispitanica sa blažim premalignim promenama tipa LSIL bila je 42,5 godina; najmlađa je imala 18, a najstarija 66 godina. Prosečna starost ispitanica sa težim premalignim promenama tipa HSIL bila je 45,1 godinu; najmlađa je imala 28, a najstarija 63 godine. Prosečna starost ispitanica sa karcinomom grlića materice bila je 54,8 godina, najmlađa je imala 36, a najstarija 69 godina.

Citološki nalazi ispitanica kod kojih je urađena cervikalna biopsija prikazani su u tabeli 3.

Tabela 3. Citološki nalazi ispitanica (Papanicolau test) (n=190)

	Učestalost	%
NHIL/inflam/BRR (PAII)	49	25.8
ASC-US	65	34.2
ASC-H (IIIa)	36	18.9
L SIL (IIIb)	25	13.2
H SIL (IIIb/IV)/Ca	15	7.9
Ukupno	190	100.0

Najčešći citološki nalaz u grupi žena sa sumnjom na premaligne i maligne cervikalne promene bio je ASCUS i dijagnostikovao je kod 65 (34,2%) ispitanica. Inflamacija i/ili benigna reaktivna i reparativna promena (PA II) dijagnostikovana je kod 49 (25,8%) ispitanica. ASC-H (PA IIIa) kod 36 (18,9%), LSIL (PA IIIb) kod 25 (13,2%), a HSIL (PA IIIb/IV)/Ca kod 15 (7,9%) ispitanica.

Histološki i citološki nalazi ispitanica prikazani su u tabeli 4.

Između histološkog i citološkog nalaza ispitanica postoji statistički značajna pozitivna povezanost (Spearman $r=0,829$, $p<0,001$).

Kod 113 ispitanica sa histološki dijagnostikovanim cervicitisom, najčešći citološki nalaz bio je ASCUS (sl. 4); dijagnostikovao je kod 58 (51,3%) ispitanica. NHIL (PAII) imalo je 49 (43,4%) ispitanica (sl. 3), a ASC-H (PA IIIa) 6 (5,3%) ispitanica.

Od 43 ispitanice sa histološki verifikovanim LSIL-om (CIN1) na grliću materice najčešći citološki nalaz bio je ASCH (sl.5) koji je dijagnostikovao kod 23 (53,5%) žene, zatim citološki nalaz LSIL (sl.6) kod 13 (30,2%), pa ASCUS kod 6 (14,0%), a samo je jedna ispitanica imala citološki nalaz HSIL. U ovoj grupi žena ni jedna ispitanica nije imala citološki nalaz NHIL (PA II).

Slika 3. NHIL(PAII) Inflamacija. (Cervikalni razmaz br. 140/14), PA, 200X

Slika 4. ASCUS. (Cervikalni razmaz br. 970/14), PA, 400X

Od 25 ispitanica sa histološki dijagnostikovanim HSIL (CIN2/3) promenama na grliću materice citološki nalaz LSIL dijagnostikovao je kod 11 (44,0%) ispitanica, HSIL/Ca kod 7 (28,0%), ASCH kod 6 (24,0%), a ASCUS samo kod jedne (4,0%) ispitanice.

Slika 5. ASCH (PAIIIa) Nekoliko diskariotičnih ćelija (strelica). (Cervikalni razmaz br. 874/14), PA, 200X

Slika 6. LSIL (PAIIb) Nekoliko diskariotičnih ćelija (Cervikalni razmaz br. 632/14), PA, 400X

Od 9 ispitanica sa histološki dijagnostikovanim karcinomom 7 (77,8%) je imalo citološki nalaz HSIL/Ca, jedna ASCH, a jedna LSIL. Histološki nalaz karcinoma planocellulare prikazan je na slici 7 a citološki nalaz HSIL na slici 8.

Slika 7. Carcinoma planocellulare, Invazija u cervikalnu stromu. (strelica). (Biopsija br. 396/14), HE, 200X

Slika 8. HSIL. Diskariotične ćelije sa uvećanim, hiperhromatičnim jedrima. (Cervikalni razmaz. 71/13), PAPA, 400X

DIJAGNOSTIČKE PERFORMANCE PAPANICOLAU TESTA

Dijagnostičke performance Papanicolaou testa prikazane su u tabelama 5, 6, 7, 8, 9.

Najbolja diskriminativnost postiže se za citološki nalaz HSIL / Ca Papanicolaou testa ($Sn=77.8\%$, $Sp=97.7\%$).

Stopa lažno negativnih nalaza kod histološkog nalaza LSIL (CIN1) i citološkog nalaza ASCH (PAIIIa) (tabela 5) bila je 14% ($100-86=14$), a stopa lažno pozitivnih nalaza 9,4% ($100-90,6=9,4$).

Stopa lažno negativnih nalaza kod histološkog nalaza HSIL (CIN2/3) i citološkog nalaza ASCH (PAIIIa) (tabela 6) bila je 4% ($100-96=4$), a stopa lažno pozitivnih nalaza 9,4% ($100-90,6=9,4$).

Stopa lažno negativnih nalaza kod histološkog nalaza karcinoma planocellulare i citološkog nalaza ASCH (PAIIIa) (tabela 7) bila je 0% ($100-100=0$), a stopa lažno pozitivnih nalaza 9,4% ($100-90,6=9,4$).

Tabela 5. Dijagnostičke performanse Papanicolau testa za diskriminaciju LSIL u odnosu na cervicitis (L)

Kriterijum	Senzitivnost	95% CI	Specifičnost	95% CI
ASCUS	100.0	91.8 - 100.0	0.0	0.0 - 5.6
ASCH (PAIIa)	86.0	72.1 - 94.7	90.6	80.7 - 96.5
LSIL (PAIIb)	32.6	19.1 - 48.5	100.0	94.4 - 100.0
HSIL / Ca	0.0	0.0 - 8.2	100.0	94.4 - 100.0
Površina ispod ROC krive = 0.899 (95%CI 0.825 - 0.949)				

Tabela 6. Dijagnostičke performanse Papanicolau testa za diskriminaciju HSIL u odnosu na cervicitis (H)

Kriterijum	Senzitivnost	95% CI	Specifičnost	95% CI
ASCUS	100.0	86.3 - 100.0	0.0	0.0 - 5.6
ASCH (PAIIa)	96.0	79.6 - 99.9	90.6	80.7 - 96.5
LSIL (PAIIb)	72.0	50.6 - 87.9	100.0	94.4 - 100.0
HSIL / Ca	0.0	0.0 - 13.7	100.0	94.4 - 100.0
Površina ispod ROC krive = 0.967 (95%CI 0.905 - 0.993)				

Tabela 7. Dijagnostičke performanse Papanicolau testa za diskriminaciju Carcinoma planocellulare u odnosu na cervicitis (Carcinoma planocellulare)

Kriterijum	Senzitivnost	95% CI	Specifičnost	95% CI
ASCUS	100.0	66.4 - 100.0	0.0	0.0 - 5.6
ASCH (PAIIa)	100.0	66.4 - 100.0	90.6	80.7 - 96.5
LSIL (PAIIb)	88.9	51.8 - 99.7	100.0	94.4 - 100.0
HSIL / Ca	0.0	0.0 - 33.6	100.0	94.4 - 100.0
Površina ispod ROC krive = 0.995 (95%CI 0.941 - 1.000)				

Tabela 8. Dijagnostičke performanse Papanicolau testa za diskriminaciju HSIL u odnosu na LSIL (H)

Kriterijum	Senzitivnost	95% CI	Specifičnost	95% CI
ASCUS	100.0	86.3 - 100.0	0.0	0.0 - 8.2
ASCH (PAIIa)	96.0	79.6 - 99.9	14.0	5.3 - 27.9
LSIL (PAIIb)	72.0	50.6 - 87.9	67.4	51.5 - 80.9
HSIL / Ca	28.0	12.1 - 49.4	97.7	87.7 - 99.9
Površina ispod ROC krive = 0.740 (95%CI 0.620 - 0.839)				

Tabela 9. Dijagnostičke performanse Papanicolau testa za diskriminaciju Carcinoma planocellulare u odnosu na LSIL (Carcinoma planocellulare)

Kriterijum	Senzitivnost	95% CI	Specifičnost	95% CI
ASCUS	100.0	66.4 - 100.0	0.0	0.0 - 8.2
ASCH (PAIIa)	100.0	66.4 - 100.0	14.0	5.3 - 27.9
LSIL (PAIIb)	88.9	51.8 - 99.7	67.4	51.5 - 80.9
HSIL / Ca	77.8	40.0 - 97.2	97.7	87.7 - 99.9
Površina ispod ROC krive = 0.906 (95%CI 0.792 - 0.969)				

DISKUSIJA

U populaciji polno zrelih žena registruje se visoka prevalenca HPV infekcije, a relativno nizak nivo ekspresije cervikalnog karcinoma. [13,14,15,16,17]. Epidemiološke studije su potvrdile da se 40% do 75% seksualno aktivnih žena tokom života inficira HPV-om [13,36]. U 90% slučajeva tokom 12-36 meseci dolazi do spontane regresije HPV infekcije [36,37]. U oko 10% slučajeva infekcija perzistira, pri čemu se cervikalni karcinom razvija kod manje od 1% inficiranih žena (38,39). U našem istraživanju samo je kod 9 od 3868 (0,2%) ispitanica histološki verifikovan cervikalni karcinom.

Od karcinoma grlića materice najčešće oboljevaju žene između 45 i 55. godine života. U našem radu prosečna starost ispitanica sa karcinomom grlića materice iznosila je 55 godina života. Danas je zabrinjavajući podatak da je čak 37% obolelih žena mlađe od 35 godina života [40]. Najmlađa ispitanica kod koje je dijagnostikovana invazivni karcinom cerviksa u našem istraživanju imala je 36 godina, najmlađa žena sa prema-

lignim promenama tipa LSIL (CIN1) imala je samo 18, a HSIL (CIN2/3) 28 godina života.

Uvođenje Papanicolau citološkog skrining testa za karcinom grlića materice i premaligne lezije smanjilo je incidencu i mortalitet za oko 60% (24;41). Citološka dijagnoza tj. stepen diskarioze trebalo bi da odgovara histološkoj dijagnozi tj. stepenu displazije [42]. Histopatološka dijagnoza predstavlja zlatni standard koji usmerava dalja ispitivanja i lečenje. U našem istraživanju pronašli smo značajnu pozitivnu korelaciju između histološkog i citološkog nalaza, odnosno porast težine histološke lezije pratio je teži citološki nalaz (Spearman $r = 0,829$, $p < 0,001$). Naši rezultati su u skladu sa rezultatima drugih autora [1,41,43].

Iako posredno zavisi od kvaliteta uzimanja i obrade uzorka citološka dijagnoza je ipak rezultat subjektivne procene i interpretacije nalaza od strane citologa [40]. Zato postoji određen stepen lažno pozitivnih (10-30%) i lažno negativnih (15-50%) rezultata [1,3,44]. U našem istraživanju lažno negativne i lažno pozitivne rezultate ocenili smo za citološki nalaz ASCH (PA IIIa) u diskriminaciji LSIL (CIN1), HSIL (CIN2/3) i planocelularnog karcinoma od cervicitisa. Lažno negativnih nalaza bilo je 14%, a lažno pozitivnih 9,4% kod ispitanica sa LSIL (CIN1).

Manji procenat lažno negativnih rezultata (4,0%) bio je kod težih premalignih promena tipa HSIL (CIN2/3), a kod ispitanica sa karcinomom nije bilo lažno negativnih nalaza. Procenat lažno pozitivnih nalaza kod ispitanica sa HSIL (CIN2/3) i karcinomom bio je isti (9,4%). Kao što smo napomenuli u citološkoj analizi ne postoje jasni parametri koji pokazuju stepen diskarioze, već je to impresija citologa. Epitelne ćelije u mnogim procesima kao što su zapaljenje, regeneracija, metaplazija i atrofija mogu biti slične diskariotičnim ćelijama, pa broj lažno pozitivnih nalaza može biti veći [26].

Pouzdanost testa ocenjuje se dijagnostičkim performansama u koje spadaju i senzitivnost i specifičnost. Senzitivnost je sposobnost testa da identifikuje one koji stvarno imaju bolest. Za cervikalnu citologiju (Papanicolaou test) senzitivnost znači proporciju pozitivnih citoloških nalaza u grupi žena sa premalignim i malignim cervikalnim lezijama. Obrnuto je proporcionalna lažno negativnim nalazima. Prema podacima iz literature, senzitivnost zavisi od dijagnostičkog raspona koji se ocenjuje [40,45]. Najčešće se ocenjuju jedna ili dve dijagnostičke grupe (CIN ukupno, CIN1/CIN2 zajedno, CIN2/CIN3 zajedno, LSIL/HSIL, CIN/invazivni karcinom). Što je veći broj histoloških dijagnoza koje se citološki moraju prepoznati, ukupna senzitivnost Papanicolaou testa je niža. Zbog toga smo u našem radu ocenili dijagnostičke performanse Papanicolaou testa posebno za svaku citološku i histološku dijagnozu. Prema podacima iz literature senzitivnost se kreće u granicama od 17,3% do 86,9% [1,18,33]. U našem istraživanju senzitivnost je bila viša za neke citološke dijagnoze u odnosu na podatke iz literature. Najviša senzitivnost od 100% ocenjena je pri diskriminaciji Ca planocellulare od cervicitisa za citološku dijagnozu ASCH (PAIIIIa). Takođe, visoka senzitivnost od 96% ocenjena je i za diskriminaciju HSIL od cervicitisa za istu citološku dijagnozu ASCH (PAIIIIa). Viša senzitivnost Papanicolaou testa, u odnosu na podatke iz literature, može se objasniti preciznom procenom citologa u selekciji stvarno obolelih žena [1] i manjim brojem histoloških dijagnoza koje se citološki moraju prepoznati. Za diskriminaciju LSIL (CIN 1) od cervicitisa senzitivnost je iznosila 86% za citološki nalaz ASCH (PAIIIIa) i u skladu je sa podacima iz literature, kao i vrednosti za senzitivnost u diskriminaciji HSIL (CIN2/3) i Ca planocellulare od LSIL (CIN1) koje su bile u rasponu od 72 do 77,8% za citološki nalaz LSIL (PA IIIB) i HSIL (PAIIIB/IV)/Ca.

Specifičnost (Sp) je sposobnost testa da isključi postojanje bolesti. Za cervikalnu citologiju, znači proporciju negativnih citoloških nalaza u grupi žena bez premaligne ili maligne lezije cerviksa. Obrnuto je proporcionalna broju lažno pozitivnih nalaza. U našem istraživanju ocenili smo visoku specifičnost Papanicolaou testa od 90,6% kod diskriminacije LSIL-a(CIN1), HSIL-a (CIN2/3) i planocelularnog karcinoma od cervicitisa za citološki nalaz ASCH(PAIIIIa), i specifičnost od 100% u diskriminaciji LSIL(CIN1), HSIL(CIN2/3) i planocelularnog karcinoma od cervicitisa za citološki nalaz LSIL(PAIIIB). Visoka specifičnost Papanicolaou testa od 72% do 99,4% ocenjena je i kod drugih autora [18,33].

Specifičnost Papanicolaou testa je zadovoljavajuća, nezavisno od težine lezije, a senzitivnost Papanicolaou testa zavisi od težine lezije i viša je kod težih cervikalnih lezija, pa je tačnost Papanicolaou testa bila veća kod ispitanica sa težim cervikalnim lezijama tipa HSIL (CIN 2/3) i

planocelularni karcinom, što je u skladu sa nalazima drugih autora [42,43,44].

Najveće dileme u citološkoj analizi epitelnih ćelija cervikalnih razmaza Papanicolaou testa predstavljaju interpretacije citoloških nalaza ASCUS, ASCH (PA IIIa) i LSIL (PA IIIB), [46,47]. U našem istraživanju od 65 ispitanica sa citološkim nalazom ASCUS njih 58 je imalo cervicitis, a 7 premaligne promene (6 LSIL i jedna HSIL), pa zbog toga smatramo da pacijentkinje sa citološkim nalazom ASCUS treba češće kontrolisati. Međutim, od 36 ispitanica sa citološkim nalazom ASCH (PA IIIa) čak je 30 imalo premaligne ili maligne promene na grliću materice; kod 23 histološki je verifikovan LSIL (CIN1), kod 6 HSIL (CIN2/3) i kod jedne karcinom. Ovaj citološki nalaz ocenjen je najvišim dijagnostičkim performansama u diskriminaciji LSIL (CIN1), HSIL (CIN2/3) i Ca planocellulare u odnosu na cervicitis (Sn od 86 do 100%, a Sp 90,6%). Visokim dijagnostičkim performansama ocenjen je i citološki nalaz LSIL (PA IIIB) u diskriminaciji HSIL i Ca planocellulare u odnosu na cervicitis (Sp 100%; a Sn 72% za HSIL i Sp 100%, Sn 88,9% za Ca planocellulare). Od 25 ispitanica sa citološkim nalazom LSIL (PA IIIB) sve su imale cervikalne lezije: kod 13 je histološki verifikovan LSIL(CIN1), kod 11 HSIL(CIN2/3) i kod jedne karcinom. Ovaj citološki nalaz ocenjen je najvišim dijagnostičkim performansama u diskriminaciji HSIL-a (CIN2/3) od LSIL-a (CIN1) (Sn 72% i Sp 67,4%). Ocenom dijagnostičkih performansi citološke dijagnoze ASCH (PA IIIa) i LSIL (PA IIIB) pouzdano su ukazivale na postojanje cervikalnih lezija. Na osnovu naših rezultata koji su u skladu sa podacima iz literature [46,47] smatramo da žene sa citološkom dijagnozom ASCH (PA IIIa) i LSIL (PA IIIB) treba češće kontrolisati i lečiti.

ZAKLJUČAK

Postoji značajna pozitivna korelacija između citoloških i histoloških nalaza u otkrivanju premalignih i malignih promena na grliću materice. Papanicolaou test je pouzdan u detekciji cervikalnih lezija, naročito u detekciji težih cervikalnih lezija tipa HSIL (CIN2/3) i planocelularni karcinom. Specifičnost Papanicolaou testa je zadovoljavajuća i ne zavisi od težine cervikalne lezije, a senzitivnost testa se povećava sa težinom cervikalne lezije. Senzitivnost testa je takođe veća ukoliko je manji broj histoloških dijagnoza koje se citološki moraju prepoznati. Citološke dijagnoze ASCH (PAIIIIa) i LSIL (PAIIIB) mogu pouzdano ukazati na postojanje premalignih cervikalnih lezija kod žena, pa pacijentkinje sa tim nalazima treba češće kontrolisati i lečiti.

LITERATURA

1. Vitković L (2011). Značaj molekularnih markera u histološkoj i citološkoj analizi epitela grlića materice. Doktorska disertacija. Priština, Kosovska Mitrovica.
2. Žuža-Jurica S, Dabo J, Utješinović-Gudelj V, Oluić-Kabalin G, Mozetić V (2009). Humani papiloma virus: prevencija, cijepljenje, liječenje. *Medicina* 45(1):49-55.
3. Parkin DM, Bray F (2006). Chapter 2: the burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 24(3):11-25.
4. Doorbar J (2006). Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci* 110: 525-541
5. De Villiers E-M, Fauquet C, Brocer TR, Bernard H-U, zur Hausen H (2004). Classification of papillomaviruses. *Virology* 324:17-27.
6. Subramanya D, Grivas PD. HPV and cervical cancer: up-dates on an established relationship. *Postgrad Med* 2008;120:7-13.
7. Vitković L, Mitić B.N, Piperski V, Trajković G, Anđelković Z, Vukićević D, Stević S (2011). Ekspresija proteina p16INK4a u normalnom i displastično promijenom epitelu grlića materice. *Naučni časopis Medicinskog fakulteta i Društva lekara Kosova i Metohije SLD-Praxis medica*; 39(3-4):13-17
8. Gharizadeh B, Calantari M, Garsia CA, Johanson B, Nyren P (2001). Typing of human papillomavirus by pyrosequencing. *Lab Invest* 81: 673-679.
9. Lacey CJ (1992). Assessment of exposure to sexually transmitted agents other than human papillomavirus. In: Munoz N, Bosch FX, Shah KV, Meheus A, eds: *The Epidemiology of Cervical Cancer and Human Papillomavirus* (IARC Scientific Publications No. 119), Lyon, pp. 93-105.
10. Halfon P, Trepo E, Antoniotti G, Bernot C, Cart-Lamy P, Khiri H et al. (2007). Prospective Evaluation of the Hybrid Capture 2 and AMPLICOR Human Papillomavirus (HPV) Test for detection of 13 High-Risk HPV Genotypes in Atypical Squamous cells of Uncertain Significance. *J Clin Microbiol* 45(2):313-316.
11. Reddout N, Christensen T, Bunell A, Jensen D, Jonson D, O'Malley S et al (2007). High risk HPV types 18 and 16 are potent modulators of oral squamous cell carcinoma phenotypes in vitro. *Infect Agent Cancer* 2:21-33.
12. Uusküla A, Kals M, Kosenkanus L, McNutt LA, De Hovitz J (2010). Population based type-specific, prevalence of high-risk human papillomavirus infection in Estonia. *Infectious Diseases* 10:63.
13. Ho GY, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P et al (1995). Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 87(18):1365-1371.
14. Franco E, Franco DE, Ferenczy A (2001). Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ* 164(7):1017-25.
15. Santos C, Munoz N, Klug S, Almonte M, Guerrero I, Alvarez M et al. (2001). HPV types and cofactors causing cervical cancer in Peru. *Br J Cancer* 85:966-971
16. Castellsague X, Munoz N (2003). Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis – Role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 31:20-28.
17. Wang SS, Hildesheim A (2003). Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monogr* 31:35-40.
18. IARC (2007). IARC Monographs on the evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 90. Human Papillomaviruses, Lyon.
19. Solomon D (1989). The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *Acta Cytol* 33:567-574.
20. Popović-Lazić J (2006a). Histološka slika cervikalnih intraepitelnih neoplazija. U: Stanimirović B (urednik) *Dijagnostika i liječenje oboljenja cerviksa, vagine i vulve. Kolposkopski atlas. Elit-Medica, Beograd*, 23-26.
21. zur Hausen H (2002). Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application. *Nature* 2:342-350.
22. von Knebel Doeberitz M (2002) New markers for cervical dysplasia to visualise the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections. *European Journal of Cancer*, 38:2229-2242.
23. IARC (2005). IARC Handbooks of Cancer Research Prevention. Vol. 10. Cervix Cancer Screening, Lyon.
24. Papanicolaou GN, Traut HF (1941) The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Arch Pathol Lab med* (1997)121:211-224.
25. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al (2000). Accuracy of the Papanicolaou Test in Screening for and Follow-up of Cervical Cytologic Abnormalities: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 132:810-819.
26. Pop Trajović Z (2006). Citološka slika cervikalnih intraepitelnih neoplazija. U: Stanimirović B (urednik) *Dijagnostika i liječenje oboljenja cerviksa, vagine i vulve. Kolposkopski atlas. Elit-Medica, Beograd*, 9-12.
27. Pavlović S (1980). Citologija ženskih genitalija. Prosveta, Niš
28. Liaw KL, Glass AG, Manos MM, Greer CE, Scott DR, Sherman M et al. (1999). Detection of human papillomavirus DNA in cytological normal women and subsequent cervical squamous intraepithelial lesions. *J Natl Cancer Inst* 91:954-960.
29. Panjković M, Ivković-Kapic T (2008). Etiology and pathogenesis of precancerous lesions and invasive cervical carcinoma *Med Pregl* 61 (7-8):364-368.

30. Solomon D, Davey D, Kurman R (2002). The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 287:2114-2119.
31. National Cancer Institute workshop (1989). The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis. *JAMA* 262: 931 - 934.
32. Gingrich PM (2004). Management and follow-up of abnormal Papanicolaou tests. *J Am Med Wom Associat* 59: 54 - 60.
33. Yuce K (2007). VIA in screening: does it have a role in Europe? 4th European congress for Colposcopy and Cervical Pathology; Program and abstract book 15-20.
34. Cheung AN, Szeto EF, Leung BS, Khoo US, Ng AW (2003). Liquid-based cytology and conventional cervical smears: a comparison study in an Asian screening population. *Cancer* 99:331-5.
35. Fremont-Smith M, Marino J, Griffin B, Spencer L, Bolick D (2004). Comparison of the SurePath Liquid-based Papanicolaou smear with the conventional Papanicolaou smear in a multisite direct-to-vial study. *Cancer* 102:269-79.
36. Moscicki AB (2005). Impact of HPV infection in adolescent populations. *J Adoles Health* 37:3-9.
37. Benton, EC, Arends, MJ (1996). Human papillomavirus in the immunosuppressed. In: Lacey C (ed). *Papillomavirus reviews: Current research on papillomaviruses*. Leeds University Press, pp. 271-279.
38. Ostor AG (1993). Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 12(2):186-192.
39. Tindle RW (1996). Human papillomavirus vaccines for cervical cancer. *Curr Opin Immunol* 8(5):643-650.
40. Stanimirović B, Atanacković J, Babić M, Berisavac M, Bošković V, Vujkov T i sar (2006). *Dijagnostika i lečenje oboljenja cerviksa, vagine i vulve*. Kolposkopski atlas. Elit-Medica, Beograd
41. Hakama M (2000). Cervical Screening in Developing Countries. *Obst Gynecol Communications* 2:21-23.
42. Bošković V (2006). Kolposkopsko-citološka korelacija. U: Stanimirović B (urednik) *Dijagnostika i lečenje oboljenja cerviksa, vagine i vulve*. Kolposkopski atlas. Elit-Medica, Beograd, 269-273.
43. Kesić V (2000). Kolposkopija i bolesti donjeg genitalnog sistema žene. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd.
44. Murphy N, Ring M, Killae AG, Uhlmann V, O'Donovan M, Mulcahy F, et al (2003). p16INK4A as a marker for cervical dyskariosis: CIN and cGIN in cervical biopsies and Thin PrepTM smears. *J Clin Pathol* 56:53-63.
45. Terzić B, Perišić Z, Milošević J, Sasić M, Velimirović M, Dzinić M. SIL and cytohistologic correlation with colposcopic findings. Book of Abstracts, 14th International Congress of Cytology, Amsterdam, 2001.
46. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, Klusmann JP, Lee JH, Wang D et al. (2004). Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int J Cancer* 108:766-772.
47. Yoshida T, Fukuda T, Sano T, Kanuma T, Owada N, Nakajima T (2004). Usefulness of Liquid-Based Cytology Specimens for the Immunocytochemical Study of p16 Expression and Human Papillomavirus Testing. *Cancer* 102:100-108.

ENGLISH

HISTOLOGICAL-CYTOLOGICAL REPORTS CORRELATION AND RELIABILITY OF PAPANICOLAU TEST FOR THE DETECTION OF MALIGNANT CHANGES IN THE CERVIX

Vitković L.¹, Mijović M.², Vukićević D.², Đerković B.², Mitić N.², Ilić A.³, Trajković G.⁴, Jakovljević S.⁵

¹ Institute of Histology and Embryology, Medical school, Pristina, Kosovska Mitrovica

² Institute of Pathology, Medical school, Pristina, Kosovska Mitrovica

³ Institute of Statistics and Informatics, Medical school, Pristina, Kosovska Mitrovica

⁴ Institute of Statistics and Informatics, Medical school, Belgrade

⁵ Health Centre, Zvečan

SUMMARY

The incidence rate of cervical cancer in Serbia is among the highest in Europe and is 23.8 in 100.000. Papanicolaou test, colposcopy and pathohistology report are the basic method of secondary prevention of cervical cancer. The aim of the study was to examine the correlation between histological-cytological findings and reliability of the Papanicolaou test in detection of cervical lesions. We analyzed cervical smears (Papanicolaou test) in 3868 women. Among them 190 women had suspect finding and because of that they were underwent to cervical biopsy. We detected premalignant or malignant changes of the cervix in 77 women. LSIL was found at 43 (22.6%), HSIL at 25 (13.2%) and carcinoma planocellulare at 9 (4.7%) women. There is a statistically significant positive correlation (Spearman=0.829; p<0,001) between histological and cytological findings of the respondents. Most estimates of diagnostic performance of Papanicolaou test in discrimination of LSIL, HSIL and carcinoma planocellulare in accordance with cervicitis are for cytological findings of ASCH (PA IIIa) (Sp=90.6% and Sn=100% for carcinoma planocellulare; Sn = 96% for HSIL and Sn=86% for LSIL). In discrimination HSIL from LSIL the best discrimination is achieved by finding LSIL (PA IIb) Papanicolaou test (Sn=72.0%, Sp=67.4%), and in discrimination carcinoma planocellulare from LSIL best discrimination is achieved by finding HSIL (PA IIIb/IV) Papanicolaou test (Sn=77.8%, Sp=97.7%). Based on our results we can conclude that there is a positive correlation between histological-cytological findings and that the Papanicolaou test more reliable in detecting severe premalignant lesions. Cytological diagnosis of ASCH (PA IIIa) and LSIL (PA IIb) can reliably indicate the presence of premalignant cervical lesions in women, and patients with these findings must be more controlled and treated.

Keywords: cervix, Papanicolaou test, LSIL, HSIL, carcinoma planocellulare.