

# UČESTALOST I HISTOLOŠKO-CITOLOŠKA KORELACIJA PREMALIGNIH I MALIGNIH PROMENA NA GRLIĆU MATERICE KOD ŽENA RAZLIČITOG ŽIVOTNOG DOBA

## AUTORI

Dejan Mihajlović<sup>1</sup>, Zoran Bukumirić<sup>2</sup>, Nenad Šulović<sup>3</sup>, Goran Relić<sup>3</sup>, Slaviša Stanišić<sup>3</sup>,  
Saša Cvetković<sup>3</sup>, Momir Dunjić<sup>2</sup>, Tanja Mirković<sup>1</sup>, Milica Milentijević<sup>4</sup>, Novica Đoković<sup>1</sup>, Mirjana Stojanović-Tasić<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Odeljenje Ginekologije i akušerstva, Zdravstveni centar Kosovska Mitrovica, Kosovska Mitrovica, Srbija

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Beograd, Dr Subotića starijeg, Beograd, Srbija

<sup>3</sup> Katedra za Ginekologiju i akušerstvo, Medicinski fakultet Priština sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Srbija

<sup>4</sup> Odeljenje Infektivnih bolesti, Zdravstveni centar Kosovska Mitrovica, Kosovska Mitrovica, Srbija

## KORESPONDENT

Dejan Mihajlović

Odeljenje Ginekologije i akušerstva,  
Zdravstveni centar Kosovska Mitrovica,  
Srbija

dejomihajlovic@gmail.com

## SAŽETAK

**Uvod:** Karcinom grlića materice je četvrti po učestalosti i čini oko 6.6% svih karcinoma kod žena.

**Cilj:** Cilj je bio odrediti učestalost premalignih i malignih promena na grliću materice, ispitati histološko - citološku korelaciju premalignih i malignih promena na grliću, kao i povezanost starosti žene sa stadijumom oboljenja grlića.

**Materijal i metode:** Retrospektivnom studijom analizirano je 186 cervikalnih biopsijskih uzoraka i cervikalnih razmaza (Papanicolau test) na Institutu za Patologiju Medicinskog fakulteta u Prištini sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici u trogodišnjem periodu od 2016. do 2018. godine.

**Rezultati:** Od 186 ispitanica 62 je imalo blaze premaligne promene tipa LSIL, 22 HSIL, a čak 20 (10,75%) cervikalni karcinom. Postoji statistički značajna pozitivna povezanost između histoloških i citoloških nalaza ( $r=0,854$ ;  $p<0,001$ ). Postoji statistički značajna razlika u starosti ispitanica u odnosu na histološki nalaz ( $F=11,327$ ;  $p<0,001$ ). Ispitanice sa nalazom HSIL-a su značajno starije u odnosu na ispitanice sa dijagnozom cervicitis chronica ( $p=0,029$ ). Ispitanice sa dijagnostikovanim planocelularnim karcinomom su značajno starije od žena sa nalazom cervicitis chronica ( $p<0,001$ ) i LSIL ( $p<0,001$ ).

**Zaključak:** Na teritoriji Severnog Kosova i u srpskim enklavama u centralnom delu Kosova i Metohije postoji trend porasta karcinoma grlića materice. Ispitanice sa karcinomom grlića materice značajno su starije u odnosu na ispitanice sa blažim premalignim cervikalnim promenama. Postoji značajna histološko - citološka korelacija cervikalnih nalaza, pa smatramo da bi masovniji cervikalni skrining, naročito kod mlađih žena, mogao smanjiti incidencu premalignih i malignih bolesti na grliću materice.

**Ključne reči:** karcinom grlića, LSIL, HSIL, Papanicolau test

## ENGLISH

### FREQUENCY AND HISTOLOGICAL-CYTOLOGICAL CORRELATION OF PREMALIGNANT AND MALIGNANT CHANGES IN THE CERVIX IN WOMEN OF DIFFERENT AGES

Dejan Mihajlovic<sup>1</sup>, Zoran Bukumiric<sup>2</sup>, Nenad Sulovic<sup>3</sup>, Goran Relic<sup>3</sup>, Slavisa Stanisic<sup>3</sup>, Sasa Cvetkovic<sup>3</sup>, Momir Dunjic<sup>2</sup>,  
Tanja Mirkovic<sup>1</sup>, Milica Milentijevic<sup>4</sup>, Novica Djokovic<sup>1</sup>, Mirjana Stojanovic-Tasic<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, Kosovska Mitrovica Health Center, Serbia

<sup>2</sup> Faculty of Medicine, Belgrade, Dr Subotić senior, Belgrade, Serbia

<sup>3</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine, Priština with provisional seat in Kosovska Mitrovica, Serbia

<sup>4</sup> Department of Infectious Diseases, Kosovska Mitrovica Health Center, Serbia

## SUMMARY

**Introduction:** Cervical cancer is the fourth most common and accounts for about 6.6% of all cancers in women.

**Aim:** The aim was to determine the frequency of premalignant and malignant changes in the cervix, to examine the histological - cytological correlation of premalignant and malignant changes in the cervix and the correlation of the women's age with the stage of cervical disease.

**Material and Methods:** A retrospective study analyzed 186 cervical biopsy specimens and cervical smears (Papanicolaou test) at the Institute of Pathology of the Faculty of Medicine in Pristina, based in Kosovska Mitrovica, over a three-year period from 2016 to 2018.

**Results:** Of the 186 subjects, 62 had mild premalignant changes of type LSIL, 22 HSIL, and as many as 20 (10.75%) cervical cancer. There was a statistically significant positive association between histological and cytological findings ( $r = 0.854$ ;  $p < 0.001$ ). There was a statistically significant difference in the age of the subjects with regard to histological findings ( $F = 11,327$ ;  $p < 0.001$ ). Subjects with HSIL were significantly older than those diagnosed with cervicitis chronica ( $p = 0.029$ ). Subjects diagnosed with planocellular carcinoma were significantly older than women with cervicitis chronica ( $p < 0.001$ ) and LSIL ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** There is an increasing trend of cervical cancer in Northern Kosovo and in the Serbian enclaves in central Kosovo and Metohija. Subjects with cervical cancer were significantly older than subjects with mild premalignant cervical changes. There is a significant histologic - cytological correlation of cervical findings, so we believe that more massive cervical screening, especially in younger women, could reduce the incidence of premalignant and malignant diseases of the cervix.

**Keywords:** Cervical cancer, LSIL, HSIL, Papanicolaou test

## UVOD

Karcinom grlića materice je četvrti po učestalosti (nakon karcinoma dojke, rektuma i pluća) i čini oko 6.6% svih karcinoma kod žena [1]. Procenjuje se da na godišnjem nivou oboli oko 600.000 žena a oko 300.000 žena izgubi život. U Evropi, najveću stopu incidence ima Letonija a najmanju Malta. Srbija se nalazi na petom mestu sa incidencom 20.3 na 100.000 [2, 3]. Oko 99.7% karcinoma grlića materice je uzrokovano perzistentnom infekcijom visoko onkogenim tipovima HPV virusa 16 i 18 [4]. Visoko onkogeni tipovi HPV virusa uz posredstvo E6 i E7 onkoproteina dovode do iregularne ćelijske proliferacije. [5]. Sama infekcija HPV-om nije dovoljna da dovede do maligne alteracije, već u nastanku tumora ulogu imaju različiti genetski i/ili epigenetski faktori kao što su pušenje, socioekonomski uslovi, genetski faktori, koinfekcije drugim agensima, paritet, seksualne navike [6]. Papilomavirusi su DNA virusi i pripadaju porodici Papillomaviridae. [7]. Ključni događaj je ulazak virusa u ćeliju. Virus ulazi u bazalni i parabazalni sloj kroz oštećenja epitela u zoni transformacije grlića materice. Nakon ulaska virusa u ćeliju HPV infekcija može imati tri različite forme: latentnu, koju je jedino moguće otkriti molekularnobiološkim metodama (HPV tipizacijom), sublikličnu formu, koja se dijagnostikuje kolposkopijom i ekfolijativnom citologijom, i kliničku formu. Većina genitalnih infekcija je latentna i subklinička i može doći do potpunog iščezavanja virusa za oko 2 godine, međutim, perzistentne infekcije visoko onkogenim virusima (HPV 16 i 18) ako nisu kontrolisani imunološki ili putem skrininga mogu izazvati premaligne lezije i cervikalni karcinom. [8-11]. Premaligne lezije se karakterišu displastičnim promenama pločastoslojevitog epitela grlića materice za koje se ranije koristio naziv cervikalna intraepitelna neoplazija CIN. [12]. Danas su 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:

1. skvamozne intraepitelne lezije niskog stepena (eng. low-grade squamous intraepithelial lesion - LSIL) (Slika 1.),
2. skvamozne intraepitelne lezije visokog stepena (eng. high-grade squamous intraepithelial lesion - HSIL) (Slika 2.) (13)

Kod perzistentne infekcije HPV-om od pojave blagih i umerenih premalignih promena niskog stepena tipa LSIL i visokog stepena tipa HSIL do pojave karcinoma cerviksa prođe oko 10 godina (slika 3.). 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 - Papanicolaou testom, kolposkopijom i HPV tipizacijom. Primarna prevencija podrazumeva vakcinaciju koja se danas sprovodi u većem broju razvijenih zemalja sveta. [6, 14].

Citološka dijagnostika se smatra jednim od najefektniji do danas poznatih testova, jeftin je i primenljiv za široku populaciju. Baziran na ekfolijativnoj citologiji, kojom se analiziraju deskvamisane ćelije sa grlića materice i iz cervikalnog kanala, koje odražavaju promene na odgovarajućim tkivima. [15]

Prema stepenu promena epitelnih ćelija grlića materice razlikuje se pet stepena u klasifikaciji po Papanicolaou. I pored velikog značaja Papanicolaou klasifikacije postoje neki nedostaci: nedovoljno je precizna i ne odražava aktuelno shvatanje patogeneze i nema ekvivalente u dijagnostičkoj histopatološkoj terminologiji, ima nisku senzitivnost, podložna je lažno pozitivnim i lažno negativnim rezultatima zbog neadekvatnog uzimanja uzorka, neadekvatnog mesta sa kojeg se uzima uzorak kao i subjektivne procena citologa [16, 17]. U nastojanju da se redukuju te potencijalne greške i povisi ukupna osetljivost testa, poslednjih godina je razvijeno više novih tehnika koje se predlažu kao dopunske i/ili metode zamene za Papanicolaou test. To su liquid based cytology (LBC) s novim načinom tehničke pripreme uzorka, kompjuterizovana citološka analiza, HPV DNK tipizacija i molekularni markeri (P16INK4a, Ki67, PCNA, Mcm5, Cdc6). Budući da kod nas spomenute nove metode još nisu dostupne Papanicolaou test dopunjen kolposkopijom i histologijom i dalje ostaje osnovna metoda sekundarne prevencije raka grlića materice. [18]

1988. godine nastaje Bethesda klasifikacija koja bi bolje objasnila patogenezu cervikalnih lezija i dovela do bolje citohistološke korelacije. [6, 13].

U Bethesda citološkoj klasifikaciji premaligne promene su podeljene u dve grupe: skvamozne intraepitelne lezije

niskog stepena (eng. Lowgrade squamous intraepithelial lesion - LSIL) (slika 1.) i skvamozne intraepitelne lezije visokog stepena (eng. high-grade squamous intraepithelial lesion - HSIL) (slika 2.). 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). U Bethesda klasifikaciji abnormalnosti žlezdanih ćelija podeljene su u sledeće grupe: atipične žlezdane ćelije neodređenog značaja (atypical glandular cells undetermined significance - AGUS), diskarioza žlezdanih ćelija teškog stepena (adenocarcinoma in situ - AIS), maligne žlezdane ćelije (adenocarcinoma). [19,20].

## CILJ RADA

Cilj našeg istraživanja bio je odrediti učestalost premalignih i malignih promena na grliću materice u periodu od tri godine na teritoriji Severnog Kosova, opštine Kosovska Mitrovica, Zvečan, Leposavić i Zubin Potok i u delovima centralnog Kosova i Metohije sa pretežno srpskim stanovništvom (opština Gračanica). Takođe, ispitali smo i histološko - citološku korelaciju premalignih i malignih promena na grliću, kao i povezanost starosti žene sa stadijumom oboljenja grlića.

## MATERIJAL I METODE

Retrospektivnom studijom analizirano je 186 cervikalnih biopsijskih uzoraka i cervikalnih razmaza (Papanicolaou test) na Institutu za Patologiju Medicinskog fakulteta u Prištini sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici u trogodišnjem periodu od 2016. do 2018. godine. Cervikalne biopsije i razmazi su uzeti od žena koje su se javile na Ginekološko-akušersku kliniku KBC Priština Gračanica i na Odeljenju za ginekologiju ZC Kosovska Mitrovica zbog sumnje na premaligne i maligne lezije na grliću materice.

Cervikalni razmazi su nakon fiksiranja u 95% alkoholu bojani po metodi Papanicolaou, a zatim analizirani svetlosnim mikroskopom i interpretirani po Bethesda sistemu. Biopsijski materijal fiksiran je u 4-10% formalinu. Nakon kalupljenja u parafinu, parafinski blokovi su sečeni u serijskim preseccima na rotacionom mikroskopu i bojani 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 i metode za ispitivanje zavisnosti. Za ocenu povezanosti korišćena je Spearmanova korelacija ranga.

## REZULTATI

Tabela 1. Histološki nalazi ispitnica (n=186)

	Učestalost	%
Cervicitis chronica	82	44.1
LSIL (CIN 1)	62	33.3
HSIL (CIN 2/3)	22	11,8
Ca planocell.	20	10.8
Ukupno	186	100

U nalazima biopsija nađeno je 82 hronična cervicitisa (Slika 4.), 62 nalaza sa blažim premalignim promenama tipa LSIL, 22 sa težim premalignim promenama tipa HSIL i čak kod 20 (10.75%) ispitnica dokazan je karcinom grlića materice (Slika 5).

Tabela 2. Citološki nalazi ispitnica - Papanicolaou test - Bethesda klasifikacija (n=186)

Citološki nalaz	Učestalost	%
Normalan nalaz	0	0.0%
ASCUS	78	41.9
ASCH (PA IIIa)	54	29.1
LSIL (PA IIIb)	26	13.9
HSIL (PA IV)	15	8.1
Ca planocell.	13	7.0
Ukupno	186	100

Kod citološkog ispitavanja 78 (41,94%) žena imalo je ASCUS, 54 (29,03%) ASCH, 26 (13,98%) LSIL, 15 (8,06%) HSIL i 13 (6,99%) karcinom.

Tabela 3. Korelacija histoloških i citoloških nalaza (n=186)

		Papanicolaou test-Bethesda klasifikacija					Ukupno
		ASCUS (PA 3a)	ASCH (PA 3b)	LSIL (PA 4)	HSIL (PA 5)	Carcinoma	
Biopsija Cervicitis	Broj	71	8	3	0	0	82
	Procenat	38,6%	4,8%	3,7%	0,0%	0,0%	100,0%
LSIL	Broj	7	42	12	1	0	62
	Procenat	1,3%	67,7%	19,4%	1,6%	0,0%	100,0%
HSIL	Broj	0	3	9	10	0	22
	Procenat	0,0%	13,6%	40,9%	45,3%	0,0%	100,0%
Carcinoma planocelulara	Broj	0	1	2	4	13	20
	Procenat	0,0%	5,0%	10,0%	20,0%	65,0%	100,0%
Ukupno	Broj	78	54	26	15	13	186
	Procenat	41,9%	29,0%	14,0%	8,1%	7,0%	100,0%

Spearman  $r = 0,854$ ,  $p < 0,001$

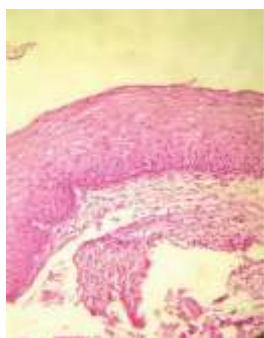
Potoji statistički značajna pozitivna povezanost između histoloških i citoloških nalaza ( $r=0,854$ ;  $p<0,001$ ).

Tabela 4. Starost ispitanica u odnosu na histološke nalaze ( $n=186$ )

Biopsija	N	Mean	Stat.			
			Deviance	Median	Minimum	Maximum
Cervicitis chronic	82	41,07	11,154	40,00	22	69
LSIL	62	42,87	9,733	43,00	21	65
HSIL	22	48,68	14,659	47,00	30	79
Carcinoma planocelulare	20	56,50	12,812	57,00	38	79
Ukupno	186	44,33	12,265	47,00	21	79

Postoji statistički značajna razlika u starosti ispitanica u odnosu na histološki nalaz ( $F=11,327$ ;  $p<0,001$ ).

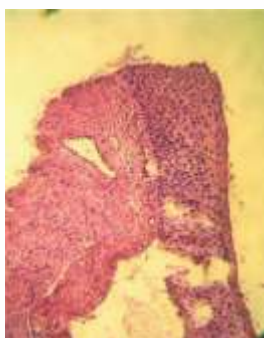
Ispitanice sa nalazom HSIL-a su značajno starije u odnosu na ispitanice sa dijagnozom cervicitis chronica ( $p=0,029$ ). Ispitanice sa dijagnostikovanim planocelularnim karcinomom značajno su starije od žena sa nalazom cervicitis chronica ( $p<0,001$ ) i LSIL ( $p<0,001$ ).



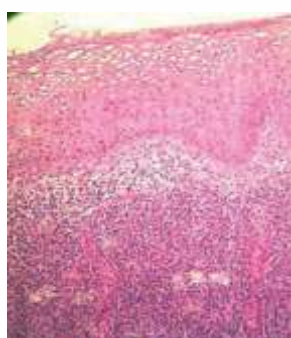
Slika 1. HE 200x, LSIL



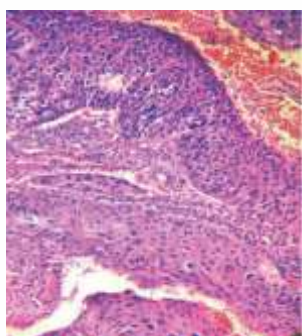
Slika 2. HE 200x, HSIL



Slika 3. HE 200x, Carcinoma in situ



Slika 4. HE 200x, Cervicitis chronica



Slika 5. HE 200x, Invazivni karcinom

## DISKUSIJA

Ne postoje opsežne epidemiološke studije i tačni literarni podaci o incidenci karcinoma grlića materice na teritoriji Severnog Kosova, opštine Kosovska Mitrovica, Zvečan, Leposavić i Zubin Potok i u srpskim enklavama u centralnom delu Kosova i Metohije (opština Gračanica). U našem istraživanju od 186 žena kod 104 dokazane su premaligne i maligne promene na grliću materice. Kod 20 (10.75%) žena dijagnostikovan je planocelularni karcinom cerviksa. Vitković i saradnici su 2015. godine u dvogodišnjoj studiji od 190 žena kod 9 (4,9%) dijagnostikovali planocelularni karcinom cerviksa, što pokazuje trend porasta ovog maligniteta na istim prostorima [6].

Histološki nalaz cervikalne biopsije predstavljao je "zlatni standard" u analizi materijala. U našem istraživanju pronašli smo značajnu pozitivnu korelaciju između histološkog i citološkog nalaza ( $r=0,854$ ;  $p<0,001$ ), odnosno porast težine histološke lezije pratio je teži citološki nalaz. Naši rezultati su u skladu sa rezultatima drugih autora koji su sprovodili istraživanja poslednjih godina [6, 21, 22, 23].

Danas, brojne studije ukazuju da su za nastanak premalignih lezija i cervikalnog karcinoma odgovorni HPV virusi. Brojne epidemiološke studije potvrdile su da se 40 do 80% seksualno aktivnih žena inficira HPVom, kod 90% dolazi do spontane regresije, a samo u 1% perzistentnih infekcija razvija se cervikalni karcinom [9]. Kakav će tok premalignih promena biti u velikoj meri zavisi od imunoloških svojstava domaćina [21].

Mi smo pronašli statistički značajnu razliku između starosti pacijentkinja u odnosu na različite histološke nalaze ( $F=11,327$ ;  $p<0,001$ ). Ispitanice sa planocelularnim karcinomom bile su značajno starije od ispitanica sa histološkim nalazom LSIL i cervicitis chronica ( $p<0,001$ ). Takođe, ispitanice sa težim premalignim promenama tipa HSIL bile su značajno starije u odnosu na ispitanice sa histološkim nalazom cervicitis chronica ( $p=0,029$ ). Pošto premaligne lezije tipa LSIL, HSIL i planocelularni karcinom grlića materice čine kontinuirani proces koji se može zaustaviti na svakom stepenu razvoja, regresirati ili preći u teži stepen [21], logično je da se teže premaligne ili maligne promene javljaju u kasnijem životnom dobu kao i u našoj studiji.

Prevalenca premalignih promena kreće se između 1,05% i 13,7% i zavisi od socijalno ekonomskog statusa, geografskih faktora i izloženosti faktorima rizika [24]. LSIL se dijagnostikuje kod žena starijih od 20 godina [24, 25, 26, 27]. U našem istraživanju najmlađa žena sa LSIL promenama je imala 21 godinu, a najstarija 45. Prosečna starost ispitanica sa LSILom bila je 45 godina. HSIL promene se javljaju kod žena u dobi između 25 i 35 godina [24, 25, 26, 27]. Najmlađa žena sa HSIL promenama u našoj studiji imala je 30 a najstarija 79 godina. Prosečna starost žena sa HSILom bila je 47 godina. Naši rezultati o životnoj dobi u kojoj nastaju pojedine premaligne promene su u skladu sa literarnim podacima.

Karcinom grlića materice je najzastupljeniji u životnom periodu posle 40. godine [24] tj. između 40-60 godine (iznad 60 na 100.000 žena) [21]. Nakon šezdesete godine postoji blagi pad obolevanja koji se ne spušta na ispod 36/100.000 žena. U našem istraživanju prosečna starost žena obolelih od karcinoma grlića materice bila je 57 godina. Do 20. godine karcinom grlića materice je retka pojava (ispod 2/100.000). Od 20-40 godine broj obolelih se rapidno povećava na 65/100000 [21]. Najmlađa žena sa planocelularnim karcinomom, u našoj studiji, imala je 38 godina, a najstarija 79 godina.



## ZAKLJUČAK

Na osnovu našeg istraživanja možemo zaključiti da na teritoriji Severnog Kosova, opštine Kosovska Mitrovica, Zvečan, Leposavić i Zubin Potok i u srpskim enklavama u centralnom delu Kosova i Metohije (Opština Gračanica) postoji trend porasta karcinoma grlića materice. Ispitanice sa karcino-

mom grlića materice su značajno starije u odnosu na ispitanice sa blažim premalignim cervikalnim promenama. Pošto postoji značajna histološko - citološka korelacija nalaza, tj. teži histološki nalaz prati teži citološki nalaz, smatramo da bi masovniji cervikalni skrining, naročito kod mladih žena, mogao smanjiti incidencu premalignih i malignih bolesti na grliću materice.

## LITERATURA

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 144(8):1941-1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937> PMID:30350310
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492> PMID:30207593
4. Okunade KS, Human papillomavirus and cervical cancer, *J Obstet Gynaecol*. 2019 Dec 11:1-7. doi: 10.1080/01443615.2019.1674261.
5. IARC (2005). IARC Handbooks of Cancer Research Prevention. Vol. 10. Cervix Cancer Screening, Lyon.
6. Vitković L, Mijović M, Vukićević D, Đerković B, Mitić N, Ilić A, Trajković G, Jakovljević S: Histološko-citološka korelacija nalaza pouzdanosti Papanikolau testa u otkrivanju premalignih i malignih promena na grliću materice. *Praxis Medica* 2015; 44 (1), 23-31.
7. De Villiers E-M, Fauquet C, Brocero TR, Bernard H-U, zur Hausen H (2004). Classification of papillomaviruses. *Virology* 324:17-27.
8. Koutsky L (1997). Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 102:3- 8.
9. Vitković L, Perišić Ž, Trajković G, Mijović M, Savić S, Leštarević S, Đerković B: Distribucija visokorizičnih tipova humanih papiloma virusa u odnosu na patohistološke nalaze cervikalnih biopsija kod žena. *Praxis Medica* 2015; 44(4): 39-44.
10. 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.
11. Schiffman, M., Doorbar, J., Wentzensen, N. et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2, 16086 (2016)
12. Vukićević D, Vančetović-Mijović M, Đerković B, Vitković L, Plešina V: Humani papiloma virusi (HPV) i njihova uloga u nastanku prekanceroznih lezija i karcinoma grlića materice. *Praxis Medica* 2011; 39 ( 3-4), 115-119.
13. Solomon D (1989). The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *Acta Cytol* 33:567-574.
14. Vukićević D, Mitić R, Mijović M, Mitić N, Vitković L, Đerković B, Nedeljković N: Deskriptivno-epidemiološke karakteristike karcinoma grlića materice. *Praxis Medica* 2015; 44 (1), 67-72.
15. 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.
16. Pop Trajović Z (2006). Citološka slika cervikalnih intraepitelnih neoplazija. U: Stanimirović B (urednik) *Dijagnostika i lečenje oboljenja cerviksa, vagine i vulve*. *Kolposkopski atlas*. Elit-Medica, Beograd, 9-12.
17. Vitković L, Mitić B.N, Perišić Ž, Piperski V, Trajković G, Anđelković Z, Vukićević D, Stević S. Ekspresija proteina p16INK4a u normalnom i displastično promenjenom epitelu grlića materice. *Naučni časopis Medicinskog fakulteta i Društva lekara Kosova i Metohije SLD-Praxis medica* 2011; 39(3-4):13-17.
18. L. Vitkovic, Z. Perisic, M. Zamurovic, N. Mitic, V. Piperski, G. Trajkovic, M. Cvejic, M. Perisic. P16INK4a as an adjunct test in cervical cytology. *European Journal of Gynecological Oncology* 2015; 36(6):685-689.
19. Solomon D, Davey D, Kurman R (2002). The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 287:2114-2119
20. National Cancer Institute workshop (1989). The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis. *JAMA* 262: 931 - 934.
21. Vukićević D. Patologija grlića materice. *Papir centar - Randelović Niš, Kosovska Mitrovica*, 2014.
22. Krishnan K, Thomas A. Correlation of cervical cytology with high-risk HPV molecular diagnosis, genotypes, and histopathology-A four year study from the UAE. *Diagn Cytopathol*. 2016;44(2):91-7.
23. Dhakal R, Makaju R, Sharma S, Bhandari S, Shrestha S, Bastakoti R, Correlation of Cervical Pap Smear with Biopsy in the Lesion of Cervix, *Kathmandu University medical journal* Volume: 14 Issue 3 (2016) ISSN: 1812-2027 Online ISSN: 1812-2078

- 
24. Ž. Gajanin, R. Vilendečić, V. Ećim Zlojutro, R Gajanin, P Budakov. Significance of Immunohistochemical Expression of p16INK4a in the Differentiation of Inflammatory and Preneoplastic Cervical Lesions. *Srp Arh Celok Lek.* 2015 Jan-Feb;143(1-2):42-49
  25. Berek JS. *Berek & Novak's Gynecology.* 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
  26. Wei Q, Fu B, Liu J, Xu J, Zhao T. Combined detection of p16INK4a and IMP3 increase the concordance rate between cervical cytologic and histologic diagnosis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013; 6(8):1549-57.
  27. Solomon D, Nayar R. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology.* 2nd ed. New York: Springer; 2004.