

**СКРИНИНГ КАРЦИНОМА ГРЛИЋА МАТЕРИЦЕ
– ПРОШЛОСТ, САДАШЊОСТ И ПОГЛЕД У БУДУЋНОСТ****Радомир Живадиновић,¹ Александра Петрић,¹ Александар Живадиновић,²
Соња Поп Трајковић,¹ Лазар Живадиновић,² Душан Симић³**¹ Медицински факултет Универзитета у Нишу, Ниш, Србија² Гинеколошко-акушерска клиника Ниш, Ниш, Србија³ Дом здравља Ниш, Ниш, Србија**CERVICAL CANCER SCREENING
– PAST, PRESENT AND OUTLOOK****Radomir Živadinović,¹ Aleksandra Petrić,¹ Aleksandar Živadinović,²
Sonja Pop Trajković,¹ Lazar Živadinović,² Dušan Simić³**¹ Faculty of Medicine at the University in Niš, Niš, Serbia² Gynaecology and Obstetrics Clinic Niš, Niš, Serbia³ Primary Healthcare Facility Niš, Niš, Serbia**Сажетак:**

Карцином грлића материце је четврти најчешћи карцином код жена широм света, после карцинома дојке, плућа и дебелог црева. Захваљујући увођењу мера примарне превенције (вакцинације) и секундарне превенције (организованог скрининга) у развијеним земљама, направљена је велика разлика у структури морбидитета као и mortalитета од ове болести, у односу на неразвијене земље. Примарни циљ скрининга карцинома грлића материце је откривање абнормалности епитела које ће вероватно напредовати до инвазивног карцинома (CIN II + и AIS) и које треба оперативно лечити, чиме се смањује инциденција рака грлића материце, као и смртност од наведене болести. Секундарни циљ скрининга је дијагностика раних почетних фаза инвазивног карцинома (MIC) чиме се такође смањује како mortalитет тако и морбидитет од карцинома грлића материце. Стратегија скрининга рака грлића материце се разликује у разним деловима света и потребно је прилагодити исте у свакој држави у односу на скрининг методу која је у једној земљи доступна и поуздана за примену, за коју је могуће урадити најбољу организациону повезаност свих учесника, развити инфраструктуру за имплементацију скрининг програма и контролу квалитета, а све у складу са специфичним кадровским и финансијским могућностима земаља.

Кључне речи: скрининг, карцином грлића материце**Abstract:**

Cervical cancer is the fourth most common carcinoma in women globally, following breast, lung and colon cancer. Primary prevention (vaccination) and secondary prevention (organised screening) in developed countries have made a significant difference in the structure of morbidity, as well as mortality from this disease, compared to undeveloped countries. The primary objective of cervical cancer screening is identification of abnormal epithelial cells that are likely to progress into invasive carcinoma (CIN II + and AIS) and that require surgical treatment, which reduces cervical cancer incidence and mortality. Secondary objective of screening is diagnosing early stages of invasive carcinoma (MIC) which also decreases cervical cancer morbidity and mortality. Cervical cancer screening strategy differs in different parts of the world and needs to be adapted to the methods that are available and reliable in the given country, and that allow for the best possible organisational arrangements and development of the infrastructure for cancer screening implementation and quality assurance, in line with specific human and financial resources available to the country.

Key words: Screening, cervical cancer**Увод**

Скрининг је систематска примена тестова за рано откривање преканцерозних промена на слузокожи грлића материце код условно здравих особа које нису тражиле лекарску помоћ нити лечење до подвргавања скрининг прегледу. Циљ скрининг програма је откривање појединачна с ризиком од одређеног поремећаја здравља на слузокожи грлића материце који је довољно велики да оправдава даље испитивање и превентивно или куративно деловање. Први организовани скрининг програма

Introduction

Screening entails a systemic implementation of tests for early detection of precancerous lesions of cervical mucosa in a population presumed to be healthy, that has not sought medical attention or treatment prior to participating in the screening program. Purpose of the screening program is to identify individuals at risk from developing a certain condition affecting the cervical mucosa, high enough to justify further testing and preventative action. The first organised screening programmes were related to psychiatric condi-

ми везују се за психијатријске поремећаје, инфективне болести и дијабетес [1]. Такође, велико глобално оптерећење малигним болестима довело је у жижу интересовања и питања њихове примарне и секундарне превенције.

Карцином грлића материце је четврти најчешћи карцином код жена широм света после карцинома дојке, плућа и дебелог црева. Захваљујући увођењу примарне превенције (вакцинације) и секундарне превенције (организованог скрининга) у развијеним земљама, направљена је велика разлика у инциденцији ове болести, односно у структури морбидитета и mortalитета од рака грлића материце у односу на неразвијене земље. Више од 85% смртних случајева од рака грлића материце се дешава у земљама са ниским и средњим приходима [2].

Примарни циљ скрининга карцинома грлића материце је откривање абнормалности епитела које ће вероватно напредовати до инвазивног карцинома (CIN II + и AIS) и које треба оперативно лечити, чиме се смањује инциденца рака грлића материце, смртност и морбидитет у вези са лечењем. Секундарни циљ скрининга је дијагностика раних почетних фаза инвазивног карцинома (MIC) чиме се такође смањује mortalитет и морбидитет од ове болести. Идеално би било да скрининг детектује само оне абнормалности прекурсорских лезија које ће сигурно напредовати до инвазивног карцинома, а истовремено избегавати дијагностику транзиторних HPV инфекција и благих промена које ће регредирати и чија би дијагностика довела до прекомерног лечења и других штетних последица.

Скрининг методе – тестови

Од како је Папаниколау објавио свој први рад *Дијагноза рака грлића материце вагинални размазом* 1943. године, ова метода постаје конвенционално позната као *Папаниколау брис*. Захваљујући ниској цени, могућности понављања и релативно високој поузданости, ова метода постаје златни стандард скрининга рака грлића материце.

Увођењем цитологије у скрининг програме за рано откривање рака грлића материце, инциденција карцинома грлића материце је у развијеним земљама света са организовано цитолошком службом смањена за преко 70% [3]. Временом су многе студије показале ограниченост цитолошког скрининга која се огледа у сензитивности у распону од 50 до 80%, са релативном високом специфичношћу од скоро 95%. У земљама у развоју, у којима није омогућено континуирано праћење и интервално понављање налаза, метаанализе скрининга ба-

tions, infectious diseases and diabetes. [1] In addition, the high global burden of malignant disease put the primary and secondary prevention efforts in the spotlight.

Cervical cancer is the fourth most common carcinoma in women globally, following breast, lung and colon cancer. Thanks to the introduction of primary prevention (vaccination) and secondary prevention (organised screening) in developed countries, a significant difference has been made in cervical cancer morbidity and mortality compared to undeveloped countries. More than 85% of deaths from cervical carcinoma occur in low and medium-income countries [2].

The primary objective of cervical cancer screening is identification of abnormal epithelial cells that are likely to progress into invasive carcinoma (CIN II + and AIS) and that require surgical treatment, which reduces cervical cancer incidence, mortality and treatment-related morbidity. Secondary screening objective is diagnosing early stages of invasive carcinoma (MIC) which also decreases both morbidity and mortality. It would be ideal if the screening were to detect only those precursor lesion abnormalities that will certainly progress to invasive carcinoma, while avoiding diagnosing transient HPV infections and minor lesions that would regress, which, were they to be diagnosed, would lead to overtreatment and other harmful effects.

Screening methods – tests

Ever since Papanicolaou published his first article entitled “Diagnosing cervical cancer from a vaginal smear” in 1943, the method has become globally known under the name Pap smear. Thanks to its low price, repeatability and relatively high reliability, this method became the gold standard in cervical cancer screening.

Introduction of cytology in cervical cancer screening decreased the incidence of this disease by over 70% in developed countries with an organised cytological service [3]. In time, many studies showed the limits of cytological screening, reflected in the sensitivity ranging from 50 to 80% with relatively high specificity of almost 95%. In developing countries where there is no continued monitoring and intermittent repeat testing, meta analyses of cytology-based screening have shown lower sensitivity and specificity, where sensitivity can be as low as 11% and specificity as low as 14%. This data shows that a PAP smear is less reliable and logistically consistent in less developed countries [4].

Data from developed European countries also show that cytology has a limited sensitivity in cervical cancer screening. A study from Norway looked at the population of wom-

зираног на цитологији су показале мању сензитивност и специфичност где сензитивност може бити чак само 11% а специфичност 14%. Овакви подаци указују да је Папа тест мање поуздан и логистички непоуздан у економски слабије развијеним земљама [4].

Подаци из развијених Европских земаља такође говоре о ограниченој сензитивности цитологије у скринингу цервикалног карцинома. Студија која је рађена у Норвешкој на популацији жена код којих је дијагностикован инавазивни карцином грлића материце показала је да је преко 50% њих учествовало редовно у цитолошком скринингу и да је њих 57% имало нормалан цитолошки налаз на скрининг тесту рађеном пре три године и мање [5].

Нове технологије уведене у цитологију као што је ликвидна цитологија су повећале сензитивност цитологије за око 10%. Од стране Америчког колеџа акушера и гинеколога ова разлика се није показала значајном, па су и конвенционална и течна цитологија постављене као прихватљиве методе у скринингу цервикалног карцинома. Значај течне цитологије се истиче само у смислу могућности да се из истог узорка уради и HPV тест [6].

HPV инфекција и карцином грлића материце

Од како је 2008. године проф. Зур Хаусен добио Нобелову награду за медицину, јер је доказао директну повезаност HPV са карциномом грлића материце, сва будућа пажња у скринингу цервикалног карцинома је усмерена према детекцији HPV. Изучавање механизма патогенезе HPV инфекције и цервикалне карциногенезе као њене релативно ретке компликације довела је са годинама и до промена у препорукама коришћења HPV теста у скринингу цервикалног карцинома.

Чињеница је да ће 67% HPV инфекција у року једне године, односно 90% у року од две године, спонтано нестати. Такође је позната чињеница да је за развој карцинома грлића материце неопходна перзистентна HPV инфекција и присуство онкогених типова HPV и ко-карциногених фактора (промена микробиома, пушење, имунодефицијенција...) [7].

Са друге стране, релативно нам је позната и патогенеза цервикалног карцинома из интраепителних стадијума у инвазивни карцином. Међутим, новија сазнања показују да није неопходно постепено напредовање од CIN I према CIN III и инвазивног карцинома. Постоје докази да је могуће дејство HPV директно моделом молекуларног прекидача на резервне мултипотентне ћелије и настанак CIN III лезија и инвазивног карцинома,

en with diagnosed invasive cervical cancer, showing that over 50% of them had taken part in regular cytological screening and that 57% had normal findings on the screening test performed within the last three years [5].

New technologies introduced into cytology, such as liquid cytology, increased cytology sensitivity by about 10%. The American College of Obstetricians and Gynaecologists found that the difference between the two was not significant, so both the conventional and liquid cytology have been recognised as acceptable for cervical cancer screening. Liquid cytology stands out only because it allows the option of testing the same sample for HPV[6].

HPV infection and cervical carcinoma

Since prof. Harald zur Housen received the Nobel prize in Medicine in 2008 for showing a direct link between HPV and cervical carcinoma, detection of HPV has come into focus of the cervical cancer screening efforts. Studying the pathogenesis mechanisms of HPV infection and cervical cancer carcinogenesis as its relatively rare consequence led to changes in recommendations for the use of an HPV test in cervical cancer screening over the years.

The fact is that 67% of HPV infections disappear spontaneously within one year, and 90% disappear within two years. It is also known that a persistent HPV infection is needed for the development of cervical cancer, as well as the presence of oncogenic HPV strains and co-carcinogenic factors (changes in microbiome, smoking, immunodeficiency etc.) [7].

On the other hand, we are relatively familiar with the pathogenesis of cervical carcinoma from intraepithelial stages to invasive carcinoma. However, new findings indicate that it is not necessary to have a gradual progression from CIN I to CIN III or invasive carcinoma. There is evidence that HPV can have a direct effect, in line with the molecular switch model, on reserve multipotent cells leading to direct emergence of CIN III lesions and invasive carcinoma on normal epithelia, without previous presence of CIN I or II lesions. Hence almost all CIN I and most CIN II lesions are not precursors to invasive carcinoma, but a transient productive non-permissive HPV infection. These facts need to be considered when designing guidelines for cervical carcinoma screening, especially when deciding on age cut-off values and types of tests to be used.

HPV testing in cervical cancer screening

In 2003, HC Diegene became the first HPV detection test approved by the United States Food and Drugs Administration (FDA). Four additional tests have been approved since then: Cervista HPV HR, Cervista HPV 16, 18, Cobas

директно на нормалном епителу без претходног присуства CIN I и II промена. Стога скоро све лезије CIN I и већина CIN II нису прекурсорски стадијуми инвазивног карцинома, већ транзиторна продуктивна непермисивна HPV инфекција. Ове чињенице је неопходно узети у обзир приликом прављења препорука за скрининг цервикалног карцинома, посебно када се постављају границе у годинама живота и врсти тестова које ћемо примењивати.

HPV тест у скринингу карцинома грлића материце

НС *Diegene* је 2003. године постао први тест детекције HPV који је одобрила Америчка агенција за контролу лекова (FDA). Од тада су још четири теста добила ово одобрење: *Cervista* HPV HR, *Cervista* HPV 16, 18, *Cobas* HPV тест, *Aptima* HPV тест. Ово су ДНК тестови који се углавном разликују по могућности генотипизације. FDA је исте 2003. године одобрила употребу теста за високоризичне варијанте HPV-а заједно са цитологијом као котест у скринингу жена од 30. године живота. Тренутне смернице које још увек важе у скринингу су цитолошки тест на три године (од 21. до 29. године), а након тога од 30. до 65. се препоручује котест HPV и цитологија на пет година. HPV тест повећава сензитивност цитолошког теста са 50–80% на 95% [8].

Последњих година, а нарочито од 2014, урађен је велики број метаанализа које су проучавале самосталну улогу HPV теста у примарном скринингу цервикалног карцинома. Све ове анализе су показале супериорност примарног HPV теста у односу на примарни цитолошки тест, поготову за популацију жена од 25. године живота [9]. Сензитивност HPV теста у детекцији преканцера и канцера је већа од цитологије и износи од 63 до 98%, док је специфичност нижа и зависи од година живота особе али је у просеку мања за око 5% у односу на цитолошку дијагностику [10]. Специфичност HPV теста са годинама живота расте. Стопа HPV позитивности од 30. до 35. године је 13%, а након 35 година 5,6%. Цитологија показује исти проценат позитивности у односу на године живота од 4 до 5,1% [11].

Нижа специфичност HPV теста у односу на цитологију доводи до релативног повећања лажно позитивних скрининг тестова и повећања процента неопходних колпоскопских прегледа за око 10%. Управо из ових разлога је сва будућа пажња у препорукама за скрининг усмерена ка проналажењу најоптималнијег диференцијално-дијагностичког теста у тријажи HPV позитивних налаза. Важно је задржати предност HPV теста у високој сензитивности, а истовремено смањити проценат лажно позитивних налаза. У овој групи је од 4 до 8,2% цитолошки недетектованих промена високог грађуса [11].

HPV test, Aptima HPV test. These are DNK tests differing, for the most part, by the possibility of genotyping. The same year, in 2003, FDA approved the use of a high-risk HPV variants test combined with cytology, as a co-test in screening women over the age of 30. Current guidelines that still apply in screening include a cytological test every 3 years from 21 to 29 years of age, while after 30 and before 65, it is recommended to use an HPV co-test accompanied by cytology every 5 years. HPV test increases sensitivity of the cytological test from 50-80% to 95% [8].

In recent years, and especially since 2014, many meta-analyses have looked into the individual role of an HPV test in primary cervical carcinoma screening. All these analyses demonstrated the superiority of the primary HPV test compared to a cytological test, especially in women over 25 [9]. Sensitivity of the HPV test in detection of pre-cancerous conditions and cancers exceeds that of cytology, ranging from 63% to 98%, while specificity is lower and depends on subject age, but is on average 5% lower than that of cytological diagnostics [10]. HPV test specificity grows with subject age. HPV positivity rate from 30 to 35 years of age is 13%, and 5.6% after 35. Cytology shows the same positivity rate regardless of age, ranging from 4 to 5.1% [11].

Lower HPV test specificity relative to cytology leads to a relative increase of false positive screening tests and increases the percentage of the necessary colposcopies by about 10%. Hence, in the screening recommendations, the focus in the future shall be to find the optimal differential-diagnostic test for the triage of HPV-positive findings. It is important to keep the advantage of the HPV test, i.e., its high sensitivity, while at the same time reducing the number of false positives. In this group, there are 4-8.2% of high-grade lesions that go undetected by cytology [11].

In primary HPV screening, the limited sensitivity of cytological tests makes reflex cytological testing less than ideal for triage. Genotyping and separation of the most oncogenic types 16 and 18, compared to the entire group of highly oncogenic (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 and 68), as well as RNA tests that prove viral integration and expression of its early E oncogenes (deregulated non-proliferative HPV), methylation tests and immunohistochemical markers of proliferation and carcinogenesis (Ki67, p16ink) are some of the tried and tested assays that yield better results in triaging HPV-positives, increasing specificity while maintaining high sensitivity.

It's a fact that HPV 16 and 18 are involved in over 75% of CIN II+ lesions and that their detection by genotyping, separate from other oncogenic HPV types, doubles the risk of a CIN II+ positive finding [12]. If a test result comes back

Рефлексни тест цитологијом код примарног HPV скрининга због ограничене сензитивности цитологије није најидеалнији у тријажи. Генотипизација и сепарирање најонкогенијих типова 16, 18 у односу на целу групу виско онкогених (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68) као и РНК тестови који доказују интеграцију вируса и експресију његових раних онкогених Е гена (дерегулисана непролиферативна HPV), тестови метилације, као и имунохистохемијски маркер пролиферације и карциногензе (Ki67, p16 ink) неки су од испитиваних тестова који дају боље резултате у тријажи HPV позитивних налаза, повећавајући специфичност уз задржавање високе сензитивности.

Чињеница је да су HPV 16 и 18 укључени у преко 75% CIN II + промена и да њихова детекција генотипизацијом издвојено из групе осталих онкогених типова HPV повећава два пута ризик за добијање патолошког налаза CIN II + [12]. Ако се позитиван тест добијен генотипизацијом на HPV 16 добије након 30. године живота промене тежег градуса се могу очекивати биопсијом у 13%, а случају негативне биопсије *loop* ексцизијом или вишеструким биопсијама у 34% [12].

РНК тестови који детектују mRNA вирусе (E6, E7 mRNA) се такође могу користити у тријажи позитивних ДНК HPV тестова јер су специфичнији од њих за више од 7% (64 : 59%) и њихова позитивност повећава осам пута ризик за детекцију CIN II + промена у односу на ДНК позитиван тест [13].

Прекомерна истовремена експресија маркера пролиферације Ki 67 и тумор супресорског протеина p16 ink а (који зауставља и контролише ћелијски циклус), указују на дерегулисану HPV инфекцију и могу бити корисни у тријажи позитивног налаза HPV теста. Комерцијалан тест који обухвата оба маркера је *Cintec*® тест. Специфичност овог теста је 95,2% (слично цитологији), док је сензитивност већа од цитологије и износи 92% [14].

Метилација хумане вирусне ДНК је још један сурогат маркер који је повезан са тежином интраепителне промене и идентификацијом узнапредовалих лезија са краткорочним ризиком за прогресију. Специфичност и сензитивност овог теста у тријажи HPV позитивних налаза је 75 односно 79%, што су веће вредности у односу на тријажу цитологијом [15].

И поред високе сензитивности коју нам пружа HPV тест, највећи проблем у скринингу карцинома грлића материце представљају аденокарцономи. Последњи епидемиолошки подаци говоре да је инциденција овог типа карцинома у порасту, нарочито у популацији жена

positive for HPV 16 in a patient older than 30, higher grade lesions may be expected to be found by biopsy in 13% of the cases; in cases where the biopsy comes back negative, positive findings can be expected from loop excision or multiple biopsies in 34% of cases [12].

RNA tests detecting viral mRNA (E6, E7 mRNA) can also be used for triage of the positive HPV DNA tests as their specificity is more than 7% higher (64% compared to 59%) and a positive result increases the risk of detecting CIN II + lesions eight times compared to a positive DNA test [13].

Excessive simultaneous expression of proliferation marker Ki 67 and tumour suppressor protein p16 ink a (which stops/controls the cell cycle) indicate a deregulated HPV infection and may be useful for the triage of HPV-positive findings. A commercial test that includes both of these markers is the *Cintec*® test. This test's specificity is 95.2% (similar to cytology) while the sensitivity is higher than cytology, at 92% [14].

Methylation of the human viral DNA is another surrogate marker related to severity of intraepithelial changes and identification of advanced lesions with a risk of progression in the short term. Specificity and sensitivity of this test in triage of HPV-positive results are 75% and 79%, respectively, which is higher than for cytological triage [15].

Despite the high sensitivity provided by the HPV test, the greatest issue in cervical cancer screening is adenocarcinoma. Latest epidemiological data show that the incidence of this type of cancer is growing, especially among women under 40. According to latest findings of a larger study from Sweden, compared to the period when cytology was introduced in cervical cancer screening, adenocarcinoma incidence has increased from 7% to 25.7%, and among younger patients, the percentage has increased three times [16].

Cytology sensitivity in the detection of AIS and invasive adenocarcinoma is listed in the range from 44 to 63% in literature. A cytological finding in adeno changes indicates a suspicion of adenocarcinoma in only 25% of cases, while 64% of pathological cytological adenocarcinoma findings are described as squamous lesions by cytologists [17]. In that sense, an increasing number of studies are emphasizing the necessity of introducing HPV typing in cervical carcinoma screening. Unlike cytology, an HPV test increases adenocarcinoma detection sensitivity to a statistically significant degree. Latest studies indicate that a primary HPV screening increases adenocarcinoma detection more than twice compared to cytology [18].

However, HPV testing has its limits in sensitivity, both for

млађој од 40 година. Према последњим подацима веће студије рађене у Шведској, у односу на период када је цитологија уведена у скрининг цервикалног карцинома, инциденца аденокарцинома је са 7% повећана на 25,7% и тај проценат у компарацији млађих пацијенткиња је повећан три пута [16].

Сензитивност цитологије у детекцији AIS и инвазивног аденокарцинома који се наводи у литератури се креће од 44 до 63%. Цитолошки налаз код аденопромена само у 25% укаже на сумњу да се ради о аденокарциному, док је у 64% патолошки цитолошки налаз аденокарцинома од стране цитолога описан као сквамозна лезија [17]. У том смислу све већи број радова истиче неопходност увођења HPV типизације у скрининг цервикалног карцинома. За разлику од цитологије, HPV тест статистички значајно повећава сензитивност детекције аденокарцинома. Најновије студије показују да примарно HPV скрининг повећава детекцију аденокарцинома у односу на цитологију за више од два пута [18].

Међутим, HPV тест има своја ограничења у сензитивности како аденокарцинома, тако и сквамозних карцинома. Око 11% сквамозних и између 15 и 30% аденокарцинома је HPV негативно. Најновија модификација класификације аденокарцинома их управо тако и дели на: HPV позитивне и HPV негативне аденокарциноме [17]. HPV негативност карцинома може бити права и лажна. Лажна негативност је повезана са фазом инфекције, губитком фрагмента HPV током интеграције, старошћу, утицајем некрозе и инфламације, са мањим оптерећењем вирусом на танком аденоепителу.

Препоруке за скрининг

Сва досадашња сазнања везана за природни ток HPV инфекције, за поузданост детекционих метода и специфичности везане за животну доб су последње две године довеле у неким земљама до измене препорука скрининга карцинома грлића материце. Најновији водич Америчког удружења за рак (ACS) из 2020. године чак даје препоруку да се са скринингом не почиње пре 25. године и да се одмах крене са HPV тестом без цитологије на сваких пет година до 65. године. Прекид са 65 година се препоручује ако постоји јасан податак да је скрининг уназад 10 година био негативан (два негативна HPV-а на пет година или три негативна цитолошка на четири године) [18].

Скрининг до 69. године у односу на онај до 64. је био повезан са смањењем морталитета од карцинома грлића материце за 5%. Ранији почетак скрининга, пре 25. односно од 21. године, само повећава претерано лечење транзиторних HPV промена и доводи до повећања откривања коморбидитета и чак преверемених порођаја [18]. Удео тежих интраепителних и малигних

adenocarcinoma and squamocellular carcinomas. About 11% of squamous cell carcinomas and between 15 and 30% of adenocarcinomas are HPV-negative. The latest modification of adenocarcinoma classification divides them exactly by that criterion: to HPV-positive and HPV-negative adenocarcinoma [17]. HPV-negativity of carcinomas can be true or false. False negativity is linked to the infection phase, loss of HPV fragments during integration, age, effects of necrosis or inflammation, lower virus burden on thin adenoepithelium.

Screening recommendations

All findings to date that relate to the natural course of an HPV infection, reliability of detection methods and specific age-related issues have led to changes in cervical cancer screening recommendations in some countries in the last two years. The latest guideline by the American Cancer Society (ACS) from 2020 even recommends that the screening should not start prior to age 25 and that an HPV test should be used from the start, without cytology, every five years until the age of 65. It is recommended to stop screening at 65 if there are clear negative screening results over the last 10 years (2 HPV-negative results with 5 years apart or 3 negative cytological findings 4 years apart) [18].

Screening period up to 69 years of age, compared to 64 years of age was linked to a cervical cancer mortality decrease by 5%. Earlier start, i.e., screening starting before 25, or at 21, only increased overtreatment of transient HPV lesions leading to increased detection of comorbidities and even early deliveries [18]. The share of intraepithelial and malignant lesions prior to the age of 24 is lower than 0.8%, while for the 25 to 29 age group it is about 4%. Cervical cancer screening starting at 25 years of age shows the best risk-to-benefit ratio for cervical cancer screening programmes. This recommendation applies regardless of vaccination status and sexual history [18].

Still, it may be useful to note that these are American recommendations, where the HPV vaccine was approved in 2006 and a survey in 2018 showed 40% vaccine coverage in the 18 to 26 age group and 68% in the 13 to 17 age group [19]. In a population with a high vaccination coverage, the HPV test is the most sensitive and cytology less specific as it detects transient cytological changes (koilocytosis). The recommendation to start screening at 25 using an HPV test and not from 21 using cytology showed an increase 13% in undetected CIN II+ lesions. This strategy led to a mild increase in the number of colposcopies of 9%, but it decreased the number of other tests by 45%. The further increase of vaccine coverage is expected to decrease the percentage of colposcopies [20].

Patients treated for CIN II, CIN III lesions and AIS must be

лезија до 24. године је мањи од 0,8%, док је од 25. до 29. око 4%. Управо почетак скрининга од 25. показује најбољи однос користи и штете од примене програма скрининга карцинома грлића материце. Ова препорука важи без обзира на вакцинални статус и личну сексуалну историју [18].

Можда је овде добро напоменути да су ово Америчке препоруке, где је HPV вакцина одобрена 2006. године а анкетање 2018. године показало да је 40% вакцинисаних HPV вакцином од 18 до 26 година, односно 68% у узрасту од 13 до 17 година живота [19]. У популацији са високим процентом вакцинисаних HPV тест је најсензитивнији, а цитологија показује мању специфичност јер детектује транзиторне цитолошке промене (коилоцитоза). Препорука почетка скрининга са 25 година HPV тестом а не од 21 цитологијом је показала пораст од 13% недетектованих лезија тежих од CIN II. Оваква стратегија је довела до благог пораста колпоскопија за 9%, али је смањила укупан број преосталих тестова за 45%. Очекује се да даље повећање процента вакцинисаних жена смањи проценат колпоскопија [20].

Пацијенткиње које су лечене због CIN II, III промена и AIS морају се редовно контролисати у наредних 25 година, а након тога ако имају 65 година настављају се пратити на три године. Ако су лечене од AIS саветује се након рађања хистеректомија или интензивно праћење ако је HPV тест негативан [21].

Закључак

На крају, уместо закључка остаје и даље отворено питање које се провлачи у дебатама: „Која је метода најбоља у скринингу карцинома грлића материце?”. Сигурно да је то метода која је у једној земљи доступна, поуздана, за коју је могуће урадити најбољу организациону повезаност, инфраструктуру и контролу примене, а у складу са специфичним кадровским и финансијским могућностима. Скрининг преглед на карцином грлића материце код жена само једном у животу, након 35. године живота, смањује ризик од карцинома грлића материце за 70%. Њен ризик од смрти од рака грлића материце опада за више од 85% ако се прегледа редовно на пет година [21]. Међутим, 1,5 милијарди жена широм света никада није тестирано на рак грлића материце. Да ли ће цитолошка дијагностика карцинома грлића материце задовољити захтеве и омогућити да све буду прегледане или је потребно створити брзе и јефтиније HPV тестове, користити самоузимање бриса, по цену увећања колпоскопских прегледа за 15%, уз коришћење великих дигиталних колпоскопских софтвера који омогућавају брзу обуку једноставних система дистинкције, нормалан – патолошки налаз? Питање за будућност...

regularly followed up in the upcoming 25 years; in addition, once they turn 65, they resume screening every three years. Those treated for AIS are advised to have a hysterectomy or undergo frequent follow-ups after child bearing, if the HPV test is negative [21].

Conclusion

Finally, in place of a conclusion, the issue remains open to debate: “What is the best cervical cancer screening method?”. Surely, it is a method available in the given country, that is reliable, that allows for the best possible organisational, infrastructural and monitoring arrangements, bearing in mind specific human and financial resources. Screening a woman for cervical cancer only once in her lifetime, after the age of 35 lowers her cervical cancer risk by 70%. Her risk of dying from cervical cancer drops by over 85% if she undergoes regular examinations every five years [21]. However, 1.5 bn women worldwide have never been tested for cervical cancer. Will cytology meet the requirements and allow all women to be tested, or do rapid, cheaper HPV tests need to be developed? Should tests allowing for self-sampling be used, at the price of increasing the number of colposcopies by 15% with the use of large digital colposcope software packages that allow for quick training in simple distinction tests to differentiate between normal and pathological findings? These are question for the future...

Литература / References

1. Morabia A, Zhang F F. History of medical screening: from concepts to action. *Postgrad Med J.* 2004; 80:463–469. doi: 10.1136/pgmj.2004.018226
2. Bedell SL, Goldstein LS, Goldstein, Goldstein AT. Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. *Sexual Medicine Reviews* 2020; 8(1): 28–37. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.09.005>
3. Tan SY, Tatsumura Y. George Papanicolaou (1883–1962): Discoverer of the Pap smear. *Singapore Med J.* 2015; 56(10): 586–587. doi: 10.11622/smedj.2015155
4. Bradford L, Goodman A. Cervical cancer screening and prevention in low-resource settings. *Clin Obstet Gynecol.* 2013; 56 (1):76–87. doi: 10.1097/GRF.0b013e31828237ac
5. Nygard M (2012) Økning i forekomst av livmorhalskreft hos unge. [Increasing incidence of cervical cancer in young women]. <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Nyheter/Okning-i-forekomst-av-livmorhalskreft-hos-unge/> Pristupljeno: 2019.
6. Martin-Hirsch PL, Wood NJ. Cervical cancer. *BMJ Clin Evid*, 2011; 2011:0818. PMID: 21791123; PMCID: PMC3217784.
7. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Human Papillomaviruses. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2007. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321760/> (2007)
8. Yim EK, Park JS. The Role of HPV E6 and E7 oncoproteins in HPV-associated cervical carcinogenesis *Cancer Res Treat.* 2005; 37 (6):319–324. DOI: <https://doi.org/10.4143/crt.2005.37.6.319>
9. U.S. Food and Drug Administration Cobas® HPV Test - P100020/S008, FDA, Silver Spring (MD) (2014)
10. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, Herbert A, Von Karsa L. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition – summary document *Ann. Oncol.* 2010; 21 (3): 448–458. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp471>
11. Castanon A, Landy R, Sasieni PD. Is cervical screening preventing adenocarcinoma and adenocarcinoma of the cervix? *Int J Cancer.* 2016; 139:1040–1045. <https://doi.org/10.1002/ijc.30152>
12. Thomas C. Wright, Jr, MD, Mark H. Stoler, MD, Abha Sharma, PhD, Guili Zhang, PhD, Catherine Behrens, MD, PhD, Teresa L. Wright, MD, the ATHENA (Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics) Study Group, Evaluation of HPV-16 and HPV-18 Genotyping for the Triage of Women With High-Risk HPV+ Cytology-Negative Results, *American Journal of Clinical Pathology.* 2011; 136(4):578–586, <https://doi.org/10.1309/AJCPTUS5EXAS6DKZ>
13. Pierry D, Weiss G, Lack B, Chen V, Fusco J. Intracellular human papillomavirus E6, E7 mRNA quantification predicts CIN 2+ in cervical biopsies better than Papanicolaou screening for women regardless of age. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136(8):956–960. <https://doi.org/10.5858/arpa.2011-0180-OA>
14. Bergeron C, Ikenberg H, Sideri M, Denton K, Bogers J, Schmidt D, Alameda F, Keller T, Rehm S, Ridder R. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results. *Cancer Cytopathology.* 2015; 123:373–381. <https://doi.org/10.1002/cncy.21542>
15. von Knebel Doeberitz M.. New markers for cervical dysplasia to visualise the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections. *Eur J Cancer.* 2002; 38; 2229–42. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(02\)00462-8](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(02)00462-8)
16. Pettersson BF, Andersson S, Hellman K and Hellström AC. Invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: 90 years of experience. *Cancer.* 2010; 116:2343–2349. <https://doi.org/10.1002/cncr.24971>
17. Renshaw AA, Mody DR, Lozano RL, Volk EE, Walsh MK, Davey DD *et al.* Detection of adenocarcinoma *in situ* of the cervix in Papanicolaou tests: Comparison of diagnostic accuracy with other high-grade lesions. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(2):153–157. <https://doi.org/10.5858/2004-128-153-DOAISO>

18. Fontham ET, Wolf AM, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, Guerra, CE, Oeffinger, KC, Shih, Y-CT, Walter, LC, Kim, JJ, Andrews, KS, DeSantis, CE, Fedewa, SA, Manassaram-Baptiste, D, Saslow, D, Wender, RC, Smith, RA. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70: 321- 346. <https://doi.org/10.3322/caac.21628>
19. Boersma P, Black LI. Human Papillomavirus Vaccination Among Adults Aged 18-26, 2013-2018. NCHS Data Brief no. 354. National Center for Health Statistics; Published Date: January 2020. NCHS data brief ; no. 354;DHHS publication ; no. 2020–1209; URL: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/84089>
20. Walker TY, Elam-Evans LD, Yankey D, et al. National, regional, state, and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years – United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019; 68(33):718–723. doi: 10.15585/mmwr.mm6833a2.
21. Zhao C, Crothers BA, Ghofrani M, et al. Human papillomavirus genotyping testing practice in 2014: results of a College of American Pathologists national survey. *Arch Pathol Lab Med.* 2016; 140(12):1364–1370. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0061-CP>



Кореспонденција / Correspondence

Радомир Живадиновић - Radomir Živadinović
zivadinovicrasa@gmail.com