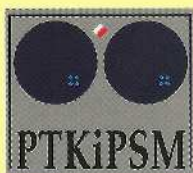


Materiały do Kursów Kolposkopii



Towarzystwo Kolposkopii
i Patofizjologii Szyjki Macicy



Klinika Ginekologii i Onkologii
Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński
w Krakowie

Kraków 2011

SPIS TREŚCI

Antoni Basta – Morfogeneza raka szyjki macicy	3
Robert Jach – Międzynarodowe Mianownictwo Kolposkopowe	14
Bartłomiej Galarowicz – Techniki badania kolposkopowego	18
Robert Jach – Epidemiologia chorób związanych z zakażeniami HPV	27
Robert Jach – Najnowsze doniesienia nt. szczepień profilaktycznych przeciwko HPV . .	34
Inga Ludwin – System Bethesda	40
Ewa Piwowarska – Składniki morfologiczne rozmazów pochwowo-szyjkowych	59
Wojciech Kolawa – Prawidłowe obrazy kolposkopowe	68
Wojciech Kolawa – Zakażenia dróg rodnych a kolposkopia	80
Wojciech Kolawa – CIN i rak cz. 1 – interpretacja obrazów kolposkopowych	84
Robert Jach – Obrazy kolposkopowe LSIL. Metaplasja płaskonabłonkowa	88
Robert Jach – Obrazy kolposkopowe LSIL. Dz. 2	95
Kazimierz Pityński – Obrazy kolposkopowe raka inwazyjnego	99
Antoni Basta – Znaczenie kolposkopii w diagnostyce zmian na sromie	104
Antoni Basta – Kolposkopia w diagnostyce zmian szyjki macicy. Możliwości i ograniczenia	110
Inga Ludwin – Kolposkopia w ASC i AGC	119
Wojciech Kolawa – CIN i rak cz. 2 w obrazach kolposkopowych	132
Wojciech Kolawa – Rak szyjki macicy i zmiany przednowotworowe u kobiet ciężarnych . .	138
Kazimierz Pityński – Rola kolposkopii w określaniu miejsca weryfikacji histologicznej . .	147
Kazimierz Pityński – Rola kolposkopii w kwalifikacji przedterapeutycznej	153
Antoni Basta – Możliwości rozpoznawcze wczesnych wznów raka szyjki macicy badaniem cytologicznym i kolposkopowym	158

Załączone materiały informacyjne dotyczą Kursu Kolposkopii na poziomie podstawowym oraz Kursu Kolposkopii dla zaawansowanych. Zbiór ten nie obejmuje wszystkich wykładów. Wykłady prezentowane w trakcie kursu mogą być wzbogacone i zmienione.

Kierownik kursów:

Prof. dr hab. med. Antoni Basta

Kontakt:

Sekreteriat Kliniki Ginekologii i Onkologii CMUJ

Kraków, ul. Kopernika 23

tel./fax 12 424 85 84

e-mail: onkologia@cm-uj.krakow.pl

Momine Moubdi

Morfogeneza raka szyjki macicy

Antoni Basta

Katedra Ginekologii i Położnictwa
Klinika Ginekologii Położnictwa i Onkologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Szyjka macicy jest jednym z najlepszych modeli do obserwacji procesów karcinogenezy.

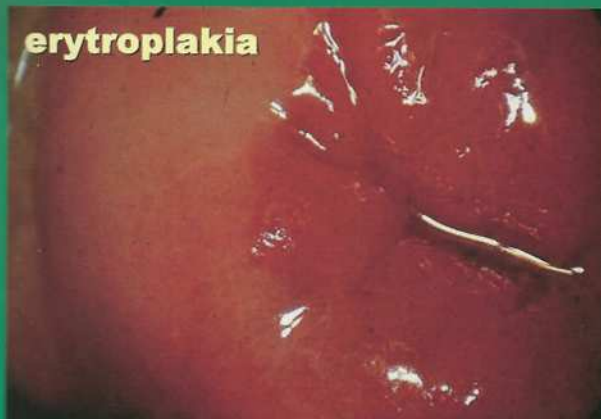


Ektopia gruczołowa
– wstęp do morfogenezy raka
szyjki macicy

Mianownictwo makroskopowe

1. Erythroplakia simplex - czerwony obszar wokół ujścia zewnętrznego o ostrym odgraniczeniu i gładkiej powierzchni
2. Erythroplakia papillaris - taki sam obraz o delikatnie brodawkowatej powierzchni
3. Erythroplakia follicularis - powierzchnia czerwono-żółtawo-biała, grudkowata, odgraniczenie nieostre
4. Erythroplakia sanguinans - łatwe lub kontaktowe krwawienie z powierzchni zmian wymienionych w punktach 1 - 3

erythroplakia



Nabłonek wielowarstwowy płaski

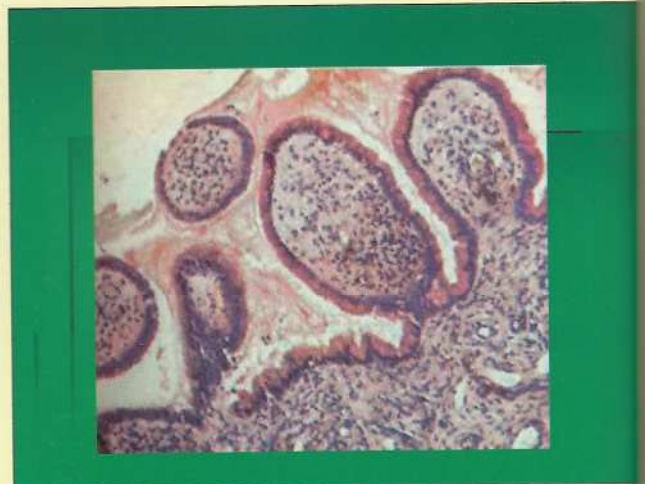
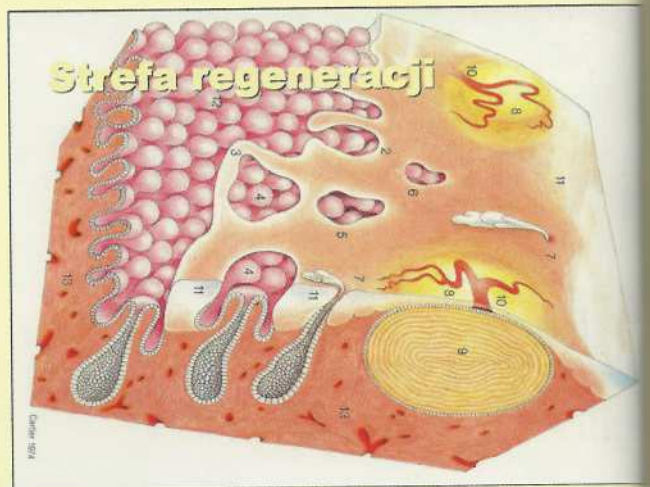
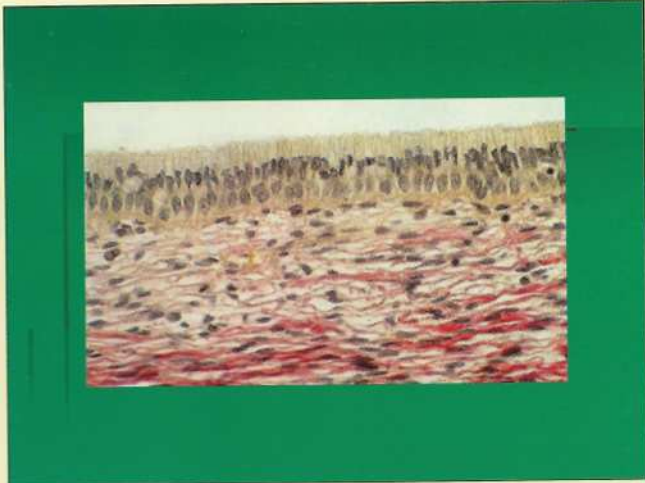
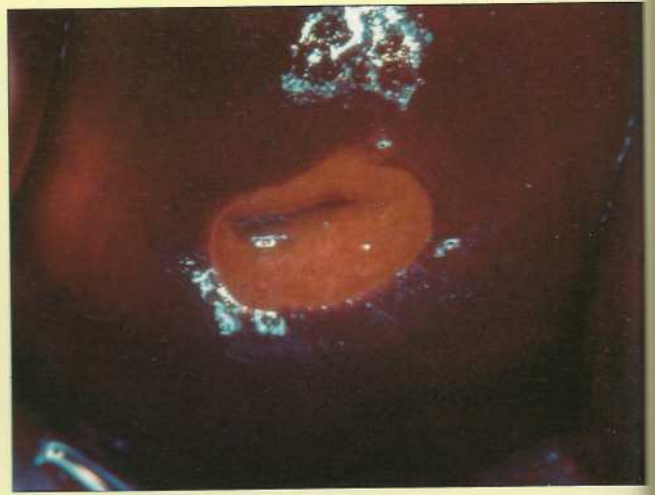


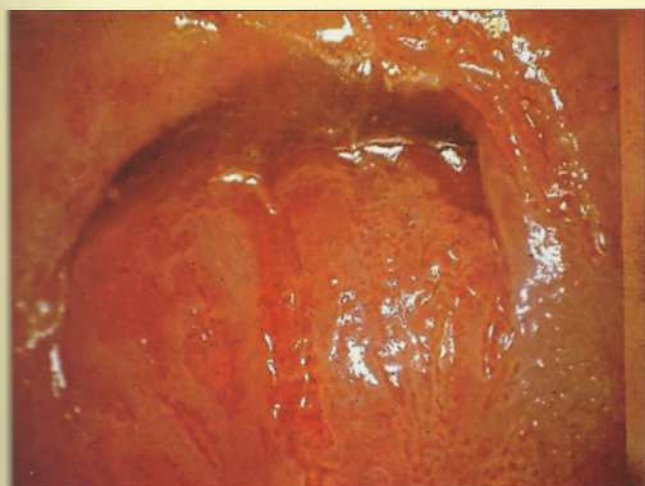
Nabłonek gruczołowy



Strefa T







Infekcja HPV – rozpoznanie i jej znaczenie dla morfogenezy raka szyjki macicy i sromu

Lokalizacja w obrębie dolnego odcinka narządów płciowych

- 1) szyjka macicy
- 2) pochwa
- 3) srom
- 4) srom + szyjka macicy i/lub pochwa

Metody diagnostyczne infekcji HPV

- Ocena makroskopowa
- kolposkopia
- cytologia
- Badanie histologiczne
- Techniki hybrydyzacji HPV DNA
- Polymerase chain reaction (PCR).

Postaci zakażenia

- subkliniczna
- utajona
- klinicznie jawna
- współistniejąca z śródnabłonkową neoplazją lub rakiem inwazyjnym.

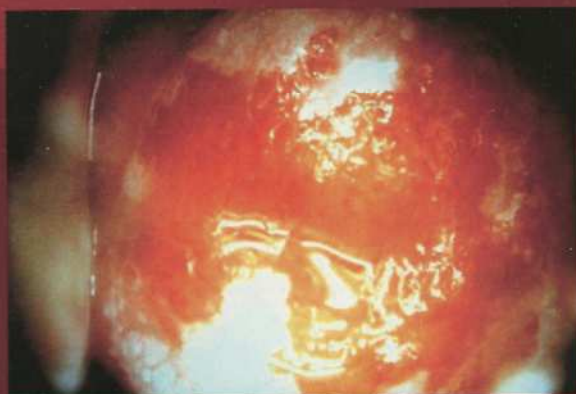
Obraz makroskopowy zmian związanych z infekcją HPV w obrębie szyjki macicy, pochwy i sromu

- Klinicznie jawne zmiany brodawczakowate
 - Ogniska leukoplakii
- Zmiany brodawczakowate
 - Brodawczaki płaskonabłonkowe
 - Atypowe brodawczaki
 - Kłykciny kończyste

Brodawczak płaskonabłonkowy



Ognisko leukoplakii



Brodawczak pochwy i przedsionka pochwy



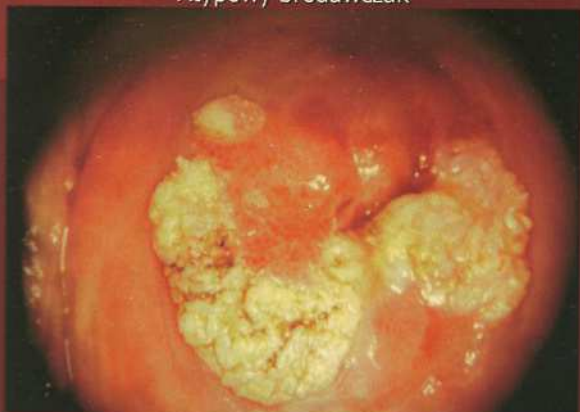
Zakażenia HPV w obrębie łechtaczki – naczynia gwiaździste – 6 letnia dziewczynka



Typowy brodawczak błony śluzowej sromu



Atypowy brodawczak



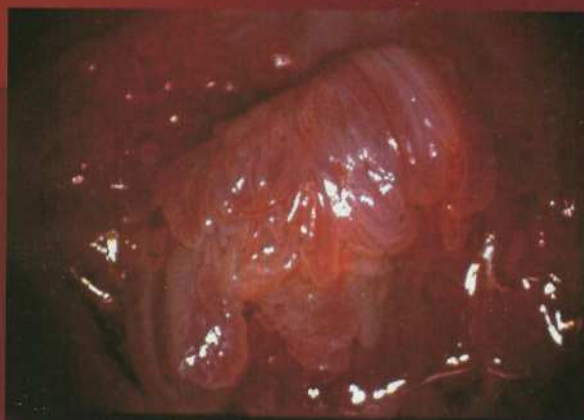
Kłykciny kończyste



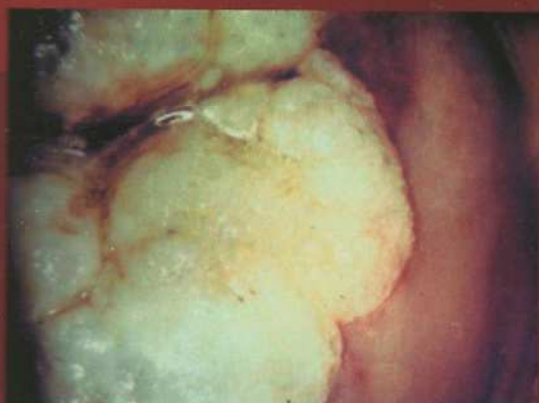
Naczynia gwiaździste



Naczynia pączkujące



Atypowy brodawczak



Ogromne kłykciny kończyste u ciężarnej



Inne charakterystyczne cechy infekcji HPV

- Widoczne tylko w badaniu kolposkopowym wtórne zmniejszenie przejrzystości nabłonka, wtórne punkcikowanie i poletkowanie

Zmiany te określane są mianem „subklinicznej infekcji HPV” i występują najczęściej w obrębie strefy transformacji lub na obwodzie w postaci wieloogniskowej

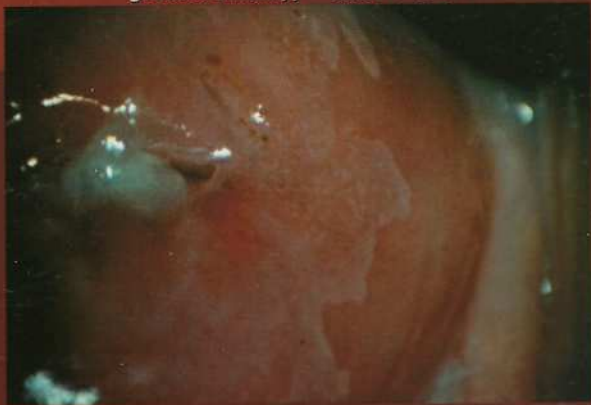


Wtórne zmniejszenie przejrzystości

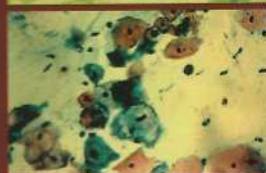
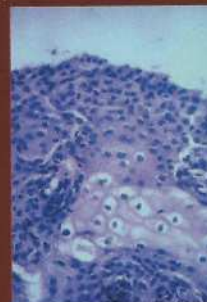
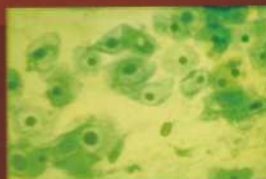
Poletkowanie i punkcikowanie



Wtórne zmniejszenie przejrzystości, poletkowanie (ostra granica zmiany) – CIN2 + HPV

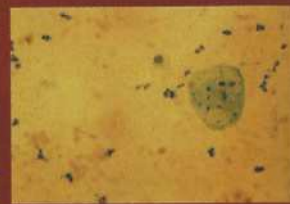


Koilocyty i dyskeratocyty



Dyskretnie cechy infekcji wirusowej

- Dyskretna anizocytoza
- cracked cells
- Komórki bezjądrzaste
- Komórki wiejądrzaste powierzchniowe
- Komórki z niedojrzałą metaplastją



- Hybrydyzacja należy do najczulszych metod wykrywania HPV
- Pozwala na wykrywanie wirusowego DNA w przypadku braku morfologicznych cech infekcji wirusowej
- Technika ta pozwala na identyfikację serotypu wirusa

Metody hybrydyzacji

- Oparte na amplifikacji wirusa (*np. Southern Blot*);
- Metody oparte na wzmocnieniu sygnału (*np. Hybrid Capture - hybridization of nucleic acids*);
- Metody oparte na amplifikacji DNA HPV (*np. polymerase chain reaction - PCR*).

PCR

- W metodzie PCR stosowane są primery reagujące z określonymi częściami genu HPV, głównie z późnym genem L1.
- Technika ta wymaga fragmentu tkanki lub materiału komórkowego, charakteryzuje się wysoką czułością.
- Metoda wymaga ścisłego reżimu ponieważ zanieczyszczenia mogą powodować pojawienie fałszywie pozytywnych wyników.

Hybrid Capture 2

- Hybrid Capture 2 jest metodą o zbliżonej do PCR czułości i specyficzności

- W badaniach nad karcinogenezą w obrębie szyjki macicy w ostatnim 20-leciu najczęściej uwagi poświęca się roli wirusów ludzkiego brodawczaka (Human Papillomavirus-HPV) w tym procesie.
- Do chwili obecnej wykryto ponad 100 typów tego wirusa różniących się antygenowo. Przeszło 30 z nich cechuje powinowactwo do nabłonków dolnego odcinka narządów płciowych żeńskich.

- w przypadku HPV nie ma możliwości śledzenia jego działania onkogenego za pomocą klasycznych metod mikrobiologicznych.
- niemożliwe jest namnażanie i wzrost HPV w hodowli *in vitro*. Wirus HPV nie ulega podziałowi a do jego replikacji jest konieczny kw. nukleinowy którego reprodukcja jest możliwa przy udziale rybosomów komórek gospodarza.

Infekcja HPV o wysokim potencjale onkogenym w CIN i raku inwazyjnym szyjki macicy zdiagnozowana techniką Hybrid Capture II

Stopień zaawansowania zmiany	Obecność DNA HPV		
	N	n	%
CIN1 i CIN2	169	37	21,9
CIN3	198	139	70,2
Rak inwazyjny	82	67	81,7

* Z Pracowni Diagnostyki Cytologicznej i Molekularnej Kliniki Ginekologii i Onkologii UJ..

Syrjänen nie spotkał ani jednego przypadku dysplazji u kobiet do 20 roku życia bez infekcji HPV.

■ Syrjänen KJ: Surg. Gynecol. 1989. 150

- HPV typ 6,11,34, 42,43,44,53,54,55,57,61,62,64,67,68,70 uważa się za wirusy o niskim potencjale onkogenym
- HPV typ 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56, 58,59,66,69,i 78 to grupa wirusów o średnim i wysokim potencjale onkogenym

- Własne kilkunastoletnie obserwacje kliniczno-epidemiologiczne oraz badania wirusologiczne, a także wyniki intensywnych badań innych autorów zwłaszcza w zakresie biologii molekularnej dostarczają wiele pośrednich i bezpośrednich dowodów, że infekcja HPV o wysokim potencjale onkogenym jest jednym z ważnych czynników inicjujących proces karcinogenezy w obrębie szyjki macicy.

Szczególnie wysoki odsetek (92,3%) infekcji HPV towarzyszącej CIN w naszym materiale stwierdzono u kobiet bardzo młodych tj. do 25 roku życia.

Tabela 2.
CIN u kobiet do 25 roku życia a infekcja HPV.

Liczba przypadków	DNA	HPV
	n	%
39	36	92,3

Model epidemiologiczny infekcji HPV jest podobny do modelu epidemiologicznego raka szyjki macicy.

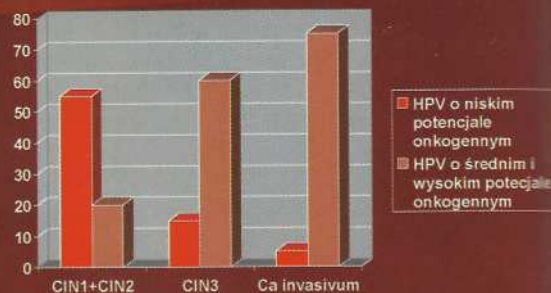
- infekcja HPV jak i rak szyjki macicy częściej dotyczą:
 - kobiet które wcześniej rozpoczęły współżycie płciowe, współżyły z wieloma partnerami
 - kobiet z defektami immunologicznymi
 - kobiet stosujących środki immunosupresyjne.
- niższa o kilka lat średnia wieku kobiet z „czystą” subkliniczną infekcją HPV od średniej wieku kobiet z CIN i o kilkanaście lat od średniej wieku z rakiem inwazyjnym koreluje z wieloletowym i dość długim okresem w większości przypadków rozwoju procesu karcinogenezy szyjki macicy.

Ryzyko względne (RW) wystąpienia CIN i Ca Ia w zależności od obecności infekcji HPV szyjki macicy.

Stopień zaawansowania zmiany	RW	RWs	85% przedział ufności dla RWs
CIN1 + CIN2	15,29	15,81	4,10 – 44,98
CIN3	13,93	13,75	3,49 – 39,69
CaIA	15,26	15,55	3,72 – 57,97

Basta A: Cervical cancer morphogenesis. In: Colour Atlas of Cytology and Colposcopy. Ed. G. Miniello and U. Saraiya. Delhi 1999

Stopień zaawansowania procesu karcinogenezy szyjki macicy a współistniejąca infekcja HPV o niskim i wysokim potencjale onkogenym.



PROSPEKTYWNE OBSERWACJE KLINICZNE

Rozwój CIN u kobiet z subkliniczną infekcją HPV (SPI)- grupa badana oraz w grupie bez tej infekcji- grupie porównawczej.
Czas obserwacji 3-6 lat.

Gr. z SPI N=850		Gr. porównawcza N=245	
CIN1	4	CIN1	1
CIN2	5	CIN2	1
CIN3	2		
Razem CIN	11 (1,29%)	Razem CIN	2 (0,82%)

Basta A. J. Exp. And. Clin. Cancer Research. Supp. 1990, L162

- Obserwacje kliniczne Ylitalo i wsp. (Lancet 2000, 350, 2294-8) oraz Josefssona i wsp. (Lancet 2000, 350, 2189-93) wykazały, że u kobiet poniżej 25 roku życia z przetrwałą infekcją HPV 16/18 w okresie do 10 lat, u 25% rozwinął się rak *in situ*.

- Pośrednim dowodem udziału infekcji HPV w procesie karcinogenezy może być także równoczesne występowanie infekcji HPV tego samego typu i śródnabłonkowej neoplazji w obrębie sromu, szyjki macicy i/lub pochwy.

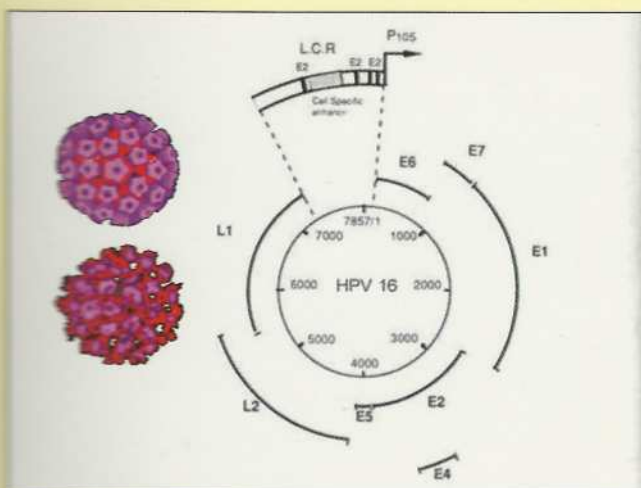
Basta i wsp. The Cervix and L.F.G.T. 1992, 10, 51.
Basta i wsp. W: Eur. J. Gynaec. Onc. 1999, 2, 111

Współwystępowanie VIN i raka sromu w stopniu I i śródnabłonkowej neoplazji lub raka inwazyjnego szyjki macicy i/lub sromu

Pacjent nr	Wiek (lata)	VIN (stopień) lub Ca I	CIN (stopień) lub Rak inwazyjny	VAIN (stopień)	HPV Typ
1	20	1	2	-	6/11+16/18
2	24	2	3	-	16/18
3	26	1	2	2	6/11
4	27	1	2	-	6/11
5	30	1	3	-	16/18
6	32	3	2	3	16/18+6/11
7	33	3	3	-	16/18
8	34	2	1	-	-
9	36	3	3	-	16/18
10	43	3	2	-	-
11	44	Ca I	3	-	-
12	48	Ca I	2	-	18
13	55	3	3	-	16/18
14	57	3	Ca invasivum	-	-

- Infekcja HPV typ 16/18 dotyczy zwykle nie tylko szyjki macicy ale także pochwy i sromu, to dlaczego rak w obrębie sromu i pochwy rozwija się tak rzadko?

- W większości zmian łagodnych przednowotworowych a szczególnie CIN1 i CIN2, DNA HPV występuje w formie episomalnej pozachromosomowej, podczas gdy w zmianach bardziej zaawansowanych i raku inwazyjnym DNA HPV jest wbudowane w genom komórki gospodarza.



onkoproteina E6 + białko p53

inaktywacja p53

E6 → aktywacja telomerazy

E7 → pRB(E₂F)₁ (retinoblastoma)
↓
uwolniony
czynnik transkrypcyjny E₂F

- Ekspresja jednego lub obu genów wirusa E6 i E7 może doprowadzić do zaburzenia regulacji cyklu komórkowego i zainicjować proces neoplazji.

Le Moal M.A., Thierry F. HPV and Viral Gens. In: Papillomavirus in Human Pathology. Ed. Monsonego J. Challenges of Modern Medicine. Rome 1995.

- Integracja wirusowego DNA z genomem gospodarza i ekspresja genów E6 i E7, choć jest ważnym (a według A. Stafla, Gismmana i Bosha niezbędnym) czynnikiem do zainicjowania procesu transformacji nowotworowej komórki, wydaje się być jednak niewystarczająca do rozwoju guza nowotworowego.

Świadczyć o tym może:

- 1) Fakt, że nie w każdym przypadku infekcji HPV o wysokim potencjale onkogennym dochodzi do transformacji nowotworowej
- 2) Różnie długi okres od infekcji HPV do rozpoczęcia transformacji nowotworowej
- 3) Obserwuje się nie tylko progresję ale także remisję CIN z towarzyszącą infekcją HPV typ 16/18

Sugeruje to istnienie wewnątrzkomórkowych mechanizmów kontroli ekspresji genów E6 i E7 oraz koniecznych innych dodatkowych czynników do rozwoju raka w obrębie szyjki macicy.

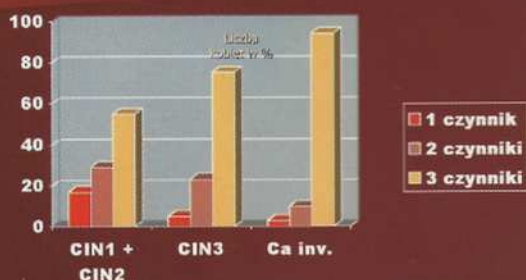
Jak wykazują dotychczasowe wyniki badań takimi dodatkowymi czynnikami mogą być:

1. Nałogowe palenie tytoniu
2. Niedobór retinoidów
3. Choroby przenoszone drogą płciową np. Chlamydia,
4. Antykoncepcja hormonalna

- Przeprowadzona analiza występowania CIN i raka inwazyjnego w zależności od liczby czynników ryzyka (infekcja HPV 16/18, nałogowe palenie tytoniu, zmniejszenie poziomu witaminy A) wykazała, że nasilenie procesu karcinogenezy koreluje ze wzrostem liczby czynników ryzyka

Basta A. W: Int. J. Gynec. and Obstet. 1997

Liczba czynników ryzyka a występowanie CIN i raka inwazyjnego.



model karcinogenezy w obrębie szyjki macicy

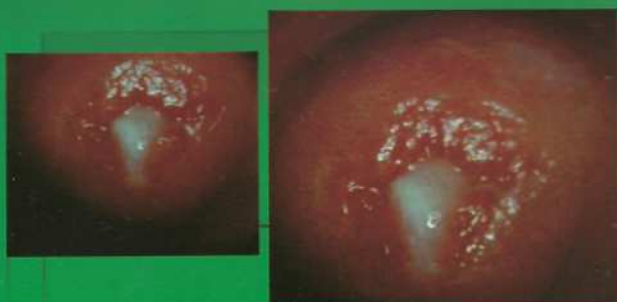


Leczenie farmakologiczne

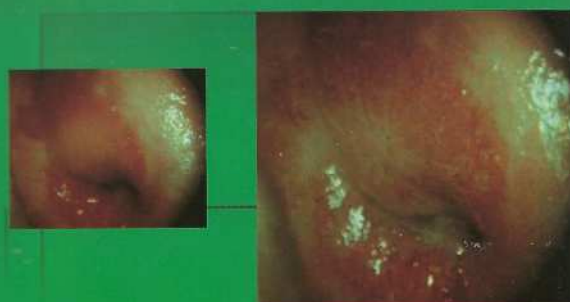
- 1) Leki wpływające na stan immunologiczny organizmu (Iscaidor QuS- podskórnie we wzrastających dawkach od 0,001 do 5 mg, Interferon- α -3 mln I.U. miejscowo do zmiany, Imiquimod- (Aldara krem), LeukoNorm (CytoChemia) a 5 IU (pierwsze 2 tygodnie 3xw tyg, następnie co 2 tygodnie 1 iniekcja i.m. do całkowitej liczby 10 iniekcji)
- 2) Leki antyproliferacyjne, hamujące angiogenezę (retinoidy, interferon- α , 2b)
- 3) Vit. A + tetracyklina- doustnie (1 seria 6-8 g oxytetracykliny + vit. A a 12 000 IU w kapsułkach [50 000 IU] 2 x dz.)
- 4) Retinoidy (miejscowo- w postaci kapturka naszyjkowego 8 – 48 godzin)
- 5) Carbachol- pochodna fenolowa z warzyw (kalafior, szpinak) w tabletkach

OBRAZY CIN I RAKA SZYJKI MACICY

Punkcikowanie proste



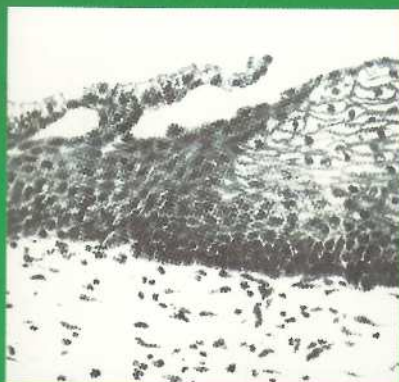
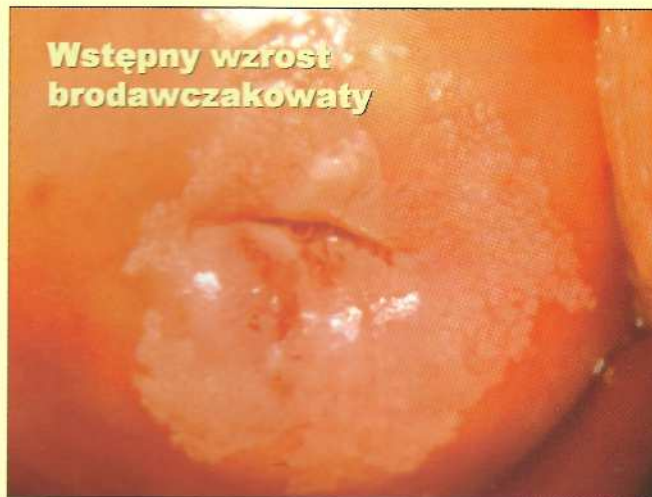
Mozaika prosta



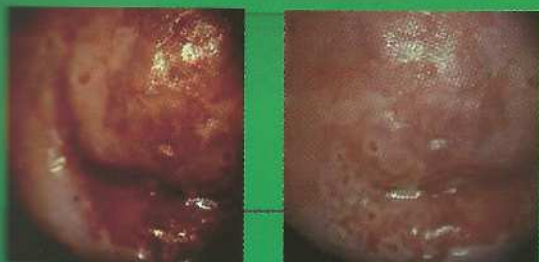
Mozaika wyniosła



**Wstępny wzrost
brodawczakowaty**



Mozaika nieckowata



Rak inwazyjny



Międzynarodowe Mianownictwo Kolposkopowe An Updated Report From the:



Robert Jach
1 Europejski Kurs Kolposkopii,
pod auspicjami
EUROPEAN FEDERATION of COLPOSCOPY
29-30 Listopada 2006
Krakow, Poland

Robert Jach Kolp 29-30 11 2006

1

IFCPC

11th World Congress in Barcelona, June 9-13, 2002
organization of colposcopists and cervical pathologists

- 1920s Hans Hinselmann-oryginalne mianownictwo kolposkopowe
- 2nd World Congress of Cervical Pathology and Colposcopy, październik 1975, Gratz, Austria- nowe mianownictwo
- 7th World Congress, Rzym, 1990- uaktualnienie
- 10th World Congress in Colposcopy, Buenos Aires, 1999- ustanowienie nowego komitetu nomenklaturowego mającego za zadanie stworzenie mianownictwa, które:



Robert Jach Kolp 29-30 11 2006

2

Po pierwsze, będzie opisowe, i pozwoli kolposkopistom na całym świecie opisać obrazy kolposkopowe tak aby były wzajemnie zrozumiałe, i aby opisy te mogły stanowić podstawę badań naukowych

Po drugie, mianownictwo powinno zostać stworzone w sposób który pozwoli szkolącemu się kolposkopistę samodzielnie stawiać opisy i będzie pomocne doświadczonemu ekspertowi w procesie diagnostycznym

Po trzecie mianownictwo to ma być pragmatyczne, a wyodrębnienie różnorodnych typów strefy transformacji będzie skutkowało w bardziej racjonalnym postępowaniu diagnostycznym i leczniczym u kobiet z nieprawidłową strefą T



Robert Jach Kolp 29-30 11 2006

3

Table 1. International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy Colposcopic - Mianownictwo

- | | |
|---|---|
| <p>I. Prawidłowe obrazy kolposkopowe</p> <p>Pierwotny nabłonek w płaski</p> <p>Nabłonek walcowaty</p> <p>Strefa Transformacji- TZ</p> <p>II. Nieprawidłowe obrazy kolposkopowe</p> <p>Płaskie zbieżenie nabłonka po kw. oct.</p> <p>Gęste zbieżenie nabłonka po kw. oct. *</p> <p>Delikatna mozaika</p> <p>Gruba mozaika *</p> <p>Delikatne punkcikowanie</p> <p>Grube punkcikowanie *</p> <p>Częściowo dodatnia próba jodowa</p> <p>Obszar jodonegatywny *</p> <p>Naczynia atypowe *</p> | <p>III. Obrazy kolposkopowe sugerujące raka inwazyjnego</p> <p>IV. Kolposkopia niesatysfakcjonująca</p> <p>niewidoczna granica między nabłonkiem płaskim i gruczołowym</p> <p>ciężkie zapalenie, ciężka atrofia, uraz</p> <p>niewidoczna szyjka</p> <p>V. Różne obrazy kolposkopowe</p> <p>Brodawczaki</p> <p>Keratoza</p> <p>Nadżerka</p> <p>Zapalenie</p> <p>Atrofia</p> <p>Zmiany doczesnowe</p> <p>Polipy</p> |
|---|---|

*Major changes

P. Walker, MD, S. Devereux, MD, G. De Palo, MD, R. Baran, MD, M. Campion, MD, F. Girard, MD, C. Jakob, MD, and M. Roy, MD, from the Nomenclature Committee of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy
11th World Congress in Barcelona, June 9-13, 2002

Robert Jach Kolp 29-30 11 2006

4

I. PRAWIDŁOWE OBRAZY KOLPOSKOPOWE

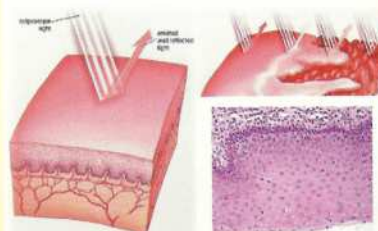
Pierwotny nabłonek wielowarstwowy płaski	Original squamous epithelium
Nabłonek walcowaty	Columnar epithelium
Strefa transformacji	Transformation zone

Robert Jach Kolp 29-30 11 2006

5

A. Pierwotny nabłonek wielowarstwowy płaski

Pierwotny nabłonek wielowarstwowy płaski jest gładkim, różowawym nabłonkiem pierwotnie pokrywającym szyjkę i pochwę. Brak w nim resztek nabłonka gruczołowego widocznych jako nabłonek wydzielający śluz, otwarte kraterki gruczołowe czy torbiele Nabotha. Nabłonek taki nie ulega zbieżeniu po próbie z kwasem octowym i w całości barwi się na brązowo po przemyciu płynem Lugola



Robert Jach Kolp 29-30 11 2006

6

B. Nabłonek walcowaty

Jest nabłonkiem jednowarstwowym, wydzielającym śluz, który rozciąga się dogłębnie pomiędzy endocervixem a nabłonkiem pierwotnym płaskim lub metaplastycznym doogonowo.

W badaniu kolposkopowym po próbie z kwasem octowym obszar ten okaskutyzuje się typową strukturą, przypominającą grona.

Nabłonek walcowaty jest normalnie zlokalizowany w endocervixie lecz może również być na ectocervixie (ektopia gruczołowa) lub w rzadkich przypadkach w ścianie pochwy.



Robert Jach Kolp 29-30 11 2006

7

C. Strefa transformacji The transformation zone (TZ)

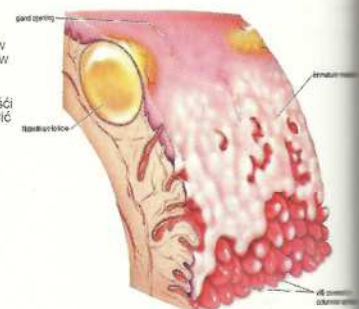
Strefa transformacji (TZ) jest obszarem pomiędzy pierwotnym nabłonkiem w płaskim a nabłonkiem gruczołowym, w obrębie którego można wyróżnić różnorodne stopnie dojrzałości

W tych różnorodnych stopniach dojrzałości nabłonek metaplastyczny może barwić się delikatnie na białło po próbie z kwasem octowym i częściowo na brązowo w próbie Schillera.

Komponentami prawidłowej strefy transformacji są również wyspy nabłonka gruczołowego otoczone przez nabłonek metaplastyczny, otwarte kraterki gruczołowe oraz torbiele Nabotha.

Wyróżnia się trzy typy strefy T:

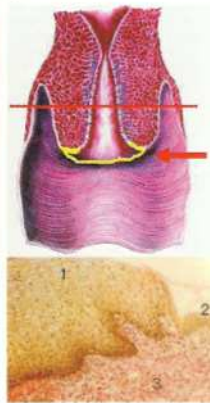
- TZ1,
- TZ2,
- TZ3



Robert Jach Kolp 29-30 11 2006

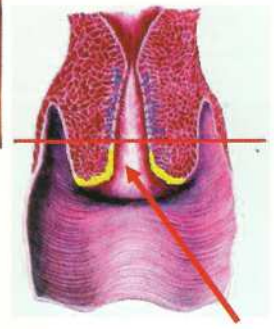
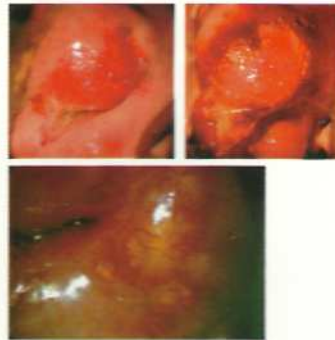
8

TZ1 - jest zlokalizowana na ectocervix i całkowicie widoczna (może być rozległa lub mała)



Robert Jach Kolp 29-30 11 2006

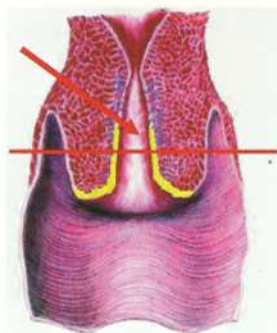
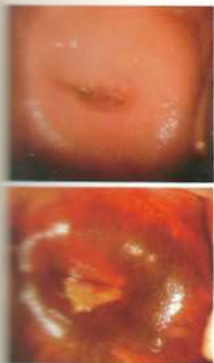
TZ2 - ma częściową komponentę endocervikalną, jest całkowicie widoczna (może być rozległa lub mała)



Robert Jach Kolp 29-30 11 2006

10

TZ3 - ma komponentę endocervikalną, nie jest całkowicie widoczna, może mieć komponentę ectocervikalną która może być rozległa lub mała.



Robert Jach Kolp 29-30 11 2006

11

Cechy kolposkopowe sugerujące zmiany metaplastyczne

- A) gładka powierzchnia z delikatnymi, jednakowego kalibru naczynekami
- B) łagodne zbielenia po kwasie octowym
- C) obszary jodonegatywne lub częściowo pozytywne po brawieniu płynem Lugola



Robert Jach Kolp 29-30 11 2006

12

Nieprawidłowe obrazy kolposkopowe

- Płaskie zbielenia nabłonka po kw. oct.
- Gęste zbielenia nabłonka po kw. oct.*
- Delikatna mozaika
- Gruba mozaika*
- Delikatne punkcikowanie
- Grube punkcikowanie*
- Częściowo dodatnia próba jodowa
- Obszar jodonegatywny*
- Naczynia atypowe*

*Major changes

Robert Jach Kolp 29-30 11 2006

13

A. Zbielenie nabłonka po kwasie octowym

Po aplikacji 1-rem kwasu octowego obszary o dużej gęstości jądrowej zabarwiają się na białe. I chociaż zjawisko takie może występować w przypadku niedojrzalej metaplazji, przyjęto zasadę, że im intensywniejsze zbielenie, im szybciej pojawia się i im dłużej trwa tym bardziej zaawansowana jest zmiana.

Intensywne zbielenie w obrębie nabłonka gruczołowego może wskazywać na zmianę gruczołową.



Robert Jach Kolp 29-30 11 2006

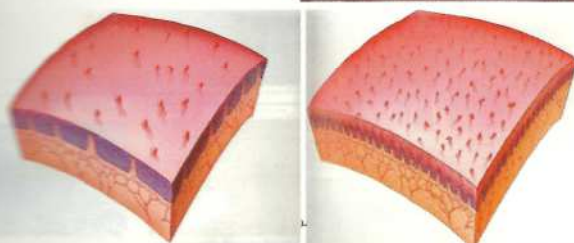
14

B. Punkcikowanie

Ogólny obraz kolposkopowy w obrębie którego kapilary układają się w regularny wzór.

Im delikatniejsze punkcikowanie tym bardziej prawdopodobne, że zmiana ta jest niskiego stopnia (LG) lub jest to metaplazja

Im grubsze punkcikowanie tym bardziej prawdopodobne, że jest to zmiana o wysokim stopniu zaawansowania (HG)



C. Mozaika



Ogólny obraz kolposkopowy w którym nowe formacje naczyniowe układają się w regularny wzór prostokątów przypominający mozaikę.

Im mniejsza jest mozaika tym większe prawdopodobieństwo, że jest to zmiana o niskim stopniu lub metaplazja. Im grubsza, szersza i bardziej nieregularna mozaika tym większe prawdopodobieństwo, że jest to zmiana dużego stopnia.

Robert Jach Kolp 29-30 11 2006

16

D. Obszary jodonegatywne

Po zastosowaniu płynu Lugola dojrzwały nabłonek wielowarstwowy płaski, który zawiera glikogen barwi się na ciemnobrązowo.

Obszary jodonegatywne mogą reprezentować niedojrzałą metaplastazję, CIN lub stany niedoboru E2 (n.p. atrofia).

Całkowita jodonegatywność oraz złote zabarwienie obszaru, który był wcześniej wybitnie zbieławy po próbie z kwasem octowym są wysoce podejrzane o zmiany o wysokim stopniu zaawansowania.

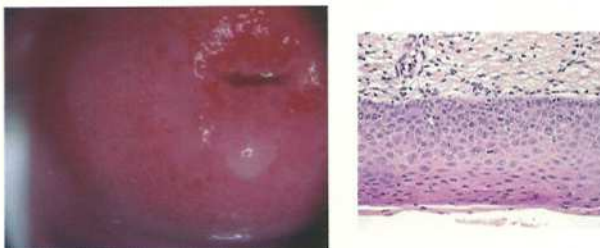


Robert Jach Kolp 29-30 11 2006

17

Cechy kolposkopowe sugerujące zmiany o niskim stopniu zaawansowania LG (minor changes)

- A) gładka powierzchnia o nieregularnych (geograficznych) granicach zewnętrznych
- B) nieznaczne zbiełnienie po kwasie octowym, pojawiające się powoli i szybko znikające
- C) łagodne, często cętkowane obszary częściowo jodopoztywne
- D) delikatne punkcikowanie i delikatna, regularna mozaika



Robert Jach Kolp 29-30 11 2006

19

III. CECHY KOLPOSKOPOWE SUGERUJĄCE INWAZYJNEGO RAKA

- A) nieregularna powierzchnia, nadżerka lub owrzodzenie
- B) intensywne zbiełnienie po kwasie octowym
- C) szerokie nieregularne punkcikowanie i mozaika
- D) atypowe naczynia



Robert Jach Kolp 29-30 11 2006

21

IV. Kolposkopia niesatysfakcjonująca

Kolposkopia niesatysfakcjonująca występuje w przypadku kiedy nie można uwidocznnić granicy międzynabłonkowej. Może występować również w przypadku urazu, zapalenia lub atrofii uniemożliwiających pełną ocenę kolposkopową.

Również niewidocznienie szyjki macicy.

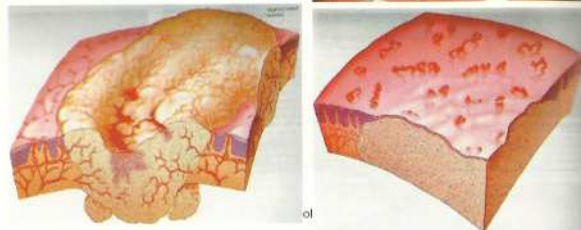


Robert Jach Kolp 29-30 11 2006

23

E. Naczynia atypowe

Ogniskowy nieprawidłowy obszar kolposkopowy, w którym naczynia nie układają się we wzór punkcikowania, mozaiki i delikatnych rozgałęzionych kapilar, ale występują raczej jako nieregularne naczynia nagle kończące się lub o przerzutowym przebiegu przypominając przecinki, korkociąg lub spaghetti.

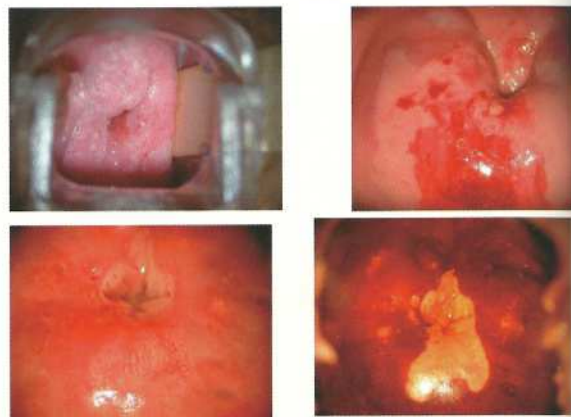


Cechy kolposkopowe sugerujące zmiany o dużym stopniu zaawansowania HG (major change)

- A) generalnie gładka powierzchnia z ostro odciętą granicą zewnętrzną
- B) intensywne zbiełnienie po próbie z kwasem octowym, które pojawiają się wcześniej i utrzymują się długo, mogą być szarawe
- C) jodonegatywność, oraz złote zabarwienie obszaru, który był wcześniej wybitnie zbieławy po próbie z kwasem octowym
- D) grube punkcikowanie i szeroka, nieregularna mozaika różnorakiego kształtu
- E) intensywne zbiełnienie po próbie z kwasem octowym w obrębie nabłonka wałkowatego może sugerować zmiany gruczolowe



Robert Jach Kolp 29-30 11 2006



Robert Jach Kolp 29-30 11 2006

22

IV. Różne obrazy kolposkopowe

- Brodawczaki
- Keratoza
- Nadżerka
- Zapalenie
- Atrofia
- Zmiany doczesnowe
- Polipy

Robert Jach Kolp 29-30 11 2006

24

A. Brodawczaki



Mogą pojawiać się w obrębie lub poza strefą T i wskazują na zakażenie HPV

Robert Jach Kolp 29-30 11 2006

25

B. Keratoza

Ogniskowy obszar kolposkopowy w którym występuje hyperkeratoza manifestująca się wyniosłym zbieżeniem pierwotnym. Może utrudniać ocenę strefy T



Robert Jach Kolp 29-30 11 2006

26

C. Nadżerka

Prawdziwa nadżerka- obszar pozbawiony nabłonka. Sugeruje nieprawidłowości histologiczne.



Robert Jach Kolp 29-30 11 2006

27

D. Zapalenie



Robert Jach Kolp 29-30 11 2006

28

E. Atrofia

Zmiany nabłonkowe spowodowane niskim stężeniem estrogenów.



Robert Jach Kolp 29-30 11 2006

29

F. Zmiany doczesnowe



Robert Jach Kolp 29-30 11 2006

30

G. Polipy



Robert Jach Kolp 29-30 11 2006

31

Dziękuję:

Dr. Daron G. Ferris MD- za diagramy
Dr. Grzegorzowi Dyduchowi- za obrazy histologiczne
Dr. Wojciechowi Koławie- za obrazy kolposkopowe

Robert Jach Kolp 29-30 11 2006

32

Techniki badania kolposkopowego

Bartłomiej Galarowicz

Czemu służy kolposkopia

Dolny odcinek żeńskich narządów płciowych :

- pochwa
- srom
- część pochwowa szyjki macicy

dzięki łatwej dostępności badaniu stwarza unikalną możliwość wdrożenia badań profilaktycznych umożliwiających wczesne rozpoznanie i leczenie chorób nowotworowych tych narządów. Profilaktyce tej poświęcona jest medyczna podspecjalność cytopatologia, oraz kolposkopia jako badanie diagnostyczne.

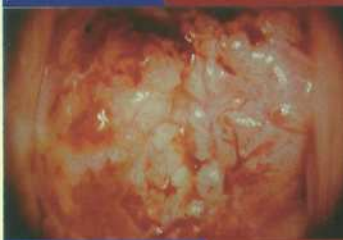
Pierwsze obserwacje

Początki kolposkopii sięgają wczesnych lat XX wieku kiedy po wprowadzeniu wzornika umożliwiającego oględziny części pochwowej szyjki macicy, zaobserwowano u niektórych pacjentek białe zmiany na tarczy części pochwowej szyjki macicy określone terminem leukoplakia



Pierwsze obserwacje

Obserwacja tych zmian na przestrzeni czasu doprowadziła badaczy do wspólnego wniosku: u pacjentek z tego typu zmianami znacznie częściej dochodzi do rozwoju inwazyjnego raka szyjki macicy.

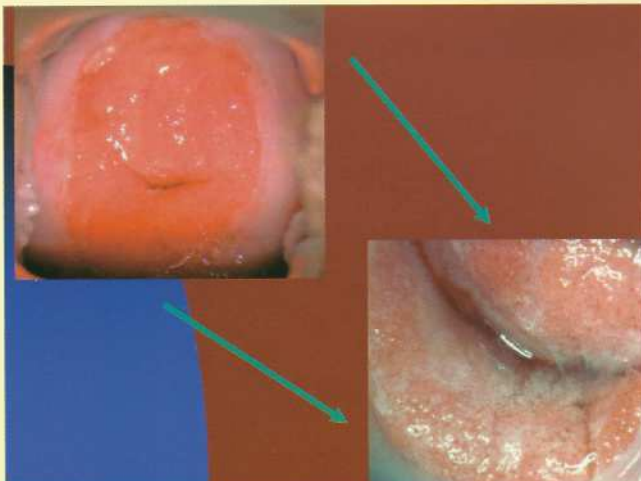


Pierwsze obserwacje

Mając na uwadze powyższe obserwacje wiedeński uczonec von Franque polecił swojemu asystentowi Hansowi Hinselmannowi zbadać prawidłowości rządzące tymi zmianami.

Pierwsze badanie kolposkopowe

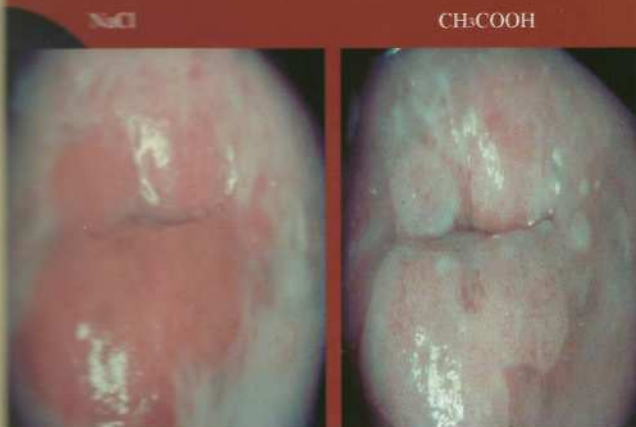
- W związku z trudnościami z oceną zmian na szyjce tylko i wyłącznie przy pomocy nieuzbrojonego oka oraz badania palpacyjnego skonstruował na bazie mikroskopu Leitz'a urządzenie umożliwiające podświetlenie oglądanego obszaru oraz oglądanie go przy użyciu powiększenia



Potrzeba matką wynalazków –początki próby z kwasem octowym

W trakcie pierwszych badań używając rozcieńzonego roztworu kwasu octowego do usuwania śluzu utrudniającego ocenę kolposkopową odkrył zjawisko zbieleńia któremu ulegają podejrzone miejsca

Próba octowa

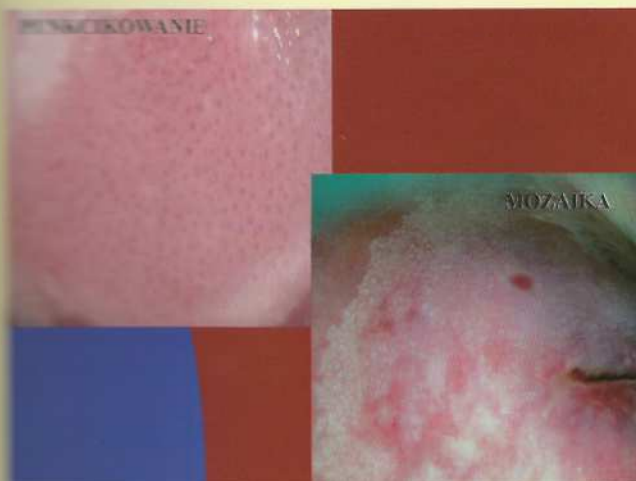


Pierwsze próby usystematyzowania nazewnictwa znalezisk kolposkopowych

Obserwując zaburzenia w architekturze nabłonka pokrywającego szyjkę macicy próbowano pogrupować znaleziska w odrębne grupy-powstała pierwsza terminologia

- 'ground leukoplakia' obecnie określana jako punkcikowanie
- 'mosaic leukoplakia' obecnie określana jako mozaika

10



Początkowo sądzono że wszystkie nieprawidłowości w architektonice nabłonka są elementem składowym procesu prowadzącego do raka inwazyjnego.

- Jak pokazały dalsze obserwacje stwierdzenie to okazało się błędne-część zaburzeń architektury nabłonka jest niczym innym jak prawidłowym procesem metaplastji płasko nabłonkowej-procesu fizjologicznego

12



Rozwój pozostałych metod wczesnego skринingu raka szyjki macicy

- Początek XX wieku okazał się owocnym okresem dla rozwoju technik wczesnego rozpoznawania raka szyjki macicy.
- Równolegle do wprowadzonego badania kolposkopowego pojawiły się inne metody:
- -Cytologia
- -Próba Schillera

14

Rozwój cytologii

W 1926r lekarz z Rumuni A.Babes opublikował w francuskojęzycznej literaturze opis cytologicznej techniki wczesnej detekcji raka szyjki macicy

- W tym samym okresie G.Papanicolaou opublikował wyniki badań -oceny wpływu hormonalnego na komórki nabłonka pochwy- w trakcie których w rozmazach znajdował nieprawidłowe komórki które okazały się cechą charakterystyczną raka szyjki macicy.

15

Próba Schillera

- W tym samym okresie badacz z Wiednia W.Schiller zaproponował tani alternatywny sposób przesiewowego badania szyjki macicy przy pomocy aplikacji roztworu jodu.
- Zaobserwował On że komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego pod wpływem roztworu jodu wybarwiają się na brązowo, podczas gdy komórki nowotworowe pozostają nie wybarwione.
- Badanie to okazało się jednak mało specyficzne – podczas próby z roztworem jodu w na mahoniowo brązowy kolor nie wybarwiają się również komórki nabłonka gruczołowego, nabłonka ww.płaskiego atroficznego jak i obszary niedojrzałej metaplastji
- Próba Schillera została wyparta przez cytologię w pierwotnym skринingu jakkolwiek przyjęła się jako nieodłączny element badania kolposkopowego.

16



17

Dwie techniki wspólny cel

Od tego momentu równolegle rozwijały się techniki badań kolposkopowych i cytologicznych, a ich wspólnym celem było wykrycie raka inwazyjnego szyjki macicy w najwcześniejszych stadiach

18

Różne podejście do roli kolposkopii.

- W Europie szczególnie w krajach niemieckojęzycznych oraz krajach Ameryki Łacińskiej kolposkopia przyjęła się jak element składowy rutynowego badania ginekologicznego i jako podstawowe narzędzie skriningu raka szyjki macicy
- W Ameryce Północnej i części krajów Europy kolposkopia została postrzegana jak narzędzie weryfikujące nieprawidłowe wyniki badań cytologicznych

(początkowo niemieckojęzyczna terminologia opisywania zmian, cytologia upośrodkowana w Ameryce - G. Papancicolaou, Cornell University US)

19

Aby dobrze zrozumieć podstawy badania kolposkopowego oraz prawidłowo interpretować obrazy kolposkopowe trzeba zapoznać się z prawidłową anatomia i histologia obserwowanego narządu.

20

- Szyjka macicy podczas badania przy pomocy wzierników uwidacznia się jako owalna lub okrągła struktura. U większości pacjentek szyjka macicy stanowi 50% wielkości macicy i jest walcowata struktura długą 3cm o średnicy 2cm z centralnie zlokalizowanym ujściem zewnętrznym śr 3-5mm które stanowi wejście do kanału szyjki macicy.
- Orientację w topografii tarczy części pochwowej można ułatwić używając schematu tarczy zegarka.



21

Podczas ciąży szyjka macicy powiększa się ze względu na przekrwienie i proliferację elementów mięśniówki i włókien elastycznych



22

Po porodzie droga pochwową ujście zewnętrzne ulega deformacji z licznymi promienistymi rozciągającymi się laceracjami, niejednokrotnie utrudniającymi ocenę kolposkopową



23

- W profilaktyce płaskonabłonkowego raka szyjki macicy głównym obszarem podlegającym badaniu kolposkopowemu jest ektocervix.
- Ektocervix pokryta jest nabłonkiem wielowarstwowym płaskim, nabłonkiem gruczołowym oraz występującą pomiędzy nimi strefa transformacji

Nabłonek wielowarstwowo płaski

- Histologicznie nabłonek ten dzieli się na cztery warstwy reprezentujące kolejne etapy dojrzewania nabłonka

warstwa komórek pośrednich

warstwa komórek pośrednich

warstwa parabazalna

warstwa komórek bazalnych



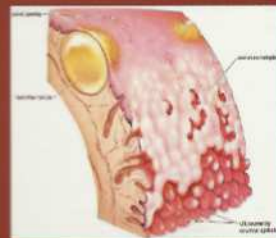
Nabłonek walcowaty zwany również nabłonkiem gruczołowym rozciąga się dogłębowo od strefy transformacji wewnątrz kanału szyjki macicy.

Stanowi go pojedyncza warstwa komórek cylindrycznych ich głównym zadaniem jest produkcja śluzu, część z nich posiada również rzęski i uczestniczą w transporcie nasienia.



Strefa transformacji (TZ-transformation zone) miejsce gdzie dochodzi do metaplastji jednego dojrzałego nabłonka w drugi dojrzały nabłonek w przypadku szyjki macicy dochodzi do metaplastji nabłonka gruczołowego w nabłonek wielowarstwowo płaski. Początkowo proces ten przez pierwszych badaczy „myłony był z początkowymi etapami rozwoju raka szyjki macicy.

SCI-squamocollunar junction



Cele kolposkopii

W prawidłowo przeprowadzonym badaniu kolposkopowym nie powinno się pominąć żadnego z poniższych punktów:

1. W satysfakcjonujący sposób uwidocznić srom, okolice krocza, pochwę i szyjkę macicy.
2. Zlokalizować TZ-strefę transformacji.
3. Określić czy badanie jest satysfakcjonujące.
4. Zlokalizować zmianę i określić jej kolor, kształt, granice i reakcje na zastosowane próby
5. Przy podejrzeniu lokalizacji zmiany w kanale szyjki pobrać próbkę z kanału szyjki-szczoteczką lub wyłyzaczekować
6. Wykonać biopsję podejrzanych miejsc
7. Zestawić wyniki cytologii, kolposkopii, biopsji i zaplanować leczenie.

Ciełone badanie kolposkopowe najczęściej jest używane do weryfikacji nieprawidłowych wyników rozmazów cytologicznych.

W tego typu badaniu rola kolposkopisty polega na:

Określeniu źródła pochodzenia nieprawidłowych komórek stwierdzonych w rozmazie cytologicznym

Wykluczenie nieprawidłowości

Przeprowadzeniu biopsji pod kontrolą kolposkopu celem zbadania histologii zmiany

Określeniu granic zewnętrznych zmiany celem doboru odpowiedniej metody leczenia

Jak przygotować pacjentkę do kolposkopii

Ustalić termin badania poza terminem miesiączki (zrównanie miesięczne nie jest przeciwwskazaniem do badania kolposkopowego)

Upowiedzieć o minimum 24godzinnej przerwie od wszelkich leków, środków dopochwowych, irygacji, stosunków płciowych

Objasnić pacjentce technikę badania:

-badanie przy pomocy wziernika jak przy pobieraniu wymazu cytologicznego

-czas trwania badania 15-20minut

-używane odczynniki kwas octowy, roztwory jodu mogą powodować przemijające uczucie pieczenia

U kobiet po menopauzie korzystne jest 2/3tygodniowe poprzedzające badanie zastosowanie miejscowej terapii estrogenowej.

W badaniu kolposkopowym jak w każdej złożonej medycznej procedurze istotne systematyczne podejście

Etapy badania kolposkopowego

1. Uwidocznienie szyjki
2. Dobranie odpowiedniego powiększenia
3. Pobranie materiałów do badań cytologicznych/mikrobiologicznych
4. Usunięcie przeszkód utrudniających wizualizację śluz/krew
5. Aplikacja soli fizjologicznej
6. Aplikacja 3-5% kwasu octowego

33

Etapy badania kolposkopowego

7. Aplikacja roztworu jodu.
8. Określenie czy badanie jest satysfakcjonujące czy nie.
9. Identyfikacja strefy transformacji
10. Zlokalizowanie i określenie rozmiaru, kształtu, konturów nieprawidłowości.
11. Pobranie materiału do badań histologicznych z kanału, tarczy części pochwowej.

34

1. Uwidocznienie szyjki

- Odpowiednie uwidocznienie szyjki podczas badania ma zasadnicze znaczenie dla powodzenia badania.
- Nieodpowiednie uwidocznienie szyjki przez niedoświadczonych kolposkopistów często skutkuje niesatysfakcjonującym wynikiem kolposkopii bądź pominięciem ewidentnych nieprawidłowości.
- Celem najlepszej wizualizacji najlepiej stosować największy nie powodujący dyskomfortu wziernik.

35



1. Uwidocznienie szyjki C.D

- Maksymalne rozchylenie łyżek wziernika skutkuje optymalnym uwidocznieniem całego ektocervix a także powoduje rozchylenie przedniej i tylnej wargi szyjki macicy
- W przypadku badania utrudnionego przez zwiotczone ściany pochwy można posłużyć się lateksowym palcem z rękawiczki założonym na łyżki wziernika

37



1. Uwidocznienie szyjki C.D

- W przypadku niecentrycznego ustawienia szyjki można posłużyć się szpatułką zakończoną wacikiem przez jej odpowiednie umieszczenie w przednim/tylnym/bocznym sklepieniu pochwy można odpowiednio pozycjonować szyjkę macicy celem jej oglądnięcia.



Ferni D. Modern Colposcopy

2. Dobranie odpowiedniego powiększenia

- Badanie kolposkopowe zaczynamy od najmniejszego powiększenia 2-8x następnie staramy się ustalić ostrość obrazu poprzez zbliżanie bądź oddalanie głowicy optycznej kolposkopu. Stosując takie powiększenie uwidaczniamy całą tarczę części pochwowej szyjki macicy.
- Większe powiększenie stosujemy –15x celem zobrazowania bardziej subtelnych zmian w architekturze nabłonka, bądź nieprawidłowych naczyń.

34

41

2. Dobranie odpowiedniego powiększenia C.D



3. Pobranie materiałów do badań cytologicznych/mikrobiologicznych

- Jeżeli zachodzi konieczność powtórzenia badania cytologicznego, bądź pobrania materiału do badań biologicznych wykonujemy to przed aplikacją odczynników kolposkopowych

43

4. Usunięcie przeszkód utrudniających wizualizację śluz/krew

- Zalegający śluz utrudniający ocenę architektury nabłonka można usunąć przy pomocy szpatułki zakończonej nawilżonym wacikiem (używanie suchego wacika może powodować uraz nabłonka i następne krwawienie).
- Ewentualne miejscowe krwawienie można próbować zatamować wacikiem nasączonym roztworem kwasu octowego, nie powinno się na tym etapie stosować innych substancji hamujących krwawienie, mogą one ingerować w architekturę obserwowanej zmiany

44

4. Usunięcie przeszkód utrudniających wizualizację śluz/krew



45

5. Aplikacja soli fizjologicznej

- Po odpowiednim ufixowaniu szyjki macicy przy pomocy wziernika i aplikacji soli fizjologicznej celem usunięcia nadmiaru śluzu i nawilżenia nabłonka obserwujemy tarczę części pochwowej pod kontem ewentualnych ognisk leukoplakii, bądź nieprawidłowych naczyń.



46

5. Aplikacja soli fizjologicznej C.D



Ogniska leukoplakii-obszary pogrubiłego nabłonka manifestującego białe zabarwienie przed aplikacją kwasu octowego

47

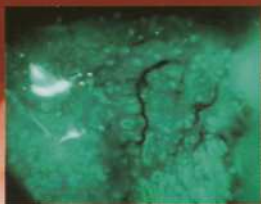
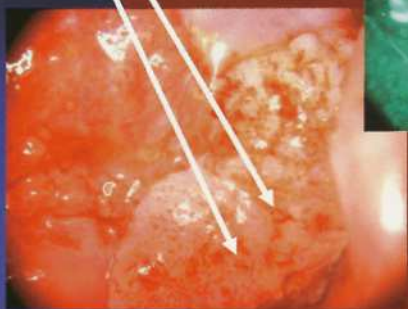
5. Aplikacja soli fizjologicznej C.D

- Po zastosowaniu soli fizjologicznej poszukujemy także nieprawidłowych naczyń związanych z zmianami dużego stopnia. Ich ocena po zastosowaniu kwasu octowego może się okazać niemożliwa ze względu na pojawiający się przejściowy obrzęk nabłonka, który działa wazokonstrykcyjnie na małe nieprawidłowe naczynia powodując zatarcie bądź znikanie podnabłonkowego nieprawidłowego rysunku naczyńniowego

48

5. Aplikacja soli fizjologicznej C.D

Naczynia atypowe



Zastosowanie filtra zielonego powoduje wyłączenie czerwonej części widma światła dodatkowo ułatwia obserwację naczyń.

49

6. Aplikacja 3-5% kwasu octowego

- Kwas octowy jest odczynnikiem podawanym celem odróżnienia nabłonka nieprawidłowego od prawidłowego.
- Odczynnik ten наносimy na szyjkę macicy oraz ścianki pochwy przy pomocy mocno nasączonych wacików lub natrysując badany obszar z pojemnika pod ciśnieniem.
- Istotne jest aby zastosować odpowiednio dużą ilość odczynnika oraz aby zapewnić nabłonkowi odpowiednio długą ekspozycję na odczynnik.

6. Aplikacja 3-5% kwasu octowego

- O odpowiedniej (ilość odczynnika, czas aplikacji) aplikacji odczynnika świadczy chwilowe zblednięcie, zbielenie normalnie lśniącego czerwono różowego nabłonka gruczołowego.
- Podczas badania aplikacji odczynnika należy regularnie powtarzać co 1-2min, a o konieczności powtórzenia aplikacji świadczy ponowne zabarwienie nabłonka gruczołowego na różowo.

51

6. Aplikacja 3-5% kwasu octowego

- Kwas octowy reaguje z prawidłowym, oraz nieprawidłowym nabłonkiem. W komórkach o zwiększonym stosunku jądro do cytoplazmatycznego powoduje obrzęk oraz przejściowe zbielenie.
- Im wcześniej zbielenie się pokazuje oraz im dłużej trwa tym większej nieprawidłowości możemy się spodziewać- zmiany większego stopnia.

6. Aplikacja 3-5% kwasu octowego

- Po aplikacji kwasu octowego obserwacji poddajemy całą szyjkę macicy oraz sklepienia pochwy pod małym powiększeniem. W razie stwierdzenia nieprawidłowości oceniamy je pod większym powiększeniem –15x



53

6. Aplikacja 3-5% kwasu octowego

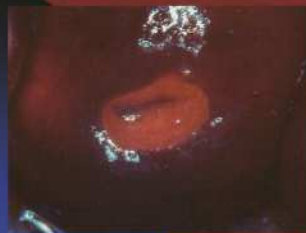


7. Aplikacja roztworu jodu.

- Roztwór jodu w jodku potasu- plyn Lugola jest kolejnym odczynnikiem ułatwiającym uwidocznienie nieprawidłowości w strukturze nabłonka (przed jego zastosowaniem należy się upewnić że pacjentka nie jest uczulona na jod). Aniony jodu przenikają błonę komórkową i absorbują się na cząsteczkach glikogenu, co daje ciemne zabarwienie nabłonka. Pierwotny nabłonek wielowarstwowy płaski oraz obszary dojrzałej metaplastji płaskonabłonkowej wybarwiają się na mahoniowo brązowy kolor, u kobiet z niedoborami estrogenów w komórkach tego nabłonka jest mniejsza zawartość glikogenu co skutkuje słabszym wybarwieniem.

55

7. Aplikacja roztworu jodu. C.D

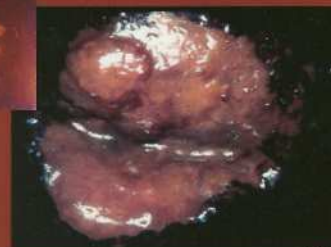


7. Aplikacja roztworu jodu. C.D

Nabłonek nowotworowy, nabłonek gruczołowy, niedojrzała metaplasja płaskonabłonkowa, leukoplakia zawierają mniej glikogenu dlatego temu nie wybarwiają się podczas tej próby. Zmiany dużego stopnia najczęściej wybarwiają się na musztardowo żółty lub brzozy żółty kolor.

Widąc tego typu próba może się wydawać mało specyficzna. Dlatego podczas poszukiwania zmian na ścianach pochwy jej wartość jest do przecenienia.

7. Aplikacja roztworu jodu. C.D



8. Określenie czy badanie jest satysfakcjonujące czy nie.

Kolposkopia jest badaniem, które u kobiet z nieprawidłowym wynikiem cytologii pozwala wykluczyć zmianę inwazyjną, ale ma swoje ograniczenia.

Warunkiem pozwalającym wykluczyć inwazję jest to czy badanie kolposkopowe jest satysfakcjonujące czy nie.

8. Określenie czy badanie jest satysfakcjonujące czy nie. C.D

Warunki kolposkopii satysfakcjonującej:

- Uwidocznienie na całym obwodzie tarczy części pochwowej nabłonka wielowarstwowego płaskiego i gruczołowego, czyli całego obwodu strefy transformacji z – SCJ.
- Dodatkowo uwidoczniona zmiana nie może wnikać do kanału szyjki, tzn. musi być w całości widoczna.

8. Określenie czy badanie jest satysfakcjonujące czy nie.



8. Określenie czy badanie jest satysfakcjonujące czy nie.

- W przypadku trudności z uwidocznieniem całej strefy transformacji można próbować rozchylić nieco ujście zewnętrzne kanału szyjki: szerzej rozwierając wziernik, umieszczając w przednim tylnym sklepieniu szpatułki i odchylanie przedniej tylnej wargi lub używając specjalnych wzierników do kanału szyjki.
- U kobiet po menopauzie przydatna może być 2-3tygodniowa poprzedzająca badanie kolposkopowe terapia estrogenowa



Fernis D. Modern Colposcopy



Fernis D. Modern Colposcopy

10. Zlokalizowanie i określenie rozmiaru, kształtu, konturów nieprawidłowości

Głównym celem badania kolposkopowego jest zlokalizowanie zmiany z której pochodzą nieprawidłowe komórki w badaniu cytologicznym.

Odpowiadając poszukujemy zmiany na szyjce macicy lub na ścianach pochwy

zmieniając:

- Tętno
- Długość oraz kształt naczyń
- Strukturę powierzchni
- Kontury oraz wielkość ewentualnej zmiany
- Łagodność zmiany od strefy transformacji i jej stosunek do ujścia zewnętrznego
- Łuszczenie nabłonka po próbach z kwasem octowym i Schillera.

Na podstawie tych parametrów kolposkopista powinien postawić wstępne rozpoznanie, które później potwierdzi w badaniu histopatologicznym.

10. Zlokalizowanie i określenie rozmiaru, kształtu, konturów nieprawidłowości

Obserwowane zmiany mogą być duże np. cztery kwadranty tarczy szyjki macicy-brodawczak płaskonabłonkowy zmiana niezłośliwa lub małe średnicy kilku milimetrów, jakkolwiek im zmiana większa tym może się wydawać bardziej podejrzana



10. Zlokalizowanie i określenie rozmiaru, kształtu, konturów nieprawidłowości

- Zmiany o nieregularnych granicach reprezentują przeważnie zmiany małego stopnia podczas gdy zmiany o regularnych gładkich granicach raczej sugerują zmiany dużego stopnia.



65

10. Zlokalizowanie i określenie rozmiaru, kształtu, konturów nieprawidłowości

- Opisując zmianę warto również zwrócić uwagę na czy ma charakter jedno wieloogniskowy, czy jest płaska, wyniosła, w kontakcie z kanałem szyjki czy nie.
- Wszystkie te informacje mogą być przydatne w wyborze metody leczenia.



Vaginoskopia

- Uwzględniając potencjalnie onkogeny wpływ infekcji HPV na cały dolny odcinek narządu rodowego badaniu kolposkopowemu powinna być również pochwa.
- Szczególnie o tym powinno pamiętać się w sytuacji nieprawidłowego obrazu cytologii i braku nieprawidłowości na części pochwowej szyjki macicy, lub przy również nieprawidłowym wyniku cytologii u pacjentek po wcześniejszym usunięciu macicy

67

Vaginoskopia C.D

- Badanie to powinno być również obligatoryjne przy planowaniu leczenia operacyjnego u pacjentek z zmianami dużego stopnia celem wykluczenia koegzystencji zmiany również na ścianach pochwy.
- Ściany pochwy również poddajemy próbom z kwasem octowym i próbie Schillera
- W przypadku trudności z oceną pofałdowanych ścian lub sklepień pochwy można posłużyć się szpatułką zakończoną wacikiem jak również rotując wziernik

Vulvoskopia

- Kolejnym etapem po zakończeniu kolposkopowej oceny szyjki macicy i ścian pochwy jest kolposkopowa ocena sromu.
- Srom oceniamy kolposkopowo przy pomocy małego powiększenia 2-4x
- Owłosiona skóra pokrywająca srom utrudnia obserwację w obrazie kolposkopowym podnabłonkowego łóżyska naczyniowego a także znacznie utrudnia ocenę architektoniki powierzchni nabłonka.
- Jednakże dzięki tej metodzie-kolposkopowej ocenie sromu- można ułatwić wykrywanie i diagnozowanie szeregu zmian zlokalizowanych w obrębie sromu tj: zapalnych, proliferujących (brodawczaki, kłykciny), VIN, wczesne postacie raka sromu, melanoma oraz innych jak syringioma.

69

Vulvoskopia

Condylomata



Zmiany brodawczakowate, VIN3



Rak sromu



Drobne naczyniki na sromie



Dokumentacja badania

Karta badania kolposkopowego zawierająca niezbędne informacje: dane personalne, wywiad ginekologiczny, wyniki cytologii, wskazania do kolposkopii, wynik badania kolposkopowego.

Cyfrowa archiwizacja obrazów kolposkopowych

71

Karta badania kolposkopowego				Data	
Imię nazwisko pacjentki:					
Wskazania do badania kolposkopowego:					
Liczba ciąż:	Liczba porodów:	Wiek:	OM		
Wyniki wykonywanych cytologii:					
Wyniki ewentualnych badań histopatologicznych:					
Uwidoczniono całą SCJ		TAK	NIE		
Określenie typu strefy transformacji		TZ1	TZ2	TZ3	
Kolposkopia satysfakcjonująca		TAK	NIE		
Stwierdzone nieprawidłowości:					
zbielenie nabłonka po kwasie octowym:		płaskie	gęste zbielenie		
mozaika:		delikatna	gruba		
punktowanie:		delikatne	grube		
próba jodowa:		częściowo dodatnia	próba jodowa		obszar jodonegatywny
naczynia atypowe:					
Inne: brodawczak, keratoza, nadżerka, atrofia, zapalenie, zmiany dočasnowe, polipy					
Wstępne rozpoznanie kolposkopowe:					
Wskazania do dalszego postępowania: powtórzenie cytologii, kontrola kolposkopowa, znakowanie HR HPV DNA, biopsja, ECCU, LLETZ, laseroterapia, konizacja					

Epidemiologia chorób związanych z zakażeniami HPV

dr n. med. Robert Jach

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Katedra Ginekologii i Położnictwa,
Klinika Ginekologii, Położnictwa i Onkologii
Kierownik: Prof. dr hab. med. Antoni Basta



Gatunek HPV – klasyfikacja

Rodzina Papillomaviridae
(dawniej: Papovaviridae)¹



100 typów sklonowano
Pośrednie dowody na
Obecność kolejnych 100 typów

Ok. 40 typów zakaża
narządy płciowe i okolice
odbytu

15 typów związanych jest
z rozwojem raków
- Typy wysokiego ryzyka

1. de Villiers et al. Virology, 2004

Drogi przenoszenia HPV

■ Kontakt seksualny - najważniejsza droga – ponad 95% zakażeń

- Współstycie płciowe¹
- Kontakt genitalno-genitalny, manualno-genitalny, oralno-genitalny²⁻⁴
- Genitalne zakażenia HPV u dziewcząt są rzadkie, lecz mogą być wynikiem współstycia niepenetracyjnego.⁴
- Właściwe stosowanie prezerwatywy może zmniejszyć ryzyko zakażenia, lecz nie zabezpiecza przed nim całkowicie.⁵

1. Jhaer SK, Chakraborty B, van den Brule AJ, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2001; 10:101-106. 2. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Koutsky LA. Am J Epidemiol. 2003; 157:218-226. 3. Farley CK, Gay NJ, Forbes A, Abramson M, Garland SM. Epidemiol Infect. 1999; 115:169-176. 4. Romero R, Castellaque X, Pavlita M, et al. J Natl Cancer Inst. 2003; 95:1772-1783. 5. Marston LE, Koutsky LA. Sex Transm Dis. 2002; 29:725-730. 6. Smith EM, Riddow JM, Yankowitz J, et al. Sex Transm Dis. 2004; 31:40-42. 7. Ferenczy A, Bergeron C, Rickert RM, Chaturvedi G, et al. J Natl Cancer Inst. 1990; 82:1050-1054. 8. Rosen RB, Lowy DR, Schiller JT. J Infect Dis. 1997; 175:1076-1079. 9. Aehariz R, Goodman A, Goldie SJ. CA Cancer J Clin. 2004; 54:248-259.

Drogi przenoszenia HPV

■ Drogi pozaseksualne

- Od matki do noworodka (transmisja wertykalna)⁶
- Przenośniki (eg, bielizna, rękawiczki chirurgiczne, kleszczyki biopsyjne)^{7,8}
 - Hypotetyczna, słabo udokumentowana; z pewnością rzadka

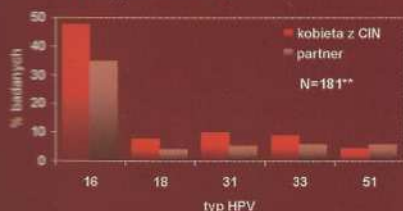
■ Większość osób zakażonych nie jest świadoma zakażenia oraz tego, że mogą je przenosić.⁹

■ Zakażenie nie daje objawów subiektywnych

1. Jhaer SK, Chakraborty B, van den Brule AJ, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2001; 10:101-106. 2. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Koutsky LA. Am J Epidemiol. 2003; 157:218-226. 3. Farley CK, Gay NJ, Forbes A, Abramson M, Garland SM. Epidemiol Infect. 1999; 115:169-176. 4. Romero R, Castellaque X, Pavlita M, et al. J Natl Cancer Inst. 2003; 95:1772-1783. 5. Marston LE, Koutsky LA. Sex Transm Dis. 2002; 29:725-730. 6. Smith EM, Riddow JM, Yankowitz J, et al. Sex Transm Dis. 2004; 31:40-42. 7. Ferenczy A, Bergeron C, Rickert RM, Chaturvedi G, et al. J Natl Cancer Inst. 1990; 82:1050-1054. 8. Rosen RB, Lowy DR, Schiller JT. J Infect Dis. 1997; 175:1076-1079. 9. Aehariz R, Goodman A, Goldie SJ. CA Cancer J Clin. 2004; 54:248-259.

Zgodność typów HPV w obrębie par seksualnych

- Dla kobiet ryzyko nabycia zakażenia HPV i rozwoju zmian HPV-zależnych jest związane z obecnością zakażenia HPV u partnera.¹
- Występowanie zmian HPV-zależnych jest wyższe u partnerów seksualnych kobiet z CIN.²
- Zgodność typów HPV w obrębie par seksualnych jest wyższa niż wynikałoby to z przypadkowości.³



1. Jhaer SK, Chakraborty B, van den Brule AJ, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2001; 10:101-106. 2. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Koutsky LA. Am J Epidemiol. 2003; 157:218-226. 3. Farley CK, Gay NJ, Forbes A, Abramson M, Garland SM. Epidemiol Infect. 1999; 115:169-176. 4. Romero R, Castellaque X, Pavlita M, et al. J Natl Cancer Inst. 2003; 95:1772-1783. 5. Marston LE, Koutsky LA. Sex Transm Dis. 2002; 29:725-730. 6. Smith EM, Riddow JM, Yankowitz J, et al. Sex Transm Dis. 2004; 31:40-42. 7. Ferenczy A, Bergeron C, Rickert RM, Chaturvedi G, et al. J Natl Cancer Inst. 1990; 82:1050-1054. 8. Rosen RB, Lowy DR, Schiller JT. J Infect Dis. 1997; 175:1076-1079. 9. Aehariz R, Goodman A, Goldie SJ. CA Cancer J Clin. 2004; 54:248-259.

Czynniki determinujące zakażenie HPV

U kobiet

- Młody wiek (szczyt występowania 20-24 lata)¹
- Liczba życiowych i ostatnich partnerów seksualnych²
- Wczesny wiek inicjacji seksualnej³
- Zachowania seksualne partnera³
- Palenie tytoniu⁴
- Antykoncepcja hormonalna⁴
- Partner seksualny nieobrzezany^{5,6}

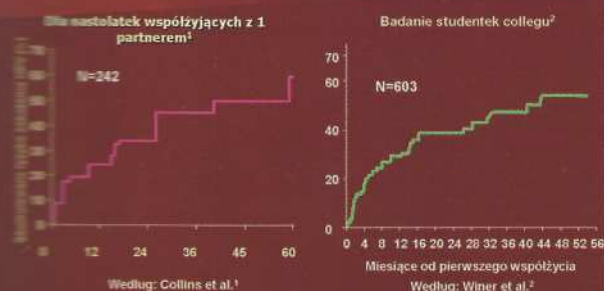
U mężczyzn

- Młody wiek (szczyt występowania 25-29 lat)¹
- Liczba życiowych partnerów seksualnych²
- Nieobrzezanie^{6,7}
- Partnerka z CIN⁸

*wyniki badań niejednoznaczne

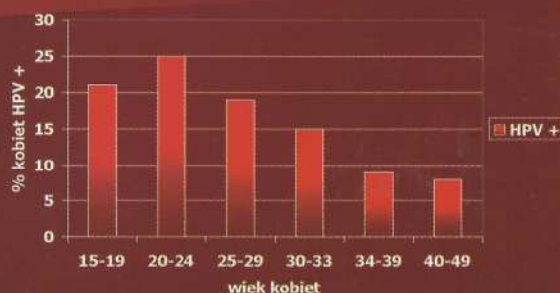
1. Indiga RP, Darbach EF, Myers EN. Clin Infect Dis. 2003; 36:1487-1493. 2. Burk RD, Hu SY, Beardsley L, Lempia M, Peters M, Derman R. J Infect Dis. 1995; 174:679-685. 3. Shetty MC, Mathew A. Eur J Cancer Prev. 2000; 9:5-14. 4. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Koutsky LA. Am J Epidemiol. 2003; 157:218-226. 5. Schiffman M, Castle PE, Apple RJ, et al. J Natl Cancer Inst. 2003; 95:1030-1034. 6. Castellaque X, Pavlita M, Yankowitz J, et al. J Natl Cancer Inst. 2003; 95:1772-1783. 7. Smith EM, Riddow JM, Yankowitz J, et al. Sex Transm Dis. 2004; 31:40-42. 8. Aehariz R, Goodman A, Goldie SJ. CA Cancer J Clin. 2004; 54:248-259.

Ryzyko nabycia zakażenia HPV po pierwszym współżyciu



1. Collins S, Marmonczak S, Winer H, et al. J Infect Dis. 2002; 185:96-98. 2. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: Incidence and risk factors in a cohort of female university students. Am J Epidemiol. 2003; 157:218-226. Adapted by permission of Oxford University Press.

Częstość występowania HPV w zależności od wieku kobiet



Age at Baseline

- 15-19
- 20-24
- 25-29
- 30-44
- 45+

N=1610

Skumulowane ryzyko zakażenia HPV (%)

Lata

— 28 —

Rola kolposkopii w wykrywaniu i monitorowaniu zakażenia HPV w obrębie dolnego odcinka narządów płciowych

Postacie zakażenia HPV:

- klinicznie jawna
- subkliniczna
- utajona
- współistniejąca z śród nabłonkową neoplazją lub rakiem inwazyjnym.

1. KLINICZNIE JAWNA INFЕКCJA HPV

□ Zmiany brodawczakowate

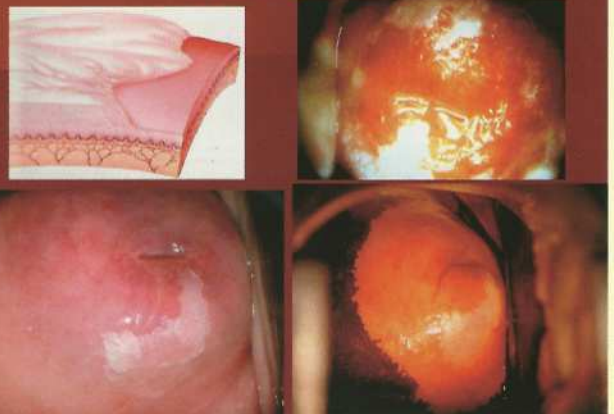
- brodawczaki płaskonabłonkowe
- mikrobroadawczaki
- atypowe brodawczaki
- kłykciny kończyste

□ Ogniska leukoplakii

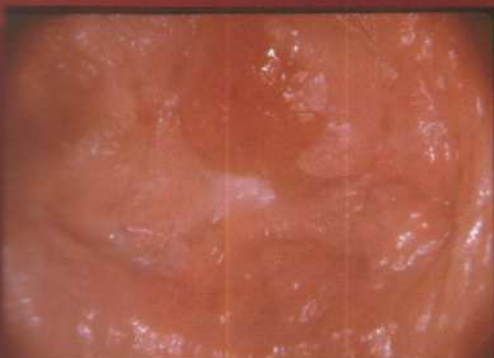
Brodawczak płaskonabłonkowy



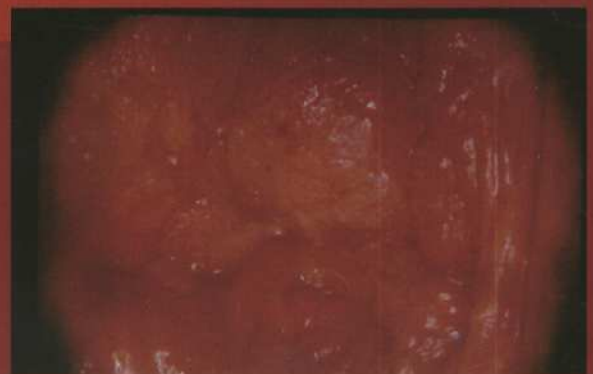
Ognisko leukoplakii



Obraz kolposkopowy infekcji HPV pochwy



Obraz kolposkopowy infekcji HPV pochwy



Typowy brodawczak błony śluzowej sromu



Brodawczak pochwy i przedsionka pochwy



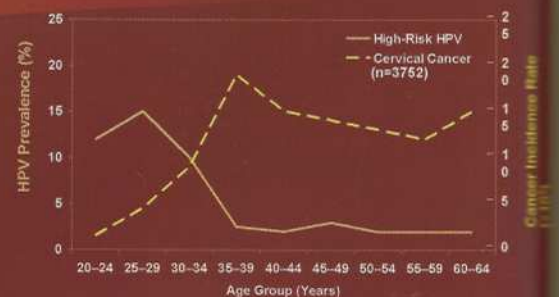
Zakażenia HPV w obrębie lechtaczki – naczynia gwiaździste – 6 letnia dziewczynka



Kłykciny kończyste

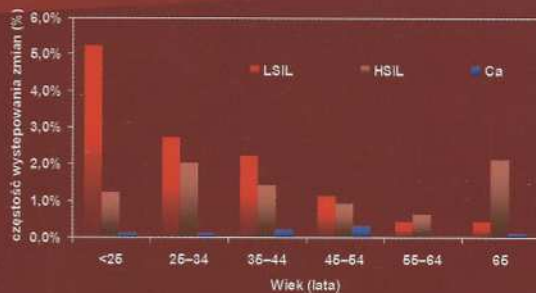


Zapadalność na raka szyjki macicy i częstość występowania zakażeń HPV



1. Adapted from Bosch FX, Llovera A, Muñoz N, Meyer CJM, Shah KV. J Clin Pathol. 2002;55:244-265, with permission from the BMJ Publishing Group.

Częstość występowania SIL i raka szyjki w zależności od wieku *1



* badanie w wiejskiej części Costa Rica (N=9175)

1. Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, et al. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. J Natl Cancer Inst. 2000;92:464-474.

Rak szyjki macicy

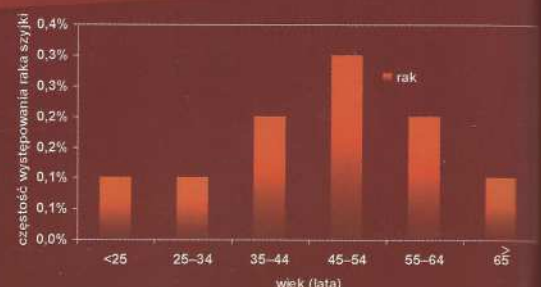
- Codziennie na świecie umiera z powodu raka szyjki macicy **630** kobiet
- Codziennie w Polsce umiera z powodu raka szyjki macicy **5** kobiet

Zapadalność i umieralność na raka szyjki macicy w różnych regionach świata (2002)



1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Lyon, France: IARC Press; 2004.

Częstość występowania inwazyjnego raka szyjki macicy w zależności od wieku kobiet

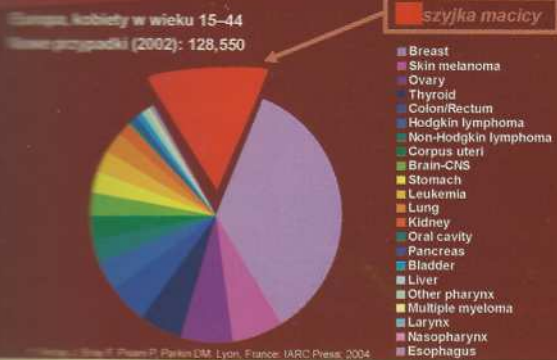


* Study conducted in rural Costa Rica (N=9175)

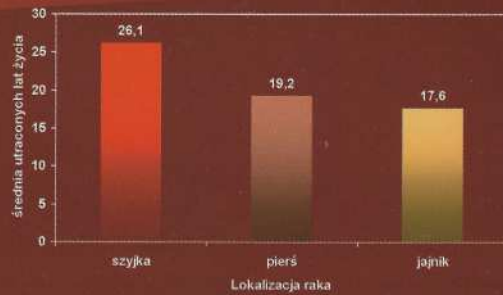
1. Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, et al. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. J Natl Cancer Inst. 2000;92:464-474.

Adapted with permission from Oxford University Press.

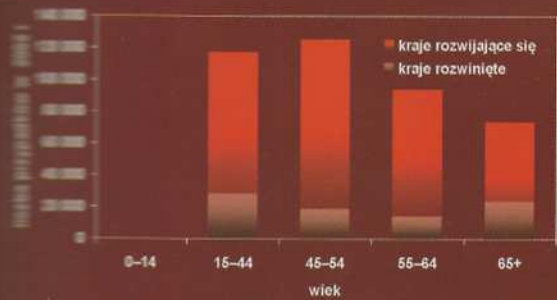
**Rak szyjki macicy –
drugi pod względem zapadalności rak u
młodych kobiet w Europie (i na świecie) ¹**



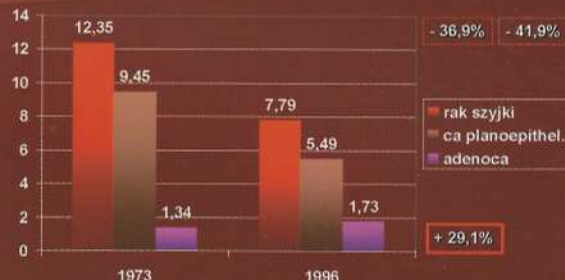
Lata życia utracone z powodu raka szyjki ^{3,1}



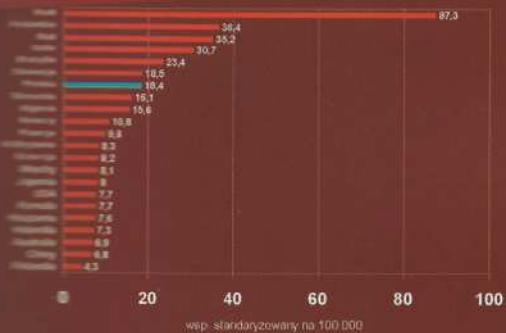
Nowe przypadki raka szyjki macicy w zależności od wieku kobiet¹



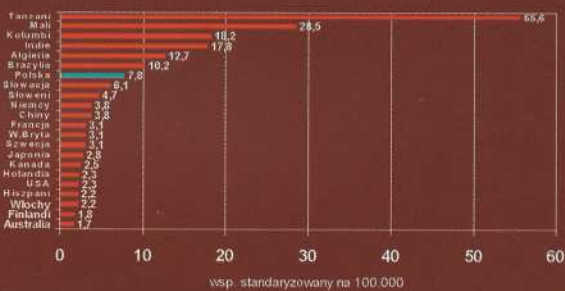
Rak płaskonabłonkowy i rak gruczołowy szyjki macicy

Smith et al.: *Gynecol Oncol*; 2000

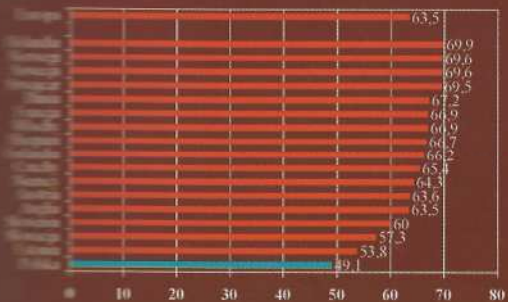
**Zachorowalność na raka szyjki macicy,
Świat 2002 (GLOBOCAN 2002)**



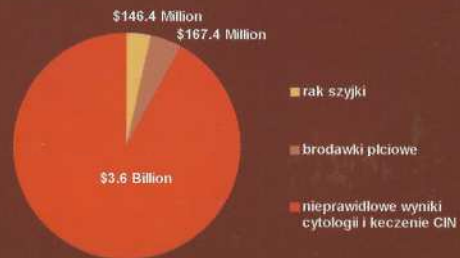
**Umieralność na raka szyjki macicy,
Świat 2002 (GLOBOCAN 2002)**



**5-letnie przeżycia względne chorych na
raka szyjki macicy, Europa 1990-94
wg Eurocare-3**



**Rozkład kosztów opieki medycznej
związanej z zakażeniami HPV (USA, 2001)**



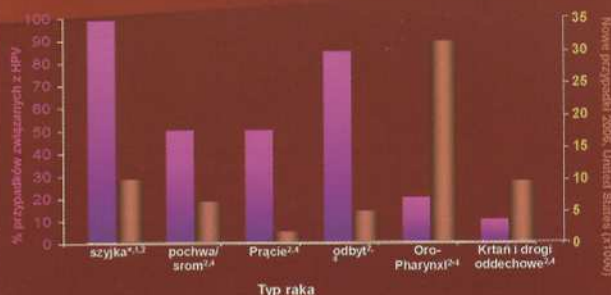
1. Chesson HW, Blandford JM, Gift TL, Tao G, Irwin KL. *Perspect Sex Reprod Health*. 2004;36:11-19

Rak szyjki macicy – skala problemu - statystyki

- Chorobowość**
 - Globalna częstość występowania: ~2.3 miliona¹
 - Globalna zapadalność: ~500,000^{1,2}
 - Globalnie, drugi pod względem zapadalności rak u kobiet (po raku piersi)²
 - W krajach rozwiniętych, drugi pod względem zapadalności rak u kobiet poniżej 45 rż²
- Umieralność**
 - Trzecia najczęstsza przyczyna ogólnej umieralności powodowanej nowotworami u kobiet na świecie²
- Obciążenie społeczne**
 - Szacunkowe indywidualne skrócenie długości życia o 25.9 lat - USA (2002)³

1. World Health Organization, Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002: 1-74. 2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM, Lyon, France: IARC Press, 2004. 3. Reis LA, Elener MP, Kossary CL, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2005.

HPV i rak: szersza perspektywa



*Obecność raka szyjki macicy i CIN

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. J. Pathol. 1999;189:12-19. 2. American Cancer Society. Available at: <http://www.cancer.org>. Accessed March 30, 2006. 3. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, et al. J. Natl Cancer Inst. 2003;95:1772-1778. 4. World Health Organization, Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999: 1-22.

Rak szyjki macicy – skala problemu podsumowanie

- Najczęściej po raku piersi występujący rak u kobiet
- Rak rozwijający się u kobiet młodych
- Rak powodujący największe straty społeczne
- Leczenie mało efektywne
- Sytuacja Polski wyjątkowo zła

HPV i brodawki okolicy anogenitalnej



- HPV 6 i 11 związane z >90% brodawek okolicy anogenitalnej¹
- Jawne klinicznie u ~1% osób dorosłych, aktywnych seksualnie²
- Szacunkowe życiowe ryzyko rozwoju kłykciny kończystej okolicy anogenitalnej ~10%^{3,4}

Images top left and top right: Reprinted with permission from K2 Dermatol (www.k2dermatol.org)

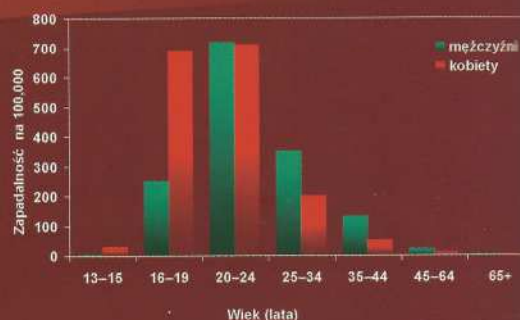
1. Jansen KJ, Shaw AR. Annu Rev Med. 2004;55:310-331. 2. Kozlitsky L. Am J Med. 1997;102:3-8. 3. Franco EL, Villa LL, Richardson H, Rohan TE, Ferenczy A, In: Franco EL, Monaghan J, eds. Oxford, UK: Blackwell Science, 1997:14-22. 4. Tortolero-Luna G. Humatol Oncol Clin North Am. 1998;13:245-257.

Wzrasta zapadalność na kłykciny kończyste



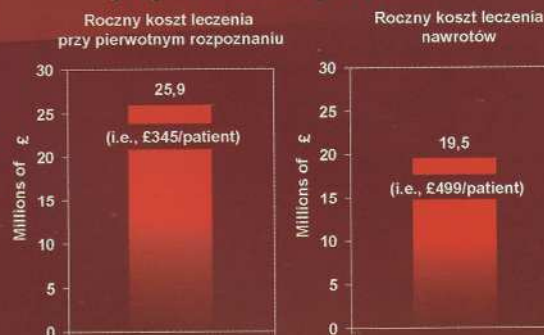
1. Adapted from CDR Wily (Online). 2001;11(35). <http://www.hpa.org.uk/cdr/archives/2001/11/3501.pdf>.

Kłykciny kończyste: choroba ludzi młodych¹



1. CDR Wily (Online). 2001;11(35). Available at: <http://www.hpa.org.uk/cdr/archives/2001/11/3501.pdf>.

Koszty leczenia kłykciny kończystych: przykład Wielkiej Brytanii¹



1. Bérard S, Breugnotmans JG, Theodoridou D, Brown RE. Presented at: 22nd Annual International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, April 30-May 6, 2005, Vancouver, Canada.

Recurrent Respiratory Papillomatosis (RRP) Nawrotowa brodawczakowatość krtani

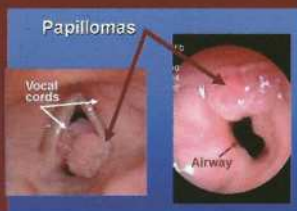
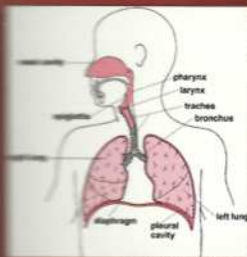


- Podwójny szczyt częstości występowania¹:
 - 2 - 4 r.ż. (dzieci)
 - 20 - 40 r.ż. (dorosłych)
- Zazwyczaj powodowana HPV typu 6 lub 11²
- Brodawczaki są egzofitycznymi pokładami wielowarstwowego nabłonka płaskiego, które mogą blokować drogi oddechowe gdy nie są usuwane.²
- Pomimo tego, że są histologicznie zmianami łagodnymi stanowią przyczynę poważnej chorobowości ze względu na swoją nawrotową naturę.²
 - Niejednokrotnie wymagane jest chirurgiczne usunięcie w znieczuleniu ogólnym (nawet co kilka tygodni)
- Prawdopodobny związek przyczynowy RRP z rakami głowy i szyi^{3,4}
- RRP występuje rzadko.⁵

GARDASIL™ is not indicated for RRP.

1. Denney CB. Laryngoscope. 2001;111:51-59. 2. Abramson AL, Hsu H, Mulrooney V, Fink G, Steinberg DM. J Med Virol. 2004;77:475-477. 3. Steinberg DM. Otolaryngol. 1999;151:11-12. 4. Steinberg DM, Polus K, Tamisli L, et al. Cancer and Metastasis Reviews. 2005;24:19-34. 5. Denney CB, Denney DM. Ann Glot Rhinol Laryngol. 2000;115:1-11.

Lokalizacja brodawczaków w RRP



Reprinted with permission of the University of Maryland Medical Center (www.ummc.edu)

© University of Maryland Medicine. Available at: <http://www.marylandthoracic.com>. Accessed March 29, 2006.

Spektrum kliniczne zakażeń HPV u mężczyzn według współczesnego stanu wiedzy

- Latentne zakażenia HPV¹
- Kłykciny kończyste (brodawki płciowe)¹
- Śród nabłonkowa neoplazja prącia (PIN)¹ i odbytu (AIN)²
- Rak odbytu³
- Rak prącia¹
- Raki głowy i szyi⁴
- Nawrotowa brodawczakowatość krtani (Recurrent respiratory papillomatosis)⁵

1. Gross C, Pfister H. *Med Microbiol Immunol (Berl)*. 2004;193:35-44. 2. Lillo FB. *New Microbiol*. 2006;28:111-118. 3. Frisch M, Gisselsson B, van den Brule AJC, et al. *N Engl J Med*. 1997;337:1350-1358. 4. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:709-720. 5. Derkay CS. *Laryngoscope*. 2001;111:57-69.

Raki związane z HPV 6 i 11

Lokalizacja raka głównie nabłonkowego	HPV 6		HPV 11	
	n	%	n	%
Jamna ustna ¹	59/1884	3.1	31/1904	1.6
Oropharynx ²	18/706	2.5	5/705	0.7
Krtani ³	52/1028	5.1	5/1015	0.5
Płacie ^{4,5}	5/60	8.3	0/60	0
Pachnia ^{6,7}	n= 8/99		8.1%	
Osłonek ⁸	5/388	1.3	0/388	0

¹ Jamna ustna z HPV +

² Oropharynx

³ Krtani: 1. Coffey DS, Boyle P, Francheschini G. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:467-475. 2. Rubin MA, Kleitman D. *Am J Pathol*. 2001;159:1215-1219. 3. Coffey DS, Madeline MM, Schwartz SM, et al. *Gynecol Oncol*. 1997;66:202-208. 4. Frisch M, Gisselsson B, van den Brule AJC, et al. *N Engl J Med*. 1997;337:1350-1358.

Zakażenia HPV a zmiany kliniczne



1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:74-108. 2. World Health Organization, Geneva, Switzerland. *World Health Organization*. 1999:1-22. 3. World Health Organization. *WHO Office of Information*. WHO. *Features*. 1995:155-1-6.

Polskie Towarzystwo Profilaktyki Zakażeń HPV

www.hpv.pl



Najnowsze doniesienia nt. szczepień profilaktycznych przeciwko HPV

dr n. med. Robert Jach

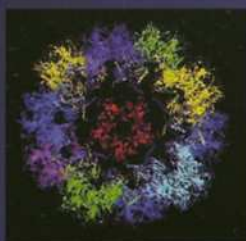
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum Katedra Ginekologii i Paliatologii,
Klinika Ginekologii, Reproductive i Ginekologii
Kierownik: Prof. dr hab. med. Antoni Basiński



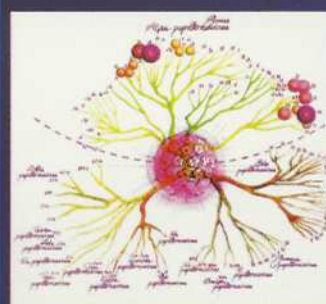
Czynnik wywołujący
raka szyjki macicy
przenosi się drogą
płciową



HPV wirus brodawczaka ludzkiego



Gatunek HPV – klasyfikacja



Rodzina Papillomaviridae
(Causa: Papowirusy)

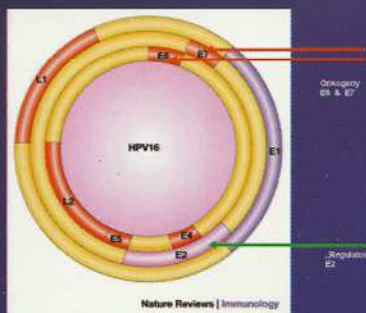
100 typów sklasyfikowanych
Pośrednie dowody na Obecność kolejnych 100

Ok. 40 typów zakaża
Narządy płciowe i okolice
odbytka

13 typów związanych jest
z rozwojem raka
Typy wirusowego raka

1 de Villiers et al: Virology; 2004

Schemat organizacji genomu HPV (DNA)



Internalizacja HPV



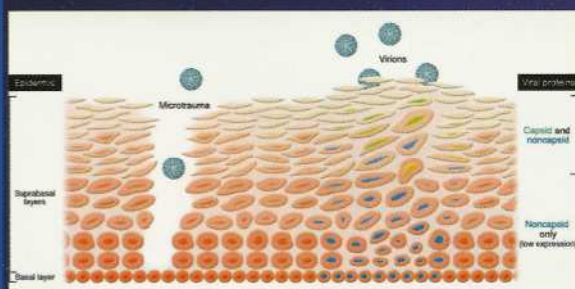
HPV L1

$\alpha 6 \beta 4 / \beta 1$ integriny
siarczan heparanu

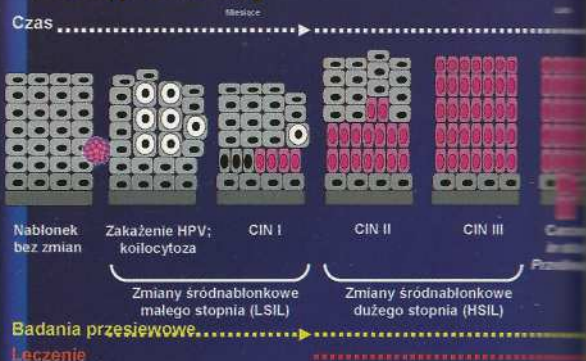


Mnożące się komórki warstwy
podstawnej

Cykl życiowy HPV



Postęp choroby



Charakterystyka badań FUTURE I i II

	FUTURE I ¹ (N = 5,456)	FUTURE II ² (N = 12,187)
Wiek badanych kobiet	18 do 24	15 do 26
Region		
Azja/Pacyfik	521 (10%)	181 (1%)
Północna Ameryka	1,597 (29%)	916 (8%)
Południowa Ameryka	2,215 (41%)	3,193 (26%)
Europa	1,122 (20%)	7,877 (65%)
Kraj	Australia, Austria, Brazylia, Kanada, Kolumbia, Czechy, Niemcy, Hong Kong, Włochy, Meksyk, Nowa Zelandia, Peru, Puerto Rico, Rosja, Tajlandia, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone	Brazylia, Kolumbia, Dania, Finlandia, Francja, Islandia, Meksyk, Norwegia, Peru, Polska, Singapur, Hiszpania, Szwecja, Stany Zjednoczone
Percepcja rozpoczęcia badań	styczeń 2002. do marca 2003	czerwiec 2002 do Maj 2003
Czas obserwacji	4 lata	4 lata
Średni okres obserwacji (po 1 dawce)	3 lata	3 lata

1. Garland SM et al. New Engl J Med. 2007;356:1928-1943. 2. The FUTURE II Study Group. New Engl J Med. 2007;356:1915-1927.

Cele

FUTURE I¹

- Ocena skuteczności szczepionki Silgard, w porównaniu z placebo, w zmniejszeniu częstości łącznego występowania:
 - Brodawek płciowych i VIN/VaIN (stopnia od 1 do 3)
 - CIN 1-3 lub raka szyjki macicy

powodowanych przez wirus HPV typu 6/11/16/18

FUTURE II²

- Ocena skuteczności szczepionki Silgard, w porównaniu z placebo, w zmniejszeniu częstości łącznego występowania:
 - CIN 2, CIN 3, AIS, lub inwazyjna postać raka szyjki macicy *in situ*

powodowanych przez wirus HPV typu 16/18

WFI = wirus infekcyjny noszyci brodawczaka ludzkiego
VaIn = wirus infekcyjny noszyci brodawczaka ludzkiego noszący
CIN = cewnik infekcyjny noszyci brodawczaka ludzkiego
AIS = adenokarcynoma *in situ*

1. Garland SM et al. New Engl J Med. 2007;356:1928-1943. 2. The FUTURE II Study Group. New Engl J Med. 2007;356:1915-1927.

Dlaczego przeprowadzono 2 badania III fazy?

- Metody prowadzenia leczenia i profilaktyki różnią się zarówno wśród lekarzy w danym kraju jak i w skali globalnej.
- FUTURE I. Maksymalnie skuteczne wykrywanie zmian związanych z HPV²
 - Częste wizyty kontrolne
 - Rygorystyczne kryteria wyniku badań cytologicznych warunkujące wykonanie kolposkopii
 - ASC-US z pozytywnym wynikiem próby HC-2 lub gorszym
- FUTURE II. typowe dla praktyki klinicznej²
 - Faktyczny schemat badań kontrolnych
 - Wyczekiwanie na pierwszy wynik cytologiczny ASC-US/LSIL
 - Kierowanie na kolposkopię na podstawie algorytmu weryfikacji badań cytologicznych
- Zaprojektowana wcześniej, łączna/skojarzona analiza obu badań pozwoliła na jeszcze dokładniejszą analizę skuteczności²

1. Garland SM et al. New Engl J Med. 2007;356:1928-1943. 2. The FUTURE II Study Group. New Engl J Med. 2007;356:1915-1927. 3. The FUTURE II Study Group. Lancet. 2007.

Uzpełniające analizy skuteczności profilaktycznej^{1,2}

- Analiza w nieograniczonej podanej populacji**
Grupa młodych dziewcząt i kobiet, które otrzymały ≥1 dawkę szczepionki SILGARD przed pierwszym kontaktem z typami wirusa zawartymi w szczepionce
Wykluczono kobiety, zakazane typami wirusa HPV zawartymi w szczepionce w 1 dniu rozpoczęcia
 - Niektóre mogły ulec zakażeniu w czasie trwania szczepień lub nie dotrzymały warunków protokołu badania (w tym kobiety, które otrzymały <3 dawki szczepionki)
 - Zostały włączone do badania nawet wówczas, gdy wynik badania cytologicznego w 1 dniu był nieprawidłowy
 - Ocenę punktów końcowych rozpoczęto zbierać od podania 1 dawki
- Analiza w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem - ITT (Intention To Treat)**
Grupa wszystkich, włączonych do badania aktywnych seksualnie dziewcząt i kobiet, z potwierdzonym zakażeniem HPV oraz dowolnym stadiem CIN w dniu rozpoczęcia szczepień
 - Nieależnie od wyniku badania serologicznego lub DNA-HPV
 - Nieależnie czy wynik badania cytologicznego w 1 dniu był nieprawidłowy
 - Otrzymały przynajmniej 1 dawkę szczepionki
 - Ocenę punktów końcowych rozpoczęto zbierać od podania 1 dawki

1. Garland SM et al. New Engl J Med. 2007;356:1928-1943. 2. The FUTURE II Study Group. New Engl J Med. 2007;356:1915-1927.

FUTURE I: Wyjściowa charakterystyka uczestniczek badania

	SILGARD (n=2,723)	Placebo (n=2,732)
Średnia wiek, lata ± SD	20.2 ± 1.3	20.3 ± 1.3
Średnia wiek inicjacji seksualnej ± SD	16.9 ± 1.9	16.9 ± 1.9
Średnia liczba partnerów seksualnych w życiu	2	2
Wiek rozpoczęcia (°)	752 (27.6)	753 (27.6)
Wiek odbycia ostatniego badania w kierunku dysplazji (%)	288 (10.9)	316 (12.0)
Wirus HPV 6/11/16/18 seropozytywny lub PCR (+) w dniu 1 (%)	731 (27.2)	711 (26.3)

SD = standard deviation (odchylenie standardowe)
Przebieg badania jako: (liczba kobiet u których zalecono badania cytologiczne/ liczba kobiet z pozytywnym wynikiem badania cytologicznego) × 100

Garland SM et al. New Engl J Med. 2007;356:1928-1943.

Ocena pierwotnej skuteczności szczepionki SILGARD Analiza populacji zgodnej z protokołem

Grupa spełniająca warunki protokołu badania (Analiza PP)^{1,2}

Grupa młodych dziewcząt i kobiet, które otrzymały wszystkie dawki szczepionki SILGARD przed pierwszym kontaktem z typami wirusa zawartymi w szczepionce i dotrzymały warunków protokołu

- Wykluczono kobiety, które były zakażone typami szczepionkowymi wirusa HPV w 1 dniu rozpoczęcia
- Zostały włączone do badania nawet wówczas, gdy wynik badania cytologicznego w 1 dniu nie był prawidłowy
- Otrzymały 3 dawki szczepionki w ciągu 1 roku
- HPV 16/18 sero(-) i HPV 16/18 DNA(-) w dniu 1 oraz w 30 dni po podaniu 3 dawki
- Ocenę punktów końcowych rozpoczęto zbierać od 30 dnia po podaniu 3 dawki

1. Garland SM et al. New Engl J Med. 2007;356:1928-1943. 2. The FUTURE II Study Group. New Engl J Med. 2007;356:1915-1927.

FUTURE I

Czterowalenta szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego w zapobieganiu chorobom okolicy narządów płciowych i odbytu

Garland SM et al.
New Engl J Med. 2007;356:1928-1943.

THE FUTURE STUDIES

100% skuteczności w zapobieganiu zmianom CIN związanym z HPV 6/11/16/18

Populacja PP: kobiety nie zarażone HPV 6, 11, 16, 18 do 1 miesiąca od 3 dawki

Punkt końcowy	FUTURE I			
	SILGARD (n=2,241)	Placebo (n=2,268)	Skuteczność szczepionki	CI
HPV 6/11/16/18 CIN ^a	0	65	100%	94-100
CIN 1 ^b	0	49	100%	92-100
CIN 2	0	21	100%	81-100
CIN 3	0	17	100%	76-100
AIS	0	6	100%	15-100

a - liczba pacjentek u których wystąpiły zmiany punktu końcowego
b - liczba przypadków/punktów końcowych

CI = przedział ufności
CIN = cewnik infekcyjny noszyci brodawczaka ludzkiego noszący
AIS = adenokarcynoma *in situ*

Garland SM et al. New Engl J Med. 2007;356:1928-1943.

100% skuteczności w zapobieganiu zmianom CIN
związanych z HPV 6/11/16/18

Analiza PP

FUTURE I					
Punkt końcowy	n	SILGARD	n	Placebo	Skuteczność szczepionki
HPV 6/11/16/18 CIN	2,241 ^a	0	2,258	65	100%
Związane z HPV 6	1,991 ^b	0	1,975	12	100%
Związane z HPV 11	1,961	0	1,975	4	100%
Związane z HPV 16	1,885	0	1,847	39	100%
Związane z HPV 18	2,102	0	2,120	16	100%

a = liczba pacjentek u których wystąpiły zmiany/punkty końcowe

b = liczba przypadków/punktów końcowych

CIN = cervical intraepithelial neoplasia

Garland SM et al. New Engl J Med. 2007;356:1928-1943.

100% skuteczności w zapobieganiu zmianom VIN / VaIN
oraz brodawkom narządów płciowych związanym z HPV
6/11/16/18

Analiza PP; kobiety nie zarażone HPV 6, 11, 16, 18 do 1 miesiąca od 3 dawki

FUTURE I				
Punkt końcowy	SILGARD (n=2,261)	Placebo (n=2,279)	Skuteczność szczepionki	CI
HPV 6/11/16/18 ^a	0	60	100%	94-100
VIN/VaIN, brodawki narządów płciowych ^b	0	48	100%	92-100
VIN 1 lub VaIN 1	0	9	100%	49-100
VIN 2/3 lub VaIN 2/3	0	9	100%	49-100

a = liczba pacjentek u których wystąpiły zmiany/punkty końcowe

b = liczba przypadków/punktów końcowych

VIN = Śródciężna dysplazja sromu

VaIN = brodawczakowa dysplazja pochwy

Garland SM et al. New Engl J Med. 2007;356:1928-1943.

100% skuteczności w zapobieganiu zmianom VIN / VaIN
oraz brodawkom narządów płciowych związanym z HPV
6/11/16/18

Analiza PP; kobiety nie zarażone HPV 6, 11, 16, 18 do 1 miesiąca od 3 dawki

FUTURE I					
Punkt końcowy	n	SILGARD	n	Placebo	Skuteczność szczepionki
HPV 6/11/16/18 VIN/VaIN, brodawki narządów płciowych	2,261 ^a	0	2,279	60	100%
Związane z HPV 6	1,978 ^b	0	1,991	41	100%
Związane z HPV 11	1,978	0	1,991	12	100%
Związane z HPV 16	1,890	0	1,855	12	100%
Związane z HPV 18	2,120	0	2,136	3	100%

a = liczba pacjentek u których wystąpiły zmiany/punkty końcowe

b = liczba przypadków/punktów końcowych

Garland SM et al. New Engl J Med. 2007;356:1928-1943.

Skuteczność w zapobieganiu zmianom CIN związanym
z HPV 6/11/16/18 w nieograniczonej podatnej populacji*Kobiety były seronegatywne i DNA HPV (-) wobec HPV 6-, 11-, 16-, 18
w dniu rozpoczęcia szczepienia

FUTURE I				
Punkt końcowy	SILGARD (n=2,667)	Placebo (n=2,684)	Skuteczność szczepionki	CI
HPV 6/11/16/18 CIN	21 ^a	89	98%	92-100
CIN 1 ^b	2	68	97%	89-100
CIN 2	0	28	100%	85-100
CIN 3	0	24	100%	83-100
AIS	0	6	100%	15-100

a = liczba pacjentek u których wystąpiły zmiany/punkty końcowe

b = liczba przypadków/punktów końcowych

*nieograniczona podatna populacja to kobiety HPV sero(-) i HPV DNA(-) w Dniu 1, które nie otrzymały warunków protokołu oraz nie miały żadnych wyników badania cytologicznego w Dniu 1. Ponad 50% randomizowanych kobiet otrzymało 3 dawki szczepionki

CIN = cervical intraepithelial neoplasia

AIS = adenocarcinoma in situ

Garland SM et al. New Engl J Med. 2007;356:1928-1943.

Skuteczność w zapobieganiu zmianom typu VIN / VaIN
oraz brodawkom narządów płciowych związanym z HPV
w nieograniczonej podatnej populacji*Kobiety były seronegatywne i DNA HPV (-) wobec HPV 6-, 11-, 16-, 18
w dniu rozpoczęcia szczepienia

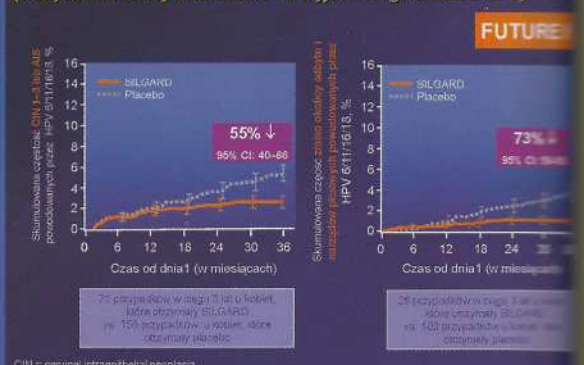
FUTURE I				
Punkt końcowy	SILGARD (n=2,667)	Placebo (n=2,684)	Skuteczność szczepionki	CI
HPV 6/11/16/18 VIN/VaIN, brodawki narządów płciowych ^a	4	81	95%	87-99
brodawki narządów płciowych ^b	3	67	90%	86-99
VIN 1 lub VaIN 1	2	11	82%	16-98
VIN 2/3 or VaIN 2/3	1	11	91%	37-100

a = liczba pacjentek u których wystąpiły zmiany/punkty końcowe

b = liczba przypadków/punktów końcowych

*nieograniczona podatna populacja to HPV sero(-) i HPV DNA(-) w Dniu 1, które nie otrzymały warunków protokołu oraz nie miały żadnych wyników badania cytologicznego w Dniu 1. Ponad 95% randomizowanych kobiet otrzymało 3 dawki szczepionki

Garland SM et al. New Engl J Med. 2007;356:1928-1943.

Wpływ szczepionki SILGARD w nieograniczonej popo-
(wszystkie kobiety niezależnie od wyjściowego statusu HPV)Wpływ szczepionki SILGARD na brodawki narządów
płciowych, zmiany typu VIN/VaIN oraz zmiany
dysplastyczne w obrębie szyjki macicy, niezależnie od
typu HPV

Ogólna analiza populacji typu ITT

FUTURE I				
Punkt końcowy	SILGARD (n=2,723)	Placebo (n=2,732)	Wpływ szczepionki	CI
Wszystkie zmiany szyjki macicy	344	421	20%	8-31
VIN / VaIN (1-3) oraz brodawki narządów płciowych	104	157	34%	15-49

Brak widocznych efektów w profilaktyce przeciw zakażeniom u osób PCR-positywnych lub seronegatywnych

VIN = vulvar intraepithelial neoplasia Śródciężna dysplazja sromu
VaIN = vaginal intraepithelial neoplasia Brodawczakowa dysplazja pochwy

Garland SM et al. New Engl J Med. 2007;356:1928-1943.

FUTURE II

Czterowalenta szczepionka przeciw
wirusowi brodawczaka ludzkiego w
zapobieganiu zmianom wysokiego stopnia
szyjki macicyThe FUTURE II Study Group.
New Engl J Med. 2007;356:1915-1927.

FUTURE

6, 11, 16, 18)
 / Vain
 n z HPV

FUTURE II: Wyjściowa charakterystyka uczestniczek badania

	SILGARD (n=5,057)	Placebo (n=5,080)
Średnia wiek, lata ± SD	20.0 ± 2.2	19.9 ± 2.1
Średnia wiek rozpoczęcia seksu, lata ± SD	16.0 ± 1.9	16.0 ± 1.9
Średnia liczba partnerów seksualnych w życiu	2	2
Procent palenia, %	1.242 (20.4)	1.218 (20.0)
Procent objawów badania w kierunku dysplazji w Dniu 1, %	687 (11.8)	654 (11.1)
HPV 16/18 pozytywno (wzrost PCR(+)) w Dniu 1, %	948 (15.5)	952 (15.6)
HPV 16/18 pozytywno (wzrost PCR(+)) w Dniu 1, %	397 (6.5)	405 (6.7)

HPV = wirus brodawczaka ludzkiego; SD = standardowe odchylenie; CI = przedział ufności; a = liczba kobiet, u których zalecono badania cytologiczne; b = liczba kobiet z korzystnym wynikiem badania cytologicznego; n = 102

The FUTURE II Study Group. New Engl J Med. 2007;356:1915-1927.

SILGARD® [Rekombinowana szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego, czterowartościowa (typy 6, 11, 16, 18)]

98% skuteczności w zapobieganiu zmianom typu CIN 2/3 oraz AIS związanym z HPV 16,18

Populacja PP: kobiety nie zakażone HPV 6, 11, 16, 18 do miesiąca od 3 dawki.

	FUTURE II				
Punkt końcowy	SILGARD (n=5,305)	Placebo (n=5,260)	Skuteczność szczepionki	CI*	Wartość P
CIN 2/3 or AIS związane z HPV 16/18 ^a	1	42	98%	86-100	<0.001
CIN 2 związane z HPV 16/18 ^b	0	28	100%	86-100	
CIN 3 związane z HPV 16/18	1	29	97%	80-100	
AIS związane z HPV 16/18	0	1	100%	<0-100	

a = liczba pacjentek u których wystąpiły zmiany/punkty końcowe

b = liczba przypadków/punktów końcowych

Przedział ufności wynosi 95 procent dla wszystkich przedziałów za wyjątkiem pierwszego wyliczonego przedziału, gdzie przedział ufności wynosi 99.99 procent, nieporównując różnorodność efektów dla analizy porównawczej skuteczności.

CIN = cervical intraepithelial neoplasia; AIS = adenocarcinoma in situ; The FUTURE II Study Group. New Engl J Med. 2007;356:1915-1927.

6, 11, 16, 18)
 nym z
 akcji*

98% skuteczności w zapobieganiu zmianom typu CIN 2/3 oraz AIS związanym z HPV 16,18

Populacja PP: kobiety nie zakażone HPV 6, 11, 16, 18 do 1 miesiąca od 3 dawki.

	FUTURE II					
Punkt końcowy	n	SILGARD	n	Placebo	Skuteczność szczepionki	CI
CIN 2/3 lub AIS związane z HPV 16/18 ^a	5,305	1	5,260	42	98%	86-100
związane z HPV 16 ^b	4,559	1	4,498	35	97%	84-100
związane z HPV 18	5,055	0	4,970	11	100%	61-100

a = liczba pacjentek u których wystąpiły zmiany/punkty końcowe

b = liczba przypadków/punktów końcowych

CI = przedział ufności

CIN = cervical intraepithelial neoplasia

AIS = adenocarcinoma in situ

The FUTURE II Study Group. New Engl J Med. 2007;356:1915-1927.

SILGARD® [Rekombinowana szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego, czterowartościowa (typy 6, 11, 16, 18)]

Historia badanego przypadku CIN 3 związanego z HPV 16 u osoby, która otrzymała SILGARD

HPV	DZIEŃ 1		MIESIĄC 7		MIESIĄC 15.5		MIESIĄC 32.6		MIESIĄC 39.6			
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Biopsja	ECC	Biopsja	ECC	Biopsja	LEEP 1	LEEP 2	LEEP 3
52	+	+	NT	NT	-	-	+	-	+	+	+	+
16	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-

Rozpoznanie wg panelu patologów = CIN 3

- * Nie było przypadków z podobną historią w grupie placebo
- * Poziom przeciwciał anty-HPV nie był badany

CIN = cervical intraepithelial neoplasia

NT = nie badano

ECC = Endocervical curettage

LEEP = Loop electrosurgical excision procedure, usunięcie przy pomocy pęty koagulacji

The FUTURE II Study Group. New Engl J Med. 2007;356:1915-1927.

6, 11, 16, 18)
 populacji
)
 FUTURE I

Skuteczność w zapobieganiu zmianom CIN 2/3 związanym z HPV 16/18 w nieograniczonej podatnej populacji*

Kobiety seronegatywne wobec HPV 6, 11, 16, 18 w dniu rozpoczęcia szczepienia.

		FUTURE II		
Punkt końcowy	SILGARD (n=5,665)	Placebo (n=5,663)	Skuteczność szczepionki	CI*
CIN 2/3 or AIS związane z HPV 16/18 ^a	3	62	95%	86-99
CIN 2 związane z HPV 16/18 ^b	1	40	97%	85-100
CIN 3 związane z HPV 16/18	2	43	95%	82-99
AIS związane z HPV 16/18	0	4	100%	<0-100

a = liczba pacjentek u których wystąpiły zmiany/punkty końcowe

b = liczba przypadków/punktów końcowych

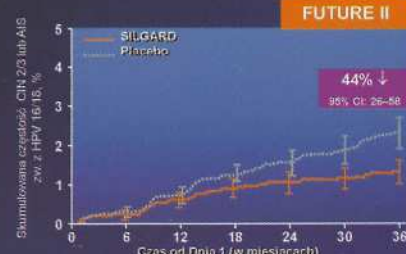
* Niezależnie od rodzaju HPV sero(-) i HPV DNA(+) w dniu 1

Przedział ufności wynosi 95 procent dla wszystkich przedziałów z wyjątkiem pierwszego wyliczonego przedziału, gdzie CI wynosi 99.99 procent

CIN = cervical intraepithelial neoplasia; AIS = adenocarcinoma in situ; The FUTURE II Study Group. New Engl J Med. 2007;356:1915-1927.

SILGARD® [Rekombinowana szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego, czterowartościowa (typy 6, 11, 16, 18)]

Wpływ szczepionki SILGARD w całej populacji (wszystkie kobiety, niezależnie od wyjściowego statusu HPV)



83 przypadki w ciągu 3 lat wśród kobiet, które otrzymały SILGARD vs. 148 przypadki, wśród kobiet, które otrzymały placebo.

CIN = cervical intraepithelial neoplasia

AIS = adenocarcinoma in situ

The FUTURE II Study Group. New Engl J Med. 2007;356:1915-1927.

6, 11, 16, 18)
 Wnioski
 onia
 FUTURE

Wnioski

	FUTURE I*		FUTURE II*	
	SILGARD (n=2,673)	Placebo (n=2,672)	SILGARD (n=6,019)	Placebo (n=6,051)
Objawy infekcji urogenitalnej	66.8	77.4	84.4	77.9
Objawy infekcji	55.3	75.4	83.0	75.8
Objawy infekcji	65.3	63.7	81.4	80.0
Przewlekłe objawy	1.8	1.7	0.7	0.9
Przewlekłe objawy ze szczepieniem	<0.1	0.0	<0.1	<0.1
Przewlekłe objawy z powodu	0.1	0.1	0.1	0.1
Przewlekłe objawy z powodu	0.0	0.0	0.0	<0.1
Przewlekłe objawy z powodu	0.1	0.1	0.1	0.1

* Wyniki z grupy badania nie miały związku z podaniem szczepionki lub placebo

CI = przedział ufności

HPV = wirus brodawczaka ludzkiego

The FUTURE II Study Group. New Engl J Med. 2007;356:1915-1927.

Wnioski

- * SILGARD był wysoce skuteczny w profilaktyce raka szyjki macicy, zmian CIN 2/3, AIS i innych chorób zewnętrznych narządów płciowych i odbytu powodowanych przez HPV 6, 11, 16 oraz 18
- * SILGARD był dobrze tolerowany.
- * Powszechne zastosowanie szczepień profilaktycznych u nastolatek i młodych kobiet może zmniejszyć częstość występowania raka szyjki macicy oraz chorób zewnętrznych narządów płciowych i odbytu powodowanych zakażeniem HPV typu 6, 11, 16 i 18.

CIN = cervical intraepithelial neoplasia

AIS = adenocarcinoma in situ

SILGARD® bezpieczeństwo

- Szczepionka była dobrze tolerowana, najczęściej występowały miejscowe odczyny skórne
- Nie stwierdzono przypadków zaprzestania serii szczepień z powodu działań ubocznych
- Nie wpływa na przebieg ciąży

Tolerancja szczepionki SILGARD

- Szczepienie było ogólnie dobrze tolerowane. Najczęstszym działaniem niepożądanym były miejscowe dolegliwości w miejscu wkłucia.
- Żadna z uczestniczek badania nie zrezygnowała z udziału w programie z powodu działań niepożądanych związanych z podaniem szczepionki.

Jak w przypadku każdej szczepionki, szczepienie preparatem SILGARD może nie być skuteczne u wszystkich zaszczepionych kobiet.
Proszę zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego

SILGARD® (Rekombinowana szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego, czterowartościowa (typy 6, 11, 16, 18))

Wybrane informacje na temat szczepionki SILGARD

- **SILGARD** jest szczepionką przeznaczoną do zapobiegania rakowi szyjki macicy, sromu a także zmianom przedrakowym lub dysplastycznym oraz infekcjom spowodowanym przez wirus brodawczaka ludzkiego HPV- 6, 11, 16 oraz 18.
- Nie należy stosować szczepionki **SILGARD** u osób, u których stwierdzono nadwrażliwość na substancje aktywne lub którykolwiek składnik szczepionki.
- Nie należy przerywać programu profilaktycznych badań cytologicznych nawet po zaszczepieniu preparatem **SILGARD**.

SILGARD® (Rekombinowana szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego, czterowartościowa (typy 6, 11, 16, 18))

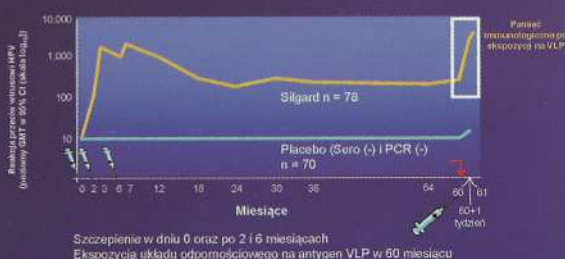
Wybrane informacje na temat szczepionki SILGARD

- Tak jak w przypadku innych szczepionek szczepionka **SILGARD** może nie być skuteczna u wszystkich zaszczepionych.
- **SILGARD** nie jest przeznaczony do leczenia brodawek narządów płciowych, raka szyjki macicy czy dysplazji typu CIN, VIN, czy VaIN.
- Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi po podaniu szczepionki **SILGARD** (1.0% i częściej) były: ból, obrzęk, świąd, gorączka, nudności, zaczerwienienie w miejscu wkłucia, zawroty głowy.

CIN = cervical intraepithelial neoplasia
VIN = vulvar intraepithelial neoplasia
VaIN = vaginal intraepithelial neoplasia

Pamięć immunologiczna

Odpowiedź anti-HPV 16* u kobiet w wieku 16-23 lata w czasie 5 lat obserwacji od rozpoczęcia szczepienia oraz odpowiedź anamnestyczna potwierdzają istnienie pamięci immunologicznej po podaniu szczepionki SILGARD.



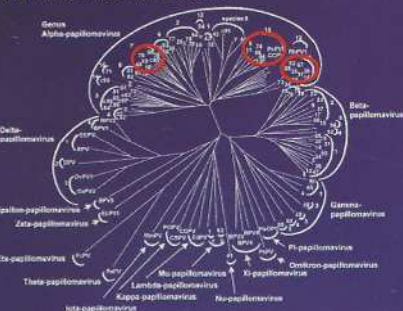
Skuteczność krzyżowa szczepionki

SILGARD®

Rodzina Papillomaviridae – Genus Papillomavirus¹

Typy wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) w obrębie grupy są pokrewne:

Alpha 7: HPV 18, 39, 45, 59, 68, 70, c85
Alpha 9: HPV 16, 31, 33, 35, 52, 58, 67
Alpha 10: HPV 6, 11, 13, 44, 55, 74, PcPV, CCpV



De Villiers EM et al. Virology, 2004;324:17-27. Przedruk z zgodą Elsevier.

Uzasadnienie istnienia odporności krzyżowej

Homologia aminokwasów w białkach HPV L1¹⁻³

- Istnieje duży stopień pokrewieństwa pomiędzy kapsydami L1 wśród spokrewnionych ze sobą typów HPV jednego rodzaju.

	Rodzaj A10				Rodzaj A9				Rodzaj A7
Typ	6	11	16	31	33	35	18	45	
6	100	92	69	69	70	67	85	85	
11	92	100	69	70	67	68	64	64	
16	69	69	100	83	81	83	67	67	
18	65	64	67	66	66	63	100	100	

1. de Villiers EM et al. Virology, 2004;324:17-27. 2. Roden RB et al. J Virol, 1996;70:1959-1964.
3. WI et al. J Virol, 1998;72:959-964.

Ochrona krzyżowa

Odporność krzyżowa to termin używany dla określenia przeciwnego wpływu szczepionki opracowanej w celu zapobiegania zmianom powodowanym przez pewne typy wirusa HPV (w przypadku szczepionki czterowalentnej - HPV 16, 18, 6 oraz 11) na infekcję wirusa, niezawarte w szczepionce, blisko z nimi spokrewnione (z tej samej rodziny).

Zgodnie ze wskazaniami dot. Standaryzacji w Biologii opracowanymi przez zespół ekspercki WHO, w celu potwierdzenia ochrony krzyżowej, należy określić skuteczność w zapobieganiu:¹

- występowania zmian dysplastycznych (CIN 1-3, CIN2/3 lub AIS)

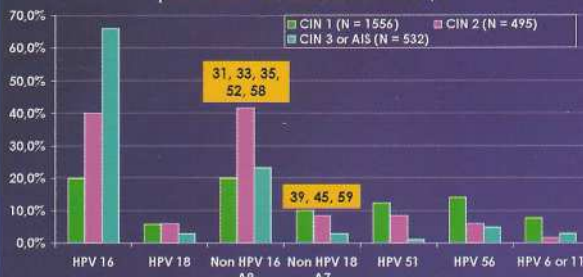
- postępowej infekcji HPV (przewlekła infekcja ≥12 miesięcy)

Informational Document, 2006. Available at: http://www.who.int/cancer/prevention/immunisation/human_papillomavirus/en/index.html

4

Grupa A9 (Pokrewieństwo z HPV 16):

Udział poszczególnych grup HPV w występowaniu przypadków CIN u 16-26-letnich pacjentek z grupy placebo populacji zgodnej z protokołem¹ w badaniach FUTURE I/II



¹ W przypadku typów wirusa nie zawartych w szczepionce, wzięto pod uwagę tylko przypadki, u których nie wykryto typów wirusa zawartych w szczepionce.

¹ Kobiety, które w Dniu 1, były negatywne na 14 pospolitych typów HPV i miały negatywny wynik cytologii

Dowody na skuteczność szczepionki SILGARD® w ochronie krzyżowej

Dane z badań klinicznych FUTURE I oraz FUTURE II

Skuteczność krzyżowa szczepionki czterowalentnej w zapobieganiu CIN 2/3 lub AIS (populacja HPV-seronegatywna)

CIN 2/3 lub AIS*	Grupa zaszczepiona SILGARD	Grupa Placebo	Skuteczność	95% CI
HPV 31/45	8	21	62%	10, 85
HPV 31/45/52/58	27	48	43%	7, 66
HPV 31/33/35/45/51/52/56/58/59	38	62	38%	6, 60

*Zsumowano zlokalizowane punkty końcowe (punkty końcowe pierwotnej skuteczności) pod względem indywidualnych komponentów punktów końcowych; skuteczność była zmienna, i nie przedstawiono dowodu na skuteczność wobec zakażeń spowodowanych przez HPV 35 i 45.

Dowody na skuteczność szczepionki SILGARD® w ochronie krzyżowej: Punkty końcowe

Ochrona krzyżowa przed zakażeniami (Badanie FUTURE I, N= 3571)

- Przewlekła infekcja HPV 31/33/45/52/58 lub **pokrewne zakażenie**
- Przeprowadzono także test na obecność 16, 18, 35, 59

Ochrona krzyżowa przed zmianami w obrębie szyjki macicy (FUTURE III, N= 17,599)

- CIN 2/3 lub AIS wywołane przez HPV 31/45
- CIN 2/3 lub AIS wywołane przez HPV 31/33/45/52/58
- Przeprowadzono także badanie na obecność HPV 6, 11, 16, 18, 35, 51, 56, 59

4 letni okres obserwacji

Wnioski:

- Odporność krzyżowa wywołana przez szczepionkę jest możliwa z powodu wysokiego poziomu pokrewieństwa między białkami L1 w pokrewnych grupach HPV
- Prawdziwa odporność krzyżowa może być potwierdzona tylko poprzez wykazanie skuteczności wobec punktów końcowych takich jak CIN 1-3, AIS wywołanych przez typy HPV nie zawarte w szczepionce
- Zastosowanie profilaktyczne szczepionki SILGARD™ u 16-do 26-letnich HPV-seronegatywnych kobiet powoduje odporność krzyżową na następujące choroby:
 - Redukcja o 38% w przypadku CIN 2/3 lub AIS wywołanych przez 10 badanych typów HPV (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59)
 - 10 badanych typów powoduje ~20% przypadków raka szyjki macicy.

System Bethesda

Dr n.med Inga Ludwin
Klinika Ginekologii, Położnictwa i Onkologii
GM UJ

Znaczenie cytodiagnostyki w rozpoznawaniu chorób szyjki macicy jest bezsporne i bezdyskusyjne.

✓ 1847 **Pouchet** opisał zmiany nabłonkowe występujące w normalnym cyklu jajnikowym

✓ 1916 **G.N.Papanicolaou** rozpoczął obserwacje hormonalnych zmian cytologicznych w rozmazach pobranych od sviniek morskich.

✓ 1924 **G.N.Papanicolaou** badając wymazy pochwy początkiem zmian hormonalnych zaobserwował w nich złuszczone komórki raka szyjki macicy.

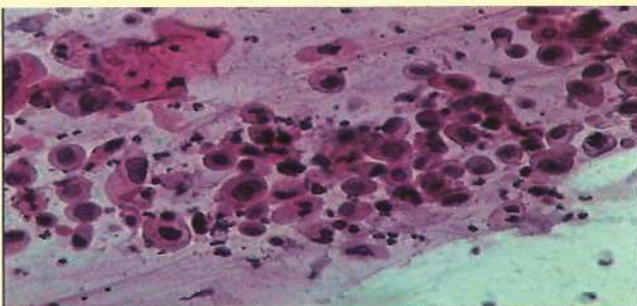
✓ 1928 **Aureli Babes** 3 miesiące przed Papanicolaou publikuje pracę dotyczącą wykrywania raka szyjki macicy pomocą wymazów pochwowych

✓ 1954 **Papanicolaou** wprowadza 5-stopniową skalę oceny rozmazów pochwowo-szyjkowych

✓ 1968 zostaje wprowadzona klasyfikacja opisowa wg morfologicznych kryteriów podanych przez WHO

✓ 1988 na warsztatach zorganizowanych przez NCI powstaje **system Bethesda** zmodyfikowany w 1991 i 2001 roku.

Papanicolaou (1954)	Opisowy system WHO (1968)	System Bethesda (2001)	Klasyfikacja histologiczna Richarda CIN (1978)
Grupa I	Brak cech inwazyjnej neoplazji	Obraz miści się w granicach normy	Negatywny
Grupa II	Abycja zapalna Abycja płaskonabłonkowa Abycja kolosysterna	Zmiany odległowe i reparacyjne ASC	
Grupa III	Dysplazja małego stopnia Dysplazja średniego stopnia Dysplazja dużego stopnia	ASC LSIL HSIL	CIN1 CIN2 CIN3
Grupa IV	Carcinoma in situ	HSIL	CIN 3
Grupa V	Rak inwazyjny	Rak inwazyjny	Rak inwazyjny

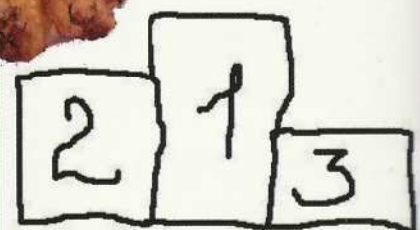


„Pierwsza obserwacja komórek raka w rozmazie z szyjki macicy wywołała dreszcz emocji, którego nie doznałem w całej mojej naukowej karierze.”

Georg Nicholas Papanicolaou „The diagnostic value of vaginal smear in carcinoma of the uterus” Am J Obst Gyn. 1941; 42:183/208

Cytologie przyjmę → kCN
skręcanie subskrypcyj

< 1940 → rak szyjki macicy



Chorobowość! Śmiertelność!!!!

Wykonanie badań cytologicznych w odstępach
jednorocznych zmniejsza ryzyko zgonu z powodu
raka szyjki macicy o ok. 70-90%
(z 4/1000 do 5/10 000 przypadków)

„Praktikum ginekologii” Olska P., Cressman W.T., Tom I, 1999

**Cytologia ginekologiczna
=
Krok milowy w diagnostyce raka
szyjki**

W 1988 na warsztatach sponsorowanych przez
National Cancer Institute
stworzono nowy system klasyfikacyjny

SYSTEM BETHESDA

SYSTEM BETHESDA

TYP PREPARATU

1. Cytologia smazkowa

2. Cytologia płynna



Cytodiagnostyka ginekologiczna opiera się na
obserwacji i ocenie komórek nabłonka
pokrywającego dolny odcinek narządu rodniczego
kobiety, pobranych w postaci materiału
rozsmazowego.

System klasyfikacji

PAPANICOLAOU

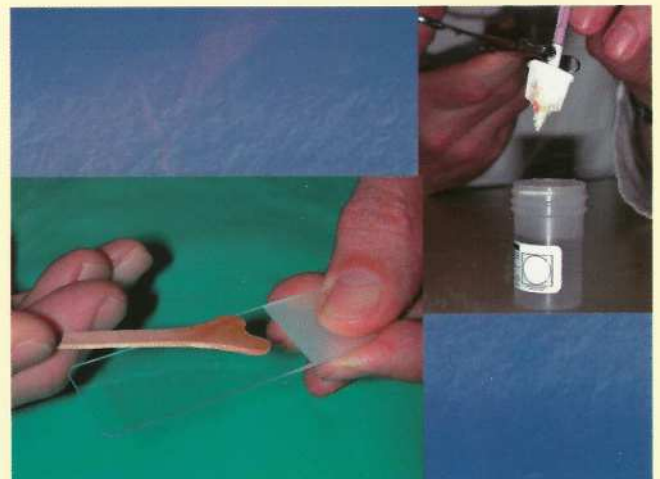
BETHESDA

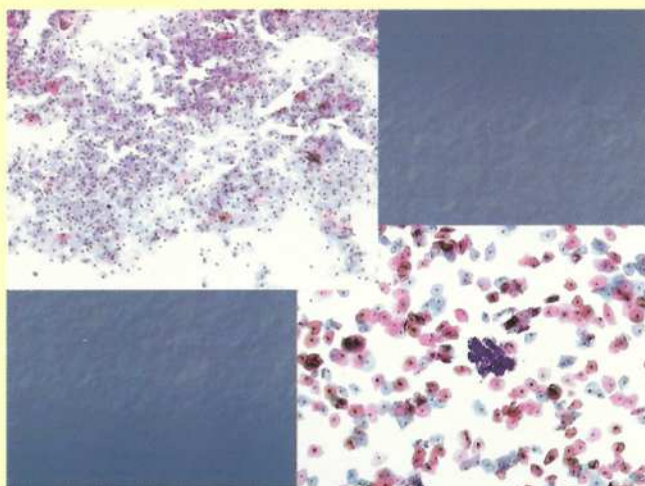
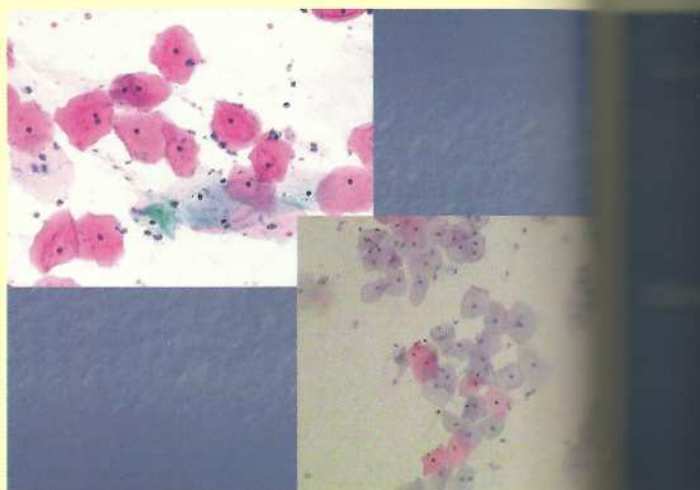
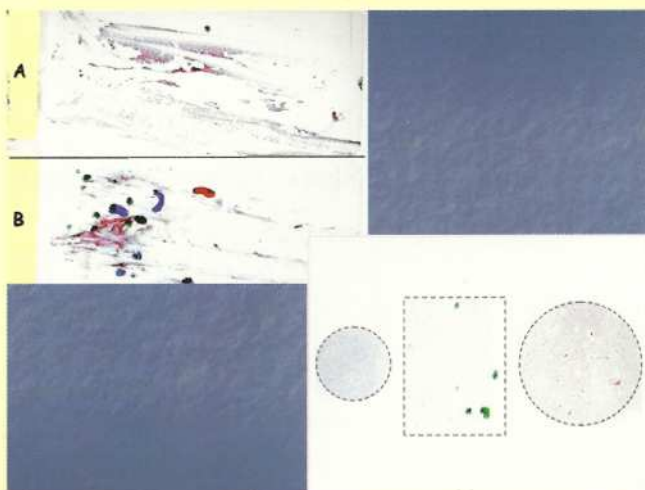


SYSTEM BETHESDA

TRZY ZASADNICZE ZAŁOŻENIA - TERMINOLOGIA:

- 1. istotne KLINICZNE informacje
- 2. jednolita i powtarzalna wśród różnych cytodiagnostów i pracowników cytologicznych, a jednocześnie wystarczająco elastyczna by mogła być przyjęta przez wszystkie pracownice na świecie.
- 3. musi odzwierciedlać najnowszą wiedzę na temat neoplazji szyjki macicy.





SYSTEM BETHESDA

OCENA JAKOŚCI PREPARATU

1. Odpowiedni do oceny... (przyjety)

2. Nieodpowiedni do oceny... (przejęty)

- materiał odrzucony, nie poddany preparatyce (obraz przejęty)

- materiał poddany preparatyce i oceniony, ale niezadawalający pod względem oceny nieprawidłowości nabłonka z powodu... (przejęty)

Rozmaz nadaje się do oceny:

- Prawidłowo utrwalone komórki nabłonka płaskiego zajmują >10% powierzchni szkiełka
- Minimalna liczba komórek poddanych ocenie : 8-12 tys.



Rozmaz nadaje się do oceny:

- Minimum 2 grupy dobrze utrwalonych komórek endocerykalnych i / lub meteplastycznych
- Każda grupa musi składać się przynajmniej z 5 komórek



Rozmaz nadaje się do oceny:

- Krwinki czerwone, zmiany związane z zapaleniem, przysłaniają <75% komórek
- Wyschnięcie preparatu dotyczy <75% komórek

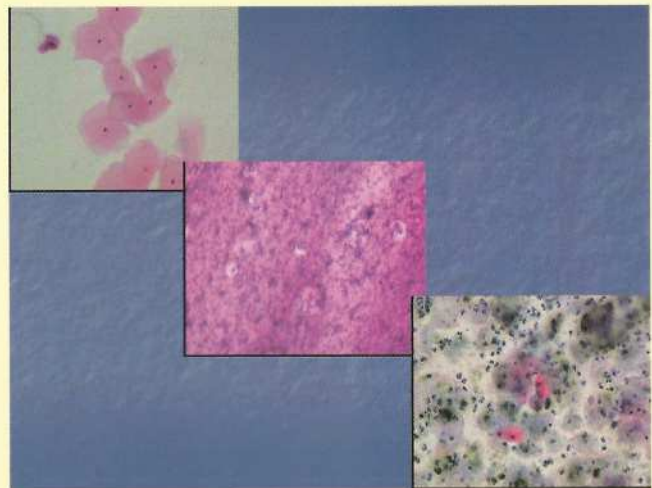
Rozmaz nie nadaje się do oceny:

- Brak identyfikatora pacjenta na szkiełku
- Rozmaz ubogokomórkowy (<10% szkiełka stanowi komórki płaskonabłonkowe)
- >75% komórek zasłoniętych przez krwinki czerwone, elementy zapalne, złe utrwalenie, materiał obcy (tak gałki), zbyt gruby preparat
- Brak elementów TZ

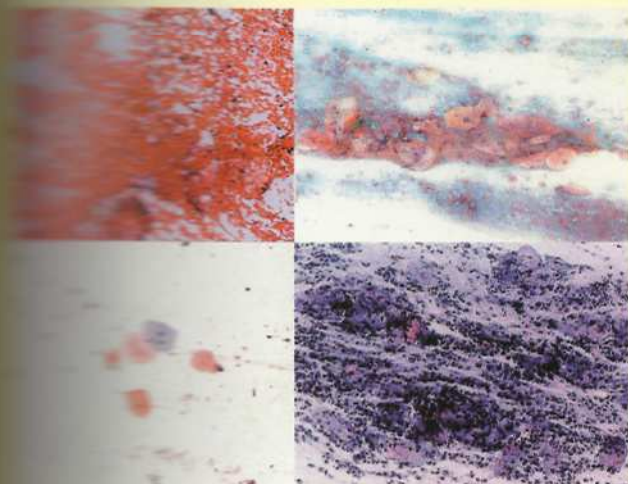
pacjentką z nie nadającą się do oceny cytologia?

Wykonać powtórne badanie cytologiczne za

2-4 miesięcy



Odsetek rozmazów nie nadających się do oceny nie powinien przekroczyć 0,95% wszystkich rozmazów.



System Bethesda

Podstawowa ocena rozmazu

SYSTEM BETHESDA

OGÓLNA KLASYFIKACJA (dodatkowo)

1. Brak cech śród nabłonkowej neoplazji i raka

2. Nieprawidłowość komórek nabłonka szyjki macicy:
zobacz WYNIK/INTERPRETACJA

SYSTEM BETHESDA

WYNIK/INTERPRETACJA

Brak cech śród nabłonkowej neoplazji i raka

Nieprawidłowość komórek nabłonka szyjki macicy

Nieprawidłowość komórek nabłonka szyjki macicy

Nieprawidłowość nabłonka płaskiego

Nieprawidłowość nabłonka gruczołowego

SYSTEM BETHESDA

OCENA JAKOŚCI PREPARATU

Ocena jakości rozmazu przez wielu uważana jest za najważniejszy element zapewniający wysoką jakość tego systemu klasyfikacyjnego.

Oparta jest nie na arbitralnie przyjętych kryteriach ale na wynikach wieloosrodkowych badań ocenijacych osobno jakość preparatów konwencjonalnych i z cytologii płynnej.

SYSTEM BETHESDA

OCENA JAKOŚCI PREPARATU

Każdy rozmaz w którym stwierdzono nieprawidłowe komórki (ASC-US, AGC, lub o większym nasileniu nieprawidłowości) z założenia klasyfikowany jest jako nadający się do oceny.

Jednocześnie w przypadku zakwalifikowania rozmazu do nie nadającego się do oceny należy pamiętać iż wykazano że pochodzi on od pacjentek „wysokiego ryzyka”

Paradisi JE, Davey DO, Zalcik S. "Anatomicopathologic correlation of the unsatisfactory Pap smear." Cancer 1977;40:1189-1193.

OCENA JAKOŚCI PREPARATU

Rozmaz nadaje się do oceny:

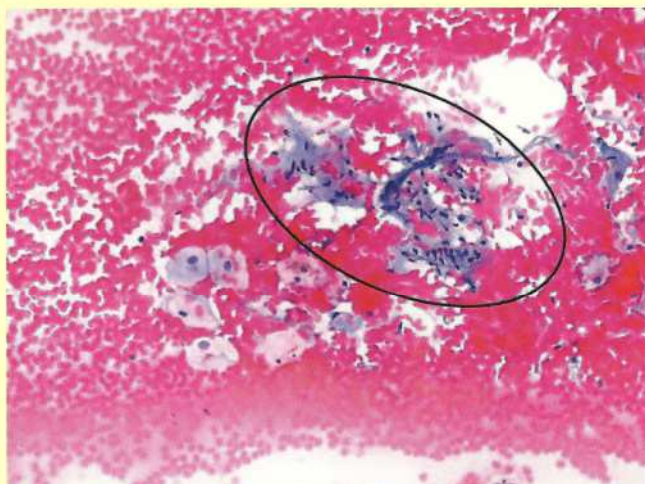
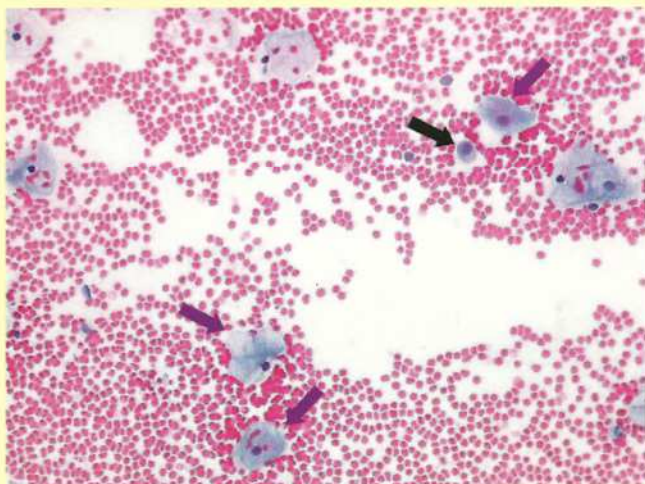
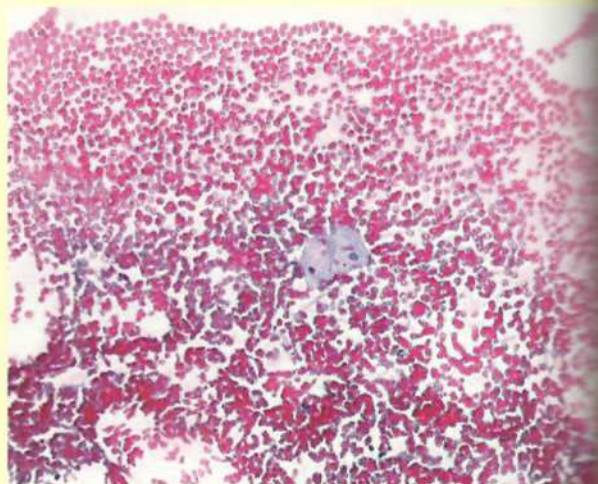


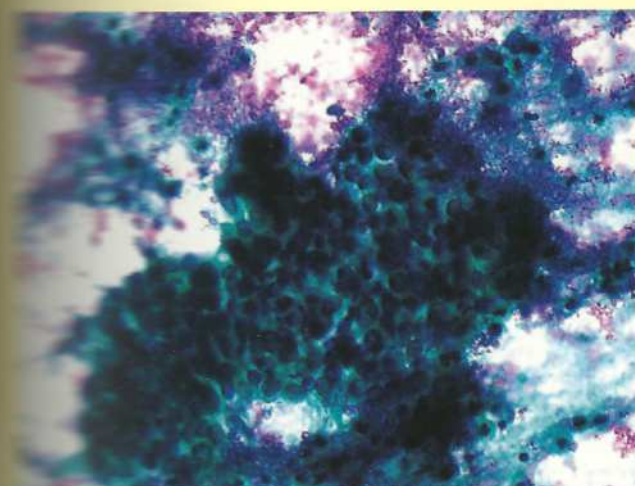
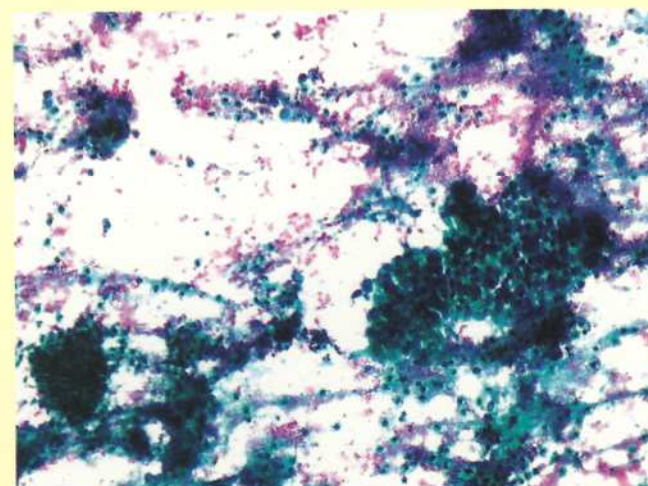
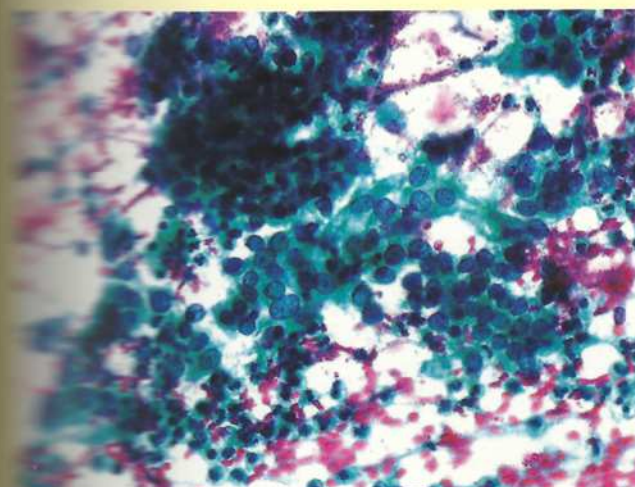
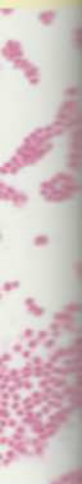
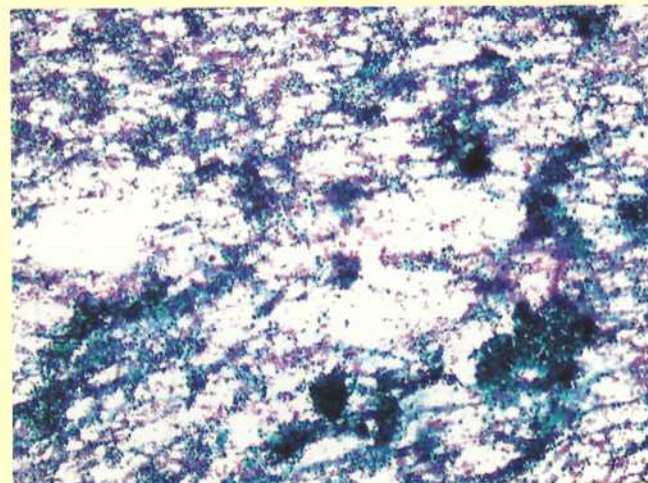
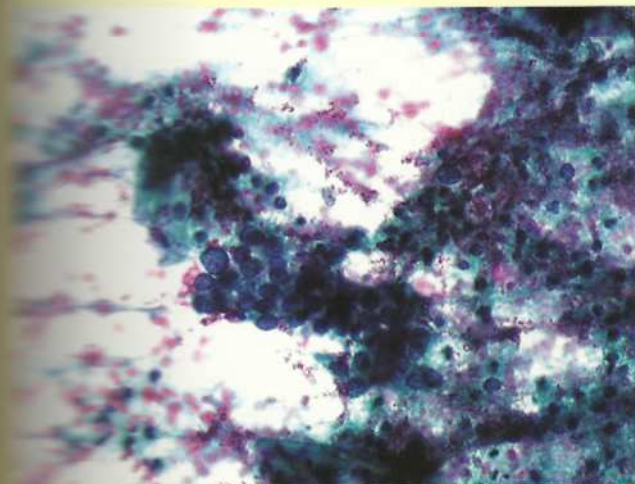
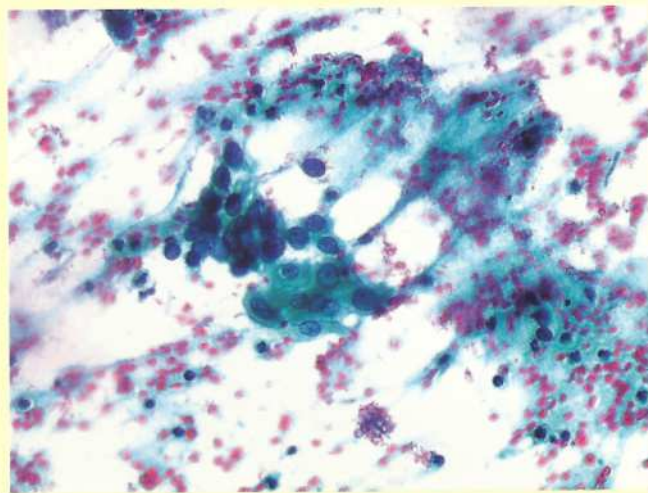
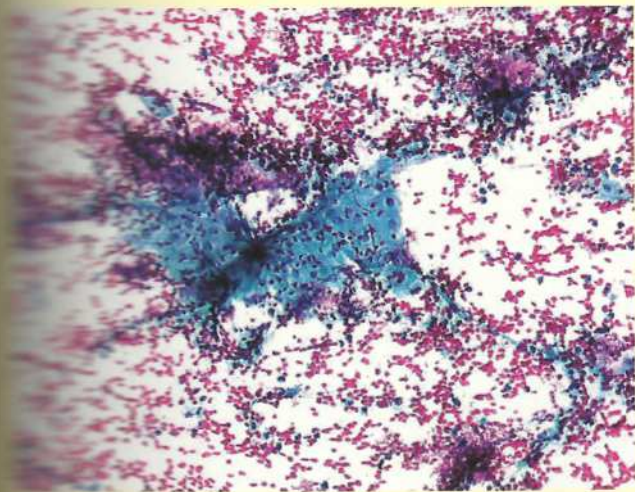
OCENA JAKOŚCI PREPARATU

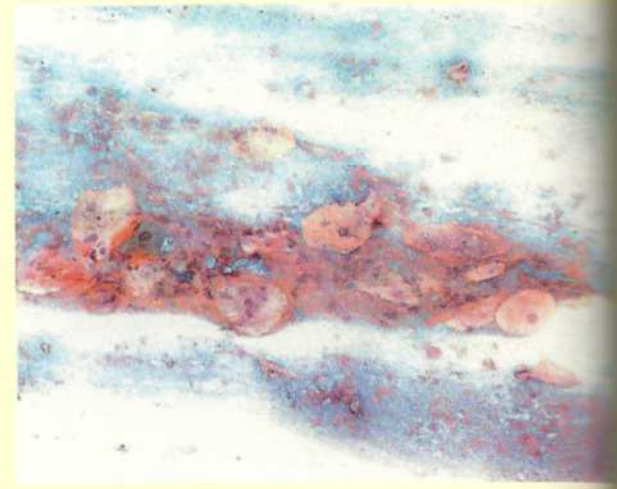
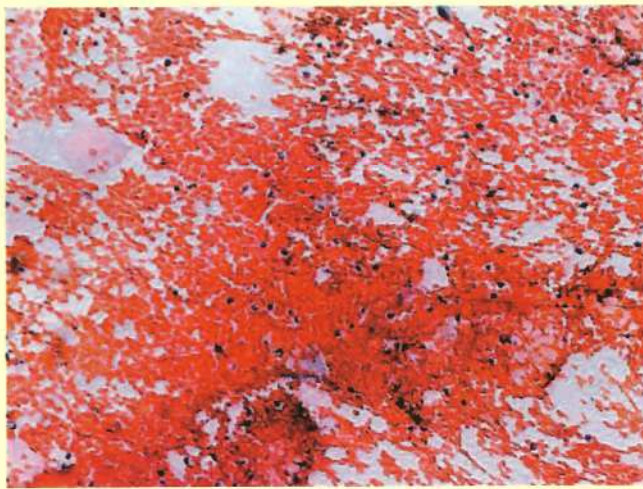
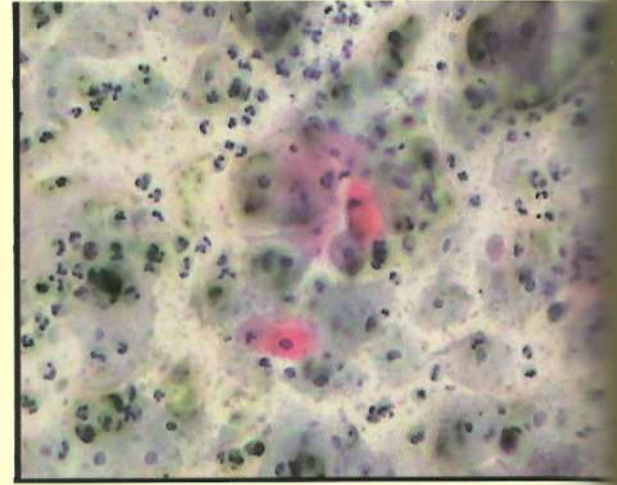
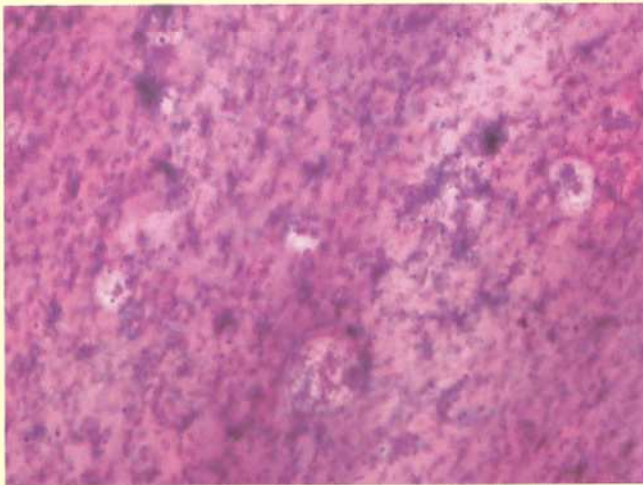
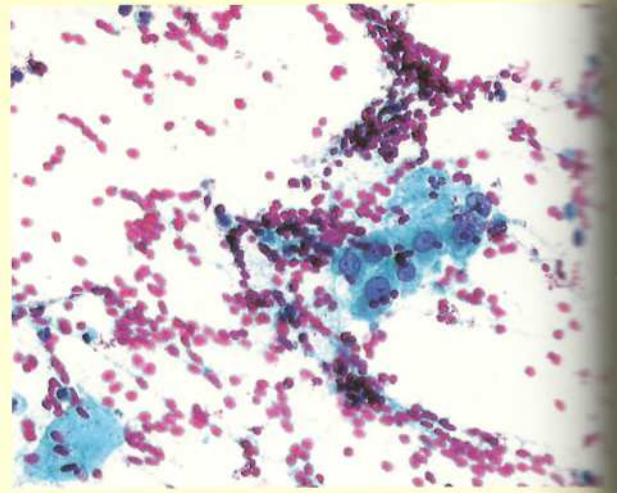
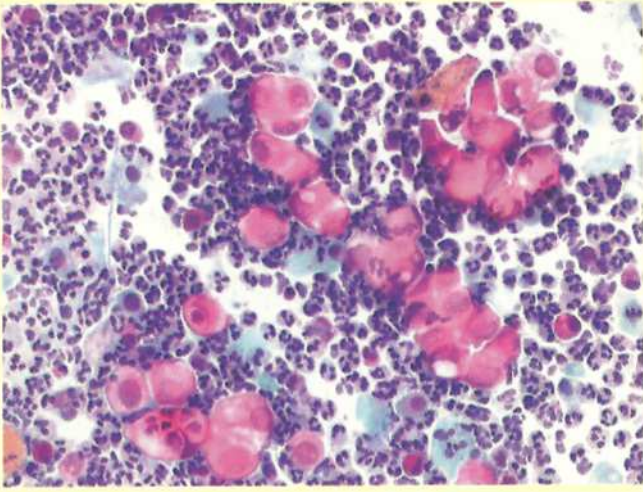
Rozmaz nadaje się do oceny:



- Kryterium obecności komórek endocerykalnych / strefy transformacji nie musi być spełnione w przypadku stwierdzenia zmian o nasileniu - lub - HSIL.

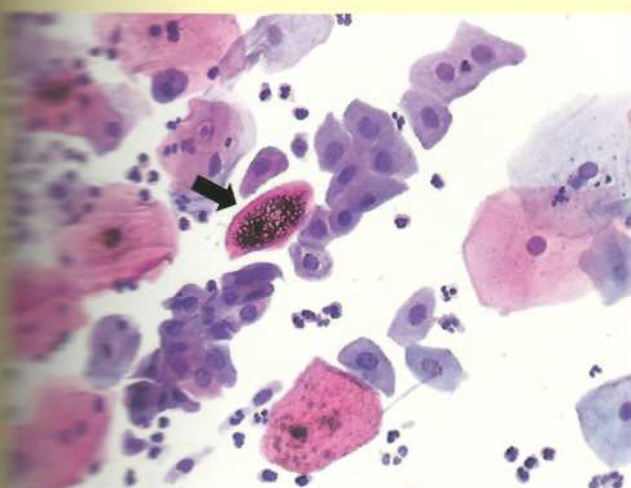
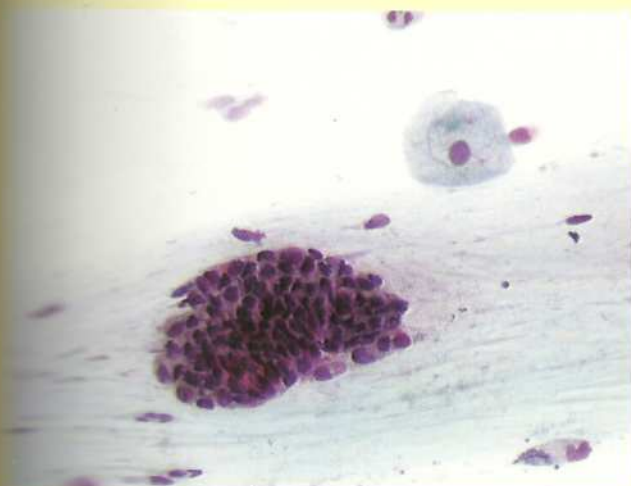
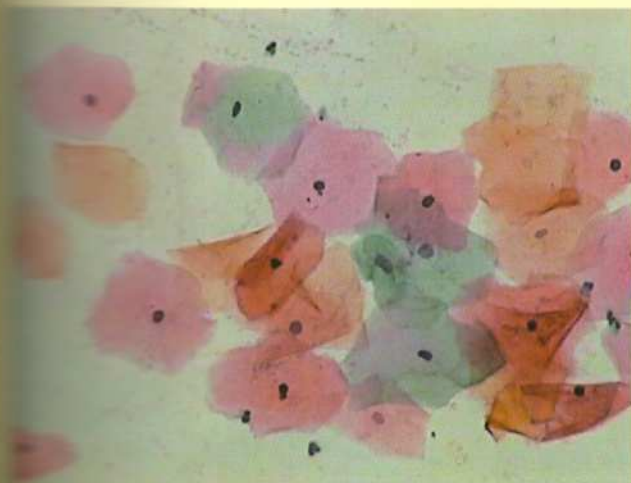
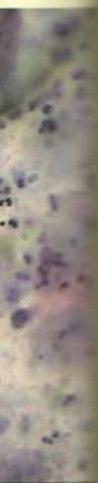






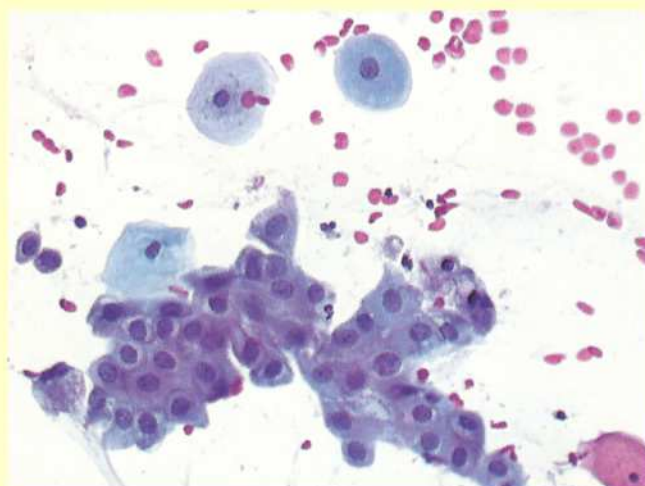
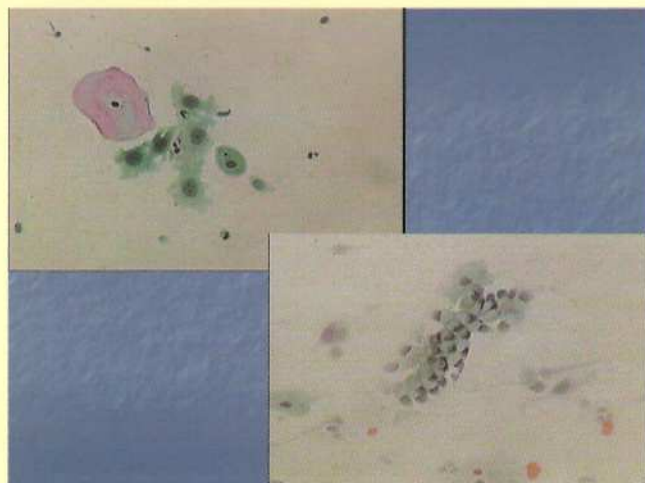


Łubetek rozmazów nie nadających się do oceny nie powinien przekroczyć 0,95% wszystkich rozmazów.



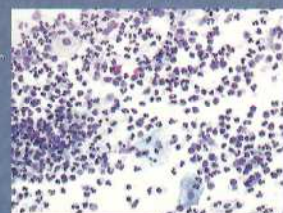
Obraz satysfakcjonujący

- Prawidłowo utrwalone komórki nabłonka płaskiego zajmują $>10\%$ powierzchni szkiełka
- Minimalna liczba komórek poddanych ocenie: 8-12 tys.



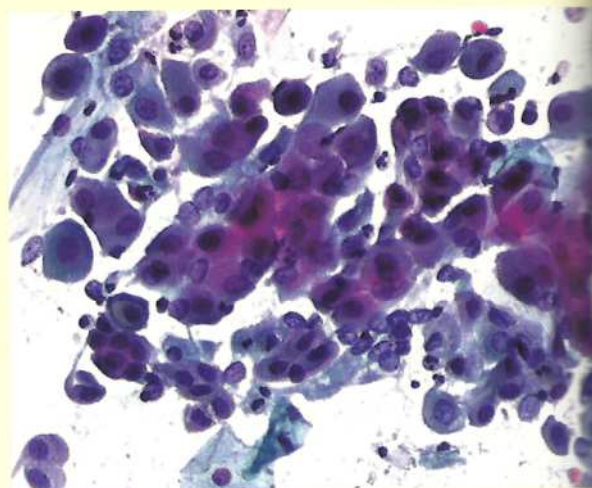
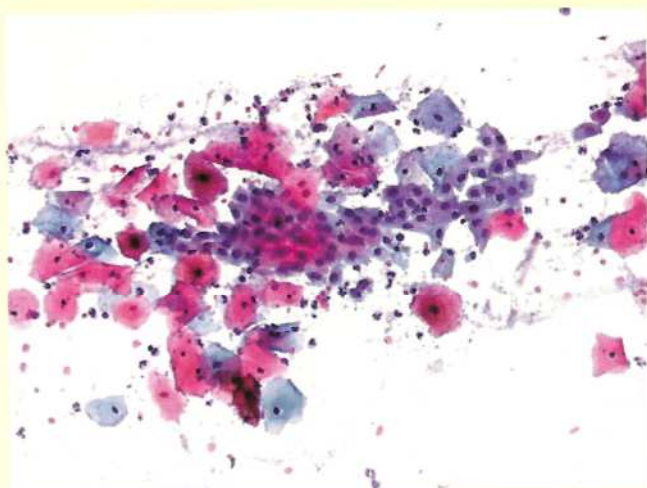
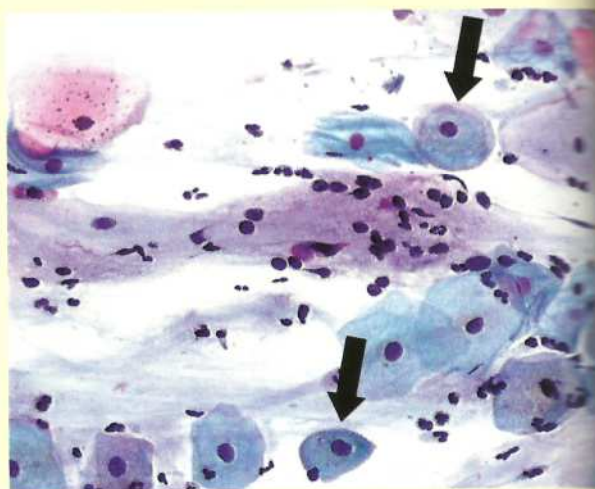
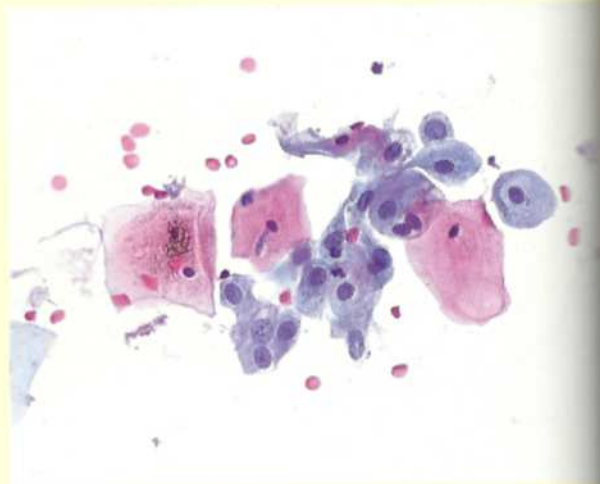
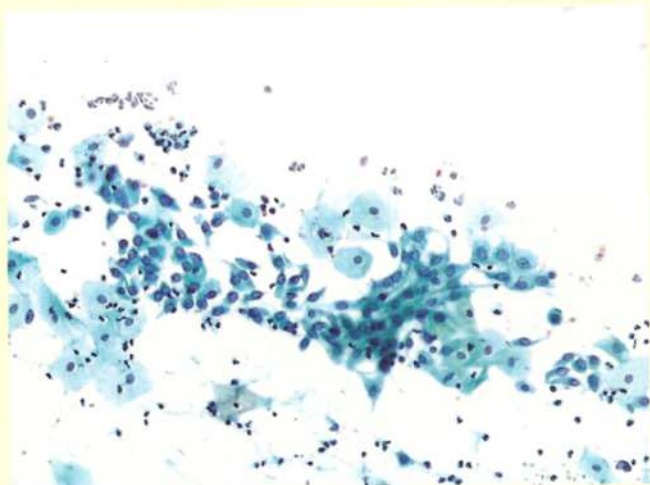
Obraz satysfakcjonujący

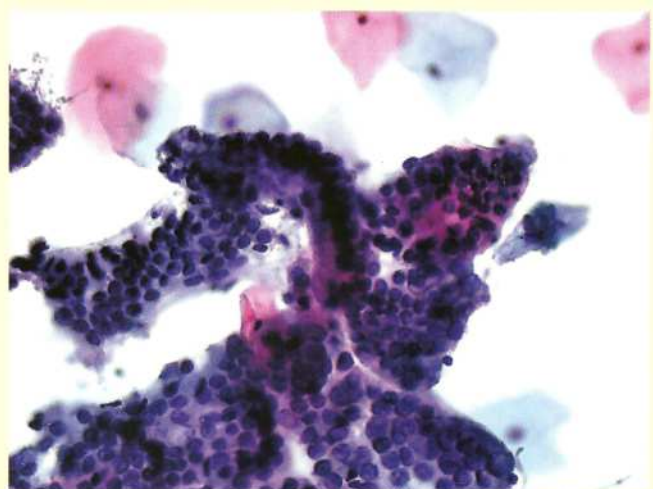
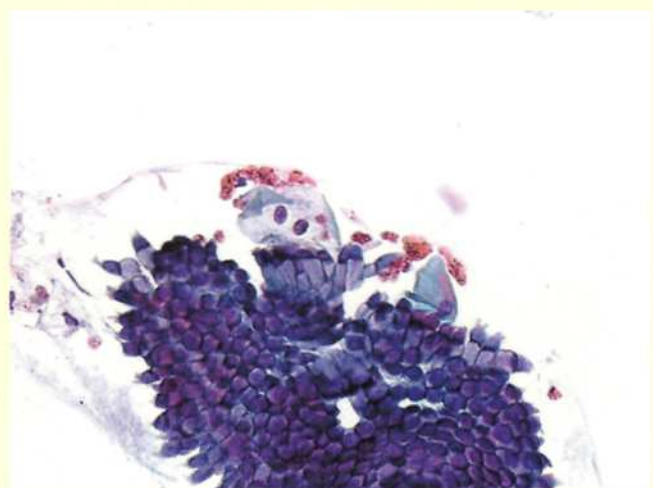
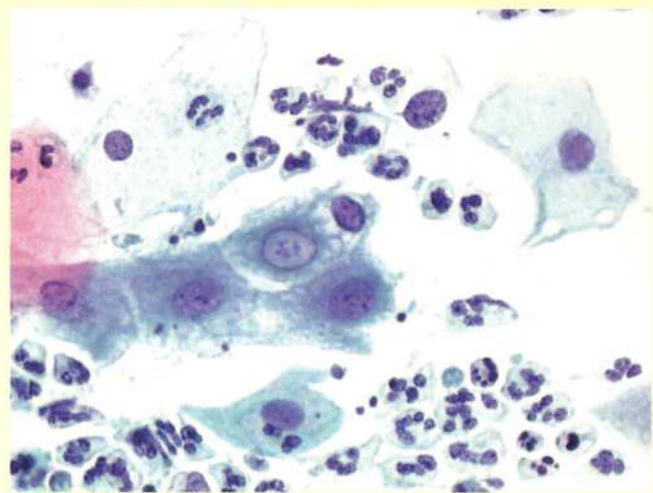
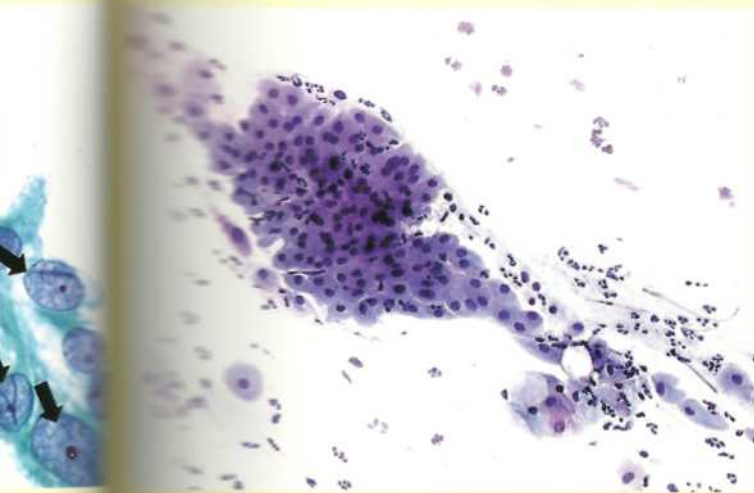
- Krwinki czerwone, zmiany związane z zapaleniem, przysłaniają $<75\%$ komórek
- Wyschnięcie preparatu dotyczy $<75\%$ komórek



Obraz satysfakcjonujący






- Minimum 2 grupy dobrze utrwalonych komórek endocerykalnych i / lub meteplastycznych
- Każda grupa musi składać się przynajmniej z 5-10 komórek

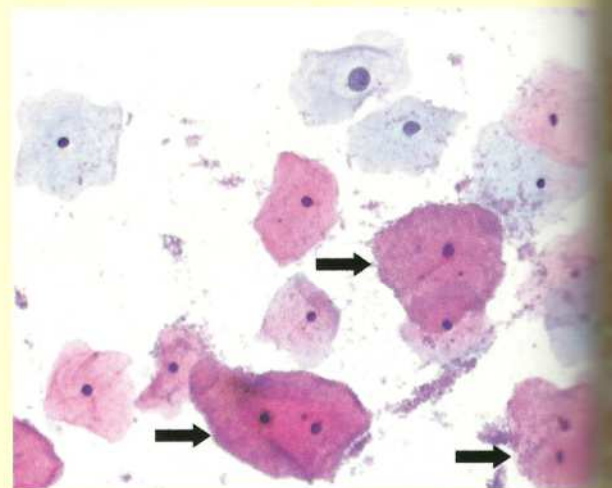
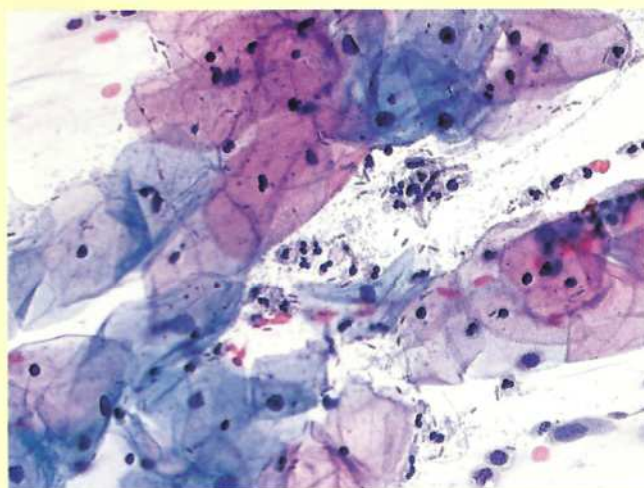
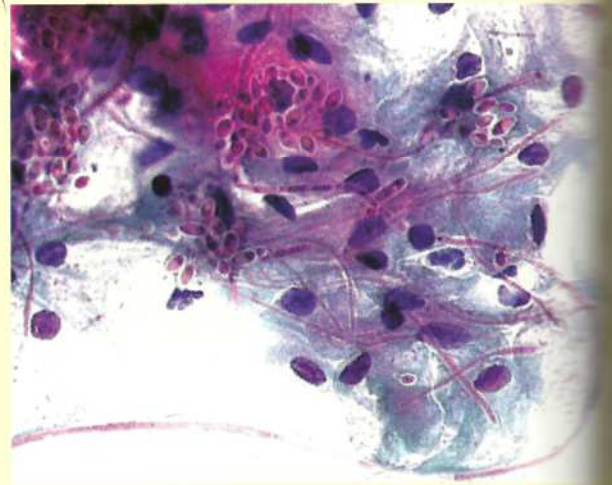
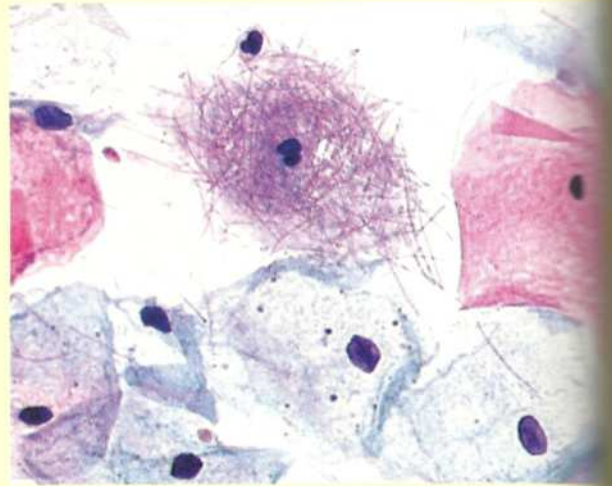
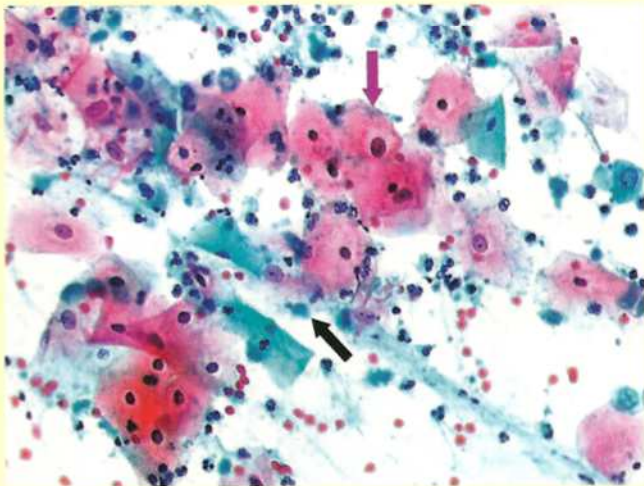
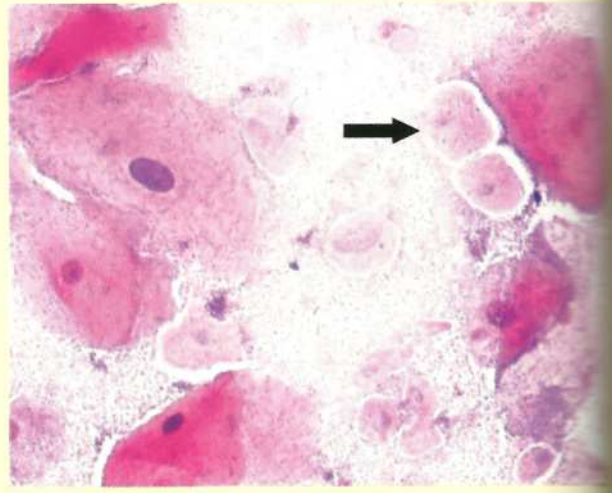
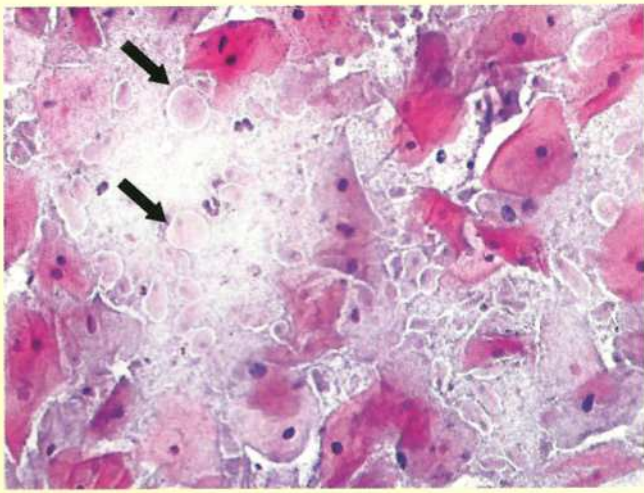


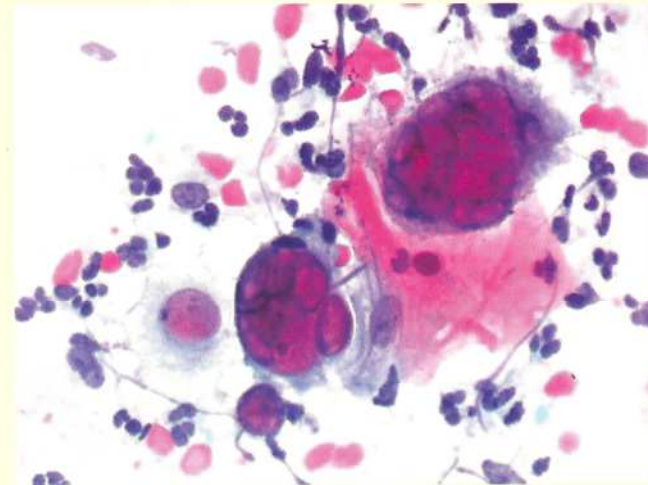
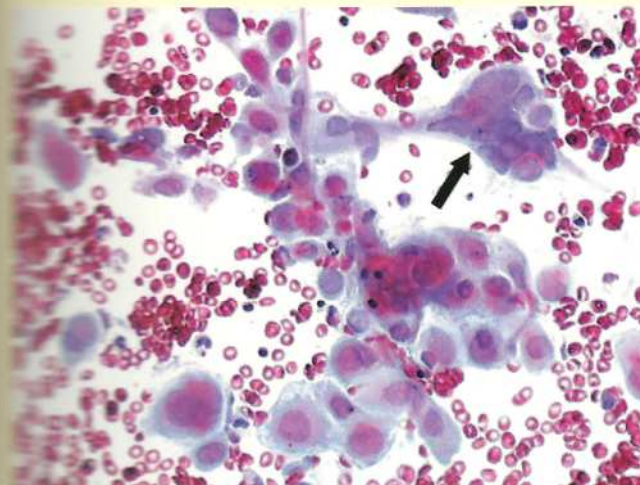
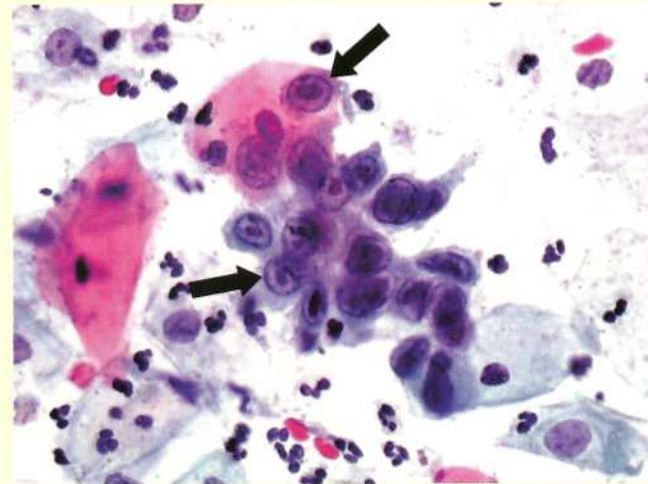
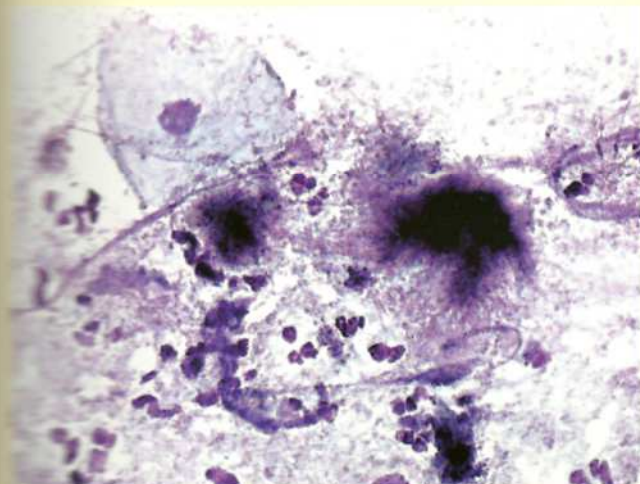
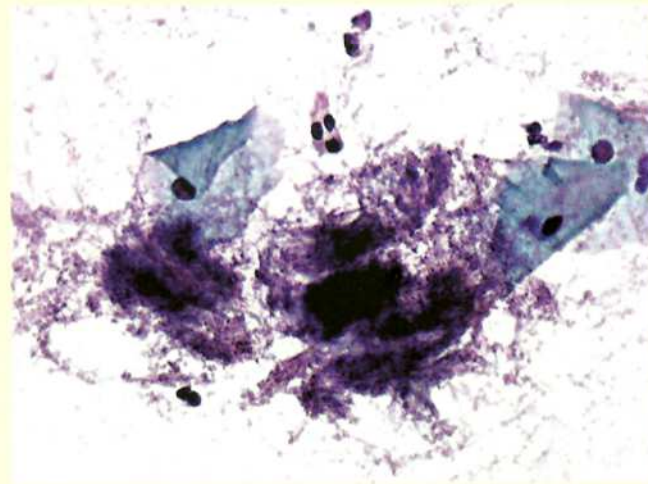
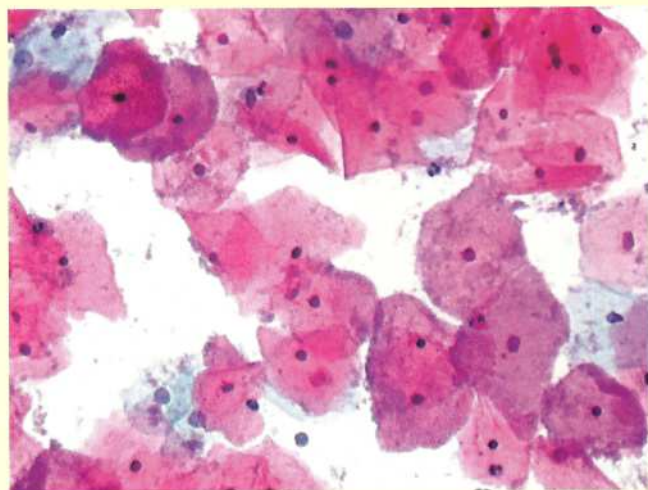
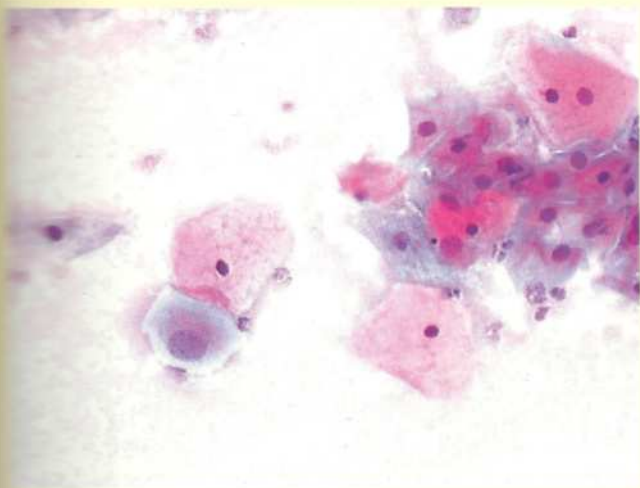


WYNIK / INTERPRETACJA
Brak cech śródnamionkowej neoplazji i raka.

FLORA:

- *Trichomonas vaginalis* 
- cechy infekcji grzybiczej związanej z *Candida* spp. 
- bacterial vaginosis 
- zmiany komórkowe związane z HSV 
- bakterie morfologicznie odpowiadające *Actinomyces* spp. 





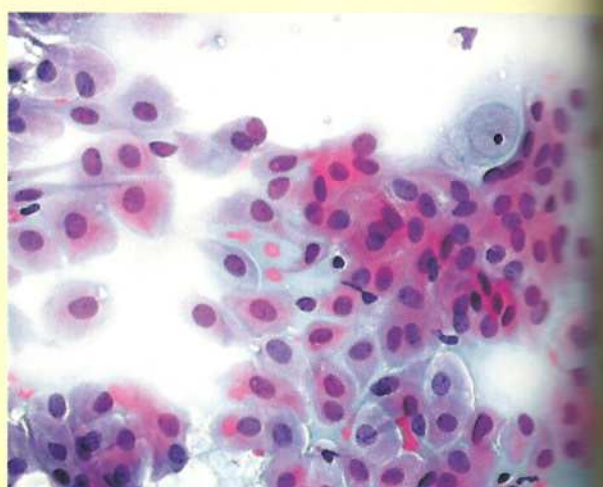
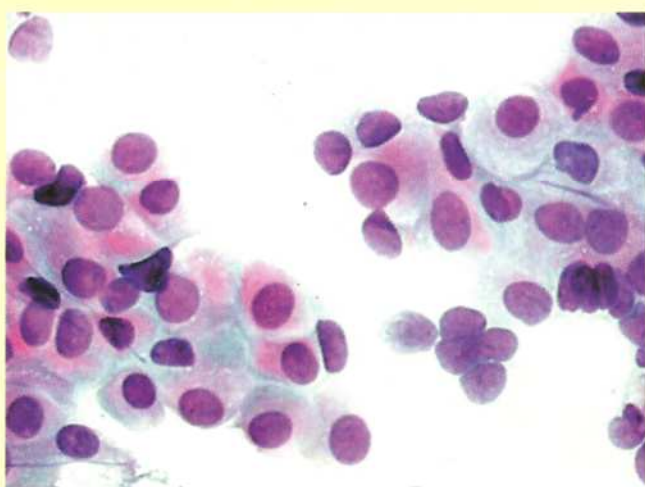
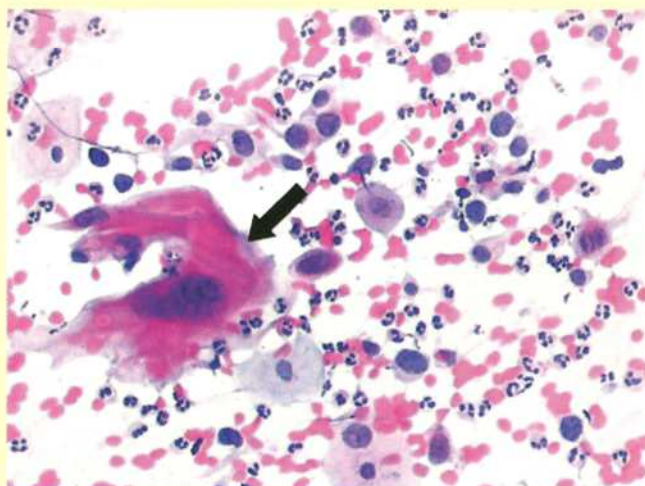
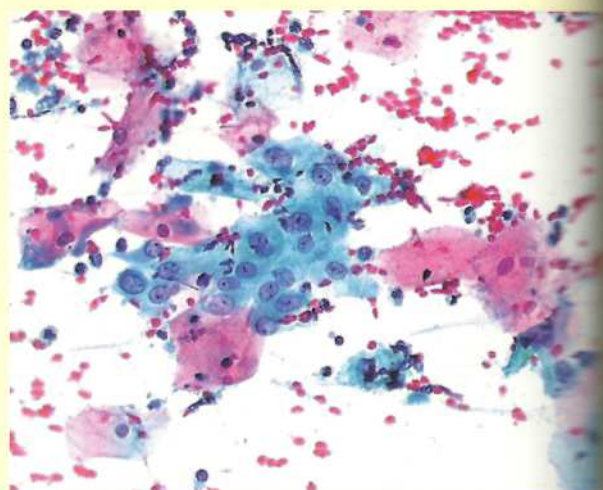
WYNIK / INTERPRETACJA Brak cech przedrakowej neoplazji i rak.

Odczynowe zmiany komórkowe związane z:
- zapaleniem
- radioterapią
- wkładką wewnątrzmaciczną

Obecność komórek gruczołowych u kobiet po histerektomii

Atrofia

*Komórki endometrialne u kobiet >40 rż.



WYNIK / INTERPRETACJA Nieprawidłowość komórek nabłonka szyjki macicy:

NIEPRAWIDŁOWOŚCI NABŁONKA PŁASKIEGO

- atypowe komórki płaskonabłonkowe;
*o nieokreślonym znaczeniu (ASC-US)
*nie można wykluczyć HSIL (ASC-H)



- występowanie komórek pojedynczo lub w małych skupiskach nieprzekraczających 10 komórek.
- większość tych komórek odpowiada wielkości komórek metaplastycznych a ich jądra do wielkości jądra komórki metaplastycznej.
- N-C jest przybliżony do tego w komórkach o charakterze HSIL.



Atypowe komórki płaskonabłonkowe – Atypical Squamous Cells

Atypowe komórki płaskonabłonkowe – Atypical Squamous Cells

Odsetek stawianych rozpoznań typu ATYPOWE KOMÓRKI PŁASKONABŁONKOWE nie powinien w dobrym laboratorium przekraczać 5% wszystkich rozpoznań,

Stosunek ASC/SIL nie powinien być wyższy niż 2:1 do 3:1.



ASC-US standardy postępowania wg ASCCP		
I. Powtórne badanie cytologiczne (za 4-6 miesięcy)		Zmiana \geq ASC
Wynik prawidłowy		
Powtórne badanie cytologiczne (za 4-6 miesięcy)	Kolposkopia*	
Wynik prawidłowy	Zmiana \geq ASC	
Powrót do rutynowego skriningu cytologicznego	Kolposkopia*	*dalsze postępowanie uzależnione od wyniku badania

ASC-US standardy postępowania wg ASCCP		
II. Kolposkopia		CIN/Rak
Wynik prawidłowy	Właściwe badanie wirusologiczne (HPV-)	Postępowanie wg obowiązujących standardów
Wynik nieprawidłowy	Kontrolna cytologia za 12 miesięcy	
Wynik nieprawidłowy	Kontrola cytologia za 12 miesięcy	
Wynik nieprawidłowy	Przebieg do rutynowego skrępinu	

ASCC-US standardy postępowania wg ASCCP	
III. Badanie wirusologiczne (podtypy wysokoonkogenne HPV)	
HPV(+)	HPV(-)
Kolposkopia	Kontrolna cytologia za 12 miesięcy

44% ASCUS
42% ≥ CIN2
5% CIN3

0,27 - 0,6 SCH
40% \geq 0,1N2

Atypowe komórki płaskonabłonkowe – ASC-US

ZASADY POSTĘPOWANIA :

1. U kobiet ciężarnych – *in*.
2. U kobiet z immunosupresją – kolposkopia.
3. U kobiet po menopauzie:
 - a. 1. Wykrycie zmian cytologicznych – ocena histologiczna
 - b. 2. Wykrycie zmian cytologicznych – ocena histologiczna
 - c. 3. Wykrycie zmian cytologicznych – ocena histologiczna

Wright TH, Cox J, Almond LS et al. Consensus Guidelines for the management of women with cytological evidence of human papillomavirus infection. JAMA 2002.

Atypowe komórki płaskonabłonkowe – ASC-US

Dla czego istota kontrola:



U 10-20% występuje w rzeczywistości CIN2/CIN3

U 1000 mł w rzeczywistości raka trwającego szyjki macicy.

W 63% pozytywny wynik badania wirusologicznego w kierunku zakażenia wysokoonkogenicznymi HPV.

Atypowe komórki płaskonabłonkowe – ASC-H

(0,27-1,0%)

ZASADY POSTĘPOWANIA :

Narysowa KOLPOSKOPIA

Gdy nieprawidłowa → histologicznie potwierdzony CIN → leczenie

Gdy brak nieprawidłowości → ponowna ocena rozmazu kolposkopowa, ew. histologiczna → ASC-H → cytologia w odstępie 6-12 miesięcy lub badanie wirusologiczne

Atypowe komórki płaskonabłonkowe – ASC-H

Dla czego istota kontrola:



U 40% występuje w rzeczywistości CIN2

24% mł w rzeczywistości CIN3

86% mł dodatnie badanie wirusologiczne w kierunku zakażenia wysokoonkogenicznymi podtypami HPV

Shenker H, Hsu J, 2001, HSC 40-50%

ASC-H standardy postępowania wg ASCCP			
Wynik prawidłowy		Wynik nieprawidłowy	
Skierowanie do ośrodka specjalistycznego w celu ponownej weryfikacji cytologicznej, kolposkopowej i histologicznej.		Badanie histologiczne. Postępowanie wg standardu dla danego typu nieprawidłowości (CIN)	
Wynik		Wynik	
Utrzymany	Zmieniony		
Kontrolne badanie cytologiczne co 6-12 miesięcy lub kontrolne badanie w kierunku zakażenia wysokoonkogenicznymi HPV co 12 miesięcy	Zmiana rozpoznania. Postępowanie wg standardu dla danej nieprawidłowości		

WYNIK / INTERPRETACJA ATYPOWE KOMÓRKI PŁASKONABŁONKOWE

NIEPRAWIDŁOWOŚĆ NABŁONKA PŁASKIEGO

- zmiany śród nabłonkowe małego stopnia (LSIL = dysplazja małego stopnia, zmiany morfologiczne charakterystyczne dla infekcji HPV)
- zmiany śród nabłonkowe dużego stopnia (HSIL = dysplazja średniego i dużego stopnia)
- rak płaskonabłonkowy

Zmiany śród nabłonkowe:

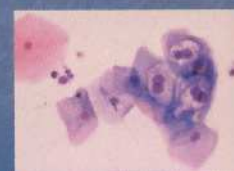
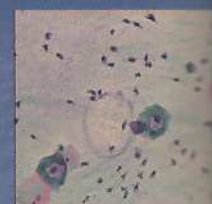


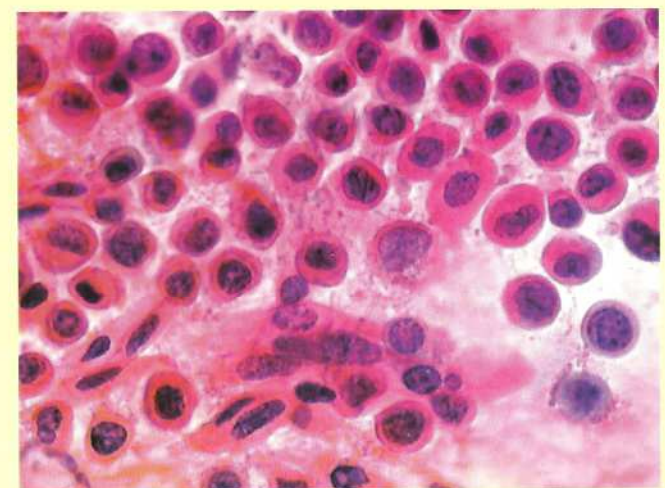
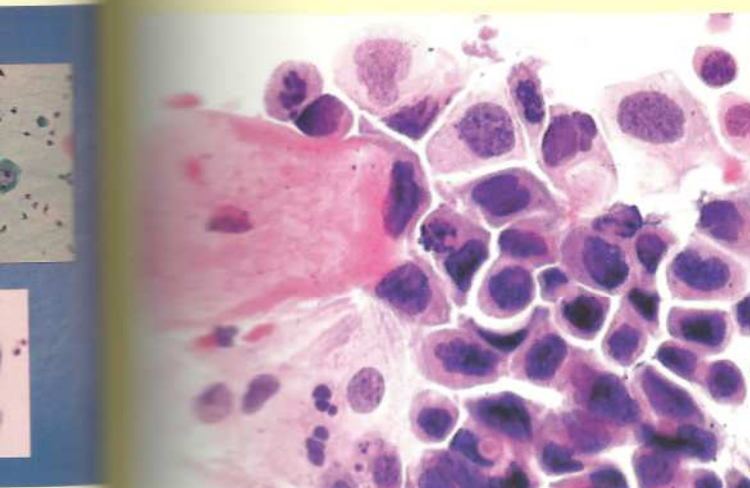
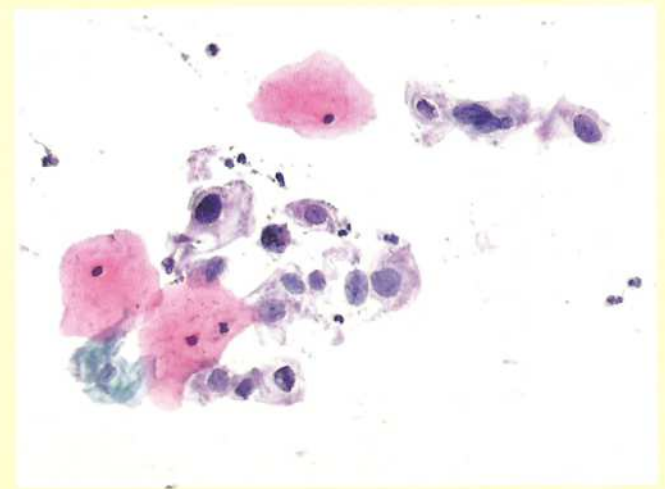
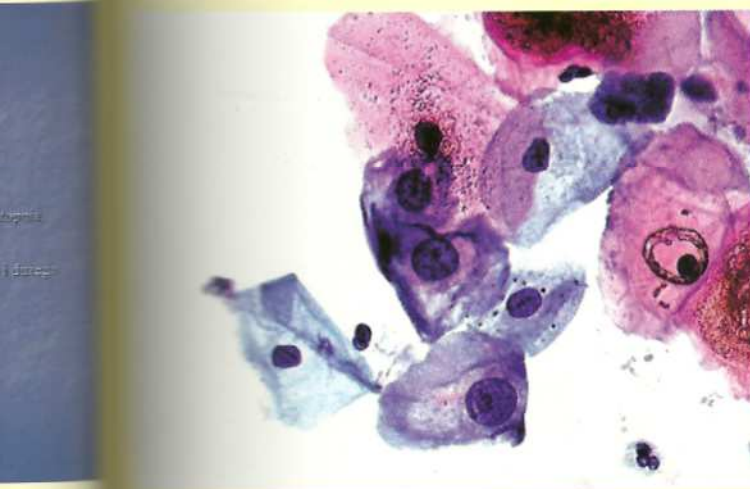
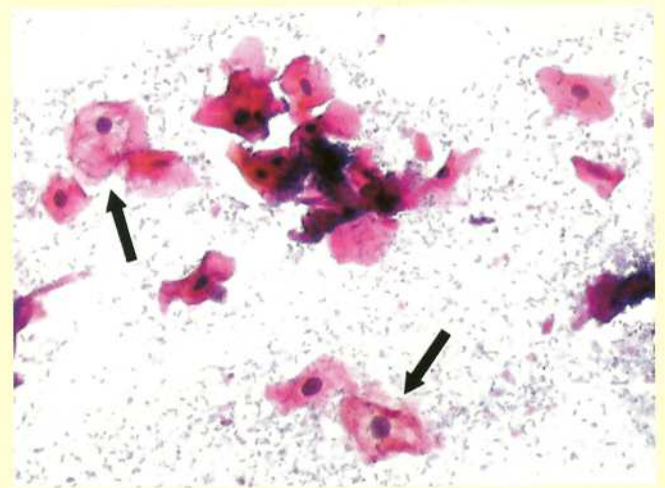
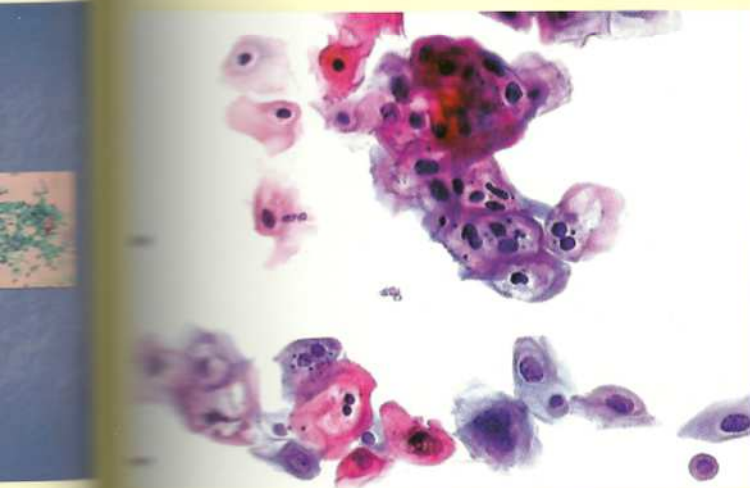
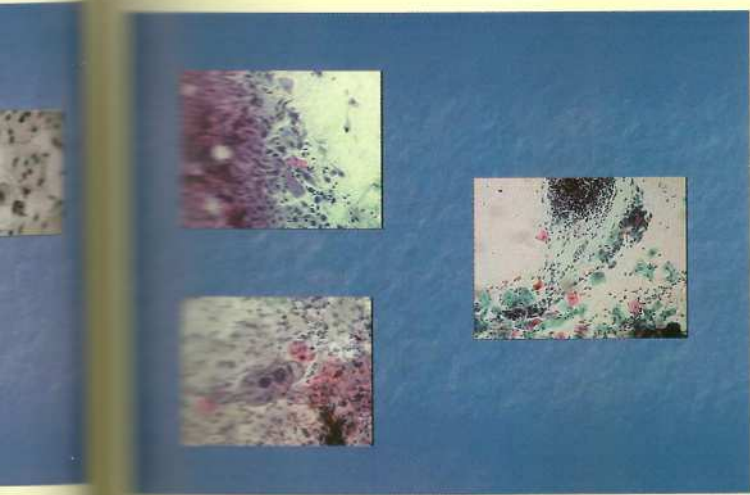
Uzasadnienie dwuprzetłowej klasyfikacji zmian śród nabłonkowych:

- Wysoki stopień powtarzalności w różnicowaniu dysplazji małego i średniego stopnia
- Niski stopień powtarzalności w różnicowaniu dysplazji średniego i dużego stopnia



LSIL





Czy rozpoznawać ASC ?

Powtarzalność rozpoznania :

50%



ASC-US

Najczęstsze rozpoznanie

Obecność wysokoonkogennych HPV – 30 - 70%

CIN2/3 w hist-pat – 5 - 12%

Zmiany śród nabłonkowe

Zmiany śród nabłonkowe nabłonka płaskiego
Squamous Intraepithelial Lesion
SIL

Zmiany śród nabłonkowe małego stopnia
Low-grade squamous intraepithelial lesion
LSIL

Zmiany śród nabłonkowe dużego stopnia
High-grade squamous intraepithelial lesion
HSIL

SIL

Zmiany śród nabłonkowe nabłonka płaskiego obejmują spectrum nieinwazyjnych nieprawidłowości nabłonka płaskiego tradycyjnie klasyfikowanych jako flat condylomata, dysplazja, carcinoma in situ, CIN.

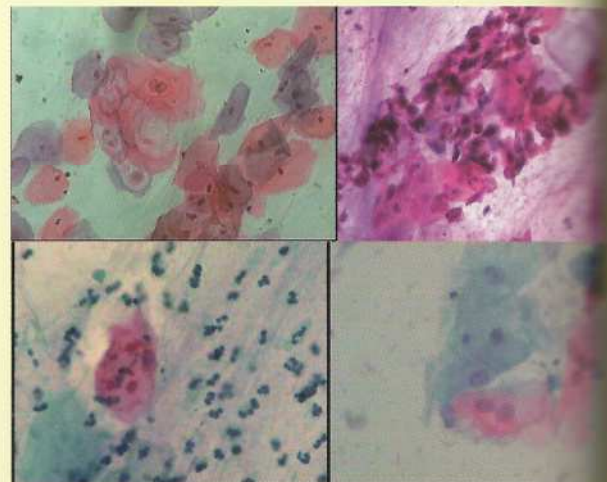
SIL

LSIL

zmiany związane z infekcją HPV
dysplazja małego stopnia
CIN1

HSIL

dysplazja średniego stopnia
dysplazja dużego stopnia
CIN 2/CIN 3 w tym carcinoma in situ

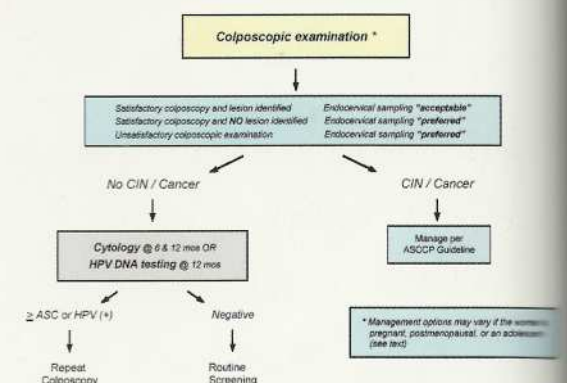


Zmiany śród nabłonkowe:

Uzasadnienie dwupodziałowej klasyfikacji zmian śród nabłonkowych:

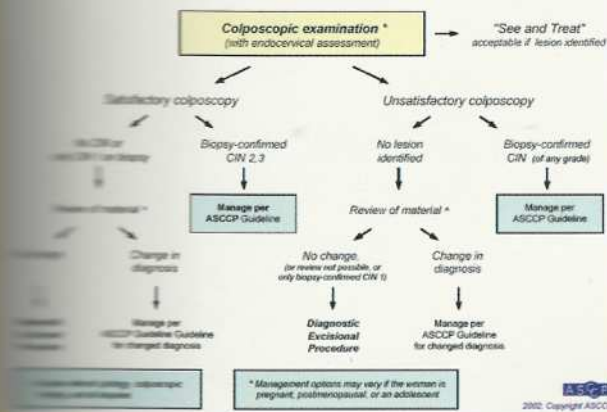
- Wysoki stopień powtarzalności w różnicowaniu zmian CIN1 a CIN2
- Niski stopień powtarzalności w różnicowaniu zmian CIN2 a CIN 3.

Management of Women with Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions



2002, Copyright American Society for Colposcopy and Cervical

Management of Women with High-grade Squamous Intraepithelial Lesions (HSIL) *



Rak szyjki macicy płaskonabłonkowy

WYNIK / INTERPRETACJA Nieprawidłowość komórek nabłonka szyjki macicy:

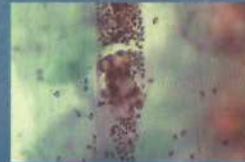
WYPRZEWIDŁOWOŚCI NABŁONKA GRUCZOŁOWEGO

- Komórki endocerykalne (miejscowe nieskrajnie) (AGC-NOS)
- Komórki endocerykalne (miejscowe nieskrajnie) (AGC-NOS)
- Komórki gruczołowe macicy nieskrajnie (AGC-NOS)

- Komórki endocerykalne prawdopodobnie nowotworowe (AGC-FN)
- Komórki gruczołowe prawdopodobnie nowotworowe (AGC-FN)

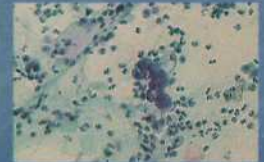
AGC – endocerykalne

- grupy i pasma z widocznym siloczeniem i nakładaniem się jąder powiększonych 3-5 razy
- niewielkie nasilenie zmienności kształtu i wielkości jądra
- umiarkowana hyperchromazja
- komórki w których ilość cytoplazmy może być dość duża, ale stosunek N:C jest zwiększony
- wyróżne granice komórkowe.



AGC – endometrialne

- grupy 5-10 komórkowe z niewielkiego stopnia powiększeniem jądra w stosunku do normalnej komórki endometrialnej
- umiarkowana hyperchromazja z małymi jąderkami
- niewielkiego stopnia wakuolizację cytoplazmy
- słabo widoczne granice komórkowe.



WYNIK / INTERPRETACJA Nieprawidłowość komórek nabłonka szyjki macicy:

WYPRZEWIDŁOWOŚCI NABŁONKA GRUCZOŁOWEGO

Gruczołowy wewnętrzny w situ

- Gruczołowy
- Endocerykalny
- Endometrialny
- Fibrozujący
- Nieskrajny

WYNIK / INTERPRETACJA Nieprawidłowość komórek nabłonka szyjki macicy: Atypowe komórki gruczołowe

Według zaleceń NCI atypowe komórki gruczołowe nie powinny stanowić powyżej 1% wszystkich rozpoznaw.

WYNIK / INTERPRETACJA Nieprawidłowość komórek nabłonka szyjki macicy: Atypowe komórki gruczołowe

Obiekty patologii stwierdzonych w dalszym postępowaniu:

- Obiekty stwierdzonych SIL: od 9,1% do 54%
- Obiekty raka: od 1% do 9,4%
- Obiekty adenokarcynoma in situ: od 0% do 8%

Shenolik, Matusik, Hestley, et al. ... Abnormal glandular cells of endometrial significance: morphologic, immunohistochemical, and HPV DNA detection. Hum pathol 1999;30:548-55

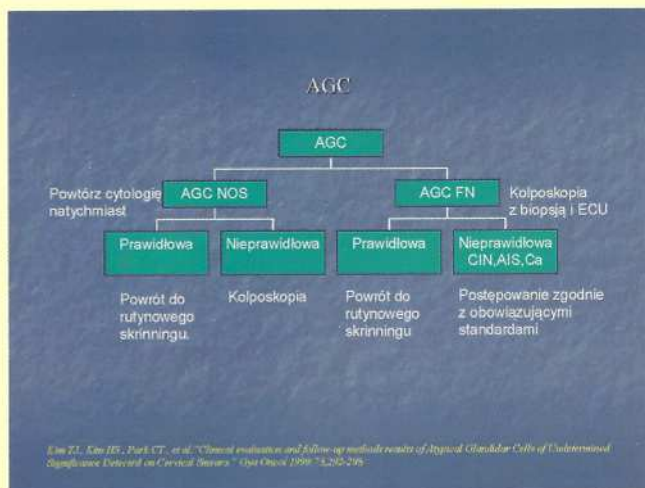
WYNIK / INTERPRETACJA Nieprawidłowość komórek nabłonka szyjki macicy: Atypowe komórki gruczołowe

ZASADY POSTĘPOWANIA:

We wszystkich przypadkach AGC kolposkopia z wyłuszczeniem kanału szyjki.

W przypadkach AGC endometrialnych wyłuszczenie jamy macicy.

AGC - u ciężernych - białe płucone, HPV DNA!



WYNIK / INTERPRETACJA
 Nieprawidłowość komórek nabłonka szyjki macicy:
 Atypowe komórki gruczołowe

ZASADY POSTĘPOWANIA:

Praktyczne wskazówki na podstawie wykorzystania badania w kierunku zakażenia HPV u kobiet z AGC.

AGC standardy postępowania	
Kolposkopia	
AGC endocerykalne	AGC endometrialne
Wyliczkowanie kanału szyjki	Wyliczkowanie kanału i jamy macicy

Ze względu na wysoki odsetek istotnych klinicznie nieprawidłowości wykonanie kontrolnego badania cytologicznego u kobiet z AGC jest

STRASZĄCY ZAKAZ



WYNIK / INTERPRETACJA
 Nieprawidłowość komórek nabłonka szyjki macicy:
 Atypowe komórki gruczołowe


ZASADY POSTĘPOWANIA - A CO W PRZYPADKU NEGATYWNEJ KOLPOSKOPII?

Wykonanie kontrolnych badań cytologicznych w odstępach 4-6 miesięcy aż do uzyskania 4 prawidłowych wyników.


W przypadku stwierdzenia ASC lub LSIL → **kolposkopia**

W przypadku ponownego AGC lub HSIL → **biopsja celowana** → leczenie

Badanie cytologiczne pozwala na określenie cech cytopatologicznych w przypadkach ASC i AGC wiążących się z wyższym ryzykiem wykrycia w dalszym postępowaniu diagnostycznym istotnych nieprawidłowości klinicznych.



Należy pamiętać iż w przypadku AGC najczęściej stwierdzanymi nieprawidłowościami wykrytymi w trakcie dalszej diagnostyki są zmiany dotyczące w rzeczywistości nabłonka wielowarstwowego płaskiego.





gruczołowy przewód
 HPV 16

AGC - nie wykonujemy histopatologicznej cytologii - błąd w ocenie!
 powiększ odsetek nowotworów
 jest b. wysoki
 50-80% przewlekłowy!

Składniki morfologiczne rozmazów pochwowo - szyjkowych

Ewa Piwowarska

Komórki nabłonkowe

- Nabłonek wielowarstwowy płaski
- Nabłonek gruczołowy

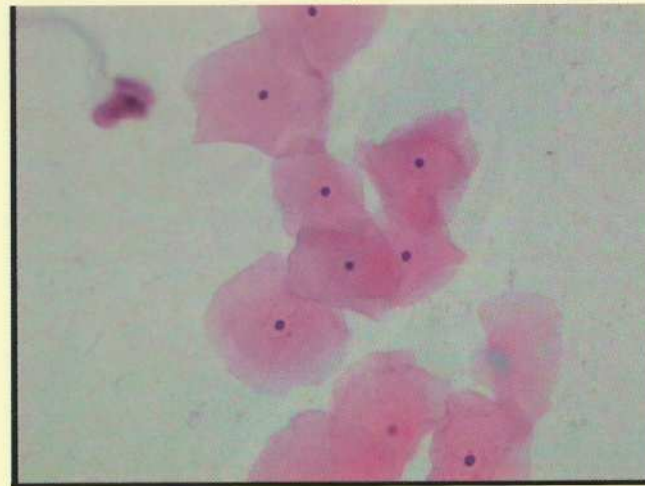
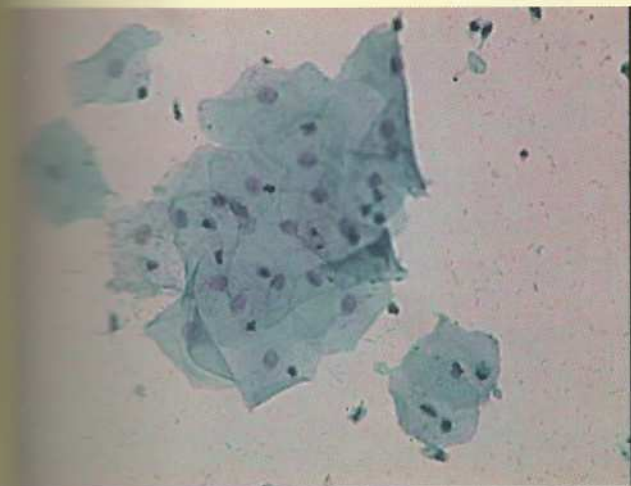
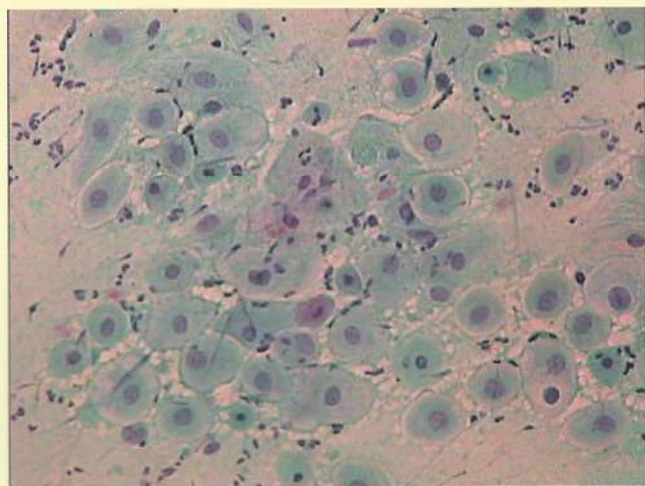
**Nabłonek wielowarstwowy płaski posiada
cztery warstwy komórek**

- warstwę komórek bazalnych
- warstwę komórek parabazalnych
- warstwę komórek intermedialnych
- warstwę komórek powierzchniowych

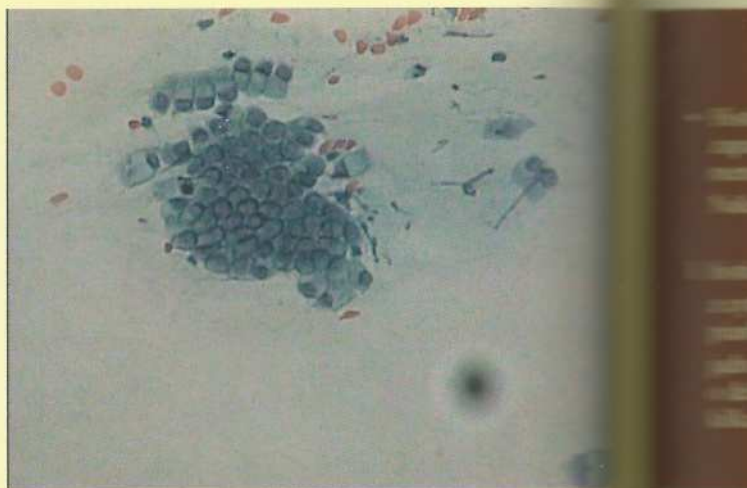
- Komórki bazalne : okrągły kształt, cytoplazma cyjanofilna (barwiąca się na kolor niebieski), jądro komórkowe kuliste, barwiące się intensywnie
- Komórki parabazalne : okrągły, rzadziej owalny kształt, cytoplazma cyjanofilna, jądro komórkowe ułożone centralnie, ciemno zabarwione

- Komórki intermedialne : kształt wielokątny, cytoplazma cyjanofilna, jądro komórkowe niepiknotyczne

- Komórki powierzchniowe : kształt wielokątny, cytoplazma eozynofilna (barwiąca się na różowo), jądro komórkowe piknotyczne

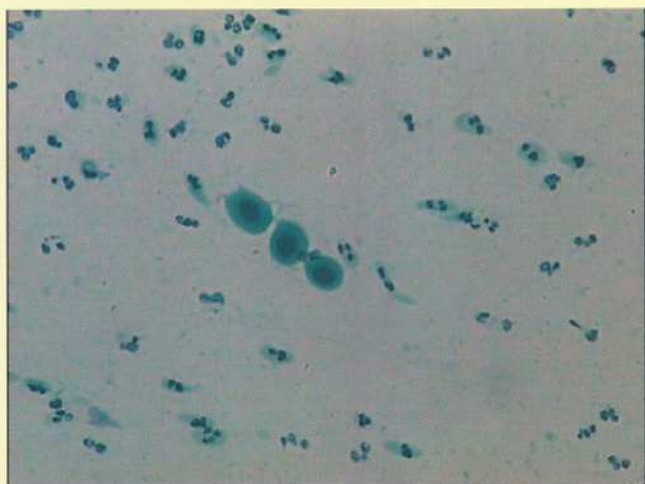


- Nabłonek jednowarstwowy gruczołowy wyściełający kanał szyjki macicy - *endocervix*
- W obrębie tego nabłonka występują dwa typy komórek
 - komórki wydzielnicze
 - komórki migawkowe



- METAPLAZJA
- Metaplazja - różnicowanie się komórek rezerwowych nabłonka gruczołowego w nabłonek wielowarstwowy płaski.
- Komórki metaplastyczne niedojrzałe: zbliżone wielkością do komórek bazalnych, nieregularnego kształtu, posiadają wypustki; cytoplazma cyjanofilna; jądro kom. ułożone centralnie

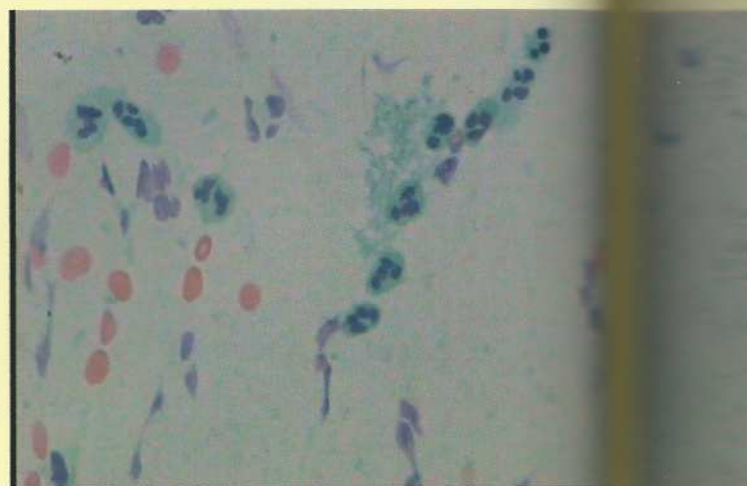
- Komórki metaplastyczne dojrzałe: zbliżone wielkością do komórek parabazalnych, kształt okrągły, wyraźne obrysy cytoplazmy; jądro komórkowe położone centralnie



Elementy nienablonkowe

- Granulocyty
- Limfocyty
- Histiocyty
- Erytrocyty

Granulocyty: małe, okrągłe lub owalne komórki o przejrzystej, niebieskawej cytoplazmie i kilku-płatowatych jądrach komórkowych. Ich obecność nie jest jednoznaczna ze stanem zapalnym – mogą być obecne w fizjologicznych warunkach w różnych ilościach.

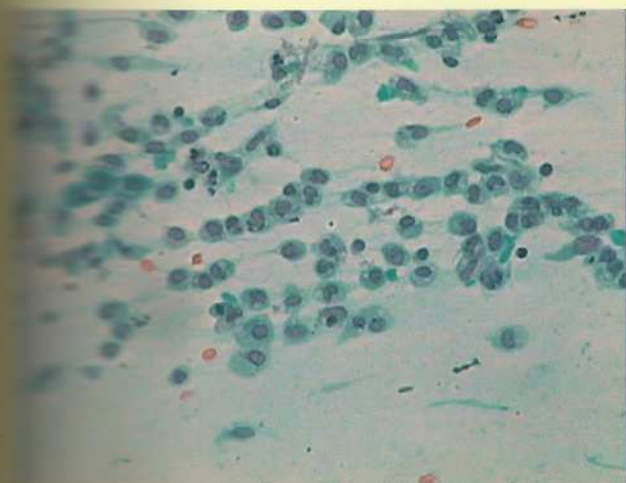


– Histiocyty: fagocyty występujące w stanach zapalnych, zmianach regeneracyjnych i podczas menstruacji.

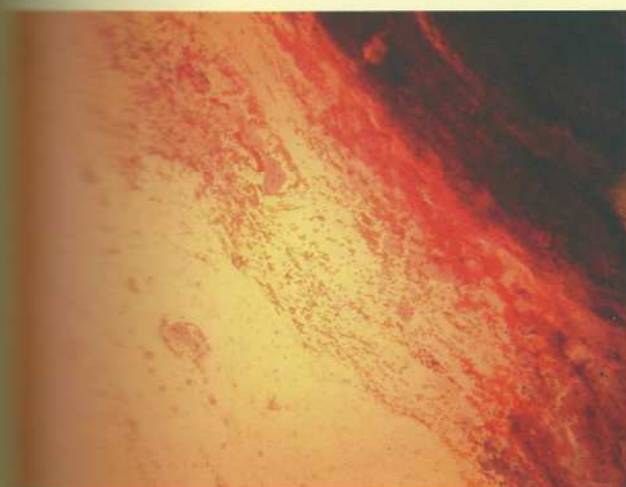
Należą do dwóch typów:

- 1) Histiocyty jednojądrzaste: okrągławe, z cytoplazmą błado cyjanofilną o strukturze piankowatej
- 2) Histiocyty wielojądrzaste: komórki okrągłe, owalne lub nerkowate, o delikatnej strukturze chromatynowej, zawiera kilka jąder.

- Histiocyty wielojądrzaste: komórki różnej wielkości i kształtu, cytoplazma cyjanofilna i piankowata; zawierają kilka do kilkunastu okrągłych lub owalnych jąder komórkowych, z równomiernie rozproszoną chromatyną i jąderkami.

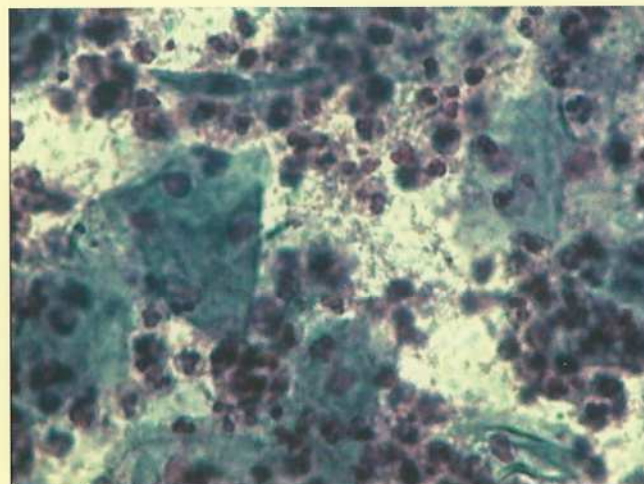
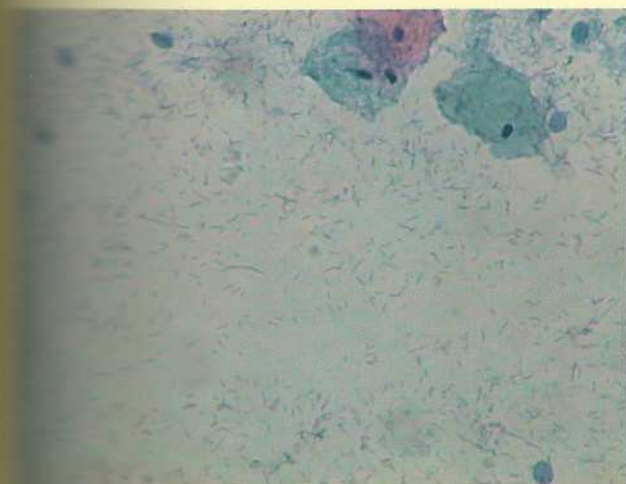


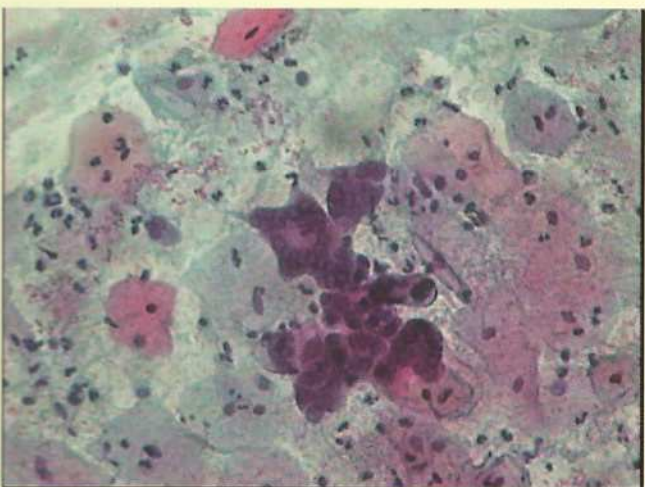
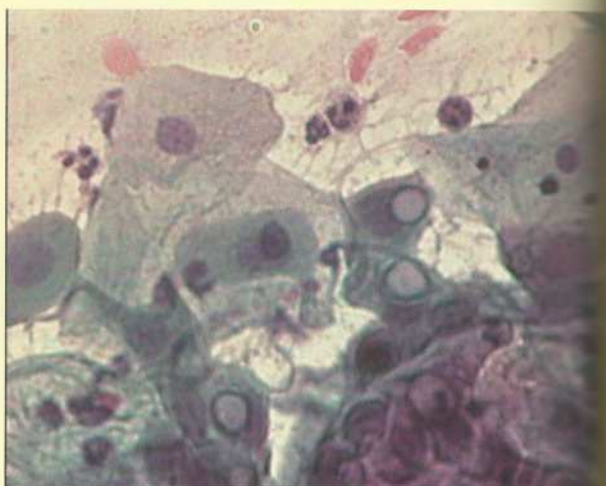
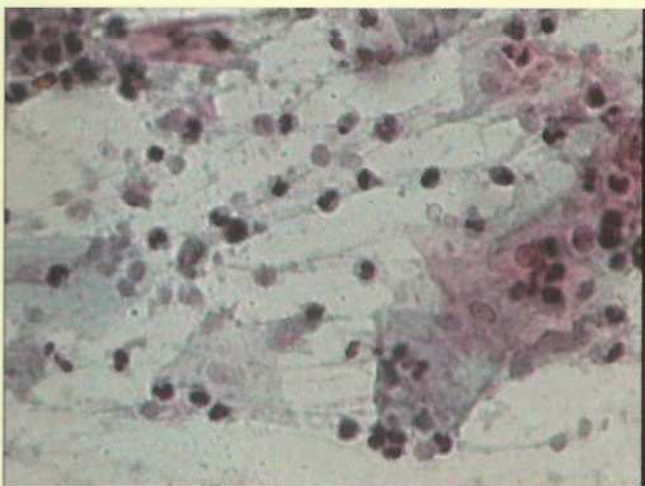
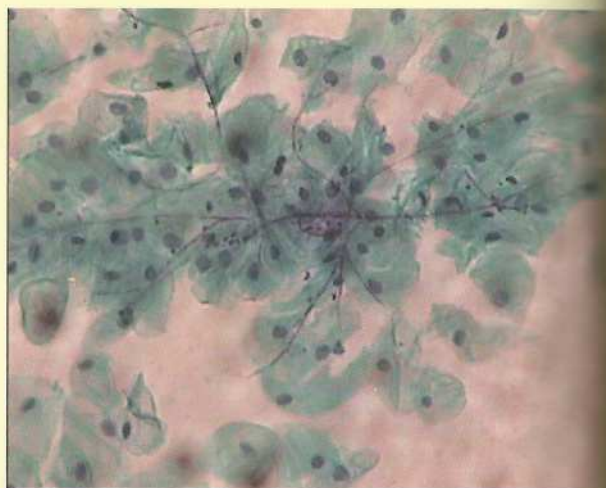
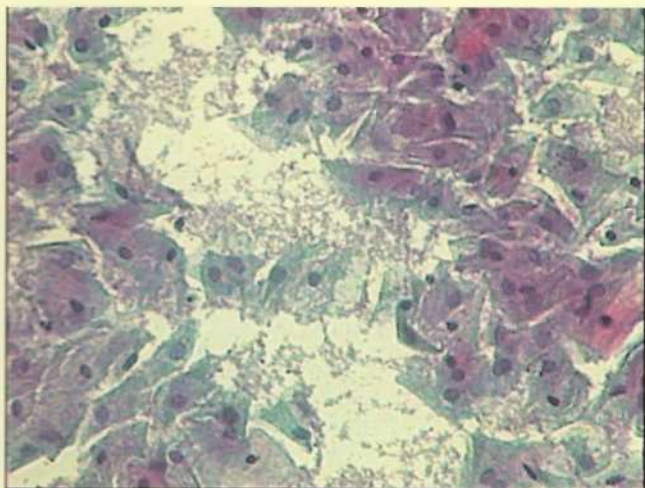
- Erytrocyty – świeże czerwone krwinki są okrągłe, pozbawione jąder, czerwone lub różowe. Degenerujące erytrocyty są cjanofilne. Po lizie erytrocytów powstaje eozynofilne lub cjanofilne tło.



Czynniki infekcyjne

- Bakterie: typu koków, *Gardnerella vaginalis*
- Grzybica
- *Trichomonas vaginalis*
- *Chlamydia trachomatis*
- Infekcje wirusowe





Nieprawidłowe komórki nabłonkowe

- Zmiany śródnabłonkowe
- Komórki nowotworowe

Atypowe komórki nabłonka płaskiego
ASC /atypical squamous cells/

Dzielią się na dwie grupy

- Atypowe komórki nabłonka płaskiego o nieokreślonym znaczeniu ASC-US /atypical squamous cells of undetermined significance/

- Atypowe komórki nabłonka płaskiego nie wykluczające zmian śródnabłonkowych dużego stopnia ASC-H

Cechy morfologiczne ASCUS

- Zwiększenie jąder komórkowych /2,5 – 3 razy/ w stosunku do jąder prawidłowych komórek warstwy pośredniej nabłonka wielowarstwowego płaskiego

- Nieznaczna nadbarwliwość jąder komórkowych, chromatyna drobnoziarnista
- Niewielkiego stopnia różnice w wielkości i kształcie jąder komórkowych



- Zmiany śródnablonkowe małego stopnia obejmują zmiany związane z infekcją wirusem brodawczaka ludzkiego /HPV/ oraz dysplazją małego stopnia

Cechy morfologiczne LGSIL

- Komórki występują pojedynczo lub w niewielkich grupach, granice komórkowe są wyraźne

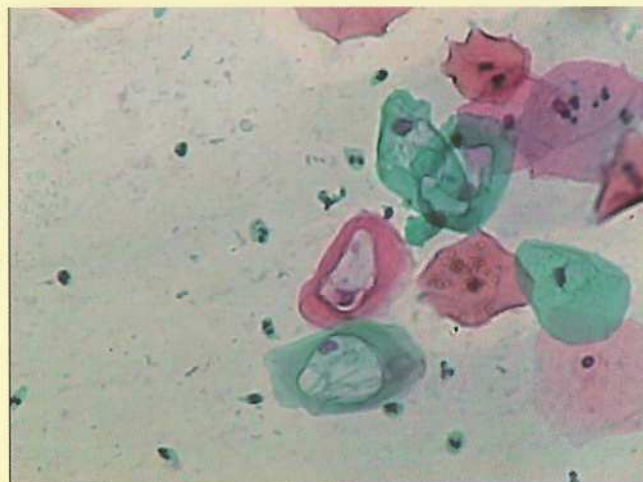
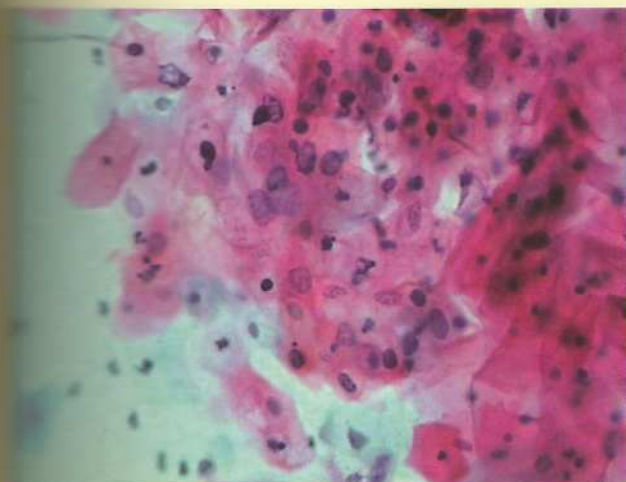
- Zmniejszona anizonukleozja i niewielki polimorfizm jąder komórkowych

- Obecność komórek dwu- lub wielojądrowych

4. Jądra komórkowe są hiperchromatyczne

5. Chromatyna drobnoziarnista, brak jąder

6. Występowanie komórek o zwakuolizowanej cytoplazmie.



- **ZMIANY ŚRÓDNABLONKOWE
DUŻEGO STOPNIA / HIGH GRADE
SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL
LESION - HSIL/**

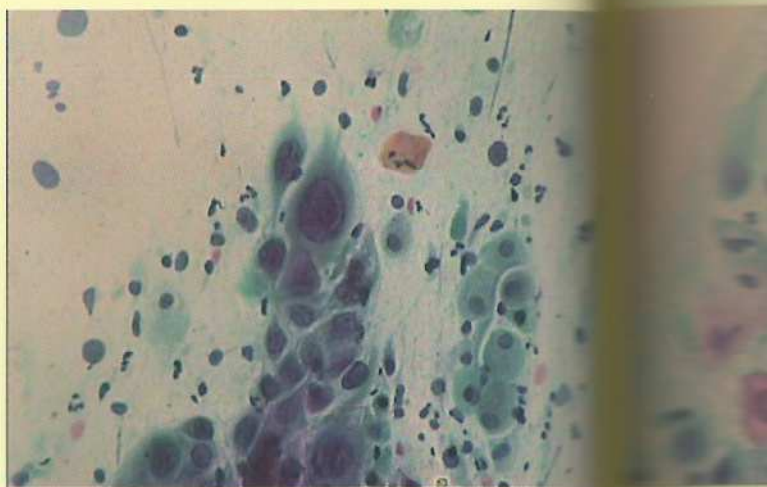
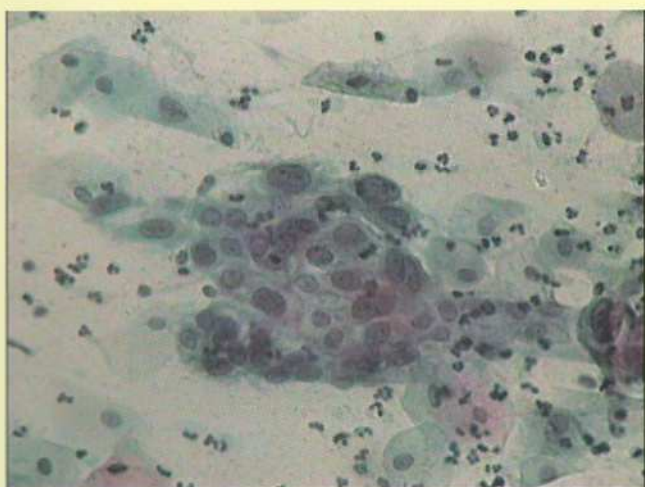
- Do tej grupy zalicza się dysplazję średniego stopnia, dysplazję dużego stopnia oraz *carcinoma in situ*.

4. Jądra komórkowe są powiększone, hiperchromatyczne, okazują znaczną anizonukleozę
5. Chromatyna drobnoziarnista, rzadziej gruboziarnista, równomiernie rozłożona
6. Brak jąderek

Cechy morfologiczne HSIL

1. Komórki wielkością zbliżone do komórek parabazalnych, występują pojedynczo lub w grupach
2. Komórki są przeważnie okrągłe lub owalne, rzadziej wielokątne
3. Podwyższony indeks jądrowo - cytoplazmatyczny

7. Nieregularne obrysy jąder komórkowych
8. Czyste tło preparatu - brak martwicy nowotworowej



CARCINOMA PLANOEPITHELIALE

Ze względu na stopień zróżnicowania komórek nabłonka można wyróżnić trzy typy inwazyjnego raka płaskonabłonkowego

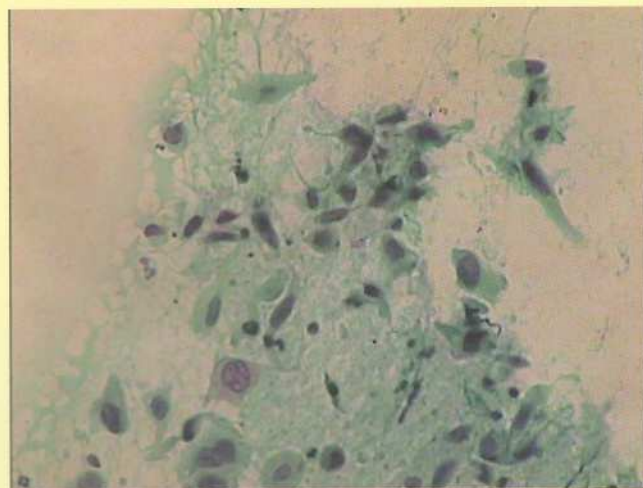
- Niskozróżnicowany rak płaskonabłonkowy
 - komórki okrągłe lub owalne, okazują niewielkie zróżnicowanie wielkości
 - niewyraźne granice komórkowe
 - cyjanofilna cytoplazma

– jądra komórkowe okrągłe lub owalne, hiperchromatyczne

– chromatyna gruboziarnista, nierównomiernie rozłożona

– znaczny wzrost indeksu jądrowo - cytoplazmatycznego

– ostry martwicy - *tumor diathesis*



– Średnio zróżnicowany, nierogowaciejący rak płaskonabłonkowy

– komórki występują pojedynczo lub w syncytiach

– znaczny pleomorfizm komórek

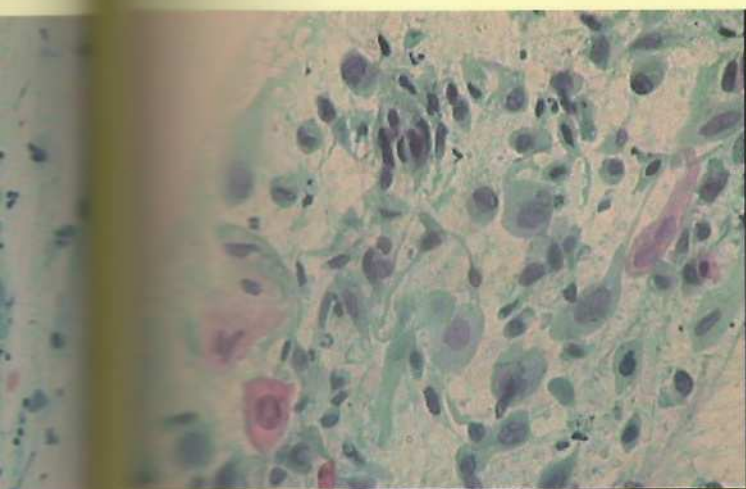
– cytoplazma cyjanofilna, często rozpad cytoplazmy i występowanie wolnych jąder komórkowych

– wyraźna anizonukleoz

– chromatyna przeważnie hiperchromatyczna, gruboziarnista

– często wyraźne jąderka

– *tumor diathesis*



• Wysokozróżnicowany, rogowaciejący rak płaskonabłonkowy

Zazwyczaj wywodzi się z *ectocervix*

– komórki występują pojedynczo, rzadziej w syncytiach

– wyraźny pleomorfizm komórek: komórki wielokątne, wrzecionowate, kijankowate

– cytoplazma cyjanofilna lub eozynofilna

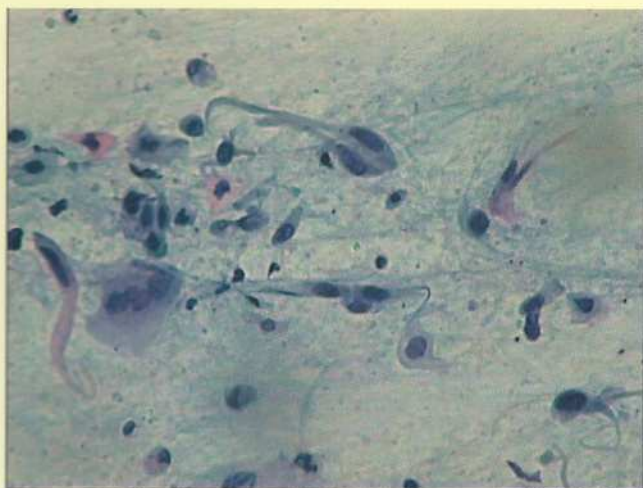
– niewyraźne lub zatarte granice komórkowe

– polimorfizm jąder komórkowych

– chromatyna nadbarwliwa, skupiona w postaci grudek

– zmiany degeneracyjne jąder komórkowych: *caryolysis*, *caryorrhexis*

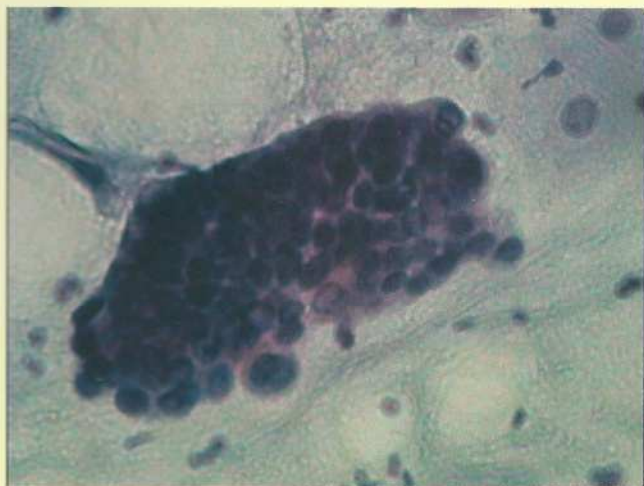
– *tumor diathesis*



- Atypowe gruczolowe/endocervicalne komórki prawdopodobnie nowotworowe
- Adenocarcinoma endocervicale in situ

Atypowe komórki endocervicalne

- Komórki występują w płatach i pasmach z nakładaniem się jąder w niewielkim stopniu
- powiększenie jądra 3-5 krotne w stosunku do prawidłowych komórek endocervicalnych



Komórki gruczolowe

- Atypowe
 - komórki endocervicalne
 - komórki endometrialne
 - komórki gruczolowe

- Adenocarcinoma
 - endocervical
 - endometrial
 - extrauterine

- umiarkowane zróżnicowanie w wielkości i kształcie jądra
- często widoczna niewielkiego stopnia hyperchromazja
- często obecne są jąderka
- obfita cytoplazma i często zachowane wyraźne granice komórkowe

Atypowe komórki endometrialne

- komórki występują w małych grupach od 5-10 komórek na grupę
- niewielkiego stopnia powiększenie jądra
- delikatna hyperchromasia

- obecność małych jąderek

- słabo określone granice komórek

- w porównaniu z komórkami
endocervicalnymi mała ilość cytoplazmy,
która może być zwakuolizowana

1. Nieregularna, drobnoziarnista
chromatyna.

2. Cytoplazma rozdęta wodniczkami -
komórki sygnetowate.

3. Komórki o jądrach olbrzymich.

4. Często występują wolne jądra

5. Sposunek jądro-cytoplazmatyczny
przesunięty w kierunku jąder

6. *Tumor diathese* - cechy rozpadu
komórek

Cechy morfologiczne komórek raka gruczołowego

1. Wąski rąbek cyjanofilnej cytoplazmy
wokół powiększonego jądra.

2. Nadbarwliwość jąder.

3. Liczne, nieregularnego kształtu jąderka

7. Nieprawidłowe komórki występują w
płatach, pasmach, rozetach, z nakładaniem
jąder i ich zagęszczeniem, następuje utrata
struktury plastra miodu

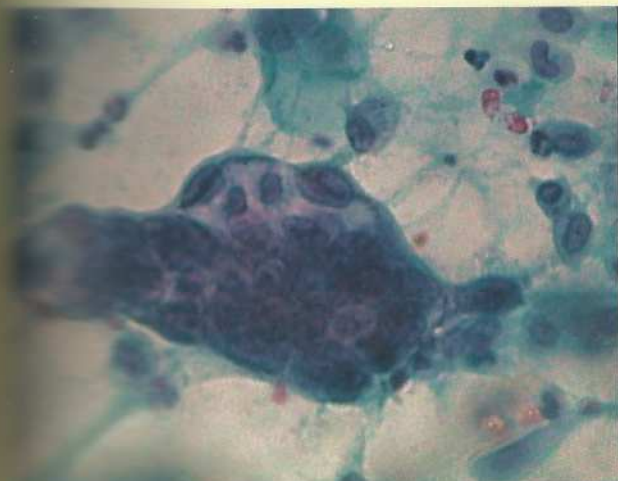
8. Komórki powiększone

9. Granice między komórkami są zatarte

• 13. Ułożenie palisadowe jąder z
charakterystycznym sterczeniem jąder z
obrzeży skupiska komórek

• 14. W większości przypadków
powiększenie i wydłużenie jąder oraz ich
warstwowy układ.

• 15. Można zaobserwować figury
mitotyczne



PRAWIDŁOWE OBRAZY KOLPOSKOPOWE

Dr Wojciech Kolawa

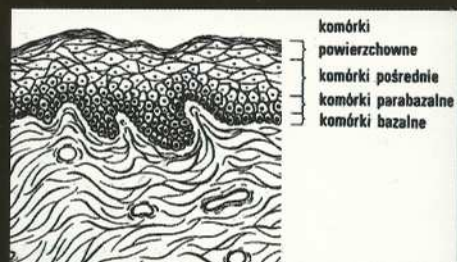
PRAWIDŁOWE OBRAZY KOLPOSKOPOWE WG IFCPC*

- Pierwotny nabłonek wielowarstwowy płaski
- Nabłonek walcowaty
- Typowa strefa regeneracji

*International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy

PODZIAŁ OBRAZÓW PRAWIDŁOWYCH W MODYFIKACJI J. MADEJA

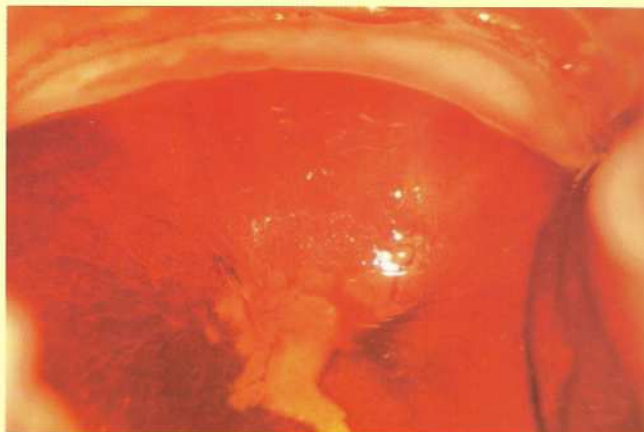
- Nabłonek wielowarstwowy płaski
 - pierwotny
 - wtórny
 - zanikowy
 - dystroficzny
- Nabłonek jednowarstwowy walcowaty
- Normotypowa strefa regeneracji



PIERWOTNY NABŁONEK WIELOWARSTWOWY PŁASKI

nabłonek pokrywający część pochwową, niezmieniony od czasu wyróżnicowania się w okresie życia płodowego

- Obraz:
 - gładka, lśniąca powierzchnia w kolorze lososowym
 - brak rysunku naczyniowego
 - próba octowa ujemna
 - próba jodowa dodatnia

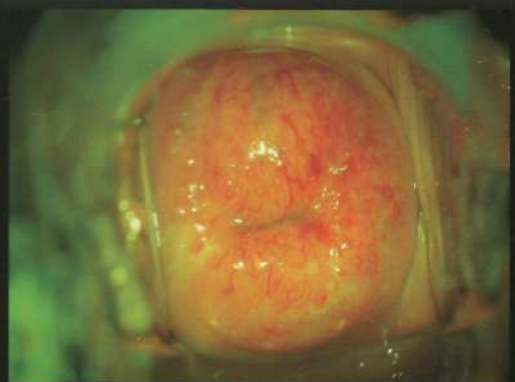
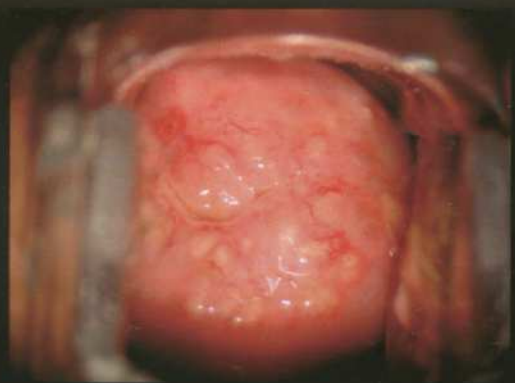
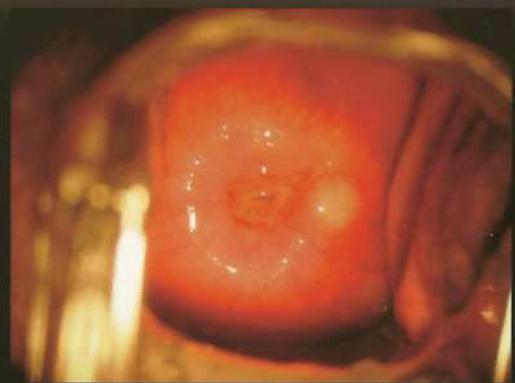


WTÓRNY NABŁONEK WIELOWARSTWOWY PŁASKI

nabłonek pojawiający się na tarczy części pochwowej i w kanale szyjki w toku życia kobiety, zazwyczaj w wyniku metaplastji pośredniej

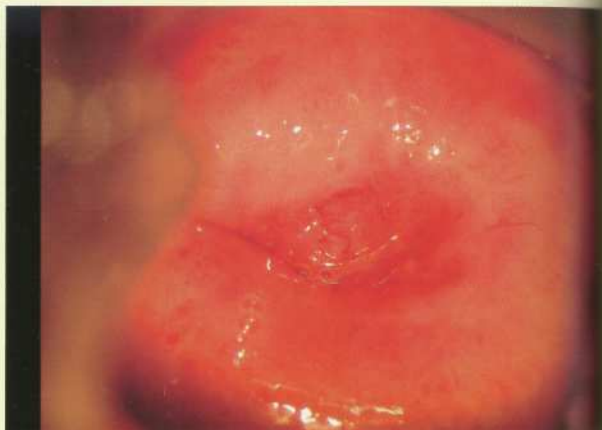
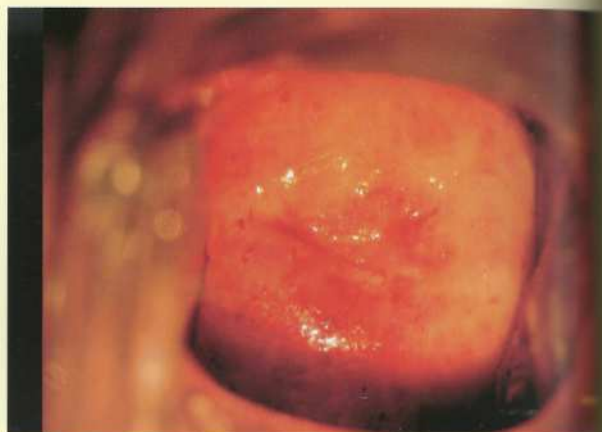
• Obraz:

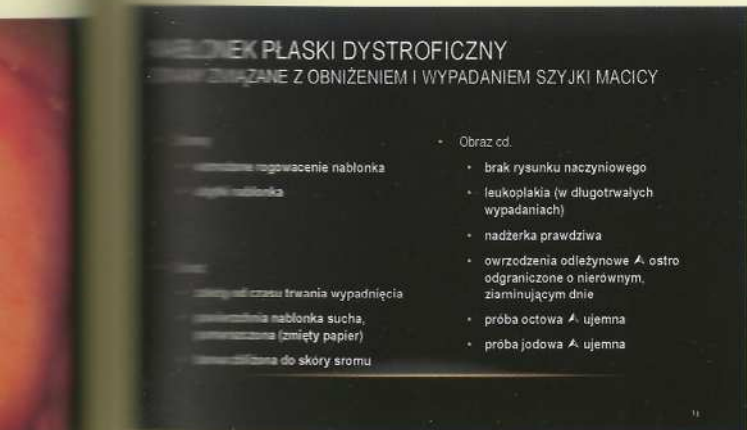
- nabłonek pogrubiały, białawy
- charakterystyczny rysunek naczyniowy:
 - naczynia pajęczynowate
 - naczynia krzaczaste
 - próba octowa ujemna
 - próba jodowa dodatnia



NABŁONEK PŁASKI ATROFICZNY POJAWIA SIĘ W WYNIKU ZANIKU STYMULACJI ESTROGENOWEJ

- Zmiany:
 - ściężczenie nabłonka (warstwa podstawna i przypodstawna)
 - zanik brodawek podcieleliska
 - kruchość naczyń - wybroczyny podnabłonkowe
 - stan zapalny (colpitis atrophicans)
- Oraz:
 - gładka, szklista pokrywa części pochwowej
 - granica międzynabłonkowa niewidoczna
 - plamiste wybroczyny podnabłonkowe
 - próba octowa Δ ujemna
 - próba jodowa Δ obszary jodojasne





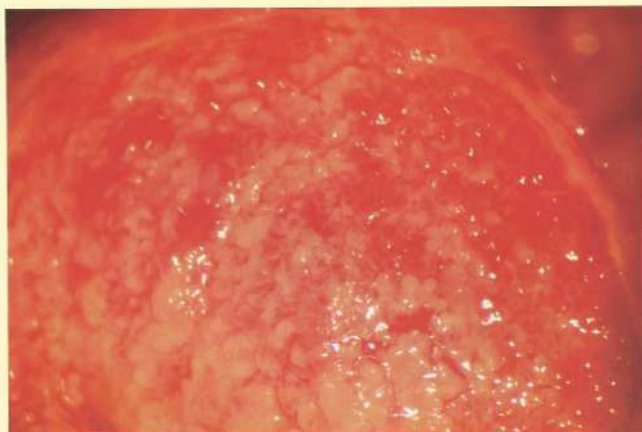
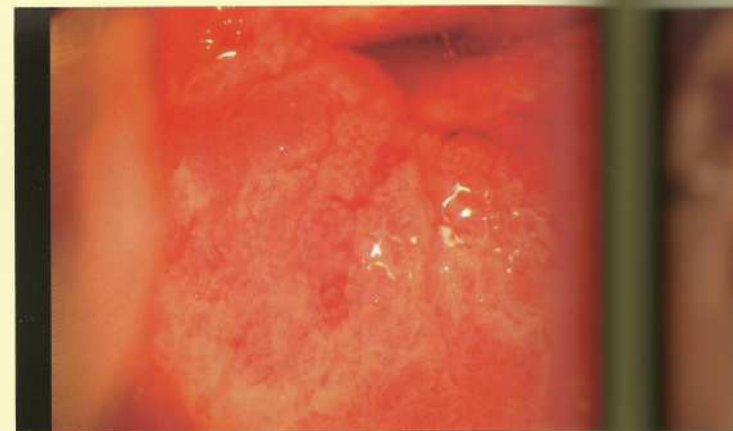


NABŁONEK WALCOWATY I EKTOKIA GRUCZOŁOWA

- ektopia gruczołowa – obecność nabłonka walcowatego na tarczy części pochwowej poza ujściem zewnętrznym

NABŁONEK GRUCZOŁOWY → OBRAZ KOLPOSKOPOWY

- Obraz niekontrastowany
 - nierówna, żywoczerwona powierzchnia (erytroplakia)
 - brak wyraźnego rysunku naczyniowego
- Próba octowa
 - zblizenie powierzchni (trwające do 1min.)
 - obraz groniastoci
 - wyraźna granica międzynabłonkowa



EKTOPIA

Widoczny na tarczy części pochwowej obszar pokryty nabłonkiem jednowarstwowym walcowatym (takim samym jaki wyścieła kanał szyjki macicy)

EKTOPIA WRODZONA

Występuje w toku życia płodowego. Występuje u płodów płci żeńskiej i u dziewcząt w okresie pokwitania. Jej obecność wydaje się być zależna od wpływów hormonalnych.

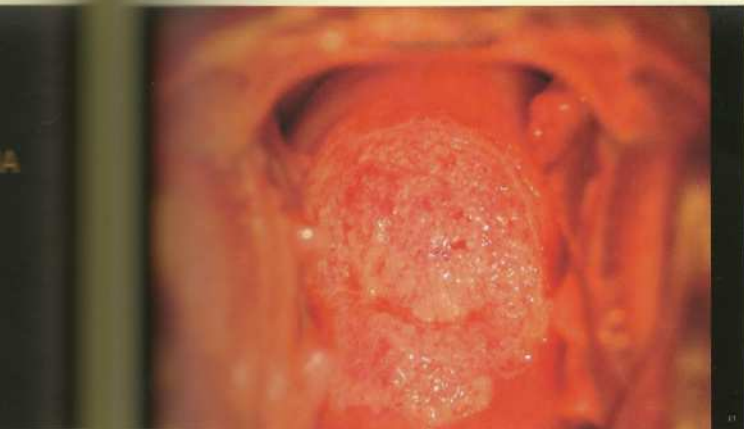
42

EKTOPIA NABYTA

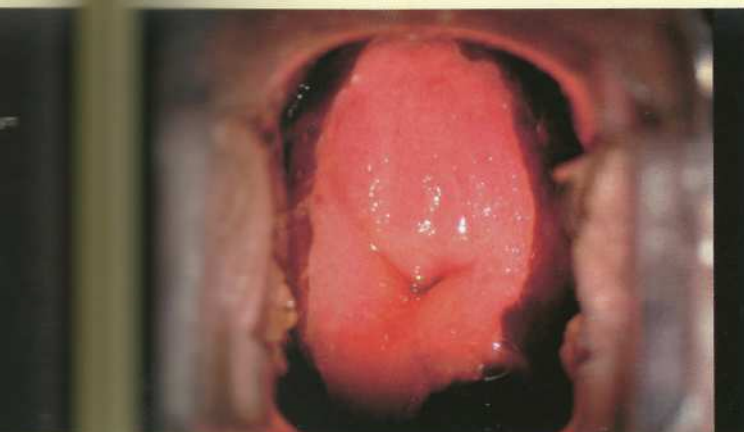
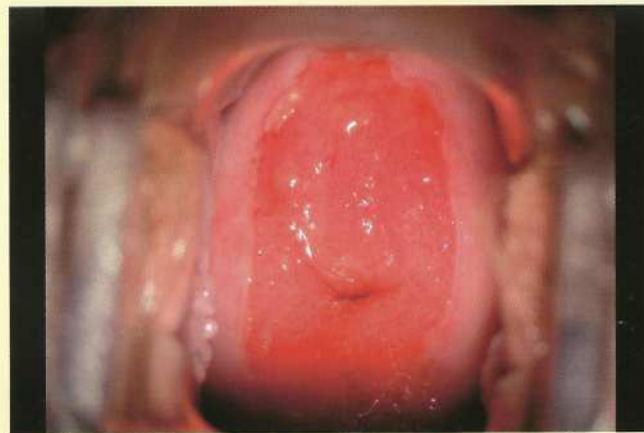
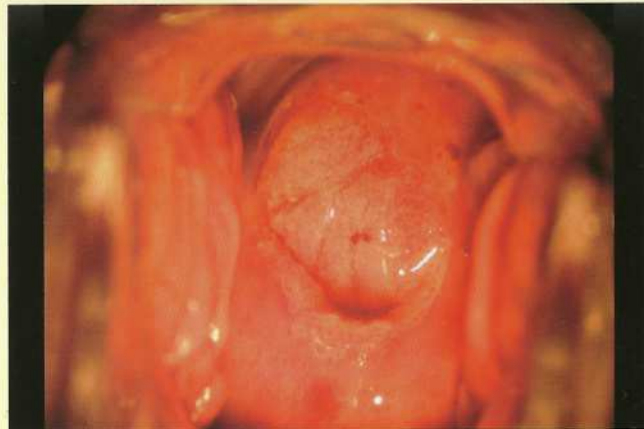
Zmiana powstająca w toku życia kobiety poprzez:

- uraz mechaniczny (porody, poronienia, zabiegi na szyjce → ektopia laceracyjna)
- procesy rozrostowe śluzówki kanału szyjki (stan zapalny, wpływy hormonalne) → wynicowanie nabłonka poza ujście zewn.
- procesy przerostowe gruczołów kanału szyjki → podminowanie nabłonka ww. płaskiego

43



44



STREFA REGENERACJI

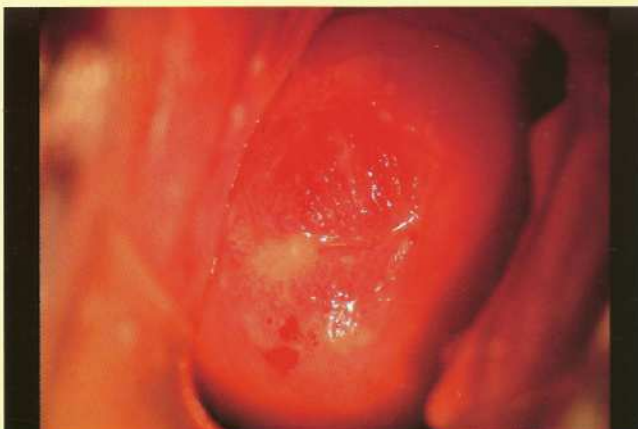
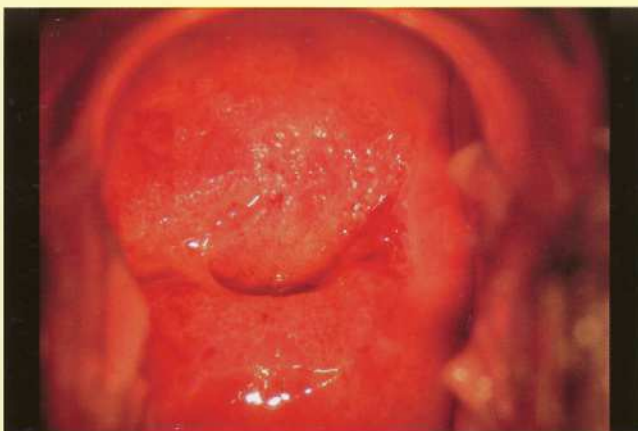
Obszar przemian nabłonkowych w obrębie ektopii zmierzający najczęściej do przywrócenia pokrywy płaskonabłonkowej i ustalenia granicy międzynabłonkowej w ujściu zewnętrznym. Proces ten odbywa się najczęściej na drodze metaplazji pośredniej.

METAPLAZJA POŚREDNIA

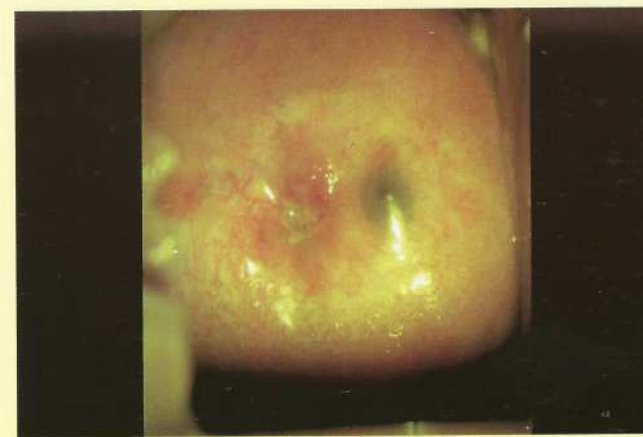
- Powstawanie nabłonka wielowarstwowego płaskiego z niezróżnicowanych komórek rezerwowych znajdujących się przy błonie podstawnej nabłonka gruczołowego
- Jest to główny mechanizm ustępowania ektopii
- Metaplazja pośrednia jest etapem karcinogenezy nabłonków tarczy części pochwowej

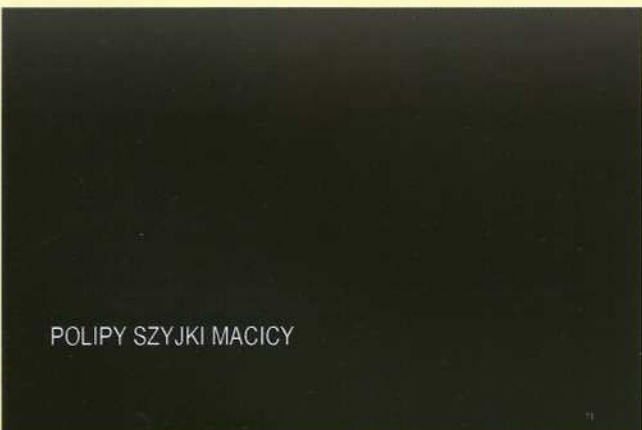
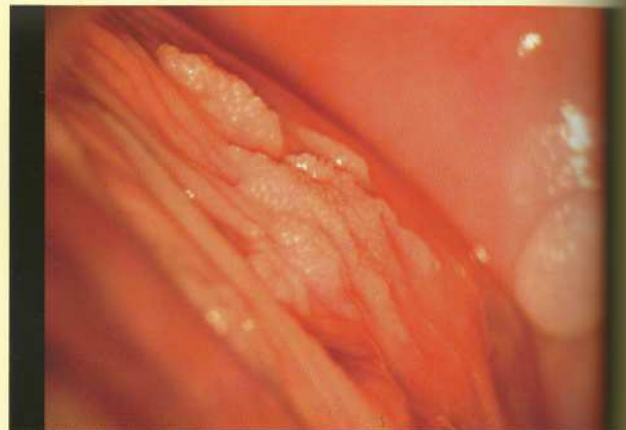
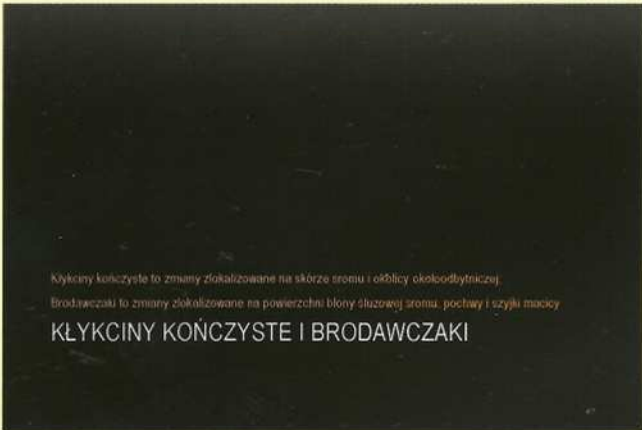
STREFA REGENERACJI - OBRAZ KOLPOSKOPOWY

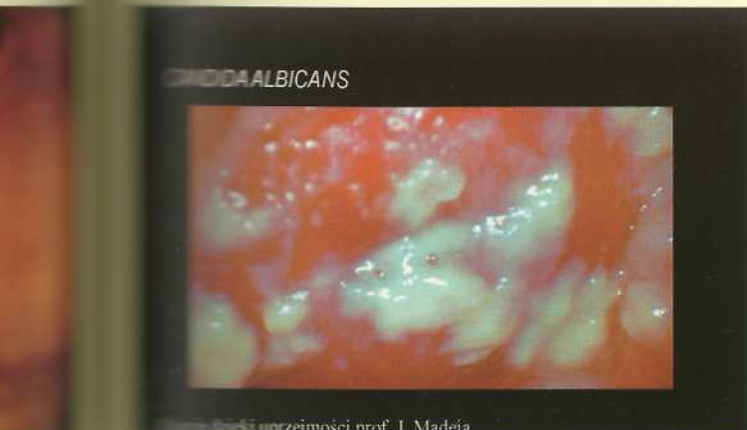
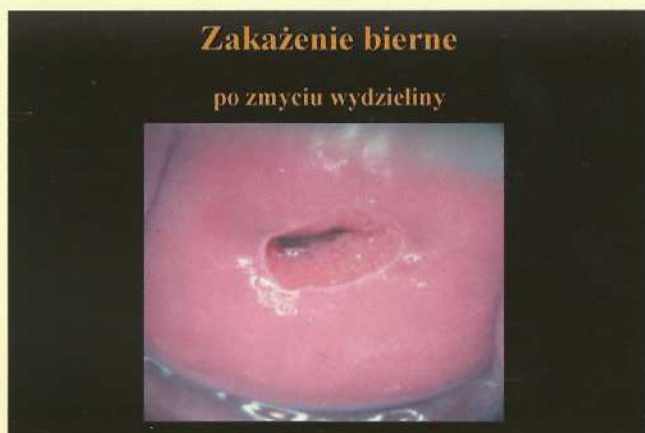
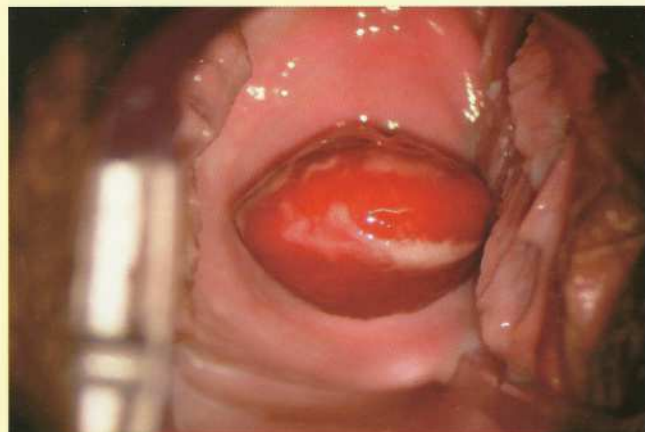
- Obraz zależy od stopnia zaawansowania procesu metaplazji
- W obrazie niekontrastowym - erytroplakia z nierównościami powierzchni
- Próba octowa:
 - "języki", "wyspy", "beleczkowanie" nabłonka płaskiego
 - między nimi grona nabłonka gruczołowego
 - otwarte lub zamknięte gruczoły
- Próba jodowa:
 - partie zabarwione, jodojasne, jodonegatywne



ZAAWANSOWANA STREFA REGENERACJI







KROPLA ROSY

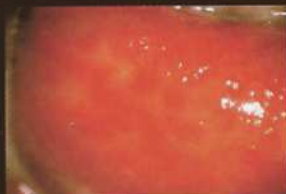


ZAPALENIE ZIARNISTE



Zdjęcie dzięki uprzejmości prof. J. Madeja

ZAPALENIE MIESZANE

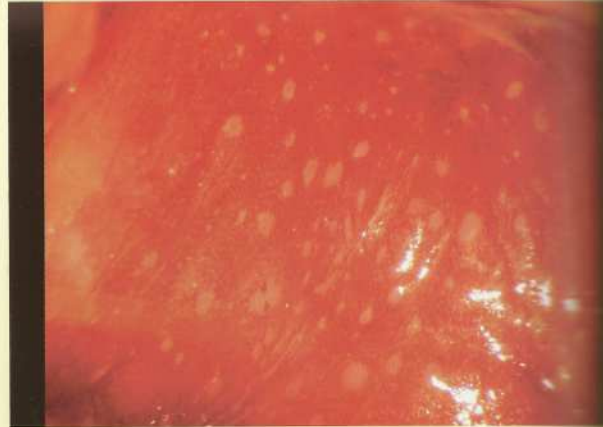
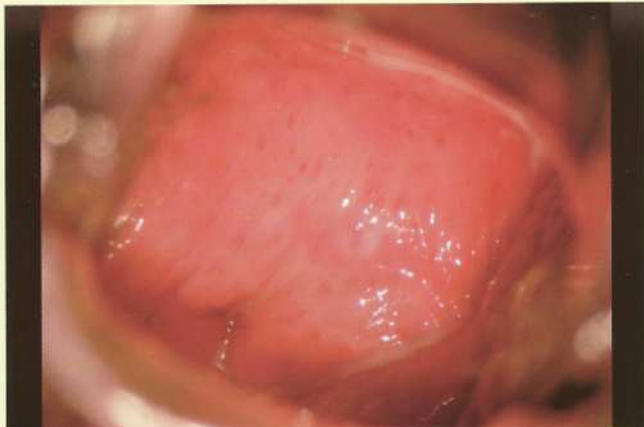


Zdjęcie dzięki uprzejmości prof. J. Madeja

TRICHOMONIASIS



Zdjęcie dzięki uprzejmości prof. J. Madeja



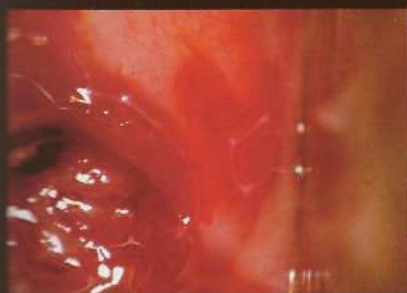
ROPNA WYDZIELINA Z KANAŁU SZYJKI



Zdjęcie dzięki uprzejmości prof. J. Madeja

NADŻERKA PRAWDZIWA

WZDZKA PRAWDZIWA



zdjęcie przebiegi prof. J. Madeja



Zakażenia dróg rodnych a kolposkopia

dr Wojciech Kolawa

Rzeżączka

- U bezobjawowych pacjentek nie zaleca się rutynowych badań w kierunku gonokoków
- W każdym przypadku zapalenia cewki moczowej wykonać badanie w kierunku chlamydii i gonokoków
- Leczenie:
 - Ceftriakson 250mg im. jednorazowo
 - lub
 - Ciprofloksacyna 500mg jednorazowo

Bacterial vaginosis

- Leczenie:
 - Metronidazol 2x500mg p.o. 5 dni
 - lub
 - Metronidazol 2g p.o. jednorazowo
 - Klindamycyna 3x300mg p.o. 7dni
- W przypadkach bezobjawowych (bez upławów) jeśli kobieta nie jest w ciąży leczenie nie jest wymagane

Opryszczka

- Leczenie
 - Acyclovir 3x400mg 7 dni
 - lub
 - Acyclovir 5x200mg 7 dni
- Lek można stosować również u ciężarnych

Chlamydia

- Zwykle infekcja bezobjawowa
- Częstość 3-10%
- Nie zaleca się rutynowych testów w kierunku chlamydii u kobiet poddawanych badaniom kolposkopowym
- Leczenie:
 - Doxycyklina 2x100mg p.o. 7 dni
 - lub
 - Azytromycyna 1g jednorazowo
 - Ofloksacyna 2x300mg p.o. 7dni
- Konieczne równoległe leczenie partnera

Promienica

- Zazwyczaj u kobiet z IUD
- Przy braku objawów:
 - Nie wymaga antybiotykoterapii ani usunięcia wkładki
 - Wskazane badanie zestawione i palpacyjne jamy brzusznej
 - Ze względu na niewielkie ryzyko powstania zmian promieniowych w miednicy mniejszej wskazana okresowa kontrola
- W przypadku objawów:
 - Ból
 - Wyraźna dyspareunia
 - Krwawienia śródcyckie
 - Upławy, dysuria, kłutwość, brzołebie
- Usunąć wkładkę
- Antybiotykoterapia:
 - Amoksycylina 3x250mg 14dni
 - Erytromycyna 3x500mg 14dni

Grzybica

- Leczenie w przypadkach objawowych
- Preparaty dopochwowe:
 - Nystatyna
 - Natamycyna
 - Klotrimazol, Ekonazol, Mikonazol
- Preparaty doustne
 - Flukonazol
 - Itrakonazol

Rzęsistek pochwy

- Wskazane leczenie u wszystkich nawet bezobjawowych.
- Konieczne leczenie partnera.
- Metronidazol 2x500mg 7dni
- lub
- Metronidazol 2g jednorazowo

Terminologia kolposkopowa zakażeń szyjkowo-pochwowych

- Zakażenie bierne – brak zmian zapalnych w obrębie błony śluzowej
- Zakażenie czynne – występują zmiany zapalne w obrębie błony śluzowej

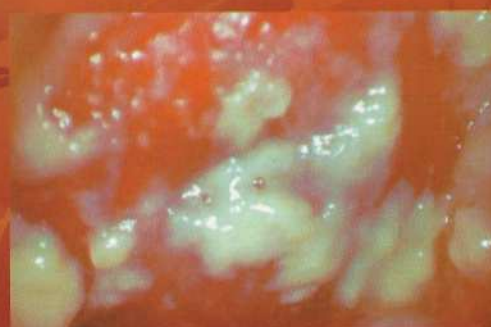
Zakażenie bierne



Zakażenie bierne po zmyciu wydzieliny



Candida albicans



Zdjęcie dzięki uprzejmości prof. J. Madeja

Wydzielina w infekcji grzybiczej

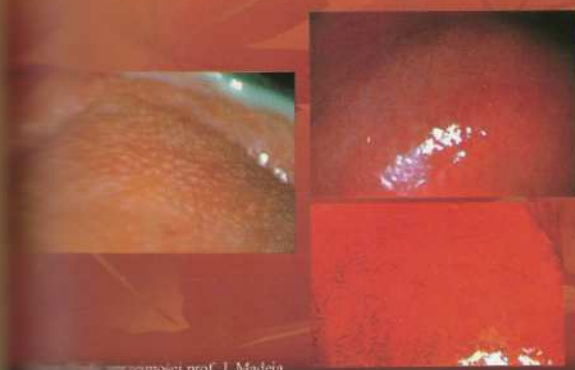


Kropla rosy



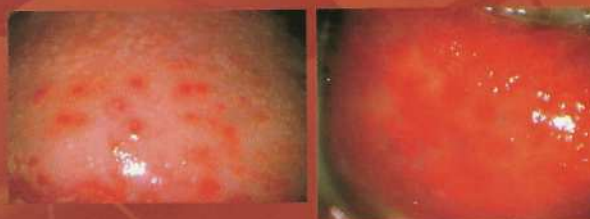
Zdjęcie dzięki uprzejmości prof. J. Madeja

Zapalenie ziarniste



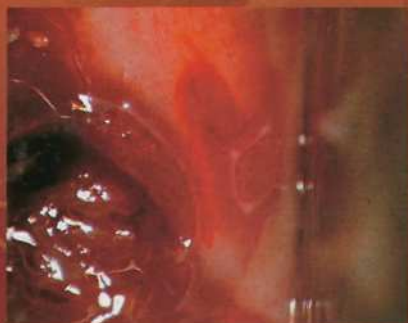
Zdjęcie dzięki uprzejmości prof. J. Madeja

Zapalenie mieszane



Zdjęcie dzięki uprzejmości prof. J. Madeja

Nadżerka prawdziwa



Zdjęcie dzięki uprzejmości prof. J. Madeja

Inne infekcje

- *Human Papilloma Virus*
- *Herpes Simplex*,
- *Treponema pallidum*
- *Tuberculosis*
- *Moluscum contagiosum*

HPV

Subkliniczna infekcja



Klinicznie jawna infekcja



HSV



HSV

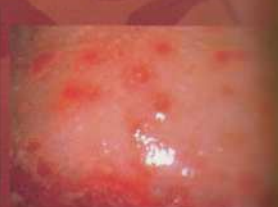
Faza ostra



3 dni po włączeniu leczenia

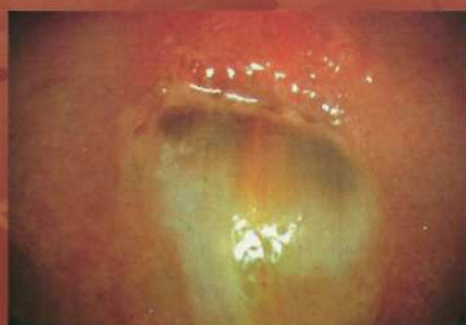


Trichomoniasis



Zdjęcie dzięki uprzejmości prof. J. Madeja

Ropna wydzielina z kanału szyjki



Zdjęcie dzięki uprzejmości prof. J. Madeja

Smużka krwi



Zdjęcie dzięki uprzejmości prof. J. Madeja

Zmiana pierwotna



Mięczak zakaźny



CIN i rak cz.1

interpretacja obrazów
kolposkopowych

Wojciech Kolawa

Klasyfikacja

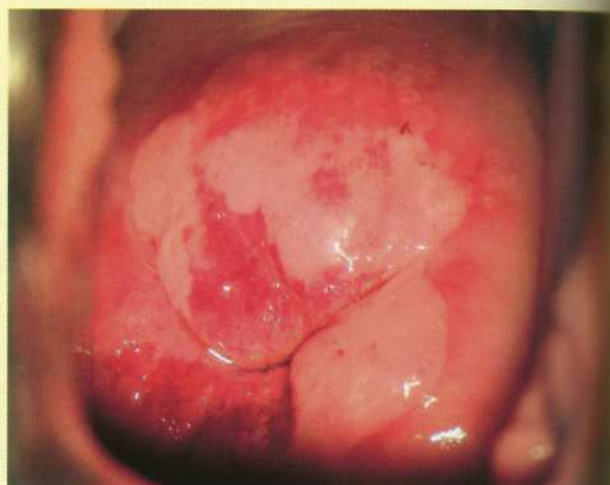
- Aktualnie zalecaną klasyfikacją kolposkopową jest podział Międzynarodowej Federacji Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy (IFCPC – *International Federation of Colposcopy and Cervical Pathophysiology*)
 - zaproponowany w 1991r
 - i zmodyfikowany na 11 światowym kongresie Federacji w Barcelonie w 2002r

Nieprawidłowe obrazy kolposkopowe

- Zbielenie nabłonka po kwasie octowym
- Mozaika
- Punkcikowanie
- Obszary jodonegatywne
- Naczynia patologiczne

Zbielenie nabłonka

- Po zastosowaniu roztworu kwasu octowego pojawia się zbielenie obszarów pokrytych nabłonkiem dysplastycznym.
- Zbieleniu może ulegać również młody metaplastyczny nabłonek w obrębie strefy regeneracji.
- Im bardziej nasilone zbielenie, im szybciej się pojawia i im wolniej ustępuje tym większy stopień atypii nabłonka.

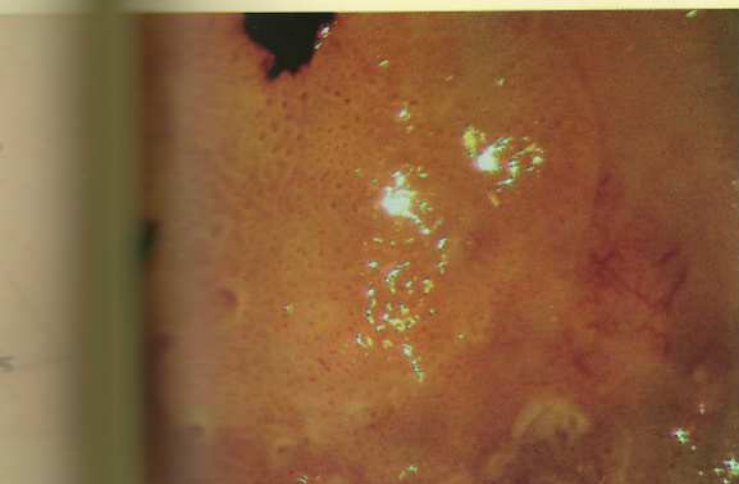


Punkcikowanie

- W obrębie zbielenia pojawiają się nieregularnie rozmieszczone czerwone punkty.
- Punkty te to przeświecające przez nabłonek naczynia końcowe (inaczej naczynia punktowe) prostopadłe do powierzchni nabłonka.

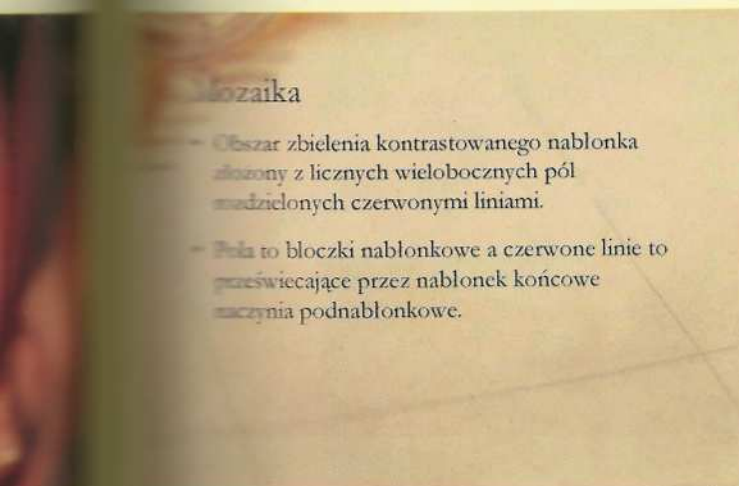
Punkcikowanie cd.

- Im bardziej drobne punkcikowanie i im mniejsze przestrzenie międzynaczyniowe tym większe prawdopodobieństwo zmiany
 - o małym stopniu atypii nabłonków (lub obecności niedojrzałego nabłonka metaplastycznego).
- Im bardziej grube punkcikowanie i im większe przestrzenie międzynaczyniowe tym bardziej wskazuje na obecność zmiany
 - o większym stopniu atypii.



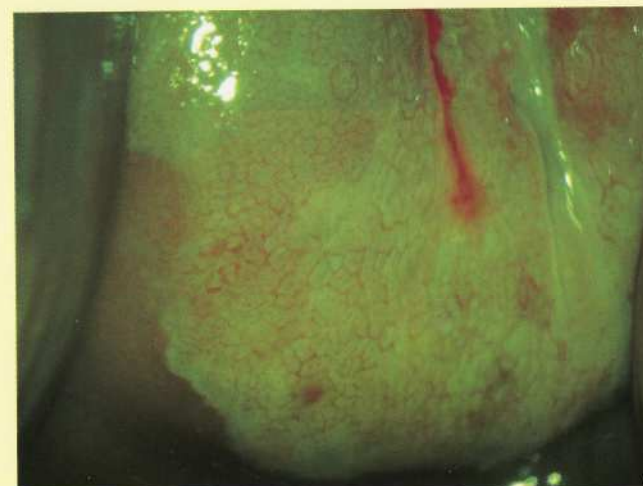
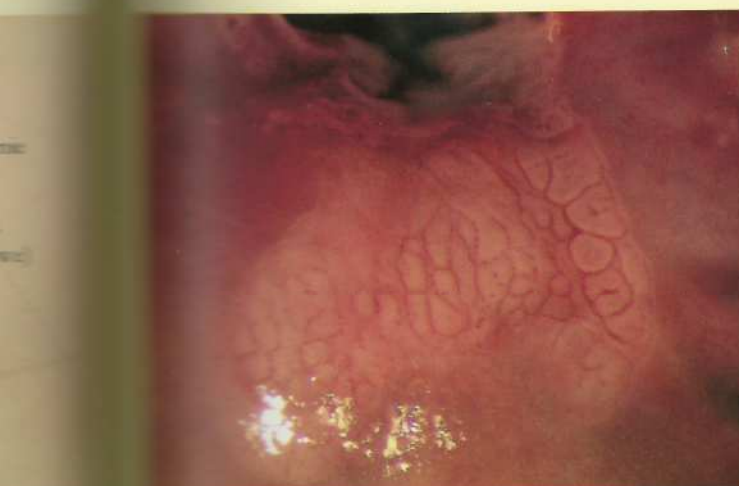
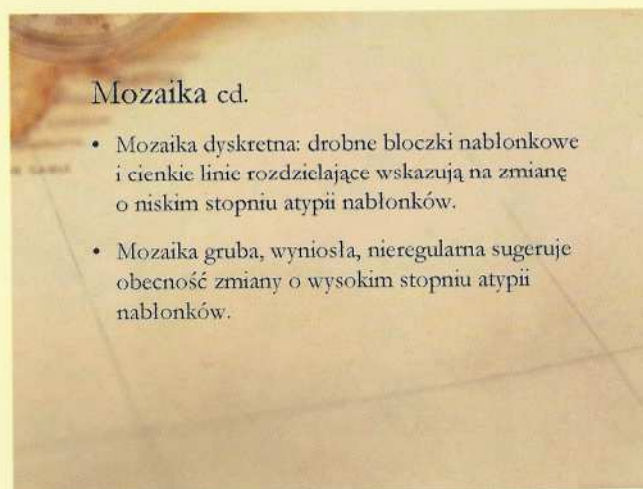
Mozaika

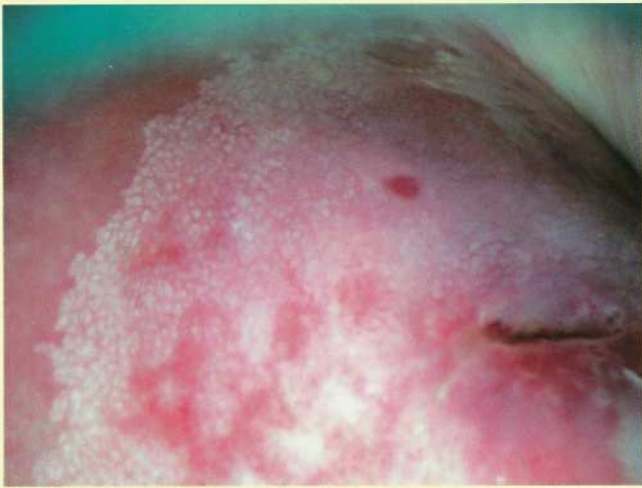
- Obszar zbielenia kontrastowanego nabłonka złożony z licznych wielobocznych pól oddzielonych czerwonymi liniami.
- Pola to boczki nabłonkowe a czerwone linie to przeświecające przez nabłonek końcowe naczynia podnabłonkowe.



Mozaika cd.

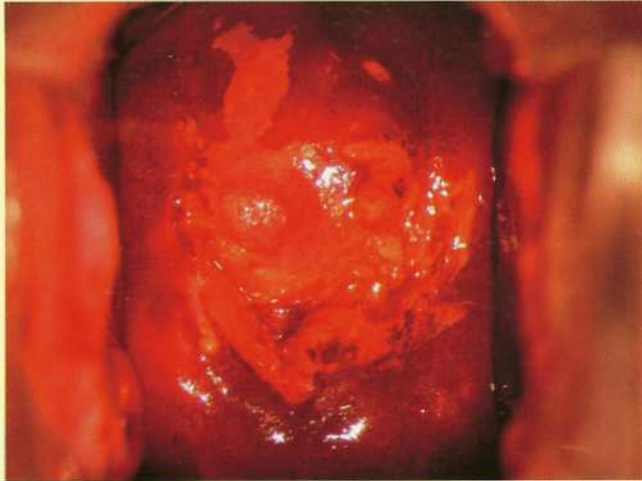
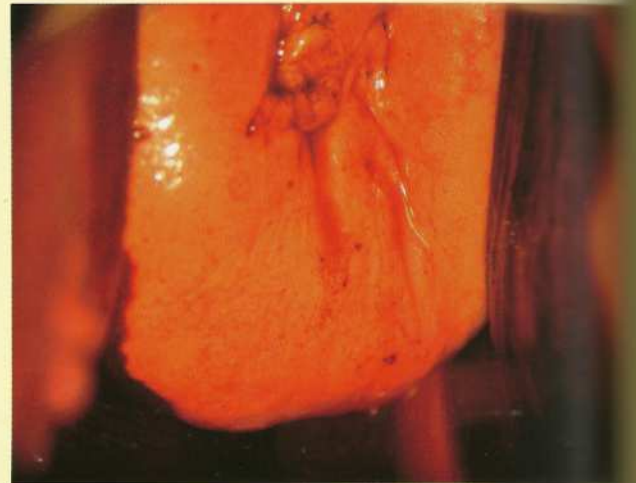
- Mozaika dyskretna: drobne boczki nabłonkowe i cienkie linie rozdzielające wskazują na zmianę o niskim stopniu atypii nabłonków.
- Mozaika gruba, wyniosła, nieregularna sugeruje obecność zmiany o wysokim stopniu atypii nabłonków.





Obszary jodonegatywne

- Po zastosowaniu roztworu Lugola prawidłowy nabłonek wielowarstwowy płaski barwi się na intensywny brązowy kolor w wyniku reakcji jodu z glikogenem zawartym w komórkach nabłonka.
- Nabłonek gruczołowy nie zawiera glikogenu – nie barwi się.
- Zmieniony nabłonek wielowarstwowy płaski: dysplastyczny, niedojrzały (metaplastyczny), atroficzny, zapalny i dystroficzny wybarwia się tym mniej im bardziej nasilony jest stopień nieprawidłowości.



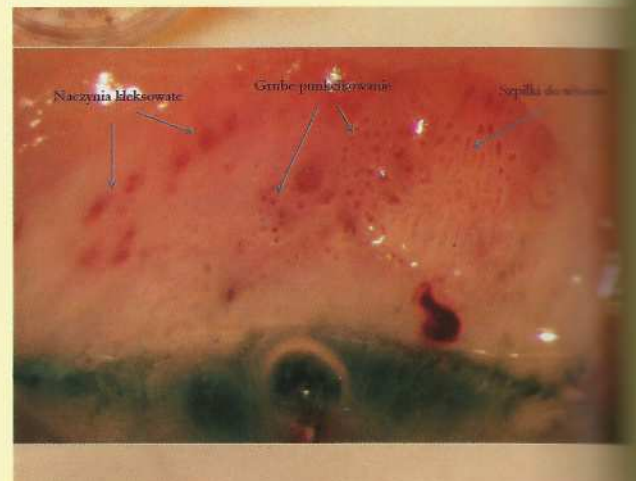
Naczynia patologiczne

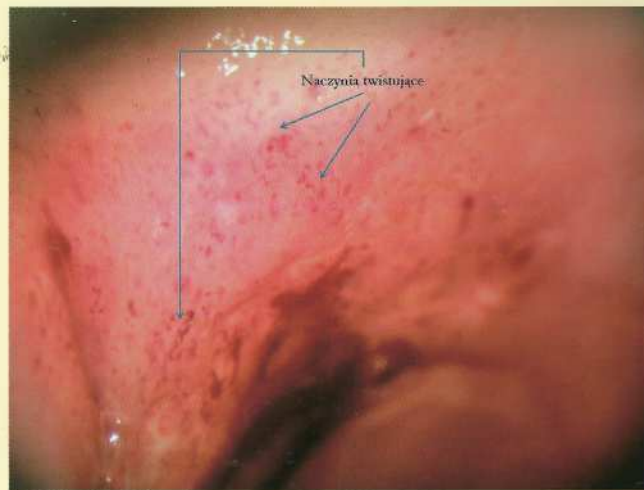
- W obrębie prawidłowego nabłonka płaskiego naczynia są niewidoczne, lub tworzą wielokrotnie rozgałęziające się formy.
- Inne kształty naczyń poza mozaiką i punkcikowaniem nazywane są naczyniami patologicznymi.
- Naczynia patologiczne są zwykle nieregularne, różnokształtne, nagle się zaczynają i kończą.

Naczynia patologiczne cd.

- W nomenklaturze polskiej wyróżnia się 2 grupy naczyń patologicznych*
 - I stopnia: stanowią szczyt możliwości adaptacyjnych końcowego łóżyska naczyniowego w trakcie postępującego procesu karcinogenezy
 - twistujące, kleksowate, szpilki do włosów
 - II stopnia: są to naczynia nowo utworzone w wyniku procesu neoangiogenezy indukowanego przez inwazyjnego raka
 - wydłużone włóscizki (włóscizki olbrzymie), naczynia węzowate, rurki endotelialne

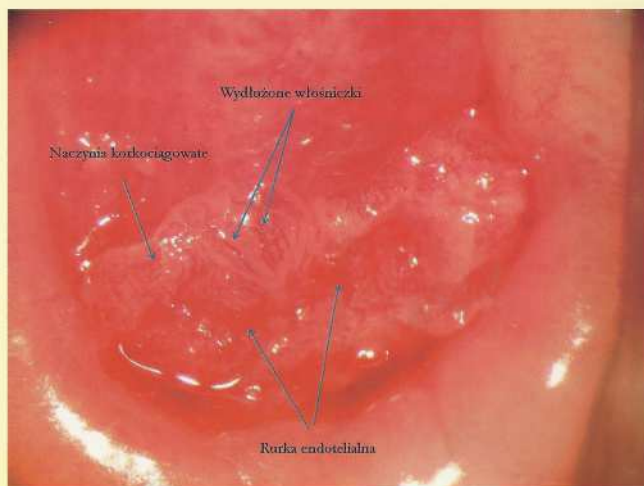
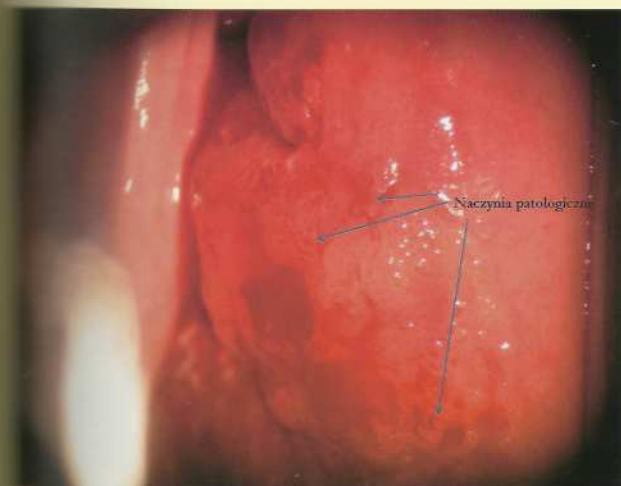
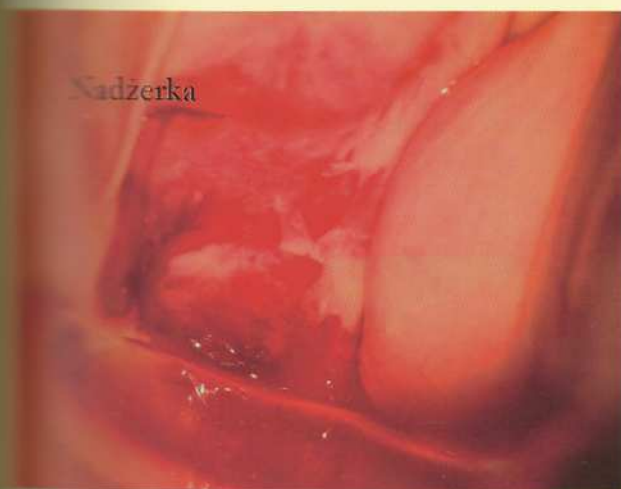
*Madej, Kolposkopia 1982





Kolposkopowe podejrzenie raka inwazyjnego

- Nieregularna powierzchnia nabłonka.
Nadżerka lub owrzodzenie
- Intensywne zbielenie nabłonka
- Szerokie, nieregularne punkcikowanie i mozaika
- Naczynia atypowe



Obrazy kolposkopowe LSIL Metaplazja płaskonabłonkowa

Robert Jach

jach@cm-uj.krakow.pl



INTERNATIONAL FEDERATION FOR
CERVICAL PATHOLOGY AND COLPOSCOPY

- I. Prawidłowe obrazy kolposkopowe
Pierwotny nabłonek ww płaski
Nabłonek walcowaty
Strefa Transformacji- TZ
- II. Nieprawidłowe obrazy kolposkopowe
Płaskie zblizenia nablonka po kw. oct.
Gęste zblizenia nablonka po kw. oct. *
Delikatna mozaika
Gruba mozaika*
Delikatne punkcikowanie
Grube punkcikowanie*
Częściowo dodatnia próba jodowa
Obszar jedonegatywny*
Naczynia atypowe*
- III. Obrazy kolposkopowe sugerujące inwazyjnego
- IV. Kolposkopia niesatysfakcjonująca
niewidoczna granica między nabłonkiem płaskim i gruczołowym
ciężkie zapalenie, ciężka atrofia, nie widoczna szyjka
- V. Różne obrazy kolposkopowe
Brodawczaki
Keratoza
Nadżerka
Zapalenie
Atrofia
Zmiany doczesnowe
Polipy

*Major changes

P. Walker, MD, S. Dewata, MD, G. De Palo, MD, R. Barasso, MD, M. Campion, MD, F. Grandi, MD, C. Jorio, MD and the Nomenclature Committee of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy
11 World Congress in Barcelona, June 9-13, 2002

PRAWDŁOWE OBRAZY KOLPOSKOPOWE
= 3 rodzaje nabłoneków w obrębie szyjki macicy

Pierwotny nabłonek wielowarstwowy płaski	Original squamous epithelium
Nabłonek walcowaty	Columnar epithelium
Strefa transformacji = nabłonek metaplastyczny	Transformation zone

A. Pierwotny nabłonek wielowarstwowy płaski

Pierwotny nabłonek wielowarstwowy płaski jest gładkim, różnowarstwowym nabłonkiem pierwotnie pokrywającym szyjkę i pochwę (od linii Herta do SCJ). Zbudowany jest z 4 typów komórek (podstawne, przypadkowe, pośrednie i powierzchniowe). Brak w nim resztek nabłonka gruczołowego widocznych jako nabłonek wydzielający śluz, otwarte kraterki gruczołowe czy torbiele Nabotha.

Nabłonek taki nie ulega zblizeniu po próbie z kwasem octowym i w całości barwi się na brązowo po przemyciu płynem Lugola

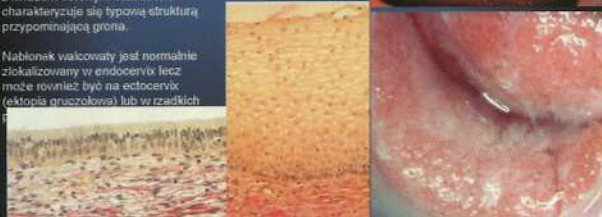


B. Nabłonek walcowaty

Jest nabłonkiem jednowarstwowym, wydzielającym śluz, który rozciąga się dogłębnie pomiędzy endometrium a nabłonkiem pierwotnym płaskim lub metaplastycznym doogonowo. Pokrywa on komórki gruczołowe (polipowatego kształtu) formacje zawierające centralnie zlokalizowaną pełną naczyniową

W badaniu kolposkopowym po próbie z kwasem octowym obszar ten charakteryzuje się typową strukturą przypominającą grona.

Nabłonek walcowaty jest normalnie zlokalizowany w endocervix, lecz może również być na ectocervix (ektopia gruczołowa) lub w rzadkich



C. Strefa transformacji The transformation zone (TZ)

Strefa transformacji (TZ) jest obszarem pomiędzy pierwotnym nabłonkiem ww płaskim a nabłonkiem gruczołowym, w obrębie którego można wyróżnić różnorodne stopnie dojrzałości. W tych różnorodnych stopniach dojrzałości nabłonek metaplastyczny może barwić się delikatnie na białą po próbie z kwasem octowym i częściowo na brązowo w próbie Schillera.

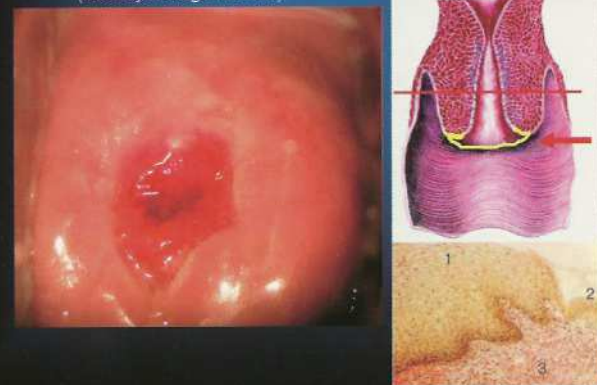
Komponentami prawidłowej strefy transformacji są również wyspy nabłonka gruczołowego otoczone przez nabłonek metaplastyczny, otwarte kraterki gruczołowe oraz torbiele Nabotha.

Wyróżnia się trzy typy strefy T:

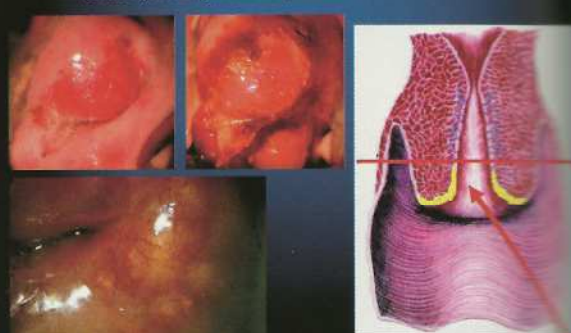
- TZ1,
- TZ2,
- TZ3



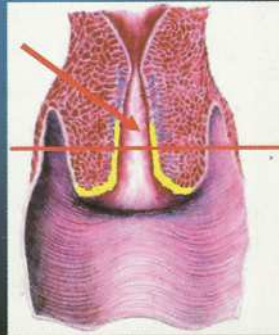
TZ1 - jest zlokalizowana na ectocervix i całkowicie widoczna (może być rozległa lub mała)



TZ2 - ma częściową komponentę endocervikalną, jest całkowicie (może być rozległa lub mała)



na komponentę endocervikalną, nie jest całkowicie widoczna, może mieć komponentę ectocervikalną która może być rozległa lub mała.



Metaplazja

- Jest definiowana jako **transformacja** jednego typu **dojrzałych** komórek w inny typ dojrzałych komórek (zwykle dotyczy zamiany komórek walcowatych w komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego, możliwa również zmiana z jednego typu komórek gruczołowych na inne gruczołowe)
- Występuje w **różnych** częściach ciała (oskrzela, żołądek, pęcherz moczowy, ślinianki i **szyjka macicy**)

Historycznie nazwy:

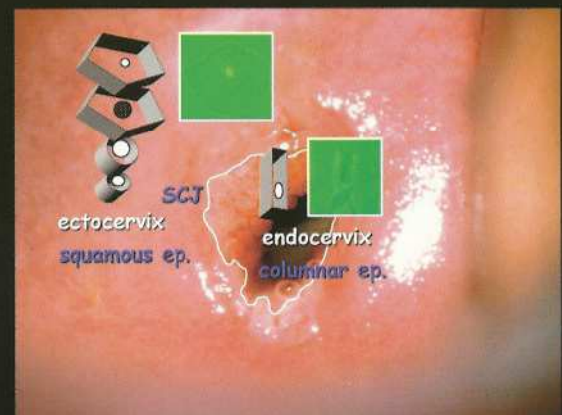
- Wcześniej zróżnicowany rak
- Wynięcie górne nabłonka płaskiego
- Epidermidalizacja, epidermoidalizacja (nem.)
- Hyperplazja komórek rezerwowych
- Cylindryczno-płaskokomórkowa metaplazja
- Metaplazja

Mechanizm metaplazji

- W mechanizmie metaplazji grubszy nabłonek wielowarstwowo płaski zastępuje wyspecjalizowany, wydzielniczy, kruchy delikatny nabłonek cylindryczny
- Jest to zjawisko **fizjologiczne** i **nie** zwiększa ryzyka rozwoju nieprawidłowości histologicznych
- Jedynym związkiem między metaplazją płaskonabłonkową a procesem karcinogenezy jest fakt iż oba te procesy mają tę samą wczesną fazę rozwoju
- Zatem muszą zaistnieć specyficzne warunki w których prekursorzy komórek rakowych rozpoczynają swój rozwój w obrębie szyjki macicy
- Komórki walcowate oczywiście nie zostają zastąpione przez komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego na zasadzie prostej zamiany.
- Stymulacja metaplazji jest ekspozycja na działanie estrogenów (również in utero) - poprzez magazynowanie glikogenu - kolonizacja *Lactobacillus acidophilus* w pochwie - produkcja H_2O_2 - ograniczenie patogenów oportunistycznych - kwas mlekowy - pH < 4.5
- Komórki rezerwowe zlokalizowane są pod nabłonkiem walcowatym i dają początek komórkom nabłonka metaplastycznego.

Komórki rezerwowe

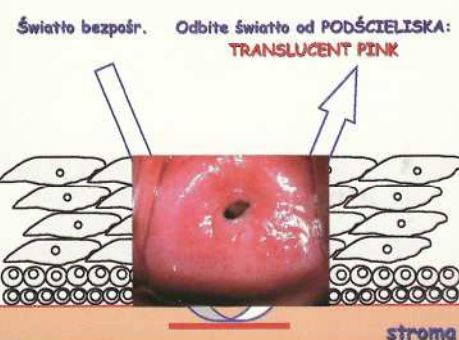
- Wzrost komórek rezerwowych pozostaje niejasny.
- Występowanie komórek cylindrycznych (cytokieratyna 8 i 18).
- Wzrost stromalny z nieodróżnionych resztek embrionalnych
- Wzrost embrionalnego grzebienia moczowo - pęchlowego
- Wzrost stromalny



DOJRZAŁY zróżnicowany NABŁONEK W W PŁASKI



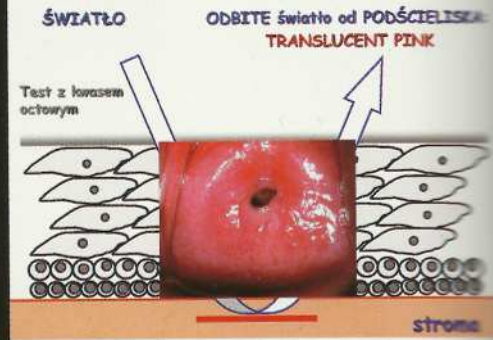
DOJRZAŁY NABŁONEK W W PŁASKI



DOJRZAŁY zróżnicowany NABŁONEK WW PŁASKI



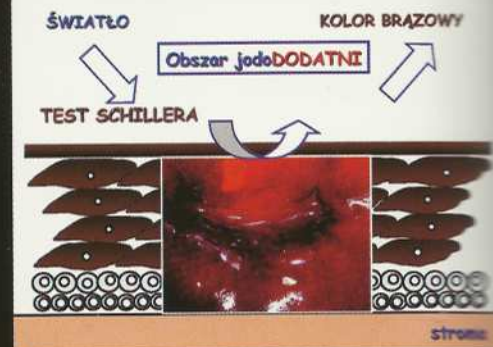
DOJRZAŁY NABŁONEK WW PŁASKI



DOJRZAŁY ZRÓŻNICOWANY NABŁONEK WW PŁASKI

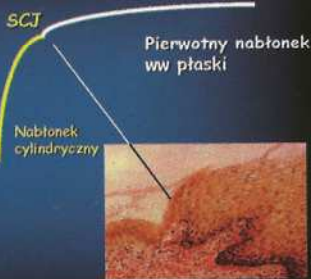


DOJRZAŁY NABŁONEK WW PŁASKI



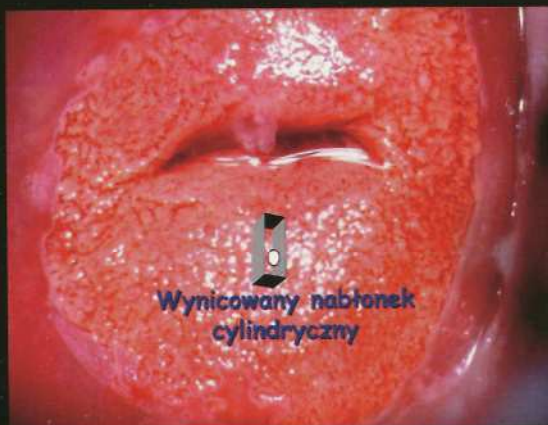
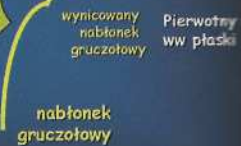
SCJ

nie zachowuje się statycznie ale może migrować na zewnątrz ectocervix pod wpływem estrogenów



Estrogeny:

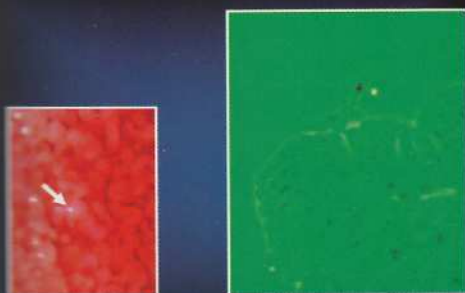
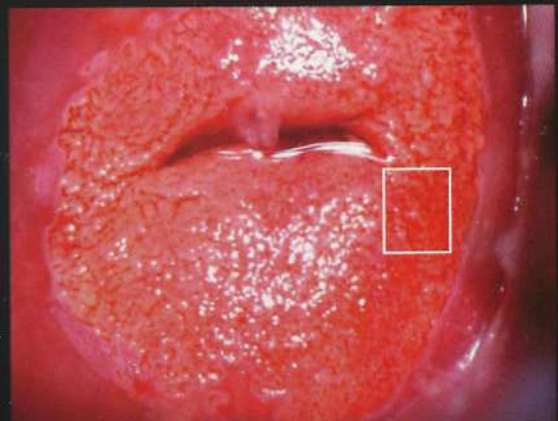
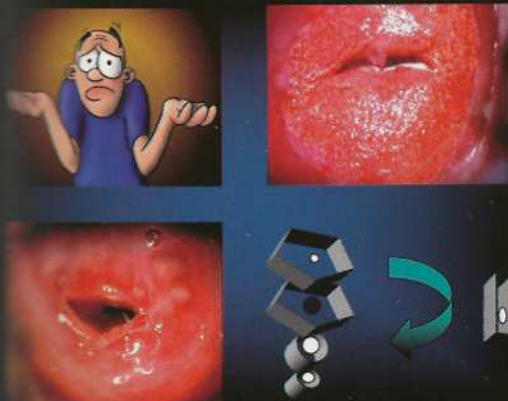
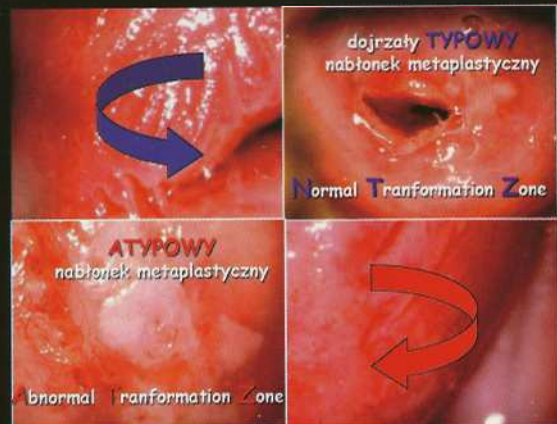
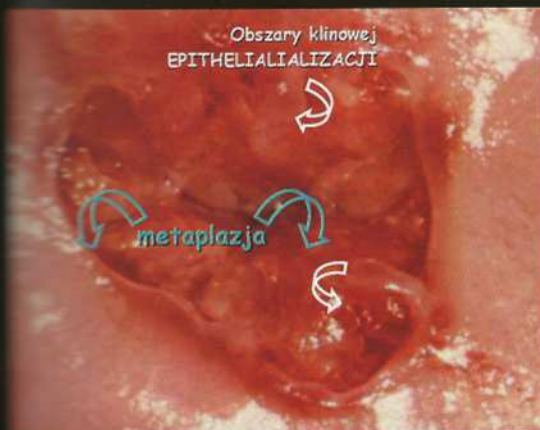
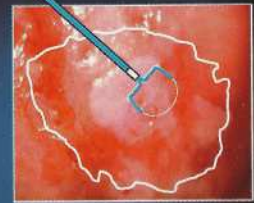
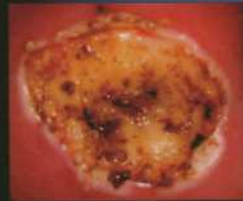
- okres płodowy
- menarche
- pierwsza ciąża
- niewydolność
- lutealna



Metaplazja płaskonabłonkowa

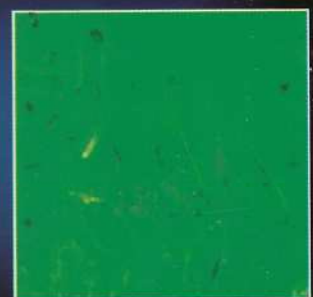
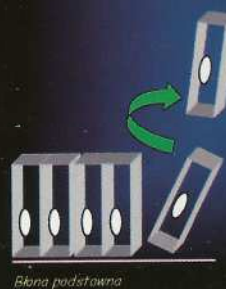
- ✓ metaplazja z wynicowanego nabłonka gruczołowego
- ✓ metaplazja po LLETZ
- ✓ WRODZONA METAPLAZJA

Metaplazja po LLETZ



Kosmki nabłonka gruczołowego

niskie pH pochwy

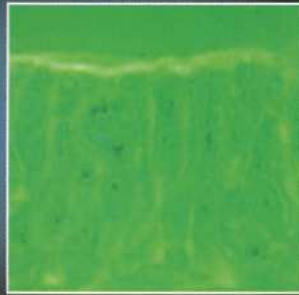


Zluszczane komórki walcowate

niskie pH pochwy



Błona podstawna



eksponowane komórki cylindryczne

niskie pH pochwy

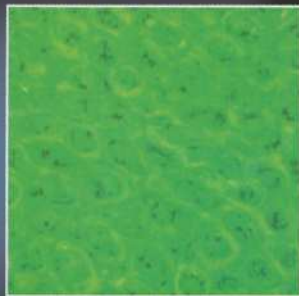
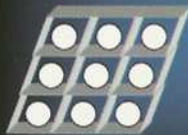


Błona podstawna



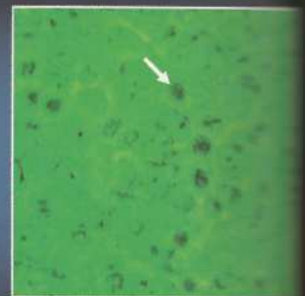
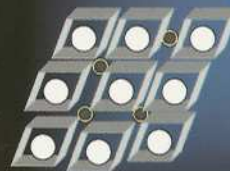
komórki rezerwowe

niskie pH pochwy



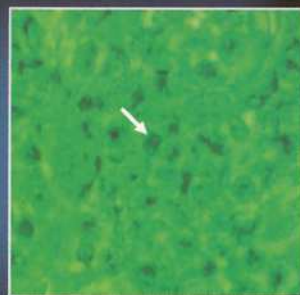
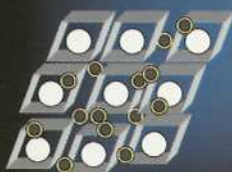
eksponowane komórki cylindryczne
(widok z góry)

niskie pH pochwy



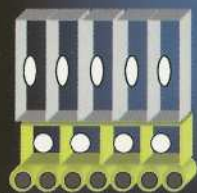
Komórki cylindryczne rozpychane przez
komórki rezerwowe

niskie pH pochwy



Komórki cylindryczne rozpychane przez
komórki rezerwowe

niskie pH pochwy



Błona podstawna



niskie pH pochwy



Błona podstawna



Niedojrzały nabłonek
metaplastyczny

niskie pH pochwy

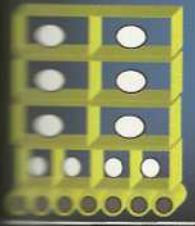


Błona podstawna



Niedojrzały nabłonek
metaplastyczny

małe pH pochwy



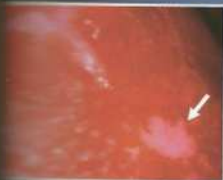
Niedojrzały nabłonek metaplastyczny jest wielowarstwowy ale **jeszcze nie** zróżnicowany



Na początku procesu ten wielowarstwowy nabłonek **Pokrywa** szczyty kosmków powodując ich nieznaczne zbieżenie



Następnie nabłonek ten **rozciąga się i wypełnia** przestrzeń międzykosmkową aż powstanie równa powierzchnia nabłonkowa



Białe **języki** i **łaty** nowo powstałej metaplastycznej tkanki pojawiają się w obrębie nabłonka gruczołowego

Dojrzała metaplazja jest zmianą **permanentną**.

W obrębie **niedojrzałej** metaplazji mogą zadziać zjawiska kierując ją na tor **nietypowej** metaplazji



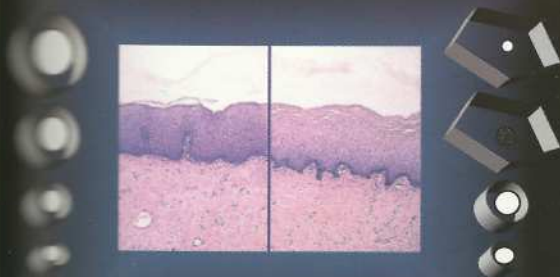
TYPOWY proces metaplazji



TYPOWY proces metaplazji



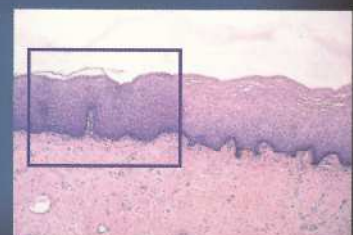
Ten nabłonek metaplastyczny jest wielowarstwowy ale **jeszcze nie** zróżnicowany

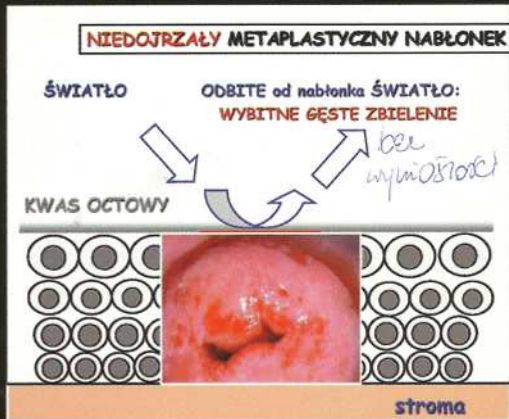


zróżnicowany nabł.

originalny **zróżnicowany** nabł.

NIEDOJRZAŁY METAPLASTYCZNY NABŁONEK





Zrozumienie metaplazji
płaskonabłonkowej
jest kluczem do
poznania onkogenezy
w obrębie szyjki macicy

Dziękuję:

Prof. Albert Singer FRCOG – za pomoc w przygotowaniu teoretycznym
Prof. Giovanni Miniello – za zdjęcia z mikroskopu KF i pomoc w prezentacji
Dr. Daron G. Ferris MD- za diagramy
Dr. Grzegorzowi Dyduchowi- za obrazy histologiczne
Dr. Wojciechowi Kolawie- za obrazy kolposkopowe

Obrazy kolposkopowe LSIL

Dz.2

Robert Jach

robert.jach@uj.krakow.pl



INTERNATIONAL FEDERATION FOR
CERVICAL PATHOLOGY AND COLPOSCOPY

- I. Prawidłowe obrazy kolposkopowe
Pierwotny nabłonek w płaski
Nabłonek walcowaty
Strefa Transformacji- TZ
- II. Nieprawidłowe obrazy kolposkopowe
Płaskie zbielenia nabłonka po kw. oct.
Gęste zbielenia nabłonka po kw. oct. *
Delikatna mozaika
Gruba mozaika*
Delikatne punkcikowanie
Grube punkcikowanie*
Częściowo dodatnia próba jodowa
Obszar jodonegatywny*
Naczynia atypowe*
- III. Obrazy kolposkopowe sugerujące raka
inwazyjnego
- IV. Kolposkopia niesatysfakcjonująca
niewidoczna granica między nabłonkiem
płaskim i gruczkowym
ciężkie zapalenie, ciężka atrofia, uraz
niewidoczna szyjka
- V. Różne obrazy kolposkopowe
Brodawczaki
Keratoza
Nadżerka
Zapalenie
Atrofia
Zmiany doczesnowe
Polipy

*Major changes

P. Walker, MD, S. Denko, MD, S. De Rao, MD, R. Barakat, MD, M. Campbell, MD, F. Grass, MD, C. Janda, MD, and M. Ray, MD.
From the Nomenclature Committee of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy
11 World Congress in Barcelona, June 2-13, 2002

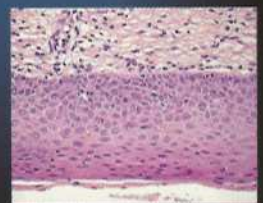
Nieprawidłowe obrazy kolposkopowe

- Płaskie zbielenia nabłonka po kw. oct.
- Gęste zbielenia nabłonka po kw. oct. *
- Delikatna mozaika
- Gruba mozaika*
- Delikatne punkcikowanie
- Grube punkcikowanie*
- Częściowo dodatnia próba jodowa
- Obszar jodonegatywny*
- Naczynia atypowe*

*Major changes

Cechy kolposkopowe sugerujące zmiany o niskim stopniu zaawansowania LG (minor changes)

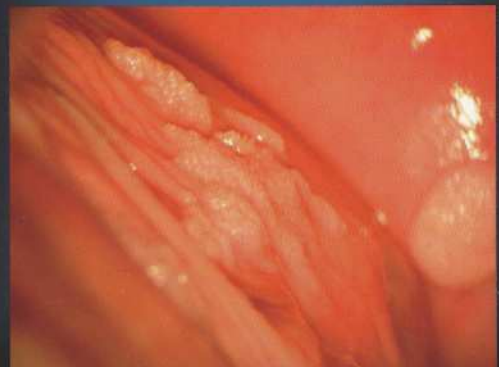
- A) gładka powierzchnia o nieregularnych (geograficznych) granicach zewnętrznych
- B) nieznaczne zbielenie po kwasie octowym, pojawiające się powoli i szybko znikające
- C) łagodne, często cętkowane obszary częściowo jodopoztywne
- D) delikatne punkcikowanie i delikatna, regularna mozaika



Delikatna mozaika i punkcikowanie o nieostrych granicach. Obraz
typowy dla subklinicznego zakażenia HPV (SPI).



Brodawczaki w obrębie bocznej ściany pochwy, w głębi widoczny
typowy brodawczak tarczy części pochwowej.



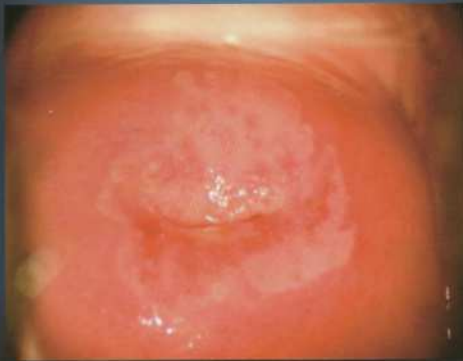
Obraz mozaiki i wtórnego zmniejszenia przejrzystości o
ostrzych granicach (infekcja HPV i CIN2)



Obraz kolposkopowy przed próbą z kwasem
octowym,



Ten sam obraz po próbie z kwasem octowym widoczne wtórne zmniejszenie przejrzystości (histologicznie- CIN2)



Obraz kolposkopowy przed próbą z płynem Lugole



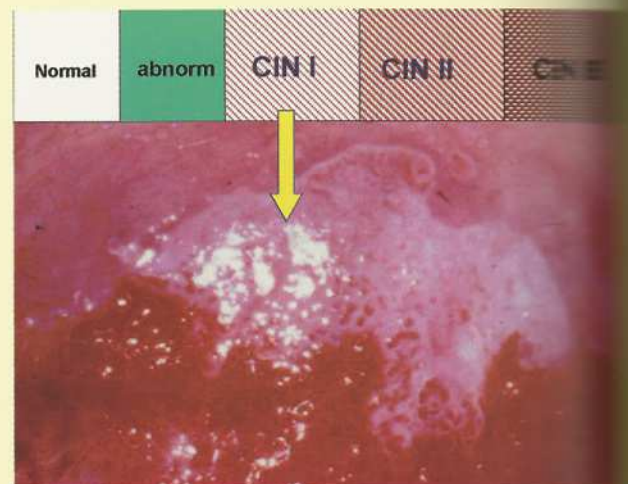
Ten sam obraz po próbie Schillera. Obszar wokół ujścia zewnętrznego nie wybarwił się płynem Lugola- próba Schillera dodatnia.



Obraz kolposkopowy po próbie z kwasem octowym: wtórne zmniejszenie przejrzystości i punkcikowanie (infekcja HPV i CIN2)



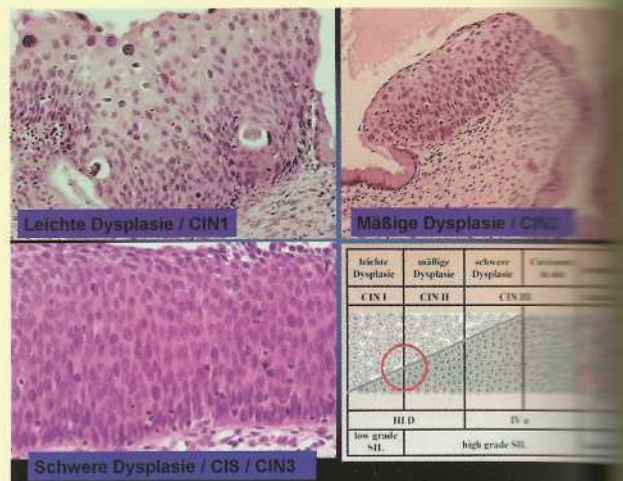
Obraz kolposkopowy po próbie z kwasem octowym: wtórne zmniejszenie przejrzystości o dość ostrych granicach (infekcja HPV i CIN2).



Colposcopy is not able to differentiate metaplastic changes and low-grade lesions (CIN1)!
But this distinction is not necessary, because there is the same management:
Control!





Jürgen Heinrich 2009



abnorm	CIN I	CIN II	CIN III
<p>Low-grade (minor-change) findings Colposcopic features suggestive of low-grade disease (maximum CIN I):</p> <ul style="list-style-type: none"> Acetowhite change with an abrupt outer border Coarse punctation Irregular mosaic Dense acetowhite change in columnar epithelium may indicate GIL Irregular surface, erosion, ulceration Atypical vessels, vascularity 	<p>High-grade colposcopic findings Colposcopic features suggestive of abnormal major-change and invasive cancer (CIN2+):</p> <ul style="list-style-type: none"> A generally smooth surface with a sharp outer border Dense acetowhite change that appears early and is slow to resolve Iodine negativity, a yellow appearance in a previous densely white epithelium Coarse keratosis, coarse punctation, irregular mosaic Dense acetowhite change in columnar epithelium may indicate GIL Irregular surface, erosion, ulceration Atypical vessels, vascularity 		

Colposcopy examination It is important to differentiate low-grade and high-grade lesions. Including CIN I the findings are controlled. Lesions suggestive of high-grade (CIN2+) need a biopsy. (J. Holmash, 2009)

Aceto-whiteness

LG-SIL
HG-SIL

Vascular Changes (Mosaic, punctation, atypical vessels)

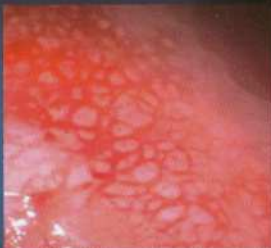
LG-SIL = No marked vascular irregularities

- Fine punctation or fine mosaic
- Uniform fine caliber
- Narrow inter-capillary distance

HG-SIL = Increased vascularization

- Coarse punctation or mosaic
- Individual dilated vessels
- Wide intercapillary distance



Mosaic

LG-SIL
HG-SIL

Umbilicated mosaic: mosaic with a umbilication in the center of it is almost pathognomonic for a high-grade lesion

Punctuation





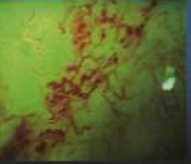

LG-SIL
HG-SIL

Inter-capillary distance: The size of the mosaic or the distance between punctuation, increases with increasing grade of the lesion

Naczynia patologiczne





Jodonegatywność

- = Partial iodine-negative (or mild positive) epithelium. Irregular.
- = Dense and homogeneous iodine-negative epithelium.

Iodine Negativity




LG-SIL
HG-SIL

Borders of the lesion

LGSIL = Feathery indistinct or finely scalloped edges

HGSIL = Sharp straight edges

Borders of the lesion



LG-SIL



HG-SIL

Surface

LGSIL = Flat, regular surface

HGSIL = Coarse, irregular surface

Surface



LG-SIL



HG-SIL

Internal margin

LGSIL = The outer lesion is generally a low grade lesion
(Generally in a ectopy scenario)

HGSIL = The inner lesion is generally a high grade lesion
(Generally not associated to ectopy))

Internal margin



LG-SIL



HG-SIL

Obrazy kolposkopowe raka inwazyjnego

Dr hab.med. Kazimierz Pityński
Klinika Ginekologii i Onkologii UJCM

- Kolposkopowe prognozowanie rozpoznania histologicznego opiera się na ocenie:
 - występowania i charakteru naczyń
 - konfiguracji powierzchni zmiany
 - koloru i ich odcieni
 - sposobu ograniczenia zmiany od otoczenia przed i po próbie z kwasem octowym i próbie Schillera

Ocena kolposkopowa

- Rozległość zmiany
- Wyznaczenie najbardziej nieprawidłowych miejsc w obrębie zmiany
- Identyfikacja miejsc podejrzanych o inwazję

Ocena kolposkopowa

- Wskazówki umożliwiające rozpoznanie raka
 - wiek pacjentki
 - wynik badania cytologicznego
 - wymiar i pole powierzchni zmiany
 - wnikanie zmiany do kanału szyjki
 - kontur powierzchni
 - obecność nieprawidłowych naczyń
 - nawrót /utrzymywanie się po leczeniu

Ocena kolposkopowa

- Wiek
 - rak szyjki rzadko przed 25 r.ż
 - wzrost występowania CIN3 : 28-32 lata
- Wynik cytologiczny
 - im większe nieprawidłowości tym większe prawdopodobieństwo raka
 - w zmianach gruczolowych wynik rozmazu może być prawidłowy

Ocena kolposkopowa

- Wymiar i pole powierzchni
 - CIN3 długość od 2-22 mm (średnio 6-10 mm) długość powyżej 10 mm, szczególnie z zajęciem kanału – zawsze podejrzane o raka
 - Pole powierzchni > 40 mm²- podejrzenie o raka
- Kontur powierzchni: nieregularność, grudkowatość, ubytki, ogniska nekrozy

Ocena kolposkopowa

- Kolor
 - niejednorodność koloru
 - żółtawy ,szary- nekroza
 - biały- rogowacenie
 - czerwony – obecność nieprawidłowych naczyń

Podział naczyń wg Baliga BS

- Niepodejrzane- regularny przebieg i rozgałęzienia, typowe odstępki międzynaczyniowe, rozproszone w obrębie zmiany delikatna mozaika i punkcikowanie- małe odstępki międzynaczyniowe, leżą w poziomie zmiany
- Podejrzane- występowanie w miejscach o wyraźnych ograniczeniach gruba mozaika i punkcikowanie- szerokie nieregularne odstępki międzynaczyniowe, nie leżą w poziomie zmiany Czasem naczynia podejrzane występują w stanie zapalnym i procesach reparacyjnych na szyjce(biegną równolegle, są szersze i nagle zmieniają kaliber

Charakterystyka naczyń atypowych

- Nieregularny i przypadkowy rozkład
- Duże różnice w kalibrze
- Nagłe zmiany kalibru
- Nagłe zmiany w kierunku przebiegu, często pod ostrym kątem
- Odstępy międzynacyniowe są większe i zróżnicowane
- 1990 – naczynia atypowe włączono do terminologii kolposkopowej jako osobną jednostkę
- Jednym z najwcześniejszych oznak inwazji są podłużne nieregularne naczynia wydzielające się z grubej mozaiki

K. Pityński

Charakterystyka kolposkopowa przedklinicznego inwazyjnego raka szyjki macicy

- Atypowe naczynia są niejednolite co do kształtu, kalibru, przebiegu i rozkładu
- Wzrost odległości pomiędzy naczyniami w stosunku do prawidłowego nabłonka

K. Pityński

Charakterystyka kolposkopowa przedklinicznego inwazyjnego raka szyjki macicy

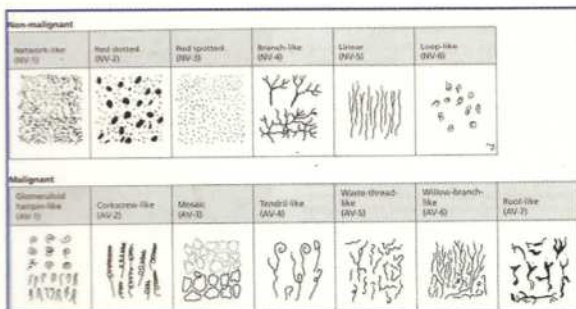
- Charakterystyczny dla naczyń atypowych jest brak stopniowego zmniejszania się kalibru naczyń (tapetum) tak jak to dzieje się w typowych naczyniach powierzchniowych
- Rozrastający się nabłonek nowotworowy wywiera poziomy ucisk na naczynia, powodując całkowicie nieregularny i przypadkowy ich rozkład, duże różnice w ich kalibrze, nagłe kątowe zmiany ich przebiegu oraz powstawanie dziwacznych rozgałęzień

K. Pityński

mikroinwazja

- Zniszczenie wzoru naczyniowego :
naczynia korkociągowe,
naczynia wiciowate
naczynia makaronowate
naczynia kijankowate

Naczynia w kolposkopii



Prof. Dr. Wouter VUČE

NACZYNIA PATOLOGICZNE

- W nomenklaturze polskiej wyróżnia się 2 grupy naczyń patologicznych*
 - I stopnia: stanowią szczyt możliwości adaptacyjnych końcowego łozyska naczyniowego w trakcie postępującego procesu karcinogenezy
 - twistujące, kleksowate, szpilki do włosów
 - II stopnia: są to naczynia nowo utworzone w wyniku procesu neoangiogenezy indukowanego przez inwazyjny raka
 - wydłużone włosniczki (włosniczki olbrzymie), naczynia węzłowate, rurki endotelialne

*Madej, Kolposkopia 1982

Microcarcinoma

- Kolposkopowe cechy wskazujące na mikroinwazję występują również w CIS
- Paraskevardis i wsp. tylko w 50 % przypadków był w stanie podejrzewać mikroinwazję
- Sugimori i wsp. porównali 89 pacjentek z microcarcinoma z 169 kobietami z CIS i dysplazją dużego stopnia i na tej podstawie wyznaczyli cechy mocno sugerujące wystąpienie inwazji: nieregularna mozaika z nierównym profilem powierzchni, punkcikowanie brodawkowate, naczynia atypowe

Microcarcinoma

- Choo i wsp. zauważyli atypowe naczynia w 31 % przypadków wstępnej inwazji
- Benedet i wsp. u 113 kobiet nie stwierdzili w żadnym przypadku charakterystycznych naczyń atypowych
- Atypowe naczynia występują powszechnie w klinicznym raku szyjki macicy.
- Dokładność kolposkopii wynosi 42,5-93%

Kolposkopowe cechy raka gruczołowego

- Zmiana leży w obrębie nabłonka gruczołowego i nie łączy się z granicą m/nabłonkową
- Obecność dużych/szczelinowatych ujść
- Zmiany o brodawkowatej powierzchni
- Zmiany wykazujące pączkowanie nabłonka
- Pstrokate białe czerwone zabarwienie

Zmiany przypominające nowotwór

- Brodawczaki
- Zmiany popromienne
- Polipy szyjkowe i gruczołowe
- Zmiany doczesnowe
- mięśniaki

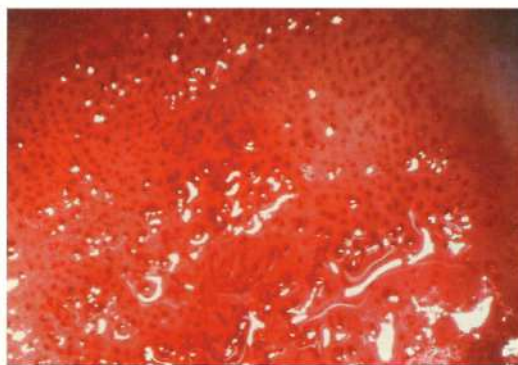


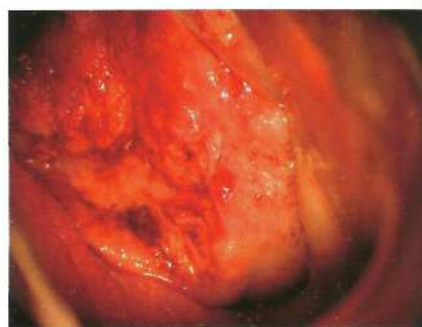
Microcarcinoma

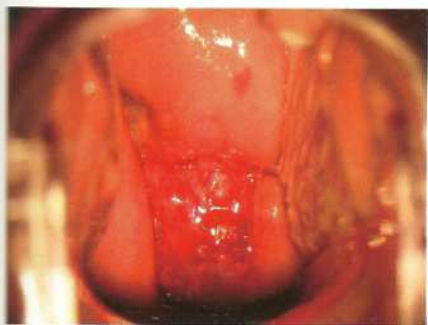
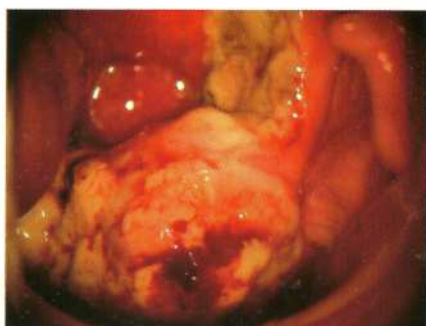
- Choo i wsp. zauważyli atypowe naczynia w 31 % przypadków wstępnej inwazji
- Benedet i wsp. u 113 kobiet nie stwierdzili w żadnym przypadku charakterystycznych naczyń atypowych
- Atypowe naczynia występują powszechnie w klinicznym raku szyjki macicy.
- Dokładność kolposkopii wynosi 42,5-93%

Kolposkopowe cechy raka gruczołowego

- Brak punkcikowania, mozaiki i naczyń korkociągowatych
- Naczynia :
wiciowate
bulwiaste
pojedyncze lub mnogie punktowe
poszerzone nitkowate







Znaczenie kolposkopii w diagnostyce zmian na sromie

Antoni Basta

Katedra Ginekologii i Położnictwa

Klinika Ginekologii, Onkologii

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

- Owłosiona skóra pokrywająca większą część obszaru sromu uniemożliwia obserwację w obrazie kolposkopowym podnabłonkowego łożyska naczyniowego a także znacznie utrudnia ocenę architektury powierzchni nabłonka.
- Stąd wielu klinicystów uważa, że kolposkopia w diagnostyce zmian na sromie ma ograniczone znaczenie.

- Ocena kolposkopowa szyjki macicy jest powszechnie akceptowana, szczególnie w zmianach przednowotworowych i wczesnych postaciach raka.
- W tych stanach kolposkopia pozwala na wybranie najbardziej podejrzanego miejsca do wycinka celowanego.

- Zgadając się z tymi zastrzeżeniami **nałczy** stwierdzić, że ocena kolposkopowa **sromu** ułatwia wykrywanie i diagnozowanie szeregu zmian zlokalizowanych w **obrębie** sromu tj: zapalnych, proliferujących (brodawczaki, kłykciny), VIN, wczesne postacie raka sromu, melanoma oraz **innych** jak syringioma.

Zmiany grzybicze sromu



Zmiany grzybicze sromu



Infekcja HSV



Infekcja HSV



Infekcja HSV



Condylomata



Condylomata



Condylomata



Atopowe zapalenie skóry, eczema



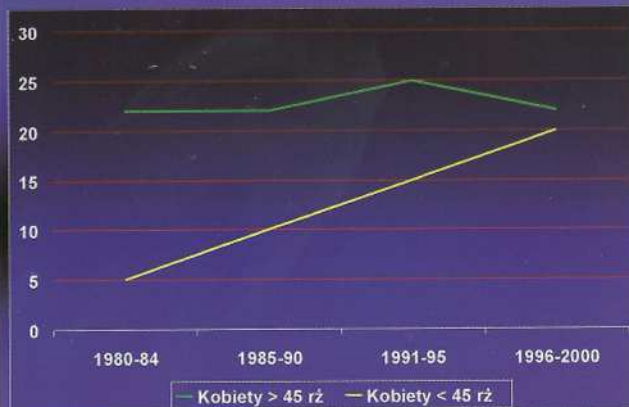
Łuszczyca



Drobne naczyniaki na sromie

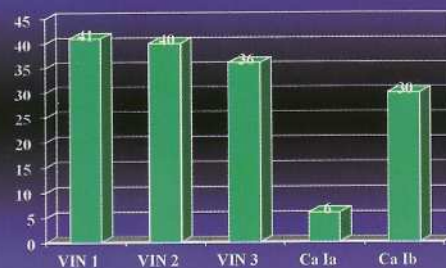


W ostatnich latach ukazało się wiele publikacji na temat wzrostu częstości występowania VIN (*Vulvar Intraepithelial Neoplasia*) oraz inwazyjnego raka płaskonabłonkowego sromu szczególnie u młodych kobiet w wieku reprodukcyjnym.



Występowanie VIN u kobiet poniżej i powyżej 45 rż. (N=153)

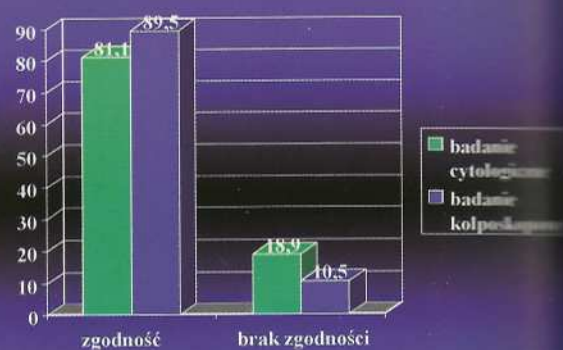
Materiał kliniczny



Materiał kliniczny obejmował 153 kobiety w wieku od 23 do 77 lat

Częstość występowania obrazów kolposkopowych VIN i raka inwazyjnego w stopniu I u 153 kobiet

	Obraz kolposkopowy	n	%
VIN 1-2	Pierwotne i wtórne zmniejszenia przejrzystości nabłonka	49	32
	Punkcikowanie i poletkowanie zlokalizowane głównie w przedsionku pochwy i na wargach sromowych mn.	10	6,5
	Wzrost brodawczakowaty oraz wstępny wzrost brodawczakowaty z wt. zmn. przejrzystości nabłonka	18	11,8
VIN 3	Grube pokłady leukoplakii	27	17,6
	Zmiany brodawczakowate z wybitnym wtórnym zmniejszeniem przejrzystości nabłonka	21	13,7
	Żółtawo-sine guzki bowenoidalne	7	4,6
Ca inv.	Wstępny wzrost egzo- lub endofityczny w części z atypowymi naczyniami, dodatnia próba Collinsa	21	13,7

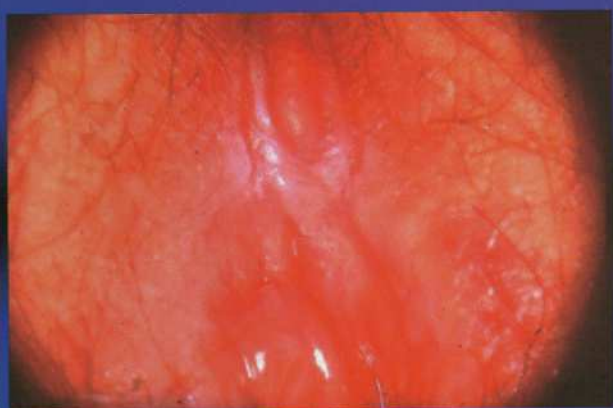


Zgodność pomiędzy badaniem kolposkopowym, cytologicznym i histopatologicznym.

VIN1



VIN1





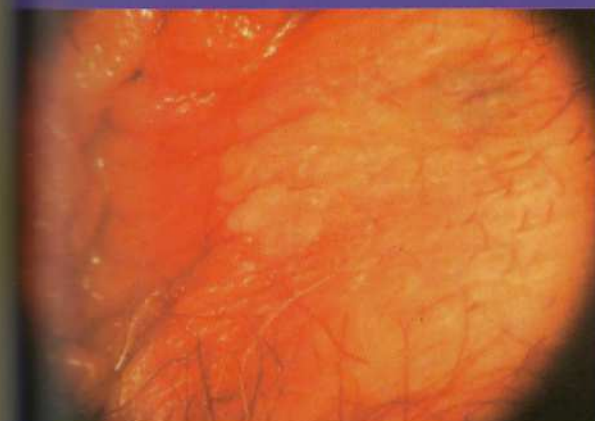
Zmiany brodawczakowate, VIN3



Choroba Bowena



Zmiany brodawczakowate, choroba Bowena

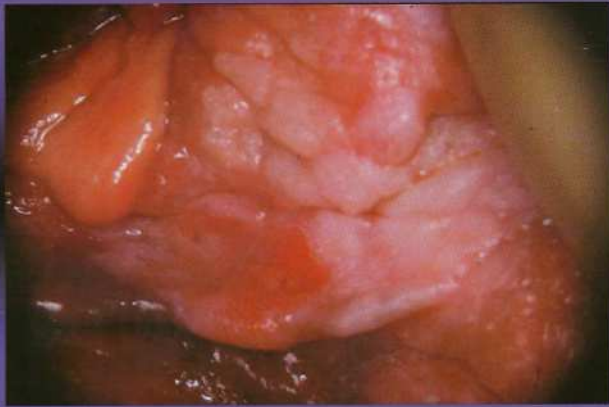


Rak w stopniu IA

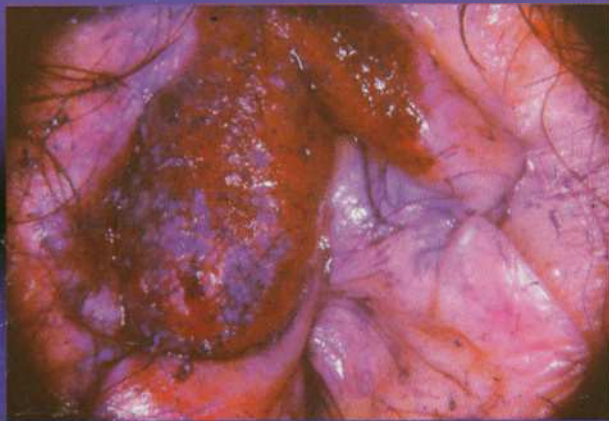


Rak inwazyjny





Rak inwazyjny



Współistnienie VIN, VAIN i CIN

Wiek kobiet (przedziały w latach)	Rodzaj zmian w obrębie sromu	N	Współistnienie CIN lub raka inwazyjnego szyjki macicy	Współistnienie VAIN	Obecność infekcji HPV
22-45	VIN	13	12	4	11
	Rak inwazyjny	3	3	1	3
	VIN + rak inwazyjny	16	15	5	14
46-67	VIN	3	3	2	3
	Rak inwazyjny	3	3	0	2
	VIN + rak inwazyjny	6	6	2	5
Razem	VIN + rak inwazyjny	22	21	7	19*

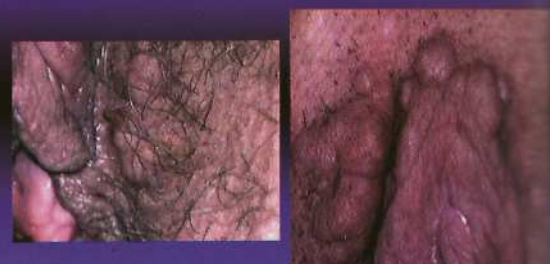
Zmiany dystroficzne



Zmiany dystroficzne



Syringioma



Kolposkopia, często nazywana wulwoskopią, jest bezpieczną, nieinwazyjną i tanią techniką umożliwiającą wykrycie i lokalizację nietypowego nabłonka.

Pomimo ograniczeń technicznych, wulwoskopia pozwala na bardziej precyzyjną diagnostykę obszarów onkologicznie podejrzanych, oraz innych zmian w obrębie sromu.

Kolposkopia jest szczególnie ważna u młodych kobiet, u których rak inwazyjny i VIN często mają charakter wieloogniskowy. Ponadto w wielu przypadkach zmiany w obrębie sromu współistnieją z VAIN i/lub rakiem inwazyjnym pochwy oraz CIN i/lub rakiem inwazyjnym szyjki macicy.

- Kolposkopia winna być integralną częścią a nawet „pierwszym krokiem” każdego badania ginekologicznego.
- Przedstawione obserwacje wskazują, że kolposkopia spełnia istotną rolę w kwalifikacji przedterapeutycznej zmian przednowotworowych i wczesnonowotworowych w obrębie sromu oraz umożliwia wybór właściwej metody leczenia.

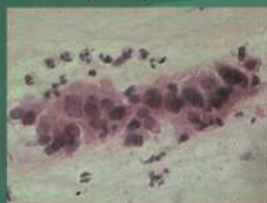
Kolposkopia w diagnostyce zmian szyjki macicy Możliwości i ograniczenia.

Prof. dr hab. med. Antoni Basta,
Katedra Ginekologii i Położnictwa
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie



Kolposkopia i cytologia
to dwie równoległe
metody diagnostyki w
wykrywaniu zmian
przednowotworowych i
wczesnoinwazyjnych
postaci raka szyjki,
sromu i pochwy.

Pomimo, iż znaczenie kolposkopii w diagnostyce
śródnaślukowej neoplazji i wczesnych postaci
inwazyjnego raka szyjki macicy jest niezaprzeczalne,
to nadal jednak metoda ta w krajach Europy
Wschodniej jest mniej popularna niż cytologia.



INTERNATIONAL FEDERATION FOR
CERVICAL PATHOLOGY AND COLPOSCOPY

- I. Diagnostyka zmian kolposkopijnych
 - 1. Normalny nabłonek wielowarstwowy płaski
 - 2. Nabłonek wielowarstwowy
 - 3. Strefa Transformacji (TZ)
- II. Nieprawidłowe zmiany kolposkopijne
 - 1. Plazma atroficzna nabłonna po km. wst.
 - 2. Strefa atroficzna nabłonna po km. wst.
 - 3. Dysplazja nowotw.
 - 4. "Czerwone punkciki"
 - 5. Działanie postkolimanie
 - 6. Czerwone punkciki
 - 7. Zmiany dodatkowe: proliferacja
 - 8. "Czerwone punkciki"
 - 9. "Czerwone punkciki"
- III. Zmiany kolposkopijne wczesnoinwazyjne
 - 1. Zmiany kolposkopijne wczesnoinwazyjne
 - 2. Zmiany kolposkopijne wczesnoinwazyjne
 - 3. Zmiany kolposkopijne wczesnoinwazyjne
 - 4. Zmiany kolposkopijne wczesnoinwazyjne
 - 5. Zmiany kolposkopijne wczesnoinwazyjne
 - 6. Zmiany kolposkopijne wczesnoinwazyjne
 - 7. Zmiany kolposkopijne wczesnoinwazyjne
 - 8. Zmiany kolposkopijne wczesnoinwazyjne
 - 9. Zmiany kolposkopijne wczesnoinwazyjne
 - 10. Zmiany kolposkopijne wczesnoinwazyjne

P. Walker, MD, B. Devore, MD, G. De Palo, MD, R. Barrios, MD, M. Cengiz, MD, F. Ghani, MD, G. Jank, MD, with thanks
from the Nomenclature Committee of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy
11 World Congress in Barcelona, June 9-13, 2002

Istnieją dwa modele oceny kolposkopowej:

- I. Kolposkopia jako część rutynowego badania ginekologicznego, stanowi pierwszy etap badania nabłonka szyjki macicy.

W przypadkach typowego nabłonka wielowarstwowego płaskiego, ekscypii gniczowej, nabłonka atroficznego, typowej strefy regeneracji i ukończonej strefy regeneracji (~40% wszystkich przypadków) zgodność badania kolposkopowego z wynikami badania histologicznego wynosi od 93,8% (typowa strefa regeneracji) do 100% (typowy nabłonek płaski)

W tych przypadkach możemy zrezygnować z wykonywania badania cytologicznego.



Plazma atroficzna nabłonna po km. wst.

Strefa atroficzna nabłonna po km. wst.

Strefa atroficzna nabłonna po km. wst.

Strefa atroficzna nabłonna po km. wst.

Strefa atroficzna nabłonna po km. wst.

Strefa atroficzna nabłonna po km. wst.

Strefa atroficzna nabłonna po km. wst.

Strefa atroficzna nabłonna po km. wst.

Strefa atroficzna nabłonna po km. wst.

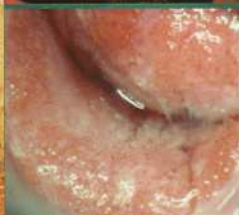
Strefa atroficzna nabłonna po km. wst.

B. Nabłonek walcowaty

Walcowaty nabłonek jest charakterystyczny dla błony śluzowej pochwy i kanału szyjki macicy. W tym rodzaju nabłonek jest jednoczynnikowy i składa się z jednej warstwy komórek.

Walcowaty nabłonek jest jednoczynnikowy i składa się z jednej warstwy komórek. W tym rodzaju nabłonek jest jednoczynnikowy i składa się z jednej warstwy komórek.

Walcowaty nabłonek jest jednoczynnikowy i składa się z jednej warstwy komórek. W tym rodzaju nabłonek jest jednoczynnikowy i składa się z jednej warstwy komórek.



C. Strefa transformacji The transformation zone (TZ)

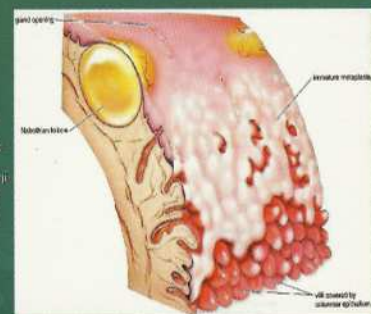
Strefa transformacji (TZ) jest obszarem pomiędzy pierwotnym nabłonkiem w płaskim a nabłonkiem gruczołowym, w którym istnieje duże ryzyko wystąpienia różnorodnych zmian nowotworowych.

W tej strefie możemy dostrzec różnorodność zmian, które mogą być spowodowane przez infekcję HPV, co prowadzi do powstania nowotworów.

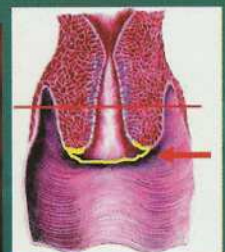
W tym miejscu możemy dostrzec różnorodność zmian, które mogą być spowodowane przez infekcję HPV, co prowadzi do powstania nowotworów.

Wynikami są trzy typy strefy TZ:

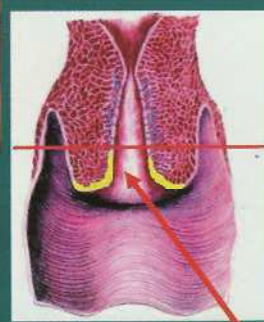
- TZ1
- TZ2
- TZ3



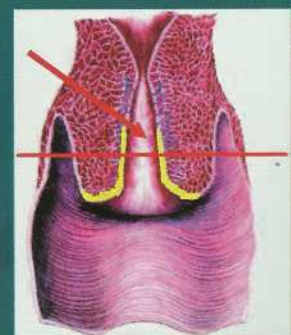
TZ1 - jest zlokalizowana na ectocervix i całkowicie widoczna (może być rozległa lub mała)

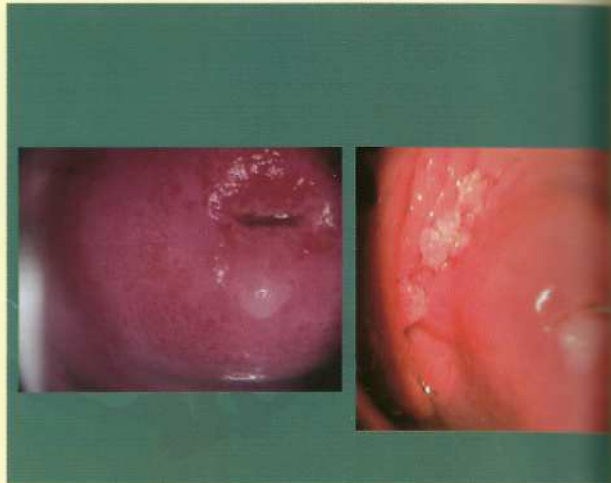
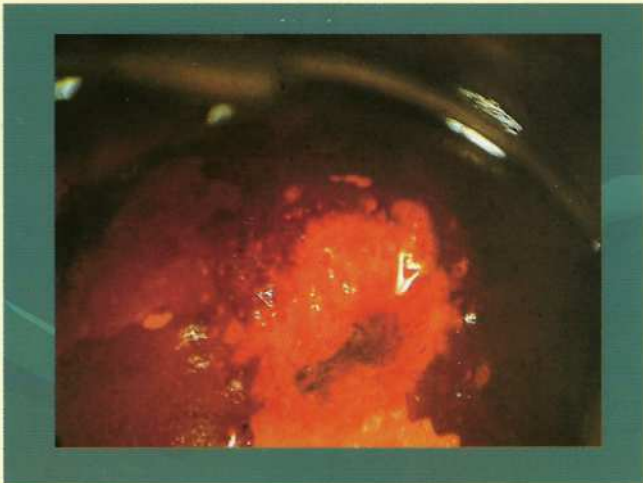
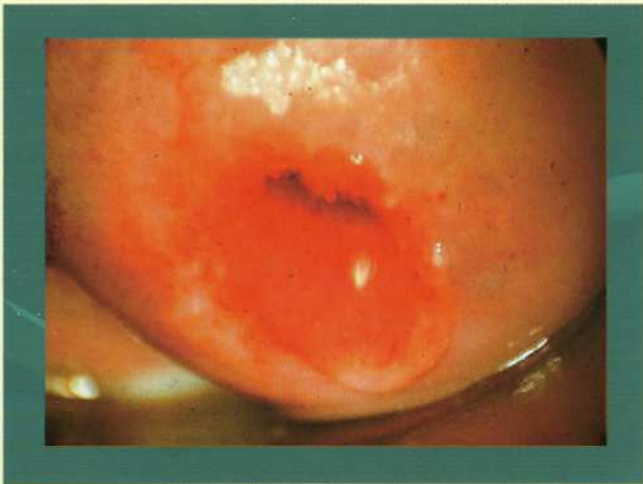
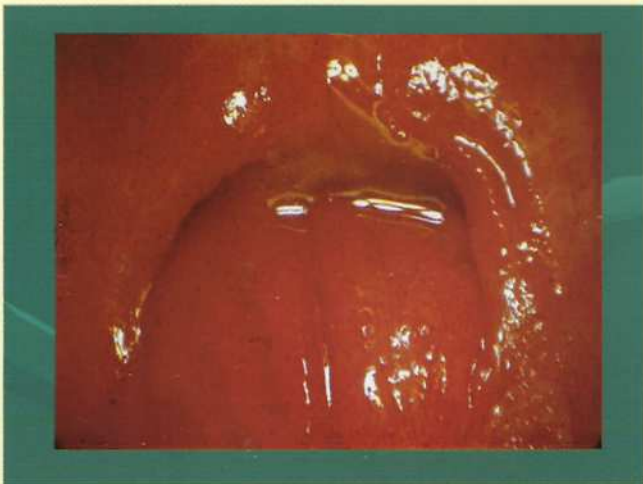
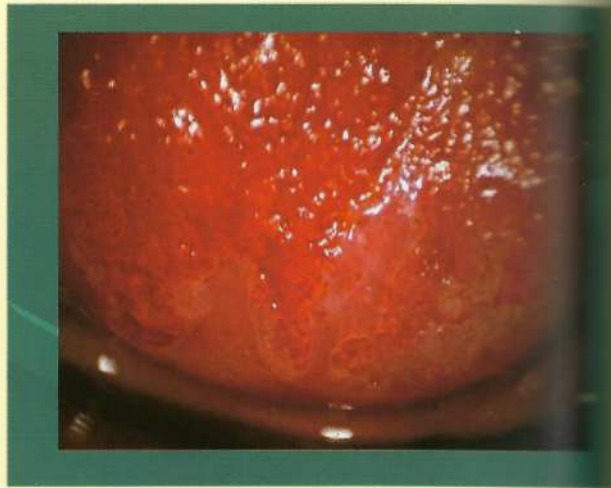
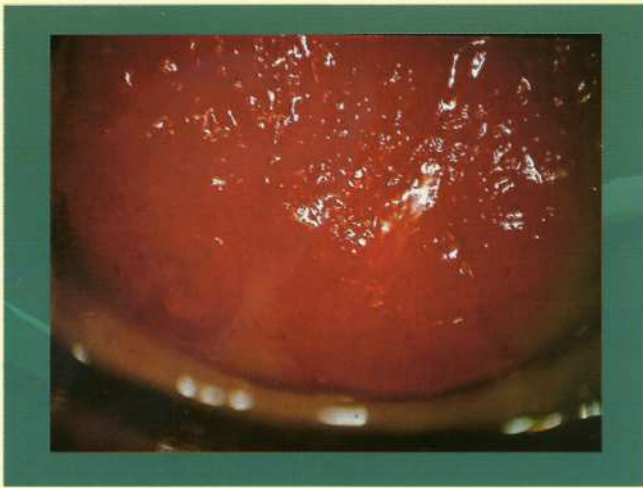


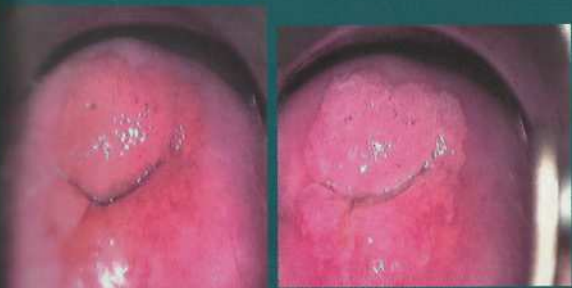
TZ2 - ma częściową komponentę endocerykalną, jest całkowicie widoczna (może być rozległa lub mała)



TZ3 - ma komponentę endocerykalną, nie jest całkowicie widoczna, może mieć komponentę ectocerykalną, która może być rozległa lub mała.







2. Drugą grupę obrazów kolposkopowych stanowią przypadki podejrzane o HGSIL i wczesnego raka inwazyjnego – wg klasyfikacji IFCPC (2-3%)

W takich przypadkach należy wykonać natychmiastową biopsję.

Wzrost kolposkopowe sugerujące
nowotwór o dużym stopniu zaawansowania
(**major change**)

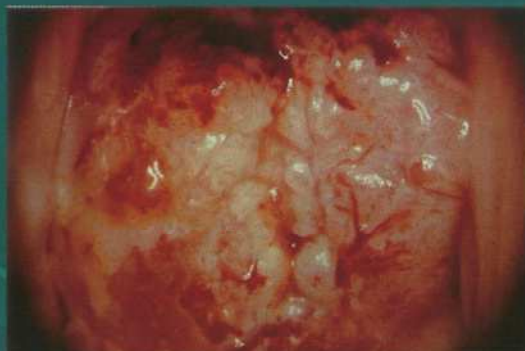
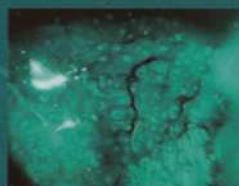
- A) powiększenie glebokości poszerzenia kanału szyjki
- B) nieprawidłowe zbarwienie po próbie z kwasem octowym, które postępuje w kierunku strukturalnym, blizny, mogą być widoczne
- C) podłoża przerzutowe, które nie odpowiadają obrazowi, który był wcześniej widoczny, zmiany po próbie z kwasem octowym
- D) głębokie punktowate i szorstkie, niejednolite zmiany, które nie odpowiadają leucoplakii
- E) intensywna chłustość po próbie z kwasem octowym, w której widoczne są wielokształtne, niejednorodne zmiany



Zmiany inwazyjne

III. CECHY KOLPOSKOPE W SUGERUJĄCE INWAZYJNEGO RAKA

- A) nieregulanna powierzchnia, nadżerka lub owrzodzenie
- B) intensywne zbledzenie po łowacie octowym
- C) szerokie nieregularne punkciskowanie i mezoalka
- D) atypowe naczynia

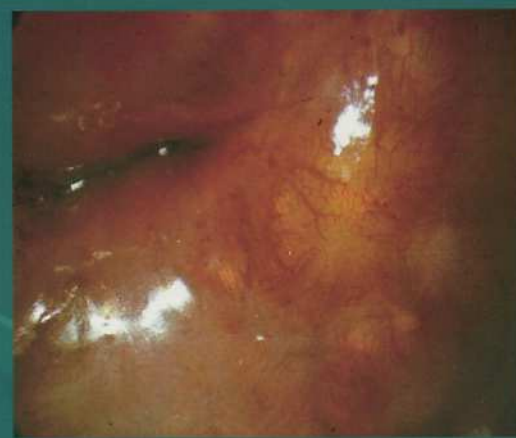




W pozostałym odsetku przypadków (57%) kiedy strefa transformacji nie jest w całości widoczna, podejrzewa się LSIL lub obserwuje się zmiany proliferacyjne należy wykonać uzupełniające badanie cytologiczne.

Ten model postępowania pozwala oszczędzić czas, jest mniej kosztowny i pozwala uzyskać pełniejszą informację na temat pacjentki.

Kolposkopia niesatysfakcjonująca





W większości ośrodków klinicznych w Polsce podobnie jak w pozostałych krajach Europy Środkowej i Wschodniej rola kolposkopii ogranicza się do

- 2 weryfikacji nieprawidłowych obrazów cytologicznych i do określenia miejsca pobrania wycinków celowanych.

Właściwa ocena kolposkopowa obejmuje:

1. ocenę ogólną nabłonka i śluzu.
2. ocenę architektury nabłonka i łozyska naczyniowego (po przemyciu solą fizjologiczną)
3. ocenę naczyniową przy użyciu kolorowych filtrów
4. ocenę nabłonka po 3-5% kwasie octowym
5. weryfikacja nieprawidłowych naczyń przy pomocy amin presyjnych (oktapresyna, vasopresyna)
6. test Schillera (z zastosowaniem jodiny - w przypadku doświadczonych kolposkopistów)

W przypadkach podejrzenia lokalizacji zmiany w obrębie kanału szyjki macicy należy wykonać mikrokolposcewrikoskopię.

W przypadkach podejrzanych o zmiany nabłonka gruczolowego - dodatkowo histeroskopię.

KOLPOSKOPIA

jest badaniem niezbędnym we wszystkich przypadkach kwalifikacji do leczenia chirurgicznego.



Kiedy wykonać biopsję?

Kolposkopowe obrazy sugerujące zmiany dużego stopnia.

Zmiany z inwazją kanału szyjki – należy wykonać biopsję i wyłuszczenie.

Kolposkopowe obrazy sugerujące zmiany małego stopnia, ale w rozmazie cytologicznym dyskarioza dużego stopnia.

Można zastosować LEEP jako metodę postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w miejscu biopsji.

Jakie postępowanie jeśli w kolposkopii i cytologii stwierdza się zmiany małego stopnia?

Kontrolne badania cytologiczno-kolposkopowe w ciągu 1-2 lat.

Kriodestrukcja

LEEP

Warunki niezbędne do wykonania kriodestrukcji.

Zmiana musi być w całości widoczna w kolposkopii

Zmiana nie może dochodzić do kanału szyjki

Brak cech inwazji w biopsji celowanej i CIN w materiale z wyłuszczenia kanału szyjki

Współpracująca pacjentka zgłaszająca się na wizyty kontrolne.

Kiedy podejrzewamy inwazję kolposkopista powinien:

1. dokładnie zlokalizować zmianę
2. zmierzyć średnicę zmiany (w kolposkopii średnica zmiany jest większa niż w histologii ponieważ obszar z inwazją jest otoczony przez nieprawidłowości mniejszego stopnia)
3. zmierzyć głębokość inwazji w badaniu histologicznym.

Znając średnicę zmiany oraz jej głębokość można zakwalifikować pacjentkę do leczenia konserwatywnego (konizacja lub trachelektomia) w przypadku braku niekorzystnych cech kolposkopowo-histologicznych.



Niekorzystne cechy kolposkopowo-histologiczne:

Kolposkopowe:

- Rozlany charakter zmiany
- Naczynia patologiczne stopnia drugiego

Histologiczne:

- zajęcie przestrzeni naczyniowej
- typ nowotworów drobnokomórkowy

W przypadkach zmian o charakterze VIN lub raka sromu u młodych kobiet wymagane jest wykonanie kolposkopowej oceny szyjki i pochwy (8-16% współistnienie zmian sromu i szyjki/pochwy)



Kolposkopia u kobiet ciężarnych wymaga dużego doświadczenia

Zmiany nabłonka występujące w ciąży sprawiają że badanie kolposkopowe nabłonka jest trudniejsze, natomiast obrzęk szyjki umożliwia ocenę kolposkopową dystalnej części kanału szyjki macicy.

Kolposkopia w ciąży

Umożliwia podjęcie decyzji czy wykonywać biopsję celowaną (podejrzanie inwazji) czy wykonywać kontrolę cytologiczno-kolposkopową (zmiany nieinwazyjne)

Umożliwia obserwację zmiany (patologiczne naczynia sugerujące progresję)

Głównym celem kolposkopii w ciąży jest wykluczenie inwazji i odroczenie biopsji/leczenia do okresu po porodzie (digital colposcopy – jest najlepszą metodą – umożliwia porównanie obrazów kolposkopowych w różnych tygodniach ciąży i w okresie poporodowym)

Kolposkopowa kontrola po leczeniu – cele:

1. Rozpoznanie rezydualnych i nawracających zmian w obrębie szyjki po konizacji lub trachelektomii
2. Rozpoznanie rezydualnych i nawracających zmian w obrębie mankietu pochwy po histerektomii
3. Rozpoznanie rezydualnych i nawracających zmian w obrębie sromu i pochwy



Zasadnicze znaczenie ma częste kolposkopowe/cytologiczne monitorowanie w przypadkach:

- kobiet z immunosupresją (HIV 40-50% CIN i zmian inwazyjnych)
- kobiety w trakcie immunosupresji (np. po leczeniu transplantacyjnym)

Kolposkopia w ASC i AGC

Dr n med. Inga Ludwin
Katedra Ginekologii i Położnictwa
Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego

System klasyfikacji

PAPANICOLAOU



BETHESDA



System Bethesda

Słabo zmiany w których nasilenie nieprawidłowości pod względem jakościowym lub ilościowym jest niewystarczające dla rozpoznania SIL (w przypadku nabłonka wielowarstwowego płaskiego) lub AIS (w przypadku nabłonka gruczołowego), przekracza natomiast te charakterystyczne dla zmian atypowych i reparacyjnych.

Zmiany te obejmują grupę nieprawidłowości o niejasnej i już z samej nazwy wynikającym niewiadomym znaczeniu i trudnej do określenia prognozy.

Wyniki populacyjnego programu profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy (rok 2008)

Liczba świadczeniobiorców z grupy diagnostycznej	Nieprawidłowe komórki nabłonka						
	OGÓŁEM	płaskiego					gruczołowego
		ASC-US	ASC-H	LSIL	HSIL	Podjęzienie raka płasko- nabłonkowego	(AGC) do dalszej diagnostyki w stadium pogłębiłym
83	19702 (100%)	9538 (48,41%)	1054 (5,35%)	5406 (27,44%)	2255 (11,46%)	241 (1,22%)	1208 (6,13%)

System Bethesda

Uwzględniając aktualny stan wiedzy na temat karcynogenezy w obrębie szyjki macicy, udziału w tym procesie HPV oraz patofizjologii zmian nabłonka gruczołowego zaproponowano standaryzację systemu klasyfikacji rozmazów pochwowo-szyjkowych.

Wynikiem tego było wprowadzenie przez Narodowy Instytut Raka systemu Bethesda (1988r).

System Bethesda

System ten wprowadził dwie nowe kategorie rozpoznania:

1. ASCUS

Atypowe komórki
płaskonabłonkowe
o nieokreślonym znaczeniu

2. AGUS

gruczołowe

System Bethesda

Kolejno w 1992 a ostatecznie w 2001 na podstawie wyników badań klinicznych oceniających znaczenie obecności tych nieprawidłowości w rozmazach pochwowo-szyjkowych wprowadzono zmiany w terminologii.

Obecnie po usunięciu terminu : „o nieokreślonym znaczeniu” w systemie Bethesda obowiązują 2 kategorie rozpoznania:

1. ASC (atypical squamous cells) → ok 5%
2. AGC (atypical glandular cells) → 0,13-0,8% (sr 0,3%)

Wyniki populacyjnego programu profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy (rok 2008)

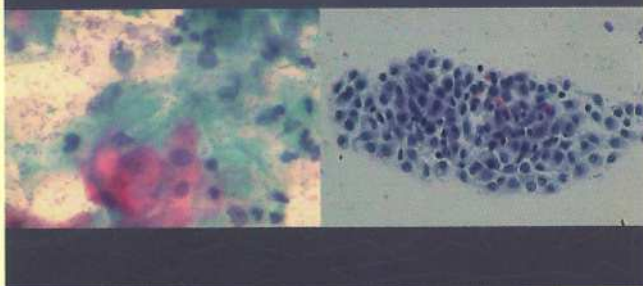
Pap smear result	Number	% of all results	% abnormal results
ASC-US	9032	1,17	48,36
ASC-H	1032	0,13	5,35
LSIL	5296	0,67	27,45
HSIL	2225	0,28	11,53
squamous carcinoma	237	0,03	1,23
AGC	1174	0,15	6,08
total	19296	2,43	100

Atypowe komórki płaskonabłonkowe najczęściej stwierdzana nieprawidłowość w rozmazach pochwowo-szyjkowych.

ASC:

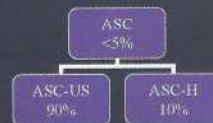
90% ASC-US

10% ASC-H



Atypical Squamous Cells

Zmiany cytologiczne sugerujące SIL, które pod względem jakości lub ilościowym są niewystarczające do postawienia ostatecznego rozpoznania.



ASC:

4,4% ASC-US

0,27-0,6% ASC-H

12% \geq CIN2

40% \geq CIN2

5% CIN3

24% CIN3

Sherman M. ACP 2001;116:386-394

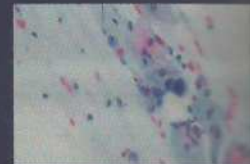
ASC-US

- powiększenie jądra komórkowego
- krotnie w stosunku do prawidłowej kom. pośredniej.
- niewielkiego stopnia wzrost N.C.
- niewielkiego stopnia hyperchromazja oraz nieregularność w rozkładzie chromatyny i kształcie jądra
- gęsta oranżochłonna cytoplazma



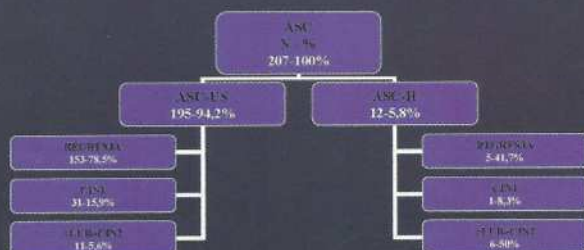
ASC-H

- występowanie komórek pojedynczo lub w małych skupiskach nieprzekraczających 10 komórek.
- wielkość tych komórek odpowiadająca wielkości komórek metaplastycznych a ich jądra do wielkości jądra komórki metaplastycznej.
- N.C. jest przybliżony do tego w komórkach o charakterze SIL.



ASC-US - strategia postępowania wg. ASCCP 2006

ASC-US standardy postępowania wg. ASCCP	
I. Powtórne badanie cytologiczne (za 4-6 miesięcy)	
Wynik prawidłowy	Zmiana \geq ASC
Powtórne badanie cytologiczne (za 4-6 miesięcy)	Kolposkopia*
Wynik prawidłowy	Zmiana \geq ASC
Powrót do rutynowego skriningu cytologicznego	Kolposkopia*
	*dalsze postępowanie uzależnione od wyniku badania



Ludwin I. „Występowanie i znaczenie kliniczne atypowych komórek nabłonkowych szyjki macicy” Rozprawa doktorska. 2006

ASC-US - strategia postępowania wg. ASCCP 2006

ASC-US standardy postępowania wg. ASCCP			
Wynik prawidłowy		CIN/Kah	
Wykonaj badanie wirusologiczne (HPV+)		Postępowanie wg obowiązujących standardów	
Wykonaj badanie wirusologiczne (HPV-)		Kontrolna cytologia za 12 miesięcy	
Kontrolna cytologia za 6-12 miesięcy lub badanie wirusologiczne za 12 miesięcy \geq ASC(+HPV) Wynik prawidłowy		Kontrolna cytologia za 12 miesięcy	
Kolposkopia	Powrót do rutynowego skriningu		

ASC-US - strategia postępowania wg. ASCCP 2006

ASC-US standardy postępowania wg. ASCCP	
III. Badanie wirusologiczne (podtypy wysokoonkogenne HPV)	
HPV(+)	HPV(-)
Kolposkopia	Kontrolna cytologia za 12 miesięcy

ASC-US - strategia postępowania wg. PTG 2009

- Badania cytologiczne w odstępach 6-miesięcznych LUB
- Test molekularny na obecność HPV wysokiego ryzyka
- 2x cytologia prawidłowa lub HPV negatywny = powrót do standardowych badań przesiewowych
- Nieprawidłowa cytologia lub HPV pozytywny = kolposkopia
- ujemna kolposkopia a pozytywny HPV – kolejny test HPV za rok lub cytologia 2x co 6 miesięcy

ASC-H - strategia postępowania wg. ASCCP 2006

ASC-H standardy postępowania wg ASCCP		
Wynik prawidłowy	Kolposkopia	Wynik nieprawidłowy
Skierowanie do ośrodka specjalistycznego w celu ponownej weryfikacji cytologicznej, kolposkopowej i histologicznej.		Badanie histologiczne. Postępowanie wg standardu dla danego typu nieprawidłowości (CIN)
Wynik: Utrzymanie	Zmianowy	
Kontrolne badanie cytologiczne co 6-12 miesięcy lub kontrolne badanie w kierunku zakażenia wysokoonkogennym HPV co 12 miesięcy	Zmiana rozpoznania. Postępowanie wg standardu dla danej nieprawidłowości	

Wytyczne ASCCP -2006

- U kobiet ciężarnych – j.w.
- U kobiet z immunosupresją – kolposkopia
- U kobiet po menopauzie:
 - 7 dniowa estrogenowa terapia p.v. – prawidłowa cytologia
 - Kolposkopia
 - HPV test (wysoko onkogenne)

ASC-H - strategia postępowania wg. PTG 2009

- Kolposkopia z biopsją celowaną i wyłuszczeniem kanału szyjki
- Diagnostyczno-terapeutyczne wycięcie zmiany na szyjce z biopsją kanału

ASC-H - strategia postępowania wg. PTG 2009

- Wynik histopatologiczny jest negatywny = cytologia co 6 miesięcy
- Negatywny wynik badania cytologicznego i kolposkopowego = powrót pacjentki do rutynowego badania przesiewowego.
- Kolposkopia niesatysfakcjonująca = Diagnostyczno-terapeutyczne wycięcie zmiany na szyjce z biopsją kanału

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w przypadku nieprawidłowych wyników badań cytologicznych

Result	Repeated cytology	HPV test	Kolposcopy (with cervix and cervical canal biopsy)	Diagnostic-therapeutic conization
ASC-US	YES	YES	NO	NO
LSIL	YES	YES	YES	NO
HSIL, ASC-H	NO	NO	YES	YES
AGC	NO	YES	YES	NO
Cancer suspicion	NO	NO	YES	YES

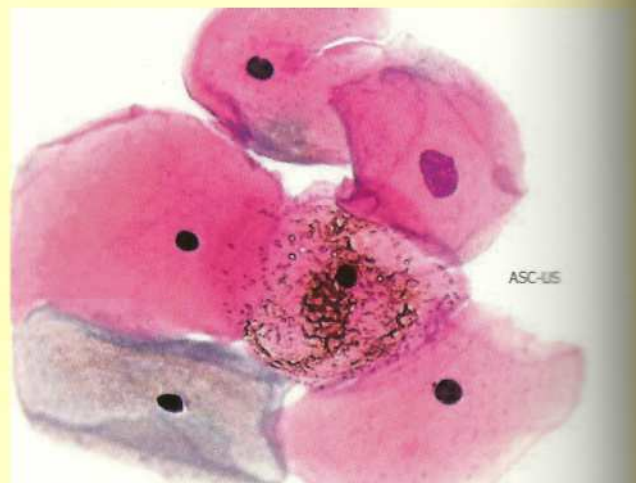
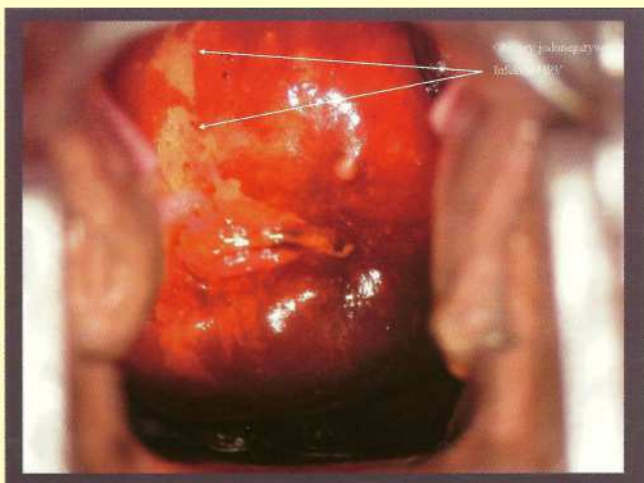
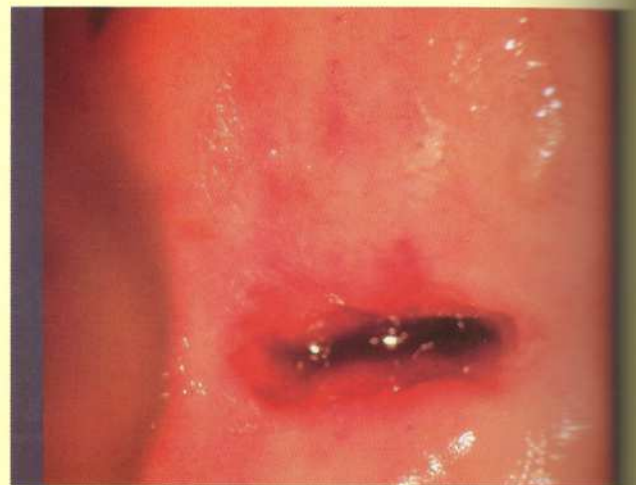
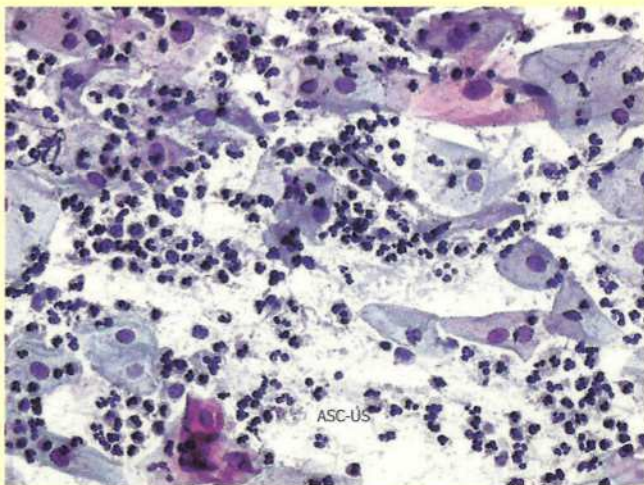
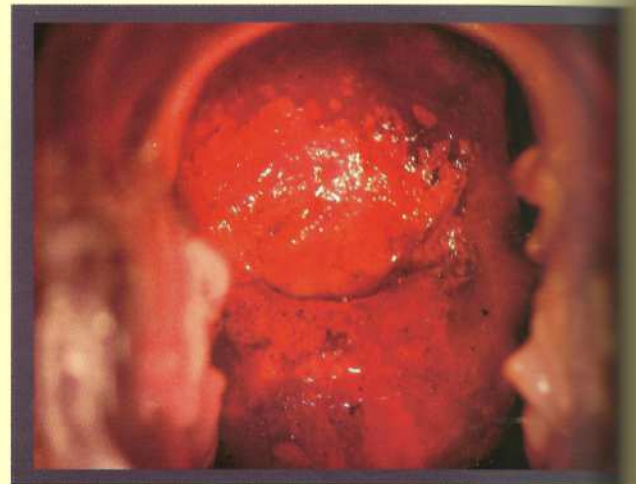
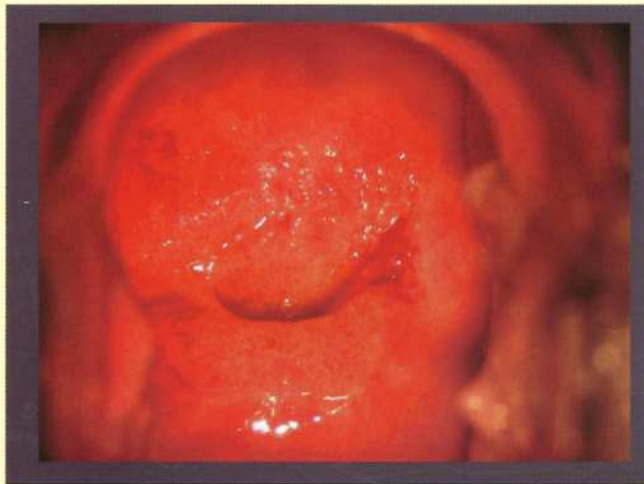
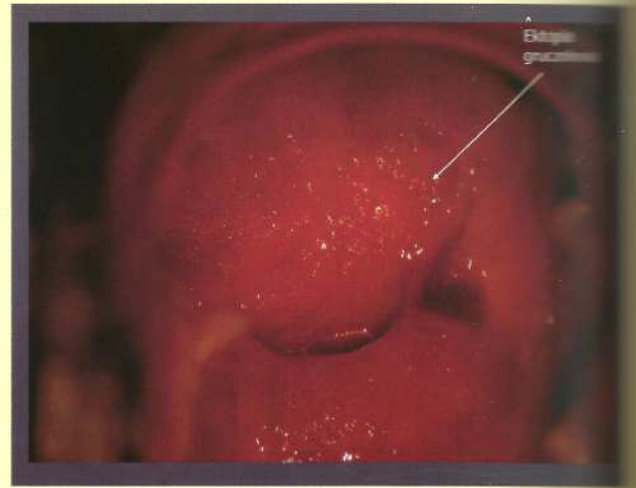
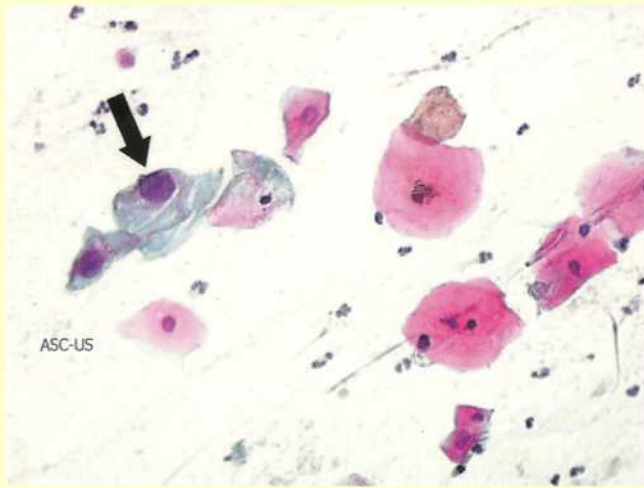
DLACZEGO KOLPOSKOPIA?

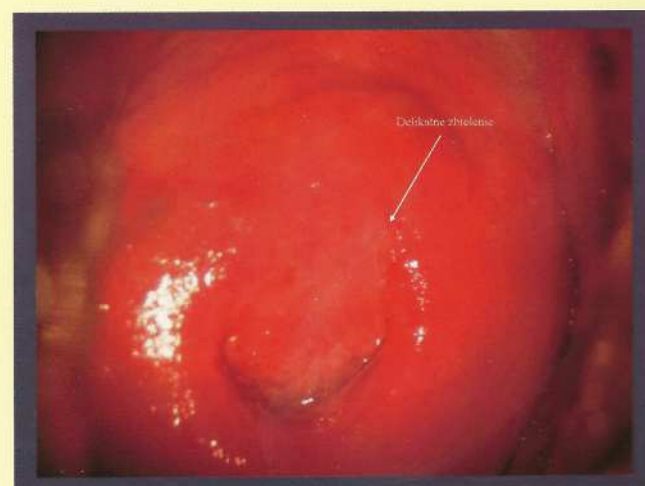
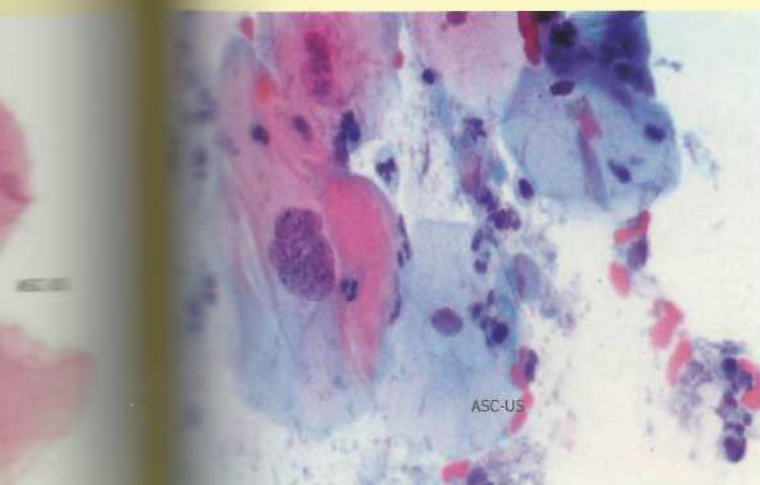
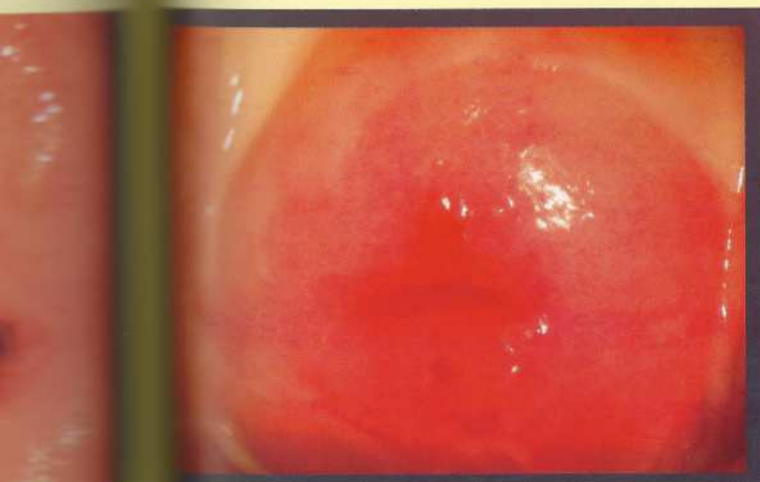
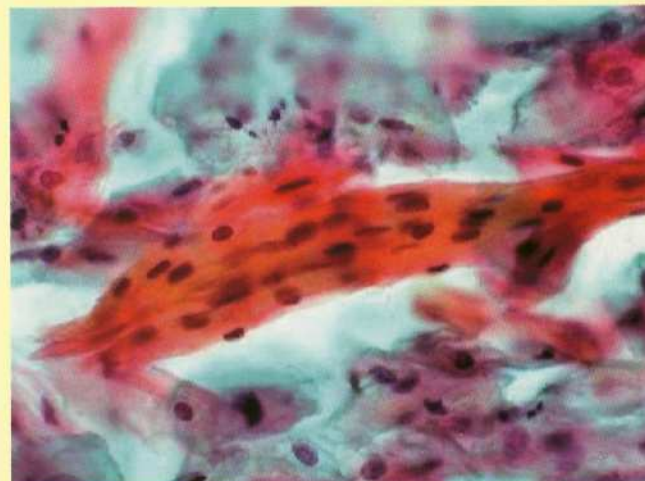
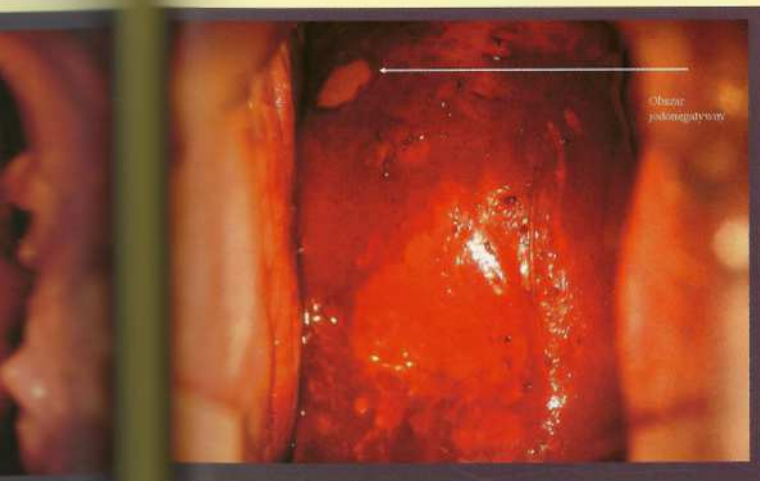
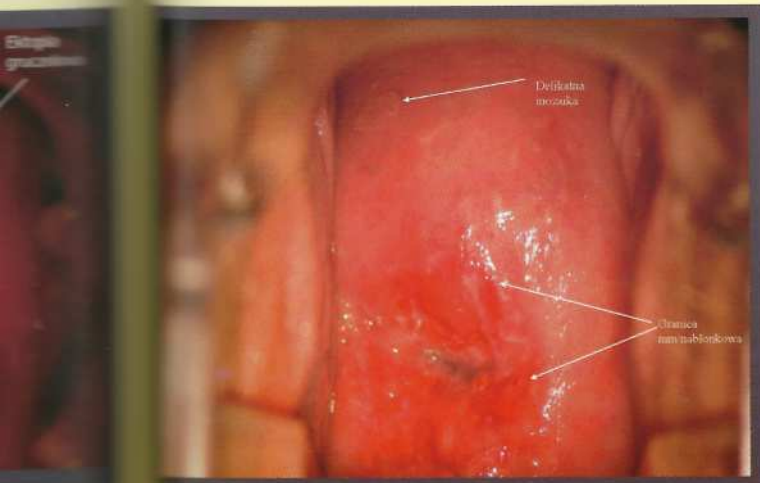
SAFETYCHMIASŁOWA

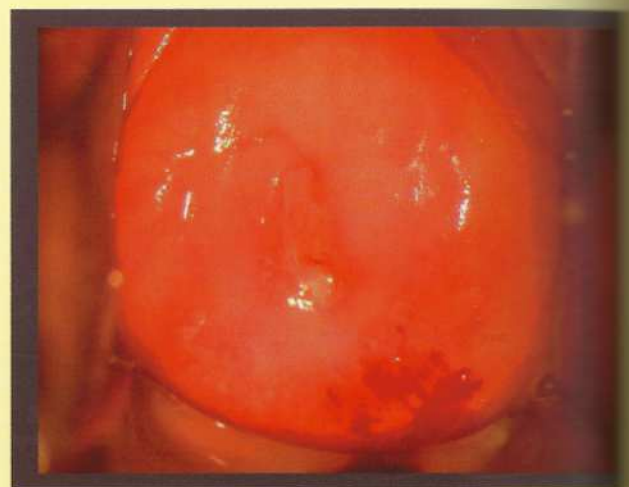
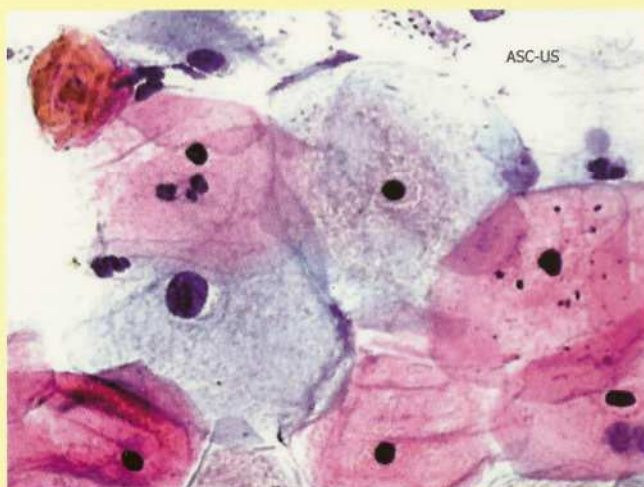
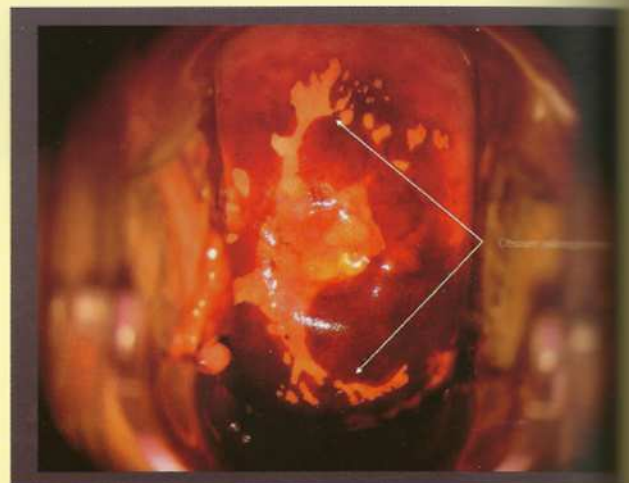
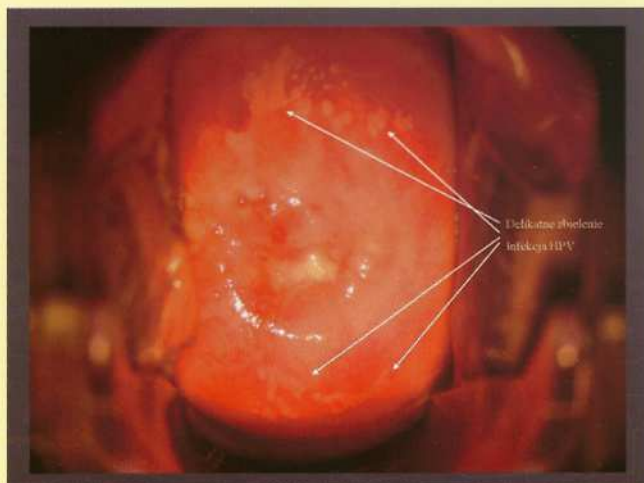
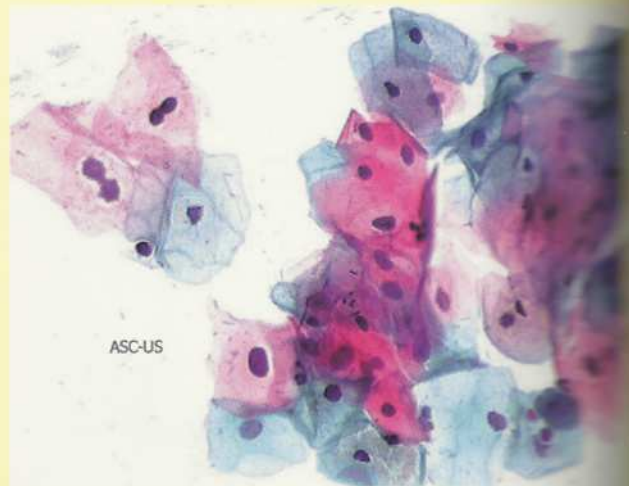
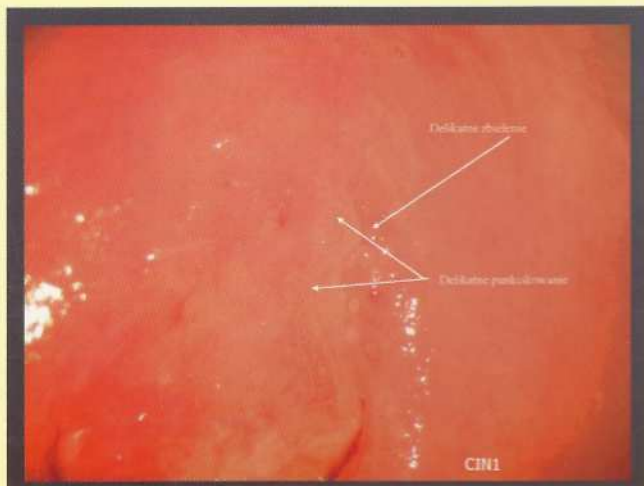
informacja o obecności lub braku zmiany.

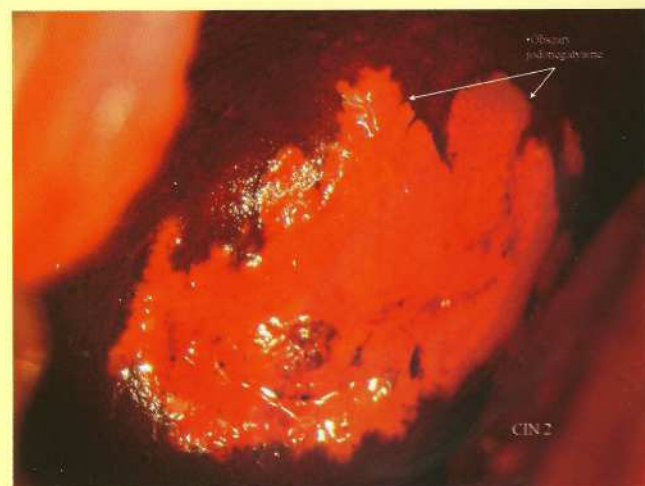
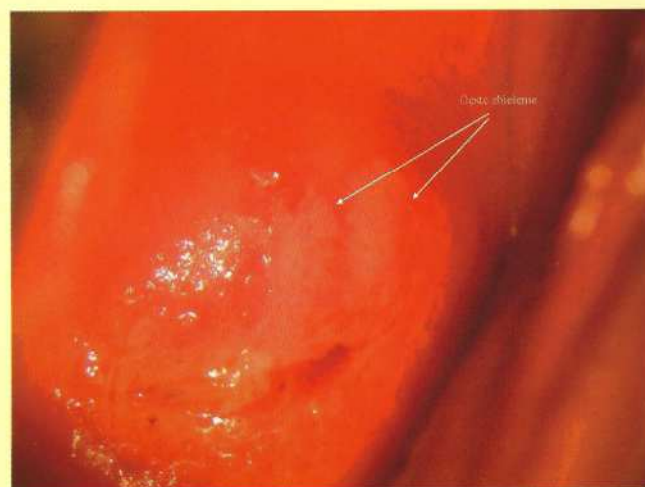
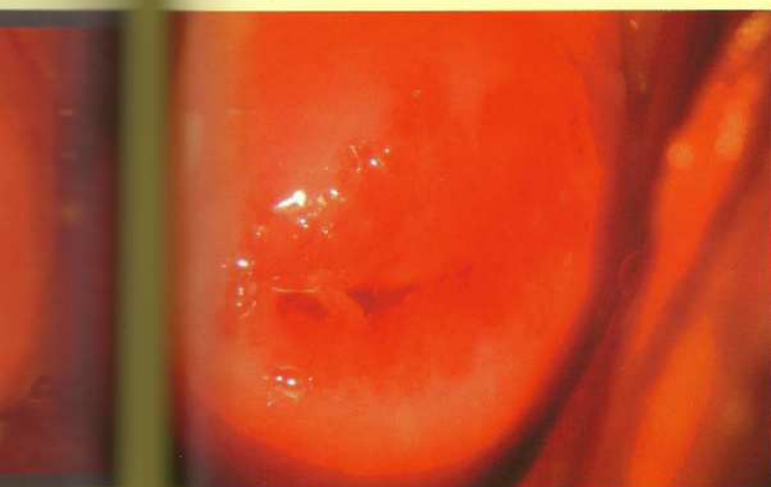
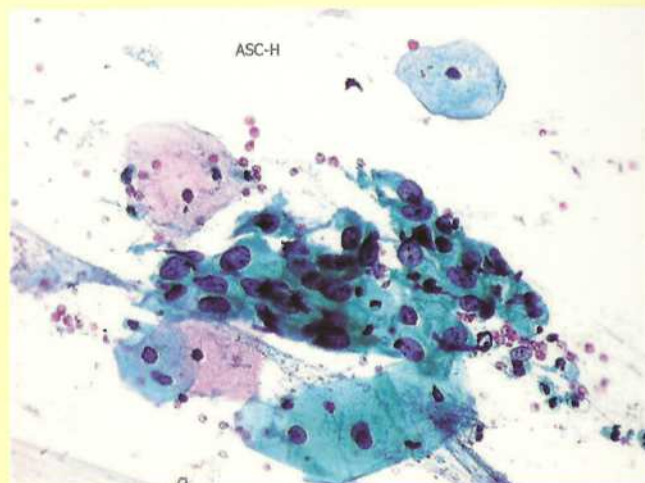
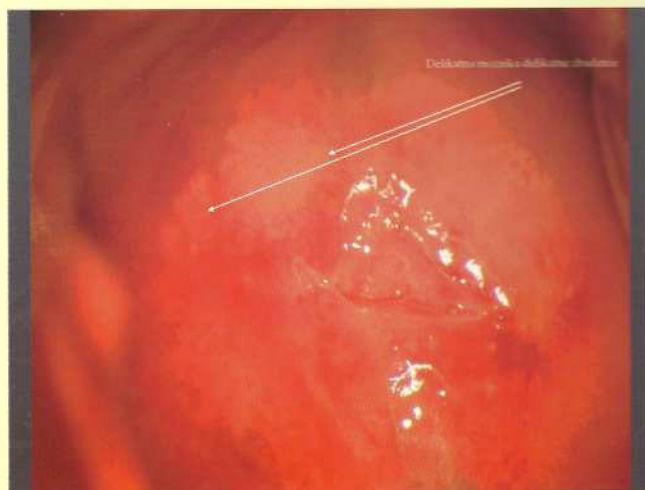
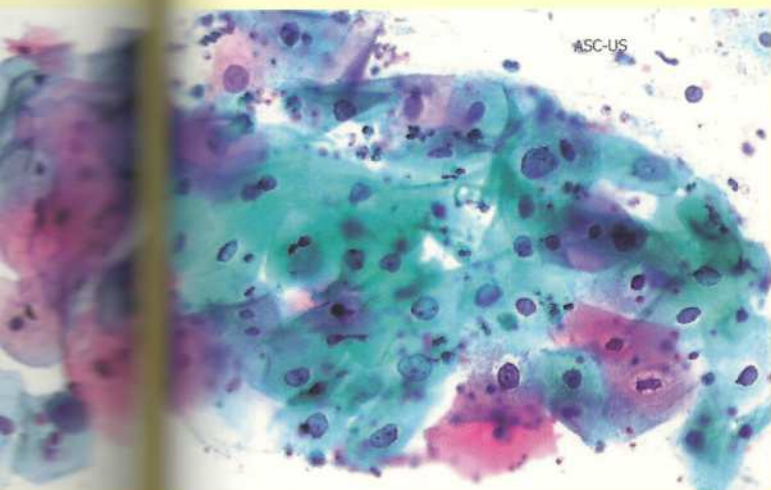
ASC

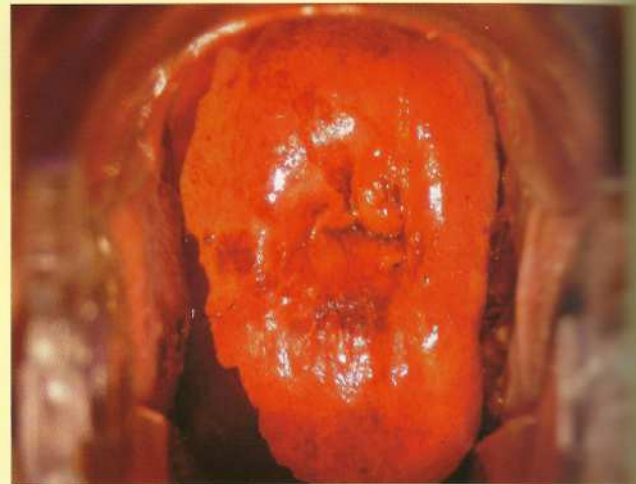
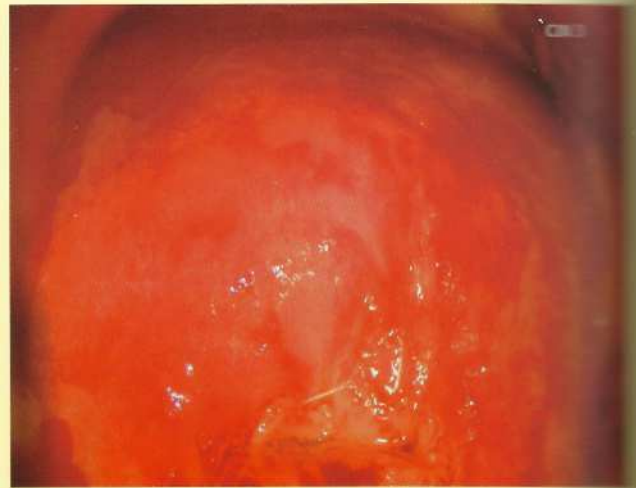
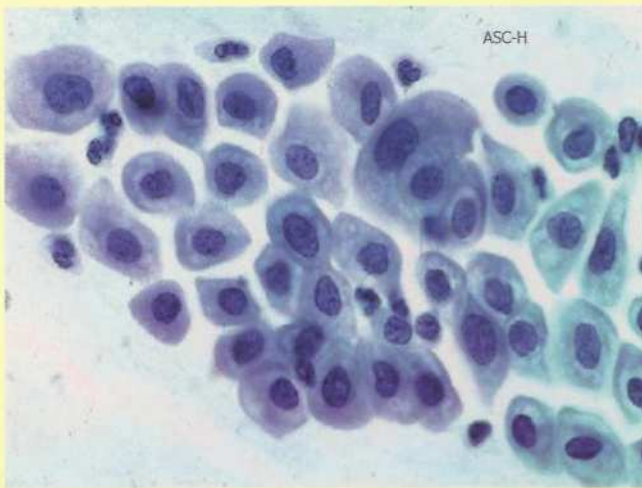
ASC u kobiet po menopauzie wiąże się z mniejszym ryzykiem występowania CIN2/3 niż u kobiet przed menopauzą.











Atypowe komórki gruczołowe AGC

1. Atypowe

- Komórki endocerykalne nieklasfikowane (AGC-NOS)
- Komórki endometrialne nieklasfikowane (AGC-NOS)
- Komórki gruczołowe nieklasfikowane (AGC-NOS)

2. Atypowe:

- Komórki endocerykalne prawdopodobnie nowotworowe (AGC-FN)
- Komórki gruczołowe prawdopodobnie nowotworowe (AGC-FN)

Atypical Glandular Cells

Zmiany cytologiczne z atypią jądrową, przekraczająca zmiany od...
reparacyjne, jednak niewystarczające do rozpoznania adenocarc...

```

graph TD
    AGC[AGC 0.13-0.8%] --> AGC_End[AGC Endometrial 1.4]
    AGC --> AGC_Endoc[AGC Endocerykalne 3.4]
  
```

Atypowe komórki gruczołowe AGC – odsetek nieprawidłowości

AIS 0-8%

Rak inwazyjny 1-9%

CIN 9-54%

Valdini AP. J Am Board Fam Pract 2001;14:172-7
Rossmann BM Hum Pathol 1999;8:16-25
Jones BA Arch Pathol Lab Med 2000;66:5071

Atypowe komórki gruczołowe AGC – odsetek nieprawidłowości

9-38% CIN2+ lub AIS,

3-17% rak inwazyjny (szyjki macicy, endometrium, jajowodu, jajnika)

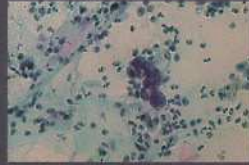
AGC - endocervikalne

- grupy i pasma z widocznym
- nakładaniem się jąder
- powiększonych 3-5 razy
- niewielkie nasilenie zmienności
- kształtu i wielkości jądra
- umiarkowana hyperchromazja
- komórki w których ilość
- plazmy może być dość duża,
- ale stosunek N/C jest zwiększony
- słabo widoczne granice komórkowe.



AGC - endometrialne

- grupy 5-10 komórkowe
- z niewielkiego stopnia powiększeniem
- jądra w stosunku do normalnej
- komórki endometrialnej
- umiarkowana hyperchromazja
- z małymi jąderkami
- z niewielkiego stopnia wakuolizacją
- cytoplazmy
- słabo widoczne granice komórkowe.



AGC



Lubera L. „Występowania i znaczenia kliniczne atypowych komórek nabłonkowych szyjki macicy” Rozprawa doktorska. 2006.

AGC standardy postępowania

Kolposkopia

AGC endocervikalne

AGC endometrialne

Wyłuszczenie kanału szyjki

Wyłuszczenie kanału i jamy macicy

Ze względu na wysoki odsetek istotnych klinicznie nieprawidłowości wykonanie kontrolnego badania cytologicznego u kobiet z AGC jest

NIEDOPUSZCZALNE



Atypowe komórki gruczłowe: rekomendacje postępowania PTG (rok 2009)

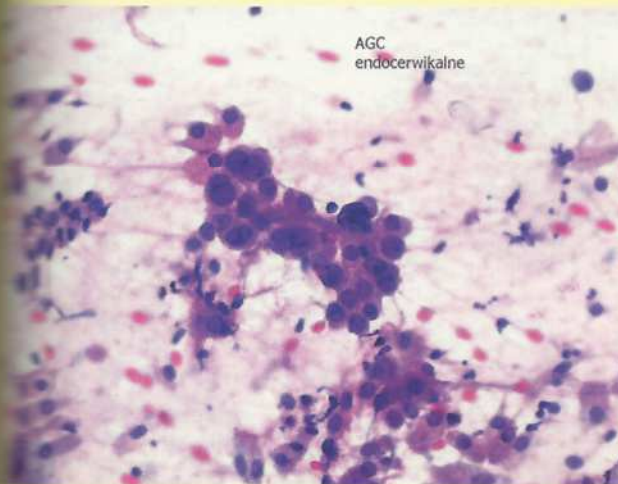
1. Kolposkopia z biopsją kanału szyjki i endometrium (zawsze, bez względu na wiek)

Jeśli kolposkopia i badanie histopatologiczne negatywne = test HPV a jeśli ujemny wynik testu kolejne badanie cytologiczne za 12 miesięcy.

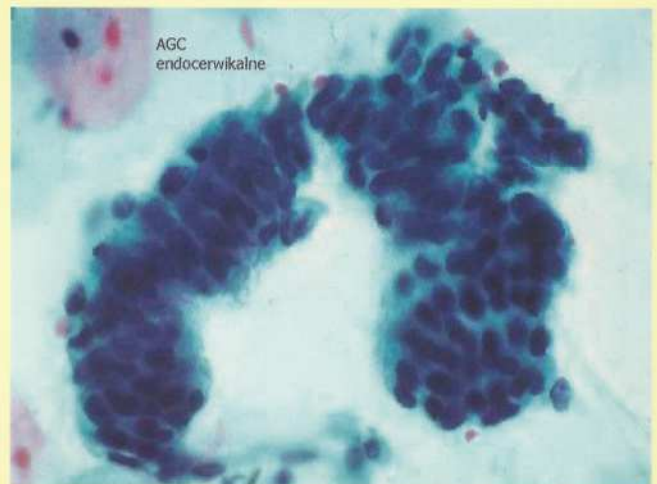
Jeśli oba wyniki ujemne powrót do rutynowego skriningu.

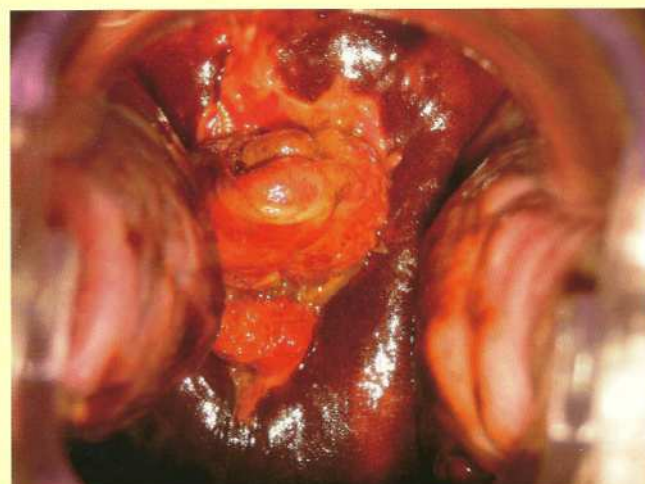
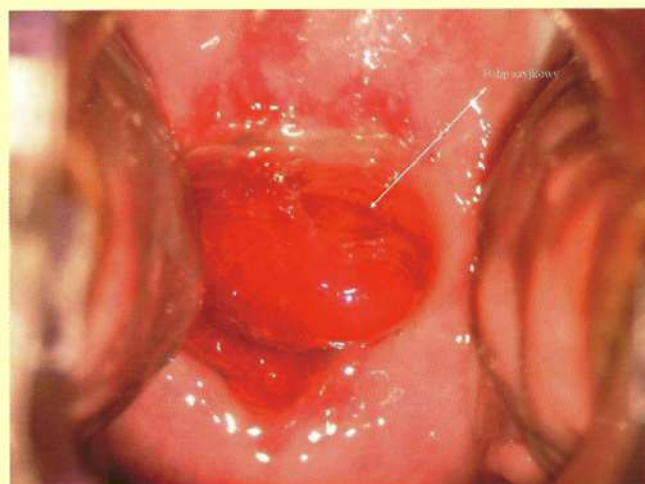
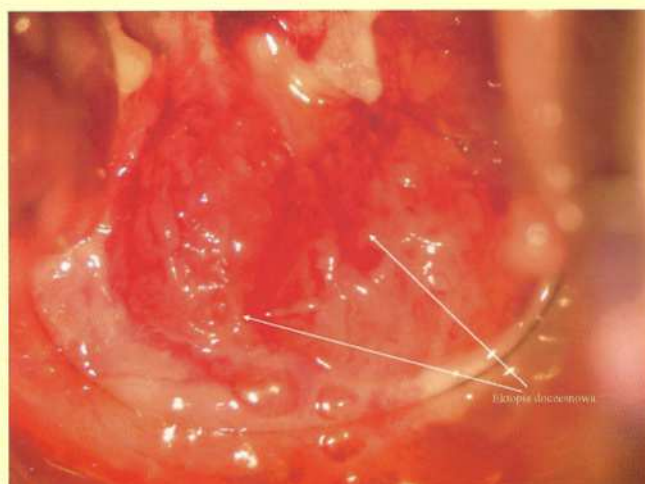
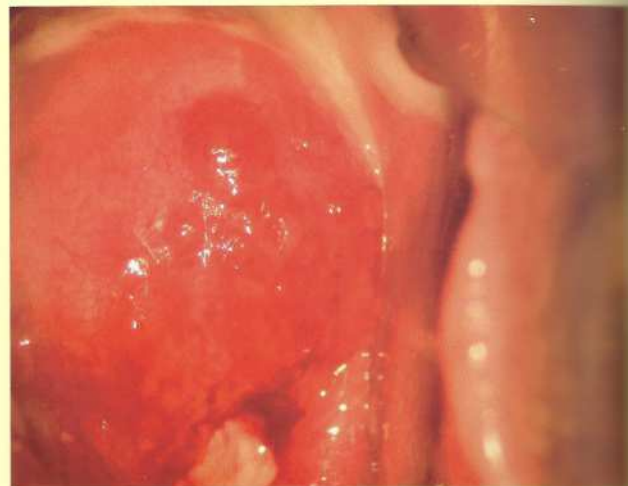
U kobiet z ujemnym wynikiem biopsji u których nie wykonano testu na HR HPV należy 4x wykonać badanie cytologiczne.

AGC endocervikalne



AGC endocervikalne

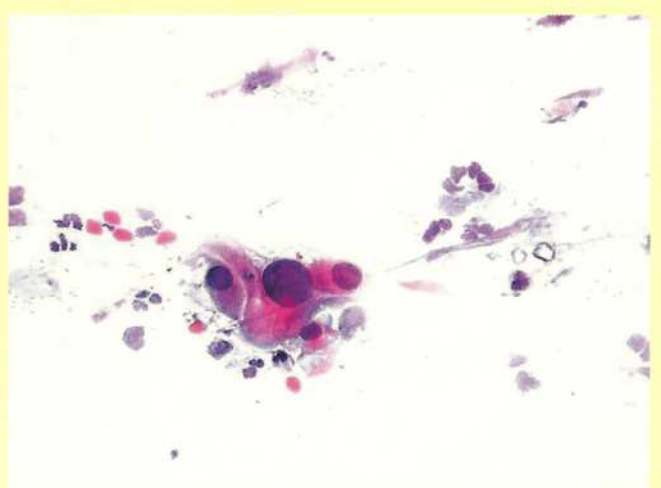
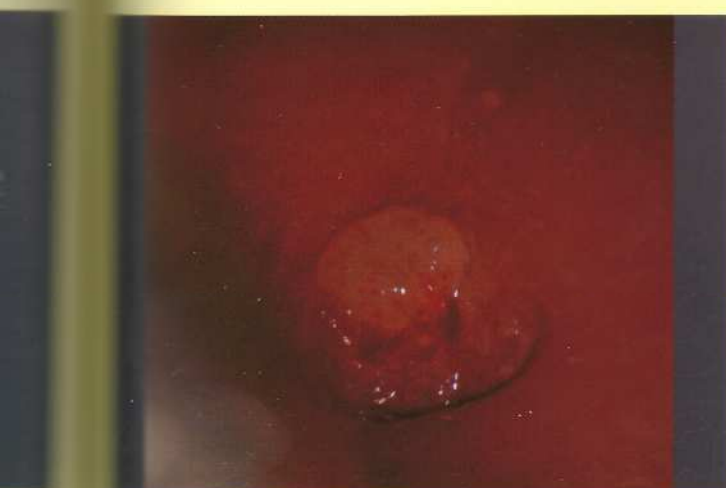
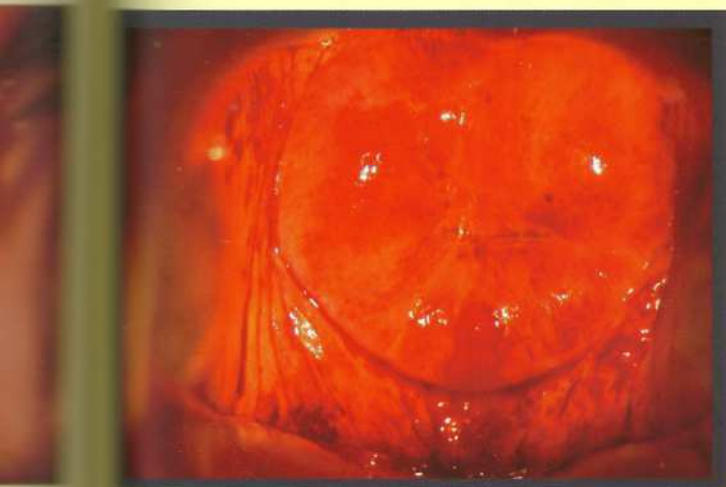
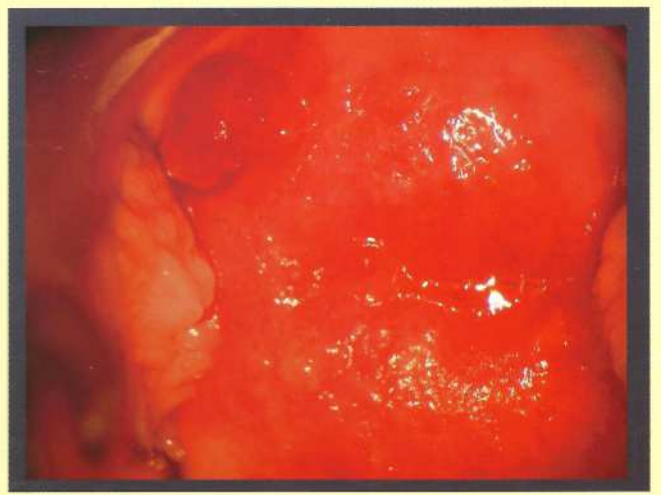
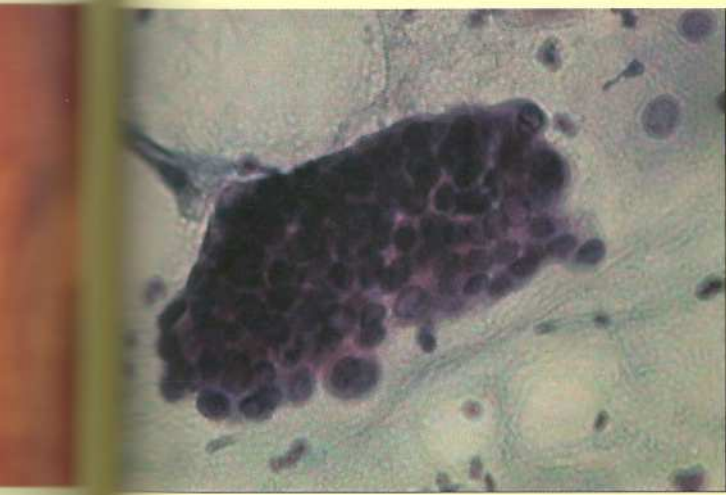


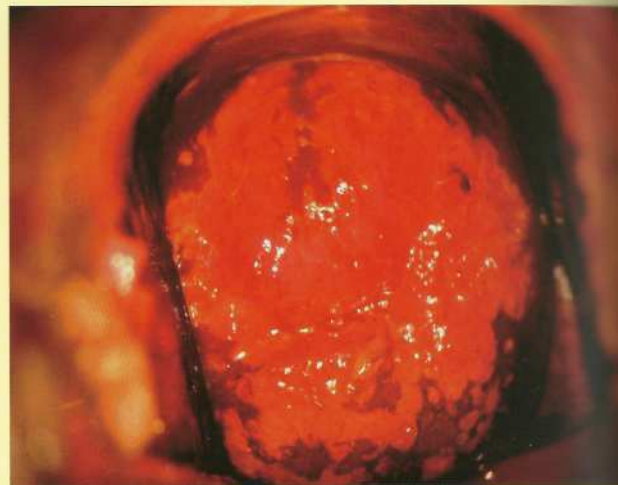
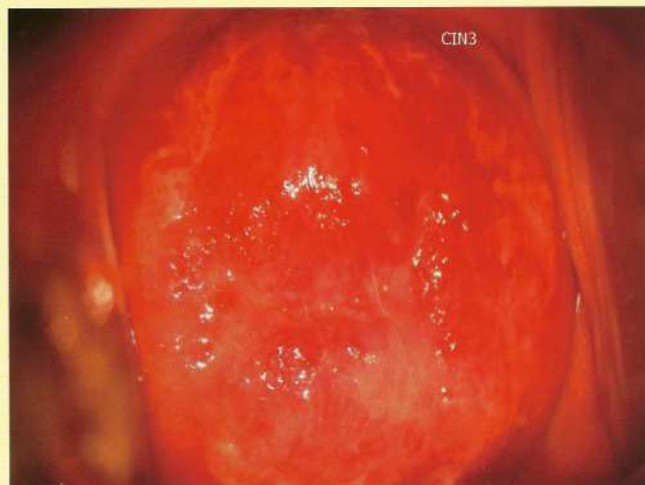
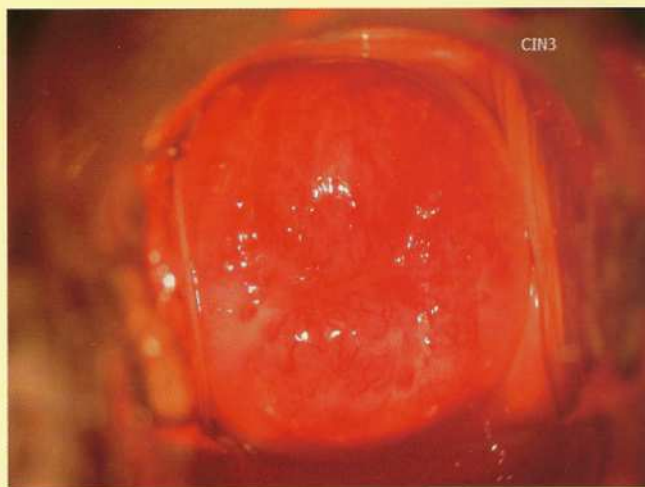
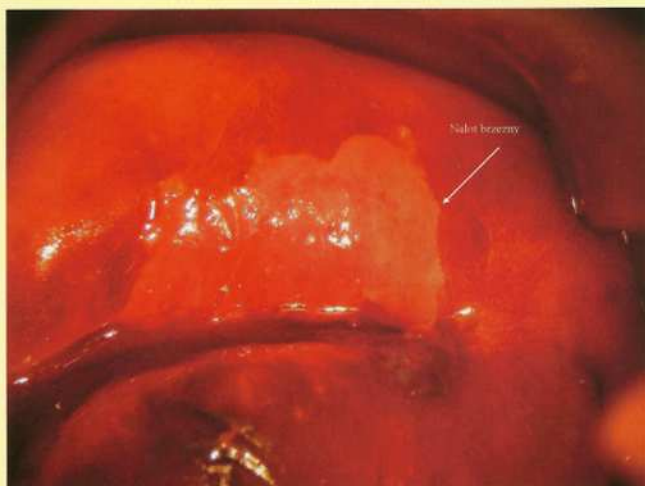


AGC podtyp endometrialny

Ponad 1/3 wszystkich raków endometrium jest stwierdzona u kobiet u których w badaniu cytologicznym stwierdzono AGC. Odsetek ten wzrasta z wiekiem (3% u kobiet <49 r.ż., 15% u kobiet >49 r.ż.).

Eddy GL, et al. *Obstet Gynecol* 1997;90:999-1003.
Eddy GL, et al. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1188-95





Wszystkie zdjęcia kolposkopowe pochodzą ze zbiorów dr Wojciecha Koławy.

CIN I RAK CZ. 2

W OBRAZACH KOLPOSKOPOWYCH

Wojciech Kalawa

KLASYFIKACJA

- Aktualnie zalecaną klasyfikacją kolposkopową jest podział Międzynarodowej Federacji Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy (IFCPC – *International Federation of Colposcopy and Cervical Pathophysiology*)
 - zaproponowany w 1991r
 - i zmodyfikowany na 11 światowym kongresie Federacji w Barcelonie w 2004r

NIEPRAWIDŁOWE OBRAZY KOLPOSKOPOWE

Zmiany małego stopnia

- Płaskie zbieżenie nabłonka po kwasie octowym
- Dyskretna mozaika
- Dyskretnie punkikowanie
- Obszary jodojasne

Zmiany dużego stopnia*

- Intensywne zbieżenie nabłonka po kwasie octowym
- Gruba mozaika
- Grube punkikowanie
- Obszary jodonegatywne
- Naczynia patologiczne

*ang. major change

Kolposkopia w ujęciu klasyfikacji IFCPC

zobowiązana jest przewidywać (sugerować) najbardziej prawdopodobne rozpoznanie histologiczne*

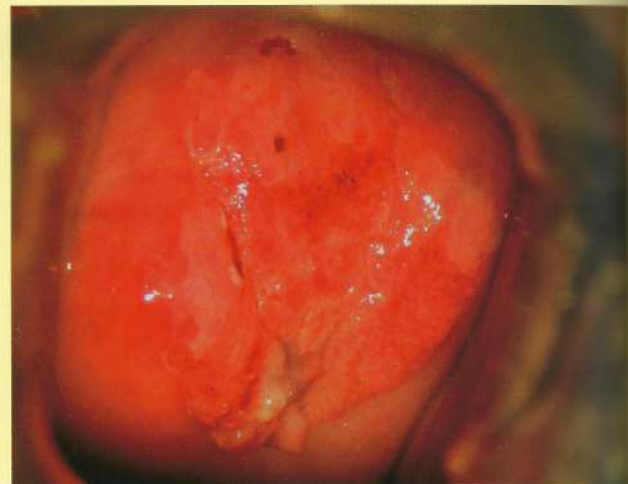
*S. Dexous, P. Walker, 2004

OBRAZY KOLPOSKOPOWE MAŁEGO STOPNIA

Obrazy kolposkopowe sugerujące zmiany o charakterze CIN1

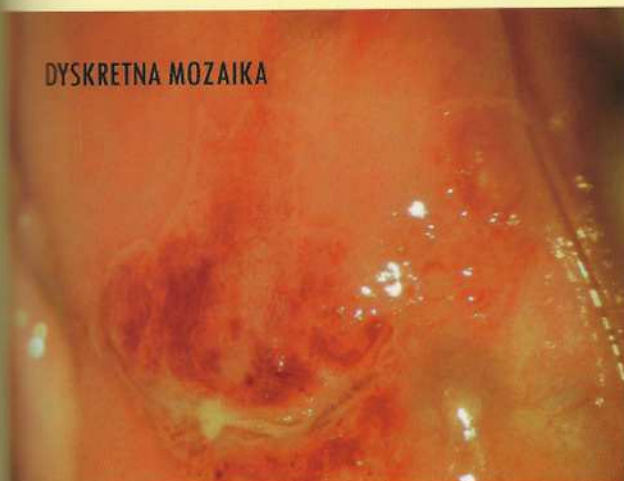
- Niewielkie zbieżenie nabłonka po próbie z kwasem octowym
 - Pojawia się później
 - Szybciej znika po podaniu kwasu octowego
- Powierzchnia zmiany gładka
- Granice zewnętrzne zmiany nieregularne (geograficzne)
- Granicę wewnętrzną zwykle stanowi granica międzynabłonkowa
- Dyskretna mozaika, dyskretnie punkikowanie
- Obszary jodojasne

ZBIEŻENIE NABŁONKA

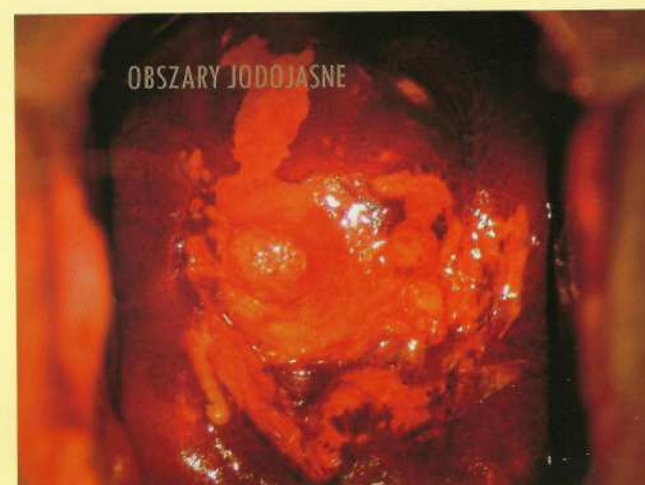
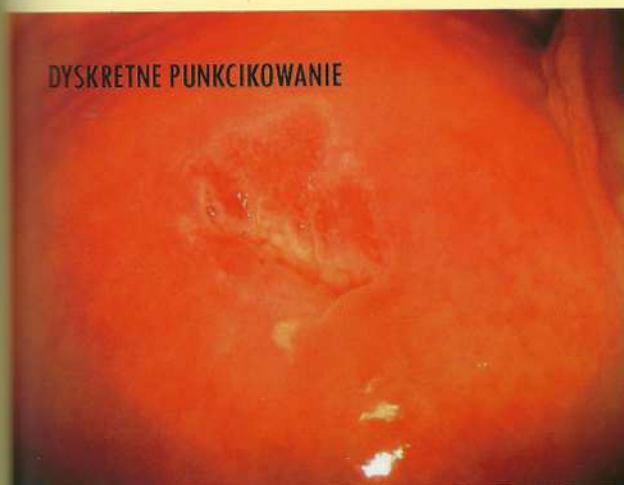




DYSKRETNĄ MOZAIKĄ



DYSKRETNĄ PUNKCIKOWANIE



OBZARY JODOJASNE

OBRAZY KOLPOSKOPE DŁUGO STOPNIA

Obrazy kolposkopowe sugerujące zmiany o charakterze CIN2 lub CIN3

- Intensywne zbieżenie nabłonka po próbie z kwasem octowym
 - Szybko się pojawia
 - Długo się utrzymuje
- Powierzchnia zmiany gładka; czasem szklista, całkowicie nieprzejrzysta
- Granice zewnętrzne zmiany ostre, często wyniosłe
- Granica wewnętrzna zwykle niezależna od granicy międzynabłonkowej, często trudna do określenia (dawn. nietypowa strefa regeneracji)
- Ujścia gruczołów otoczone białym kolnierzem
- Gruba mozaika, grube punkcikowanie (zmiany nieregularne, szerokie, wyniosłe)
- Obszary jodonegatywne



INTENSYWNE ZBIELENIENIE NABLONKA

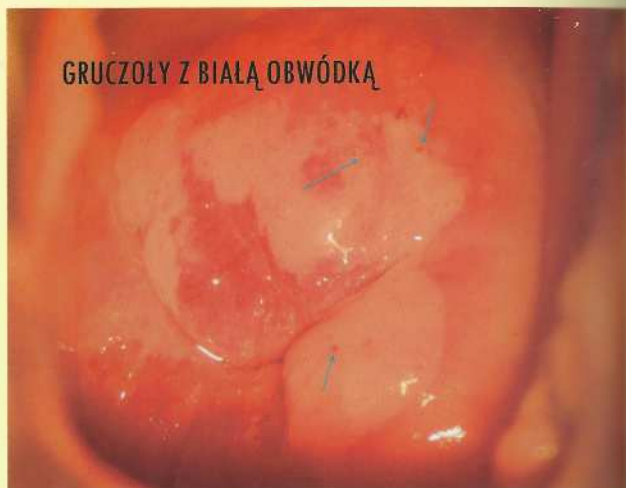
ZBIELENIE NABŁONKA

CIN1

CIN3



GRUCZOŁY Z BIAŁĄ OBWÓDKĄ



MOZAIKA

dyskretna

gruba



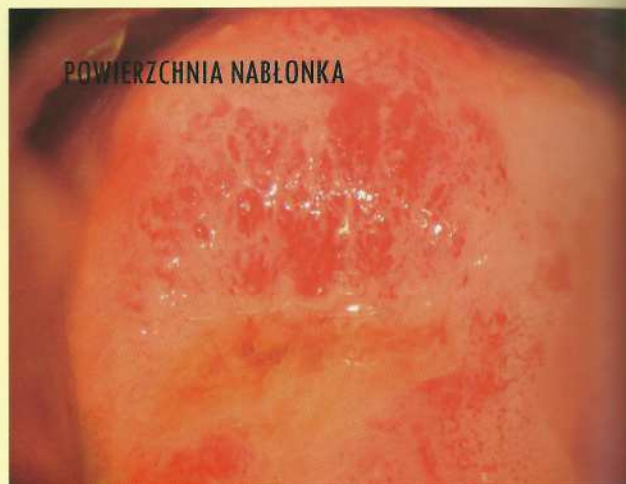
GRANICE ZBIELENIA



GRANICE WEWNĘTRZNE ZBIELENIA

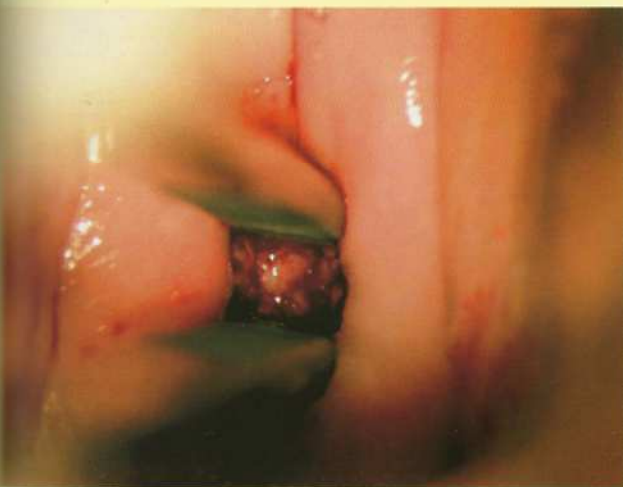
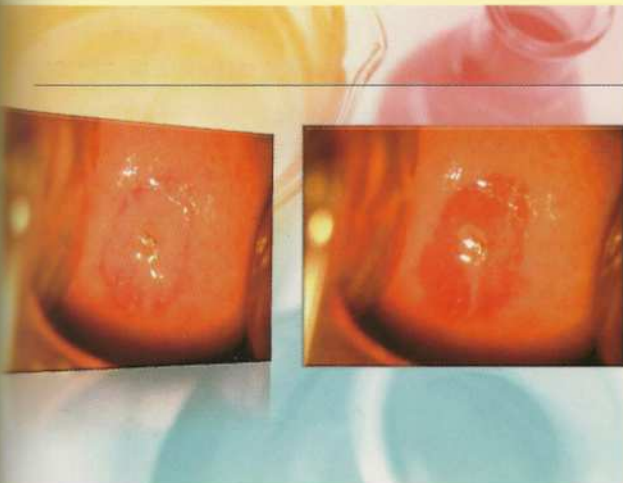


POWIERZCHNIA NABŁONKA

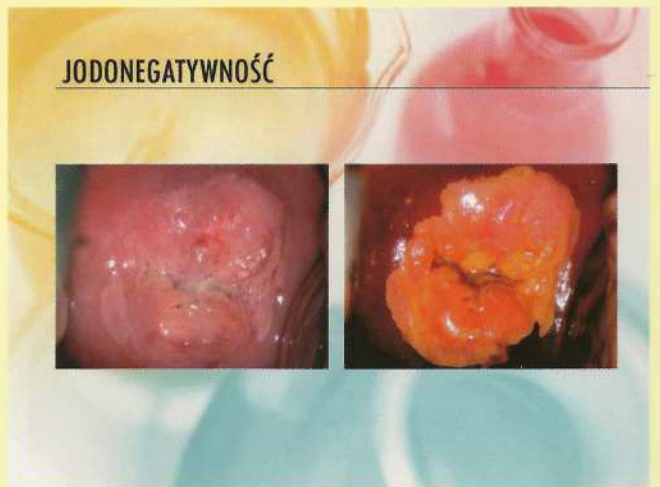




ZMIANY WEWNĄTRZKANALOWE



JODONEGATYWNOŚĆ



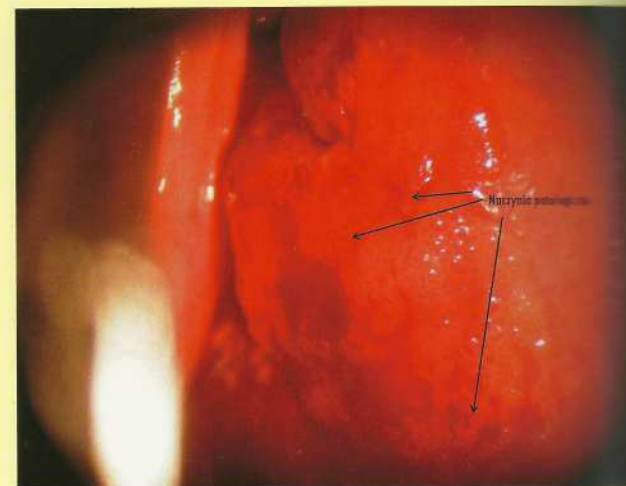
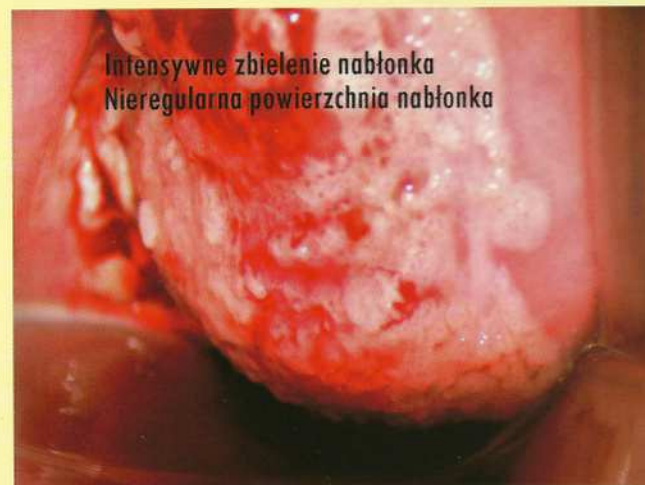
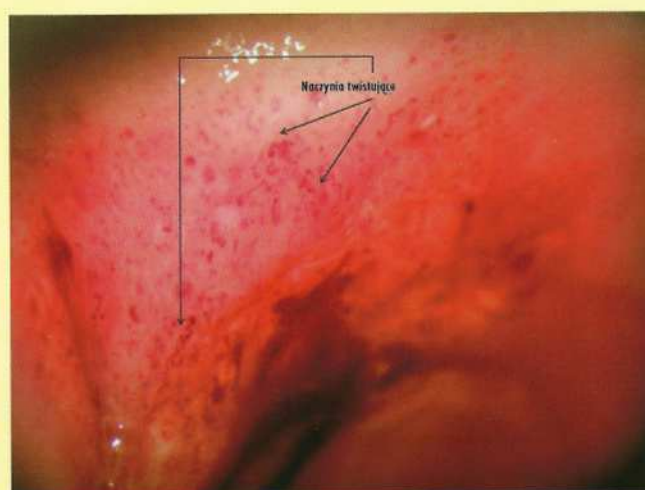
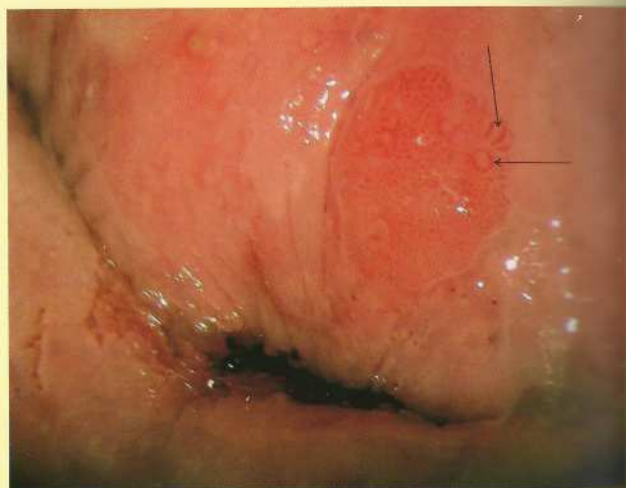
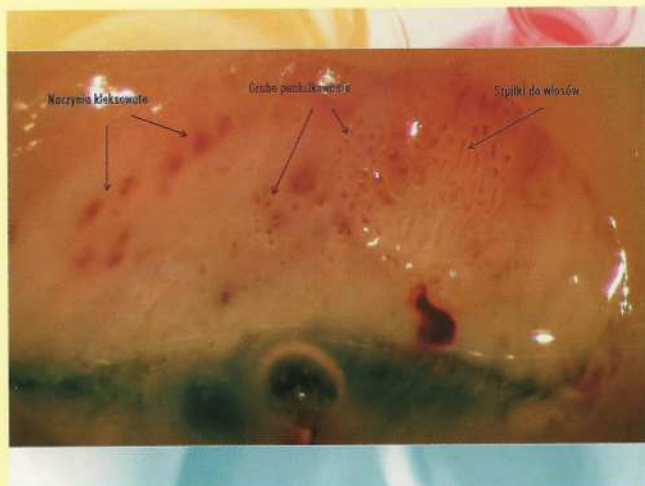
NACZYNIA PATOLOGICZNE

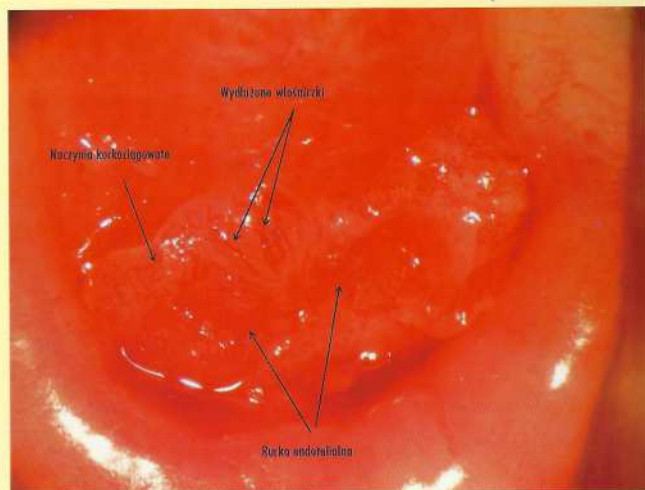
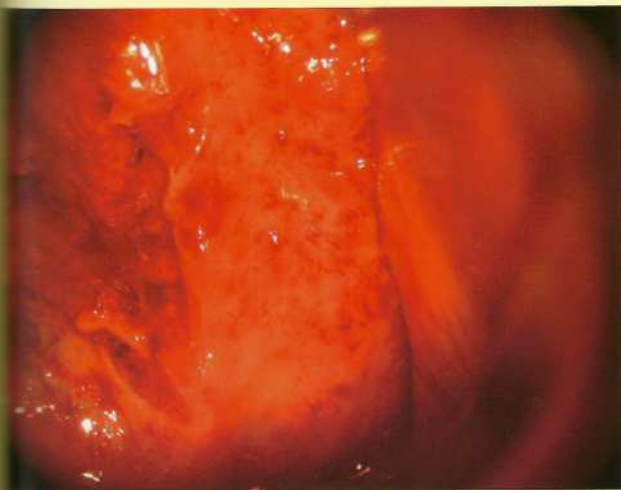
- W obrębie prawidłowego nabłonka płaskiego naczynia są niewidoczne, lub tworzą wielokrotnie rozgałęziające się formy.
- Inne kształty naczyń poza mozaiką i punkcikowaniem nazywane są naczyniami patologicznymi.
- Naczynia patologiczne są zwykle nieregularne, różnokształtne, nagle się zaczynają i kończą.

NACZYNIA PATOLOGICZNE CD.

- W nomenklaturze polskiej wyróżnia się 2 grupy naczyń patologicznych*
 - I stopnia: stanowią szczyt możliwości adaptacyjnych końcowego łozyska naczyniowego w trakcie postępującego procesu karcinogenezy
 - łwistujące, kłeksowate, szpilki do włosów
 - II stopnia: są to naczynia nowo utworzone w wyniku procesu neoangiogenezy indukowanego przez inwazyjnego raka
 - wydłużone włóściczki (włóściczki olbrzymie), naczynia węzowate, rurki endotelialne

*Madon, Kolposkopia 1982





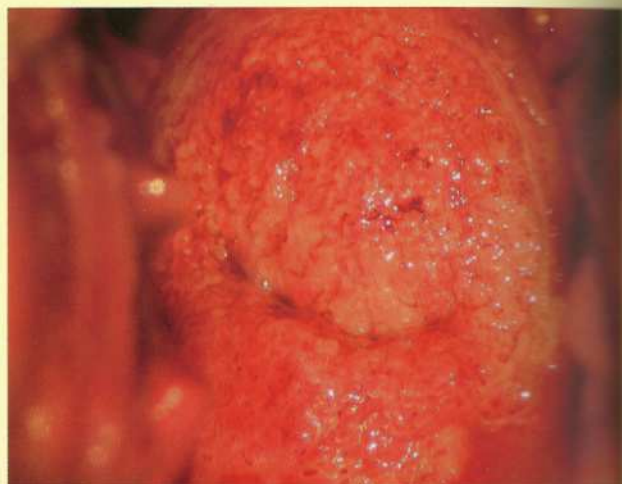
Rak szyjki macicy i zmiany przednowotworowe u kobiet ciężarnych

Dr Wojciech Kolawa

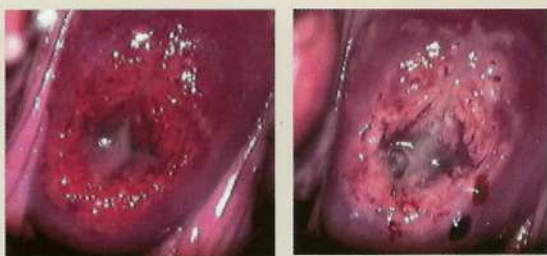
Fizjologiczne zmiany szyjki macicy w ciąży

- Wzrost unaczynienia
- Przerost błony śluzowej i proliferacja nabłonka gruczołowego
- Nasilona metaplasja w związku ze zmianą pH pochwy
- Liczne mitozy w obrębie komórek nabłonka
- Przemiana kolagenu oraz proteoglikanów
- Powiększenie szyjki
- Ziejące ujście zewnętrzne
- Zasinienie i obrzęk
- Kruchość nabłonka i łatwe krwawienie kontaktowe
- Ewersja

Ewersja

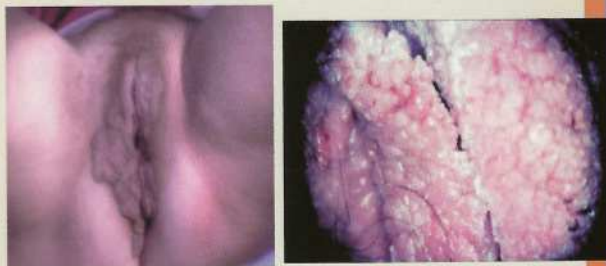


Ziejące ujście



Zmiany łagodne u ciężarnych

Kłykciny kończyste



Wzrost brodawczakowaty



Zdjęcie dzięki uprzejmości prof. J. Madeja

Brodawczak



Brodawczak



Leukoplakia

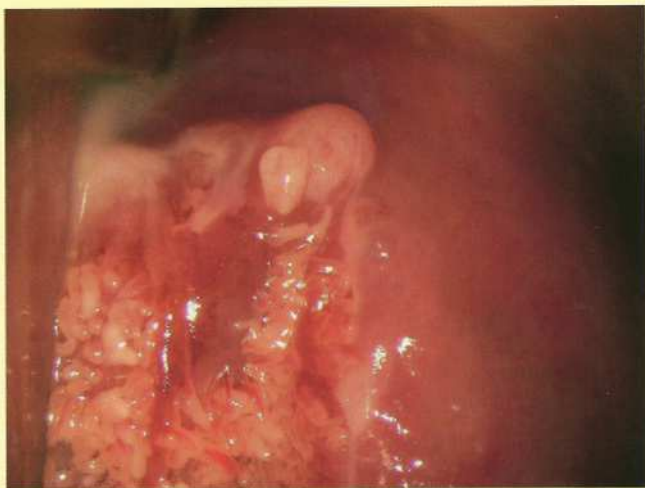


Występowanie ektopii doczesnowej szyjki macicy u kobiet z wczesną ciążą (5-16tyg)

Liczba hospitalizowanych ciężarnych	Liczba przypadków z ektapią doczesnową
2 573	159* (6,16)

*jeden przypadek równoczesnej ciąży jajowodowej i wewnątrzmacicznej





Polip doczesnowy z widocznym krwawieniem

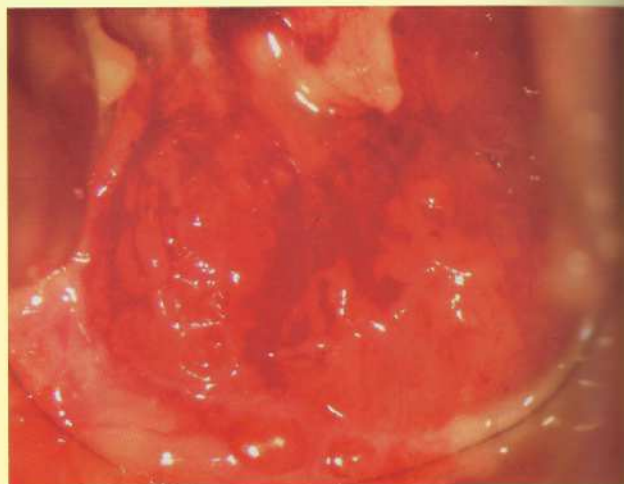


Ektopia doczesnowa mieszana (wrzodziejąca i guzkowa)



Zdjęcie dzięki uprzejmości prof. J. Madeja

Satowaty (tętniowy) wypłód - charakterystyczny!



Ta sama pacjentka co na slajdzie poprzednim
8 tygodni później – 18 tydz. ciąży



Cechy różniące obraz kolposkopowy ektopii doczesnowej od raka

Ektopia doczesnowa	CIN i rak
LOKALIZACJA	
typowy nabłonek płaski lub gruczołowy	głównie w obrębie strefy regeneracji
WZROST	
wielogniskowy	jednogniskowy
RYSUNEK NACZYNIOWY	
w ektopii doczesnowej:	
<ul style="list-style-type: none"> > mniejszy kaliber naczyń > mniejsze przestrzenie międzynaczyniowe > naczynia nie znikają po próbie z kwasem octowym 	

CIN i rak szyjki macicy u ciężarnych

Kobiety w ciąży obowiązują skryning cytologiczny

0,5 – 1% wszystkich raków szyjki macicy jest
diagnozowanych u kobiet ciężarnych*

*Freeman – Wang „The Cervix”

Tempo przemian nabłonkowych prowadzących do raka szyjki macicy u kobiet ciężarnych

jest takie samo jak u nieciężarnych

Podstawowe informacje

Inwazyjny rak szyjki macicy u ciężarnych	ok. 0,01%
CIN3	0,1 – 0,2%
Wszystkie CIN*	0,18 – 6,7%

*z czego CIN1 stanowi 54 – 86%

**Najważniejszym zadaniem
jest wykluczenie procesu inwazyjnego**

Postępowanie u kobiet ciężarnych

- Kolposkopia w każdym przypadku LSIL, HSIL, ASC-H i raka
- Biopsja w przypadkach podejrzenia inwazji (część autorów również przy podejrzeniu CIN3)
- Podejrzenie inwazji w kolposkopii lub w biopsji jest wskazaniem do wycinka klinowego (*wedge biopsy*) – *ocena wyniku wstępnego*
- Konizacja jedynie w przypadku podejrzenia inwazji w biopsji *inwazyjny*

Kolposkopia u ciężarnych
bez względu na zaawansowanie ciąży
powinna być wykonywana
przez eksperta w tej dziedzinie*

*Fernando Guijon, 2004

LEEP - lepszy przesiew, niż uszczelnienie
fol (120 uHz)? (jedynym naciskiem)

CIĘCIE CESARSKIE w przypadkach CIN jedynie ze wskazań położniczych*

*De Palo, 1994

CIN - nie jest wskazaniem do CC
tylko do leczenia i obserwacji

Hydrolizy podrażniają tam gdzie jest
mucha nie porażająca!
Obrazy kolposkopowe

LSIL/CIN1



16 tygodni ciąży



Po porożu

Ciąża 22 tygodnie - CIN2



Ta sama pacjentka po zakończonym porożu
całkowita remisja



Brodawczak atypowy - CIN2



CIN3



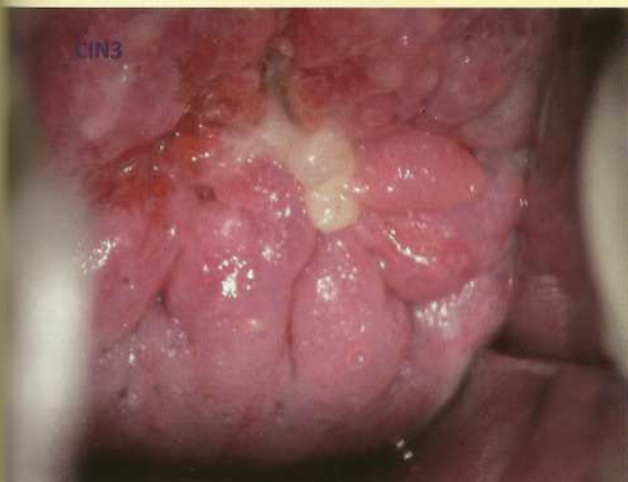
CIN3



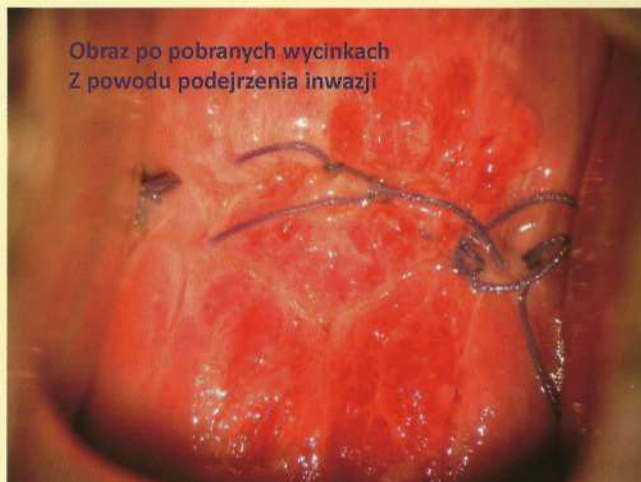
Amerykańskie nie zaleca wykonywania
testów kolposkopii w ciąży
ocenie tylko do jej zakończenia



ta sama pacjentka co poprzednio po położu – CIN3



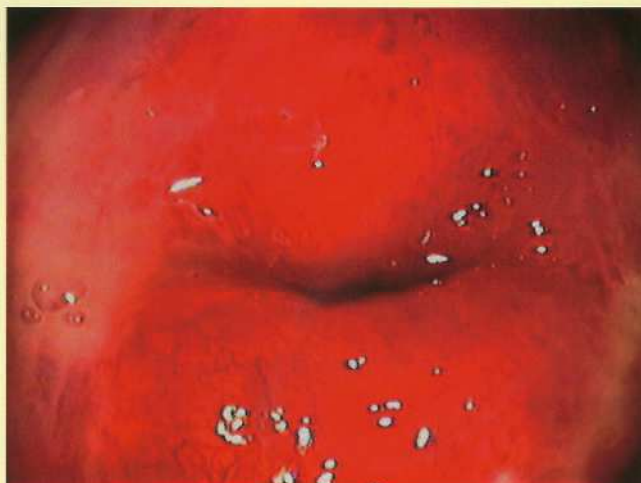
CIN3

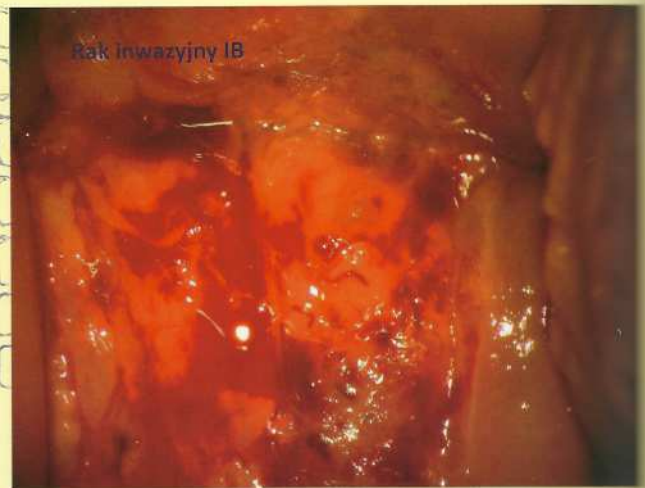


Obraz po pobranych wycinkach
Z powodu podejrzenia inwazji



Podejrzenie inwazji





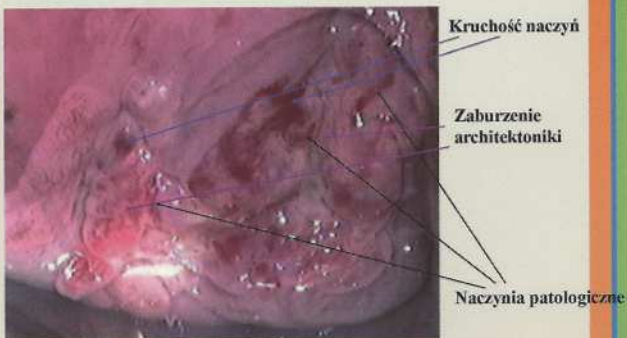
Postępowanie w przypadku zmian
nieinwazyjnych najczęściej polega na
odroczeniu leczenia do okresu poporodowego

**Warunkiem postępowania wyczekującego jest
prawidłowe i pewne rozpoznanie**

Wymagane jest również odpowiednie monitorowanie
procesu karcinogenezy
w czasie trwania ciąży

Jakie są kolposkopowe cechy raka
wczesnoinwazyjnego?

- Naczynia patologiczne
- Nieregularna powierzchnia nabłonka
(zaburzenie architektyki)
- Kruchość naczyń



Ca IA w ciąży



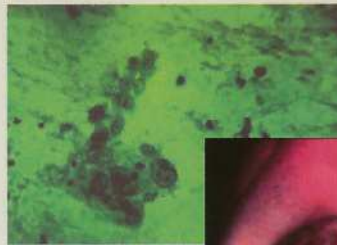
Ca IA w ciąży



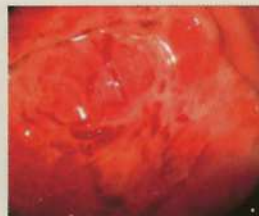
Ca IA w ciąży



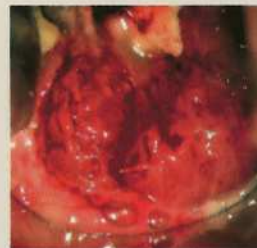
Różnicowanie zmian rakopodobnych i raka szyjki macicy



Lokalizacja zmian



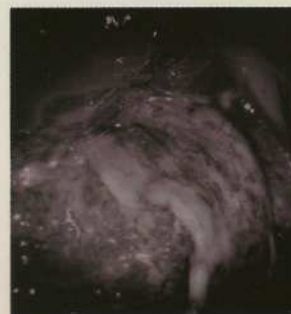
Wzrost



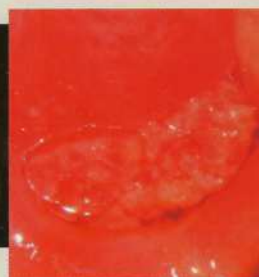
Naczynia



Naczynia



Naczynia – próba z kwasem octowym



Podsumowanie

- Cytologia jest podstawowym narzędziem przesiewowym w ocenie ryzyka raka szyjki macicy u kobiet w ciąży
- Badanie kolposkopowe jest całkowicie bezpieczne u kobiet ciężarnych
- w znakomitej większości przypadków pozwala na różnicowanie zmian łagodnych od złośliwych
- umożliwia wykonanie wycinka celowanego oraz ocenę kiedy pobranie wycinka u ciężarnej jest niezbędne
- Obecność zmian przednowotworowych nie jest wskazaniem do wykonania cięcia cesarskiego
- Leczenie zmian CIN w ciąży można bezpiecznie odłożyć do czasu zakończenia okresu połogu



Dziękuję za uwagę

Rola kolposkopii w określaniu miejsca weryfikacji histologicznej

Dr hab.med. Kazimierz Pityński
Klinika Ginekologii i Onkologii UJCM

- 56 % przypadków raka mikroinwazyjnego szyjki i 30 % raków inwazyjnych jest nierozpoznawanych w badaniu kolposkopowym
- W 2/3 błęd kolposkopisty, 1/3 wydolność metody

Hopman FH, Kessmann JP, Heisterkamp TJ. Positive predictive rate of colposcopic examination of the cervix uteri: an overview of literature. *Obstet Gynecol Surv* 1990; 35(13):37-396.
Benedict JL, Anderson DA, Boyes DA. Colposcopic accuracy in the diagnosis of microinvasive and occult invasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1983; 62(4):557-562.
Liu WM, Chao KE, Wang H, Ng MT. Colposcopic assessment in microinvasive carcinoma of the cervix. *Chung Hua Chieh Hsi Chih (Taipei)* 1989; 49(11):773-776.

Podstawy rozpoznania kolposkopowego

- Kolposkopowe przewidywanie histologicznego stopnia patologii opiera się na obserwacji:
naczyń
konturu powierzchni
kolorytu zmiany
ograniczenia zmiany przed i po próbach z kwasem octowym i płynem Lugola

- Kolposkopia niesatysfakcjonująca
Mikroinwazja 61 %
Inwazja 71 %
Naczynia atypowe :
mikroinwazja : 44,2%
inwazja : 84%

- Kolposkopia satysfakcjonująca
CIN 14 %

Badanie kolposkopowe

- stopień patologii w rozmazie
- badanie satysfakcjonujące/badanie niejasne wielkość i zasięg zmiany(kanał szyjki, pochwa
- obrazy stwierdzone podczas oglądania
- kolposkopowa sugestia rozpoznania tzw. rozpoznanie kolposkopowe

- Najczęściej w tych przypadkach występowały:

zmiany dużego stopnia w cytologii
wnikanie zmiany do kanału szyjki nawet jeżeli oceniano kolposkopię jako satysfakcjonującą
rozległe zmiany o nieregularnej uniesionej powierzchni
niedoszacowanie zmiany w biopsji pod kontrolą kolposkopii

Siehan M, Sautter WP, Lin K, O'Leary J, Pryor-Davies J. Reliability of colposcopy and directed punch biopsy. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(8):811-816.
Kucuk O, Lenzky RM, Shull ML, Hollander M. Colposcopically directed punch biopsy: a potentially misleading investigation. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98(12):1273-1276.
Ang M, Kaufman RH, Adams F, Rader CL, Smith EF, Rosen GS et al. Colposcopically directed biopsy and histologic evidence of the transformation zone. *Comparative histologic findings. J Reprod Med* 1991; 46(5):567-570.

Podstawy rozpoznania kolposkopowego

- Występowanie nieprawidłowości na ograniczonym obszarze w obrębie strefy transformacji zwiększa podejrzenie o zmiany neoplastyczne
- Cechą szczególną obrazu kolposkopowego CIN są obszary zbieżności, leżące w obrębie strefy transformacji, dobrze ograniczone, zwarte, mętne, sąsiadujące z granicą międzynabłonkową

w przypadku zmian cytologicznych małego stopnia i prawidłowym wyniku badania kolposkopowego CIN 2/3 występuje w ok. 7.8%

PPV kolposkopii w CIN 3 78 %-86%

PPV spada wraz z zmniejszaniem się stopnia patologii

PPV dla CIN1 16 %

PPV dla CIN 2 32%)

PPV dla mikroinwazji 59%

PPV dla inwazji 83%.

- Niedoścadowanie w przypadku CIN 3 : 4,3 – 57,1%
- It is self-evident that colposcopically directed biopsy (CDB) can only be considered as a sampling of the lesion, by convention the most atypical area, and thus can only give a provisional histological diagnosis (NHS CSP Guidelines for Practice, Diagnostic Standards in Colposcopy, April 2003)

Podstawy rozpoznania kolposkopowego

- Występowanie nieprawidłowych naczyń : punkcikowanie i mozaika ma znaczenie jeżeli obecne są one tylko w obrębie obszarów zbieżenia
- Zwykle punkcikowanie i zwykła mozaika w obrębie obszaru zbieżenia może wiązać się ze zmianami małego stopnia.
- Gruba mozaika i grube punkcikowanie częściej występuje w zmianach dużego stopnia.
- Zmiany typu CIN nie zawierają glikogenu i są po próbie Schillera musztardowe lub safranowe
- Doświadczenia wymagają różnicowania zmiany małego stopnia , niedojrzałej strefy regeneracji i zmian zapalnych

Podstawy rozpoznania kolposkopowego

- Zmiany małego stopnia
obszary zbieżenia cienkie, dobrze ograniczone
brzegi nieregularne, postrzępione, graniaste, palczaste
- Zmiany dużego stopnia
grube, gęste, poszarzałe, mętne, dobrze ograniczone o regularnym marginesie, który może być czasami uniesiony,
są bardziej rozległe, wnikają do kanału szyjki
powierzchnia zmiany jest nierówna , nieregularna, guzkowata
mogą występować w obrębie zbieżenia oddzielone od siebie pola o zmiennych odcieniach (granice wewnętrzne)

Podstawy rozpoznania kolposkopowego

Table 7.2: Modified Reid colposcopic index

Feature	0 points	1 point	2 points
Colour of acetowhite (AW) area	Late intensity acetowhiteness; none-white, shiny AW; indistinct AW; transparent AW; AW beyond the transformation zone	Grey-white AW with shiny surface	Dull, opalescent; Grey
AW lesion margin and surface configuration	Feathered margins; angular, jagged lesions; flat lesions with indistinct margins; microconvexity areas or microcapillary surface	Regular lesions with smooth, straight outlines	Rollled, peeling edges; internal demarcation (a central area of high grade change and peripheral area of low grade change)
Vessels	Fine uniform vessels; poorly formed pattern of fine punctations and/or fine mosaic; vessels beyond the margin of transformation zone; fine vessels within microconvexity areas or microcapillary lesions	Absent vessels	Well defined coarse punctation or coarse mosaic
Iodine staining	Positive iodine uptake giving mosaic; negative uptake of lesions scoring 3 points or less on above three categories	Partial iodine uptake by a lesion scoring 4 or more points on above three categories - variegated, speckled appearance	Negative iodine uptake by a lesion scoring 4 or more points on the above three criteria

Scoring:
A score of 0 to 2 points = Likely to be CIN 1; 3-4 points = Overlapping lesion; Likely to be CIN 1 - 2; 5 to 6 points = Likely to be CIN 2 - 3 lesions.

Podstawy rozpoznania kolposkopowego

Table 7.3: Grading abnormal colposcopic findings using two categories

Grade	Findings
1. Insignificant	The acetowhite epithelium is usually shiny or semitransparent. The borders are not sharp, with or without fine-calibre vessels (fine punctation and/or fine mosaic), which have ill-defined patterns and short intercapillary distances. There is an absence of atypical vessels.
2. Significant	Dense acetowhite or grey opaque epithelium is sharply bordered. There are dilated calibre, irregular shaped or coiled vessels (coarse punctation and/or mosaic). Atypical vessels and sometimes irregular surface contour indicate either imminent or invasive cancer.

Adapted from Coppleson *et al.*, 1993 b

Podstawy rozpoznania kolposkopowego

- Podstawową różnicą pomiędzy CIN i niedojrzałą metaplastją jest mniejsza intensywność zbieżenia i brak wyraźnych granic z otaczającym , prawidłowym nabłonkiem. W niedojrzałej metaplastji granica jest rozmyta i wtapia się w pozostały nabłonek
- Zbieżenie po kwasie octowym nie jest ściśle związane z CIN. Występuje także w pewnym stopniu w niedojrzałej metaplastji, stanie zapalnym i w procesach regeneracyjnych i naprawczych na szyjce granica z pozostałym nabłonkiem jest w tych przypadkach rozmyta

CIN-1

dysplazja małego stopnia
wyrażone prążki, podprążki



CIN-1+HPV

brodawczaki



CIN-3

*niepełnowartościwe dobowanie
przebiegu leczenia*



CIN-3



CIN-3



Niedojrzała metaplasja

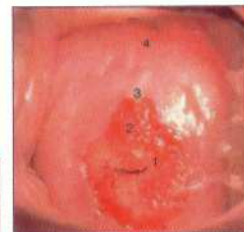


*przebiegu niepełnowartościwego
w leczeniu*

Condylomata accuminata



*droż fizjologicznej
metaplasji*



Ca colli uteri



Ca colli uteri



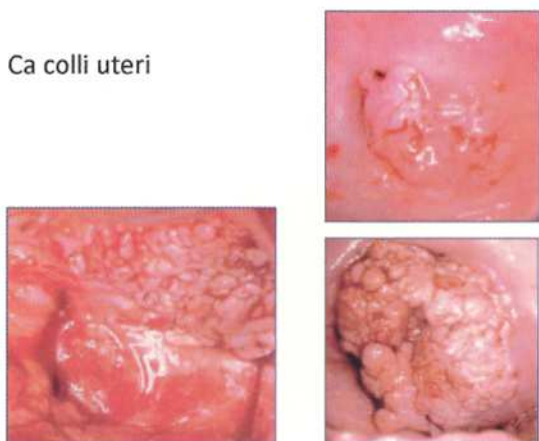
Próba octowa - nieudany



Strefa przekształceń



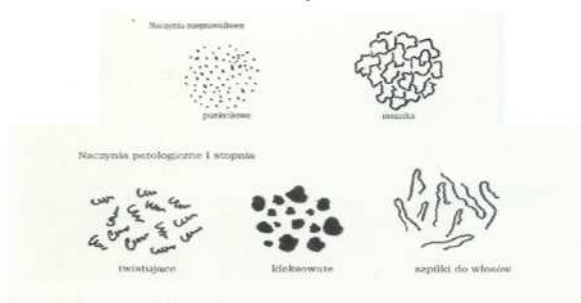
Ca colli uteri



M-2 - ognisko dysplazji



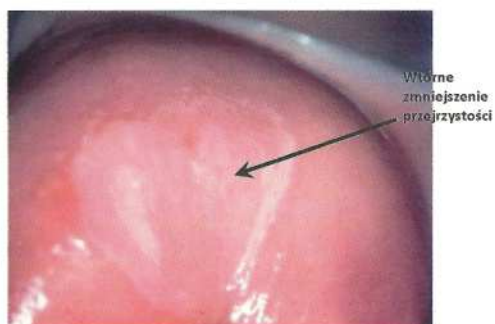
Naczynia



Naczynia patologiczne II stopnia

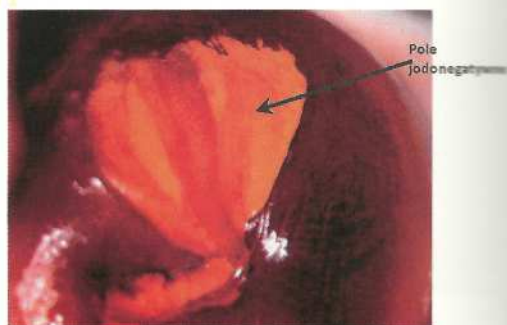


próba octowa

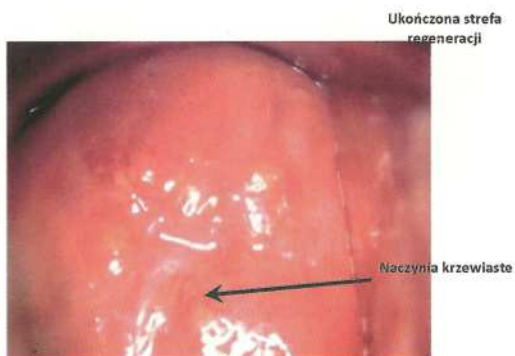


próba jodowa

infekcja HPV - CIN I



NaCl

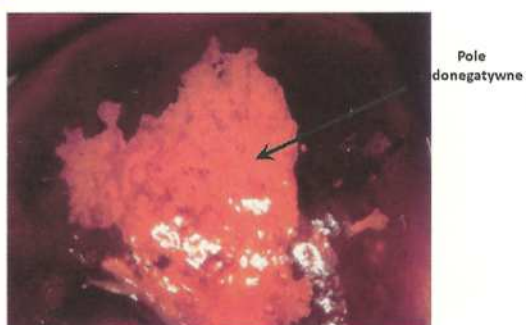


próba octowa



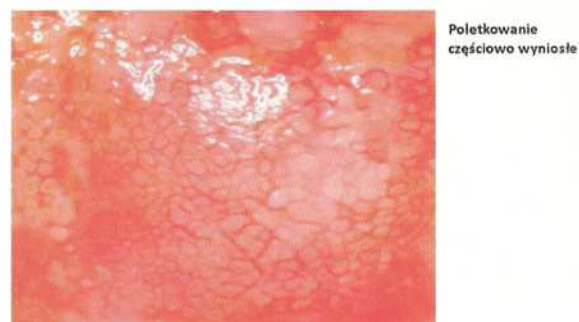
próba z płynem Lugola

CIN 2



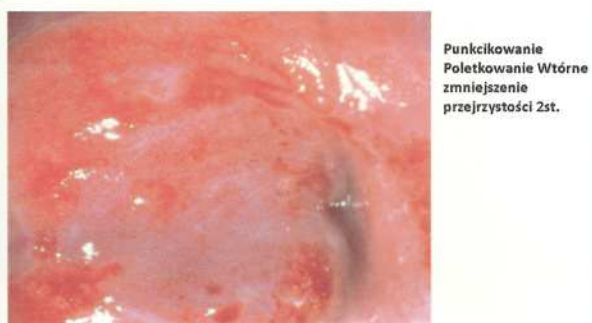
próba octowa

CIN 3

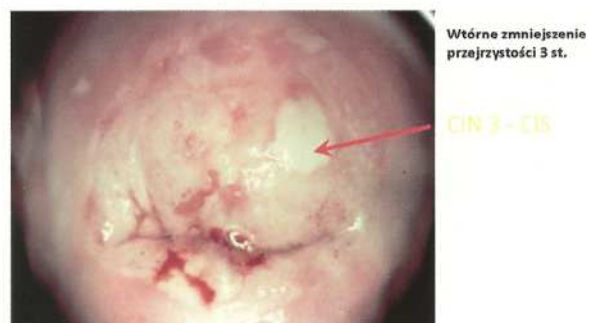


próba octowa

CIN 3



próba octowa



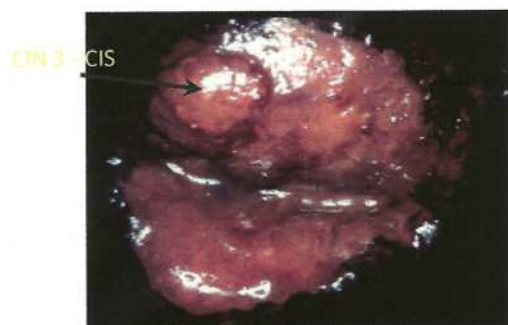
NaCl



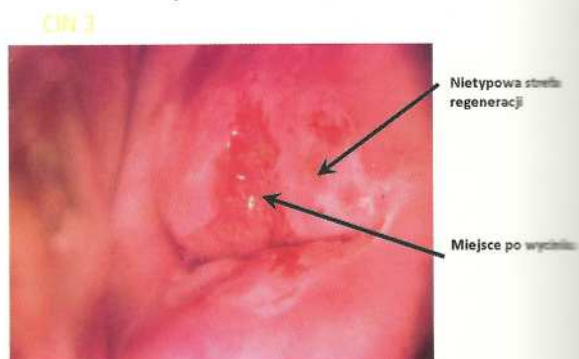
próba octowa



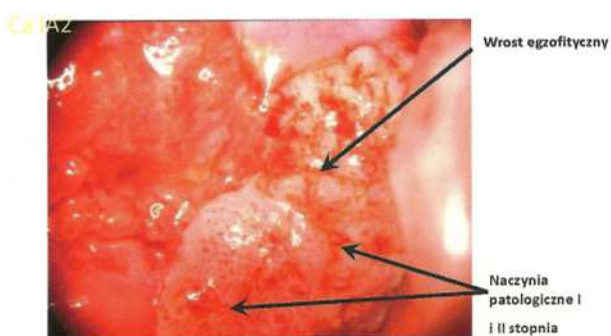
próba jodowa



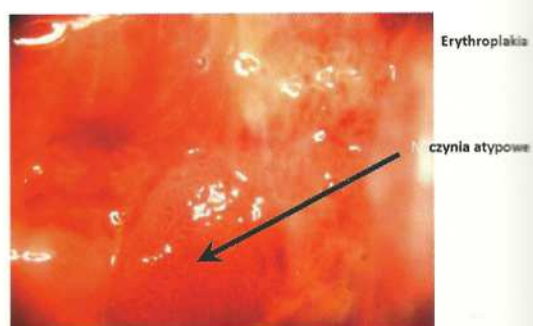
próba octowa



próba octowa



NaCl



NaCl



próba octowa



Rola kolposkopii w kwalifikacji przedterapeutycznej

Dr hab.med. Kazimierz Pityński
Klinika Ginekologii i Onkologii UJCM

W większości ośrodków klinicznych w Polsce podobnie jak w pozostałych krajach Europy rola kolposkopii ogranicza się do weryfikacji nieprawidłowych obrazów cytologicznych i do określenia miejsca pobrania wycinków celowanych.

Kolposkopia jako część rutynowego badania ginekologicznego, stanowi pierwszy etap badania nabłonka szyjki macicy.

W przypadkach typowego nabłonka wielowarstwowego płaskiego, ektopii gruczołowej, nabłonka atroficznego, typowej strefy regeneracji i ukończonej strefy regeneracji (ok. 40% wszystkich przypadków) zgodność badania kolposkopowego z wynikami badania histologicznego wynosi od 93,8% (typowa strefa regeneracji) do 100% (typowy nabłonek płaski)

W tych przypadkach możemy zrezygnować z wykonywania badania cytologicznego.

Właściwa ocena kolposkopowa obejmuje:

1. ocenę ogólną nabłonka i śluzu,
2. ocenę architektury nabłonka i łożyska naczyniowego (po przemyciu solą fizjologiczną)
3. ocenę naczyń przy użyciu kolorowych filtrów
4. ocenę nabłonka po 3-5% kwasie octowym
5. weryfikacja nieprawidłowych naczyń przy pomocy amin presyjnych (oktapresyna, vasopresyna)
6. test Schillera (z zastosowaniem płynu Lugola) - w przypadku mniej doświadczonych kolposkopistów)

IV. Kolposkopia niesatysfakcjonująca

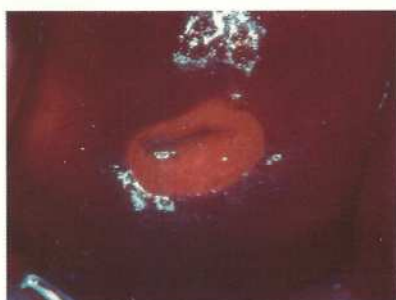
Kolposkopia niesatysfakcjonująca (niejasna) występuje w przypadku kiedy nie można uwidocznnić granicy międzynabłonkowej lub gdy nie widać zmiany w całości. Może występować również po urazie szyjki a także w stanach zapalnych lub atrofii. Nieuwidoczność szyjki macicy kwalifikuje kolposkopię jako niesatysfakcjonującą.



Prawidłowy obraz kolposkopowy.



Po teście z płynem Lugola



Strefa regeneracji.



Próba z płynem Lugola.



II. Nieprawidłowe obrazy kolposkopowe

Płaskie zbiełenia nabłonka po kwasie octowym.
 Gęste zbiełenia nabłonka po kwasie octowym*
 Delikatna mozaika
 Gruba mozaika*
 Delikatne punkcikowanie
 Grube punkcikowanie*
 Częściowo dodatnia próba jodowa
 Obszar jodonegatywny*
 Naczynia atypowe*

*Major changes

Obrazy podstawowe w CIN i raku inwazyjnym

1. Leukoplakia i jej odmiany
2. Punkcikowanie i jego odmiany
3. Mozaika (poletkowanie) i jej odmiany
4. Nietypowa strefa regeneracji

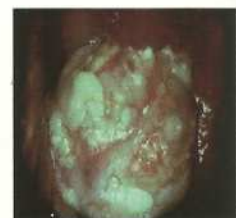
Leukoplakia zwykła



Ognisko leukoplakii

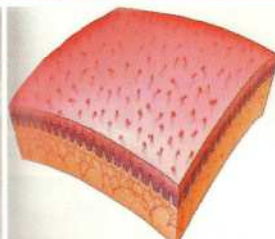
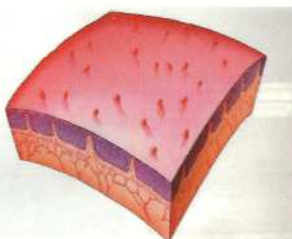


Leukoplakia bryłowata



Punkcikowanie

Ogniskowy obraz kolposkopowy w obrębie którego kapilary układają się w kropkowany wzór.
 Im delikatniejsze punkcikowanie tym bardziej prawdopodobne, że zmiana ta jest niskiego stopnia (LG) lub jest to metaplasja
 Im grubsze punkcikowanie tym bardziej prawdopodobne, że jest to zmiana o wysokim stopniu zaawansowania (HG)



Punkcikowanie proste cd

Punkciki naczyniowe w zależności od stopnia zmniejszenia przejrzystości „giną” lub pozostają widoczne. (I stopień zmniejszenia przejrzystości świadczy zwykle o niewielkich odchyleniach morfologicznych nabłonka lub zakażeniu HPV).



Punkcikowanie wyniosłe i brodawkowate cd

W próbie octowej następuje wtedy wybitniejszy stopień wtórnego zmniejszenia przejrzystości II lub III stopień co uwydatnia brodawkowatą strukturę powierzchni nabłonka patologicznego powodujące częściowe „znikanie” rysunku naczyniowego w białej lub żółtej powierzchni nabłonkowej.



Obraz po próbie z kwasem octowym. Wybitne zmniejszenie przejrzystości II i III stopnia. Brodawkowata struktura powierzchni nabłonka.

Mozaika / poletkowanie /



Ogniskowy obraz kolposkopowy, w którym nowe formacje naczyniowe układają się we wzór prostokątów przypominający mozaikę. Im delikatniejsza jest mozaika tym większe prawdopodobieństwo, że jest to zmiana o niskim stopniu lub metaplasja. Im grubsza, szersza i bardziej nieregularna mozaika tym większe prawdopodobieństwo, że jest to zmiana dużego stopnia.



Mozaika prosta

Jest to delikatnie zarysowany obraz „poletek” oddzielonych od siebie czerwonymi liniami kapilarów podnabłonkowych, bielejących po próbie z kwasem octowym. Jeśli zmniejszenie przejrzystości utrzymuje się krótko, zwykle świadczy to o niewielkich odchyleniach morfologicznych nabłonka lub obecności zakażenia HPV.



Mozaika wyniosła

Jest to obraz złożony z wyraźnie wyniosłych ponad poziom białawych pól regularnego lub nieregularnego kształtu, pooddzielanych od siebie czerwonymi liniami. W próbie z kwasem octowym obserwuje się wtórne nasilone zmniejszenie przejrzystości nabłonka patologicznego II lub III stopnia.



Mozaika nieckowata

To powierzchnia złożona z okrągławych pól z zagłębieniem nieckowatym w centrum każdego pola. Taki obraz świadczy zwykle o obecności nabłonka rakowego.

W próbie jodowej odmiany mozaiki (wyniosła i nieckowata) są jodonegatywne, z reguły o ostrym odgraniczeniu od jodopozytywnego otoczenia.



Nietypowa strefa regeneracji cd

Po próbie octowej pojawiają się w jej obrębie obszary mniej lub bardziej wybitnego wtórnego zmniejszenia przejrzystości, który określa się w stopniach I – III. Im wyraźniejszy jest jego nasilenie tym zwykle wyższy jest stopień odchylenia morfologicznego w nabłonku szyjki macicy. Stopień III występuje zwykle w obecności raka przedinwazyjnego lub z wczesną inwazją. Jest to obraz najczęściej spotykany w CIN i w raku.

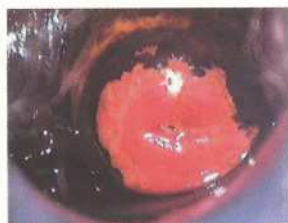


D. Obszary jodonegatywne

Po zastosowaniu płynu Lugola dojrzały nabłonek wielowarstwowy płaski, który zawiera glikogen barwi się na ciemnobrązowo.

Obszary jodonegatywne mogą reprezentować niedojrzałą metaplasję, CIN lub stany niedoboru estrogenów (np. atrofia).

Całkowita jodonegatywność oraz żółte zabarwienie obszaru, który był wcześniej wybitnie białawy po próbie z kwasem octowym są wysoce podejrzane o zmiany o wysokim stopniu zaawansowania.



Naczynia patologiczne w CIN i raku

Naczynia obserwowane w CIN są zwykle adaptacyjnie poszerzonymi gałązkami spłotu podstawowego i odchodzących od niego włosniczek końcowych.

W przypadkach punkcikowania i mozaiki obserwuje się tzw. naczynia nieprawidłowe, a w przypadkach ich odmian w CIN, *Ca in situ* i wczesnego raka o naczyniach patologicznych I stopnia do których należą tzw. naczynia twistujące, kleksowate, szpilki do włosów.

W rakach o wstępnym i rozwiniętym wroście egzofitycznym dochodzi do nowotworzenia naczyń. Powstają naczynia patologiczne II stopnia czyli wydłużone włosniczki, rurki endotelialne, naczynia węzowate.

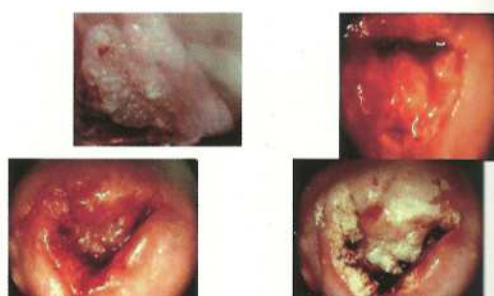
CIN 3



Rak w stopniu 1a1



RAK INWAZYJNY



KOLPOSKOPIA

jest badaniem niezbędnym we wszystkich przypadkach kwalifikacji do leczenia chirurgicznego.

Kiedy wykonać biopsję?

Kolposkopowe obrazy sugerujące zmiany dużego stopnia.

Zmiany z inwazją kanału szyjki – należy wykonać biopsję i wyłyżeczkowanie.

Kolposkopowe obrazy sugerujące zmiany małego stopnia, ale w rozmazie cytologicznym zmiany dużego stopnia.

Można zastosować LEEP jako metodę postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w miejsce biopsji.

Warunki niezbędne do wykonania kriodestrukcji.

- Zmiana musi być w całości widoczna w kolposkopii
- Zmiana nie może dochodzić do kanału szyjki
- Brak cech inwazji w biopsji celowanej i CIN w materiale z wyłyżeczkowania kanału szyjki
- Współpracująca pacjentka zgłaszająca się na wizyty kontrolne.

Kiedy podejrzewamy inwazję kolposkopista powinien:

1. dokładnie zlokalizować zmianę
2. zmierzyć średnicę zmiany (w kolposkopii średnica zmiany jest większa niż w histologii ponieważ obszar z inwazją jest otoczony przez nieprawidłowości mniejszego stopnia)
3. zmierzyć głębokość inwazji w badaniu histologicznym.

Znając średnicę zmiany oraz jej głębokość można zakwalifikować pacjentkę do leczenia konserwatywnego (konizacja lub trachelektomia) w przypadku braku niekorzystnych cech kolposkopowo-histologicznych.

Niekorzystne cechy kolposkopowo-histologiczne:

Kolposkopowe:

- Rozlany charakter zmiany
- Naczynia patologiczne stopnia drugiego

Histologiczne:

- zajęcie przestrzeni naczyniowej
- typ nowotworów drobnokomórkowy

Kolposkopia w ciąży

Ułatwia podjęcie decyzji czy wykonywać biopsję celowaną (podejrzenie inwazji) czy wykonywać kontrolę cytologiczno-kolposkopową (zmiany nieinwazyjne)

Umożliwia obserwację zmiany (patologiczne naczynia sugerujące progresję)

Głównym celem kolposkopii w ciąży jest wykluczenie inwazji i odroczenie biopsji/leczenia do okresu po porodzie (digital colposcopy – jest najlepszą metodą – umożliwia porównanie obrazów kolposkopowych w różnych tygodniach ciąży i w okresie poporodowym)

Możliwości rozpoznawania wczesnych wznów raka szyjki macicy badaniem cytologicznym i kolposkopowym

Basta Antoni

W wielu ośrodkach w Polsce kolposkopię uważa się za mniej przydatną niż cytologia w wykrywaniu zmian rezydualnych i wznów procesu nowotworowego po oszczędzającym chirurgicznym leczeniu z powodu CIN3 i wczesnoinwazyjnej postaci raka.

W badaniach kontrolnych pozostawionej części szyjki macicy po chirurgicznym leczeniu oszczędzającym czy też kikuta pochwy po usunięciu macicy można wykryć:

1. zmiany rezydualne
2. wznowy procesu nowotworowego
3. nowy proces nowotworowy

Wyniki cytologicznych i kolposkopowych badań kontrolnych po leczeniu CIN metodą LLETZ (N=186)

czasokres badań kontrolnych po zabiegu operacyjnym w miesiącach

	3	6	12	24	36	48	60	Σ
metoda	n	n	n	n	n	n	n	n
oceny	%	%	%	%	%	%	%	%
cytologia	31	9	5	5	3	3	0	56
	16,7	4,8	2,7	2,7	1,6	1,6	0,0	30,1
kolposkopia*	29	6	5	3	3	2	1	49
	15,6	3,2	2,7	1,6	1,6	1,1	0,5	26,3

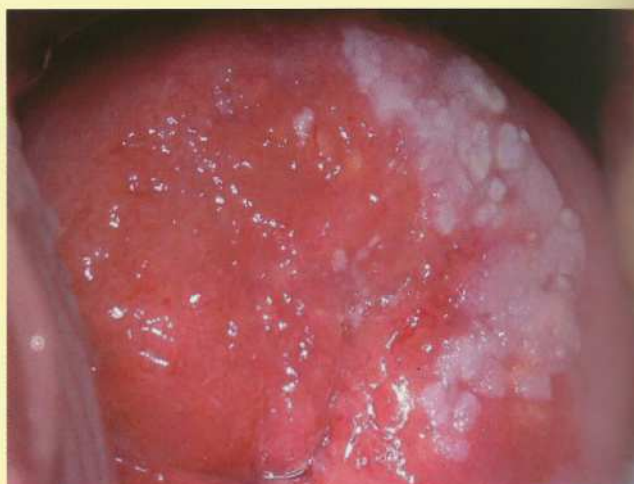
* w 27(14,5%) przypadków - kolposkopia niezadowolająca

Znaczenie cytologii i kolposkopii w postępowaniu diagnostycznym stanów przednowotworowych oraz raka inwazyjnego szyjki macicy jest powszechnie akceptowane.

W większości przypadków w badaniach kontrolnych także po prostym lub radykalnym wycięciu macicy z powodu raka szyjki przeprowadza się wyłącznie ocenę makroskopową we wziernikach, palpacyjną, a rzadko cytologiczną rozmazów pochwowych.

Ocena kolposkopowa jest stosowana niestety tylko w nielicznych ośrodkach.

Zmiany rezydualne i wznowy po leczeniu chirurgicznym oszczędzającym CIN i Ca IA





Zgodność wyników kontrolnych badań cytologicznych i kolposkopowych z wynikami badania histologicznego po leczeniu CIN metodą LLETZ (N=186)

Rodzaj badania	Zgodność w %
badanie cytologiczne	80,4
badanie kolposkopowe	84,7
badanie kolposkopowo-cytologiczne	86,8

Wyniki cytologicznych i kolposkopowych badań kontrolnych po leczeniu CIN przy pomocy konizacji chirurgicznej (N=217)

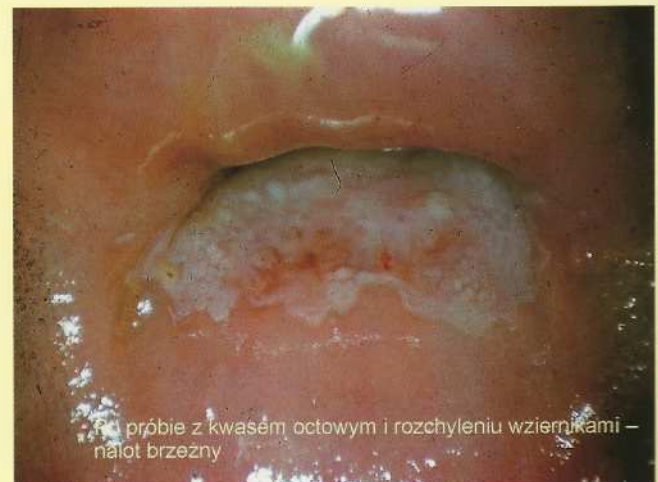
czasokres badań kontrolnych po konizacji w miesiącach

	3	6	12	24	36	48	60	Σ
metoda	n	n	n	n	n	n	n	n
oceny	%	%	%	%	%	%	%	%
cytologia	13	8	6	4	3	2	2	38
	6,0	3,7	2,8	1,8	1,4	0,9	0,9	17,5
kolposkopia*	11	6	5	5	2	1	2	32
	5,1	2,8	1,8	1,8	0,9	0,5	0,9	14,7

* w 67(30,9%) przypadków - kolposkopia niezadowolająca

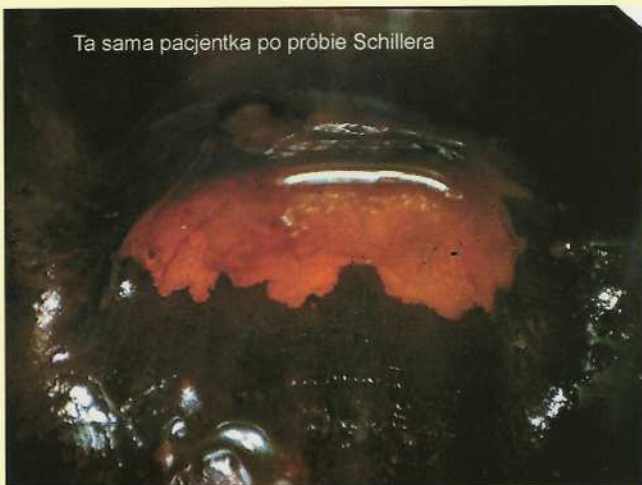


Część pochwy po konizacji Madeja –
-granica m. Nabłonkowa niewidoczna



Próba z kwasem octowym i rozchyleniu wziernikami –
nabłok brzożny

Ta sama pacjentka po próbie Schillera



Zgodność wyników kontrolnych badań cytologicznych i kolposkopowych z wynikami badania histologicznego po leczeniu CIN przy pomocy konizacji (N=217)

Rodzaj badania	Zgodność w %
badanie cytologiczne	84,5
badanie kolposkopowe	78,9
badanie kolposkopowo-cytologiczne	88,6

Wyniki cytologicznych i kolposkopowych badań kontrolnych po leczeniu Ca IA₁ i Ca IA₂ przy pomocy konizacji chirurgicznej (N=54) [48 przypadków Ca IA₁ + 6 przypadków Ca IA₂]

czasokres badań kontrolnych po konizacji w miesiącach

metoda	3	6	12	24	36	48	60	Σ
oceny	n	n	n	n	n	n	n	n
cytologia	3	2	1	1	0	1	0	8
	5,5	3,7	1,8	1,8	0,0	1,8	0,0	14,8
kolposkopia*	2	1	0	1	0	1	0	5
	3,7	1,8	0,0	1,8	0,0	1,8	0,0	9,3

* w 12(22,2%) przypadków - kolposkopia niezadowolająca

Wznowa raka gruczołowego



Wznowa raka gruczołowego



Zgodność wyników kontrolnych badań cytologicznych i kolposkopowych z wynikami badania histologicznego po leczeniu Ca IA₁ i Ca IA₂ przy pomocy konizacji chirurgicznej N=54 (48 przypadków Ca IA₁ + 6 przypadków Ca IA₂)

Rodzaj badania	Zgodność w %
badanie cytologiczne	85,1
badanie kolposkopowe	81,2
badanie kolposkopowo-cytologiczne	89,2

Cytologia jest bardziej wydajna przy widocznej granicy między nabłonkiem
Najlepsze wyniki uzyskuje się przy zastosowaniu obu metod

Podsumowanie

- Zmiany rezydualne wykrywane są w większości do 3 miesięcy
- 70% wznów i zmian rezydualnych wykrywanych jest w pierwszym roku po leczeniu.
- Po leczeniu CIN metodą LLETZ w wykrywaniu zmian rezydualnych i wznów nieco wyższą wartość wykazuje kolposkopia.
- Po konizacji nieco skuteczniejsza jest cytologia.

Podsumowanie

- Kolposkopia i cytologia stosowane łącznie dają blisko 90% zgodności z wynikami badania histologicznego.
- Wartość badania kolposkopowego jest wyższa przy widocznej granicy międzynabłonkowej (zmiany zlokalizowane w dystalnym odcinku kanału szyjki – sygnał w postaci tzw. nalołu brzeźnego).
- Kolposkopia i cytologia są wzajemnie uzupełniającymi się, równorzędnymi metodami wykrywającymi przedkliniczne wznowy i zmiany rezydualne po leczeniu chirurgicznym oszczędzającym CIN (90% zgodności z oceną histologiczną).

B. Zmiany rezydualne i wznovy po leczeniu chirurgicznym raka płaskonabłonkowego szyjki macicy w stopniu IB.

Wyniki kontrolnych badań cytologicznych i kolposkopowych kikuta pochwy (N=148)

czasokres obserwacji w miesiącach

	3	6	12	24	36	48	60	Σ
metoda	n	n	n	n	n	n	n	n
oceny	%	%	%	%	%	%	%	%
cytologia	2	1	0	1	1	1	0	6
	1,4	0,7	0,0	0,7	0,7	0,7	0,0	4,1
kolposkopia	1	1	2	0	0	1	0	5
	0,7	0,7	1,4	0,0	0,0	0,7	0,0	3,4

5 lat obserwacji po leczeniu radykalnym raka szyjki macicy w st. IB - 17(11,5%) wznów.

Wznovy zlokalizowane centralnie w kikucie pochwy - 4(2,7%) przypadki, tj. 23,5% wszystkich wznów.



Zgodność kontrolnych wyników badania cytologicznego i kolposkopowego z wynikami badania histologicznego w obrębie kikuta pochwy (N=148)

Rodzaj badania	Zgodność w %
badanie cytologiczne	50,0
badanie kolposkopowe	75,0
badanie kolposkopowo-cytologiczne	100,0

C. Zmiany rezydualne i wznovy po leczeniu chirurgicznym i radioterapii raka szyjki macicy w stopniu IB i IIA (N=87).

5 lat obserwacji po leczeniu operacyjnym i radioterapii z powodu raka szyjki macicy w stopniu IB i IIA – 15(17,2%) wznów.

Wznowy zlokalizowane centralnie w kikucie pochwy - 3(3,4%) przypadków, tj. 20% wszystkich wznów.

Podsumowanie

- W systematycznym kontrolnym badaniu cytologiczno-kolposkopowym można wykryć wznowy w kikucie pochwy po radykalnym wycięciu macicy w znakomitej większości w stadium przedklinicznym.
- Badania cytologiczne można wykonywać także z punktów guza zlokalizowanego centralnie nad kikutem pochwy.

Podsumowanie

- Wg niektórych autorów (Zhang W.H., Gynecol. Oncol., 1990 oraz Kologirou D. Eur. J. Gynaecol. Oncol., 1997) kolposkopia umożliwia uwidocznienie nawrotów wcześniej niż umożliwia to cytologia, lecz badanie kolposkopowe jest bardziej czasochłonne.
- Obserwacje własne oraz innych autorów (Kologirou D., Larson D. i wsp., Kraus H. i wsp., Zhang W.H. i inni) wskazują na konieczność regularnej obserwacji kolposkopowo-cytologicznej pacjentek po radykalnym wycięciu macicy jak i radioterapii.
- Kolposkopia i cytologia stanowią czułe metody pozwalające wykryć i zlokalizować zmiany podejrzane o nawrót procesu karcinogenezy, zmiany rezydualne lub też ogniska powstałe *de novo* także po radykalnym leczeniu raka szyjki macicy.

Wyniki kontrolnych badań cytologicznych i kolposkopowych w obrębie kikuta pochwy (N=87)

czasokres obserwacji w miesiącach

	3	6	12	24	36	48	60	Σ
metoda	n	n	n	n	n	n	n	n
oceny	%	%	%	%	%	%	%	%
cytologia	3	2	1	1	0	1	0	8
	3,4	2,3	1,1	1,1	0,0	1,1	0,0	9,1
kolposkopia	2	2	1	0	0	1	0	6
	2,3	2,3	1,1	0,0	0,0	1,1	0,0	6,9

cytologia - zgodność z bad. histologicznym - 3 przypadki, 5 - fałszywie dodatnich
kolposkopia - zgodność z bad. histologicznym - 3 przypadki, 3 fałszywie dodatnie

Podsumowanie

- Znaczny odsetek fałszywie dodatnich wyników badań cytologiczno-kolposkopowych po brachyterapii przeprowadzonej po leczeniu chirurgicznym nie uniemożliwia ostatecznego wykrycia prawdziwych wznów.
- Dodatni wynik badania cytologicznego rozmazów pochwowych obliuguje do dokładnej oceny kolposkopowej całej ściany pochwy i pobrania wycinka z miejsca najbardziej podejrzanego do badania histologicznego.

