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. Metaplazja 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 miesca 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

Monika Jakubiak
lekarz
2452648

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

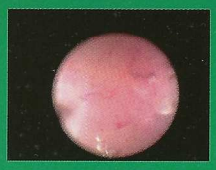
Monika Mysliwiec

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

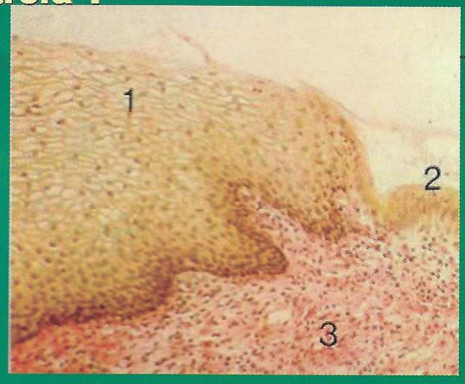
1. Erythroplakia simplex - czerwony obszar wokół ujścia zewnętrznego o ostrym odgraniczeniu i gładkiej powierzchni
2. Erythroplakia papillaris - taki sam obraz o delikatnie brodawkowatej powierzchni
3. Erythroplakia follicularis - powierzchnia czerwono-żółtawo-biała, grudkowata, odgraniczenie nieostre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

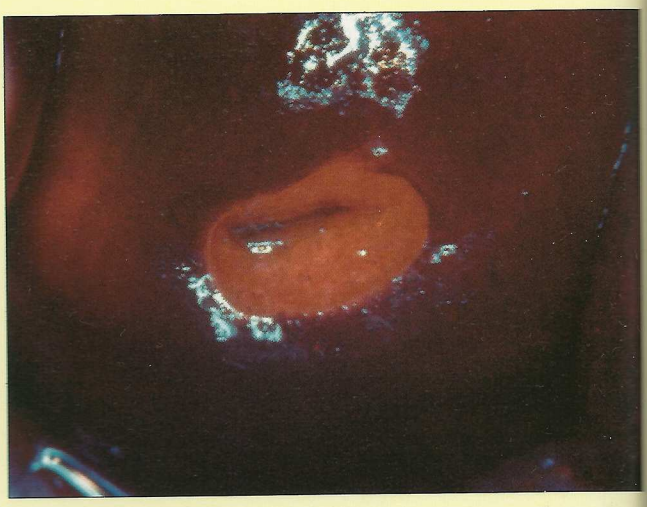
erytroplakia

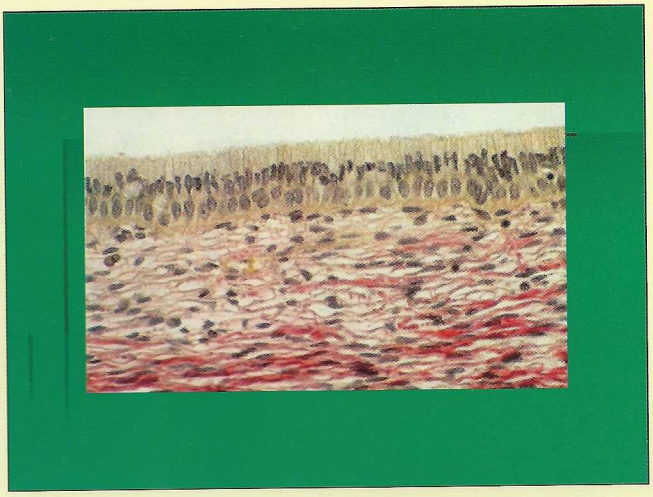
Nabłonek wielowarstwowy płaski

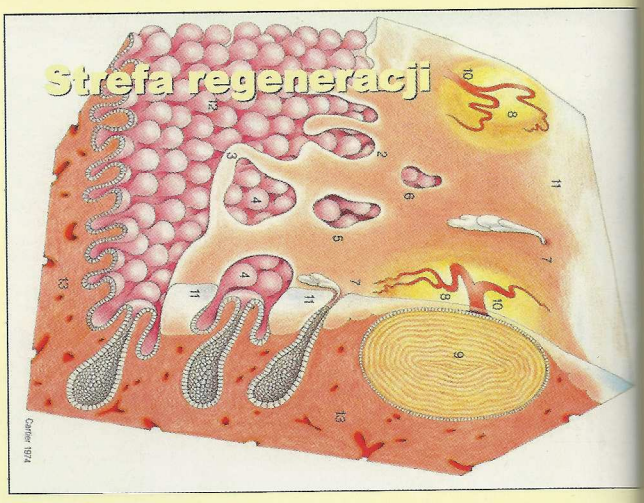
Nabłonek gruczołowy

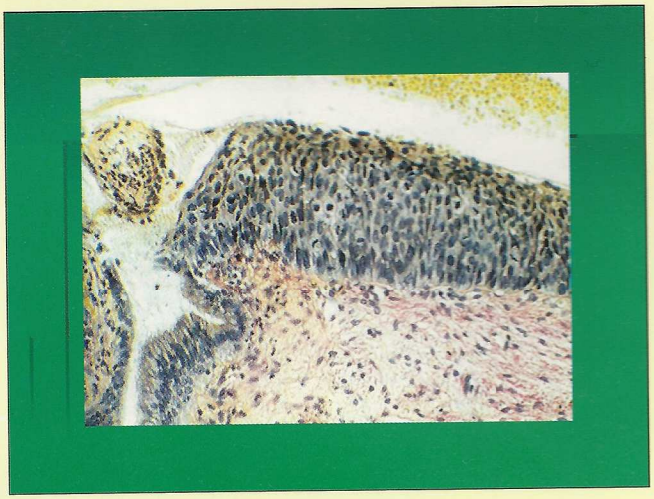
Strefa T

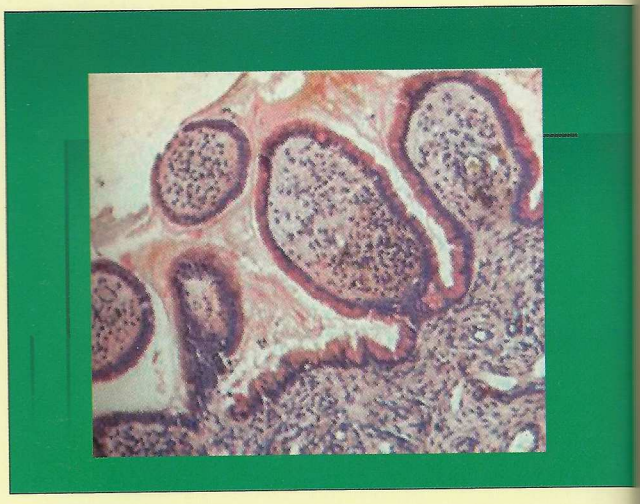


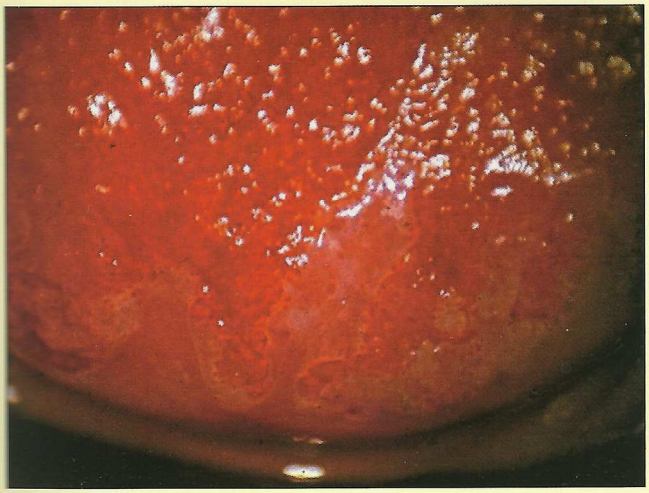


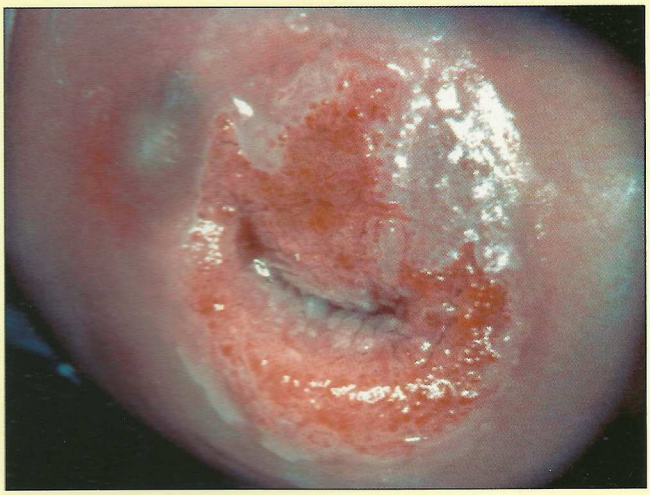


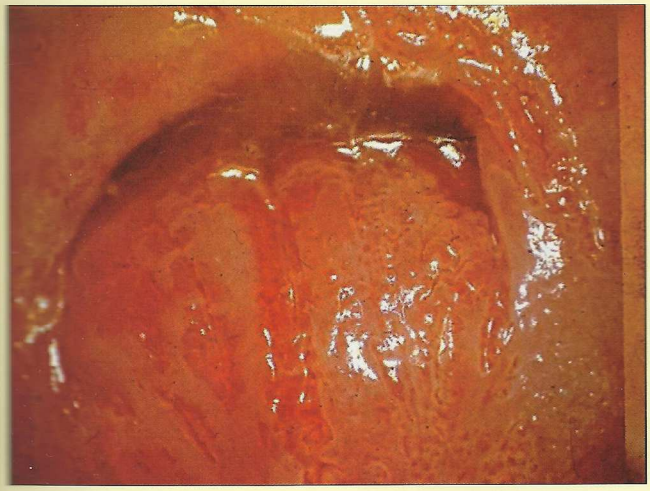

Strefa regeneracji
Cartier 1974

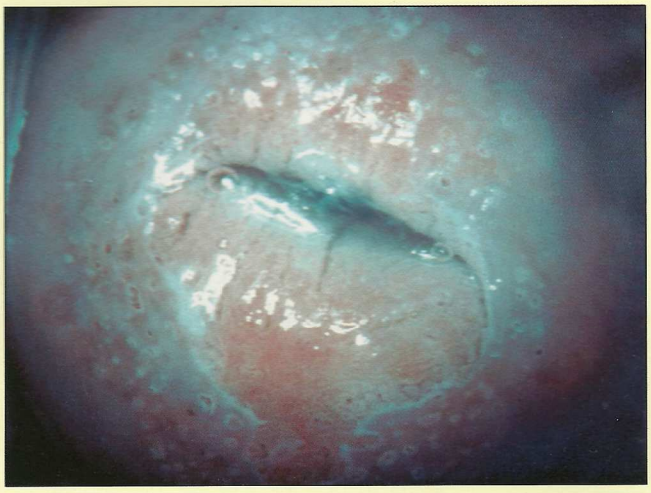


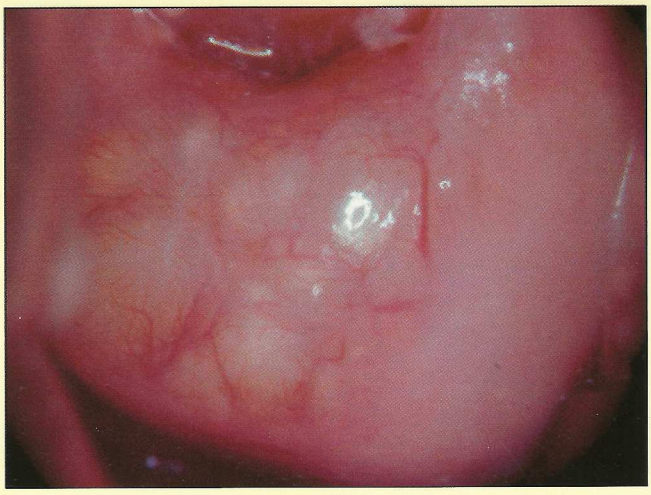












Infekcja HPV – rozpoznanie i jej znaczenie dla morfogenezy raka szyjki macicy i sromu

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)*.

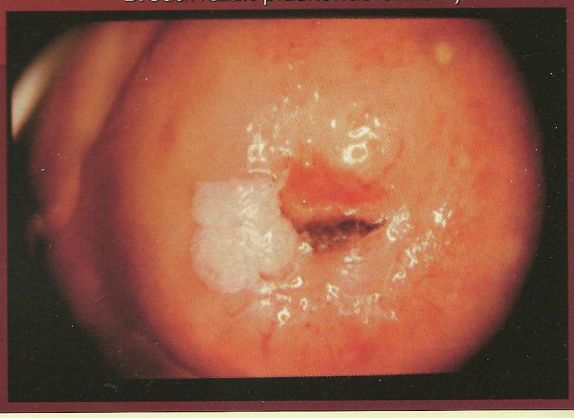
Postaci zakażenia

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

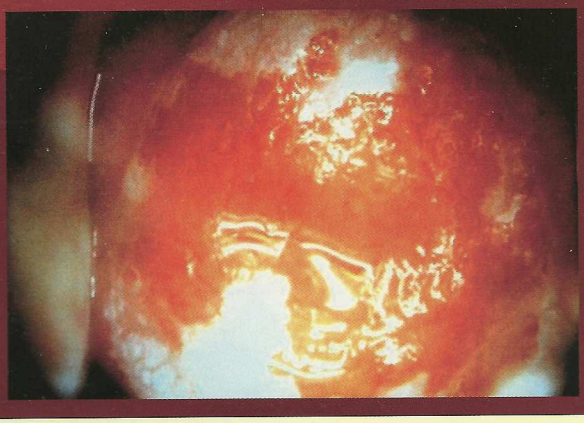
Obraz makroskopowy zmian związanych z infekcją HPV w obrębie szyjki macicy, pochwy i sromu

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

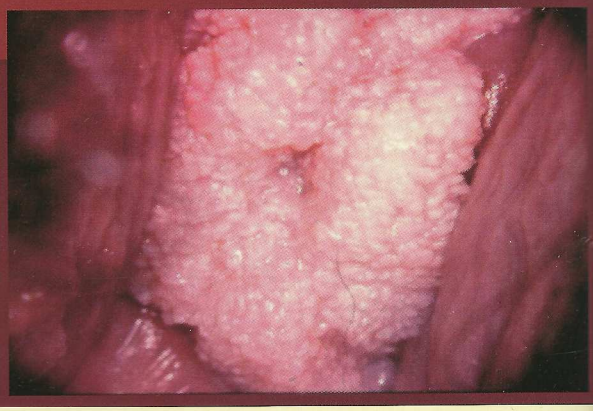
Brodawczak płaskonabłonkowy



Ognisko leukoplakii

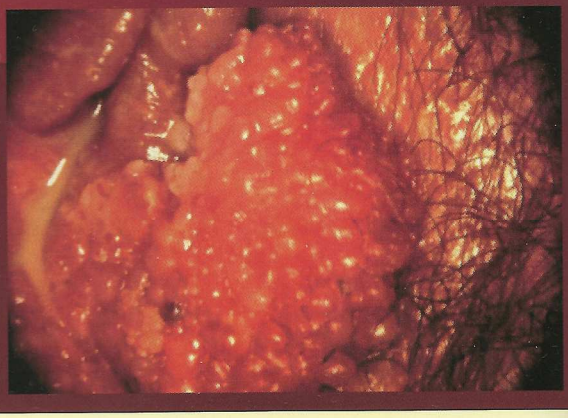


Brodawczak pochwy i przedsionka pochwy

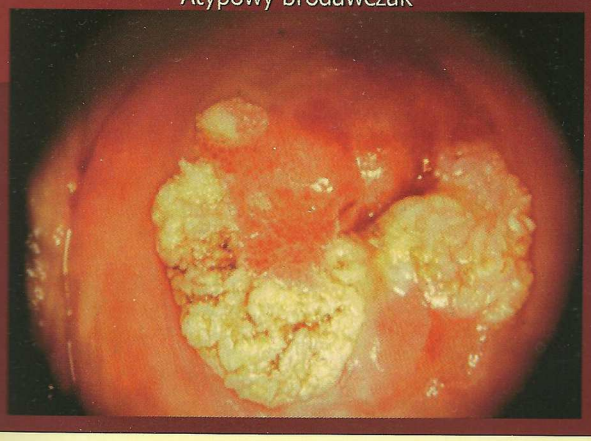


Zakażenia HPV w obrębie łechtaczki – naczynia gwiaździste – 6 letnia dziewczynka

Typowy brodawczak błony śluzowej sromu

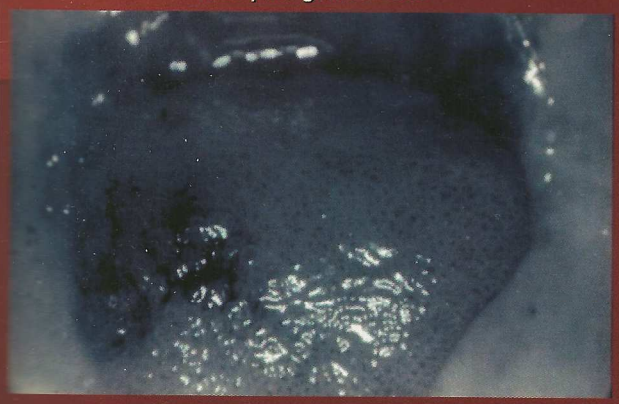


Atypowy brodawczak

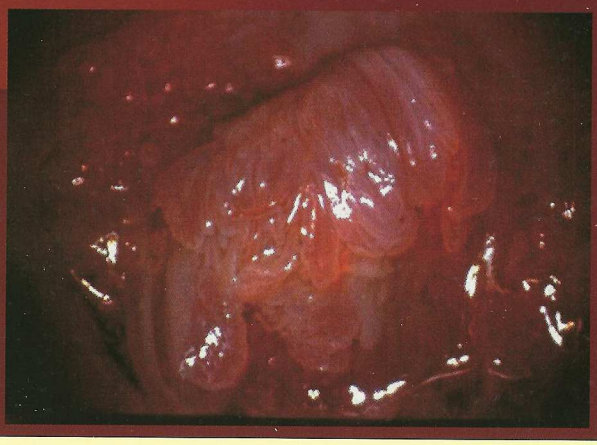


Kłykciny kończyste

Naczynia gwiaździste

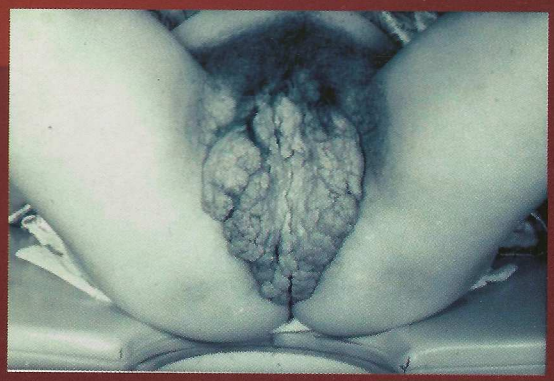


Naczynia pączkujące



Atypowy brodawczak

Ogromne kłykciny kończyste u ciężarnej



Inne charakterystyczne cechy infekcji HPV

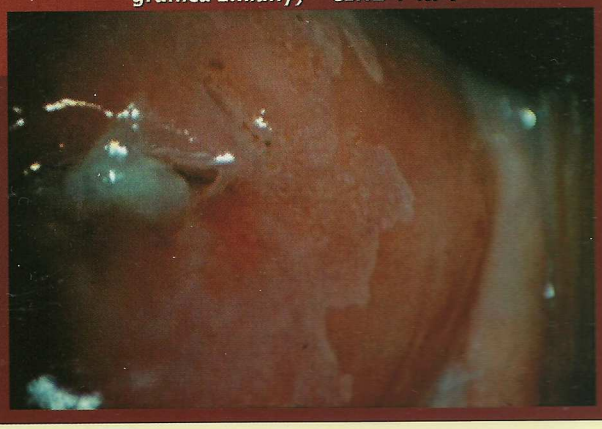
- Widoczne tylko w badaniu kolposkopowym wtórne zmniejszenie przejrzystości nabłonka, wtórne punkcikowanie i poletkowanie

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

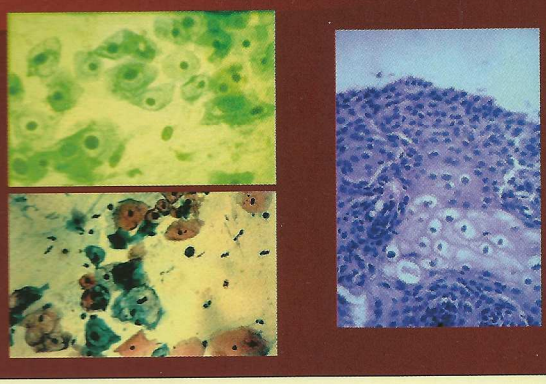
Poletkowanie i punkcikowanie

Wtórne zmniejszenie przejrzystości

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

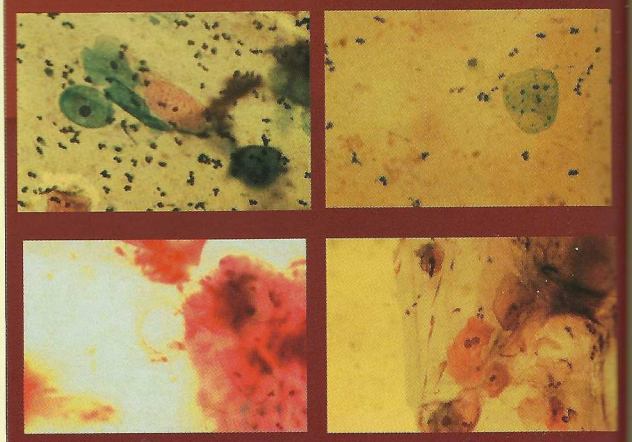


Koilocyty i dyskeratocyty



Dyskretne cechy infekcji wirusowej

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



- Hybrydyzacja należy do najczulszych metod wykrywania HPV
- Pozwala na wykrywania 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 najwięcej 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.

- 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 onkogennym
- 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 onkogennym

- w przypadku HPV nie ma możliwości śledzenia jego działania onkogennego 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.

- 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 onkogennym jest jednym z ważnych czynników inicjujących proces karcinogenezy w obrębie szyjki macicy.

Infekcja HPV o wysokim potencjale onkogennym 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..

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

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

- Syrjänen KJ: Surg. Gynecol. 1989. 150

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

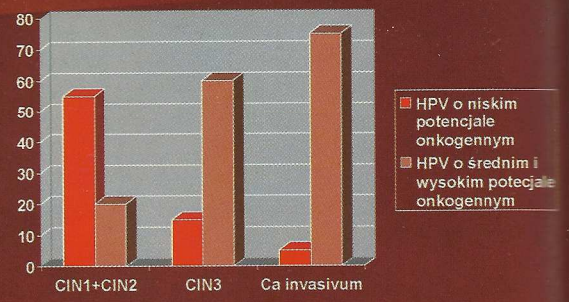
- infekcja HPV jak i rak szyjki macicy częściej dotyczą:
  - kobiet które wcześnie rozpoczęły współżycie płciowe, współżyły z wieloma partnerami
  - kobiet z defektami immunologicznymi
  - kobiet stosujących środki immunosupresyjne.
- niższa o kilka lat średnia wieku kobiet z „czystą" subkliniczną infekcją HPV od średniej wieku kobiet z CIN i o kilkanaście lat od średniej wieku z rakiem inwazyjnym koreluje z wieloetapowym 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 karcionogenezy szyjki macicy a współistniejąca infekcja HPV o niskim i wysokim potencjale onkogennym.



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 (12,9%)	Razem CIN	2 (0,82%)

Basta A. J. Exp. And Clin. Cancer Research. Supp. 1990,L,162

- 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.

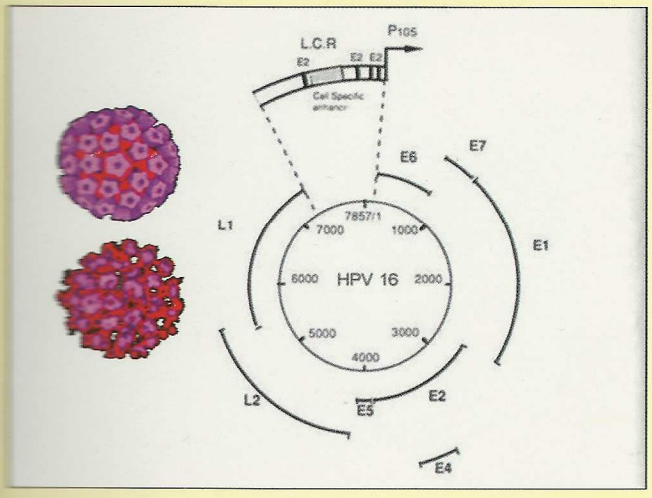
Basta i wsp. The Cervix and L.F.G.T. 1992,10,51.
Basta i wsp. W: Eur. J. Gynaec. Onc. 1999,2,111

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 powinowactwo $pRB(E_2F)$ (retinoblastoma)

⟶

↓

uwolniony
czynnik transkrypcyjny E_2F

- 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.

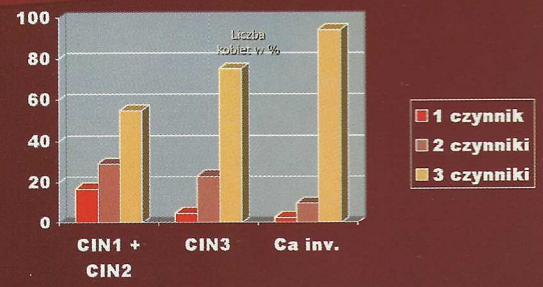
Jak wykazują dotychczasowe wyniki badań takimi dodatkowymi czynnikami mogą być:

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

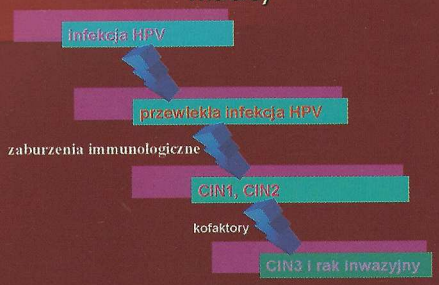
- Przeprowadzona analiza występowania CIN i raka inwazyjnego w zależności od liczby czynników ryzyka (infekcja HPV 16/18, nałogowe palenie tytoniu, zmniejszenie poziomu witaminy A) wykazała, że nasilenie procesu karcinogenezy koreluje ze wzrostem liczby czynników ryzyka

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

Liczba czynników ryzyka a występowanie CIN i raka inwazyjnego.



model karcinogenezy w obrębie szyjki macicy

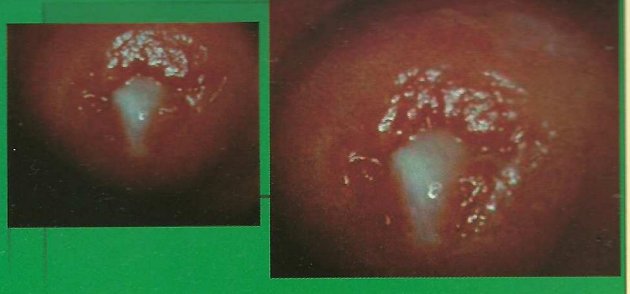


Leczenie farmakologiczne

1) Leki wpływające na stan immunologiczny organizmu (Iscador 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

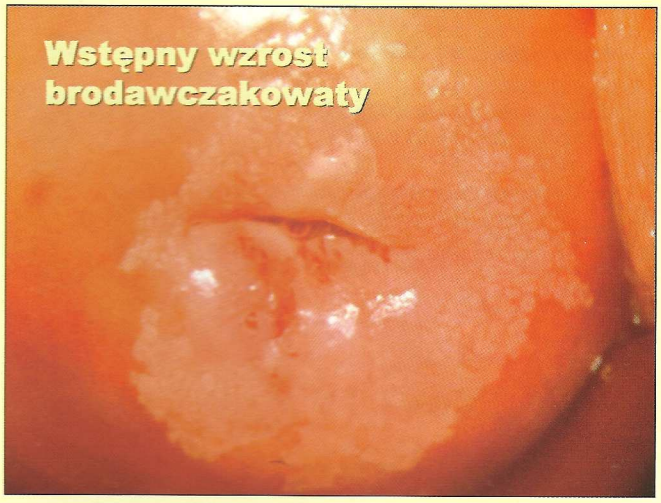
Punkcikowanie proste

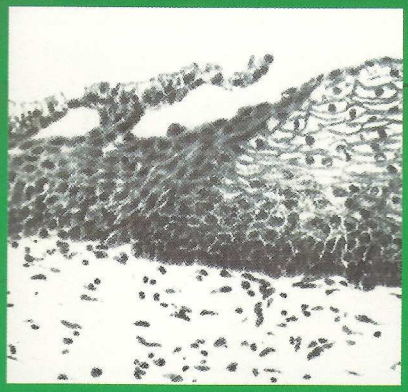


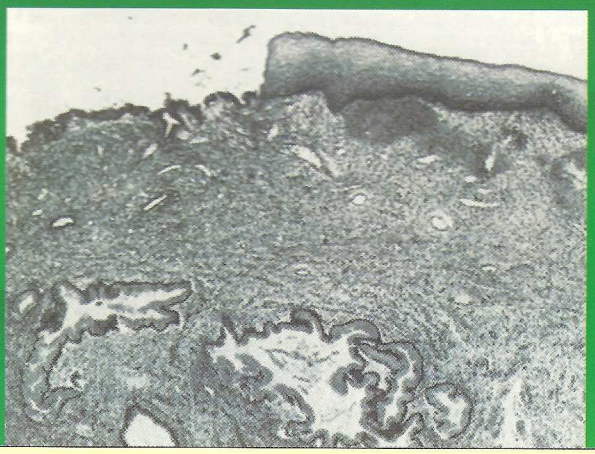
Mozaika prosta

Mozaika wyniosła

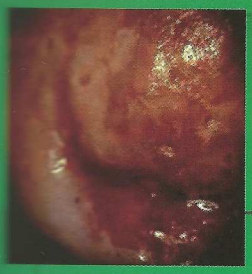
Wstępny wzrost brodawczakowaty







Mozaika nieckowata



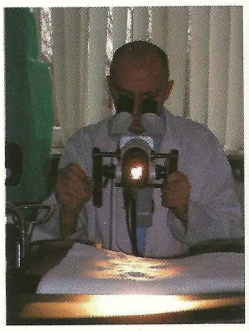
Rak inwazyjny

Międzynarodowe Mianownictwo Kolposkopowe
An Updated Report From the:

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

IFCPC
11th World Congress in Barcelona, June 9-13, 2002
organization of colpopscopists 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 stowrzenie mianownictwa, które:



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

Po drugie, mianownictwo powinno zostać stworzone w sposób który pozwoli szkolącemu się kolposkopiście samodzielnie stawiać opisy i będzie pomocne doświadczonym ekspertom w procesie diagnostycznym

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

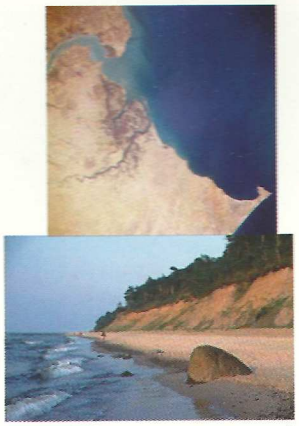


Table 1. International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy Colposcopic - Mianownictwo

I. Prawidłowe obrazy kolposkopowe
- Pierwotny nabłonek ww 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 gruczołowym
- ciężkie zapalenie, ciązka atrofia, uraz
- niewidoczna szyjka

V. Różne obrazy kolposkopowe
- Brodawczaki
- Keratoza
- Nadżerka
- Zapalenie
- Atrofia
- Zmiany doczesnowe
- Polipy

*Major changes

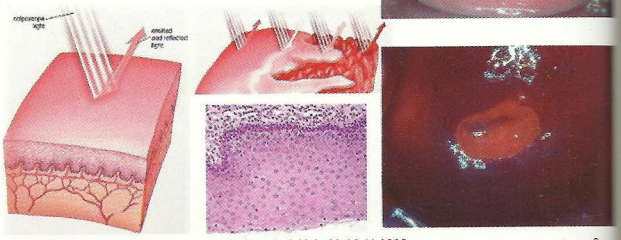
P. Walker, MD, S. Dexeus, MD, G. De Palo, MD, R. Barrasso, MD, M. Campion, MD, F. Girardi, MD, C. Jakob, MD, and M. Roy, MD, from the Nomenclature Committee of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy
11 World Congress in Barcelona, June 9-13, 2002

I. PRAWIDŁOWE OBRAZY KOLPOSKOPOWE

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

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 kratery gruczołowe czy torbiele Nabotha.
Nabłonek taki nie ulega zbieleniu po próbie z kwasem octowym i w całości barwi się na brązowo po przemyciu płynem Lugola

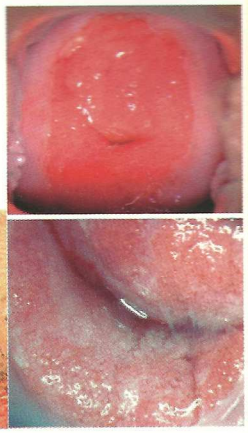


B. Nabłonek walcowaty

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

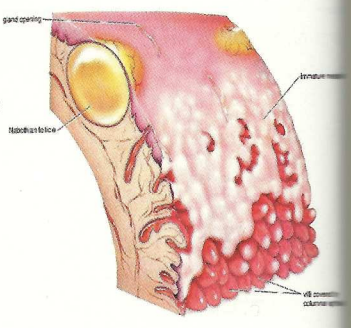
W badaniu kolposkopowym po próbie z kwasem octowym obszar ten charakteryzuje się typową strukturą przypominającą grona.

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

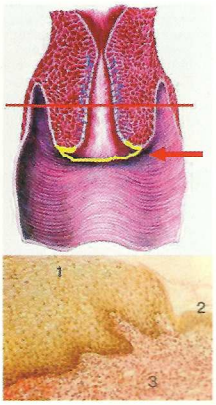


C. Strefa transformacji
The transformation zone (TZ)

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 biało po próbie z kwasem octowym i częściowo na brązowo w próbie Schillera.
Komponentami prawidłowej strefy transformacji są również wyspy nabłonka gruczołowego otoczone przez nabłonek metaplastyczne, otwarte kratery gruczołowe oraz toebielki Nabotha.
Wyróżnia się trzy typy strefy T:
TZ1,
TZ2,
TZ3

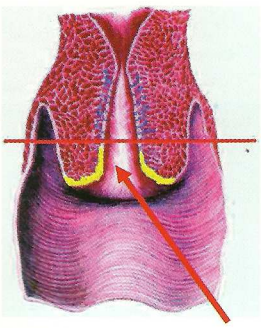


TZ1 - jest zlokalizowana na ectocervix i całkowicie widoczna (może być rozległa lub mała)



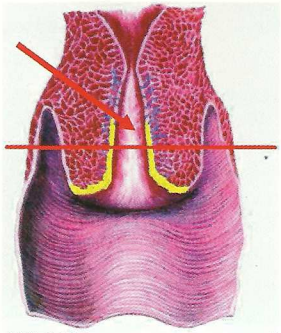
Robert Jach Kolp 29-30 11 2006

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



Robert Jach Kolp 29-30 11 2006 10

TZ3 - ma komponentę endocervilakną, 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 naczyniami
B) łagodne zbielenia po kwasie octowym
C) obszary jodonegatywne lub częściowo pozytywne po brawieniu płynem Lugola

Robert Jach Kolp 29-30 11 2006 12

II. Nieprawidłowe obrazy kolposkopowe

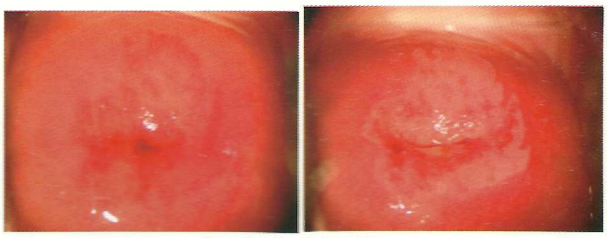
Płaskie zbielenia nabłonka po kw. oct.
Gęste zbielenia nabłonka po kw. oct. *
Delikatna mozaika
Gruba mozaika*
Delikatne punkcikowanie
Grube punkcikowanie*
Częściowo dodatnia próba jodowa
Obszar jodonegatywny*
Naczynia atypowe*

*Major changes

Robert Jach Kolp 29-30 11 2006 13

A. Zbielenie nabłonka po kwasie octowym

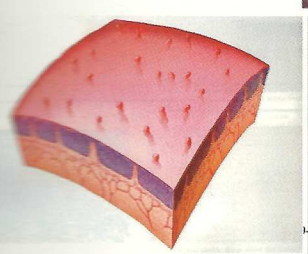
Po aplikacji r-rem kwasu octowego obszary o dużej gęstości jądrowej zabarwiają się na biało.
I chociaż zjawisko takie może występować w przypadku niedojrzałej metaplazji, przyjęto zasadę, że im intensywniejsze zbielenie, im szybciej pojawia się i im dłużej trwa tym bardziej zaawasowana jest zmiana.
Intensywne zbielenie w obrębie nabłonka gruczołowego może wskazywać na zmianę gruczołową.

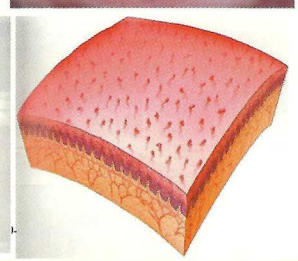


Robert Jach Kolp 29-30 11 2006 14

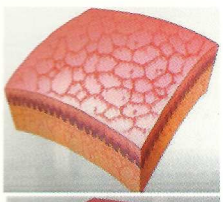
B. Punkcikowanie

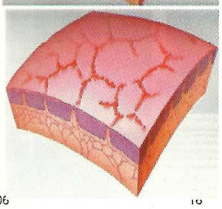
Ogniskowy obraz kolposkopowy w obrębie którego kapilary układają się w regularny wzór.
Im delikatniejsze punkcikowanie tym bardziej prawdopodobne, że zmiana ta jest niskiego stopnia (LG) lub jest to metaplazja
Im grubsze punkcikowanie tym bardziej prawdopodobne, że jest to zmiana o wysokim stopniu zaawasowania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





C. Mozaika





Ogniskowy obraz kolposkopowy w którym nowe formacje naczyniowe układają się we 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 15

D. Obszary jodonegatywne

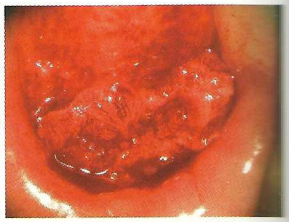
Po zastosowaniu płynu Lugola dojrzały nabłonek wielowarstwowy płaski, który zawiera glikogen barwi się na ciemnobrązowo.

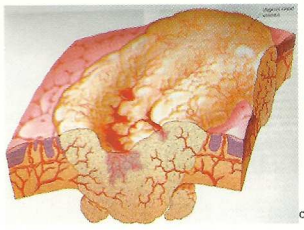
Obszary jodonegatywne mogą reprezentować niedojrzałą metaplazję, CIN lub stany niedoboru E2 (n.p. atrofia)

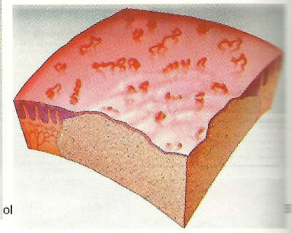
Całkowita jodonegatywność oraz żółte zabarwienie obszaru, który był wcześniej wybitnie zbielały po próbie z kwasem octowym są wysoce podejrzane o zmiany o wysokim stopniu zaawansowania.

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 przerywanym przebiegu przypominając przecinki, korkociąg lub spagetti.

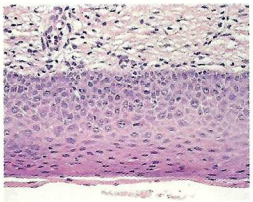






Cechy kolposkopowe sugerujące zmiany o niskim stopniu zaawansowania LG (minor changes)

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 jodopozytywne
D) delikatne punkcikowanie i delikatna, regularna mozaika

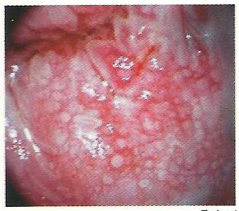


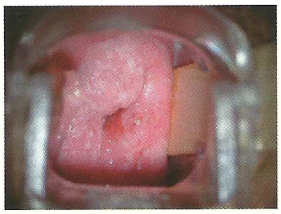
Cechy kolposkopowe sugerujące zmiany o dużym stopniu zaawansowania HG (major change)

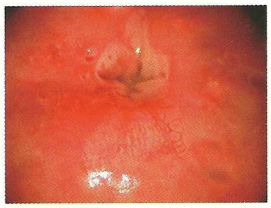
A) generalnie gładka powierzchnia z ostro odciętą granicą zewnętrzną
B) intensywne zbielenie po próbie z kwasem octowym, które pojawiają się wcześnie i utrzymują się długo, mogą być szarawe
C) jodonegatywność, oraz żółte zabarwienie obszaru, który był wcześniej wybitnie zbielały po próbie z kwasem octowym .
D) grube punkcikowanie i szeroka, nieregularna mozaika różnorakiego kształtu
E) intensywne zbielenie po próbie z kwasem octowym w obrębie nabłonka walcowatego może sugerować zmiany gruczołowe

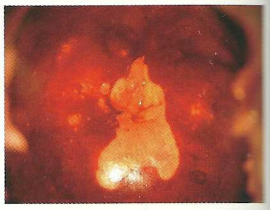
III. CECHY KOLPOSKOPOWE SUGERUJĄCE INWAZYJNEGO RAKA

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









IV. Kolposkopia niesatysfakcjonujaca

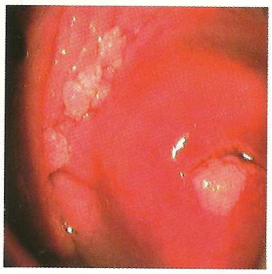
Kolposkopia niesatysfakcjonująca występuje w przypadku kiedy nie można uwidocznić granicy międzynabłonkowej. Może występować również w przypadku urazu, zapalenia lub atrofii uniemożliwiających pełną ocenę kolposkopową.

Również nieuwidocznienie szyjki macicy.

IV. Różne obrazy kolposkopowe

Brodawczaki
Keratoza
Nadżerka
Zapalenie
Atrofia
Zmiany doczesnowe
Polipy

A. Brodawczaki



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

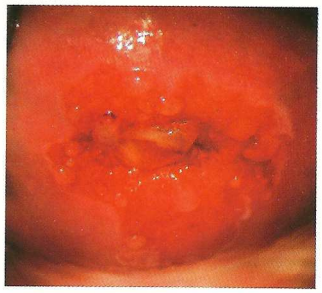
B. Keratoza

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

C. Nadżerka

Prawdziwa nadżerka- obszar pozbawiony nabłonka.
Sugeruje nieprawidłowości histologiczne.

D. Zapalenie

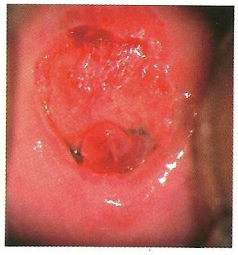


Atrofia

Zmiany nabłonkowe spowodowane niskim stężeniem estrogenów.

F. Zmiany doczesnowe

G. Polipy



Dziękuję:

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

Techniki badania kolposkopowego

Bartłomiej Galarowicz

1

Czemu służy kolposkopia

Dolny odcinek żeńskich narządów płciowych :
-pochwa
-srom
-cześć pochwowa szyjki macicy
dzięki łatwej dostępności badaniu stwarza unikalną możliwość wdrożenia badań profilaktycznych umożliwiających wczesne rozpoznanie i leczenie chorób nowotworowych tych narządów. Profilaktyce tej poświecona jest medyczna podspecjalność cytopatologia ,oraz kolposkopia jako badanie diagnostyczne.

2

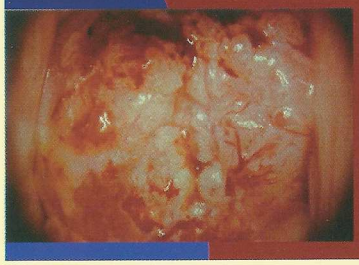
Pierwsze obserwacje

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

3

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.



4

Pierwsze obserwacje

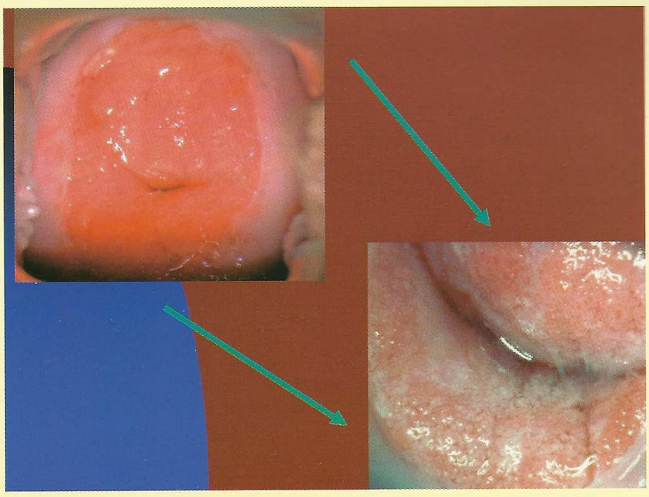
Mając na uwadze powyższe obserwacje wiedeński uczony von Franque polecił swojemu asystentowi Hansowi Hinselmannowi zbadać prawidłowości rządzące tymi zmianami .

5

Pierwsze badanie kolposkopowe

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

6



Potrzeba matką wynalazków –początki próby z kwasem octowym

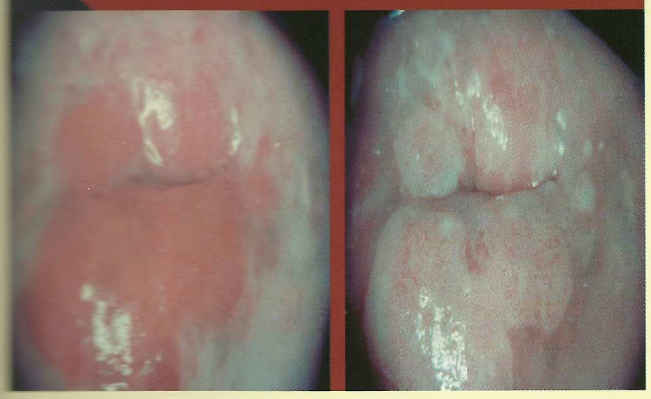
W trakcie pierwszych badań używając rozcieńczonego roztworu kwasu octowego do usuwania śluzu utrudniającego ocenę kolposkopową odkrył zjawisko zbielenia któremu ulegają podejrzane miejsca

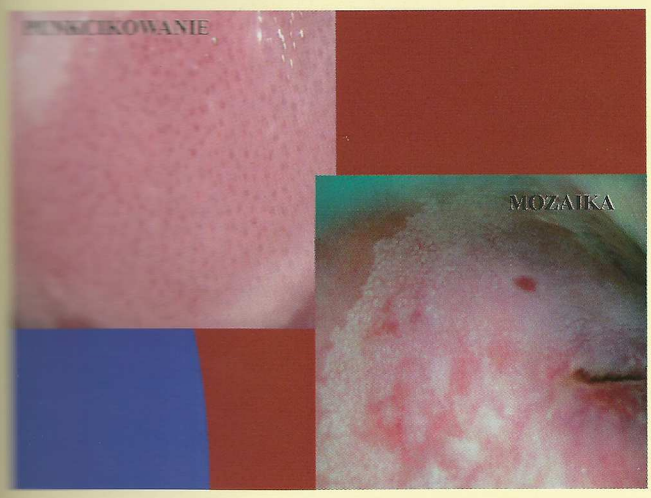
8

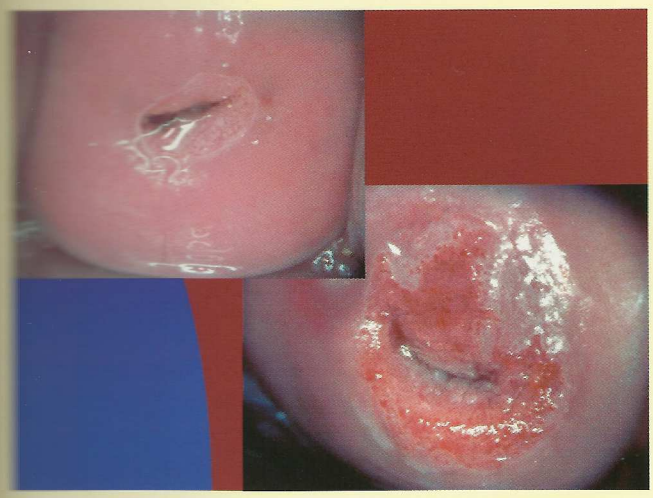
Próba octowa

NaCl

CH_3COOH







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.Papanicolau opublikował wyniki badań -oceny wpływu hormonalnego na na komórki nabłonka pochwy- w trakcie których w rozmazach znajdował nieprawidłowe komórki które okazały się cecha charakterystyczną raka szyjki macicy.

15

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-cześć zaburzeń architektury nabłonka jest niczym innym jak prawidłowym procesem metaplazji płasko nabłonkowej-procesu fizjologicznego

12

Rozwój pozostałych metod wczesnego skriningu 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

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 metaplazji
- Próba Schillera została wyparta przez cytologie w pierwotnym skriningu 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.

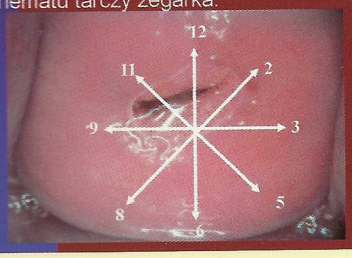
- W Europie szczególnie w krajach niemieckojęzycznych oraz krajach Ameryki Łacińskiej kolposkopia przyjęła się jak element składowy rutynowego badania ginekologicznego i jako podstawowe narzędzie skriningu raka szyjki macicy
- W Ameryce Północnej i części krajów Europy kolposkopia została postrzegana jak narzędzie weryfikujące nieprawidłowe wyniki badań cytologicznych (początkowo niemieckojęzyczna terminologia opisywania zmian, cytologia wprowadzona w Ameryce- G.Papanicolau;Cornell Univeristy 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 okrągłą 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.
- Orientacje w topografii tarczy części pochwowej można ułatwić używając schematu tarczy zegarka.



21

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

22

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

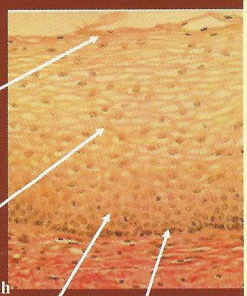
23

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

25

Nabłonek wielowarstwowy płaski

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



warstwa komórek pośrednich

warstwa komórek pośrednich

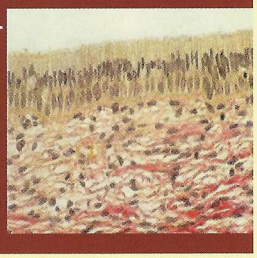
warstwa parabazalna

warstwa komórek bazalnych

26

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

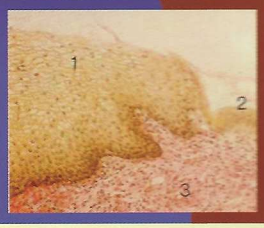
- Stanowi go pojedyncza warstwa komórek cylindrycznych ich głównym zadaniem jest produkcja śluzu, część z nich posiada również rzęski i uczestniczą w transporcie nasienia.

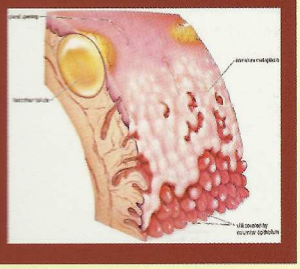


20

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

SCJ-squamocolumnar junctio





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

W tego typu badaniu rola kolposkopisty polega na:

Zlokalizowaniu źródła pochodzenia nieprawidłowych komórek stwierdzonym w rozmazie cytologicznym

Wykluczenie nieprawidłowości

Przeprowadzeniu biopsji pod kontrola kolposkopu celem określenia histologii zmiany

Określeniu granic zewnętrznych zmiany celem doboru odpowiedniej metody leczenia

22

29

Cele kolposkopii

W prawidłowo przeprowadzonym badaniu kolposkopwym 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 wyłyżeczkować
- 6.Wykonać biopsje podejrzanych miejsc
- 7.Zestawić wyniki cytologii,kolposkopii, biopsji i zaplanować leczenie.

30

Jak przygotować pacjentkę do kolposkopii

- Ustalić termin badania poza terminem miesiączki (krwawienie miesięczne nie jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do badania kolposkopowego)
- Uprzedzić o minimum 24godzinnej przerwie od wszelkich leków/środków dopochwowych, irygacji ,stosunków płciowych
- Objaśnić 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 2/3tygodzniowe poprzedzające badanie zastosowanie miejscowej terapii estrogenowej.

31

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

32

Etapy badania kolposkopowego

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

33

Etapy badania kolposkopowego

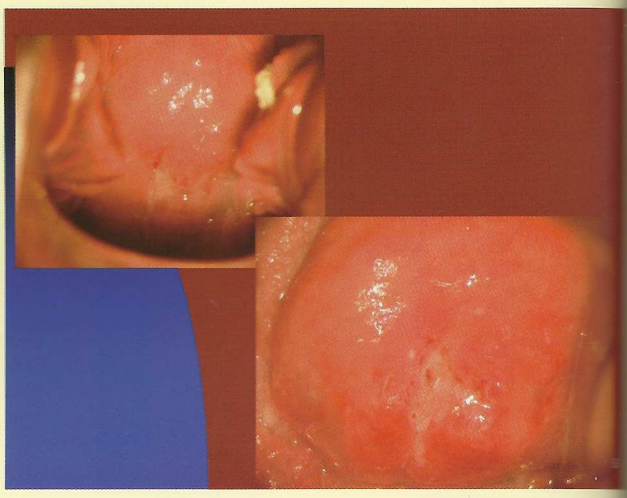
- 7.Aplikacja roztworu jodu.
- 8.Określenie czy badanie jest satysfakcjonujące czy nie.
- 9.Identyfikacja strefy transformacji
- 10.Zlokalizowanie i określenie rozmiaru,kształtu,konturów nieprawidłowości.
- 11.Pobranie materiału do badań histologicznych z kanału, tarczy części pochwowej.

34

1.Uwidocznienie szyjki

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

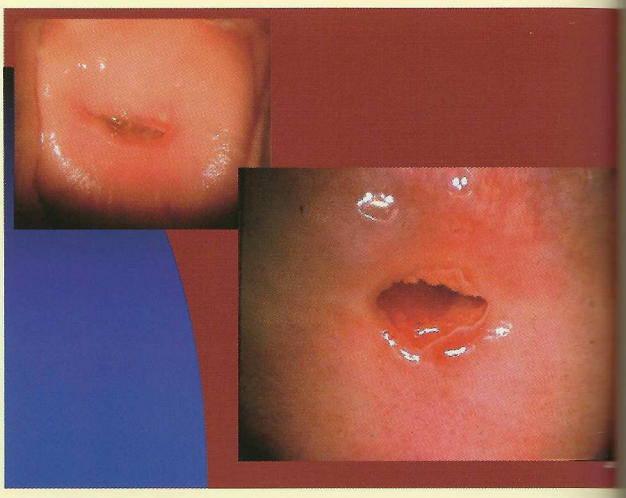
35

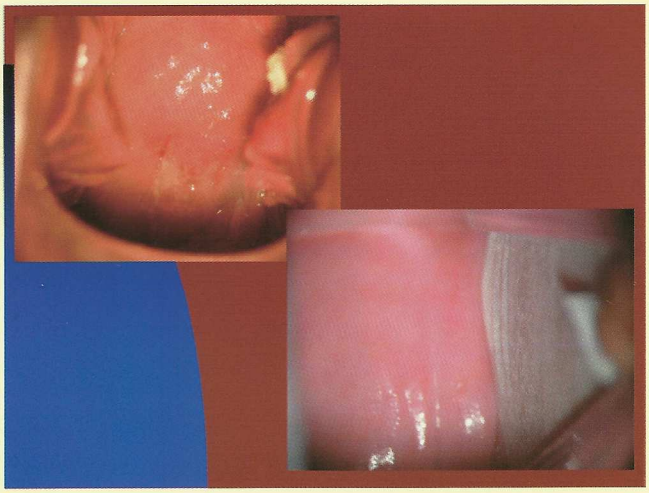


1. Uwidocznienie szyjki C.D

- Maksymalne rozchylenie łyżek wziernika skutkuje optymalnym uwidocznieniem całego ektocervix a także powoduje rozchylenie przedniej i tylnej wargi szyjki macicy
- W przypadku badania utrudnionego przez zwiotczałe 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 posiłkować się szpatułką zakończoną wacikiem przez jej odpowiednie umieszczenie w przednim/tylnym/bocznym sklepieniu pochwy można odpowiednio pozycjonować szyjkę macicy celem jej oglądnięcia.

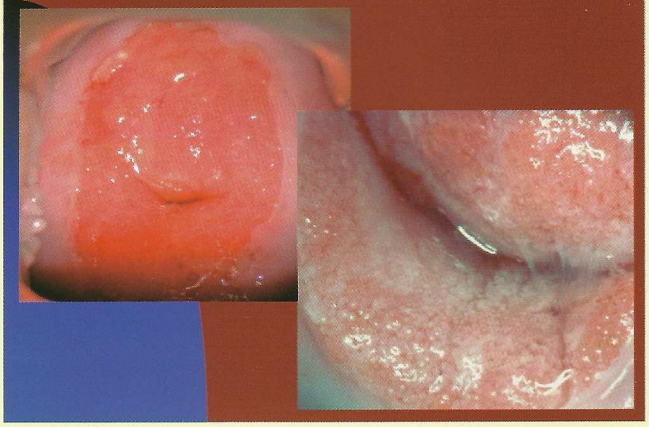
Ferris D. Modern Colposcopy

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 tarcze części pochwowej szyjki macicy.
- Większe powiększenie stosujemy –15x celem zobrazowania bardziej subtelnych zmian w architekturze nabłonka, bądź nieprawidłowych naczyń.

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 aplikacja odczynników kolposkopowych**

43

4.Usuniecie przeszkód utrudniających wizualizacje śluz/krew

- Zalegający śluz utrudniający ocenę architektury nabłonka można usunąć przy pomocy szpatułki zakończonej nawilżonym wacikiem(używanie suchego wacika może powodować uraz nabłonka i następowe 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.Usuniecie przeszkód utrudniających wizualizacje śluz/krew

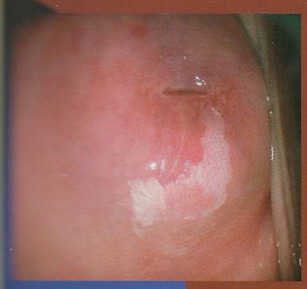
45

5.Aplikacja soli fizjologicznej

- Po odpowiednim ufiksowaniu 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 pogrubiałego nabłonka manifestującego białe zabarwienie przed aplikacja kwasu octowego

47

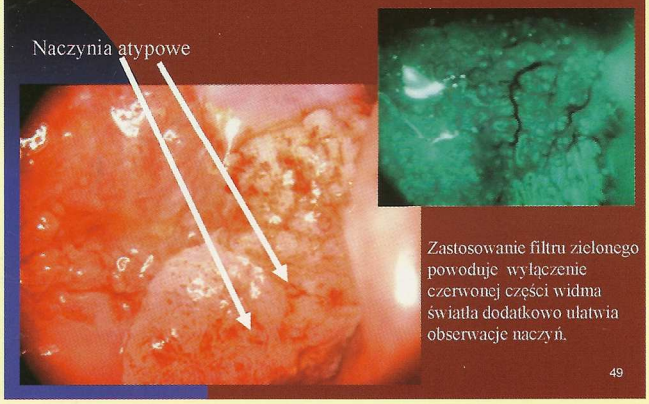
5.Aplikacja soli fizjologicznej C.D

- 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 wazkonstrykcyjnie na małe nieprawidłowe naczynia powodując zatarcie bądź znikanie podnabłonkowego nieprawidłowego rysunku naczyniowego

48

5.Aplikacja soli fizjologicznej C.D



Zastosowanie filtru zielonego powoduje wyłączenie czerwonej części widma światła dodatkowo ułatwia obserwacje naczyń.

49

6.Aplikacja 3-5% kwasu octowego

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

6.Aplikacja 3-5% kwasu octowego

- O odpowiedniej (ilość odczynnika ,czas aplikacj) aplikacji odczynnika świadczy chwilowe zblednięcie ,zbielenie normalnie lśniącego czerwono różowego nabłonka gruczołowego.
- Podczas badania aplikacje 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

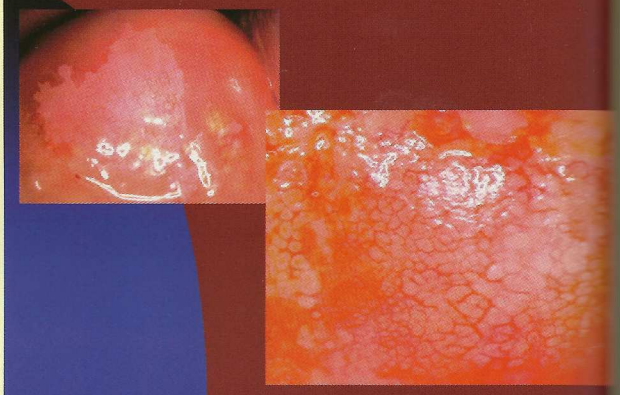
- Kwas octowy reaguje z prawidłowym,oraz nieprawidłowym nabłonkiem. W komórkach o zwiększonym stosunku jądrowo cytoplazmatycznym powoduje obrzęk oraz przejściowe zbielenie.
- Im wcześniej zbielenie się pokazuje oraz im dłużej trwa tym większej nieprawidłowości możemy się spodziewać-zmiany większego stopnia.

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-płyn 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 metaplazji 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

[illegible] nowotworowy,nabłonek gruczołowy,niedojrzała metaplazja płaskonabłonkowa, leukoplakia zawierają mniej glikogenu niżeli temu nie wybarwiają się podczas tej próby.
Zmiany dużego stopnia najczęściej wybarwiają się na musztardowo żółty lub biało żółty kolor.
Jak widać tego typu próba może się wydawać mało specyficzna aczkolwiek podczas poszukiwania zmian na ścianach pochwy jej wartość [illegible] do przecenienia.

57

7.Aplikacja roztworu jodu. C.D

58

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 inwazje jest to czy badanie kolposkopowe jest satysfakcjonujące czy nie.

59

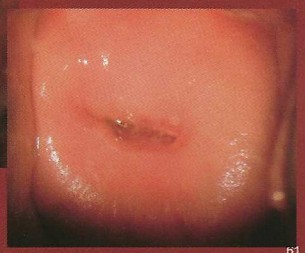
8.Określenie czy badanie jest satysfakcjonujące czy nie. C.D

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.

60

8.Określenie czy badanie jest satysfakcjonujące czy nie.

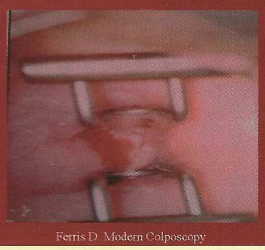


61

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

Ferris D. Modern Colposcopy



Ferris D. Modern Colposcopy

62

10.Zlokalizowanie i określenie rozmiaru,kształtu,konturów nieprawidłowości

Celowym celem badania kolposkopowego jest zlokalizowanie zmiany z której pochodzą nieprawidłowe komórki w badaniu cytologicznym.
Oglądając poszukujemy zmiany na szyjce macicy lub na ścianach pochwy zwracając:

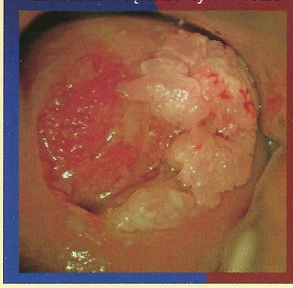
1. kolor
2. kaliber oraz kształt naczyń
3. wzór powierzchni
4. kontury oraz wielkość ewentualnej zmiany
5. odległość zmiany od strefy transformacji i jej stosunek do ujścia zewnętrznego
6. zachowanie nabłonka po próbach z kwasem octowym i Schillera.

Opisując te parametry kolposkopista powinien postawić wstępne rozpoznanie które później potwierdzi w badaniu histopatologicznym.

63

10.Zlokalizowanie i określenie rozmiaru,kształtu,konturów nieprawidłowości

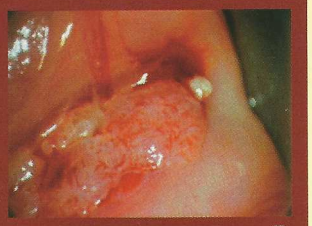
Obserwowane zmiany mogą być duże np. cztery kwadranty tarczy szyjki macicy-brodawczak płaskonabłonkowy zmiana niezłośliwa lub małe średnicy kilku milimetrów, jakkolwiek im zmiana większa tym może się wydawać bardziej podejrzana



64

10.Zlokalizowanie i określenie rozmiaru,kształtu,konturów nieprawidłowości

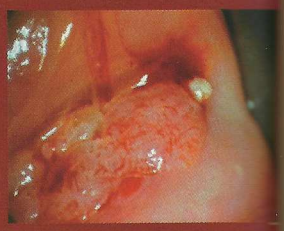
- Zmiany o nieregularnych granicach reprezentują przeważnie zmiany małego stopnia podczas gdy zmiany o regularnych gładkich granicach raczej sugerują zmiany dużego stopnia.



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 onkogenny wpływ infekcji HPV na cały dolny odcinek narządu rodnego badaniu kolposkopowemu powinna poddana 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 równie rotując wziernik

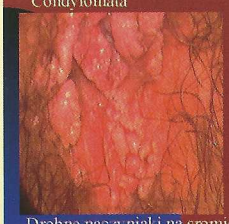
Vulvoskopia

- 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 łożyska 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.

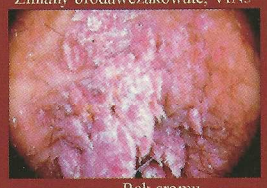
69

Vulvoskopia

Condylomata

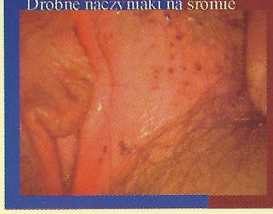


Zmiany brodawczakowate, VIN3



Rak sromu

Drobne naczyniaki na sromie



Dokumentacja badania

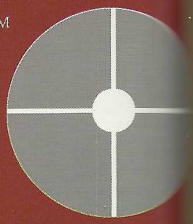
Karta badania kolposkopowego zawierająca niezbędne informacje: dane personalne,wywiad ginekologiczny, wyniki cytologii,wskazania do kolposkopii,wynik badania kolposkopowego.

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

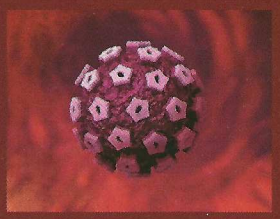
Stwierdzone nieprawidłowości:
zbielenie nabłonka po kwasie octowym: płaskie gęste zbielenie
mozaika: delikatna gruba
punkcikowanie: delikatne grube
próba jodowa: częściowo dodatnia próba jodowa obszar jodonegatywny
naczynia atypowe:
Inne: brodawczak keratoza nadżerka atrofia zapalenie zmiany doczesnowe polipy
Wstępne rozpoznanie kolposkopowe:
Wskazania do dalszego postępowania: powtórzenie cytologii , kontrola kolposkopowa z 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
  - Współżycie płciowe[1]
  - Kontakt genitalno–genitalny, manualno–genitalny, oralno–genitalny[2–4]
  - Genitalne zakażenia HPV u dziewic są rzadkie, lecz mogą być wynikiem współżycia niepenetracyjnego.[2]
  - Właściwe stosowanie prezerwatyw może zmniejszyć ryzyko zakażenia, lecz nie zabezpiecza przed nim całkowicie.[5]

1 Kjaer SK, Chackerian 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, Kiviat NB, Koutsky LA. *Am J Epidemiol.* 2003;157:218–226. 3. Fairley CK, Gay NJ, Forbes A, Abramson M, Garland SM. *Epidemiol Infect.* 1995;115:169–176. 4. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1772–1783. 5. Manhart LE, Koutsky LA. *Sex Transm Dis.* 2002;29:725–735. 6. Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, et al. *Sex Transm Dis.* 2004;31:57–62. 7. Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM. *Obstet Gynecol.* 1989;74:950–954. 8. Roden RBS, Lowy DR, Schiller JT. *J Infect Dis.* 1997;176:1076–1079. 9. Anhang R, Goodman A, Goldie SJ. *CA Cancer J Clin.* 2004;54:248–259.

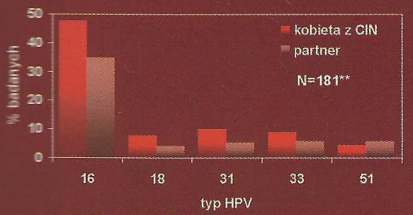
Drogi przenoszenia HPV

- 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 Kjaer SK, Chackerian 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, Kiviat NB, Koutsky LA. *Am J Epidemiol.* 2003;157:218–226. 3. Fairley CK, Gay NJ, Forbes A, Abramson M, Garland SM. *Epidemiol Infect.* 1995;115:169–176. 4. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1772–1783. 5. Manhart LE, Koutsky LA. *Sex Transm Dis.* 2002;29:725–735. 6. Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, et al. *Sex Transm Dis.* 2004;31:57–62. 7. Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM. *Obstet Gynecol.* 1989;74:950–954. 8. Roden RBS, Lowy DR, Schiller JT. *J Infect Dis.* 1997;176:1076–1079. 9. Anhang R, Goodman A, Goldie SJ. *CA Cancer J Clin.* 2004;54:248–259.

Zgodność typów HPV w obrębie par seksualnych

- Dla kobiety 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]



*Based on the prevalence of specific HPV types in each partner. P<0.05

1 Castellsagué X, Muñoz N, et al. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1060–1067. 2. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, et al. *Int J Cancer.* 2003;103:36–41. 3. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Berkhof J, et al. *Clin Infect Dis.* 2005;41: 612–620.

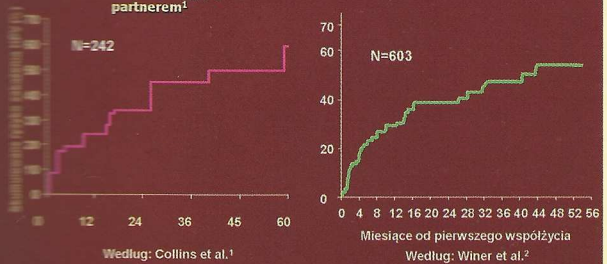
Czynniki determinujące zakażenie HPV

U kobiet	U mężczyzn
▪ Młody wiek (szczyt występowania 20–24 lata)[1]	▪ Młody wiek (szczyt występowania 25–29 lat)[1]
▪ Liczba życiowych i ostatnich partnerów seksualnych [2]	▪ Liczba życiowych partnerek seksualnych[2]
▪ Wczesny wiek inicjacji seksualnej*,[3]	▪ Nieobrzezanie [6,7]
▪ Zachowania seksualne partnera[2]	▪ Partnerka z CIN[8]
▪ Palenie tytoniu*,[4]	
▪ Antykoncepcja hormonalna *,[4]	
▪ Partner seksualny nieobrzezany[5,6]	

*wyniki badań niejednoznaczne

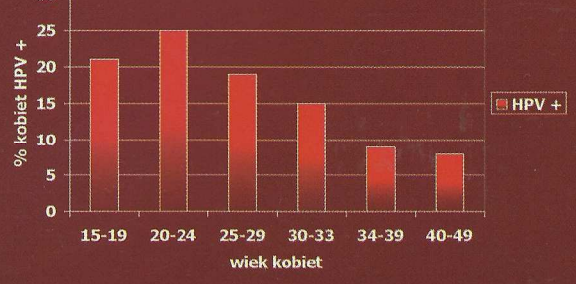
1 Insinga RP, Dasbach EF, Myers ER. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1397–1403. 2. Burk RD, Ho GY, Beardsley L, Lempa M, Peters M, Bierman R. *J Infect Dis.* 1996;174:679–689. 3. Murthy NS, Malbrel A. *Eur J Cancer Prev.* 2000;9:5–14. 4. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. *Am J Epidemiol.* 2003;157:218–226. 5. Schiffman M, Castle PE. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127:930–934. 6. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, et al. *N Engl J Med.* 2002;346:1105–1112. 7. Svare EI, Kjaer SK, Worm AM, Osterlind A, Meijer CJ, van den Brule AJ. *Sex Transm Infect.* 2002;78:215–218. 8. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, et al. *Int J Cancer.* 2003;103:36–41.

Ryzyko nabycia zakażenia HPV po pierwszym współżyciu

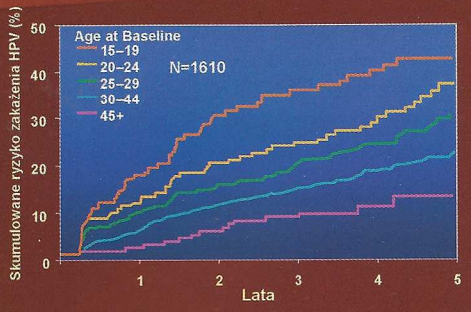


1 Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, et al. *BJOG.* 2002;109:96–98. 2. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: Incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* 2003;157:218–226. Adapted by permission of Oxford University Press.

Częstość występowania HPV w zależności od wieku kobiet



Skumulowane ryzyko zakażenia HPV w zależności od wieku kobiet*,1

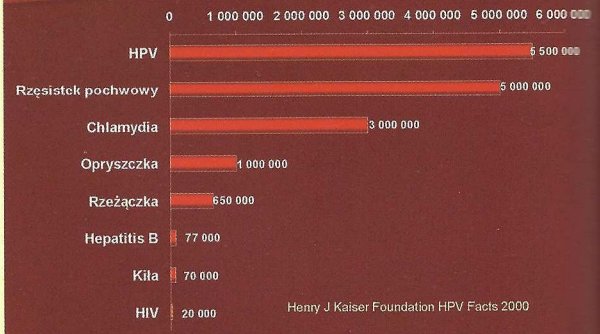


*w kohorcie kobiet z Kolumbii

1. Adaptacja z: Muñoz N, Méndez F, Posso H, et al. *J Infect Dis*. 2004;190:2077–2087.

Nowe przypadki STD rejestrowane rocznie w USA

W Polsce w 2004, klyciny kończyste stanowiły ponad 30% przyczyn zgłoszeń pacjentów do poradni wenerologicznych



Henry J Kaiser Foundation HPV Facts 2000

Globalna statystyka HPV: życiowe ryzyko nabycia zakażenia

Życiowe ryzyko zakażenia HPV wg US Center for Disease Control dla aktywnej seksualnie kobiety i mężczyzny wynosi co najmniej 50%.[1,*]

* Większość zakażeń HPV ulega samoistnej regresji na skutek uruchomienia naturalnych mechanizmów odporności komórkowej gospodarza.[2,3]

1. Centers for Disease Control and Prevention. Rockville, Md: CDC National Prevention Information Network; 2004. 2. Meijer CJLM, Helmerhorst TJM, Rozendaal L, et al. *Histopathology*. 1998;33:83–88. 3. Schiffman M, Kjaer SK. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;31:14–19.

HPV prevalence[a] estimated from meta-analysis of 78 studiees of women with normal cytology, by world regions

	No. of studies	No. of women tested	No. of women HPV+	Adjusted HPV prevalence % [95%CI]
Global estimate	78	157,879	15,764	10,41 [10,16-10,6
Africa	8	6226	1429	22,12 [20,87-23,4
America	24	40,399	6291	12,95 [12,41-13,5
Europe	27	70,129	4649	8.08 [7,77-8,41]
Asia	19	41,125	3395	7,95 [7,53-8,40]

[a] Adjusted for region, study type, study design, publication year, sampling collection device, cell s medium, HPV assay, primer used and youngest and oldest age of each included study.

HPV prevalence in LSILs

Comparison of HPV Genotype Distribution in LSIL and SCC

Table 1. Regional distribution and overall HPV prevalence among 8,308 LSILs

Region	Studies, *n*	Countries represented	LSIL cases, *n*	HPV positive, *n* (%)
Europe	21	Belgium, Croatia, Czech Republic, France, Germany, Greece, Holland, Italy, Portugal, Sweden, United Kingdom	4,051	2,746 (67.8)
North America	13	Canada, United States	2,425	1,943 (80.1)
South/Central America	13	Argentina, Brazil, Colombia, Costa Rica, Honduras, Jamaica, Mexico, Paraguay	1,279	874 (68.3)
Africa	4	Ivory Coast, Kenya, Nigeria, Senegal	301	178 (59.1)
Asia	4	China, Korea, Thailand	252	169 (67.1)
Total	55		8,308	5,910 (71.1)

Gary M. Clifford,1 Rashida K. Rana,2 Silvia Franceschi,1 Jennifer S. Smith,3 Gerald Gough,2 and Jeanne M. Pimenta2
1International Agency for Research on Cancer, Lyon, France; 2GlaxoSmithKline R&D, Middlesex, United Kingdom; and 3University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(5). May 2005

HPV prevalence in HSILs and SCC

Table 2 Comparison of overall and type-specific HPV prevalence between SCC and HSIL cases

	SCC		HSIL		SCC:HSIL
HPV type	*n*	HPV (%)	*n*	HPV (%)	prevalence ratio*
All	8550	87.6	4338	84.2	1.04 (1.03, 1.06)
16	8594	54.3	4338	45.0	1.21 (1.16, 1.26)
18	8502	12.6	4338	7.1	1.79 (1.56, 2.10)
33	8449	4.3	4302	7.2	0.59 (0.53, 0.68)
45	5174	4.2	2214	2.3	1.85 (1.35, 2.91)
31	7204	4.2	4036	8.8	0.48 (0.43, 0.54)
58	5646	3.0	2175	6.8	0.43 (0.37, 0.52)
52	5304	2.5	2153	5.2	0.48 (0.40, 0.60)
35	6223	1.0	2690	4.4	0.22 (0.18, 0.27)
59	4488	0.8	1636	1.5	0.55 (0.38, 0.97)
56	4493	0.7	2110	3.0	0.23 (0.18, 0.31)
51	4580	0.6	2171	2.9	0.20 (0.16, 0.27)
68	4148	0.5	1763	1.0	0.50 (0.33, 1.04)
39	3899	0.4	1841	1.1	0.35 (0.24, 0.66)
66	4799	0.2	1778	2.1	0.10 (0.08, 0.15)

HPV = human papillomavirus; SCC = squamous cell/unspecified carcinoma of the cervix; HSIL = high-grade squamous intraepithelial lesion. *With 95% confidence intervals.

Comparison of HPV type distribution in HSIL and SCC

GM Clifford et al British Journal of Cancer (2003) 89(1), 101 – 105

HPV prevalence in the cervix by cytological / histological diagnosis.

cytological/histological diagnosis	HPV – DNA +
1. Women with normal cytology	9-10%(HPV 16/18:2-3%
2. Preinvasive lesion	80-90% (HPV 16/18:50%)
3. Cervical cancer	90-100% (HPV 16/18:70%)
Cliford at al – 2003; Munoz at al - 2003	

Częstość zakażenia HPV wśród ciężarnych

Infekcja HPV w obrębie dolnego odcinka narządu płciowego u kobiet ciężarnych i nie będących w ciąży.

Autorzy	% kobiet z infekcją HPV	
	ciężarne	nieciężarne
1. Czeglendy J. i wsp.	34,6	20,4
2. Schneider A. i wsp.	28,0	12,5
3. Smith E.M. i wsp.	18,1	-
4. Peng T.C. i wsp.	13,5	25,0
5. Basta A.	13,2	12,0
6. Soares V.R. i wsp.	9,6	8,9
7. Hording U. i wsp.	8,7	-

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

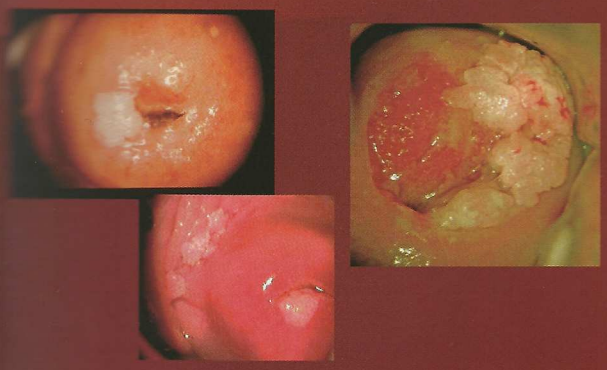
Postacie zakażenia HPV:

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

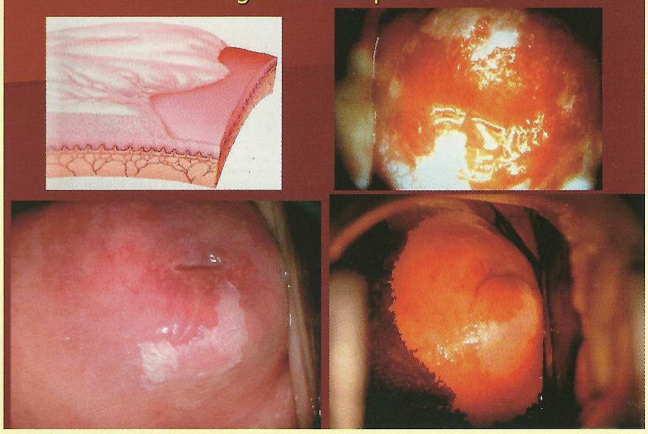
1. KLINICZNIE JAWNA INFEKCJA HPV

- **Zmiany brodawczakowate**
  - brodawczaki płaskonabłonkowe
  - mikrobrodawczaki
  - atypowe brodawczaki
  - kłykciny kończyste
- **Ogniska leukoplakii**

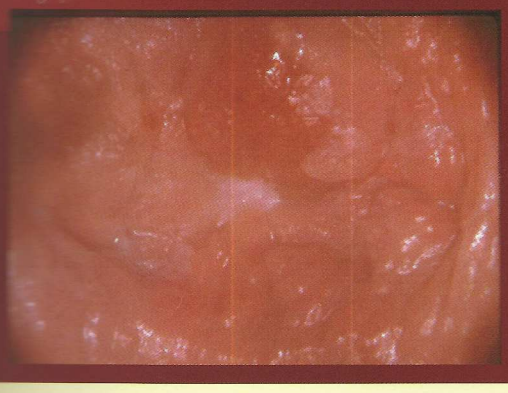
Brodawczak płaskonabłonkowy



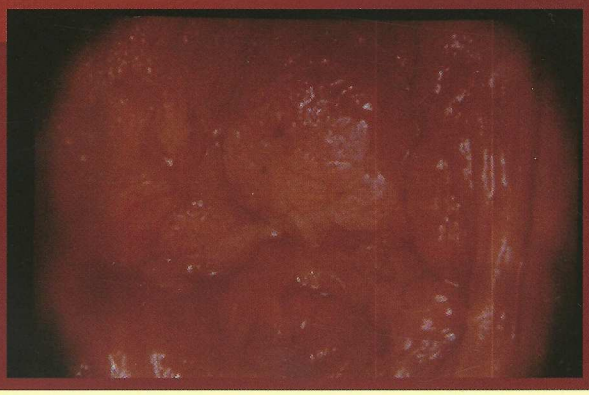
Ognisko leukoplakii



Obraz kolposkopowy infekcji HPV pochwy

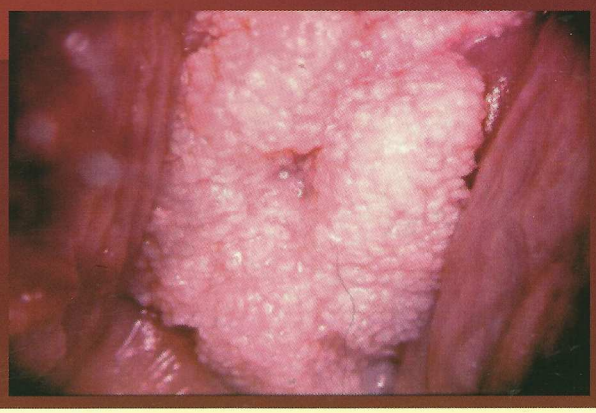


Obraz kolposkopowy infekcji HPV pochwy

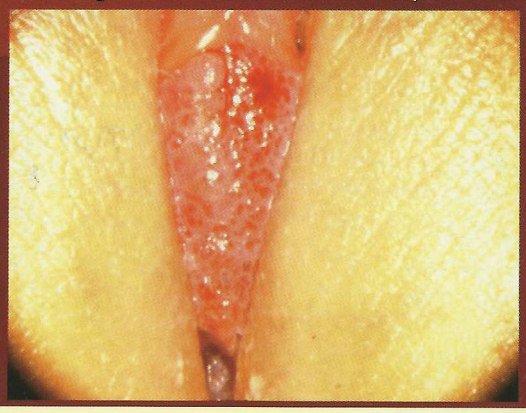


Typowy brodawczak błony śluzowej sromu

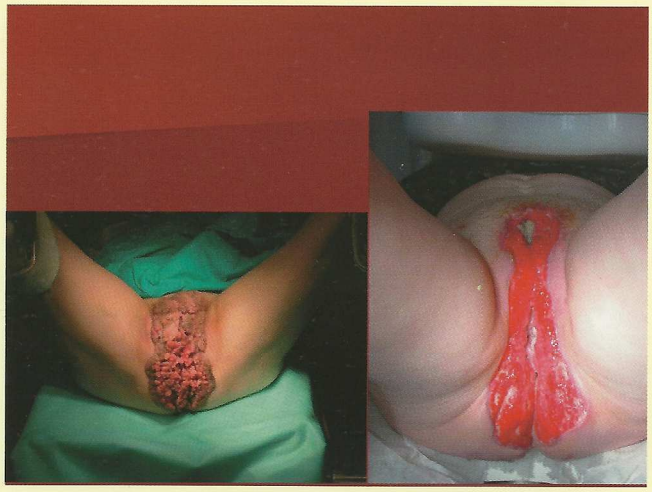
Brodawczak pochwy i przedsionka pochwy



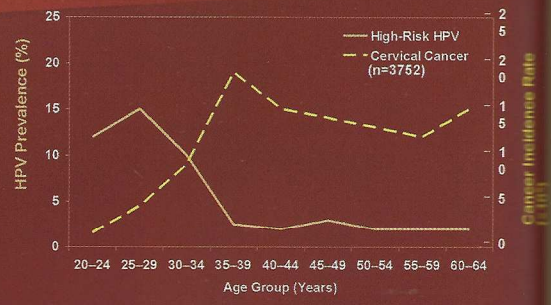
Zakażenia HPV w obrębie łechtaczki – naczynia gwiaździste – 6 letnia dziewczynka



Kłykciny kończyste

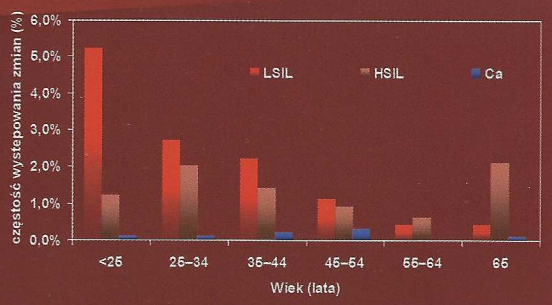


Zapadalność na raka szyjki macicy i częstość występowania zakażeń HPV



1. Adapted from Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, 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.

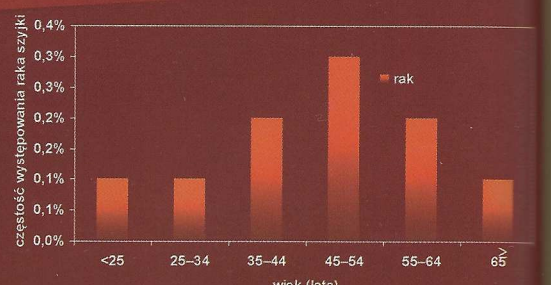
Rak szyjki macicy

- 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.

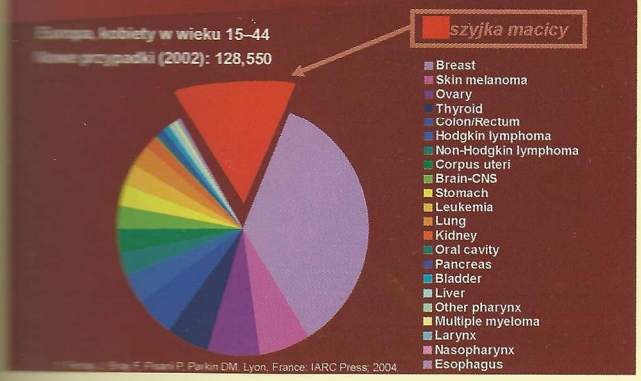
Częstość występowania inwazyjnego raka szyjki macicy w zależności od wieku kobiet



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

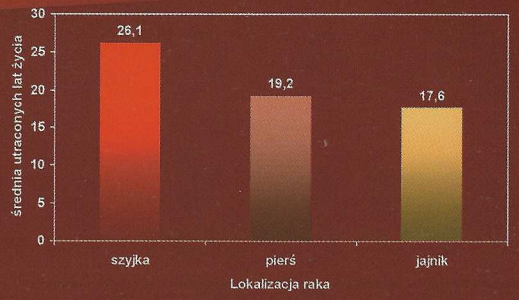
1. Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, et al. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:464–474.
Adapted with permission from Oxford University Press.

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



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

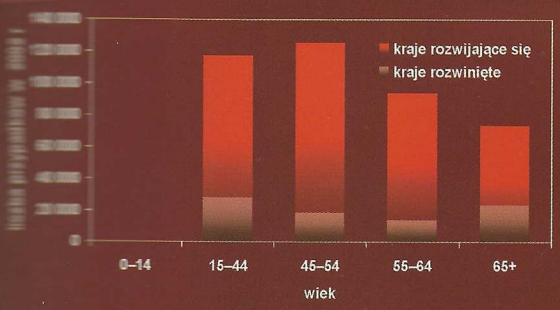
Lata życia utracone z powodu raka szyjki *,1



* U kobiet w USA (2003)

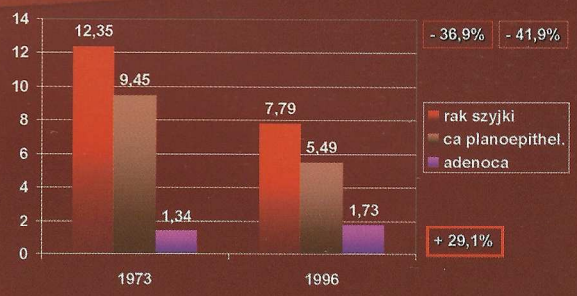
1. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, et al. (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2003*. National Cancer Institute. Bethesda, MD; 2006.

Nowe przypadki raka szyjki macicy w zależności od wieku kobiet[1]



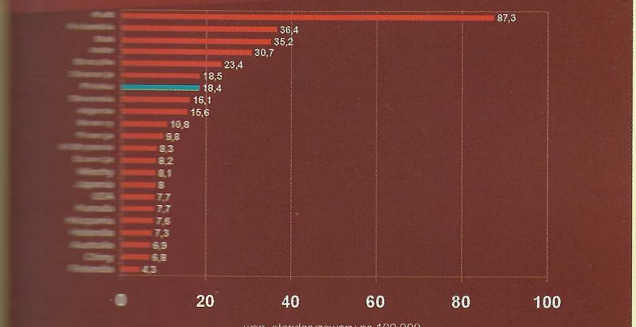
Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Lyon, France: IARC Press; 2004.

Rak płaskonabłonkowy i rak gruczołowy szyjki macicy

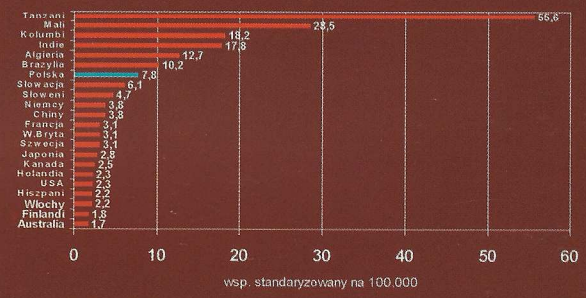


Smith et al.: *Gynecol Oncol*; 2000

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

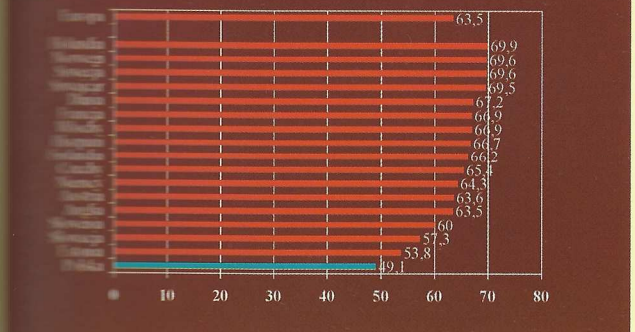


Umieralność na raka szyjki macicy, Świat 2002 (GLOBOCAN 2002)

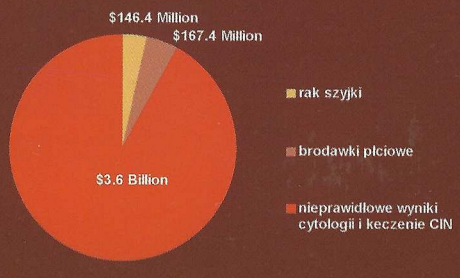


5-letnie przeżycia względne chorych na raka szyjki macicy, Europa 1990-94

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

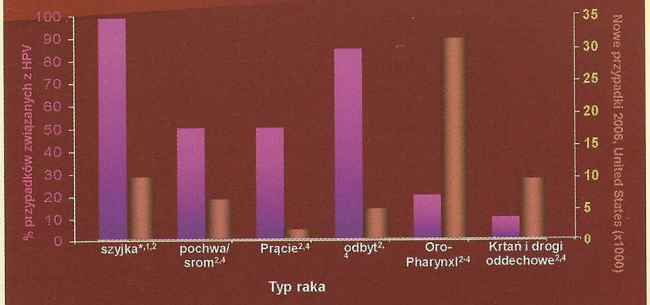
- Chorobowość
  - Globalna częstość występowania: ~2.3 milliona[1]
  - Globalna zapadalność: ~500,000[1,2]
  - Globalnie, drugi pod względem zapadalnosci rak u kobiet (po raku piersi).[2]
    - W krajach rozwiniętych, drugi pod względem zapadalności rak u kobiet poniżej 45 rż[2]
- Umieralność
  - Trzecia najczęstsza przyczyna ogólnej umieralności powodowanej nowotworami u kobiet na świecie[2]
- Obciążenie społeczne
  - Szacunkowe indywidualne skrócenie długości życia o 25.9 lat - USA (2002)[3]

1. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003:1–74. 2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Lyon, France: IARC Press; 2004. 3. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al. (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2002*. National Cancer Institute. Bethesda, MD; 2005.

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 rak: szersza perspektywa



*Obejmuje 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, Castellsagué X, Pawlita M, et al. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1772–1783. 4. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999:1–22.

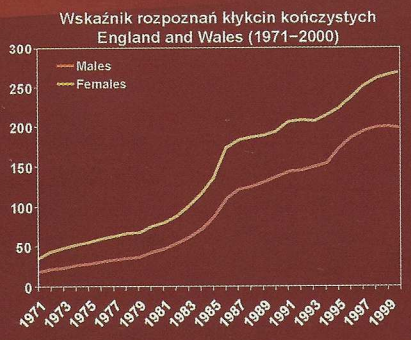
HPV i brodawki okolicy anogenitalnej

- HPV 6 i 11 związane z >90% brodawek okolicy anogenitalnej[1]
- Jawne klinicznie u ~1% osób dorosłych, aktywnych seksualnie[2]
- Szacunkowe życiowe ryzyko rozwoju kłykcin kończystych okolicy anogenitalnej ~10%[3,4]

Images top left and top right: Reprinted with permission from NZ DermNet (www.dermnetnz.org)

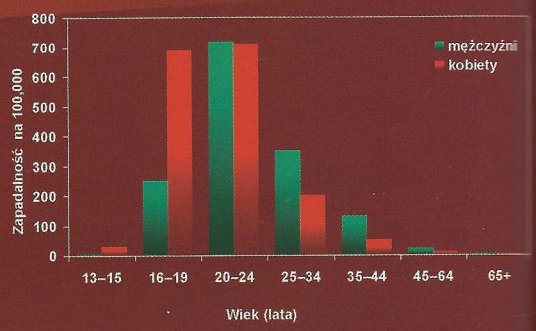
1. Jansen KU, Shaw AR. *Annu Rev Med*. 2004;55:319–331. 2. Koutsky L. *Am J Med*. 1997;102:3–8. 3. Franco EL, Villa LL, Richardson H, Rohan TE, Ferenczy A. In: Franco EL, Monsonego J, eds. Oxford, UK: Blackwell Science; 1997:14–22. 4. Tortolero-Luna G. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1999;13:245–257. x.

Wzrasta zapadalność na kłykciny kończyste



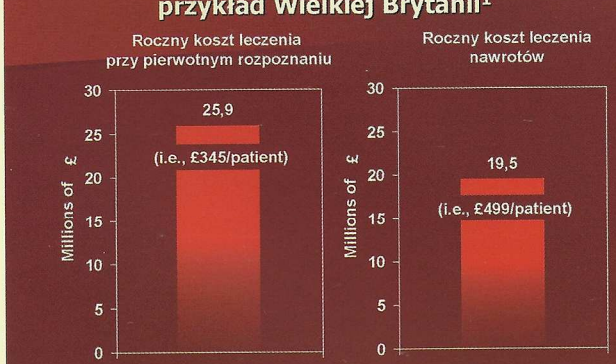
1. Adapted from *CDR Wkly (Online)*. 2001;11(35). http://www.hpa.org.uk/cdr/archives/2001/cdr3501.pdf.

Kłykciny kończyste: choroba ludzi młodych[1]



1. *CDR Wkly (Online)*. 2001;11(35). Available at: http://www.hpa.org.uk/cdr/archives/2001/cdr3501.pdf.

Koszty leczenia kłykcin kończystych: przykład Wielkiej Brytanii[1]



1. Bénard S, Breugelmans JG, Theodoratou D, Brown RE. Presented at: 22nd Annual International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop; April 30–May 6, 2005; Vancouver, Canada.

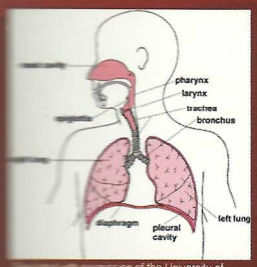
Recurrent Respiratory Papillomatosis (RRP) Nawrotowa brodawczakowatość krtani

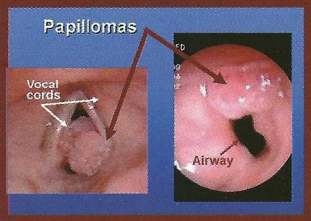
- Podwójny szczyt częstości występowania[1]:
  - 2 - 4 r.ż. (dziecięcy)
  - 20 - 40 r.ż. (dorosłych)
- Zazwyczaj powodowana HPV typu 6 lub 11[2]
- Brodawczaki są egzofitycznymi pokładami wielowarstwowego nabłonka płaskiego, które mogą blokować drogi oddechowe gdy nie są usuwane.[2]
- Pomimo tego, że 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[2-4].
- RRP występuje rzadko.[5]

GARDASIL™ is not indicated for RRP.

1. Derkay CS. *Laryngoscope*. 2001;111:57–69. 2. Abramson AL, Nouri M, Mullooly V, Fisch G, Steinberg BM. *J Med Virol*. 2004;72:477–487. 3. Steinberg BM, DiLorenzo TP. *Cancer Metastasis Rev*. 1996;15:91–112. 4. Szentirmay Z, Pólus K, Tamás L, et al. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2005;24:19–34. 5. Derkay CS, Darrow DH. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006;115:1–11.

Lokalizacja brodawczaków w RRP





Reprinted with permission of the University of Maryland Medical Center (www.umm.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 HPV [1]
- Kłykciny kończyste (brodawki płciowe)[1]
- Śródnabłonkowa neoplazja prącia (PIN)[1] i odbytu (AIN)[2]
- Rak odbytu[3]
- Rak prącia[1]
- Raki głowy i szyi[4]
- Nawrotowa brodawczakowatość krtani (Recurrent respiratory papillomatosis)[5]

1. Gross G, Pfister H. *Med Microbiol Immunol (Berl)*. 2004;193:35–44. 2. Lillo FB. *New Microbiol*. 2005;28:111–118. 3. Frisch M, Glimelius 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.

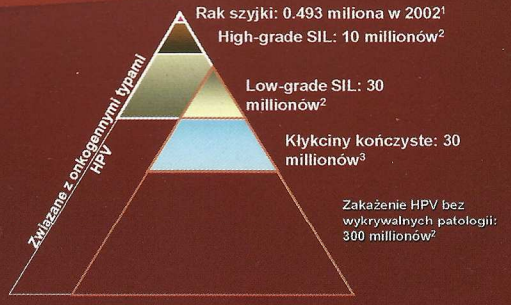
Raki związane z HPV 6 i 11

Lokalizacja raka płaskonabłonkowego	HPV 6		HPV 11	
	n	%	n	%
Jama ustna[1]	59/1884	**3.1**	31/1904	**1.6**
Oropharynx[1]	18/706	**2.5**	5/705	**0.7**
Krtań[1]	52/1028	**5.1**	5/1015	**0.5**
Prącie*[,2]	5/60	**8.3**	0/60	**0**
Pochwa**[,3]	n= 8/99		**8.1%**	
Odbyt[2]	5/388	**1.3**	0/388	**0**

*Inwazyjne raki HPV +.

Clifford GM, Boyle P, Francheschi S. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:467–475. 2. Rubin MA, Kleter [illegible] *Am J Pathol*. 2001;159:1211–1218. 3. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, et al. *Gynecol Oncol*. [illegible] 4. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, 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*. 1990;152:1–6.

Polskie Towarzystwo Profilaktyki Zakażeń HPV

www.hpv.pl

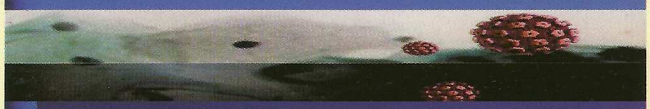
Chronię życie przed rakiem szyjki macicy
www.hpv.pl

MSD

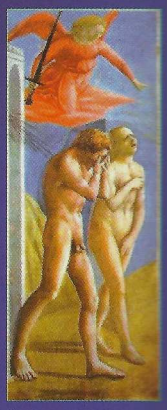
Najnowsze doniesienia nt. szczepień profilaktycznych przeciwko HPV

dr n. med. Robert Jach

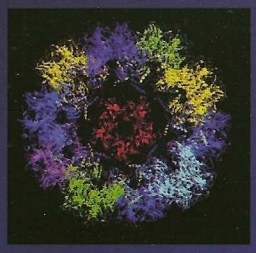
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum Katedra Ginekologii i Położnictwa,
Klinika Ginekologii, Położnictwa i Onkologii
Kierownik: Prof. dr hab. med. Antoni Basta

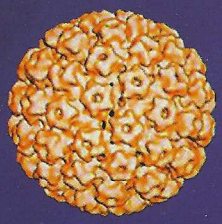


Czynnik wywołujący raka szyjki macicy przenosi się drogą płciową

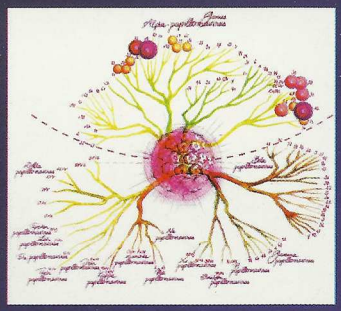


HPV wirus brodawczaka ludzkiego





Gatunek HPV – klasyfikacja



Rodzina Papillomaviridae (dawniej: Papovaviridae) [1]

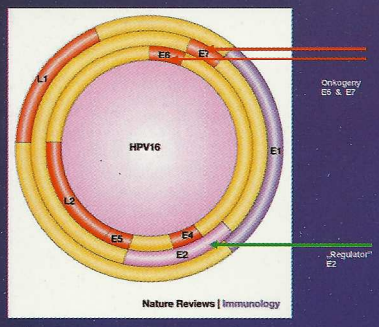
100 typów sklonowano
Pośrednie dowody na
Obecność kolejnych 100

Ok. 40 typów zakaża
Narządy płciowe i okolice odbytu

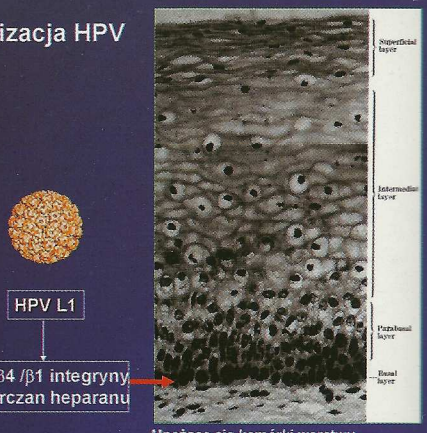
15 typów związanych jest
Z rozwojem raków
- Typy wysokiego ryzyka

1 de Villiers et al: Virology; 2004

Schemat organizacji genomu HPV (DNA)



Internalizacja HPV

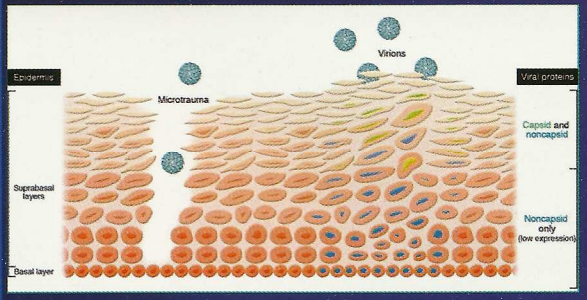


HPV L1

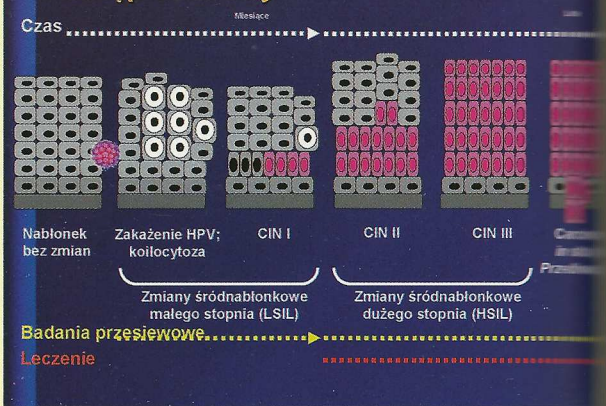
$\alpha 6\beta 4$ /$\beta 1$ integryny
siarczan heparanu

Mnożące się komórki warstwy podstawnej

Cykl życiowy HPV



Postęp choroby



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

Charakterystyka badań FUTURE I i II

	FUTURE I[1] (N = 5,455)	FUTURE II[2] (N = 12,167)
Wiek badanych kobiet	16 do 24	15 do 26
Region:		
Azja i Pacyfik Północna Ameryka Południowa Ameryka Europa	521 (10%) 1,597 (29%) 2,215 (41%) 1,122 (20%)	181 (1%) 916 (8%) 3,193 (26%) 7,877 (65%)
Kraje	Australia, Austria, Brazylia, Kanada, Kolumbia, Czechy, Niemcy, Hong Kong, Włochy, Meksyk, Nowa Zelandia, Peru, Puerto Rico, Rosja, Tailandia, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone	Brazylia, Kolumbia, Dania, Finlandia, Francja, Islandia, Meksyk, Norwegia, Peru, Polska, Singapur, Hiszpania, Szwecja, Stany Zjednoczone
Początek rozpoczęcia badań	styczeń 2002 do marzec 2003	czerwiec 2002 do Maj 2003
Okres 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.

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

Cele

FUTURE I[1]

- 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 II[2]

- 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

VIN = vulvar intraepithelial neoplasia śródnabłonkowa neoplazja sromu
VaIN = vaginal intraepithelial neoplasia śródnabłonkowa neoplazja pochwy
CIN = cervical intraepithelial neoplasia śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy
AIS = adenocarcinoma *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.

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

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 HPV[1]
  - 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 klinicznej[2]
  - 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 skuteczności[3]

HC2 = Hybrid Capture II High-Risk DNA Test
ASC-US = atypical squamous cells of undetermined significance - atypowe komórki nabłonka płaskiego szyjki macicy o nieokreślonym znaczeniu
LSIL = low-grade squamous intraepithelial lesion - zmiana śródpłaskonabłonkowa (SIL) niskiego stopnia

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 I Study Group. *Lancet.* 2007

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

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 szczepienia
- 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 dniu od podania 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.

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

Uzupełniające analizy skuteczności profilaktycznej [1,2]

- **Analiza w nieograniczonej podatnej populacji**

Grupa młodych dziewcząt i kobiet, które otrzymały ≥1 dawki szczepionki SILGARD przed pierwszym kontaktem z typami wirusa zawartymi w szczepionce
Wykluczono kobiety, zakażone typami wirusa HPV zawartymi w szczepionce w 1 dniu szczepienia
  - Natomiast 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 również istniejącym zakażeniem HPV oraz dowolnym stadium CIN w dniu rozpoczęcia szczepień
  - Niezależnie od wyniku badania serologicznego lub DNA-HPV
  - Niezależnie 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 = Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease

FUTURE I

Czterowalentna 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

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

FUTURE I: Wyjściowa charakterystyka uczestniczek badania

	SILGARD (n=2,723)	Placebo (n=2,732)
Średni wiek, lata ± SD	20.2 ± 1.8	20.3 ± 1.8
Średni wiek inicjacji seksualnej ± SD	16.9 ± 1.9	16.9 ± 1.9
Średnia ilość partnerów seksualnych w życiu	2	2
Przebyte ciąże (%)	752 (27.6)	753 (27.6)
Nieprawidłowy wynik badania w kier. dysplazji (%)*	288 (10.9)	316 (12.0)
HPV 6/11/16 lub 18 seropozytywne lub/i PCR (+) w dniu 1 (%)	731 (27.2)	711 (26.3)

SD = standard deviation (odchylenie standardowe).
*Przedstawiono jako liczbę kobiet u których zalecono badania cytologiczne/ liczba kobiet z korzystnym wynikiem badania cytologicznego) × 100

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

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

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

		FUTURE I			
Punkt końcowy		SILGARD (n=2,241)	Placebo (n=2,258)	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/punkty końcowe
b – liczba przypadków/punktów końcowych

CI = przedział ufności
CIN = cervical intraepithelial neoplasia neoplazja śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy
AIS = adenocarcinoma *in situ*

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

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

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

Analiza PP

		FUTURE I				
Punkt końcowy	n	SILGARD	n	Placebo	Skuteczność szczepionki	CI
HPV 6/11/16/18 CIN [a]	2,241	0	2,258	65	100%	94–100
Związane z HPV 6 [b]	1,961	0	1,975	12	100%	64–100
Związane z HPV 11	1,961	0	1,975	4	100%	<0–100
Związane z HPV 16	1,888	0	1,847	39	100%	90–100
Związane z HPV 18	2,102	0	2,120	16	100%	74–100

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.

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

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	CI
HPV 6/11/16/18 VIN/VaIN, brodawki narządów płciowych [a]	2,261	0	2,279	60	100%	94–100
Związane z HPV 6 [b]	1,978	0	1,991	41	100%	91–100
Związane z HPV 11	1,978	0	1,991	12	100%	64–100
Związane z HPV 16	1,890	0	1,855	12	100%	65–100
Związane z HPV 18	2,120	0	2,136	3	100%	<0–100

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.

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

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	96%	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
VIN = vulvar intraepithelial neoplasia.
VaIN = vaginal intraepithelial neoplasia.
*Nieograniczona podatna populacja to HPV sero(–) i HPV DNA(–) w Dniu 1, które nie dotrzymały warunków protokołu oraz nieprawidłowym wynikiem 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.

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

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-pozytywnych lub/i seronegatywnych

VIN = vulvar intraepithelial neoplasia Śródnabłonkowa dysplazja sromu
VaIN = vaginal intraepithelial neoplasia Śródnabłonkowa dysplazja pochwy.

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

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

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 [a]	2†	89	98%	92–100
CIN 1 [b]	2	68	97%	89–100
CIN 2	0	28	100%	86–100
CIN 3	0	24	100%	83–100
AIS	0	6	100%	15–100

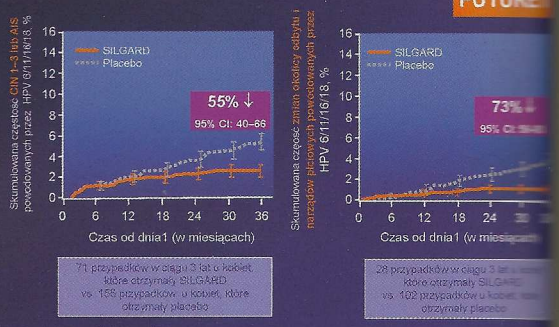
a – liczba pacjentek u których wystąpiły zmiany/punkty końcowe
b – liczba przypadków/punktów końcowych
*Nieograniczona podatna populacja to kobiety HPV sero(–) i HPV DNA(–) w Dniu 1, które nieodtrzymały warunków protokołu oraz z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego w Dniu 1, które otrzymały przynajmniej 1 dawkę. Ponad 95% randomizowanych kobiet otrzymało 3 dawki szczepionki.
†1 przypadek w grupie SILGARD otrzymał błędnie 3 dawki placebo.
CIN = cervical intraepithelial neoplasia.
AIS = adenocarcinoma *in situ*.

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

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

Wpływ szczepionki SILGARD w nieograniczonej popula
(wszystkie kobiety niezależnie od wyjściowego statusu HPV)

FUTURE



71 przypadków w ciągu 3 lat u kobiet, które otrzymały SILGARD vs 155 przypadków u kobiet, które otrzymały placebo

28 przypadków w ciągu 3 lat u kobiet, które otrzymały SILGARD vs 102 przypadków u kobiet, które otrzymały placebo

CIN = cervical intraepithelial neoplasia.

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

FUTURE = Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ec

FUTURE II

Czterowalentna szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego w zapobieganiu zmianom wysokiego stopnia szyjki macicy

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

THE FUTU

FUTURE II: Wyjściowa charakterystyka uczestniczek badania

	SILGARD (n=6,087)	Placebo (n=6,080)
Wiek, lata ± SD	20.0 ± 2.2	19.9 ± 2.1
Liczba lat inicjacji seksualnej ± SD	16.6 ± 1.9	16.6 ± 1.9
Liczba partnerów seksualnych w życiu	2	2
Kobiety ciężarne, %	1,242 (20.4)	1,218 (20.0)
Nieprawidłowy wynik badania w kier. dysplazji w Dniu 1 - %*	697 (11.8)	654 (11.1)
HPV 16 seropozytywne i/lub PCR(+) w Dniu 1, %	948 (15.5)	952 (15.8)
HPV 18 seropozytywne i/lub PCR(+) w Dniu 1, %	397 (6.5)	405 (6.7)

*Zdefiniowane jako (liczba kobiet, u których zalecono badania cytologiczne/ liczba kobiet z korzystnym wynikiem badania cytologicznego) × 100

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

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 [a] związane z HPV 16/18	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 wyłuszczonego rzędu, gdzie przedział ufności wynosi 85.89 percent, odzwierciedlając różnorodność dostosowań dla analizy pierwotnej skuteczności.

CIN = cervical intraepithelial neoplasia śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy, AIS = adenocarcinoma *in situ*.

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

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

Populacja PP: kobiety nie zarażone 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 [a] związane z HPV 16/18	5,305	1	5,260	42	98%†	86–100
Związane z HPV 16 [b]	4,559	1	4,408	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
†>95%

CIN = cervical intraepithelial neoplasia.
AIS = adenocarcinoma *in situ*.

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

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

HPV	DZIEŃ 1		MIESIĄC 7		MIESIĄC 18.5		MIESIĄC 32.5		MIESIĄC 33.6				
	Wymaz	Wymaz	Wymaz	Wymaz	Biopsja	ECC	Biopsja	ECC	Biopsja	LEEP 1	LEEP 2	LEEP 3	LEEP 4
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 testowany
ECC = Endocervical curettage
LEEP = Loop electrosurgical excision procedure: usunięcie przy pomocy pętli koagulacji

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

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

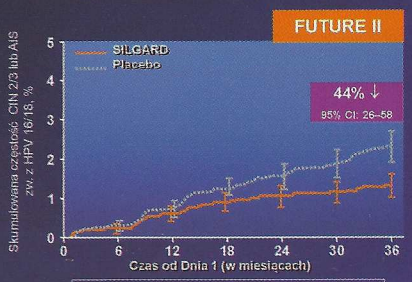
Kobiety seronegatywne wobec HPV 6, 11, 16, 18 w dniu rozpoczęcia szczepienia.

	FUTURE II			
Punkt końcowy	SILGARD (n=5,865)	Placebo (n=5,863)	Skuteczność szczepionki	CI†
CIN 2/3 or AIS związane z HPV [a] 16/18	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
*Podatna populacja HPV sero(–) i HPV DNA(–) w dniu 1, rozpoczęta 1 dzień po pierwszej dawce szczepionki. Ponad 99% kobiet otrzymało 3 dawki szczepionki.
†Przedziały ufności wszystkich przedziałów, za wyjątkiem pierwszego wyłuszczonego rzędu, gdzie CI wynosi 85.89%.
‡Różnorodność dostosowań dla analizy pierwotnej skuteczności.
CIN = cervical intraepithelial neoplasia
AIS = adenocarcinoma *in situ*

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

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.

Zdarzenia niepożądane

	FUTURE I[1]		FUTURE II[2]	
	SILGARD (n=2,673)	Placebo (n=2,672)	SILGARD (n=6,016)	Placebo (n=6,031)
Ból w miejscu wstrzyknięcia - ciężki	86.8 85.3	77.4 75.4	84.4 83.0	77.9 75.8
Gorączka ≥ 38°C	65.3	63.7	61.4	60.0
Poważne zdarzenia	1.8	1.7	0.7	0.9
Poważne związane ze szczepieniem	<0.1	0.0	<0.1	<0.1
Przerwanie badania z powodu poważnego zdarzenia	0.1	0.1	0.1	0.1
Przerwanie badania z powodu poważnego zdarzenia zw. ze szczepieniem	0.0	0.0	0.0	<0.1
Zgon*	0.1	0.1	0.1	0.1

*Zdarzenia zgonu wg badaczy nie miał związku z podaniem szczepionki lub placebo
Wszystkie wartości w procentach.
AE = adverse event- zdarzenie niepożądane.

1. Ault KA et al. *New Engl J Med.* 2007;356:1928–1943. 2. 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 okolic odbytu powodowanych zakażeniem HPV typy 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

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, czterowalna (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.
- 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 anty-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.

Szczepienie w dniu 0 oraz po 2 i 6 miesiącach
Ekspozycja układu odpornościowego na antygen VLP w 60 miesiącu

* U osób bez kontaktu z badanym typem wirusa HPV od dnia 1 do końca 60 miesiąca.
1. Dane, MSD.

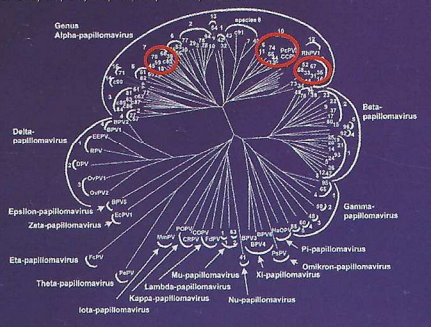
Skuteczność krzyżowa szczepionki

SILGARD®

Rodzina Papillomaviridae – Genus Papillomavirus[1]

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 za zgodą Elsevier.

Uzasadnienie istnienia odporności krzyżowej
Homologia aminokwasów w białkach HPV L1 [1–3]

- Istnieje duży stopień pokrewieństwa pomiędzy kapsydami białkowymi 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	65	65
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	88

1. de Villiers EM et al. *Virology*. 2004;324:17–27. 2. Roden RB et al. *J Virol*. 1996;70:5977–5986. 3. Wi et al. *J Virol*. 1998;72:959–964.

Ochrona krzyżowa

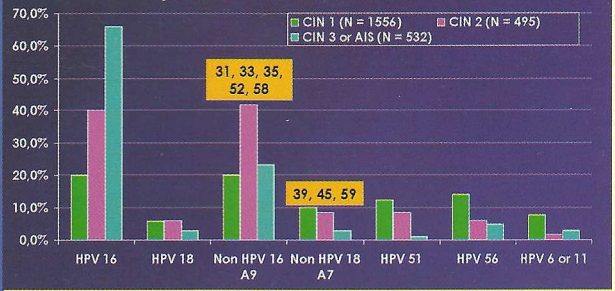
- **Odporność krzyżowa** to termin używany dla określenia [illegible] szczepionki opracowanej w celu zapobiegania [illegible] powodowanym przez pewne typy wirusa HPV (w przypadku szczepionki czterowalentnej - HPV 16, 18, 6 oraz 11) na [illegible] wirusa, niezawarte w szczepionce, blisko z nimi spokrewnione (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)**
  - przetrwałej infekcji HPV (przewlekła infekcja ≥12 miesięcy)

[illegible] Organization. 2006. Available at: [illegible] August 23, 2007

4

Grupa A9 (Pokrewieństwo z HPV 16):

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



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

‡ 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

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 I/II, 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**

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 31/33/45/52/58	27	48	43%	7, 66
HPV 31/33/35/45/51/52/56/58/59	38	62	38%	6, 60

*Przeanalizowano złożone punkty końcowe (punkty końcowe pierwotnej skuteczności) pod względem indywidualnych komponentów punktów końcowych; skuteczność była zmienna, i nie [illegible] dowodu na skuteczność wobec zakażeń spowodowanych przez HPV 35 i 45.

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.

M. Arbyn Oncol 2010 Pomiar test i immunohistochemiczny p16

System Bethesda

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

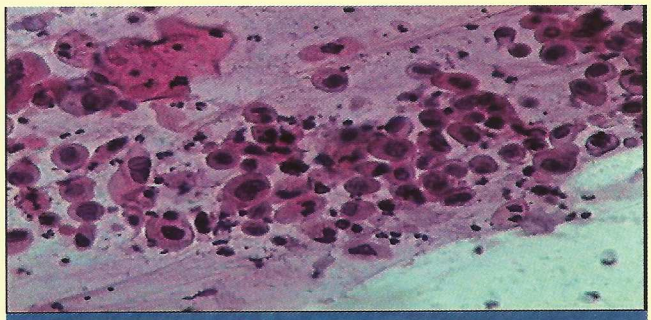
Znaczenie cytodiagnostyki w rozpoznawaniu chorób szyjki macicy jest bezsporne i bezdyskusyjne.

- **1847 Pouchet** opisał zmiany nabłonkowe występujące w normalnym cyklu jajnikowym
- **1916-G.N.Papanicolaou** rozpoczął obserwacje hormonalnych zmian cytologicznych w rozmazach pobranych od świnek morskich.

- 1924 **G.N.Papanicolaou** badając wymazy pochwy pod katem zmian hormonalnych zaobserwował w nich złuszczone komórki raka szyjki macicy.
- 1928 **Aureli Babes** 3 miesiace przed Papanicolaou publikuje pracę dotyczącą wykrywania raka szyjki macicy za pomocą wymazów pochwowych

- 1954 **Papanicolaou** wprowadza 5-stopniowa skalę oceny rozmazów pochwowo-szyjkowych
- 1968 zostaje wprowadzono 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 Richarta CIN (1978)
Grupa I	Brak cech śródnabłonkowej neoplazji	Obraz mieści się w granicach normy	Negatywny
Grupa II	Atypia zapalna Atypia płaskonabłonkowa Atypia kolilocytarna	Zmiany odczynowe 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



„ Pierwsze obserwacje komórek raka w rozmazie z szyjki macicy wywołały dreszcz emocji, jakiego 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, 1941,42:193:206

< 1940 ⇨ rak szyjki macicy

Chorobowość! Śmiertelność!!!!

Cytologia płynna → HCR
Skrzeczinę automatyczny

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)

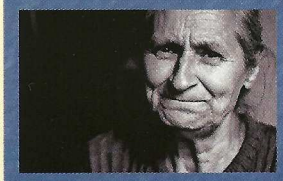
„Gynecological oncology" DiSaia P., Creasman W.T. Tom 1, 1999.

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

Cytologia ginekologiczna
=
Krok milowy w diagnostyce raka szyjki

System klasyfikacji

PAPANICOLAOU



BETHESDA

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

SYSTEM BETHESDA

SYSTEM BETHESDA

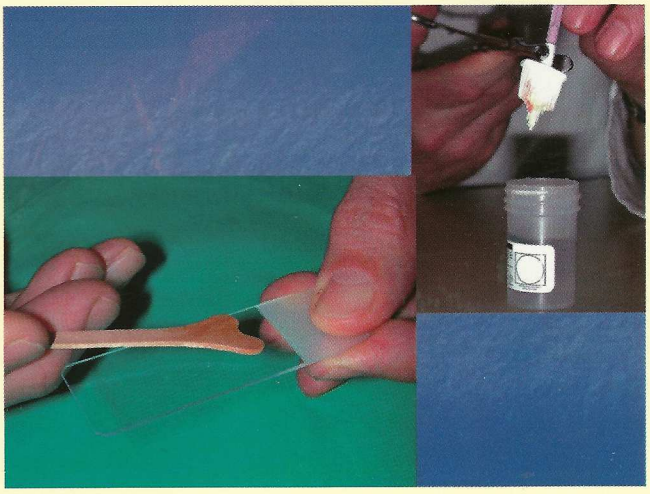
TRZY ZASADNICZE ZAŁOŻENIA - TERMINOLOGIA:

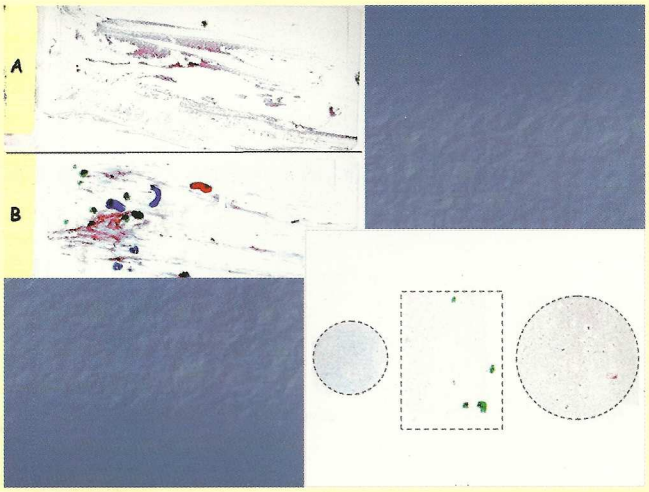
1. istotne KLINICZNIE informacje
2. jednolita i powtarzalna wśród różnych cytodiagnostów i pracowni cytologicznych, a jednocześnie wystarczająco elastyczna by mogła być przyjęta przez wszystkie pracownie na świecie.
3. musi odzwierciedlać najnowszą wiedzę na temat neoplazji szyjki macicy.

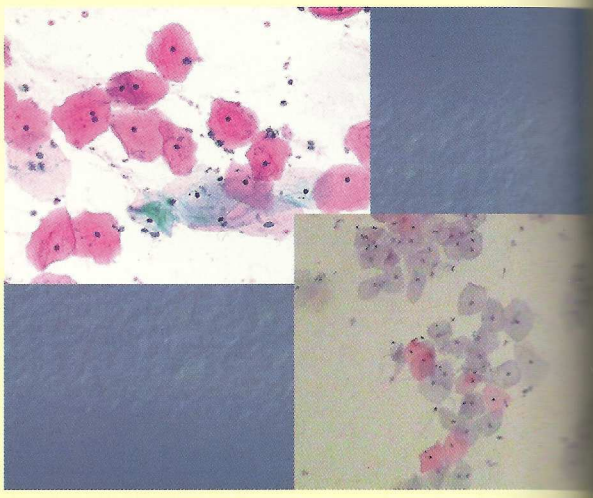
SYSTEM BETHESDA

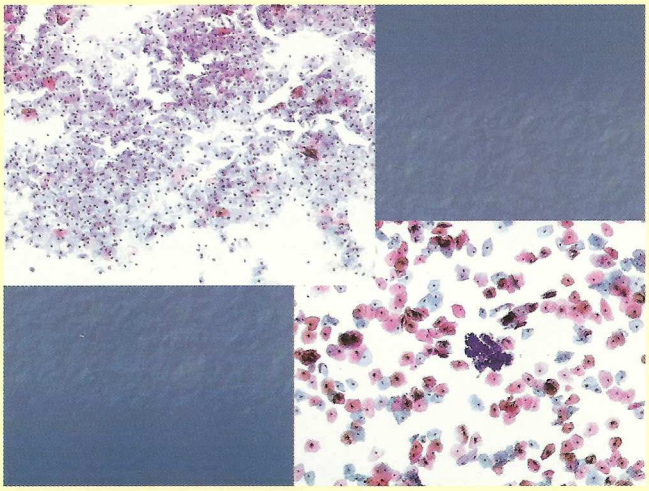
TYP PREPARATU

1. [illegible] cjonalna
2. Cytologia płynna









SYSTEM BETHESDA

OCENA JAKOŚCI PREPARATU

1.Odpowiedni do oceny *(obecność komórek endocerwikalnych/t elementów strefy transformacji, oraz innych wskaźników jakościowych jak np. krew, zapalenie itd)*

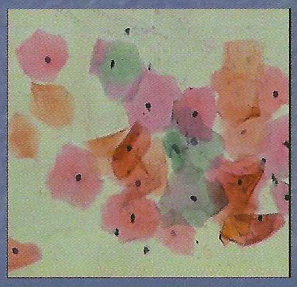
2. Niecodpowiedni do oceny..... *(przyczyna)*

- materiał odrzucony, nie poddany preparatyce *(określ przyczynę)*

-materiał poddany preparatyce i oceniony, ale niezadowalający pod względem oceny nieprawidłowości nabłonka z powodu.... *(przyczyna)*

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 endocerwikalnych 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

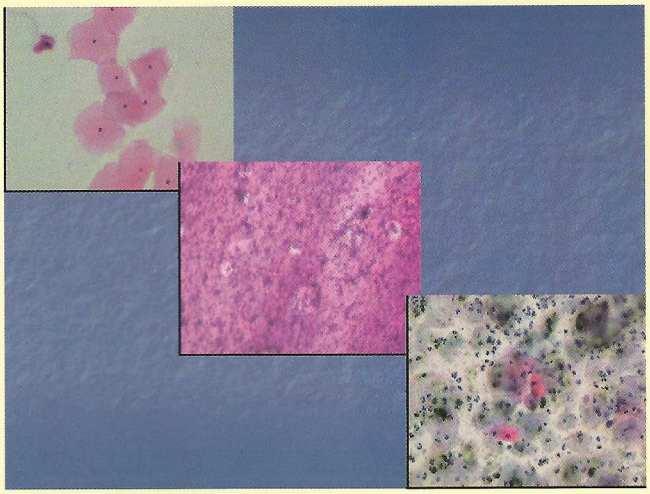
Rozmaz nie nadaje się do oceny:

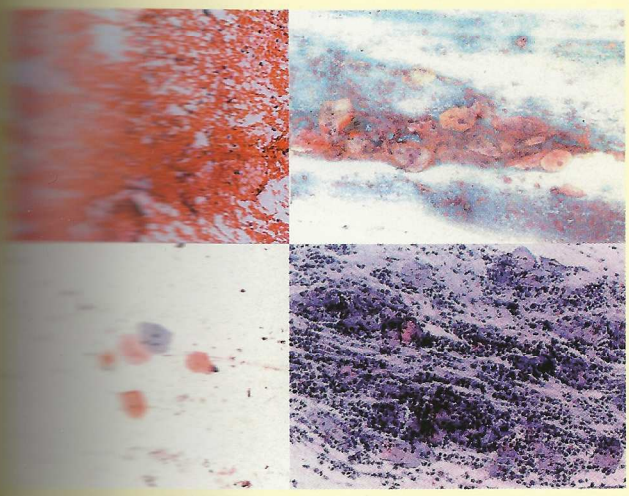
- Brak identyfikatora pacjenta na szkiełku
- Rozmaz ubogokomórkowy (<10% szkiełka stanowią komórki płaskonabłonkowe)
- >75% komórek zasłoniętych przez krwinki czerwone, elementy zapalne, złe utrwalenie, materiał obcy (tak gałki), zbyt gruby preparat
- Brak elementów TZ

z nie nadającą się do oceny cytologią?

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 śródnabłonkowej neoplazji i raka

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

SYSTEM BETHESDA

WYNIK / INTERPRETACJA

- nie zmiany nie nowotworowe

- NIEPRAWIDŁOWOŚCI NABŁONKA PŁASKIEGO

- NIEPRAWIDŁOWOŚCI 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 wieloośrodkowych badań oceniających osobno jakość preparatów konwencjonalnych i z cytologii płynnej.

SYSTEM BETHESDA

OCENA JAKOŚCI PREPARATU

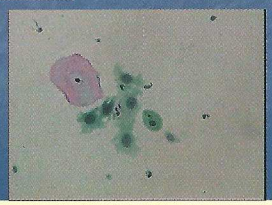
Każdy rozmaz w którym stwierdzono nieprawidłowe komórki (ASC-US, AGC, lub o większym nasileniu nieprawidłowości) z założenia klasyfikowany jest jako nadający się do oceny.

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

Ransdell JS., Davey DD., Zaleski S. „Clinicopathologic correlation of the unsatisfactory Papanicolaou smear." Cancer. 1997;81:139-143

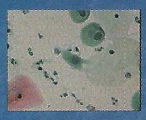
OCENA JAKOŚCI PREPARATU

Rozmaz nadaje się do oceny:

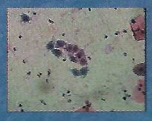


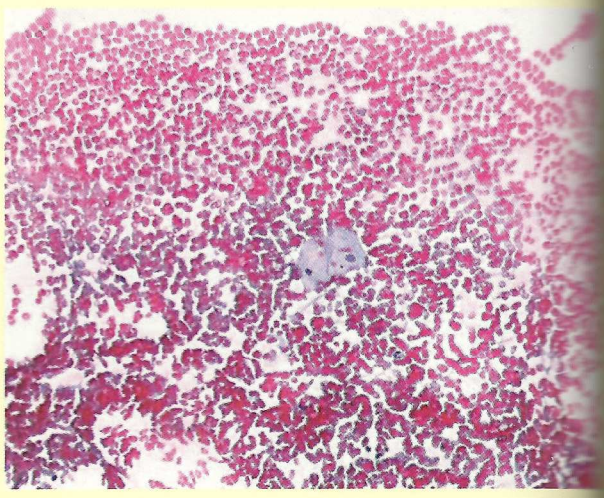
OCENA JAKOŚCI PREPARATU

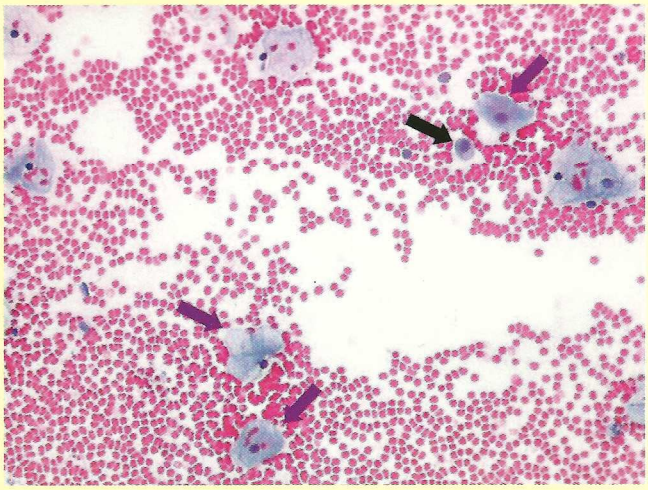
Rozmaz nadaje się do oceny:

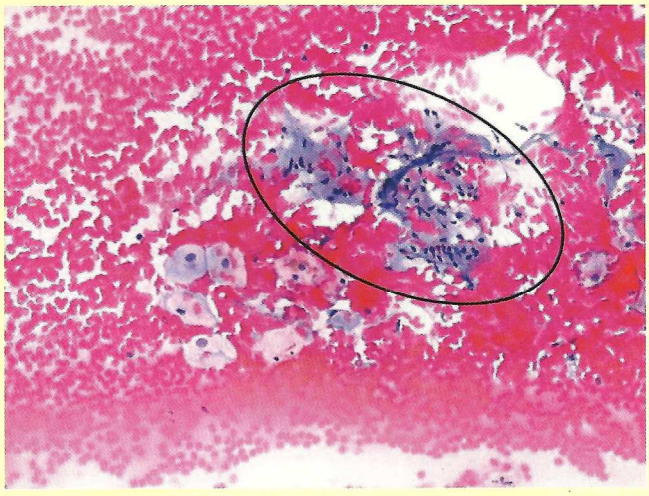


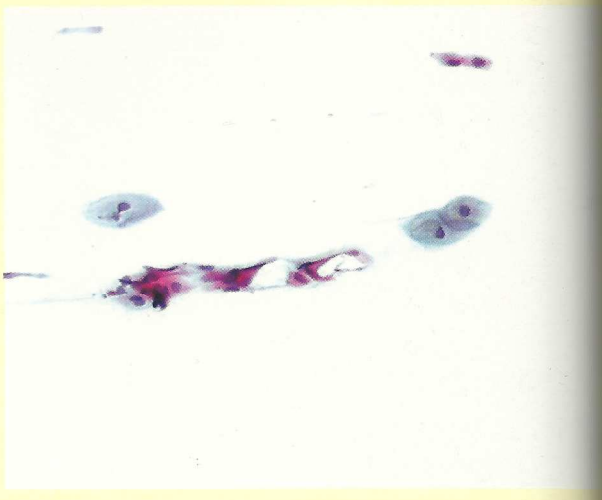
- Kryterium obecności komórek endocerwikalnych / strefy transformacji nie musi być spełnione w przypadku stwierdzenia zmian o nasileniu > lub = HSIL

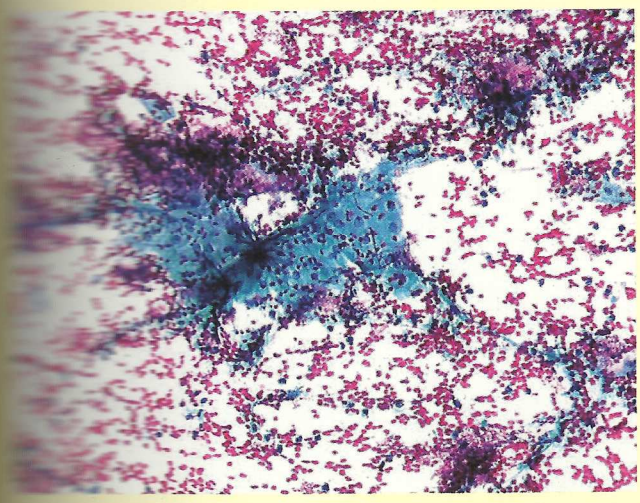


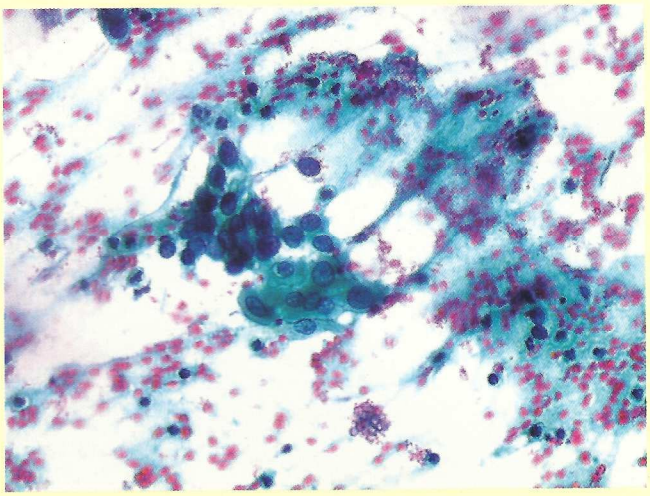


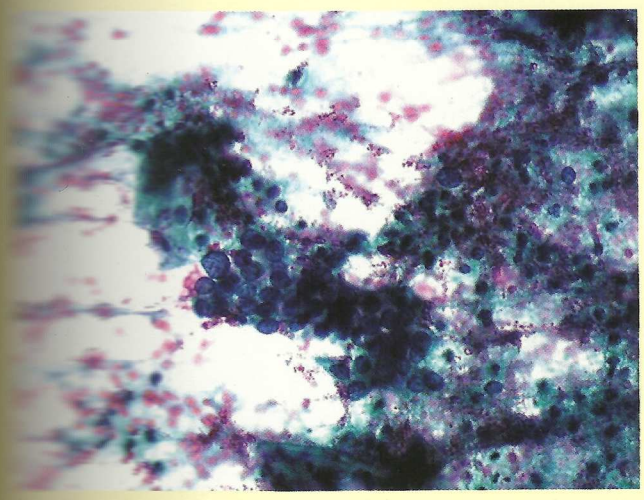


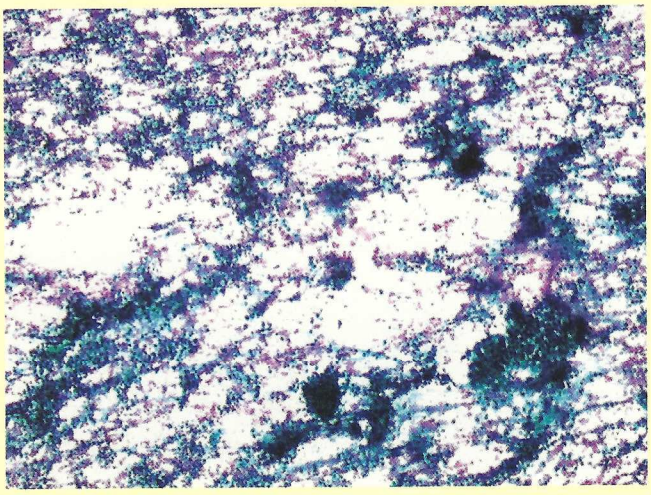


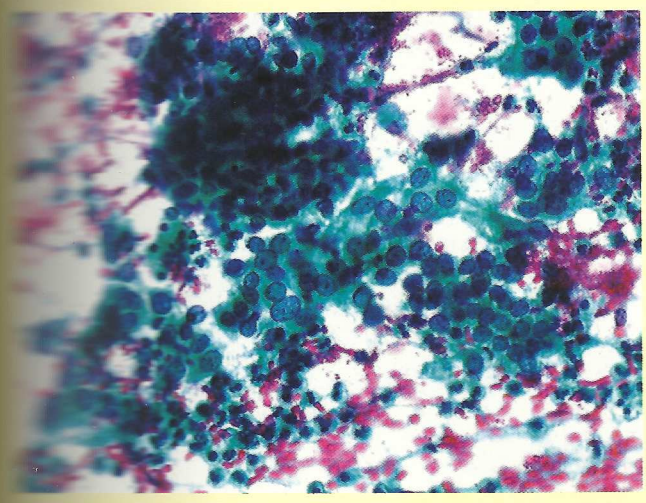


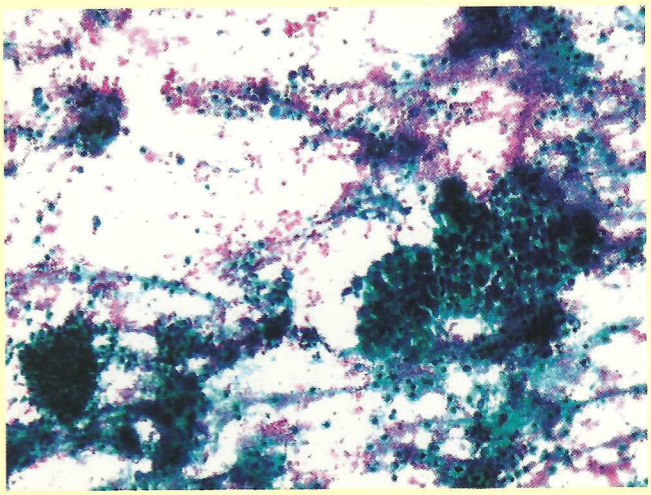


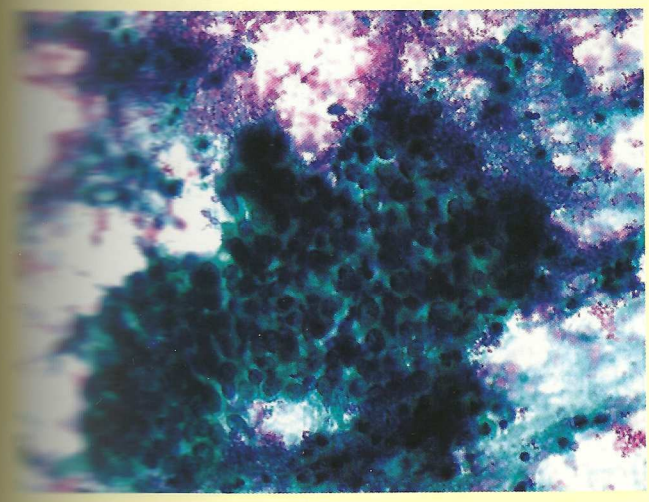


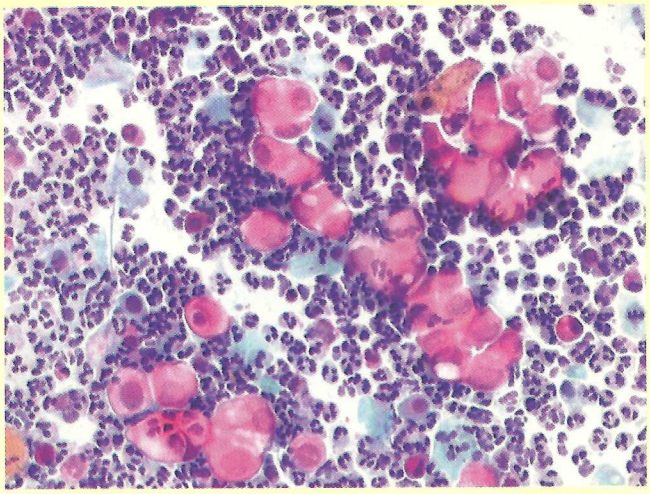


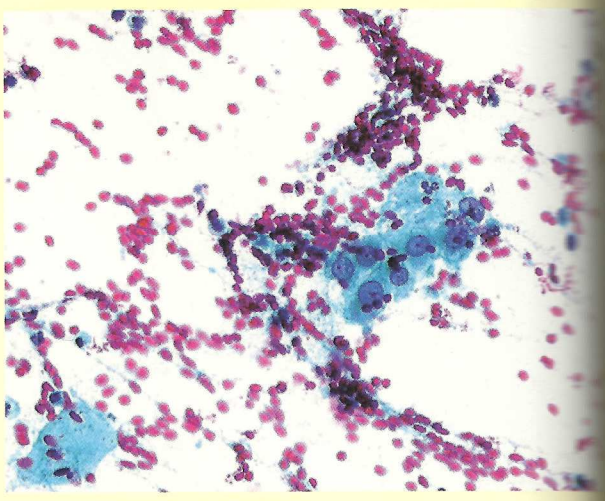


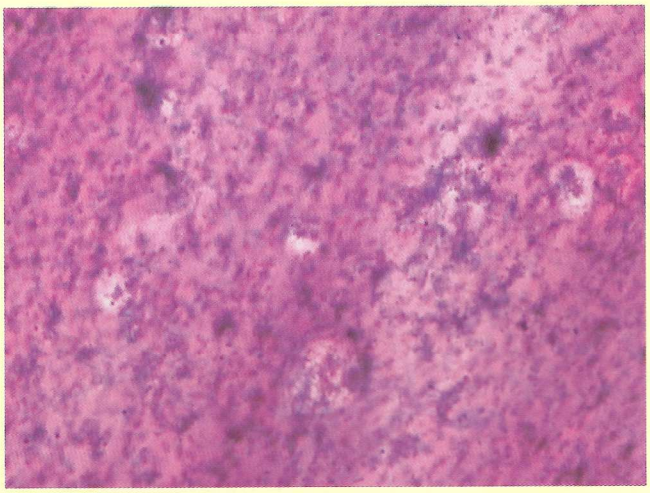


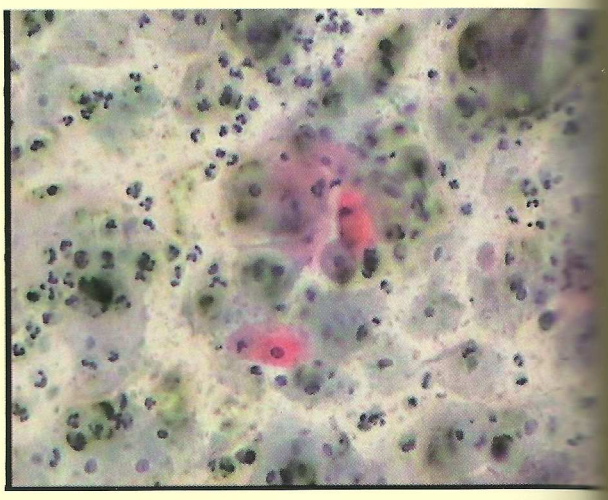


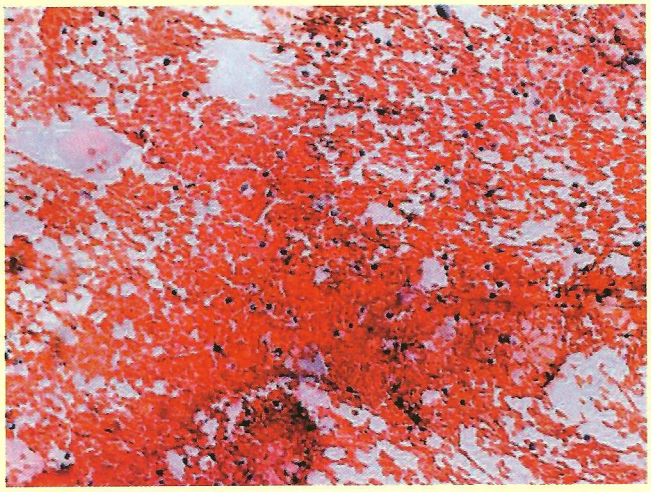


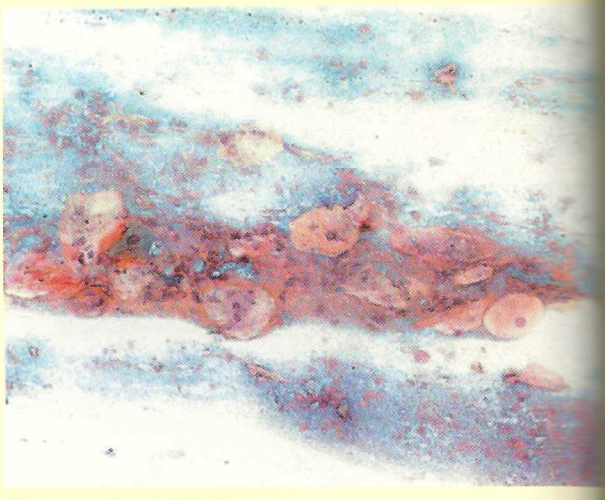


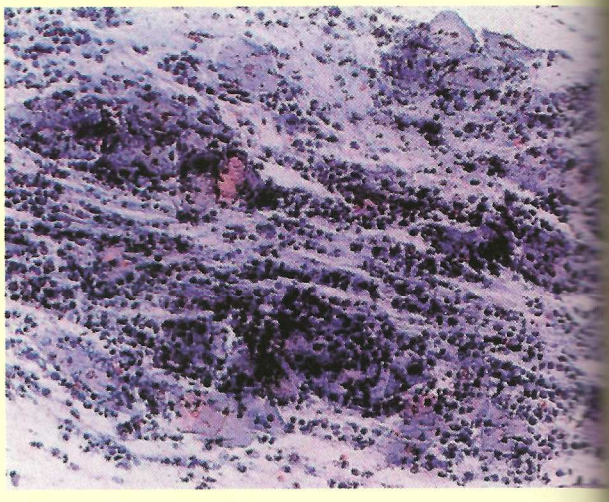








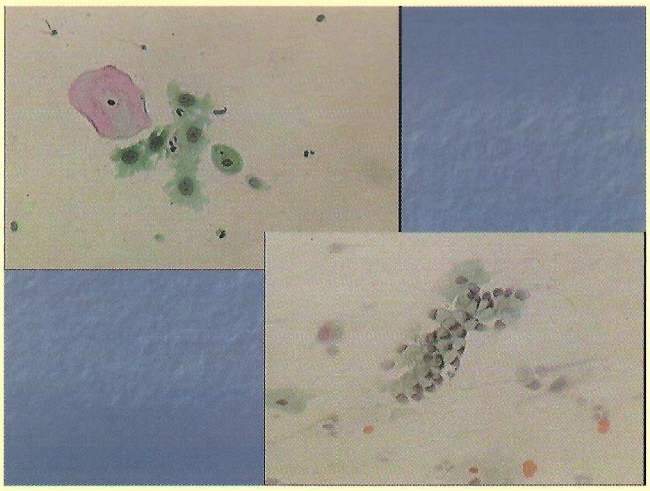


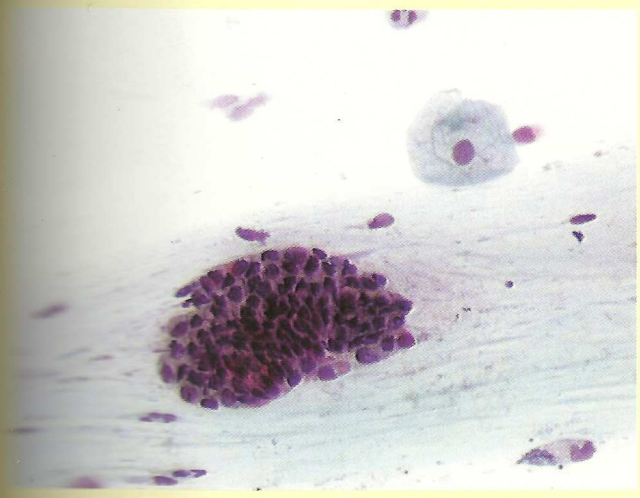


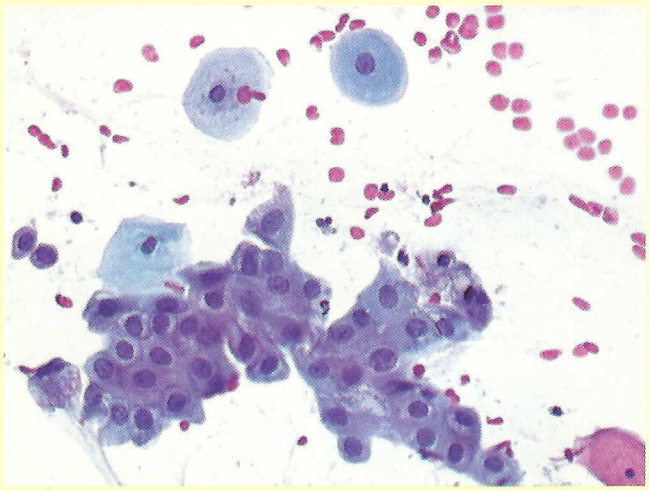
Odsetek rozmazów nie nadających się do oceny nie powinien przekroczyć 0,95% wszystkich rozmazów.

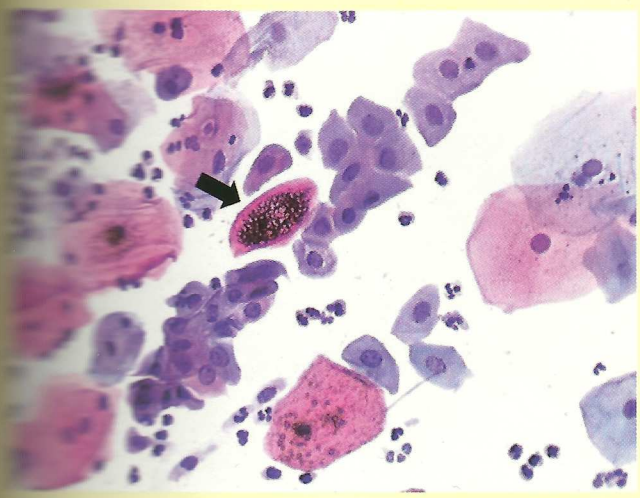
Obraz satysfakcjonujący

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



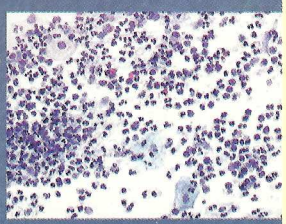






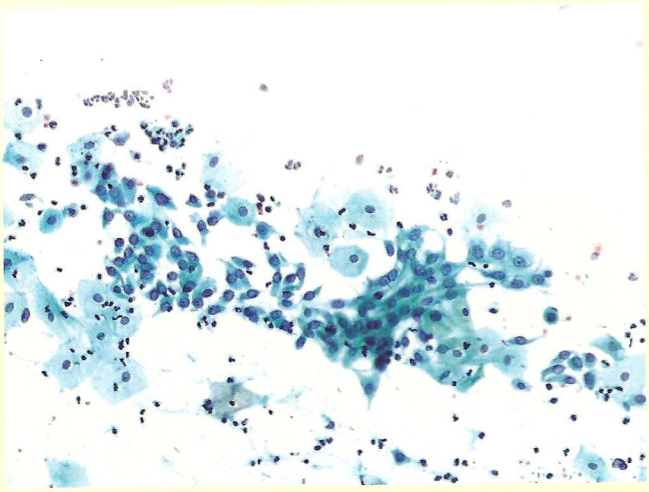
Obraz satysfakcjonujący

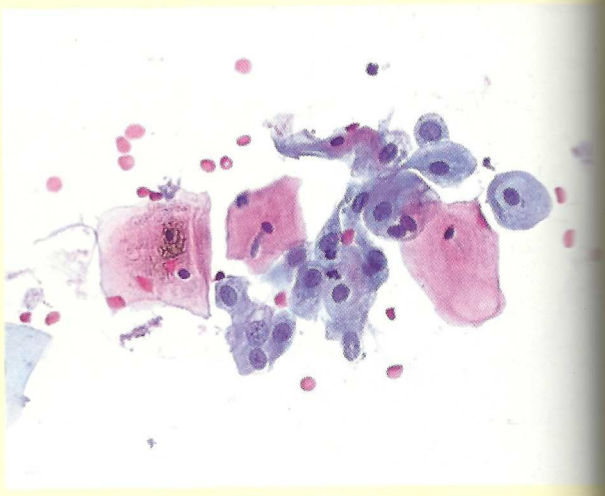
- Krwinki czerwone , zmiany związane z zapaleniem, przysłaniają <75% komórek
- Wyschnięcie preparatu dotyczy<75% komórek

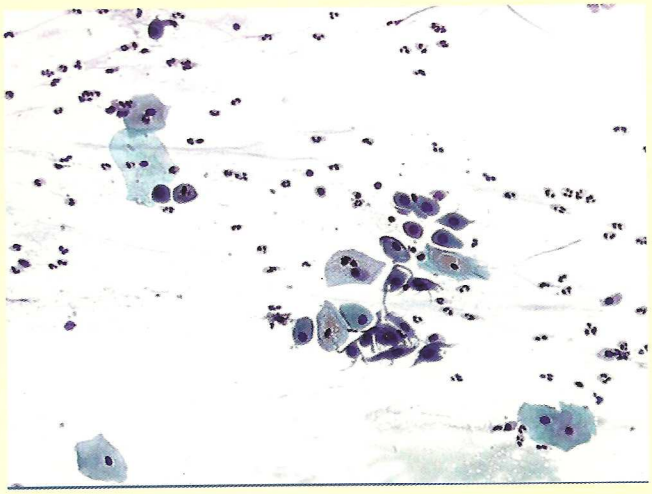


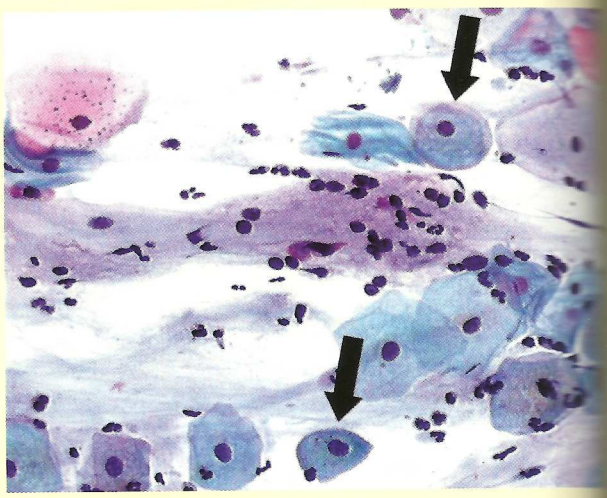
Obraz satysfakcjonujący

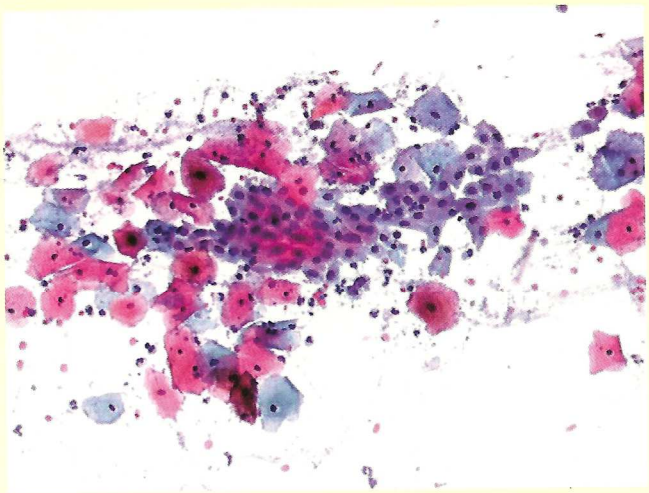
- Minimum 2 grupy dobrze utrwalonych komórek endocerwikalnych i / lub meteplastycznych
- Każda grupa musi składać się przynajmniej z 5-10 komórek

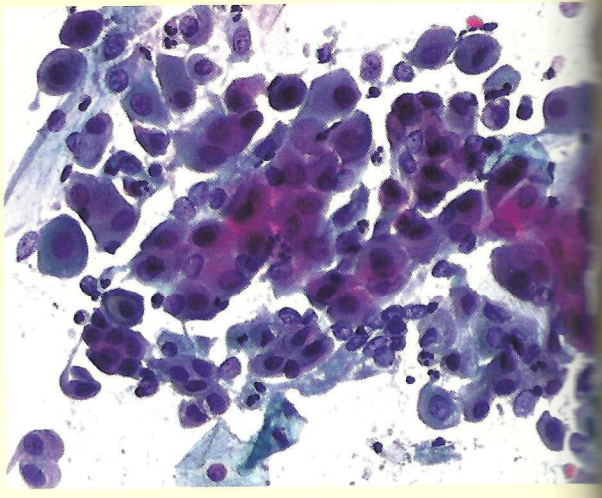


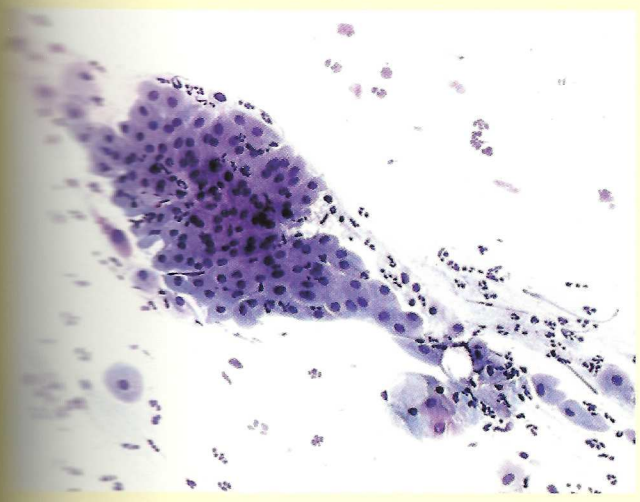


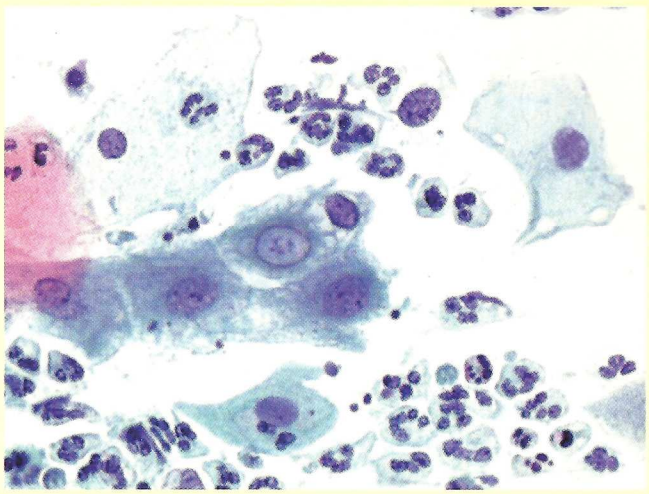


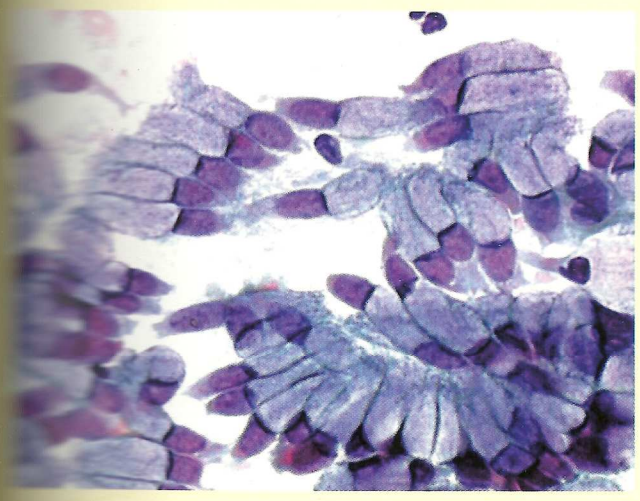


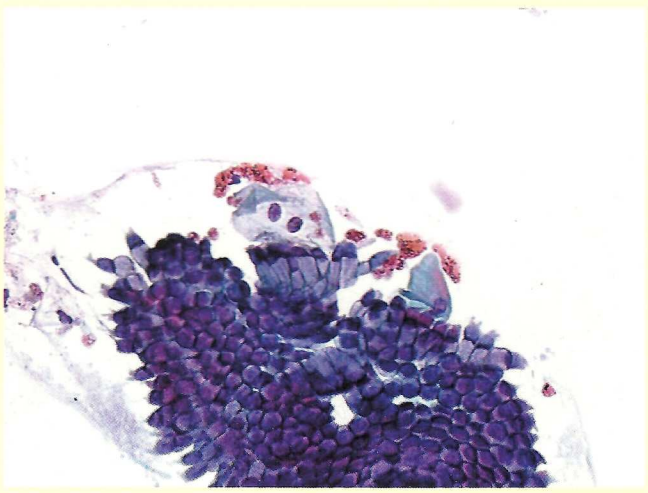


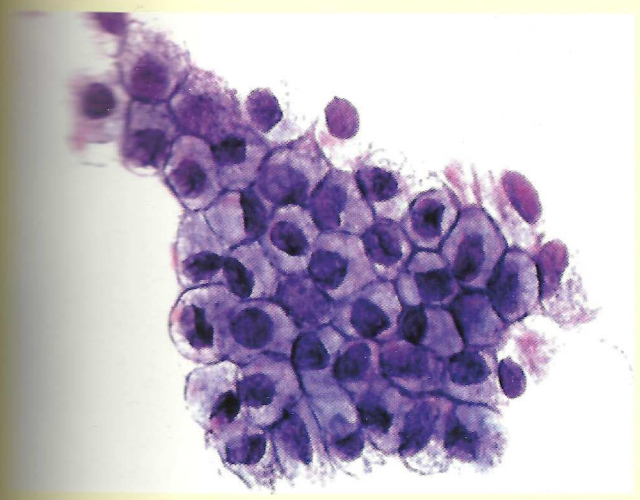


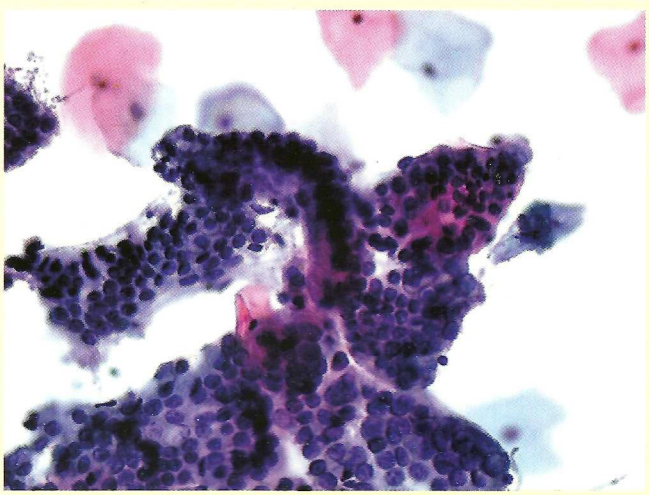


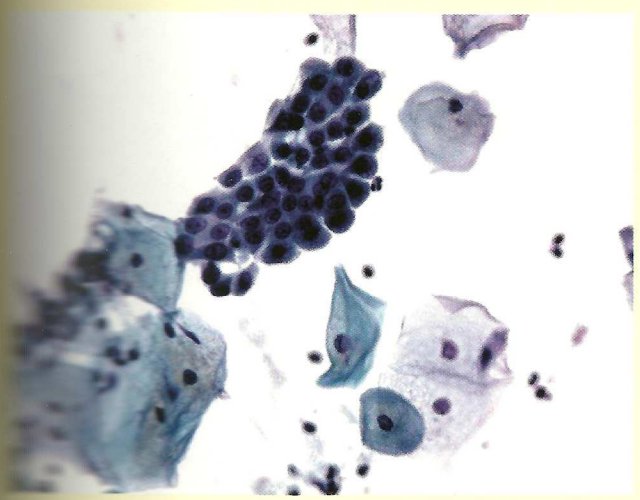


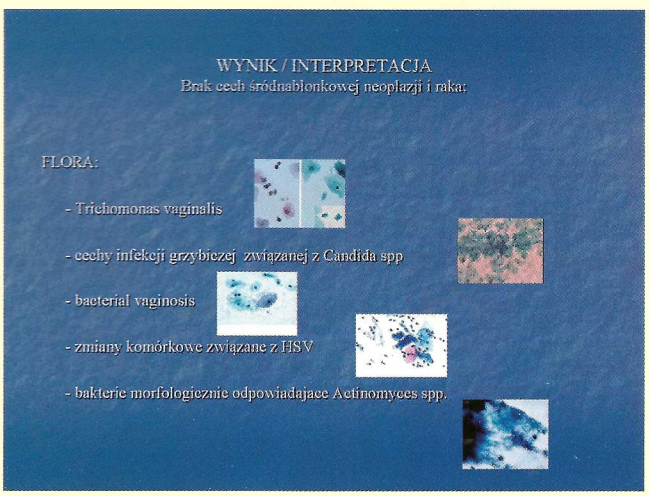


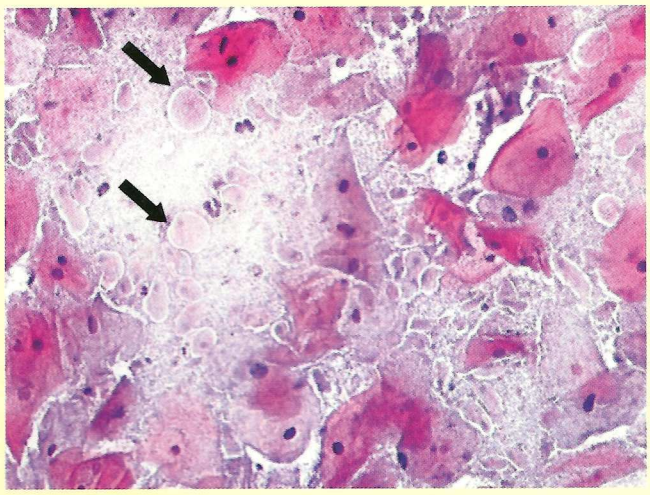


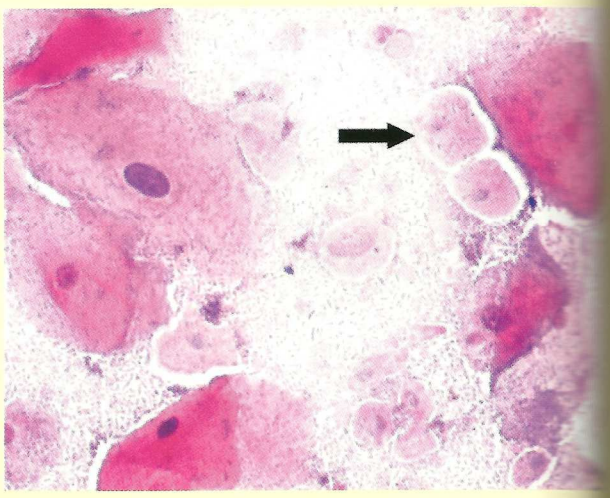


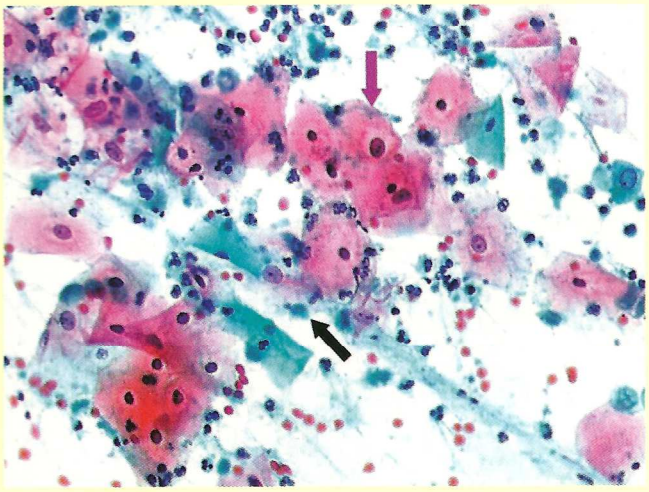


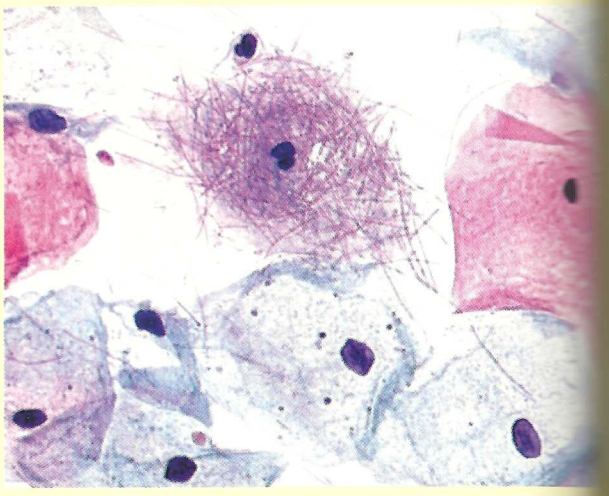


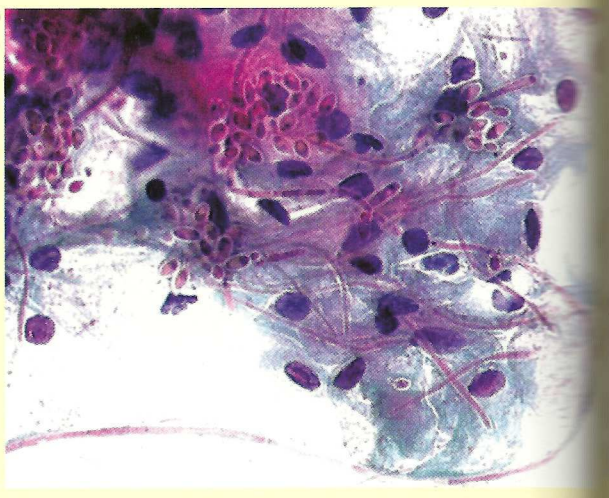

WYNIK / INTERPRETACJA
Brak cech śródnabłonkowej neoplazji i raka:
FLORA:
- Trichomonas vaginalis
- cechy infekcji grzybiczej związanej z Candida spp
- bacterial vaginosis
- zmiany komórkowe związane z HSV
- bakterie morfologicznie odpowiadające Actinomyces spp.

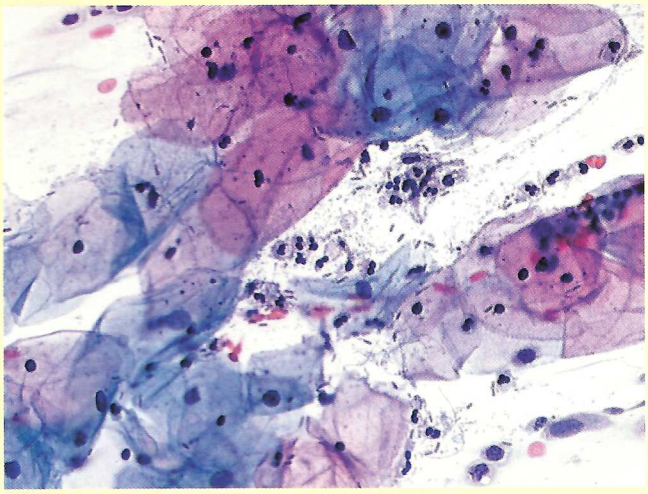


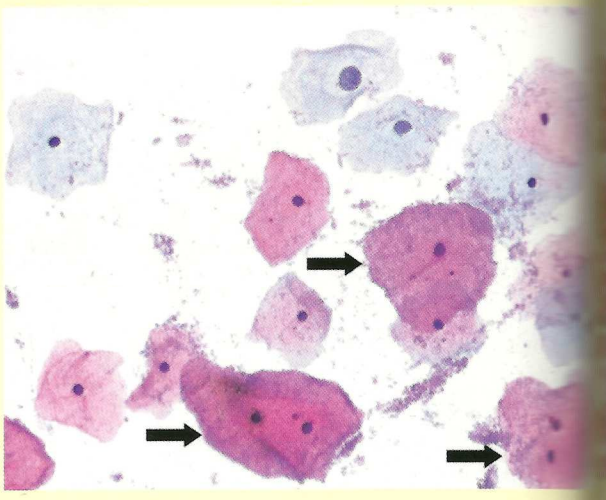


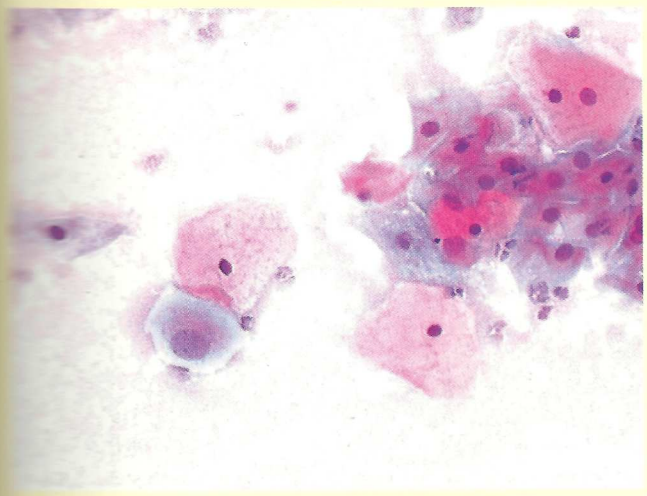


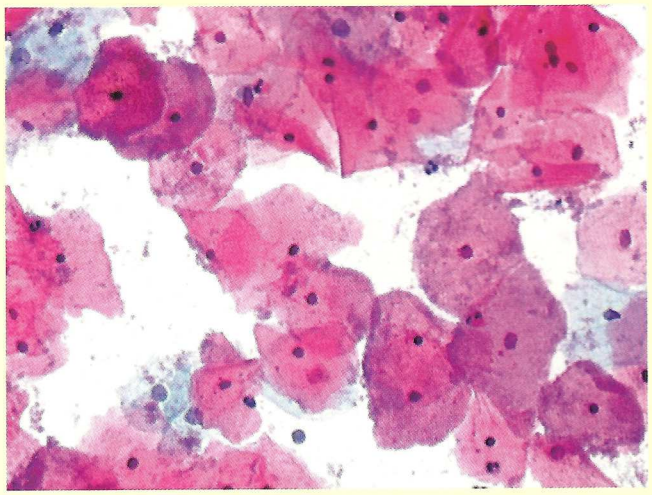


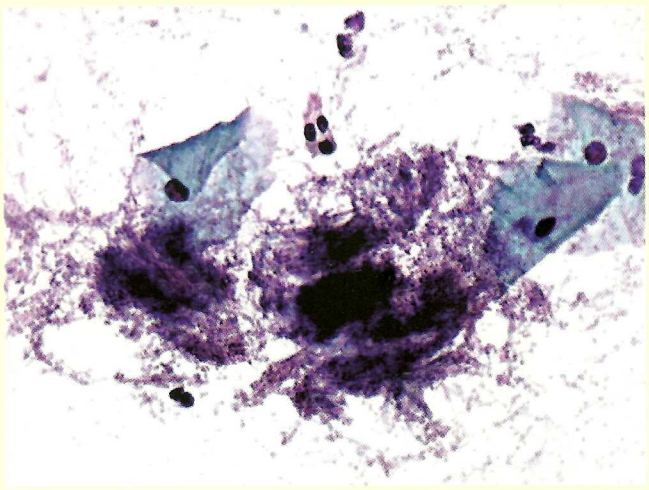


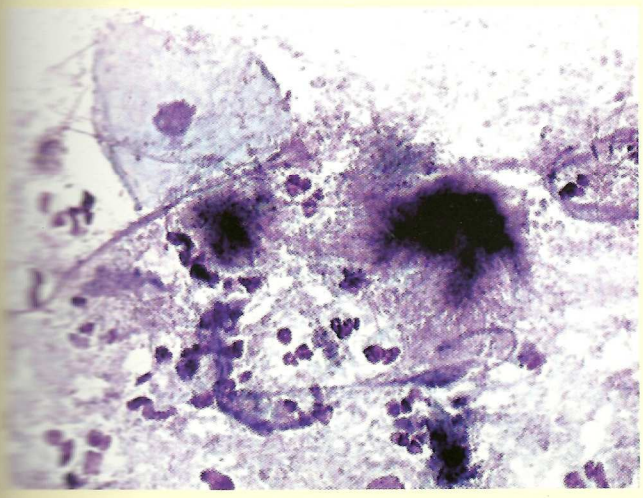


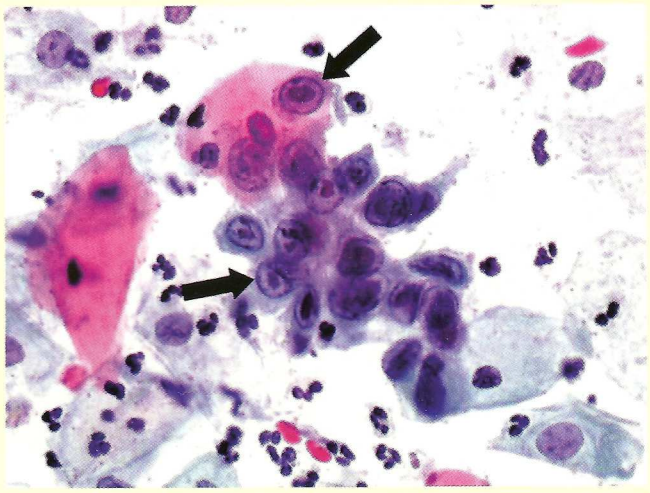


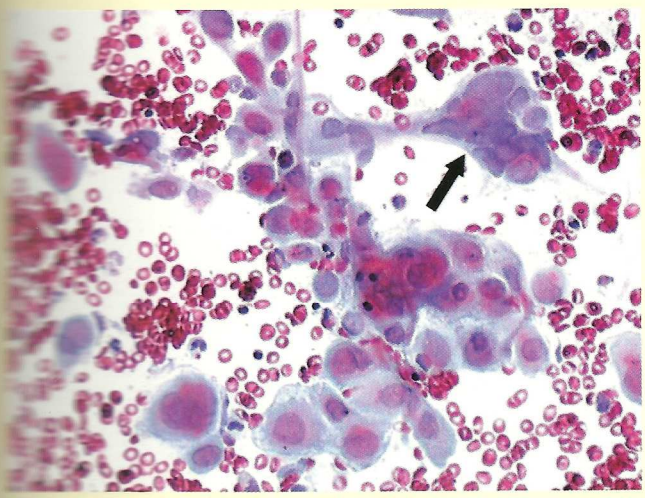


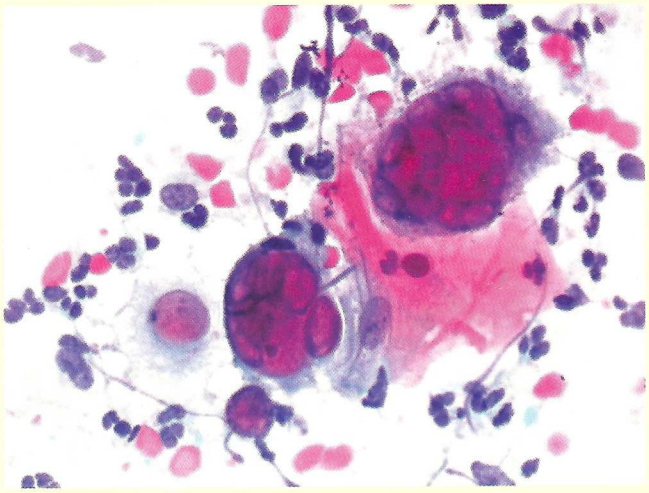






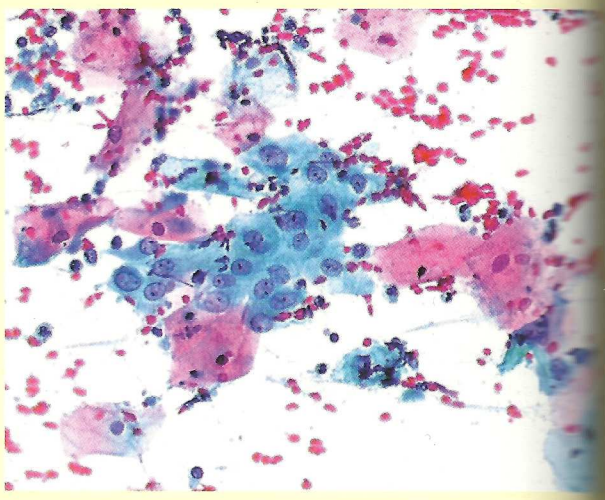


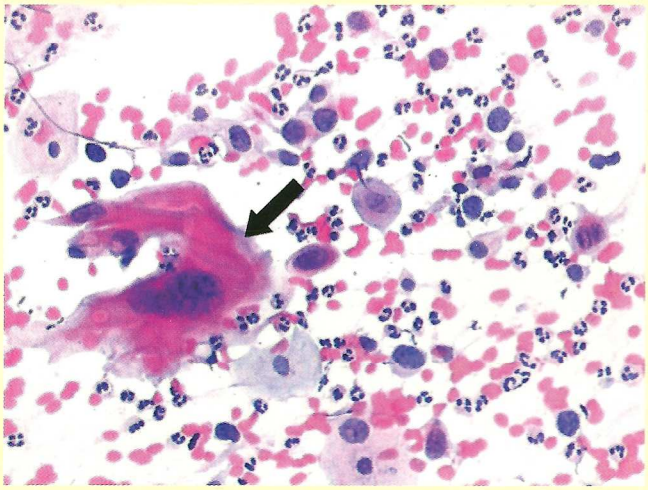


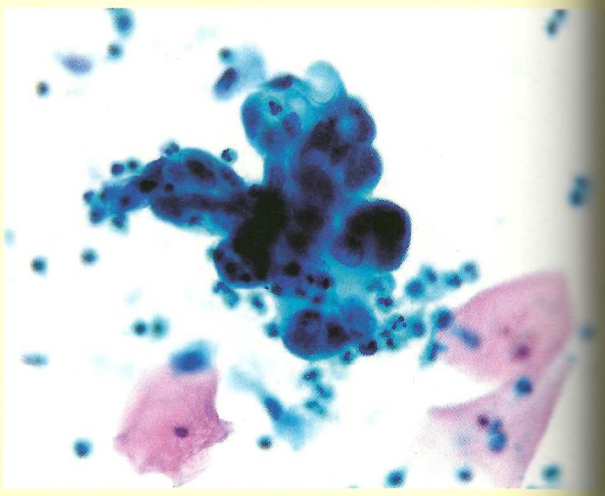


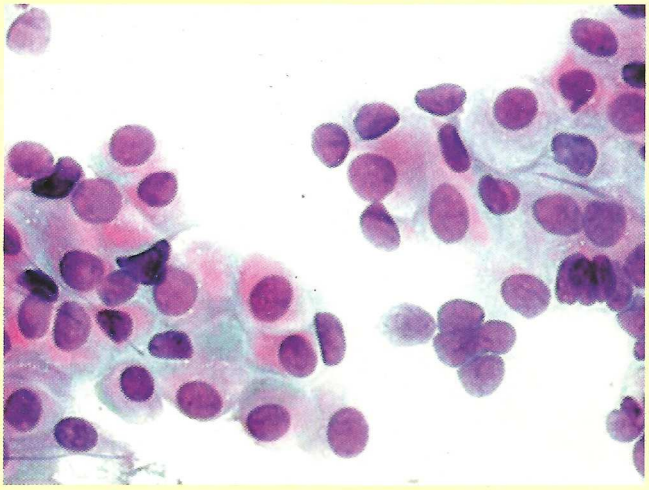
WYNIK / INTERPRETACJA
Brak cech śródnabłonkowej neoplazji i raka:

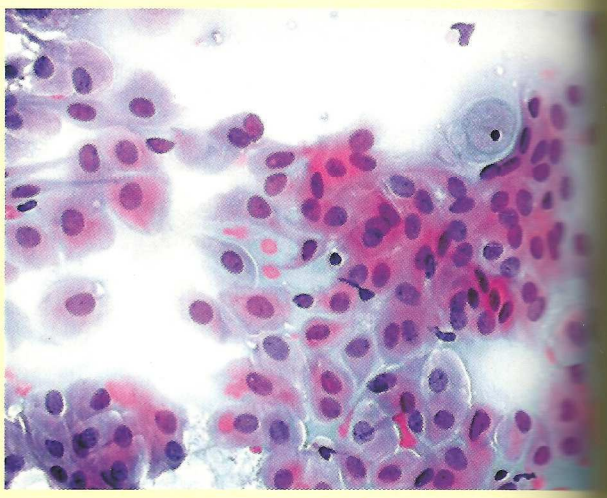
- Odczynowe zmiany komórkowe związane z :
  - zapaleniem
  - radioterapią
  - wkładką wewnątrzmaciczną
- Obecność komórek gruczołowych u kobiet po histerektomii
- Atrofia
- Komórki endometrialne u kobiet >40 r.ż.

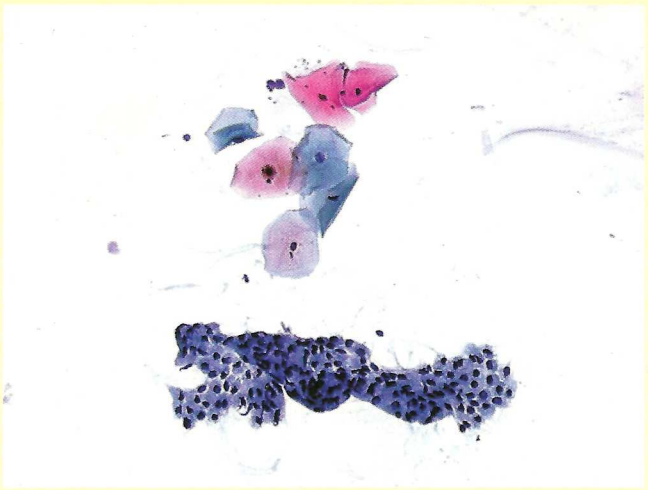












WYNIK / INTERPRETACJA
Nieprawidłowość komórek nabłonka szyjki macicy :

NIEPRAWIDŁOWOŚCI NABŁONKA PŁASKIEGO

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

Atypowe komórki płaskonabłonkowe – Atypical Squamous Cells

"Są to nieprawidłowości cytologiczne sugerujące płaskonabłonkowe śródnabłonkowe (SIL) które jakościowo lub ilościowo są niewystarczające [illegible] diagnozy"

Atypowe komórki płaskonabłonkowe – Atypical Squamous Cells

ASC:

90% ASC-US

10% ASC-H

Atypowe komórki płaskonabłonkowe – Atypical Squamous Cells

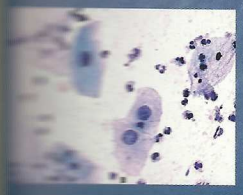
ASC-US

[illegible] jądra komórkowego [illegible] w stosunku do [illegible] komórki pośredniej.

[illegible] zapisu wzrost N/C.

[illegible] zapisu [illegible] oraz nieregularność [illegible] chromatyny i kształcie [illegible]

[illegible] cytoplazma

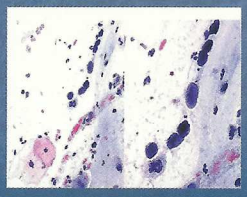


ASC-H

-występowanie komórek pojedynczo lub w małych skupiskach nieprzekraczających 10 komórek.

-wielkość tych komórek odpowiada wielkości komórek metaplastycznych a ich jądra [illegible] do [illegible] wielkości jądra komórki metaplastycznej.

-N/C jest przybliżony do tego w komórkach o charakterze HSIL.



Atypowe komórki płaskonabłonkowe – Atypical Squamous Cells

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

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

Atypowe komórki płaskonabłonkowe – ASC-US

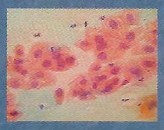
[illegible] POSTĘPOWANIA:

[illegible] cytologię za 4-6 miesięcy

[illegible] wirusologiczne (HCII, Amplicor)

[illegible]kopia

Są to metody równoważne



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

ASC-US standardy postępowania wg ASCCP		
II. Kolposkopia		
Wynik prawidłowy		CIN/Rak
[illegible] badanie wirusologiczne (HPV-)		Postępowanie wg obowiązujących standardów
[illegible] za 4-12 miesięcy lub [illegible] za 12 miesięcy Wynik prawidłowy	Kontrolna cytologia za 12 miesięcy	
[illegible]	Powrót do rutynowego skrinningu	

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

11% ASCUS
12% ≥ CIN2
5% CIN3

0,27 - 0,6 ASCH
40% ≥ CIN2

Atypowe komórki płaskonabłonkowe – ASC-US

ZASADY POSTĘPOWANIA :

i. U kobiet ciężarnych – j.w.

ii. U kobiet z immunosupresją = kolposkopia

iii. U kobiet po menopauzie:
   a. 7 dniowa estrogenowa terapia p.w. + powtórna cytologia
   b. Kolposkopia
   c. HPV test (wysokoonkogenny)

Wright TC., Cox JT., Massad LS et al., „Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities." JAMA 2002.

Atypowe komórki płaskonabłonkowe – ASC-US

Dlaczego istotna kontrola:

U 10-20% występuje w rzeczywistości CIN2 /CIN3

1/1000 ma w rzeczywistości raka inwazyjnego szyjki macicy.

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

Atypowe komórki płaskonabłonkowe – ASC-H

(0,27-0,6%)

ZASADY POSTĘPOWANIA :

Natychmiastowa 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

Dlaczego istotna kontrola:

U 40% występuje w rzeczywistości > lub = CIN2

24% ma w rzeczywistości CIN3

86% ma dodatnie badanie wirusologiczne w kierunku zakażenia wysokoonkogennymi podtypami HPV.

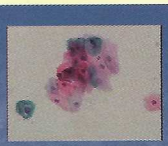
Sherman M. AJCP 2004; 116:336-354

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

WYNIK / INTERPRETACJA ATYPOWE KOMÓRKI PŁASKONABŁONKOWE

NIEPRAWIDŁOWOŚCI NABŁONKA PŁASKIEGO

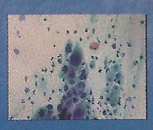
- zmiany śródnabłonkowe małego stopnia (LSIL = dysplazja małego stopnia zmiany morfologiczne charakterystyczne dla infekcji HPV.)
- zmiany śródnabłonkowe dużego stopnia (HSIL=dysplazja średniego i dużego stopnia.)
- rak płaskonabłonkowy.



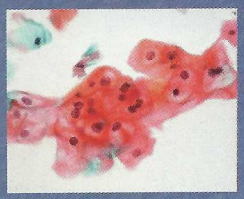
Zmiany śródnabłonkowe:

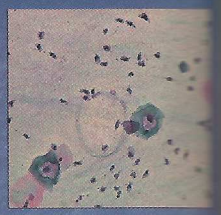
Uzasadnienie dwupodziałowej klasyfikacji zmian śródnabłonkowych:

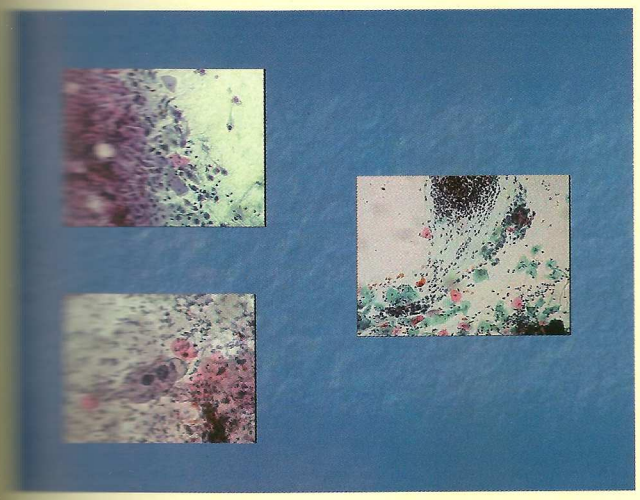
- Wysoki stopień powtarzalności w różnicowaniu dysplazji małego i średniego stopnia
- Niski stopień powtarzalności w różnicowaniu dysplazji średniego i dużego stopnia.

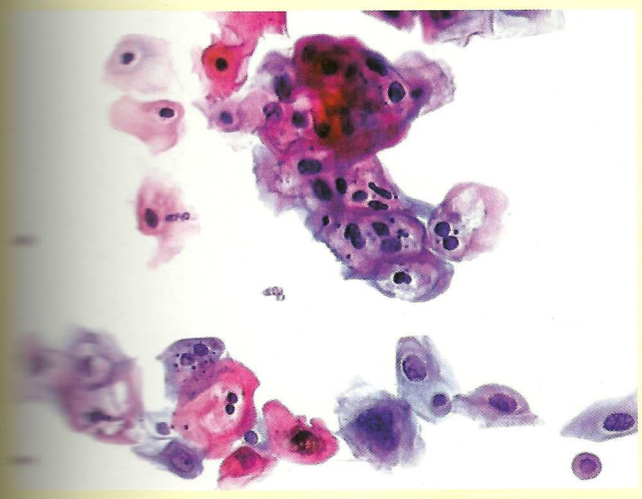


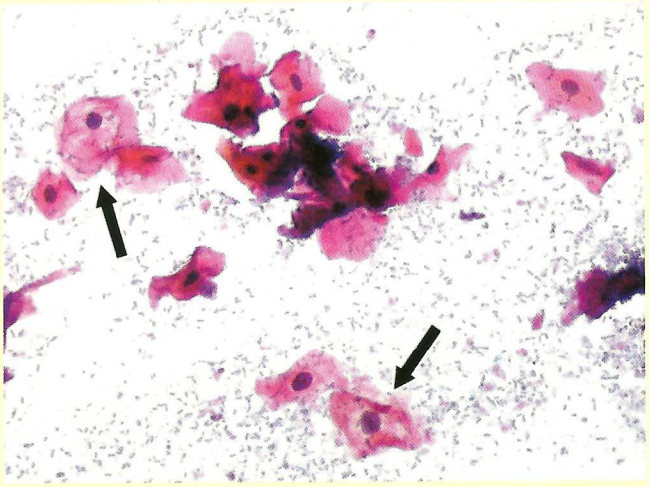
LSIL

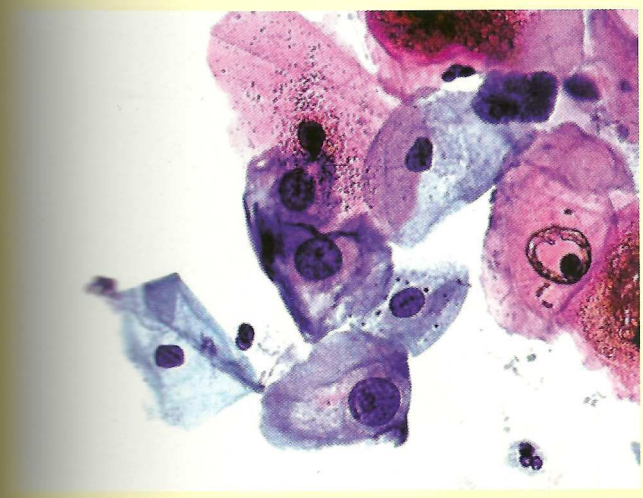


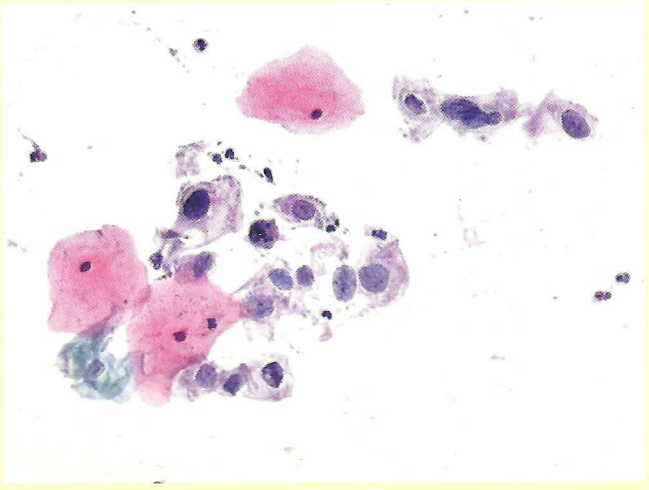


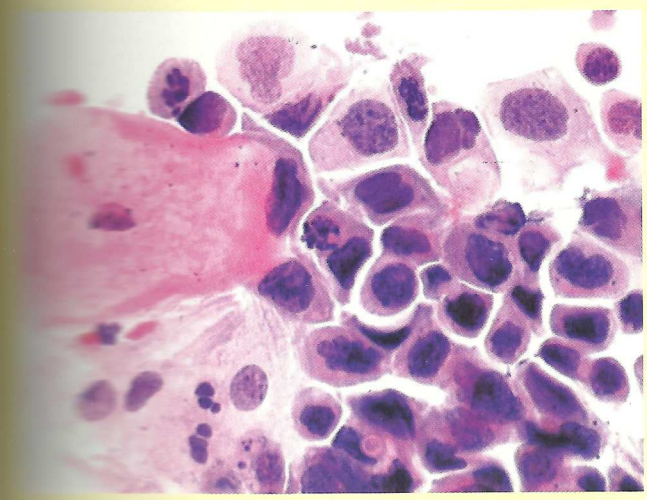


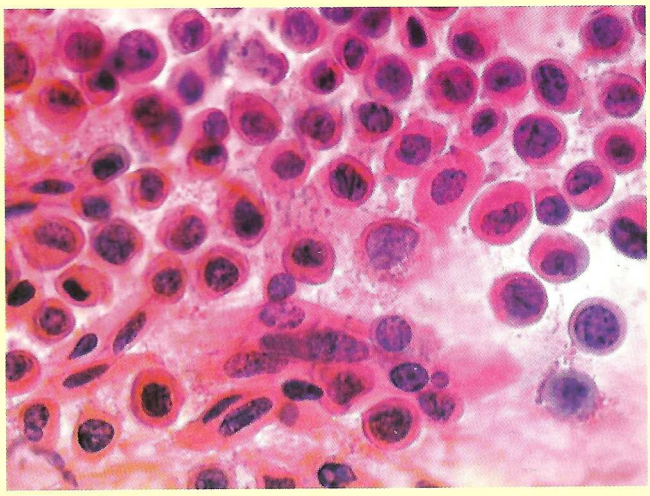












Czy rozpoznawać ASC ?

Powtarzalność rozpoznania :

50%

ASC-US

Najczęstsze rozpoznanie

Obecność wysokoonkogennych HPV – 30 - 70%

CIN2/3 w hist-pat – 5 - 12%

Zmiany śródnabłonkowe

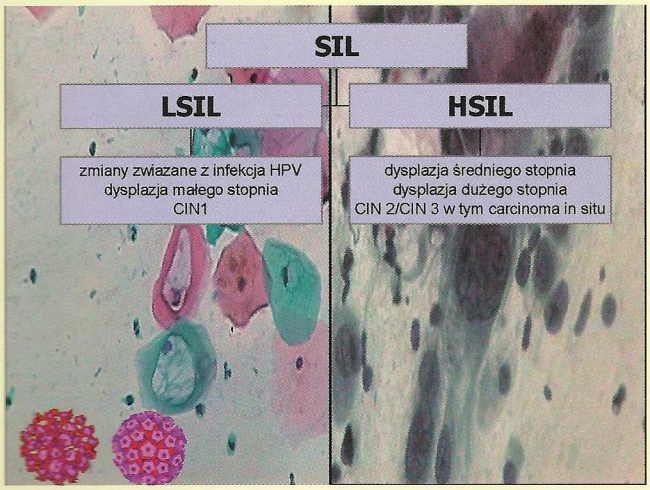
Zmiany śródnabłonkowe nabłonka płaskiego
Squamous Intraepithelial Lesion
SIL

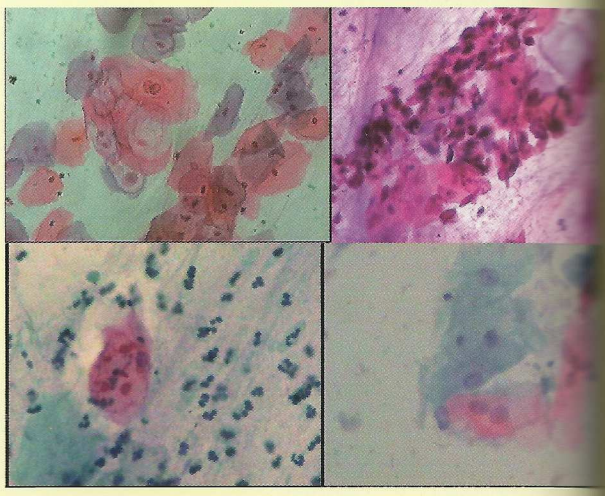
Zmiany śródnabłonkowe małego stopnia
Low-grade squamous intraepithelial lesion
LSIL

Zmiany śródnabłonkowe dużego stopnia
High-grade isquamous ntraepithelial lesion
HSIL

SIL

Zmiany śródnabłonkowe nabłonka płaskiego obejmuje spectrum nieinwazyjnych nieprawidłowości nabłonka płaskiego tradycyjnie klasyfikowanych jako flat condylomata, dysplazja, carcinoma in situ, CIN.

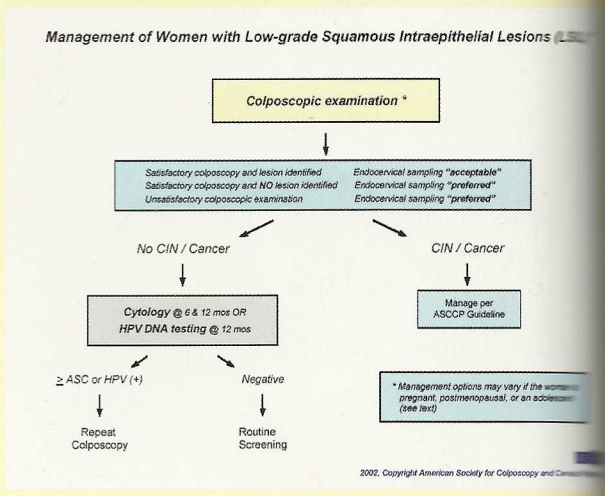


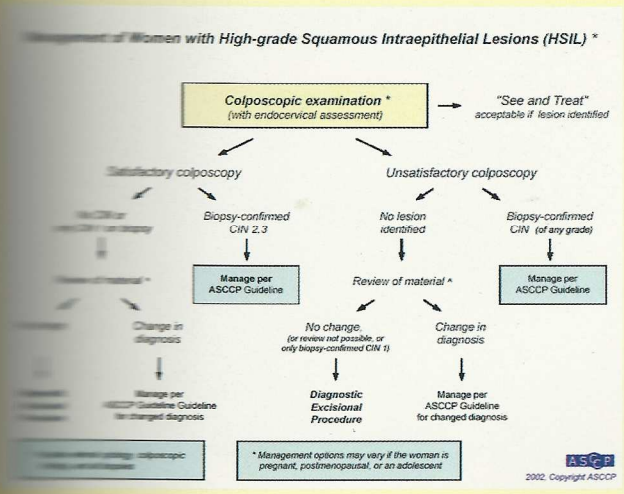


Zmiany śródnabłonkowe:

Uzasadnienie dwupodziałowej klasyfikacji zmian śródnabłonkowych:

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





- Rak szyjki macicy płaskonabłonkowy

WYNIK / INTERPRETACJA
Nieprawidłowość komórek nabłonka szyjki macicy :

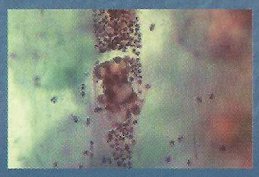
NIEPRAWIDŁOWOŚCI NABŁONKA GRUCZOŁOWEGO

- Komórki endocerwikalne inaczej niesklasyfikowane (AGC-NOS)
- Komórki endometrialne inaczej niesklasyfikowane (AGC-NOS)
- Komórki gruczołowe inaczej niesklasyfikowane (AGC-NOS)

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

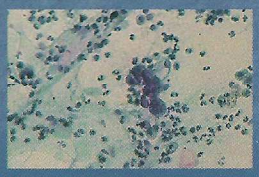
AGC - endocerwikalne

-grupy i pasma z widocznym stłoczeniem 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
- wyraźne 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.



WYNIK / INTERPRETACJA
Nieprawidłowość komórek nabłonka szyjki macicy :

NIEPRAWIDŁOWOŚCI NABŁONKA GRUCZOŁOWEGO

Rak gruczołowy wewnątrzszyjkowy in situ

Rak gruczołowy
- Endocerwikalny
- Endometrialny
- Poza macicą
- Nieokreślony

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

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

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

Odsetek patologii stwierdzonych w dalszym postępowaniu diagnostycznym u kobiet z AGC w rozmazach pochwowo-szyjkowych:

- Odsetek stwierdzanych SIL od 9.1% do 54%
- Odsetek raków od 1% do 9.4%
- Odsetek adenocarcinoma in situ od 0% do 8%

Wasserfall R, Mauro MM, Ransley JE et al. "Atypical glandular cells of undetermined significance: cytopathologic features, histopathologic results, and HPV DNA detection." Hum pathol 1999;30:S16-25

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

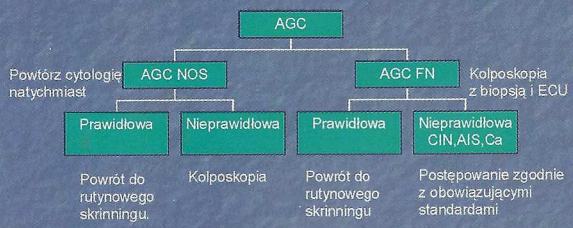
ZASADY POSTĘPOWANIA:

We wszystkich przypadkach AGC kolposkopia z wyłyżeczkowaniem kanału szyjki

W przypadkach AGC endometrialnych wyłyżeczkowanie jamy macicy.

AGC - u ciężarnych - biopsja punktowa, HPV DNA!

AGC



Kim TJ., Kim HS., Park CT., et al. "Clinical evaluation and follow-up methods results of Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance Detected on Cervical Smears." Gyn Oncol 1999; 73,292-298

WYNIK / INTERPRETACJA

Nieprawidłowość komórek nabłonka szyjki macicy :
Atypowe komórki gruczołowe

ZASADY POSTĘPOWANIA:

Brak opracowań wskazujących na możliwość wykorzystania badania w kierunku zakażenia HPV u kobiet z AGC.

AGC standardy postępowania	
Kolposkopia	
AGC endocerwikalne	AGC endometrialne
Wyłyżeczkowanie kanału szyjki	Wyłyżeczkowanie kanału i jamy macicy

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

NIEDOPUSZCZALNE

WYNIK / INTERPRETACJA

Nieprawidłowość komórek nabłonka szyjki macicy :
Atypowe komórki gruczołowe

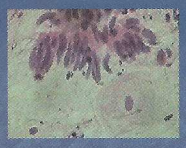
ZASADY POSTĘPOWANIA – A CO W PRZYPADKU NEGATYWNEJ KOLPOSKOPII?

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

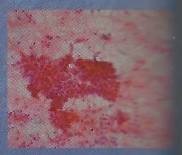
W przypadku stwierdzenia ASC lub LSIL → kolposkopia

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 płaski

HPV 16

AGC - nie wykonujemy kontrolnej cytologii - błąd w sztuce!
pamiętać odsetek raków jest b. wysoki
50-80% przynaczyniowy!

Składniki morfologiczne rozmazów pochwowo - szyjkowych

Ewa Piwowarska

Komórki nabłonkowe

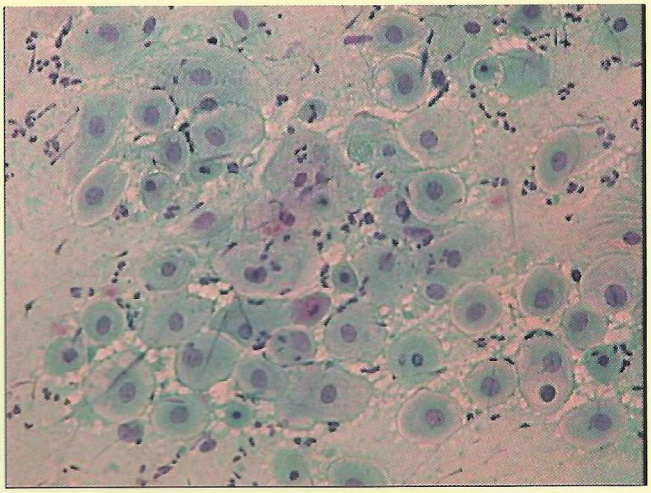
- Nabłonek wielowarstwowy płaski
- Nabłonek gruczołowy

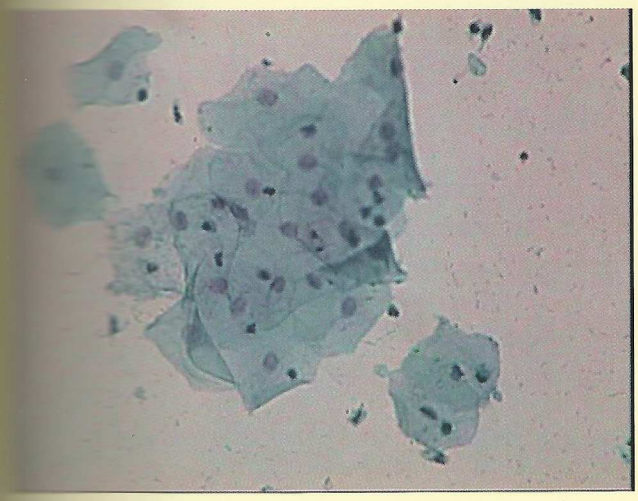
Nabłonek wielowarstwowy płaski posiada cztery warstwy komórek

- **warstwę komórek bazalnych**
- **warstwę komórek parabazalnych**
- **warstwę komórek intermedialnych**
- **warstwę komórek superficjalnych**

- 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

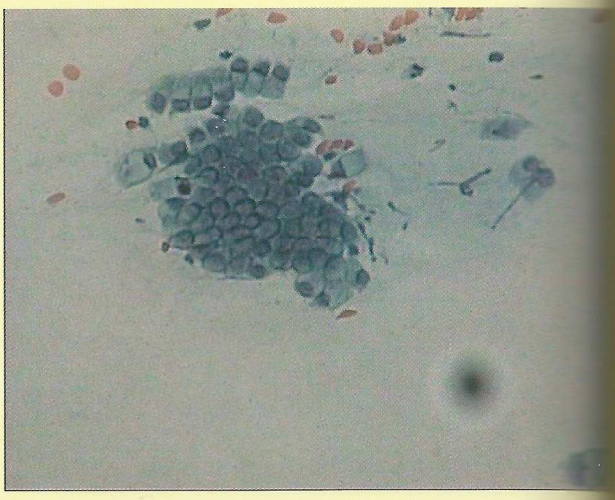
- Komórki intermedialne : kształt wielokątny, cytoplazma cyjanofilna, jądro komórkowe mepiknotyczne
- Komórki superficjalne : kształt wielokątny, cytoplazma eozynofilna (barwiąca się na różowo), jądro komórkowe piknotyczne





- Nabłonek jednowarstwowy gruczołowy wyścielający kanał szyjki macicy - *endocervix*

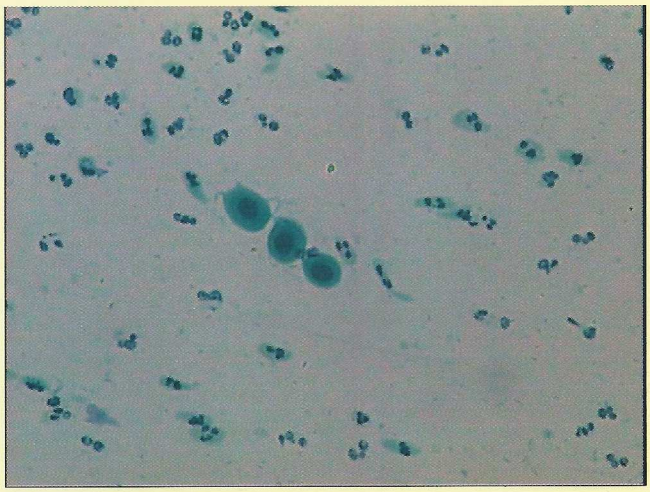
- W obrębie tego nabłonka występują dwa typy komórek
  - komórki wydzielnicze
  - komórki migawkowe



- 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 nienabłonkowe

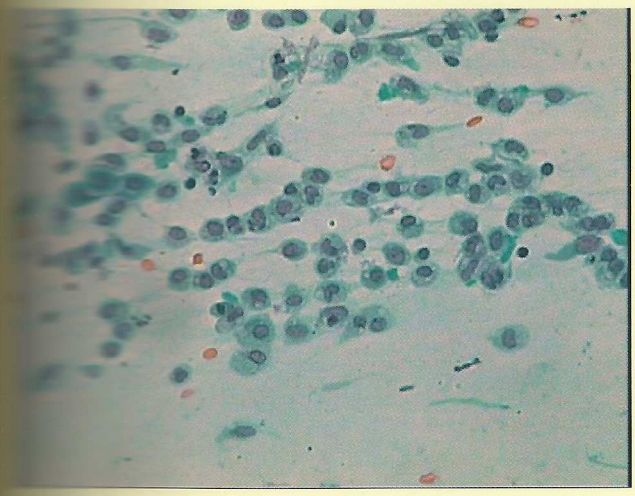
- Granulocyty
- Limfocyty
- Histiocyty
- Ertyrocyty

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.

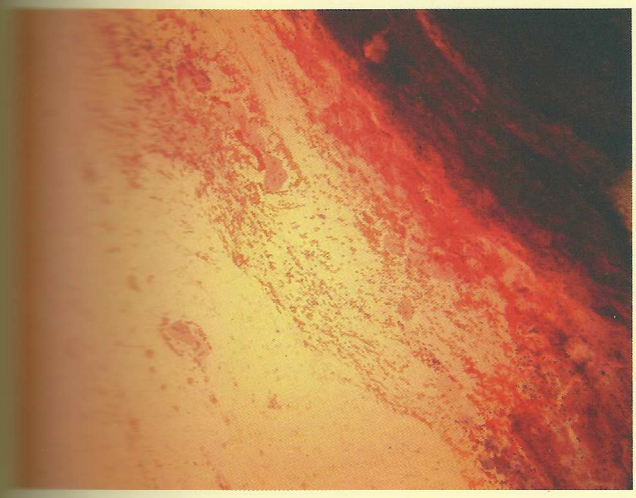
- Histiocyty: fagocyty występujące w stanach zapalnych, zmianach regeneracyjnych i podczas menstruacji.
Należą do dwóch typów:

- Histiocyty jednojądrzaste: okrągławe, z cytoplazmą blado cyjanofilną o strukturze piankowatej
jądro komórkowe okrągłe, owalne lub nerkowate , o delikatnej strukturze chromatynowej, zawiera kilka jąderek.

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

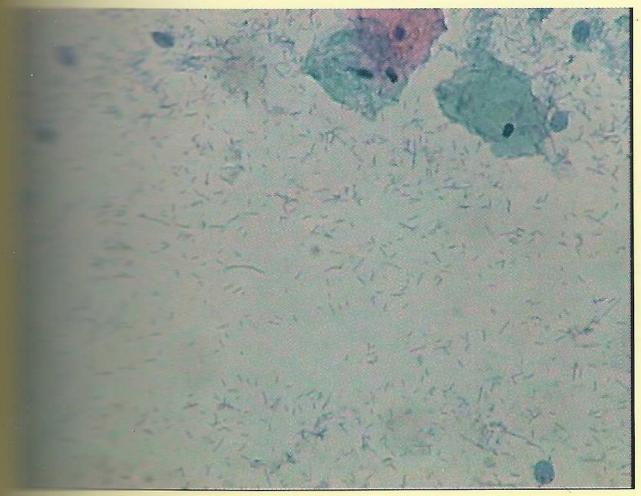


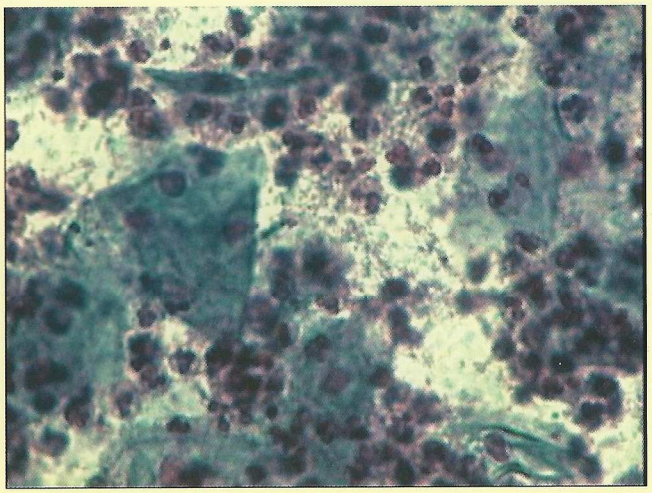
- Erytrocyty – świeże czerwone krwinki są okrągłe, pozbawione jąder, czerwone lub różowe. Degenerujące erytrocyty są cjanofilne. Po lizie erytrocytów powstaje eozynofilne lub cjanofilne tło.

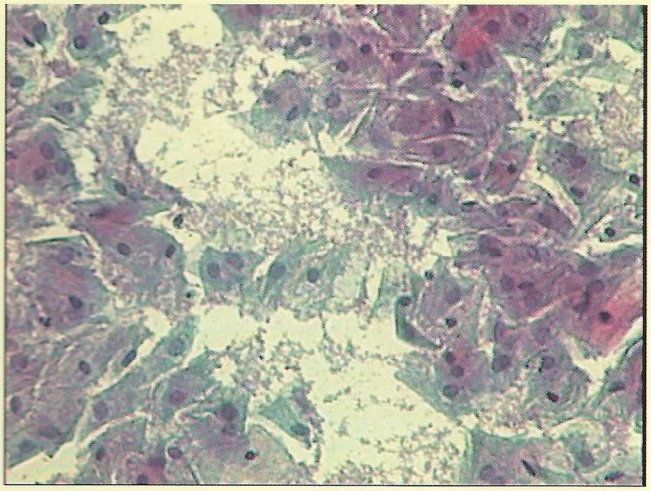


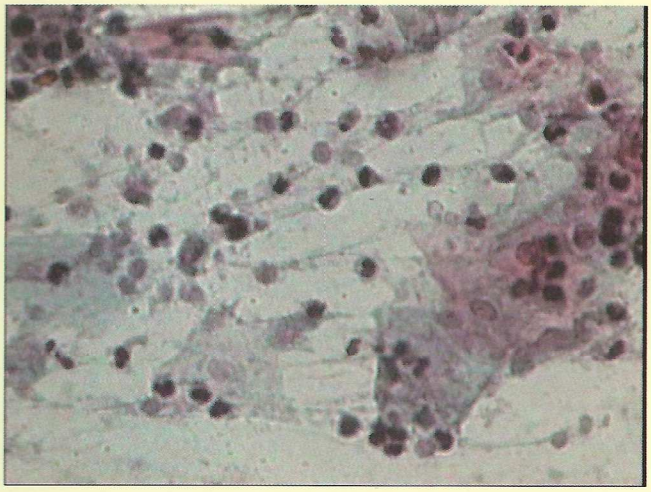
Czynniki infekcyjne

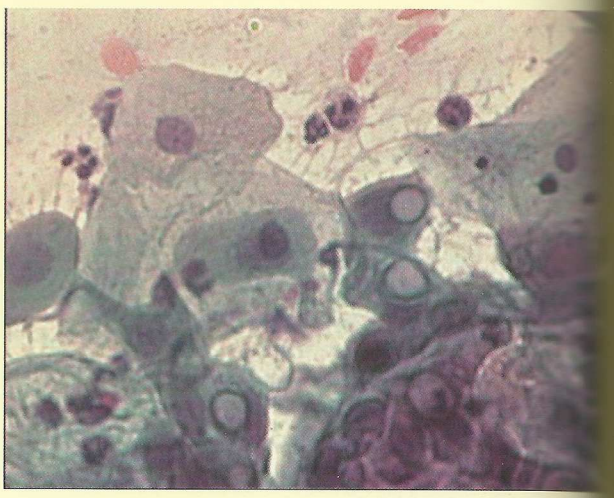
- Bakterie: typu koków, gardnerella vaginalis
- Grzybica
- Trichomonas vaginalis
- Chlamydia trachomatis
- Infekcje wirusowe

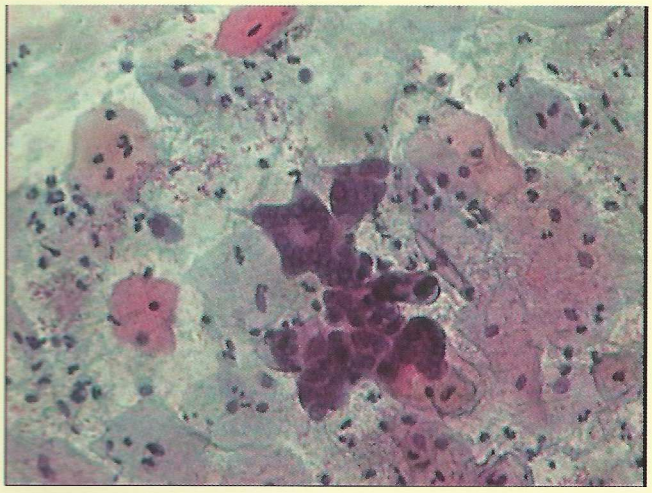












Nieprawidłowe komórki nabłonkowe

- Zmiany śródnabłonkowe
- Komórki nowotworowe

Atypowe komórki nabłonka płaskiego ASC /atypical squamous cells/

Dzielą 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

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

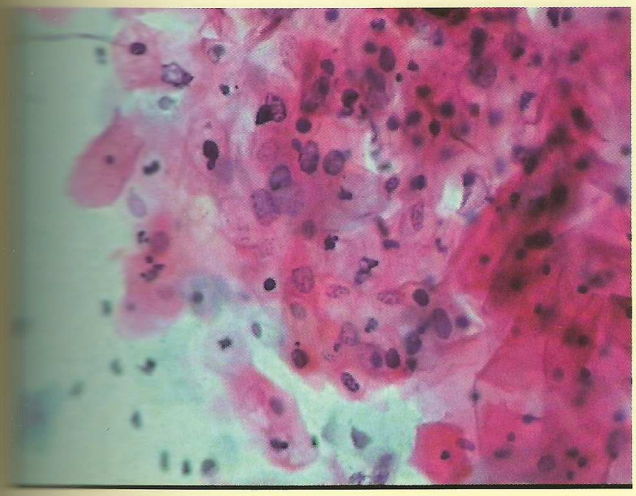
- Nieznaczna nadbarwliwość jąder komórkowych, chromatyna drobnoziarnista
- Niewielkiego stopnia różnice w wielkości i kształcie jąder komórkowych

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

Cechy morfologiczne LGSIL

1. Komórki występują pojedynczo lub w niewielkich grupach, granice komórkowe są wyraźne
2. Umiarkowana anizonukleoza i niewielki polimorfizm jąder komórkowych
3. Obecność komórek dwu- lub wielojądrzastych

4. Jądra komórkowe są hiperchromatyczne
5. Chromatyna drobnoziarnista, brak jąderek
6. Występowanie komórek o zwakuolizowanej cytoplaźmie.



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

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

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

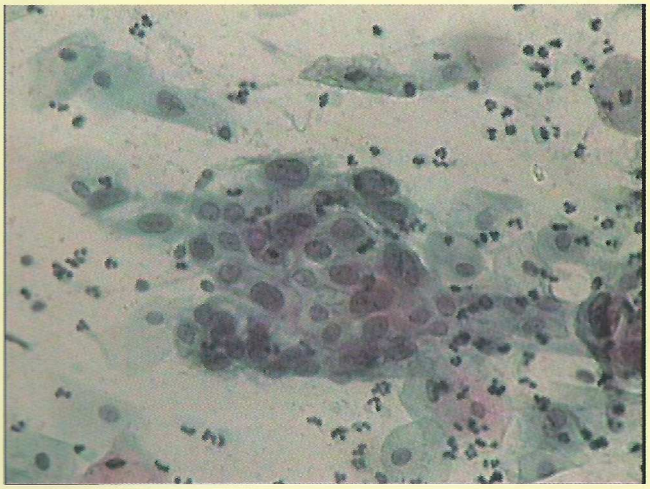
4. Jądra komórkowe są powiększone, hiperchromatyczne, okazują znaczną anizonukleozę

5. Chromatyna drobnoziarnista, rzadziej gruboziarnista,równomiernie rozłożona

6. Brak jąderek

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

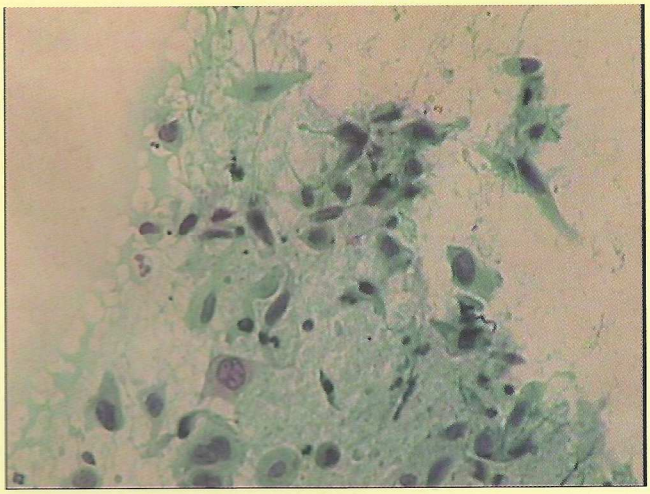
– cyjanofilna cytoplazma

– jądra komórkowe okrągłe lub owalne, hiperchromatyczne

– chromatyna gruboziarnista,nierównomiernie rozłożona

– znaczny wzrost indeksu jądrowo - cytoplazmatycznego

– cechy martwicy - *tumor diathesis*



– Średniozróżnicowany, nierogowaciejący rak płaskonabłonkowy

– komórki występują pojedynczo lub w syncytiach

– znaczny pleomorfizm komórek

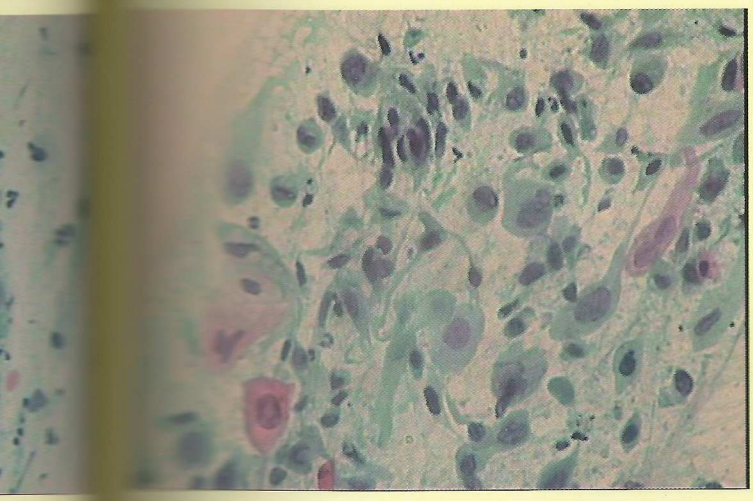
– cytoplazma cyjanofilna , często rozpad cytoplazmy i występowanie wolnych jąder komórkowych

– wyraźna anizonukleoza

– 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

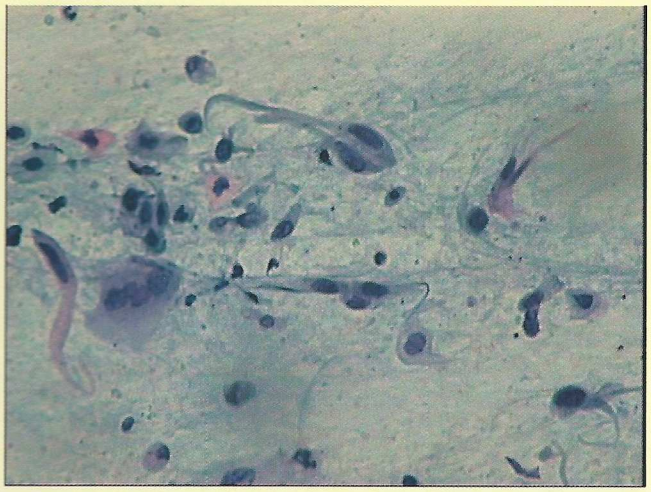
– niewyraźne lub zatarte granice komórkowe

– polimorfizm jąder komórkowych

– chromatyna nadbarwliwa, skupiona w postaci grudek

– zmiany degeneracyjne jąder komórkowych: *caryolysis, caryorrhexsis*

– *tumor diathesis*



Komórki gruczołowe

- Atypowe
  komórki endocervicalne

  komórki enometrialne

  komórki gruczołowe

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

- Adenocarcinoma

  endocervical

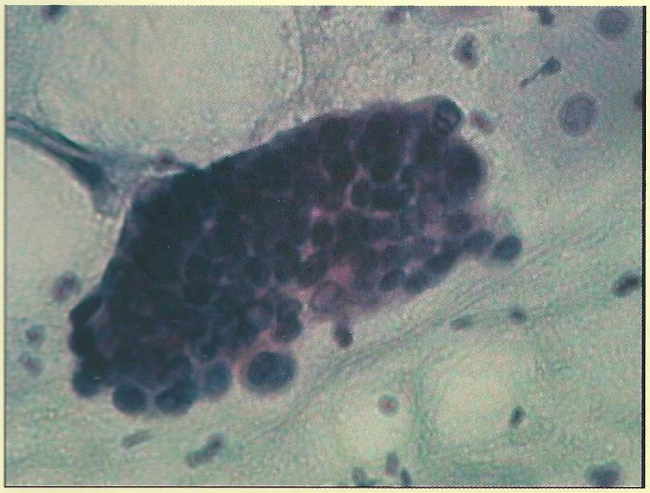
  endometrial

  extrauterine

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

- 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

Cechy morfologiczne komórek raka gruczołowego

1. Wąski rąbek cyjanofilnej cytoplazmy wokół powiększonego jądra.

2. Nadbarwliwość jąder.

3. Liczne, nieregularnego kształtu jąderka

4. Nieregularna, drobnoziarnista chromatyna.

5. Cytoplazma rozdęta wodniczkami - komórki sygnetowate.

6. Komórki o jądrach olbrzymich.

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

10. Często występują wolne jądra

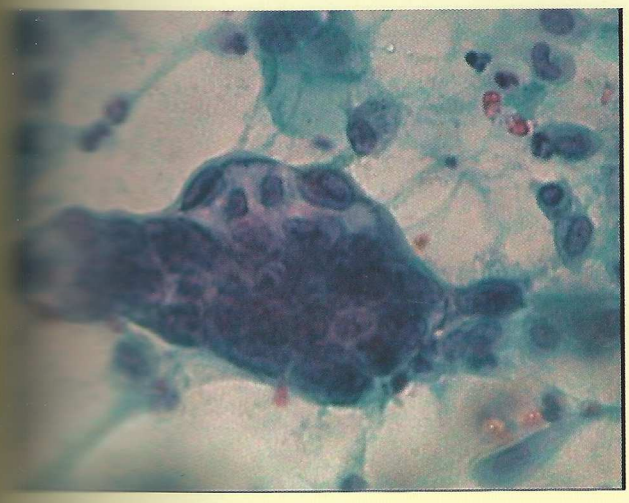
11. Stosunek jądrowo-cytoplazmatyczny przesunięty w kierunku jąder

12. *Tumor diathese* - cechy rozpadu komórek

- 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

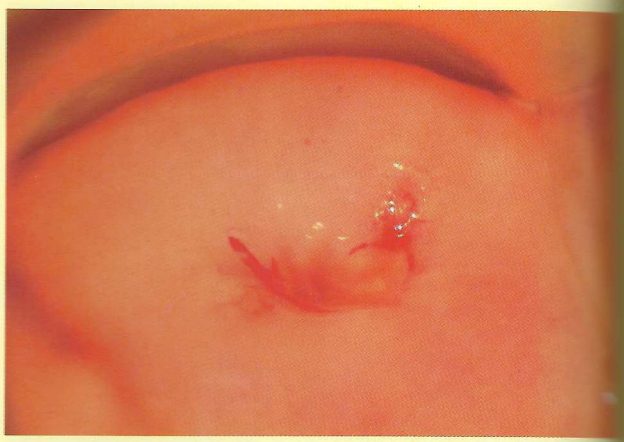
PODZIAŁ OBRAZÓW PRAWIDŁOWYCH W MODYFIKACJI J. MADEJA

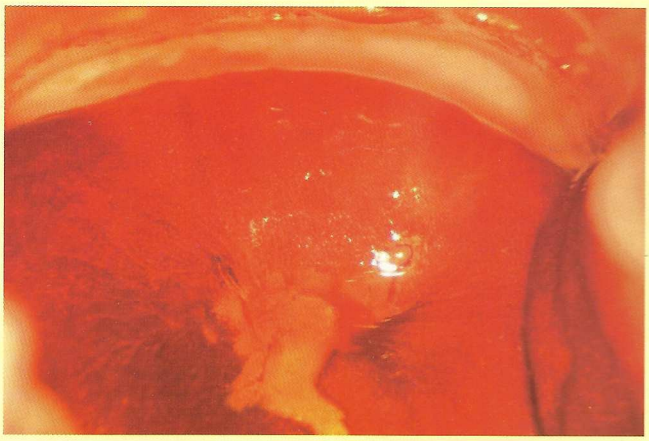
- Nabłonek wielowarstwowy płaski
  - **pierwotny**
  - **wtórny**
  - **zanikowy**
  - **dystroficzny**
- Nabłonek jednowarstwowy walcowaty
- Normotypowa strefa regeneracji

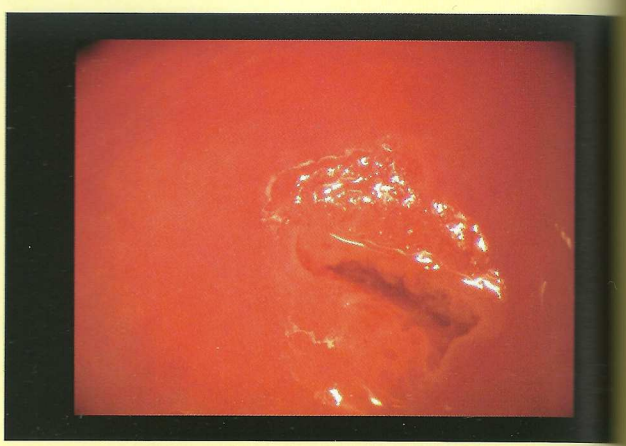
PIERWOTNY NABŁONEK WIELOWARSTWOWY PŁASKI

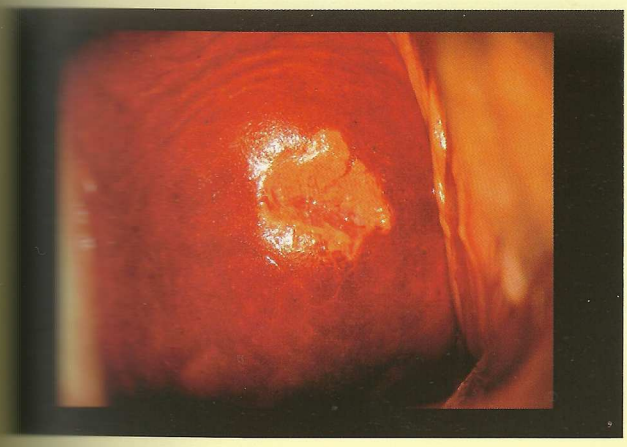
nabłonek pokrywający część pochwową, niezmieniony od czasu wyróżnicowania się w okresie życia płodowego

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



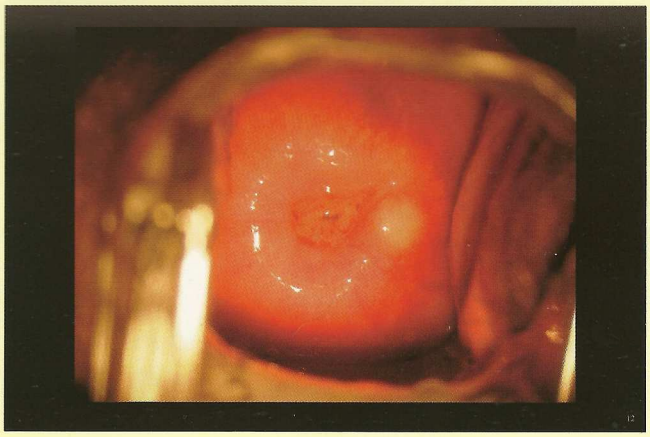


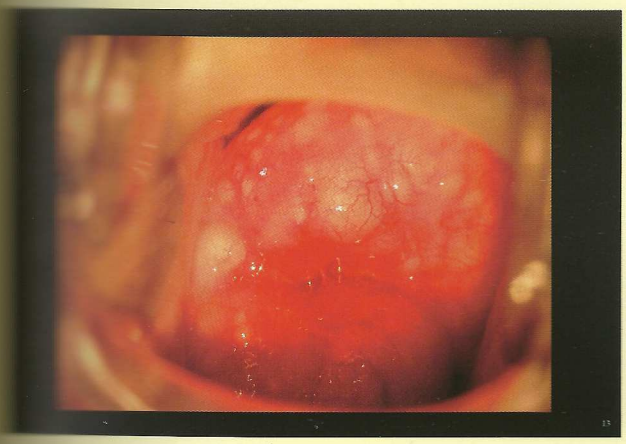


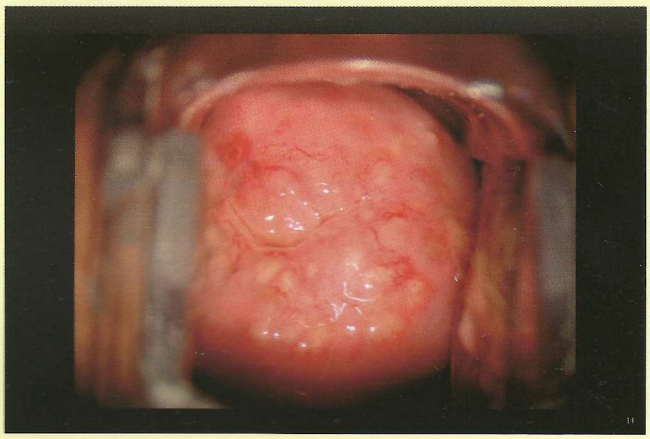


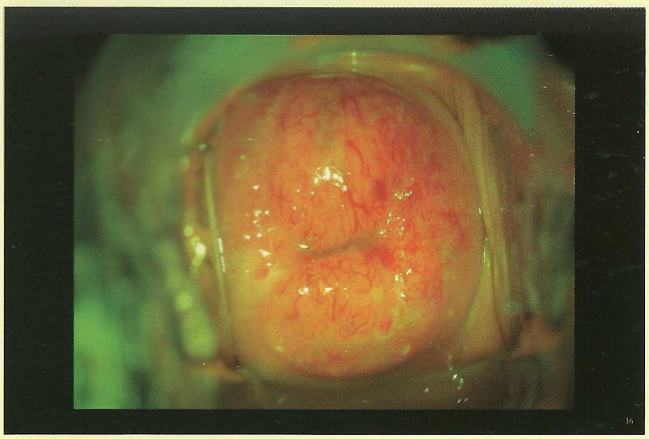
WTÓRNY NABŁONEK WIELOWARSTWOWY PŁASKI

- nabłonek pojawiający się na tarczy części pochwowej i w kanale szyjki w toku życia kobiety, zazwyczaj w wyniku metaplazji pośredniej
- Obraz:
  - **nabłonek pogrubiały, biławy**
  - **charakterystyczny rysunek naczyniowy:**
    - **naczynia pajęczynowate**
    - **naczynia krzaczaste**
    - **próba octowa ujemna**
    - **próba jodowa dodatnia**





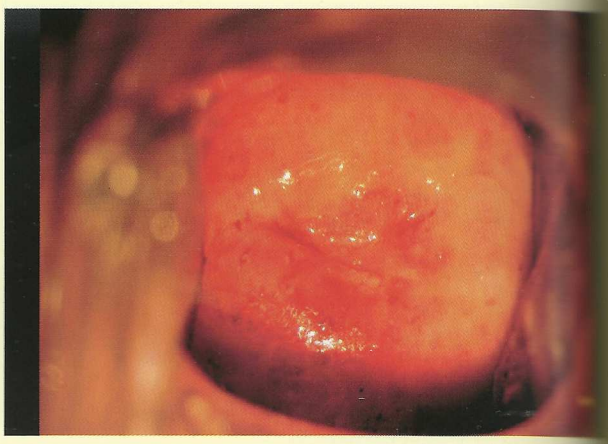


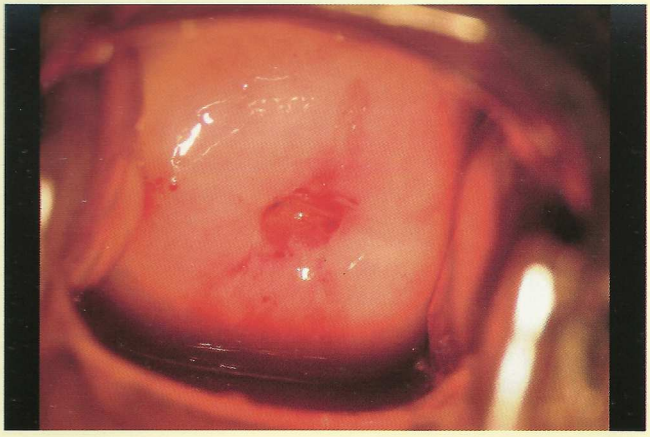


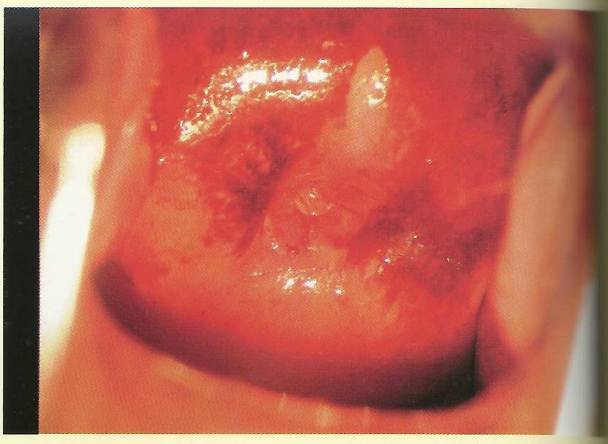
NABŁONEK PŁASKI ATROFICZNY

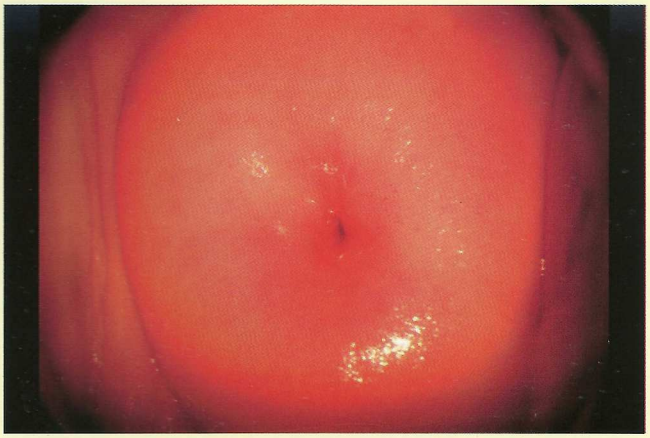
POJAWIA SIĘ W WYNIKU ZANIKU STYMULACJI ESTROGENOWEJ

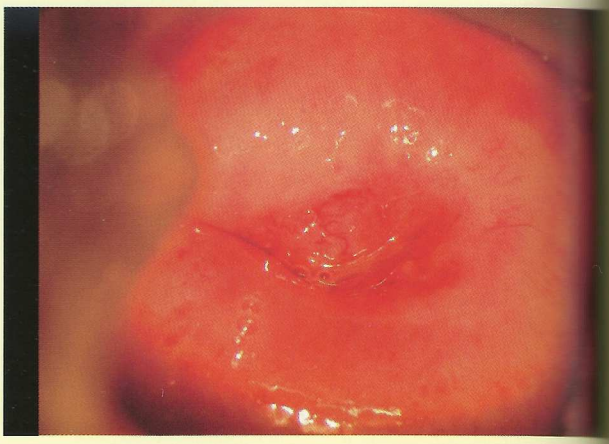
- Zmiany:
  - ścieńczenie nabłonka (warstwa podstawna i przypodstawna)
  - zanik brodawek podścieliska
  - kruchość naczyń - wybroczyny podnabłonkowe
  - stan zapalny (colpitis atrophicans)
- Obraz:
  - gładka, szklista pokrywa części pochwowej
  - granica międzynabłonkowa niewidoczna
  - plamiste wybroczyny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

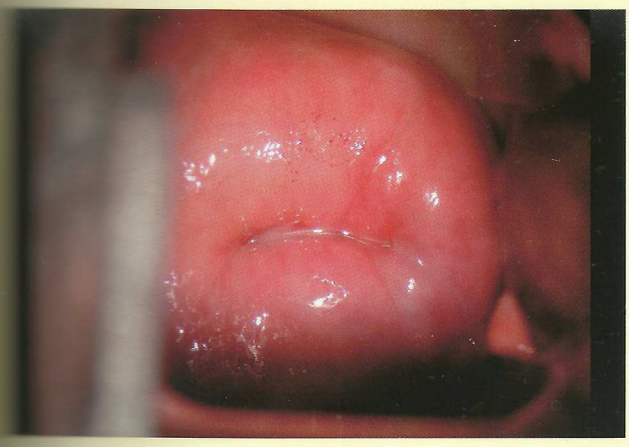


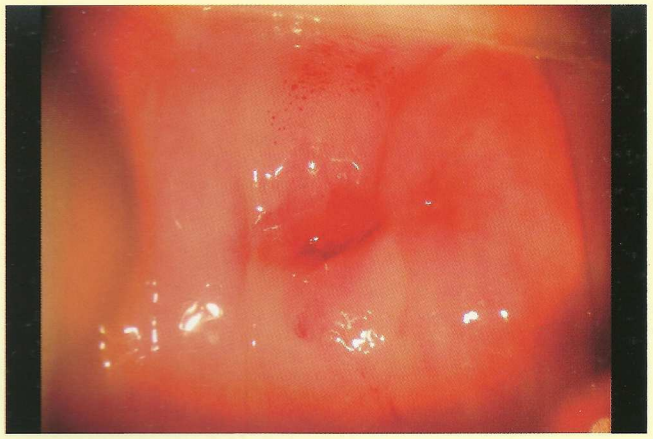


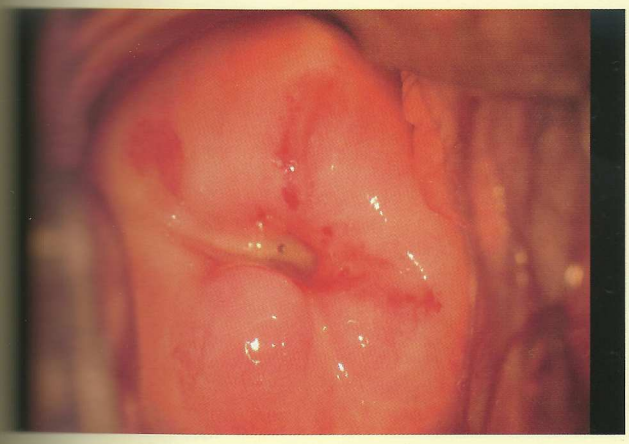


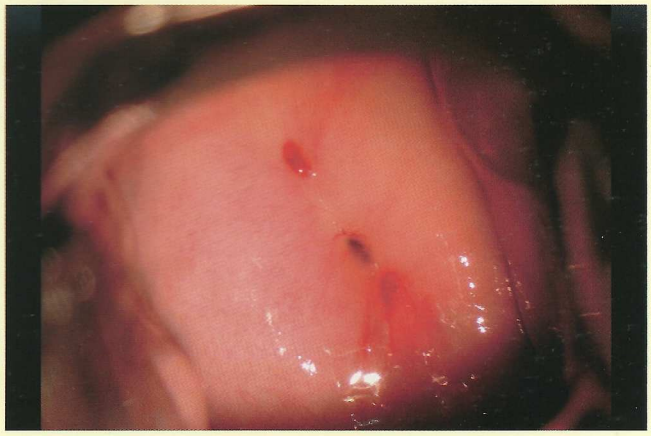


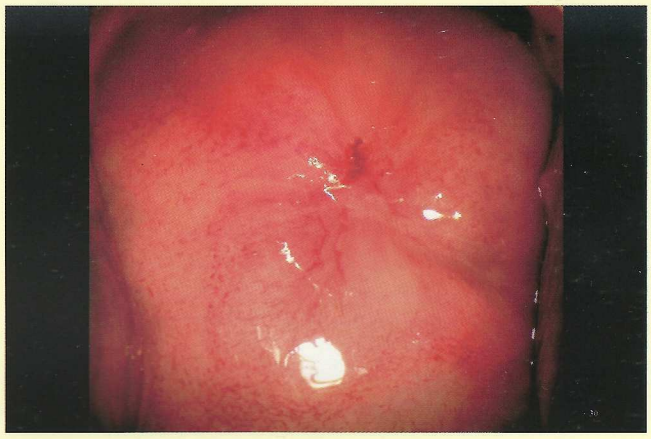






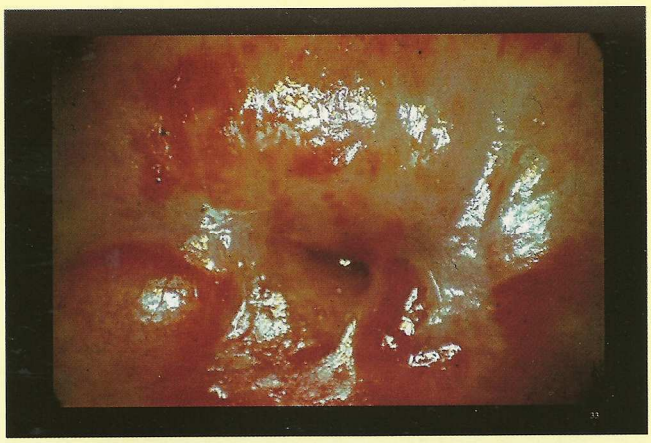






NABŁONEK PŁASKI DYSTROFICZNY
ZWIĄZANE Z OBNIŻENIEM I WYPADANIEM SZYJKI MACICY

- Obraz cd.
  - brak rysunku naczyniowego
  - leukoplakia (w długotrwałych wypadaniach)
  - nadżerka prawdziwa
  - owrzodzenia odleżynowe ⮕ ostro odgraniczone o nierównym, ziarninującym dnie
  - próba octowa ⮕ ujemna
  - próba jodowa ⮕ ujemna

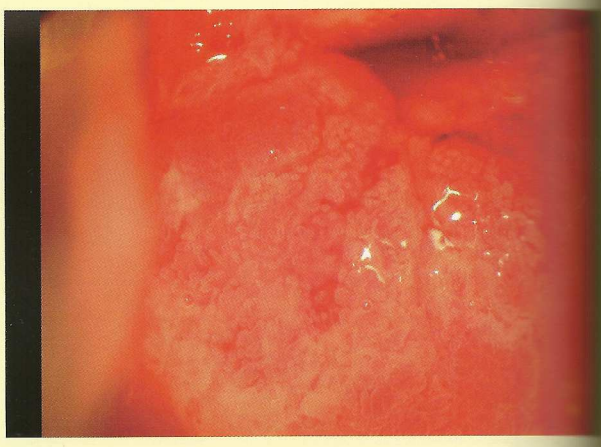


NABŁONEK WALCOWATY I EKTOPIA GRUCZOŁOWA

- 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:
  - zbielenie powierzchni (trwające do 1min.)
  - obraz groniastości
  - wyraźna granica międzynabłonkowa



EKTOPIA

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

EKTOPIA WRODZONA

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

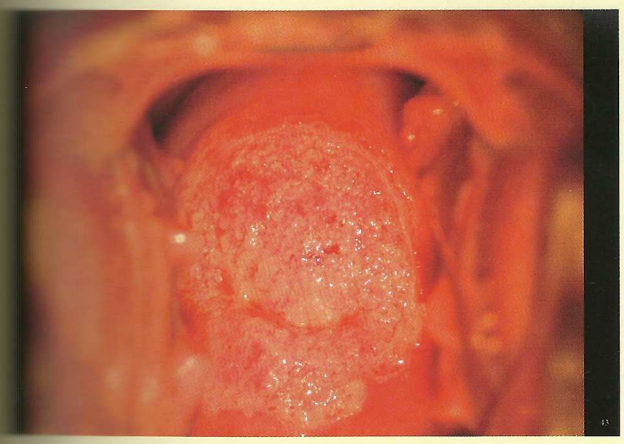
41

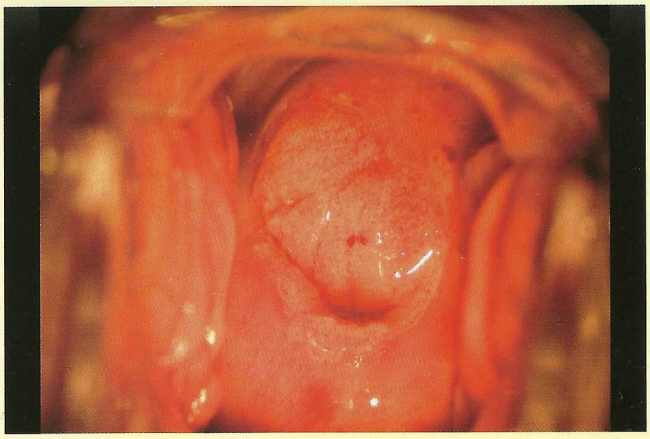
EKTOPIA NABYTA

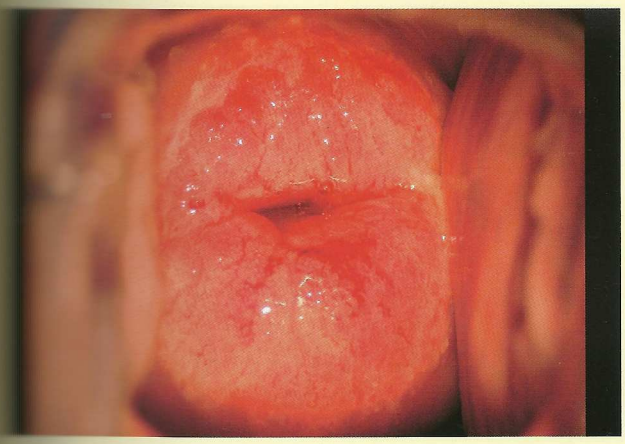
Zmiana powstająca w toku życia kobiety poprzez:

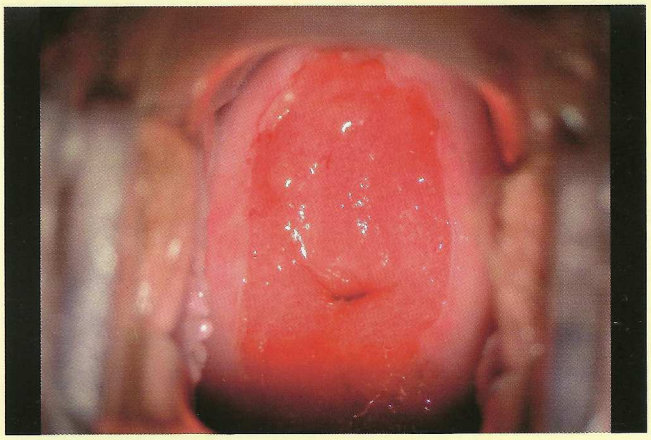
- **uraz mechaniczny (porody, poronienia, zabiegi na szyjce → ektopia laceracyjna)**
- **procesy rozrostowe śluzówki kanału szyjki (stan zapalny, wpływy hormonalne) → wynicowanie nabłonka poza ujście zewn.**
- **procesy przerostowe gruczołów kanału szyjki → podminowanie nabłonka ww. płaskiego**

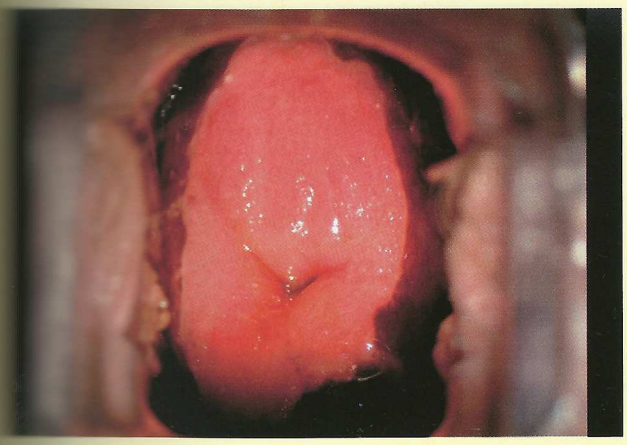
42

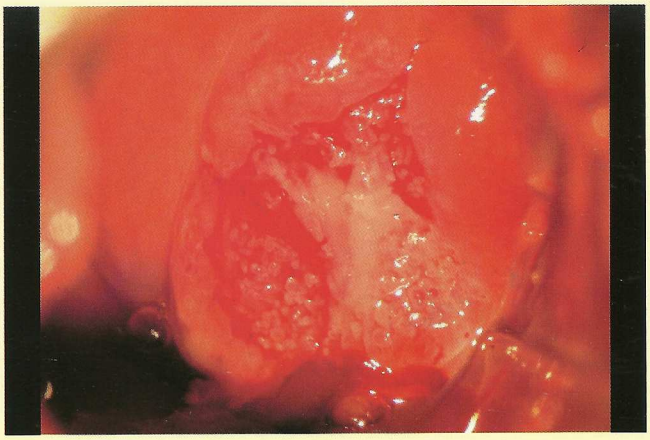












STREFA REGENERACJI

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.

49

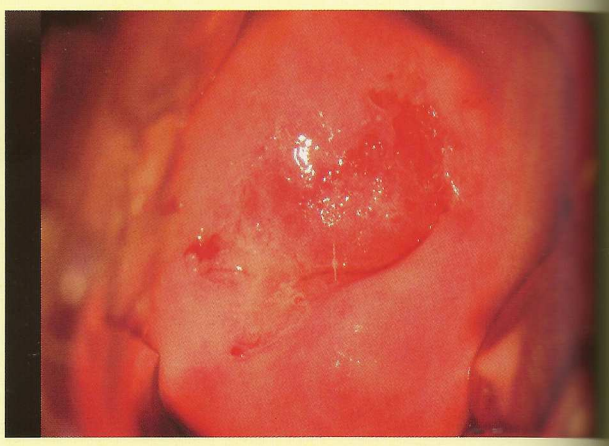
METAPLAZJA POŚREDNIA

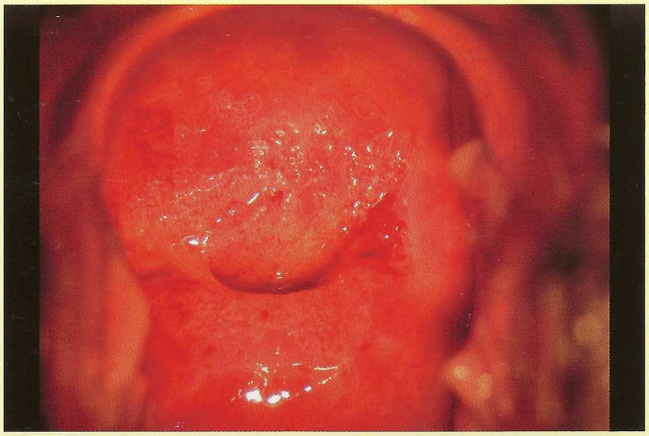
- Powstawanie nabłonka wielowarstwowego płaskiego z niezróżnicowanych komórek rezerwowych znajdującymi się przy błonie podstawnej nabłonka gruczołowego
- Jest to główny mechanizm ustępowania ektopii
- Metaplazja pośrednia [redacted] etapem karcinogenezy nabłonków tarczy części pochwowej.

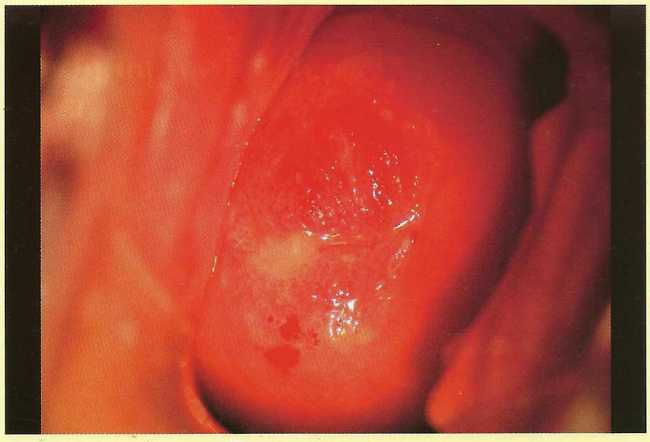
STREFA REGENERACJI - OBRAZ KOLPOSKOPOWY

- Obraz zależy od stopnia zaawansowania procesu metaplazji
- W obrazie niekontrastowanym - 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**

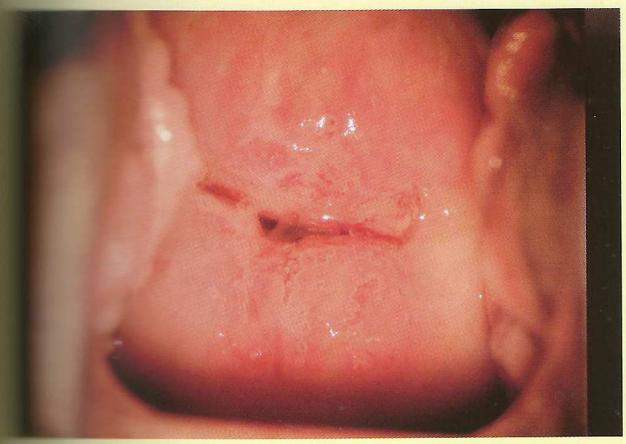
51

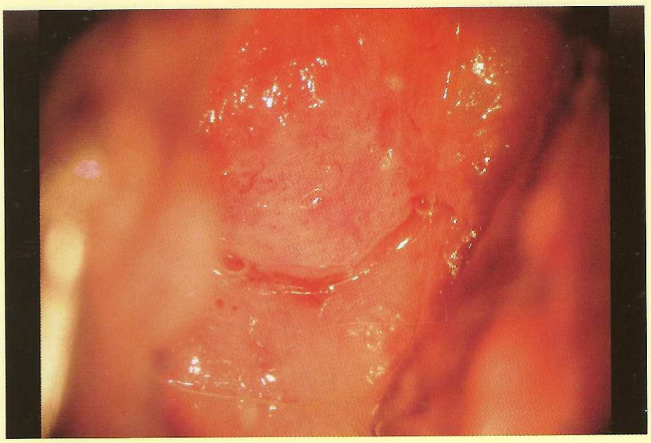


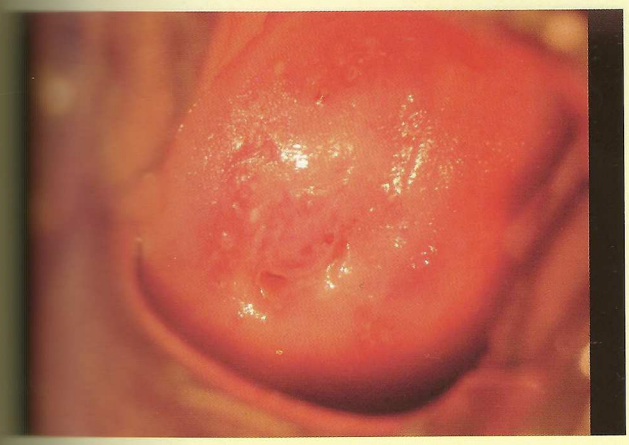


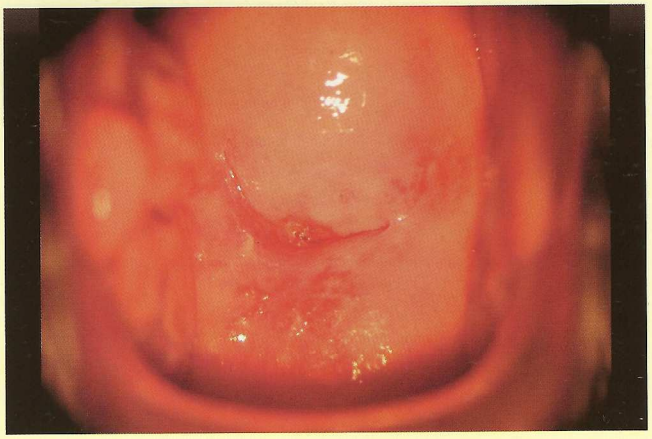


ZAAWANSOWANA STREFA REGENERACJI

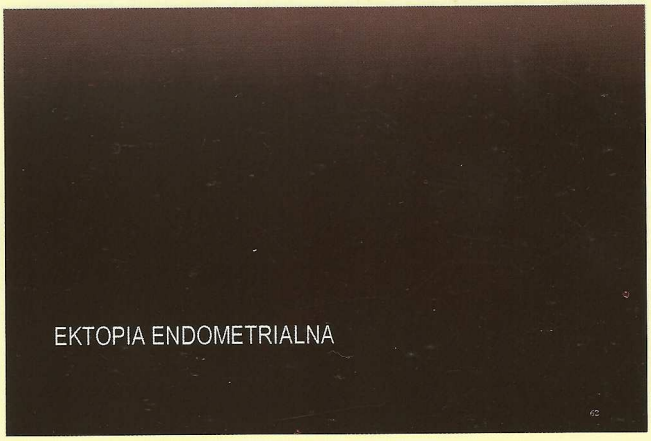


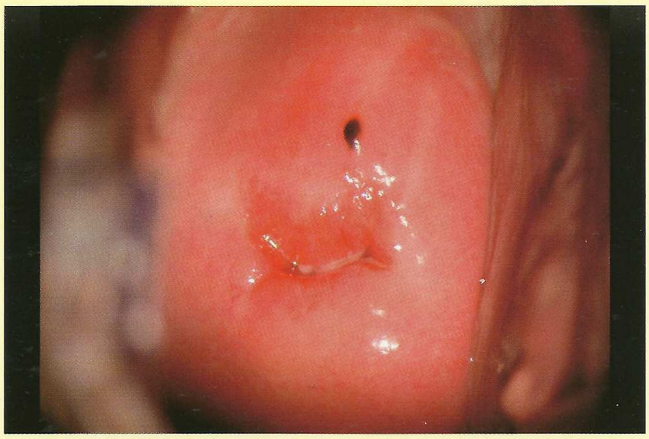


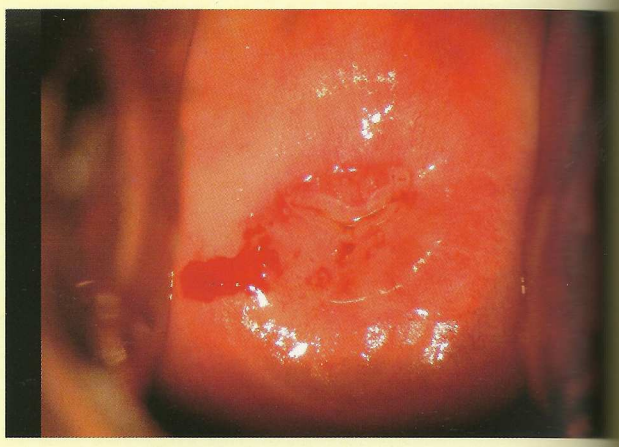




INNE (MISCELLANEOUS FINDINGS)
endometrialna
i brodawczaki
zapalne
i owrzodzenie

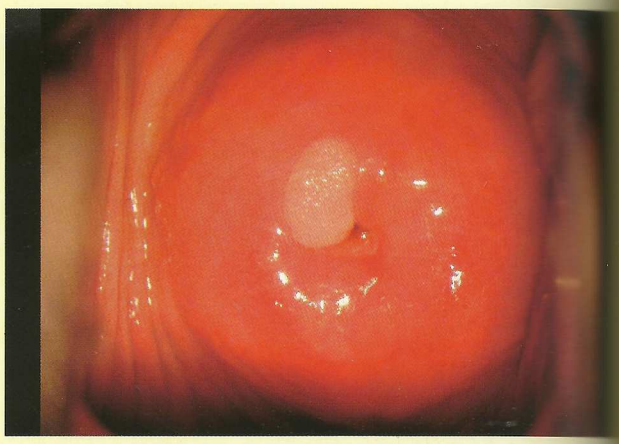

EKTOPIA ENDOMETRIALNA

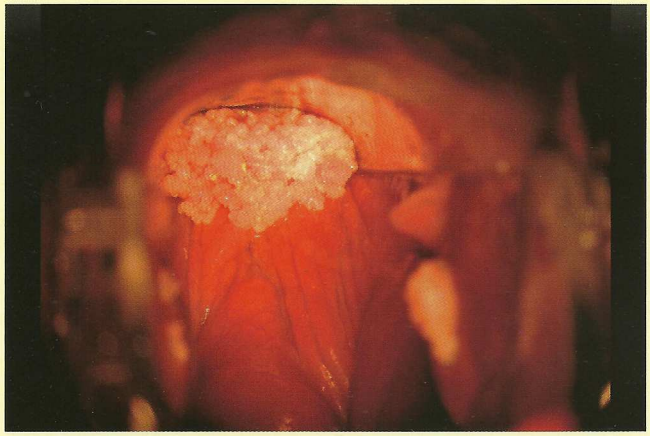


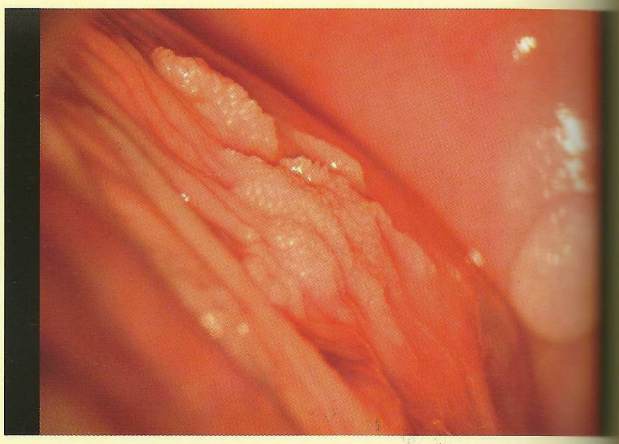


Kłykciny kończyste to zmiany zlokalizowane na skórze sromu i okolicy okołoodbytniczej.
Brodawczaki to zmiany zlokalizowane na powierzchni błony śluzowej sromu, pochwy i szyjki macicy

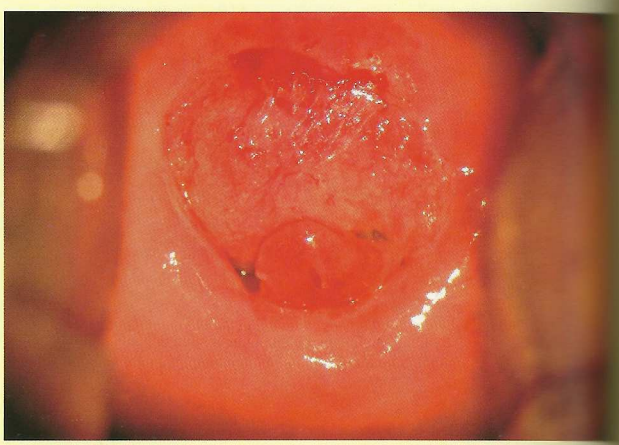
KŁYKCINY KOŃCZYSTE I BRODAWCZAKI

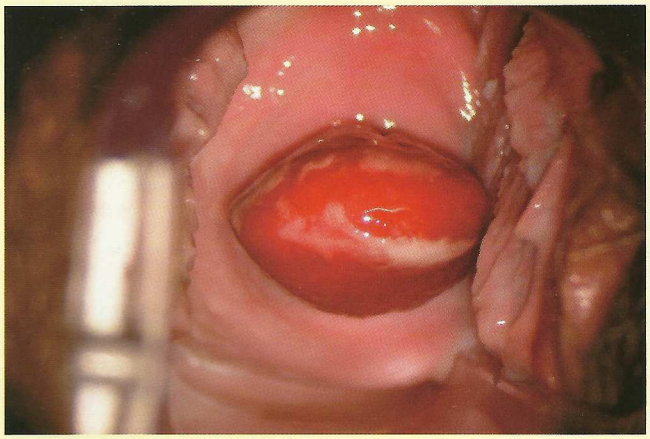


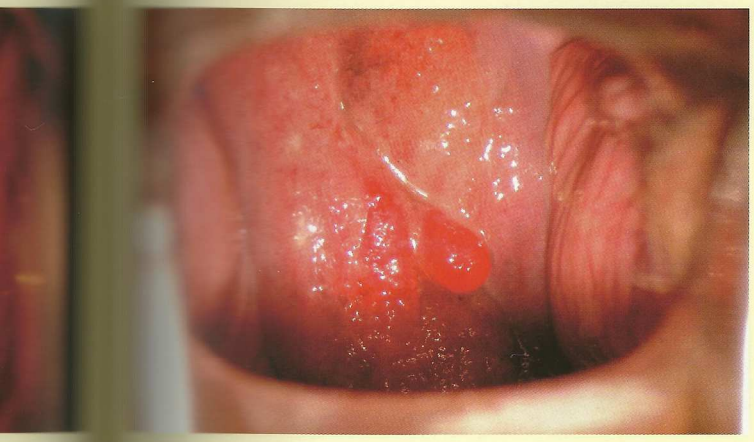


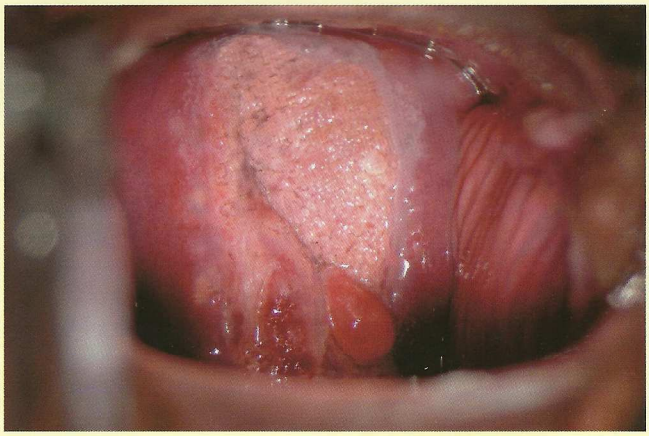


POLIPY SZYJKI MACICY



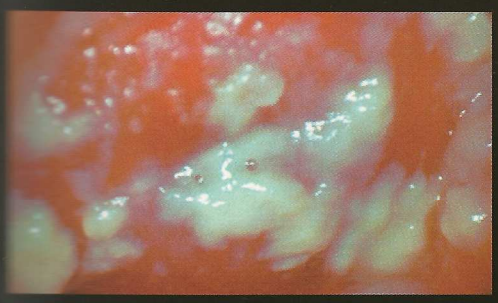




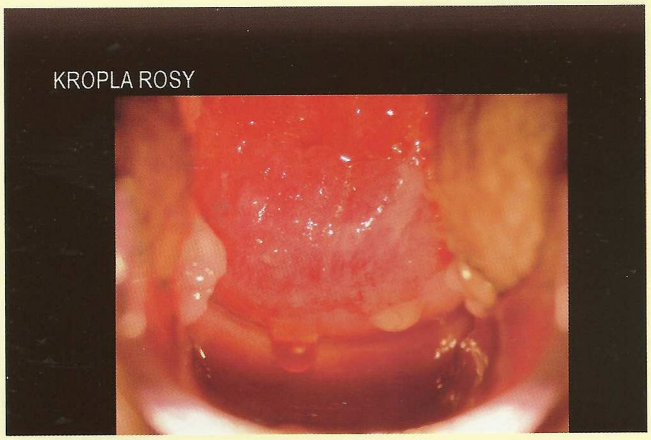


ZAPALNE

ALBICANS

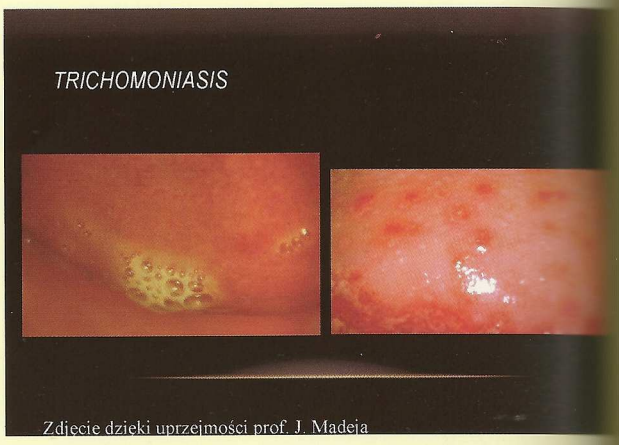


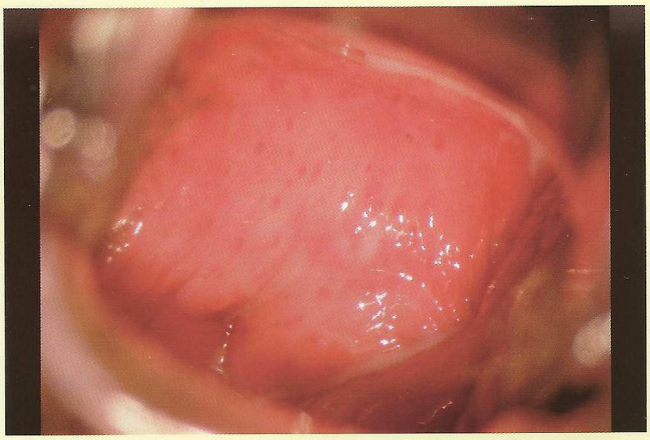
uprzejmości prof. J. Madeja

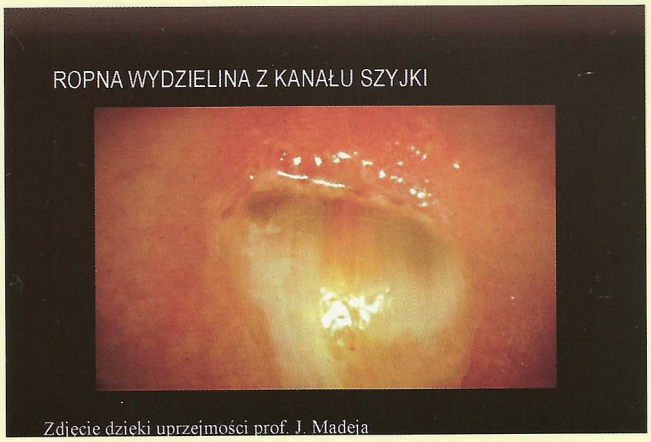

KROPLA ROSY

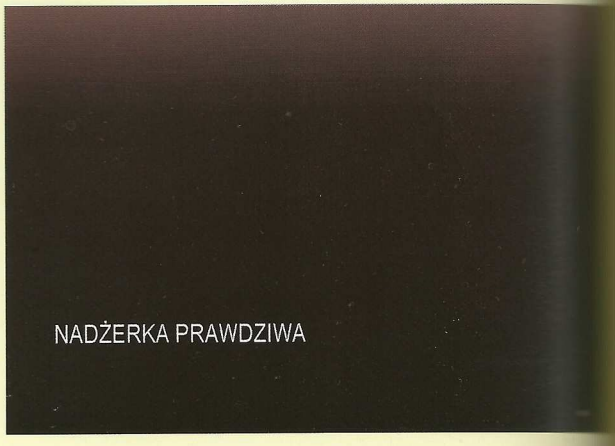
ZAPALENIE ZIARNISTE
Zdjęcie dzięki uprzejmości prof. J. Madeja

ZAPALENIE MIESZANE
Zdjęcie dzięki uprzejmości prof. J. Madeja

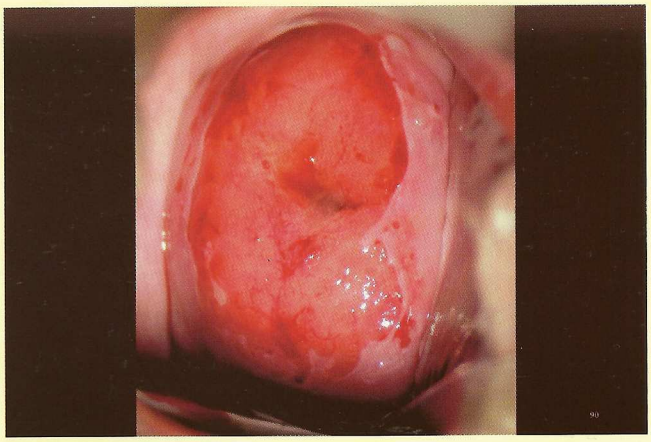

TRICHOMONIASIS
Zdjęcie dzięki uprzejmości prof. J. Madeja




ROPNA WYDZIELINA Z KANAŁU SZYJKI
Zdjęcie dzięki uprzejmości prof. J. Madeja


NADŻERKA PRAWDZIWA

uprzejmości prof. J. Madeja



Zakażenia dróg rodnych a kolposkopia

dr Wojciech Kolawa

Chlamydia

- Zwykle infekcja bezobjawowa
- Częstość 3-10%
- Nie zaleca się rutynowych testów w kierunku chlamydii u kobiet poddawanych badaniom kolposkopowych
- Leczenie:
  - Doxycyclina 2x100mg [illegible] 7 dni

  lub
  - Azytromycyna 1g jednorazowo
  - Ofloxacyna 2x300mg [illegible] dni

  Konieczne równoległe leczenie partnera

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

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 promieniczych w miednicy mniejszej wskazana okresowa kontrola
- W przypadku objawów:
  - Ból
  - Wyraźna dyspareunia
  - Krwawienia śródcykliczne
  - Upławy, dysuria, tkliwość brzucha
- Usunąć wkładkę
- Antybiotykoterapia:
  - Amoxycylina 3x250mg [illegible]
  - Erytromycyna 3x500mg [illegible]

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

Grzybica

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

Opryszczka

- Leczenie
  - Acyclovir 3x400mg 7 dni

  lub
  - Acyclovir 5x200mg 7 dni

  Lek można stosować również u ciężarnych

Rzęsistek pochwowy

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

  lub
  - Metronidazol 2g jednorazowo

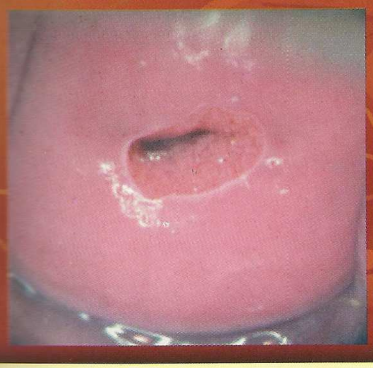
Terminologia kolposkopowa zakażeń szyjkowo-pochwowych

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

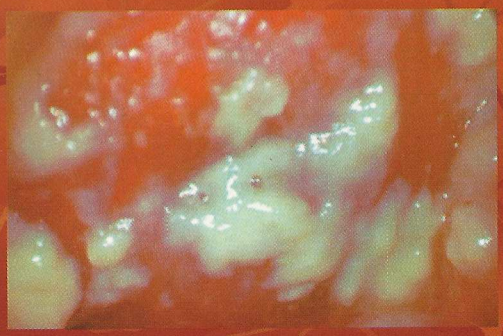
Zakażenie bierne

Zakażenie bierne

po zmyciu wydzieliny

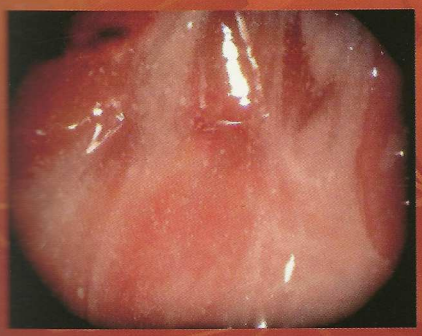


Candida albicans

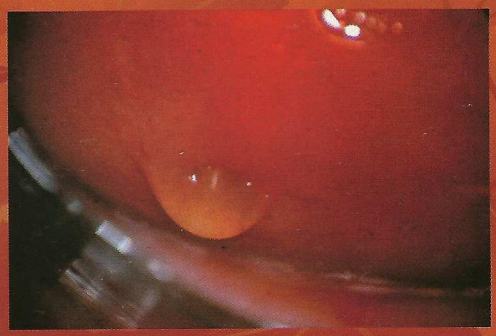


Zdjęcie dzięki uprzejmości prof. J. Madeja

Wydzielina w infekcji grzybiczej



Kropla rosy

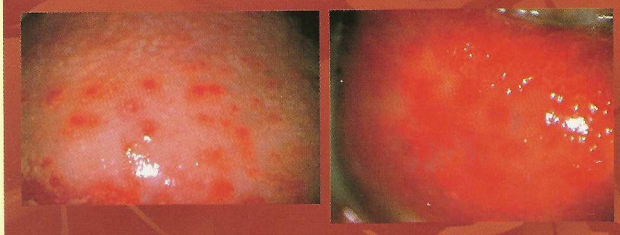


Zdjęcie dzięki uprzejmości prof. J. Madeja

Zapalenie ziarniste

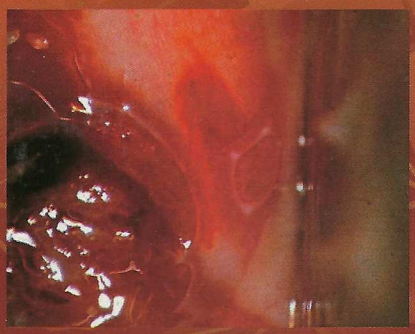
Zdjęcie dzięki uprzejmości prof. J. Madeja

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

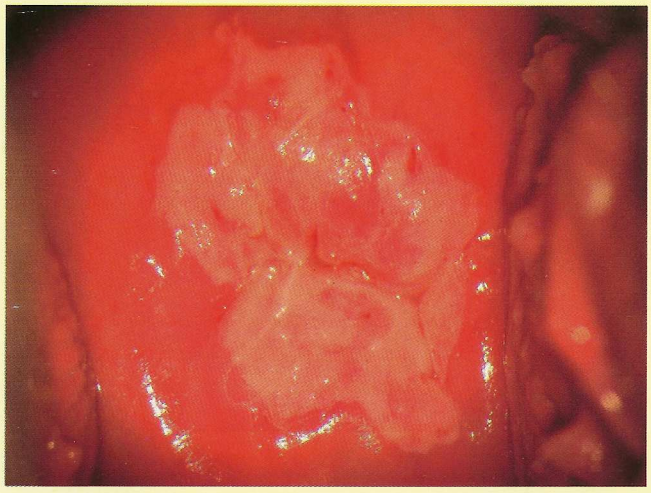
- Aktualnie zalecaną klasyfikacją kolposkopową jest podział Międzynarodowej Federacji Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy (IFCPC – *International Federation of Colposcopy and Cervical Pathophysiology)*
  - zaproponowany w 1991r
  - i zmodyfikowany na 11 światowym kongresie Federacji w Barcelonie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

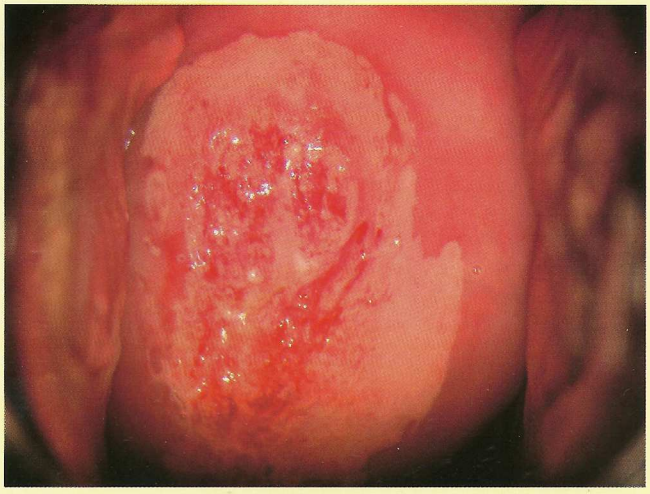
Nieprawidłowe obrazy kolposkopowe

- 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.



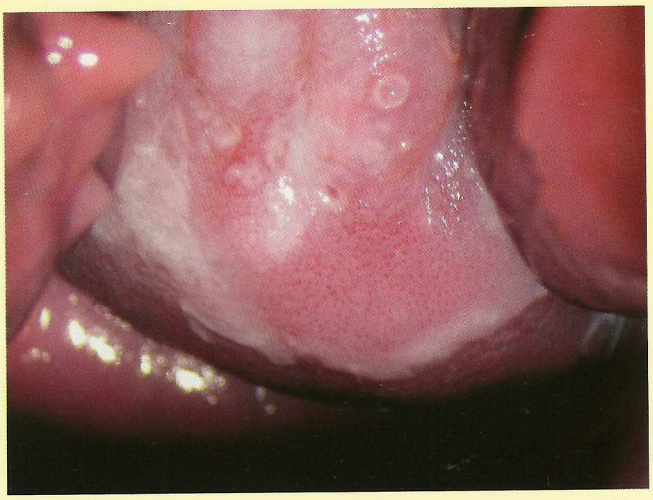


Punkcikowanie

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

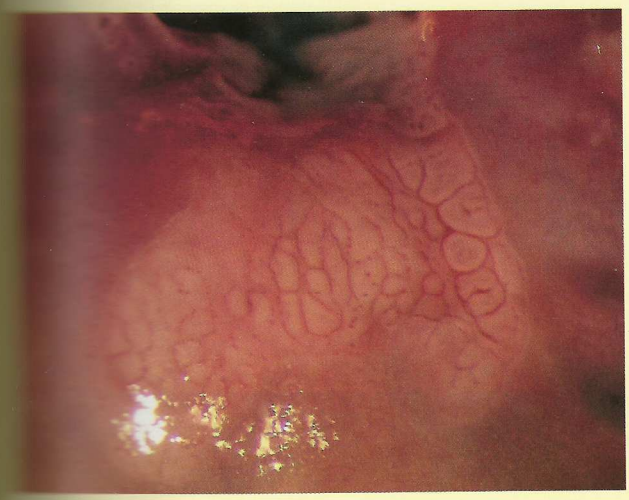
Punkcikowanie cd.

- 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 rozdzielonych czerwonymi liniami.
- Pola to bloczki nabłonkowe a czerwone linie to przeświecające przez nabłonek końcowe naczynia podnabłonkowe.

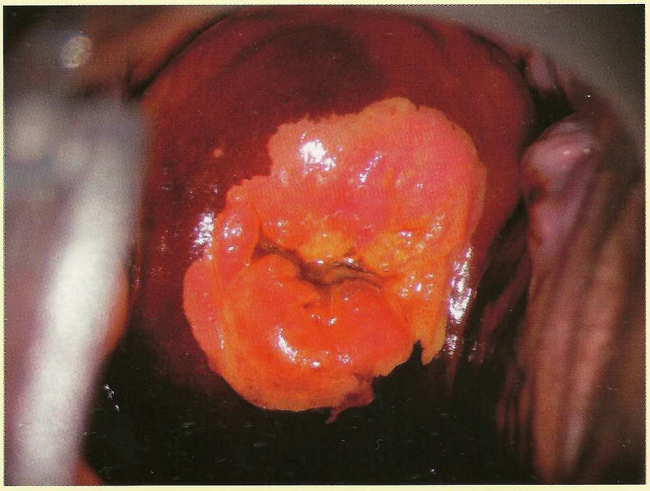


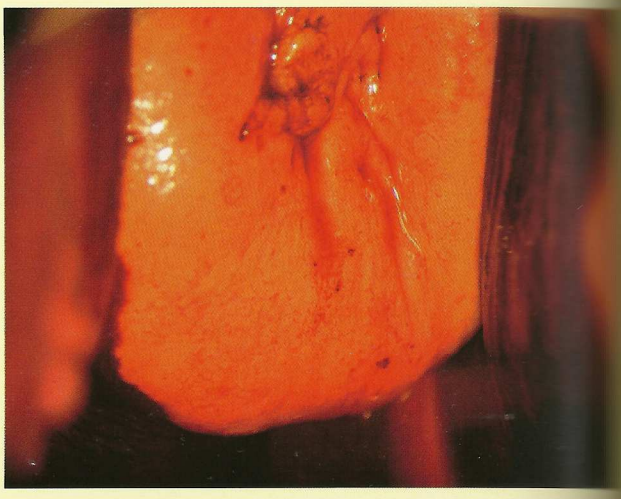
Mozaika cd.

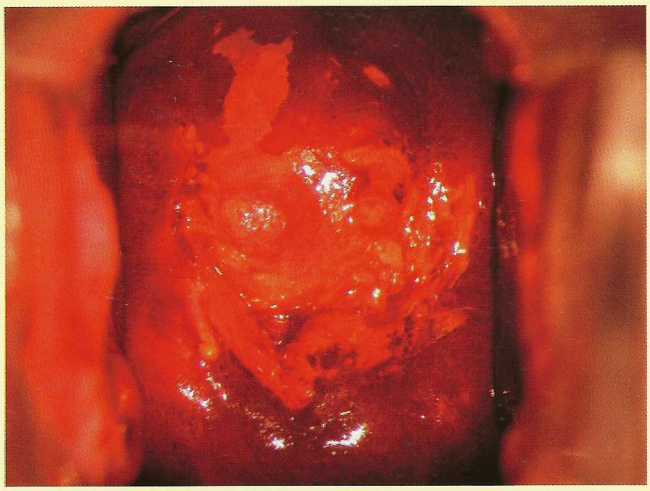
- Mozaika dyskretna: drobne bloczki nabłonkowe i cienkie linie rozdzielające wskazują na zmianę o niskim stopniu atypii nabłonków.
- Mozaika gruba, wyniosła, nieregularna sugeruje obecność zmiany o wysokim stopniu atypii nabłonków.

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.







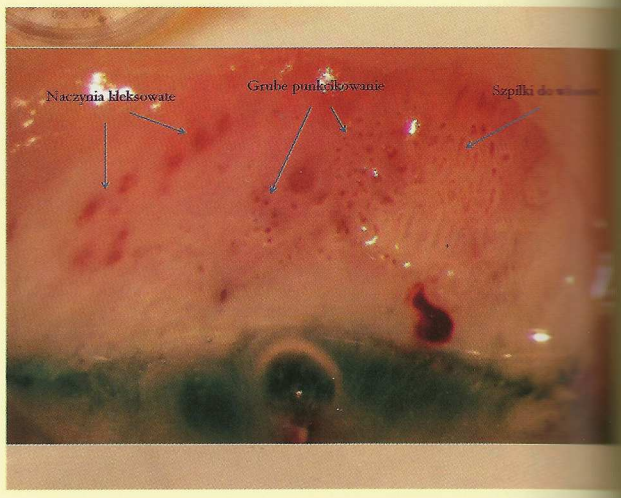
Naczynia patologiczne

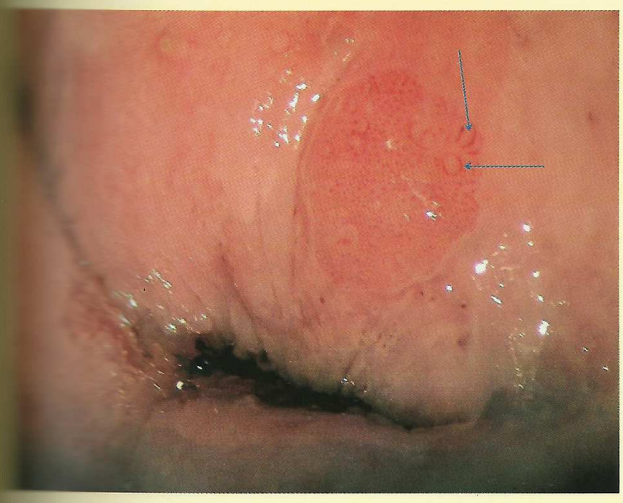
- W obrębie prawidłowego nabłonka płaskiego naczynia są niewidoczne, lub tworzą wielokrotnie rozgałęziające się formy.
- Inne kształty naczyń poza mozaiką i punkcikowaniem nazywane są naczyniami patologicznymi.
- Naczynia patologiczne są zwykle nieregularne, różnokształtne, nagle się zaczynają i kończą.

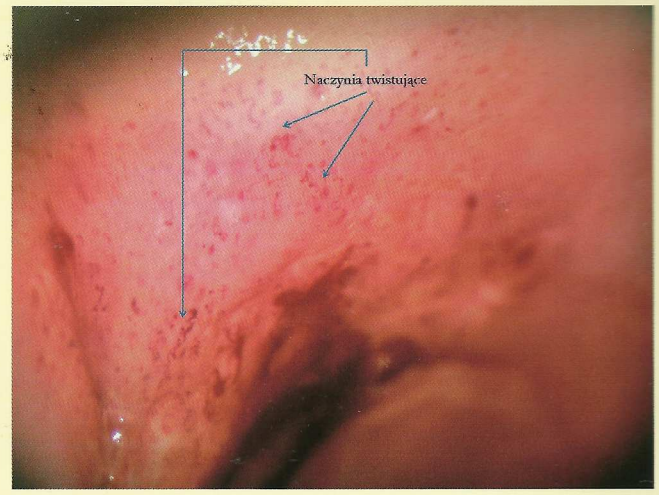
Naczynia patologiczne cd.

- W nomenklaturze polskiej wyróżnia się 2 grupy naczyń patologicznych*
  - I stopnia: stanowią szczyt możliwości adaptacyjnych końcowego łożyska 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 włośniczki (włośniczki olbrzymie), naczynia wężowate, rurki endotelialne

*Madej, Kolposkopia 1982

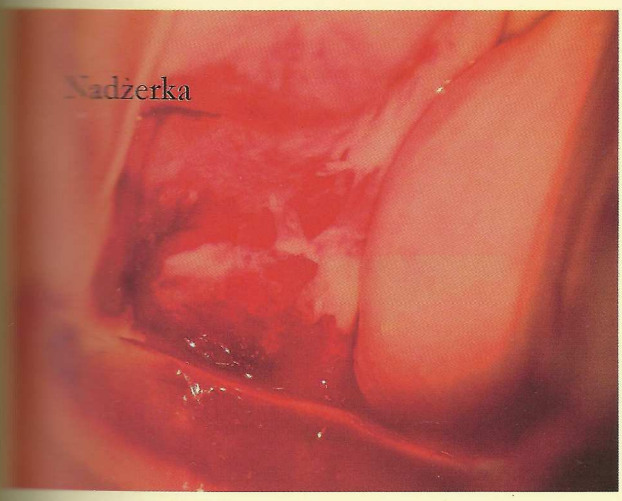


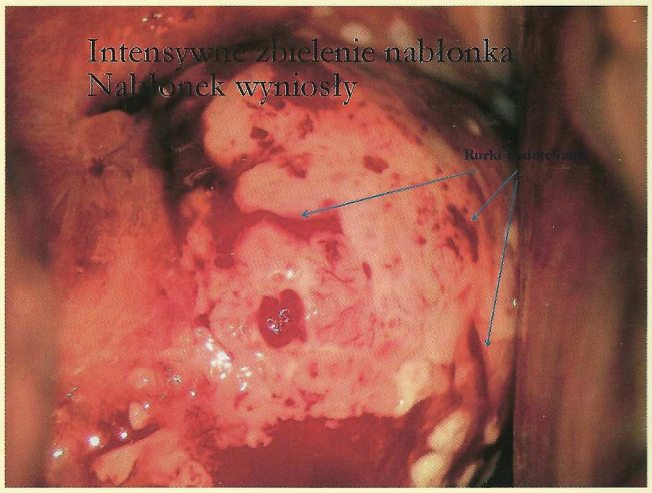


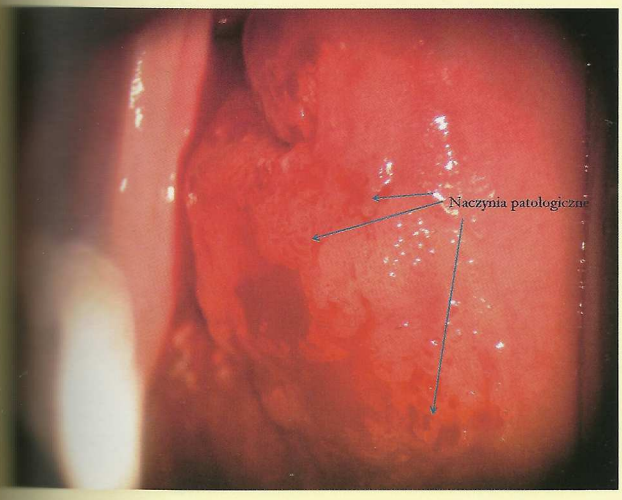


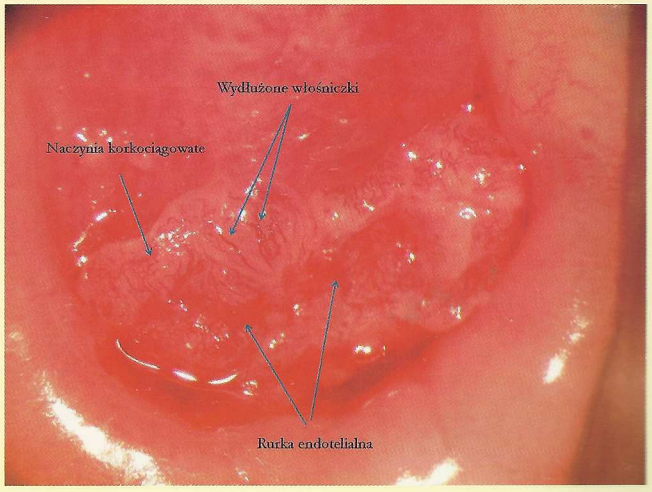
Kolposkopowe podejrzenie raka inwazyjnego

- 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

I.F.C.P.C. 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 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 [illegible] inwazyjnego

IV. Kolposkopia niesatysfakcjonująca
- niewidoczna granica między nabłonkiem płaskim i gruczołowym
- ciężkie zapalenie, ciąża, atrofia, [illegible]
- niewidoczna szyjka

V. Różne obrazy kolposkopowe
- Brodawczaki
- Keratoza
- Nadżerka
- Zapalenie
- Atrofia
- Zmiany doczesnowe
- Polipy

*Major changes

P. Walker, MD, S. Dexeus, MD, G. De Palo, MD, R. Barrasso, MD, M. Campion, MD, F. Grandi, MD, C. Jakob, MD, and [illegible]
from the Nomenclature Committee of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy
11 World Congress in Barcelona, June 9-13, 2002

PRAWIDŁOWE OBRAZY KOLPOSKOPOWE
= 3 rodzaje nabłonków 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, różowawym nabłonkiem pierwotnie pokrywającym szyjkę i pochwę, (od linii Harta do SCJ)

Zbudowany jest z 4 typów komórek (podstawne, przypodstawne, pośrednie i powierzchowne)

Brak w nim resztek nabłonka gruczołowego widocznych jako nabłonek wydzielający śluz, otwarte kratery gruczołowe czy torbiele Nabotha.

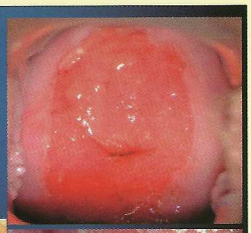
Nabłonek taki nie ulega zbieleniu po próbie z kwasem octowym i w całości barwi się na brązowo po przemyciu płynem Lugola

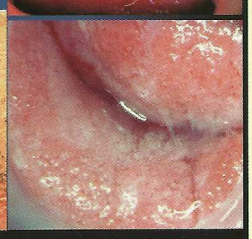
B. Nabłonek walcowaty

Jest nabłonkiem jednowarstwowym, wydzielającym śluz, który rozciąga się dogłowowo pomiędzy endometrium a nabłonkiem pierwotnym płaskim lub metaplastycznym doogonowo. Pokrywa on kosmki gruczołowe (polipowatego kształtu formacje zawierające centralnie zlokalizowaną pętlę 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 [illegible]





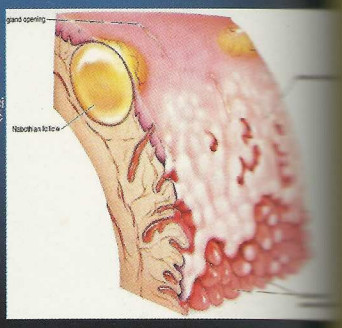
C. Strefa transformacji
The transformation zone (TZ)

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

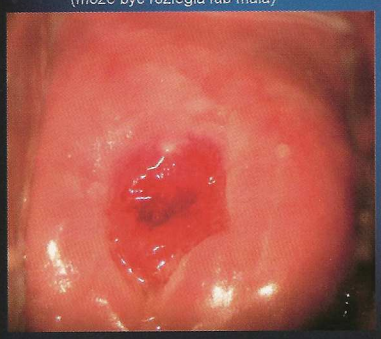
W tych różnorodnych stopniach dojrzałości nabłonek metaplastyczny może barwić się delikatnie na biało po próbie z kwasem octowym i częściowo na brązowo w próbie Schillera.

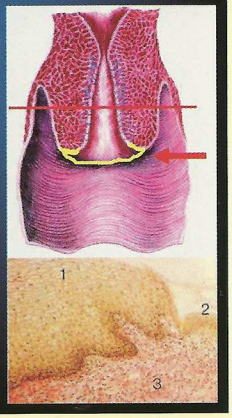
Komponentami prawidłowej strefy transformacji są również wyspy nabłonka gruczołowego otoczone przez nabłonek metaplastyczne, otwarte kratery gruczołowe oraz torbiele Nabotha.

Wyróżnia się trzy typy strefy T:
TZ1,
TZ2,
TZ3

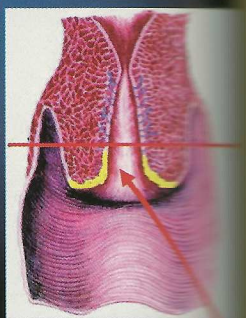


TZ1 - jest zlokalizowana na ectocervix i całkowicie widoczna
(może być rozległa lub mała)

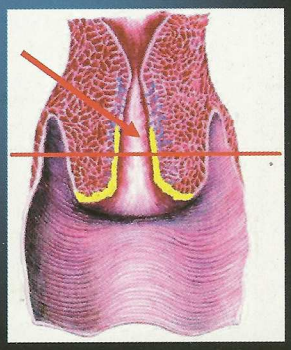




TZ2 - ma częściową komponentę endocervikalną, jest całkowicie [illegible]
(może być rozległa lub mała)



...ma komponentę endocervilakną, 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:

- ...lecześnie zróżnicowany rak
- ...dwinięcie górne nabłonka płaskiego
- ...pidermidalizacjia, epidermoidalizacja
- ...niem.)
- ...yperplazja komórek rezerwowych
- ...ylindryczno-płaskokomórkowa
- ...rosoplazja
- ...etaplazja

Mechanizm metaplazji

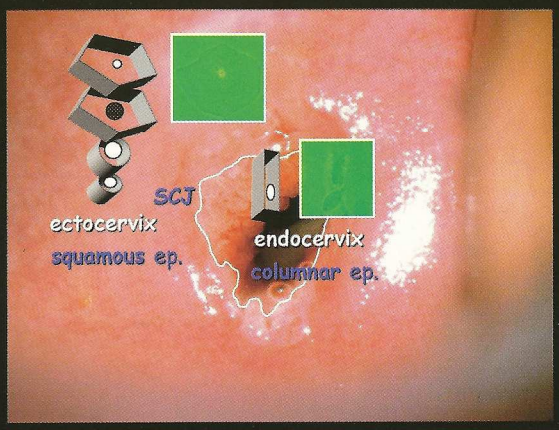
- W mechanizmie metaplazji grubszy nabłonek wielowarstwowy płaski zastępuje wysoce wyspecjalizowany, wydzielniczy, kruchy delikatny nabłonek cylindryczny
- Jest to zjawisko fizjologiczne i nie zwiększa ryzyka rozwoju nieprawidłowości histologicznych
- Jedynym związkiem między metaplazją płaskonabłonkową a procesem karcinogenezy jest fakt iż oba te procesy mają tę samą wczesną fazę rozwoju
- Zatem muszą zaistnieć specyficzne warunki w których prekursory komórek rakowych rozpoczną swój rozwój w obrębie szyjki macicy
- Komórki walcowate oczywiście nie zostają zastąpione przez komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego na zasadzie prostej zamiany.
- Stymulacją metaplazji jest ekspozycja na działanie estrogenów (również in utero)- poprzez magazynowanie glikogenu- kolonizacja *Lactobacillus acidophilus* w pochwie- produkcja H2O2- ograniczenie patogenów oportunistycznych-kwas mlekowy- pH <4.5
- Komórki rezerwowe zlokalizowane są pod nabłonkiem walcowatym i dają początek komórkom nabłonka metaplastycznego.

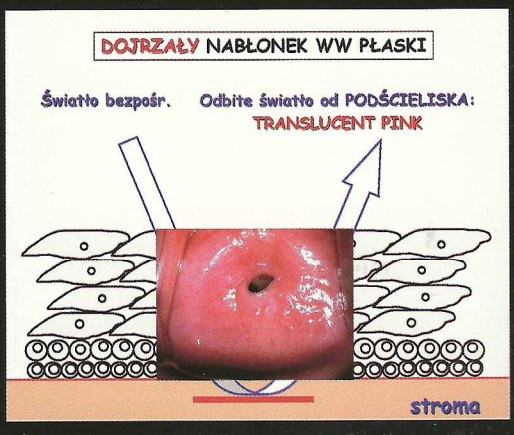
Komórki rezerwowe

...enie komórek rezerwowych pozostaje niejasne.

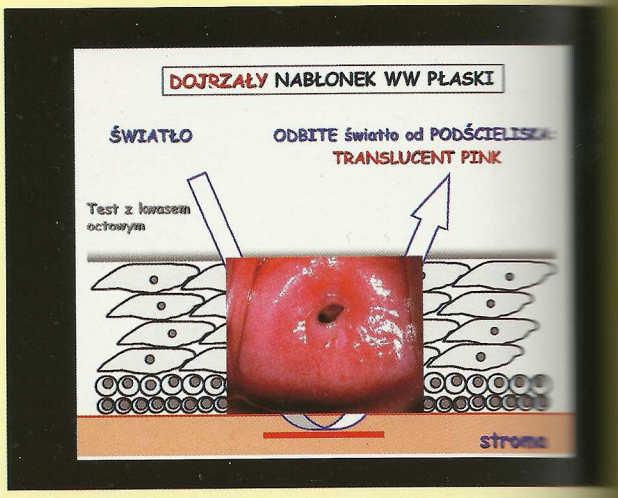
...pecjalizowanych komórek cylindrycznych (cytokeratyna 8 i 18).
...enie stromalne z niezróżnicowanych resztek embrionalnych
...embrionalnego grzebienia moczowo- płciowego
...asty stromalne

Fig. 6.28 Immature squamous metaplasia. The lack of differentiation and maturation cause confusion with intraepithelial neoplasia.
© Copyright 2009 Elsevier Ltd. Robboy et al. Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract, 2nd Edition

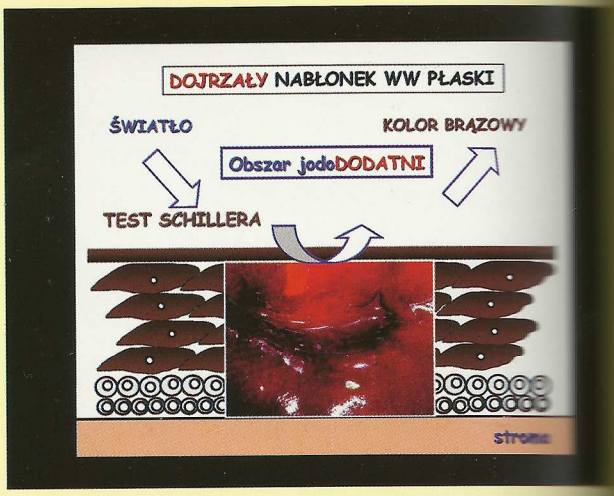


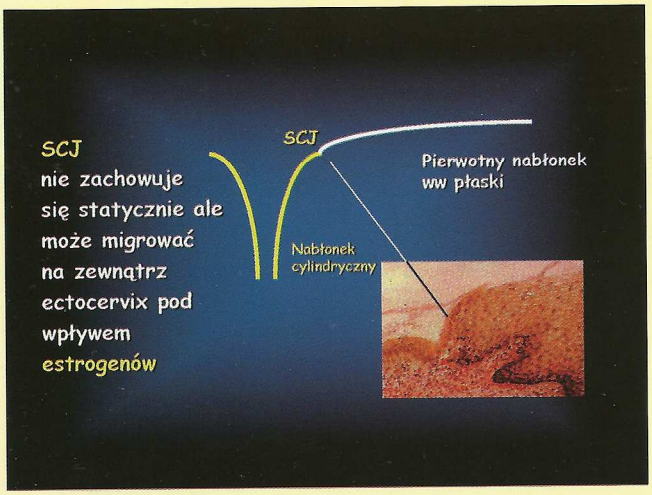


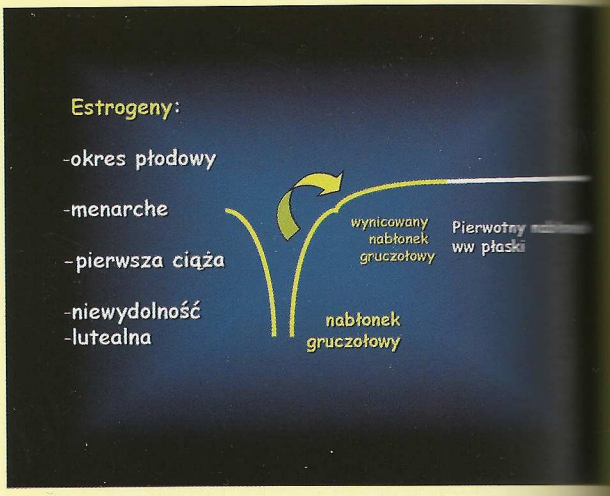
DOJRZAŁY zróżnicowany NABŁONEK WW PŁASKI
K. POWIERZCHOWNA
k. pośrednia
k. przypodstawna
proteiny
Zbielenia po kw. octowym
k. podstawna

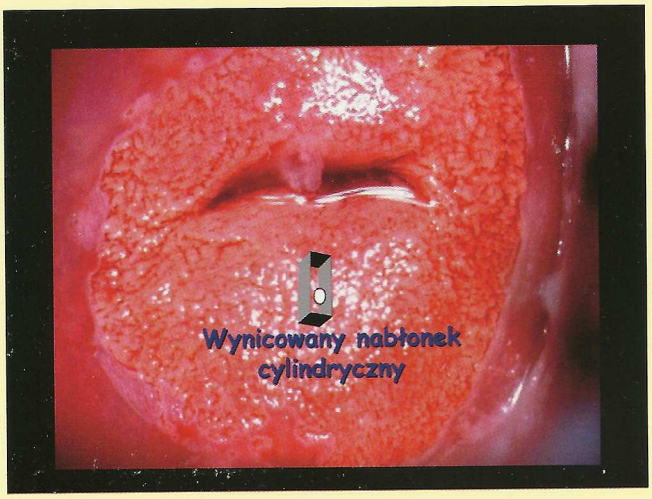

DOJRZAŁY NABŁONEK WW PŁASKI
ŚWIATŁO
ODBITE światło od PODŚCIELISKA
TRANSLUCENT PINK
Test z kwasem octowym
stroma

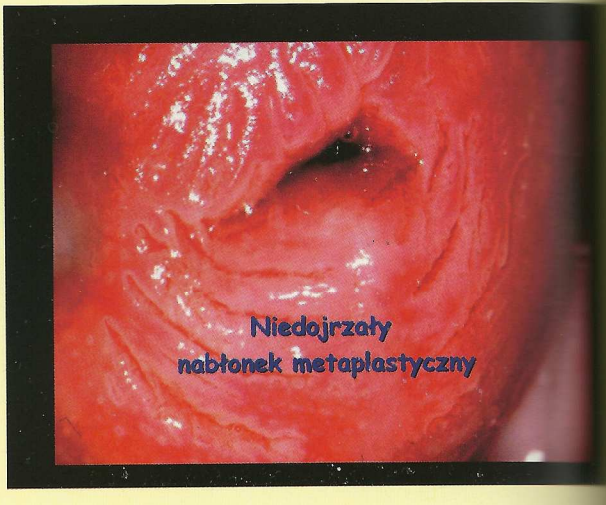
DOJRZAŁY ZRÓŻNICOWANY NABŁONEK WW PŁASKI
k. powierzchowna
glikogen
jodopozytywność
k. pośrednia
k. przypodstawna
k. podstawna


DOJRZAŁY NABŁONEK WW PŁASKI
ŚWIATŁO
KOLOR BRĄZOWY
Obszar jodoDODATNI
TEST SCHILLERA
stroma


SCJ
nie zachowuje się statycznie ale może migrować na zewnątrz ectocervix pod wpływem estrogenów
SCJ
Pierwotny nabłonek ww płaski
Nabłonek cylindryczny

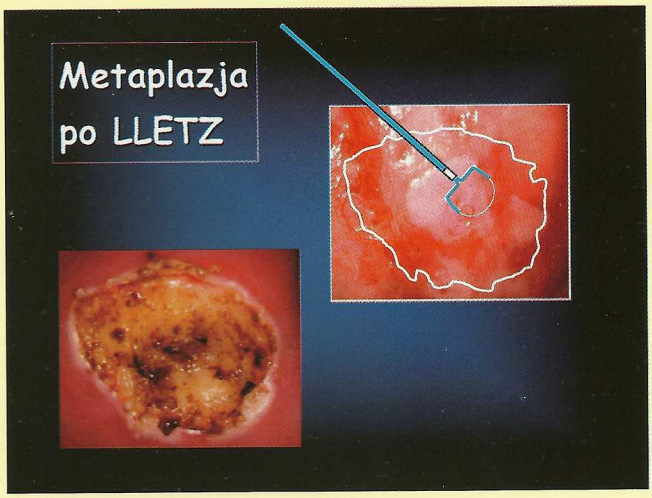

Estrogeny:
-okres płodowy
-menarche
-pierwsza ciąża
-niewydolność -lutealna
wynicowany nabłonek gruczołowy
Pierwotny nabłonek ww płaski
nabłonek gruczołowy

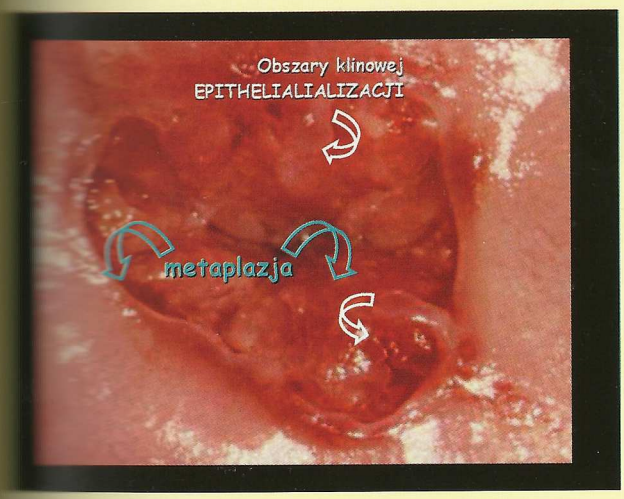

Wynicowany nabłonek cylindryczny

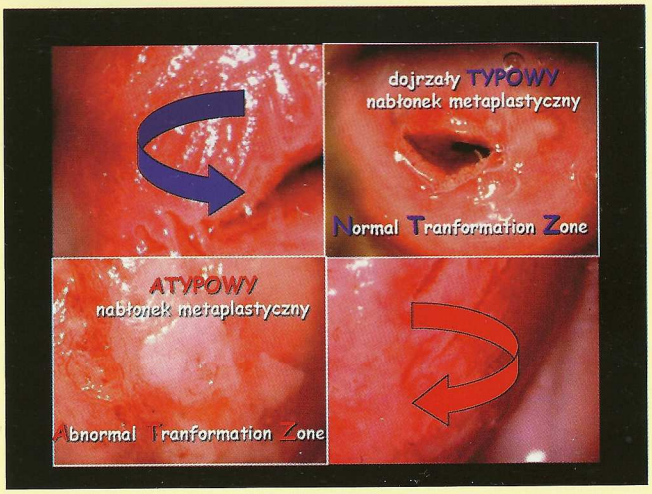

Niedojrzały nabłonek metaplastyczny

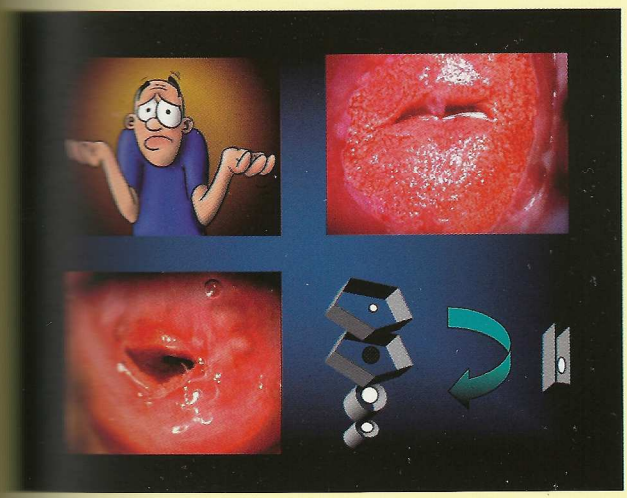
Metaplazja płaskonabłonkowa

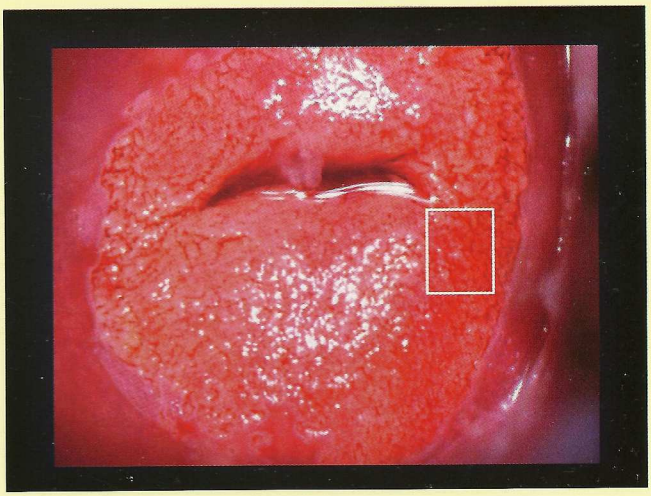
- ✓ metaplazja z wynicowanego nabłonka gruczołowego
- ✓ metaplazja po LLETZ
- ✓ WRODZONA METAPLAZJA

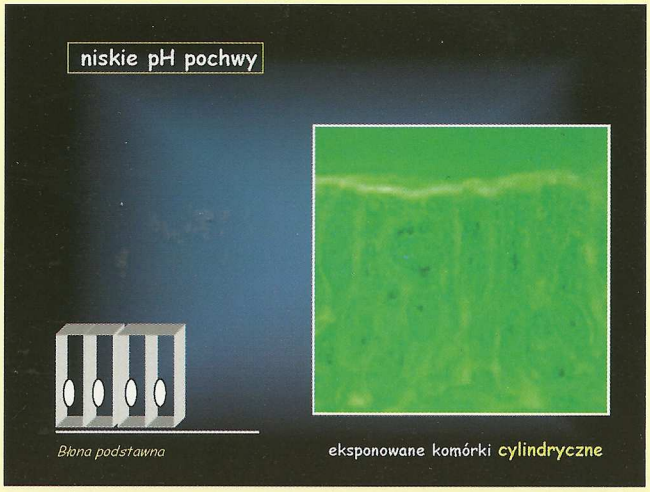




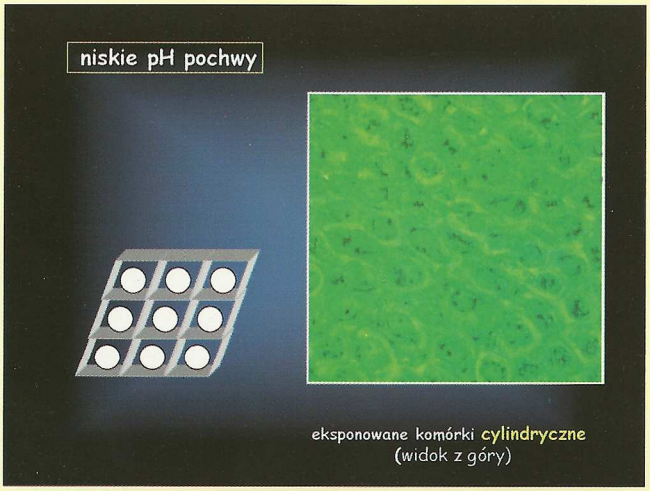


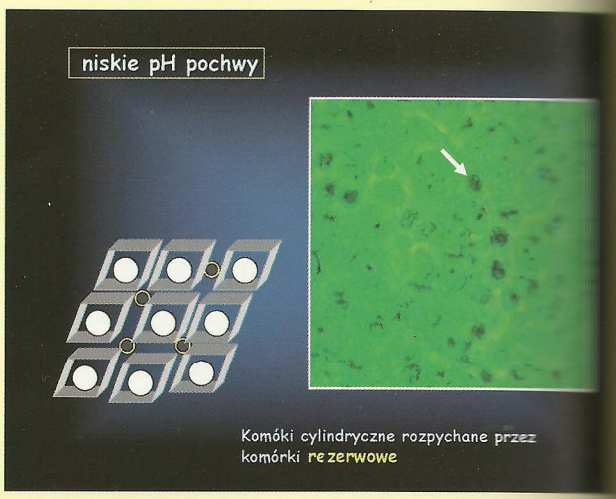


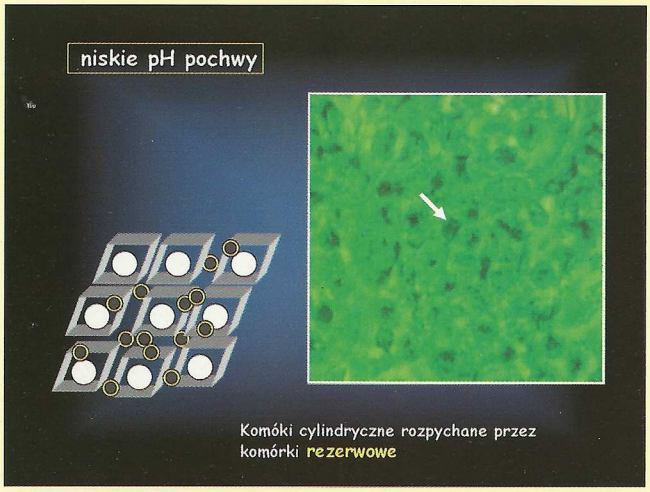


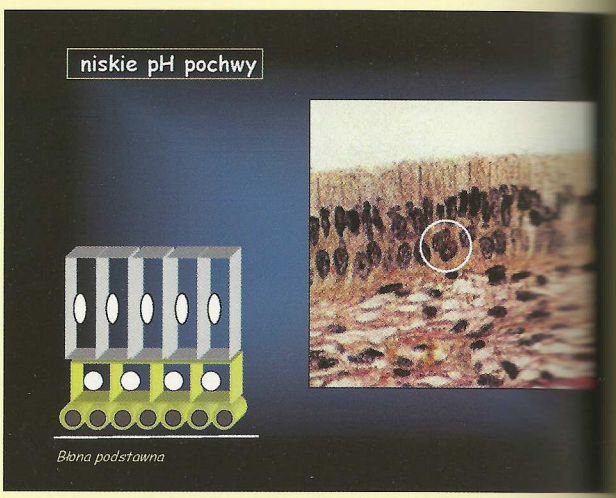

niskie pH pochwy
Błona podstawna
eksponowane komórki cylindryczne

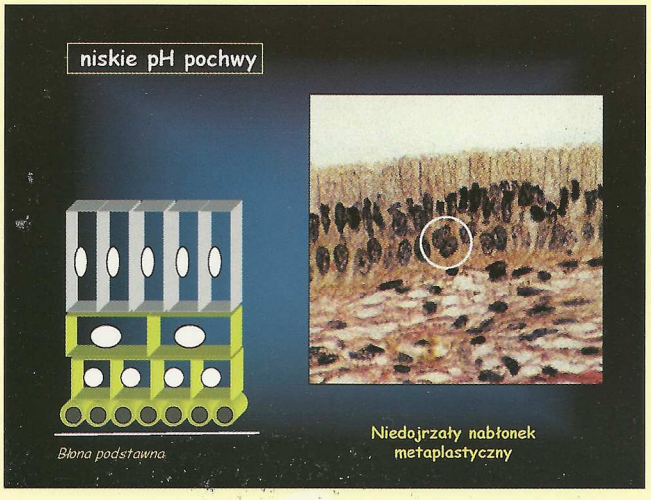
niskie pH pochwy
komórki rezerwowe
Błona podstawna

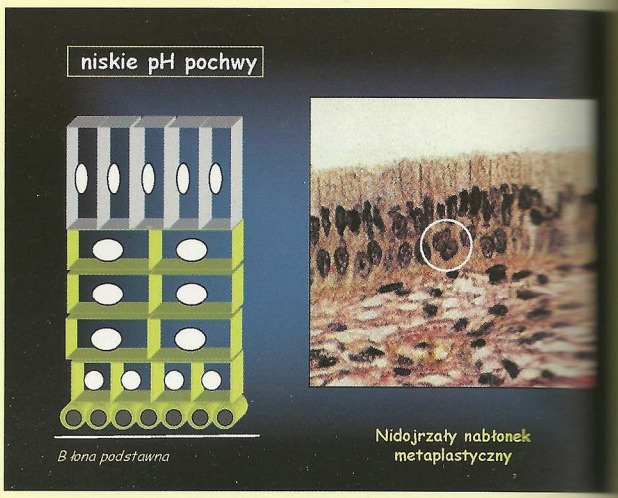

niskie pH pochwy
eksponowane komórki cylindryczne
(widok z góry)


niskie pH pochwy
Komóki cylindryczne rozpychane przez
komórki rezerwowe

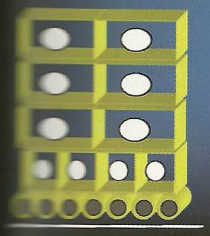

niskie pH pochwy
Komóki cylindryczne rozpychane przez
komórki rezerwowe


niskie pH pochwy
Błona podstawna


niskie pH pochwy
Błona podstawna
Niedojrzały nabłonek
metaplastyczny

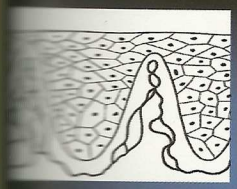

niskie pH pochwy
Błona podstawna
Nidojrzały nabłonek
metaplastyczny

niskie pH pochwy



Niedojrzały nabłonek metaplastyczny jest wielowarstwowy ale jeszcze niezróżnicowany

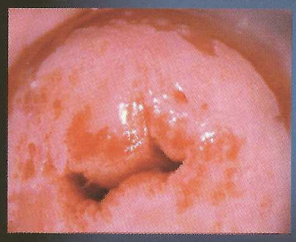
Na początku procesu ten wielowarstwowy nabłonek Pokrywa szczyty kosmków powodując ich nieznaczne zbielenie



Następnie nabłonek ten rozciąga się i wypełnia przestrzenie międzykosmkowe aż powstanie równa powierzchnia nabłonkowa

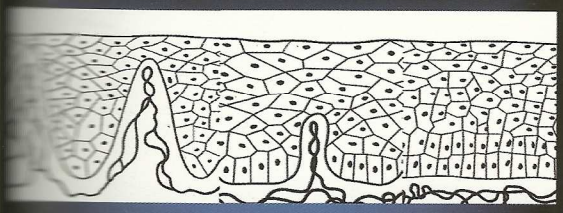
Białe języki i łaty nowo powstałej metaplastycznej tkanki pojawiają się w obrębie nabłonka gruczołowego

Dojrzała metaplazja jest zmianą permanentną.

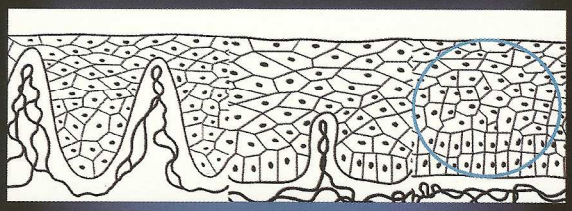


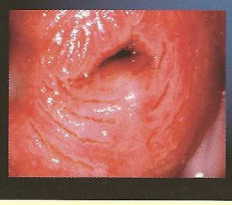
W obrębie niedojrzałej metaplazji mogą zadziałać zjawiska kierując ją na tor nietypowej metaplazji

TYPOWY proces metaplazji

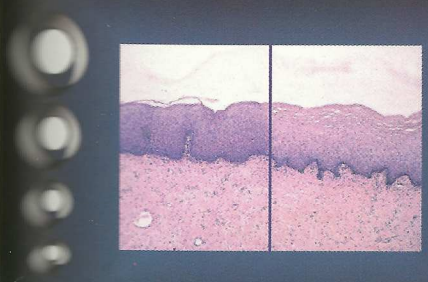


TYPOWY proces metaplazji





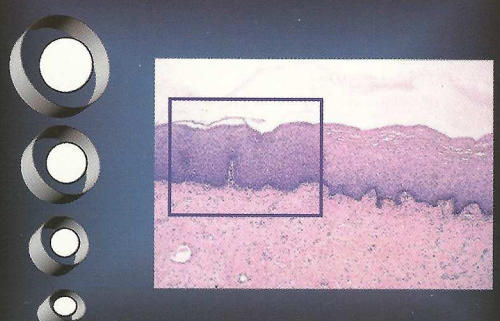
Ten nabłonek metaplastyczny jest wielowarstwowy ale jeszcze niezróżnicowany

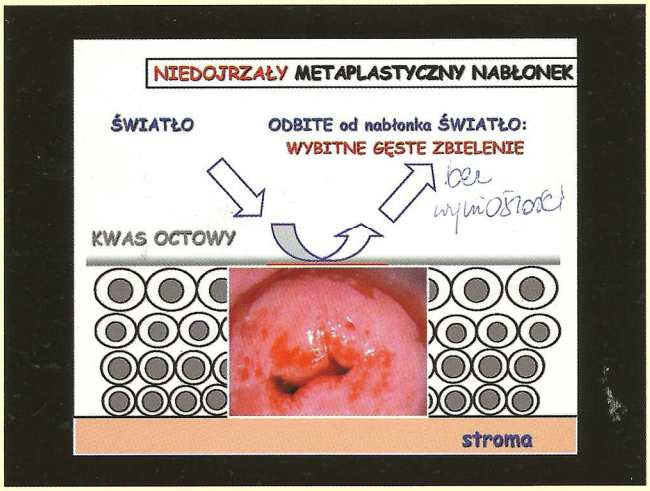


niezróżnicowany nabł.

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 Koławie- za obrazy kolposkopowe

Obrazy kolposkopowe LSIL

Dz.2

Robert Jach
[redacted]@cm-uj.krakow.pl

I.F.C.P.C. 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 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 gruczołowym
- ciężkie zapalenie, ciążka atrofia, uraz
- niewidoczna szyjka

V. Różne obrazy kolposkopowe
- Brodawczaki
- Keratoza
- Nadżerka
- Zapalenie
- Atrofia
- Zmiany doczesnowe
- Polipy

*Major changes

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

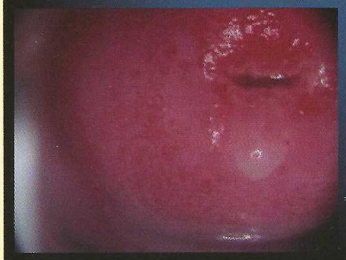
II. Nieprawidłowe obrazy kolposkopowe

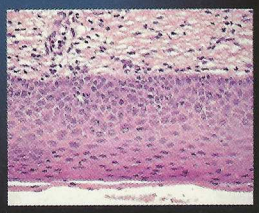
- Płaskie zbielenia nabłonka po kw. oct.
- Gęste zbielenia nabłonka po kw. oct. *
- Delikatna mozaika
- Gruba mozaika*
- Delikatne punkcikowanie
- Grube punkcikowanie*
- Częściowo dodatnia próba jodowa
- Obszar jodonegatywny*
- Naczynia atypowe*

*Major changes

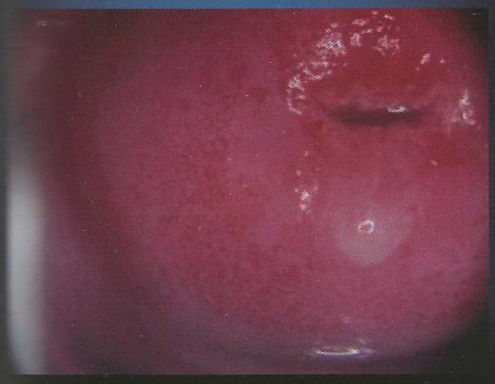
Cechy kolposkopowe sugerujące zmiany o niskim stopniu zaawansowania LG (minor changes)

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 jodopozytywne
D) delikatne punkcikowanie i delikatna, regularna mozaika

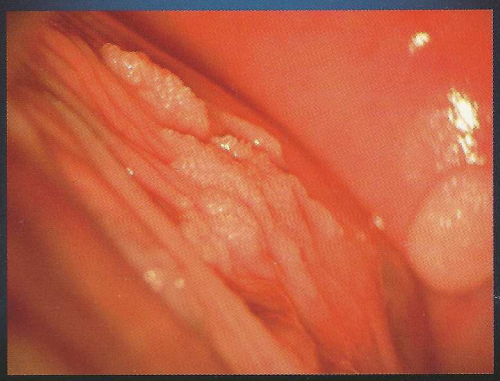




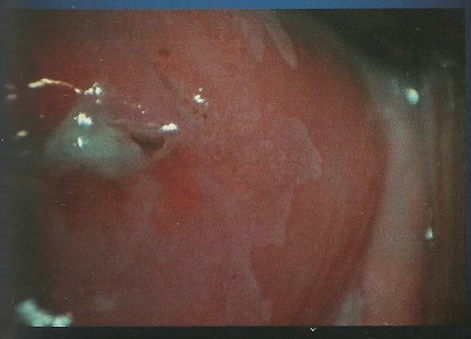
Delikatna mozaika i punkcikowanie o nieostrych granicach. Obraz typowy dla subklinicznego zakażenia HPV (SPI).



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



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

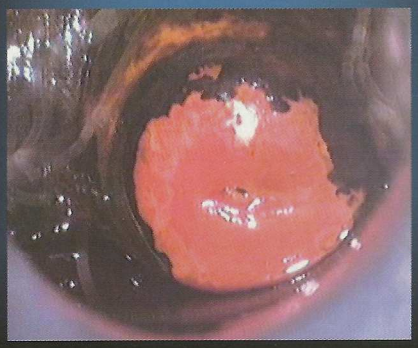


Obraz kolposkopowy przed próbą z kwasem octowym.

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

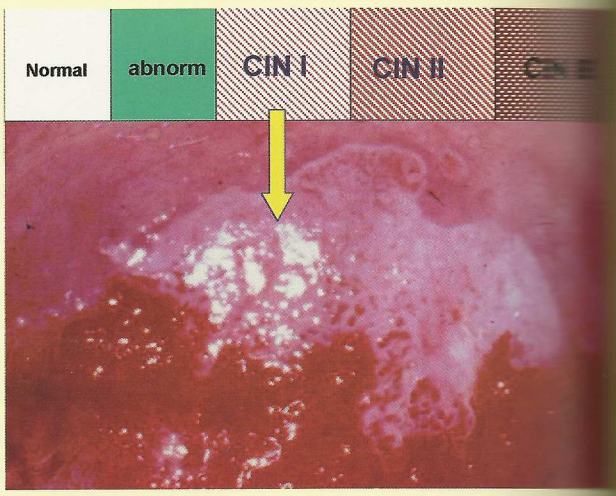
Obraz kolposkopowy przed próbą z płynem Lugola

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



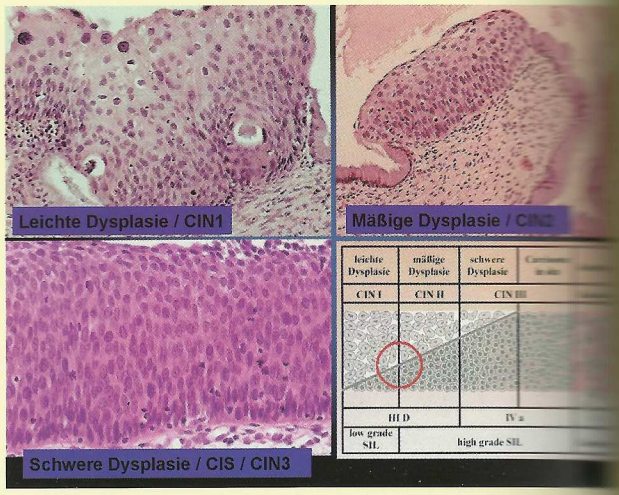
Obraz kolposkopwy po próbie z kwasem octowym: wtórne zmniejszenie przejrzystości i punkcikowanie (infekcja HPV i CIN1)

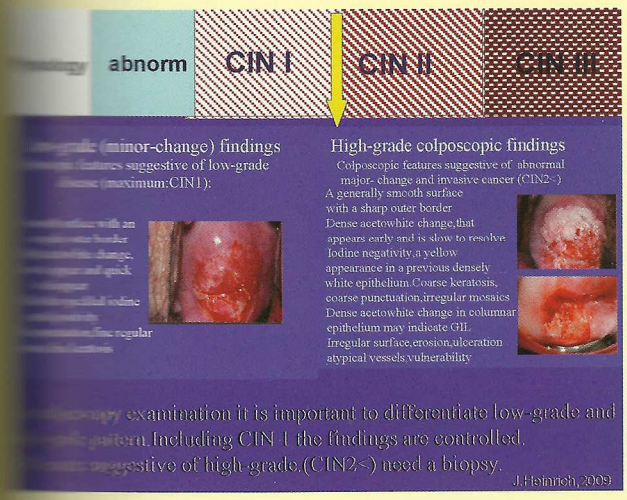
Obraz kolposkopowy po próbie z kwasem octowym: wtórne zmniejszenie przejrzystości o dość ostrych granicach (infekcja HPV i CIN2).



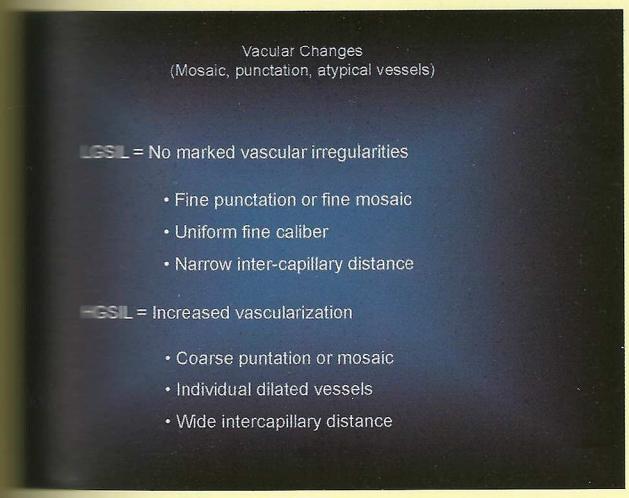
Colposcopy is not able to differentiate metaplastic changes and low-grade lesions (CIN1)!
But this distinction is not necessary,because there is the same management:
Control!

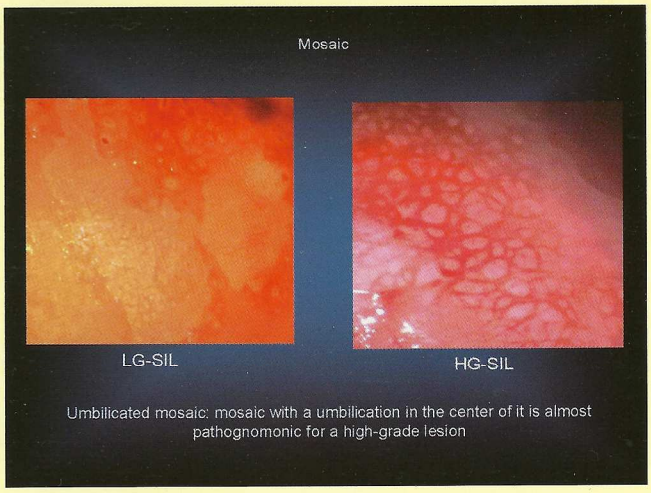
Jürgen Heinrich 2009

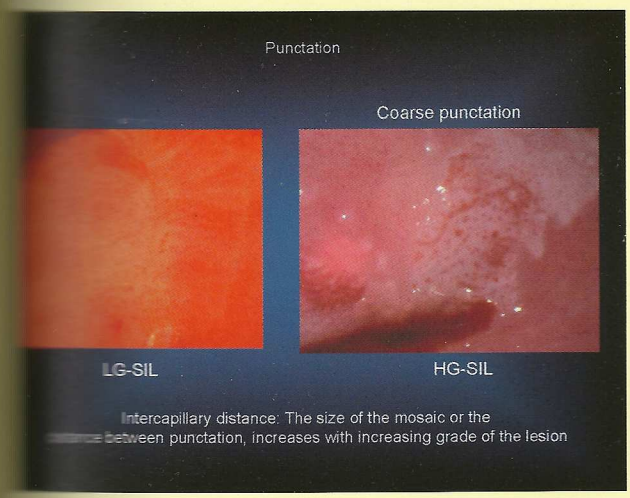


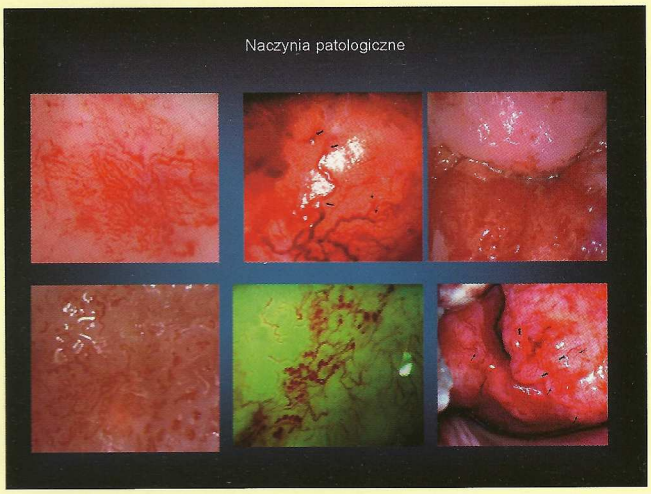

abnorm
CIN I
CIN II
CIN III
High-grade colposcopic findings
Colposcopic features suggestive of abnormal major- change and invasive cancer (CIN2~)
A generally smooth surface with a sharp outer border
Dense acetowhite change,that appears early and is slow to resolve
Iodine negativity,a yellow appearance in a previous densely white epithelium.Coarse keratosis, coarse punctuation,irregular mosaics
Dense acetowhite change in columnar epithelium may indicate GH.
Irregular surface,erosion,ulceration
atypical vessels,vulnerability
examination it is important to differentiate low-grade and
pattern.Including CIN 1 the findings are controlled.
suggestive of high-grade.(CIN2~) need a biopsy.
J.Heinrich,2009

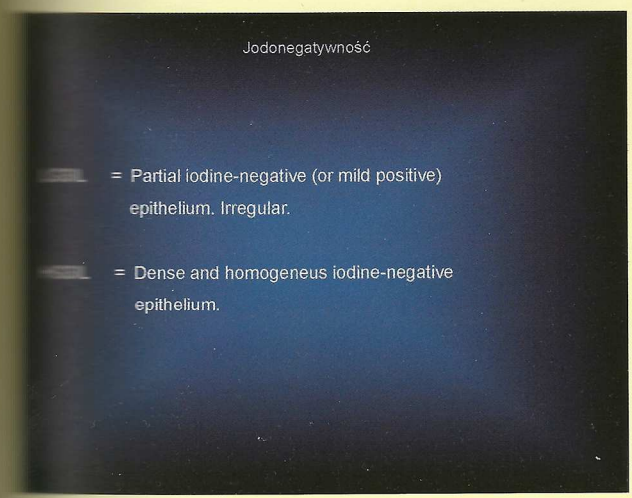
Aceto-whiteness
LG-SIL
HG-SIL


Vacular Changes
(Mosaic, punctation, atypical vessels)
LGSIL = No marked vascular irregularities
• Fine punctation or fine mosaic
• Uniform fine caliber
• Narrow inter-capillary distance
HGSIL = Increased vascularization
• Coarse puntation 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


Punctation
Coarse punctation
LG-SIL
HG-SIL
Intercapillary distance: The size of the mosaic or the
between punctation, increases with increasing grade of the lesion


Naczynia patologiczne


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

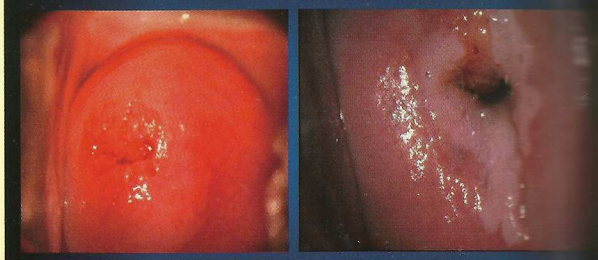
LG-SIL HG-SIL

Surface

LGSIL = Flat, regular surface

HGSIL = Coarse, irrgular 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
  szczyt występowania CIN3 : 28-32 lata
- Wynik cytologiczny
  im większe nieprawidłowości tym większe prawdopodobieństwo raka
  w zmianach gruczołowych 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 odstępy międzynaczyniowe, rozproszone w obrębie zmiany delikatna mozaika i punkcikowanie- małe odstępy międzynaczyniowe, leżą w poziomie zmiany
- Podejrzane- występowanie w miejscach o wyraźnych ograniczeniach
  gruba mozaika i punkcikowanie- szerokie nieregularne odstępy międzynaczniowe, 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 ostry kątem
- Odstępy międzynaczyniowe są większe i zróżnicowane
- 1990 – naczynia atypowe włączono do terminologii kolposkopowej jako osobną jednostkę
- Jednym z najwcześniejszych oznak inwazji są podłużne nieregularne naczynia wyłaniające się z grubej mozaiki

Charakterystyka kolposkopowa przedklinicznego inwazyjnego raka szyjki macicy

- Charakterystyczny dla naczyń atypowych jest brak stopniowego zmniejszania się kalibru naczyń (tapering) tak jak to dzieje się w typowych naczyniach powierzchownych
- 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

Charakterystyka kolposkopowa przedklinicznego inwazyjnego raka szyjki macicy

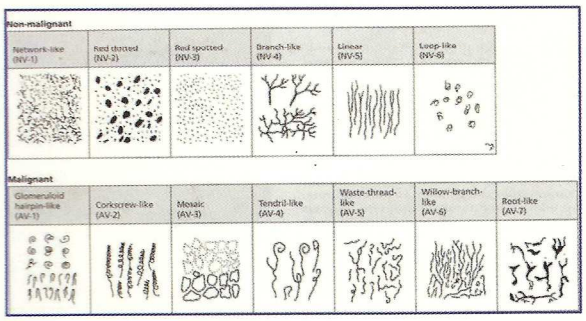
- Atypowe naczynia są niejednolite co do kształtu, kalibru, przebiegu i rozkładu
- Wzrost odległości pomiędzy naczyniami w stosunku do prawidłowego nabłonka

K. Pityński

mikroinwazja

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

Naczynia w kolposkopii

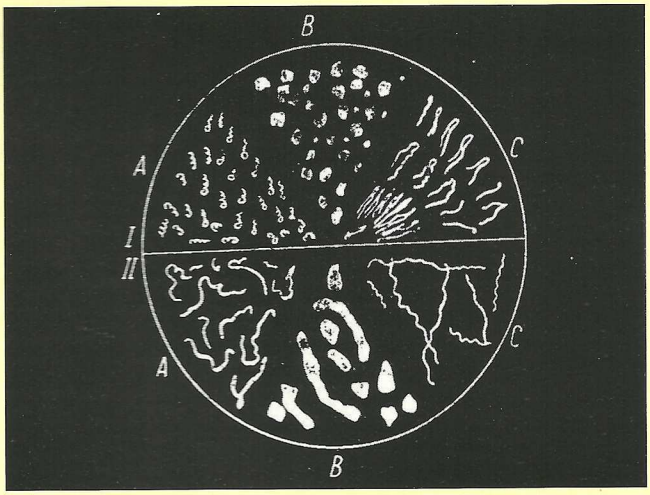


Prof.Dr. Kunter YÜCE

NACZYNIA PATOLOGICZNE

- W nomenklaturze polskiej wyróżnia się 2 grupy naczyń patologicznych*
  - I stopnia: stanowią szczyt możliwości adaptacyjnych końcowego łożyska 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 włośniczki (włośniczki olbrzymie), naczynia wężowate, rurki endotelialne

*Madej, Kolposkopia 1982



Microcarcinoma

- Kolposkopowe cechy wskazujące na mikoinwazję 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.
- Dokładnosć kolposkopii wynosi 42,5-93%

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.
- Dokładnosć kolposkopii wynosi 42,5-93%

Kolposkopowe cechy raka gruczołowego

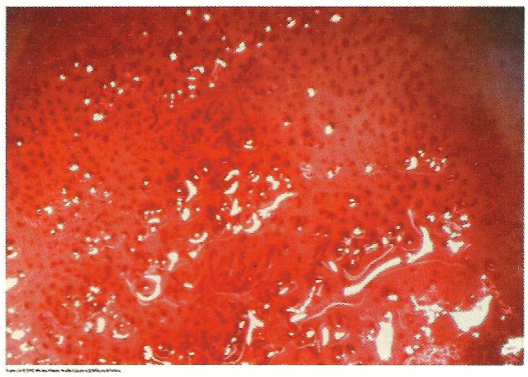
- Zmiana leży w obrębie nabłonka gruczołowego i nie łączy się z granicą m/nabłonkową
- Obecność dużych/szczelinowatych ujść
- Zmiany o brodawkowatej powierzchni
- Zmiany wykazujące pączkowanie nabłonka
- Pstrokate biało czerwone zabarwienie

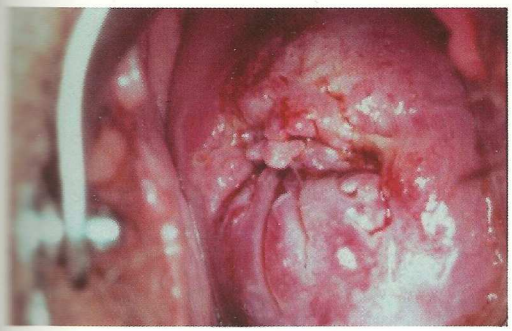
Kolposkopowe cechy raka gruczołowego

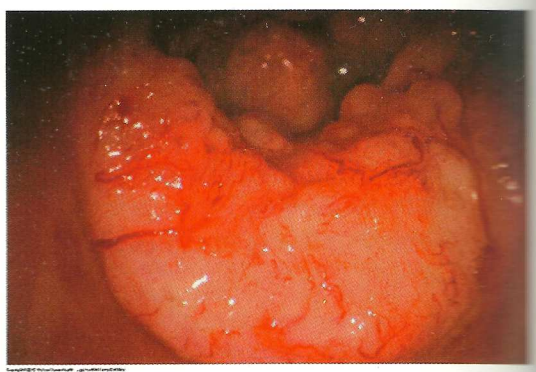
- Brak punkcikowania, mozaiki i naczyń korkociągowatych
- Naczynia :
  wiciowate
  bulwiaste
  pojedyncze lub mnogie punktowe
  poszerzone nitkowate

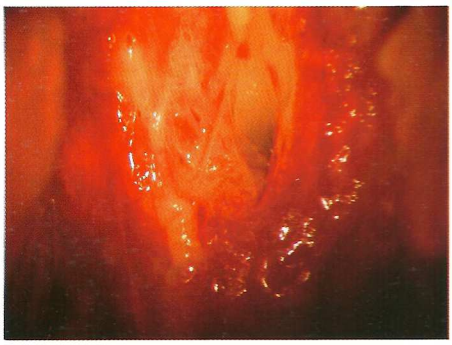
Zmiany przypominające nowotwór

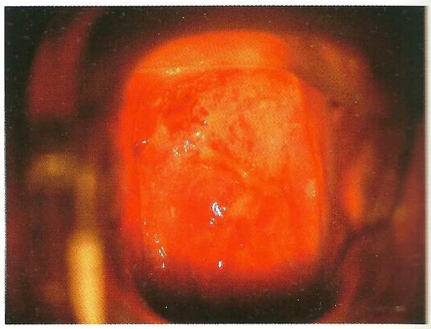
- Brodawczaki
- Zmiany popromienne
- Polipy szyjkowe i gruczołowe
- Zmiany doczesnowe
- mięśniaki

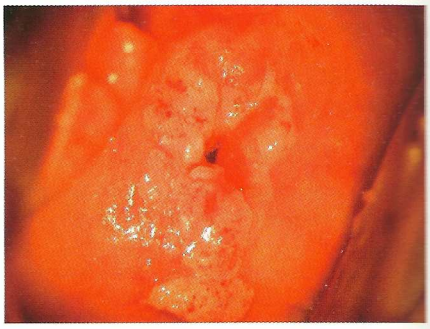


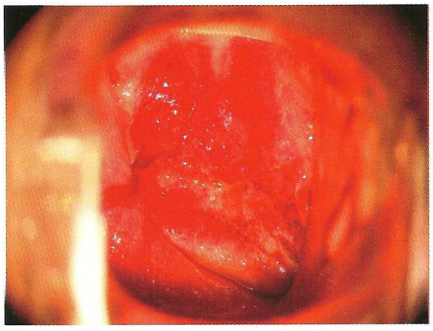


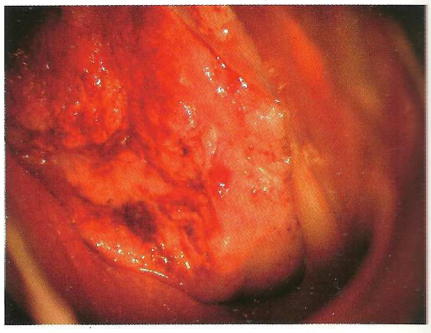


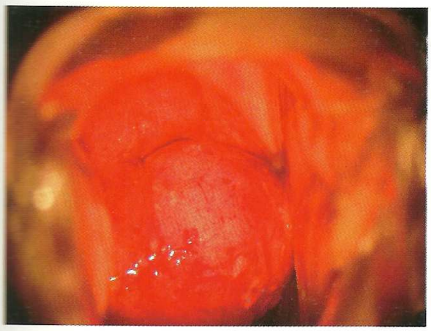


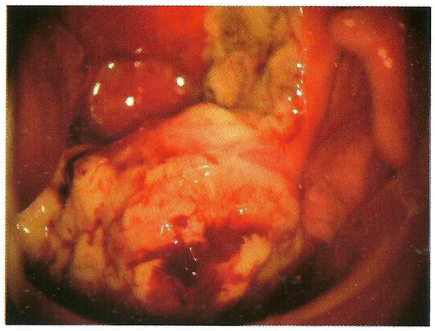


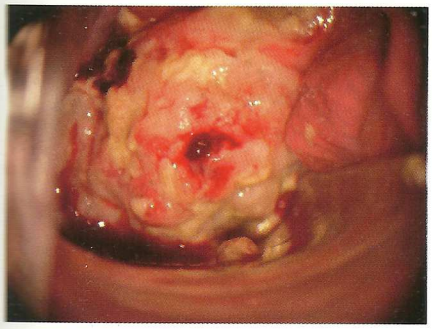


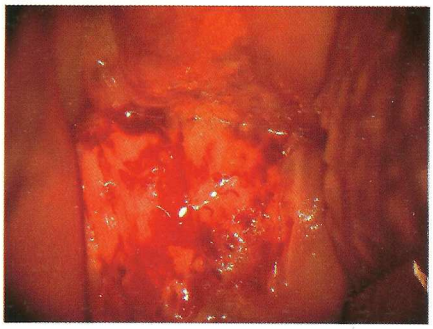


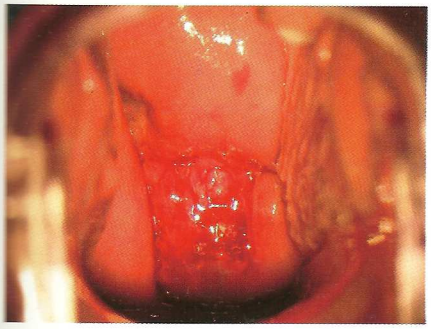












Znaczenie kolposkopii w diagnostyce zmian na sromie

Antoni Basta
Katedra Ginekologii i Położnictwa
Klinika Ginekologii, Onkologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

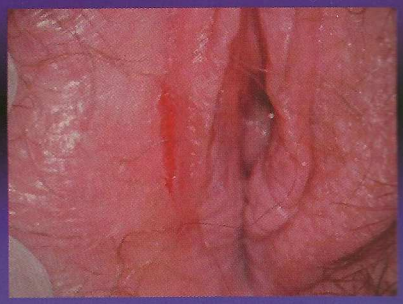
- Ocena kolposkopowa szyjki macicy jest powszechnie akceptowana, szczególnie w zmianach przednowotworowych i wczesnych postaciach raka.
- W tych stanach kolposkopia pozwala na wybranie najbardziej podejrzanego miejsca do wycinka celowanego.

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

- Zgadzając się z tymi zastrzeżeniami należy 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

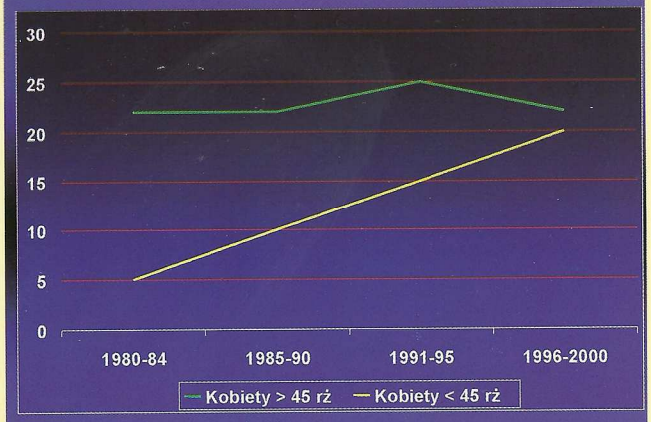
Condylomata

Atopowe zapalenie skóry, eczema

Łuszczyca

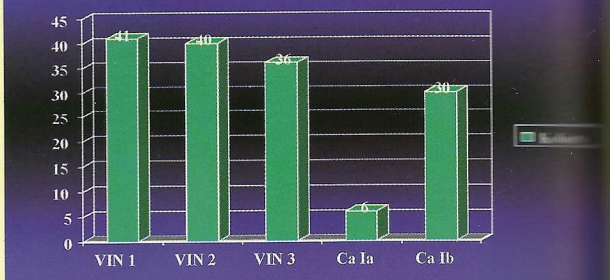
Drobne naczyniaki na sromie

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)

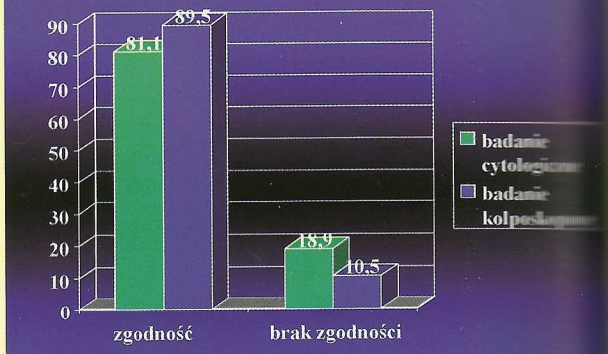
Materiał kliniczny



Materiał kliniczny obejmował 153 kobiety w wieku od 23 do

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

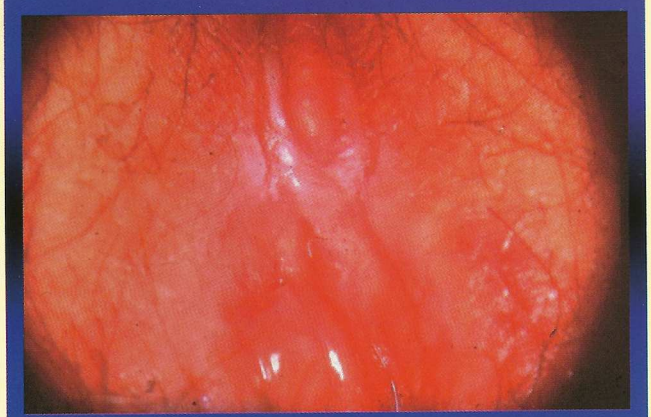
	Obraz kolposkopowy	n	%
VIN 1-2	Pierwotne i wtórne zmniejszenia przejrzystości nabłonka	49	32
	Punkcikowanie i poletkowanie zlokalizowane głównie w przedsionku pochwy i na wargach sromowych mn.	10	6.5
	Wzrost brodawczakowaty oraz wstępny wzrost brodawczakowaty z wt. zmn.przejrzystości nabłonka	18	11.8
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.

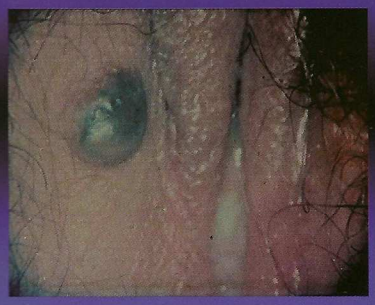
VIN1

VIN1

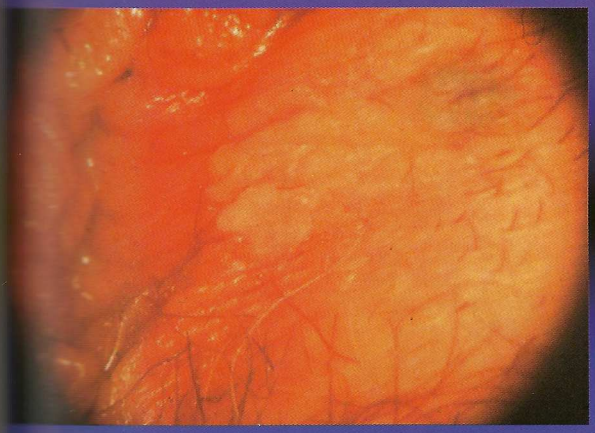


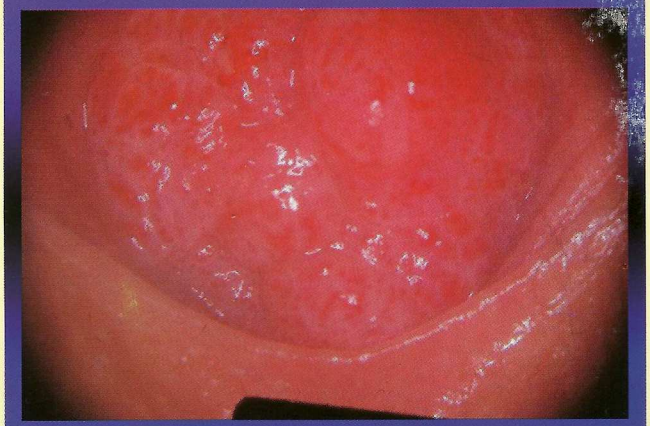
Zmiany brodawczakowate, VIN3

Choroba Bowena



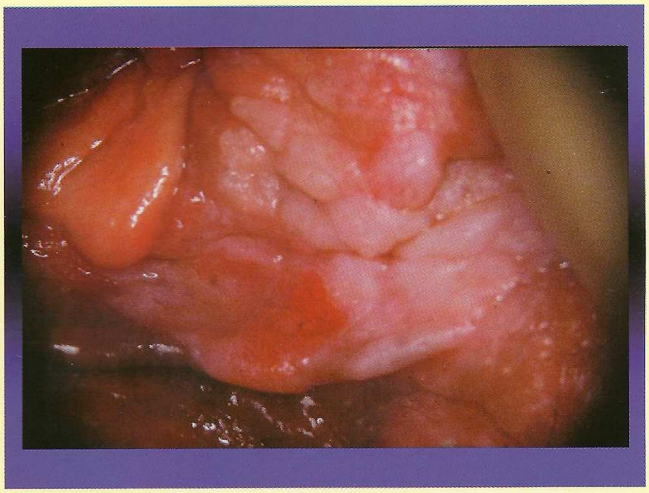
Zmiany brodawczakowate, choroba Bowena



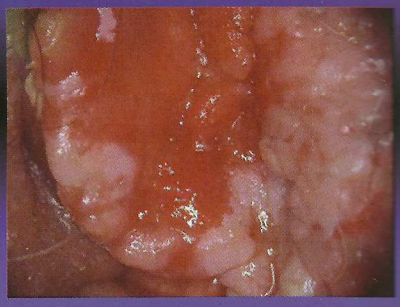


Rak w stopniu IA

Rak inwazyny



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.

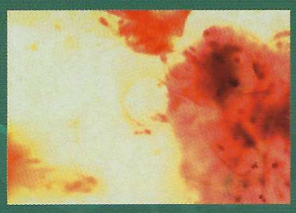
- Kolposkopia winna być integralną częścią a nawet „pierwszym krokiem" każdego badania ginekologicznego.
- Przedstawione obserwacje wskazują, że kolposkopia spełnia istotną rolę w kwalifikacji przedterapeutycznej zmian przednowotworowych i wczesnonowotworowych w obrębie sromu oraz umożliwia wybór właściwej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

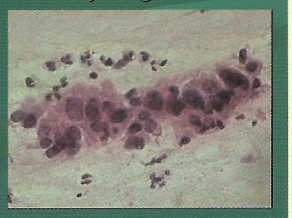
Kolposkopia w diagnostyce zmian szyjki macicy Możliwości i ograniczenia.

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 śródnabłonkowej neoplazji i wczesnych postaci inwazyjnego raka szyjki macicy jest niezaprzeczalne, to nadal jednak metoda ta w krajach Europy Wschodniej jest mniej popularna niż cytologia.





I.F.C.P.C. INTERNATIONAL FEDERATION FOR CERVICAL PATHOLOGY AND COLPOSCOPY

I. Prawidłowe obrazy kolposkopowe
- Pierwotny nabłonek wielowarstwowy płaski
- Nabłonek walcowaty
- Strefa Transformacji- TZ

II. Nieprawidłowe obrazy kolposkopowe
- Płaskie zbielenie nabłonka po kw. oct.
- Gęste zbielenie nabłonka po kw. oct. *
- Delikatna mozaika
- Gruba mozaika*
- Delikatne punktkowanie
- Grube punktkowanie*
- Częściowo dodatnia próba jodowa
- Obszar rodnogatywny*
- Naczynia atypowe*

III. Obrazy kolposkopowe sugerujące inwazyjnego

IV. Kolposkopia niesatysfakcjonująca
- niewidoczna granica między [illegible] grucz
- ciężkie zapalenie, ciężka [illegible]
- niewidoczna szyjka

V. Różne obrazy kolposkopowe
- Brodawczaki
- Keratoza
- Nadżerka
- Zapalenie
- Atrofia
- Zmiany okołoszwowe
- Polipy

*Major changes

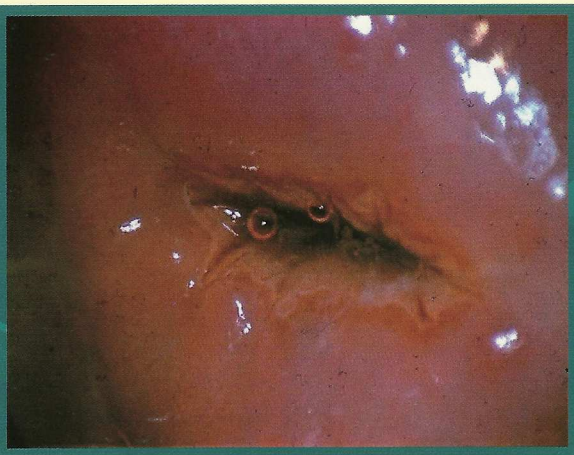
P. Walker, MD, S. Dexeus, MD, G. De Palo, MD, R. Barrasso, MD, M. Campion, MD, F. Girardi, MD, C. Jakob, MD, and [illegible]
from the Nomenclature Committee of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy
11 World Congress in Barcelona, June 9-13, 2002

Istnieją dwa modele oceny kolposkopowej:

1. 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 (- 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.



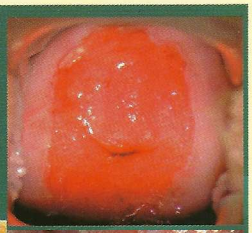
A. Pierwotny nabłonek wielowarstwowy płaski

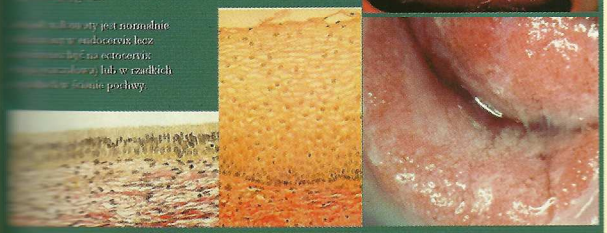
Pierwotny nabłonek wielowarstwowy płaski jest gładkim, różowawym nabłonkiem pierwotnie pokrywającym szyjkę i pochwę.

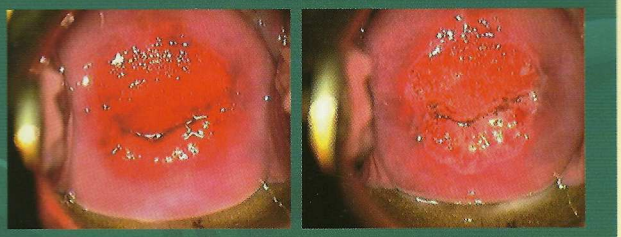
Brak w nim wzorzystego nabłonka gruczołowego widocznych jako nabłonek wyścielający ujście, otwarte kanały gruczołowe czy rozkwit Naboth.

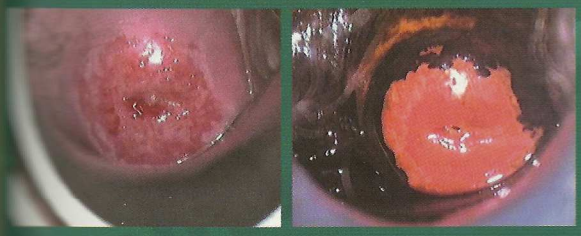
Nabłonek taki nie ulega zbieleniu po próbie z kwasem octowym i w całości barwi się na brązowo po przemyciu płynem Lugola

B. Nabłonek walcowaty









C. Strefa transformacji
The transformation zone (TZ)

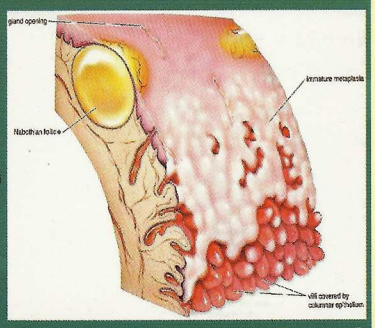
Strefa transformacji (TZ) jest obszarem pomiędzy pierwotnym nabłonkiem ww płaskim a nabłonkiem gruczołowym, w obrębie którego można wyróżnić różnorodne stopnie dojrzałości.

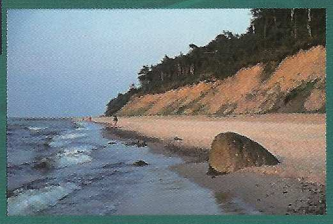
W tych różnorodnych stopniach dojrzałości nabłonek metaplastyczny może barwić się delikatnie na biało po próbie z kwasem octowym i częściowo na brązowo w próbie Schillera.

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

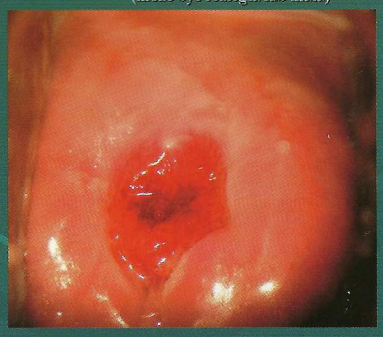
Wyróżnia się trzy typy strefy Tz:

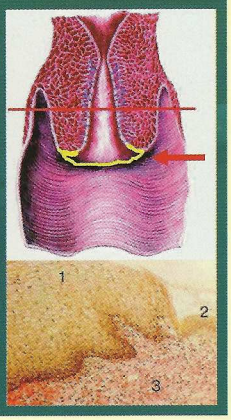
TZ1,
TZ2,
TZ3



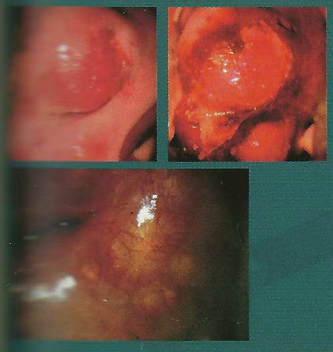


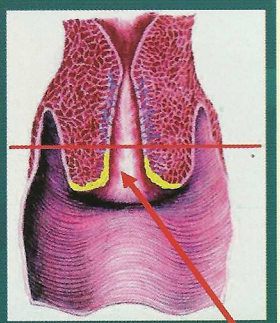
TZ1 - jest zlokalizowana na ectocervix i całkowicie widoczna (może być rozległa lub mała)



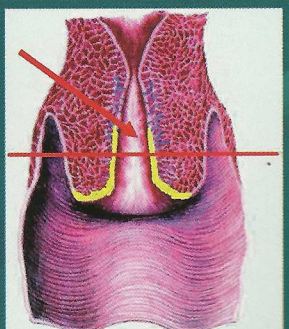


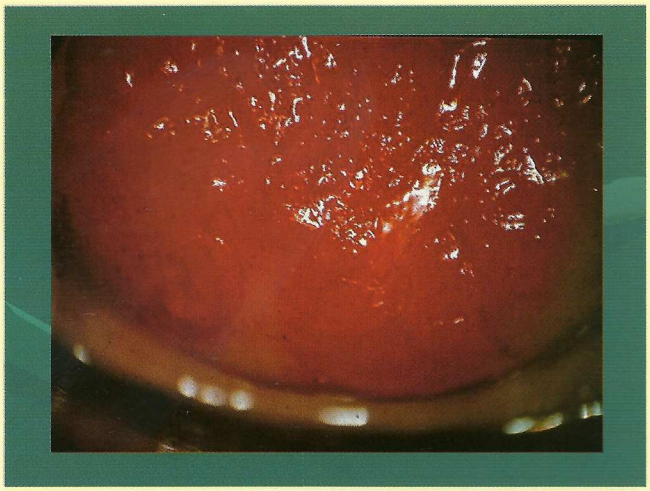
TZ2 - ma częściową komponentę endocervikalną, jest całkowicie widoczna (może być rozległa lub mała)

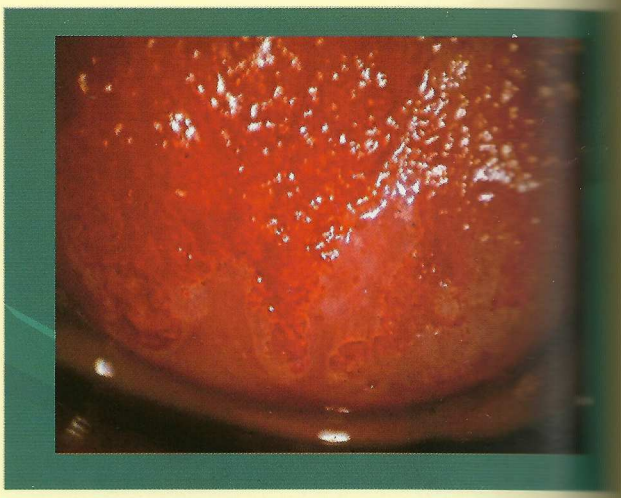


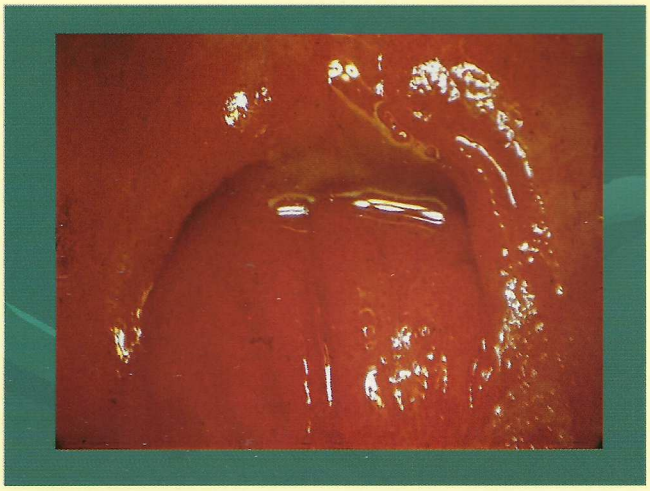


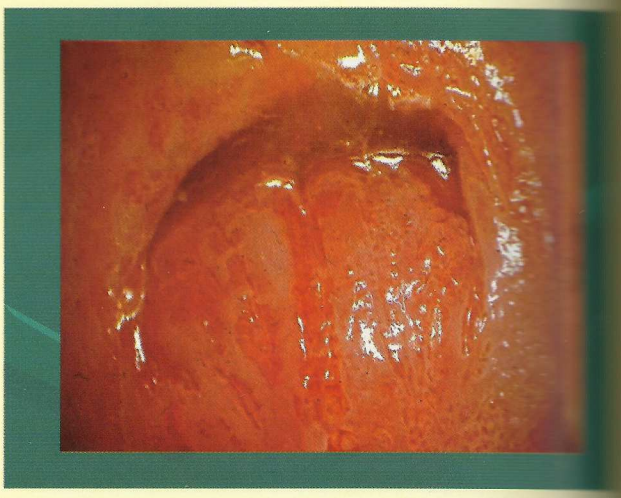
TZ3 - ma komponentę endocervikalną, nie jest całkowicie widoczna, może mieć komponentę ectocervikalną która może być rozległa lub mała.

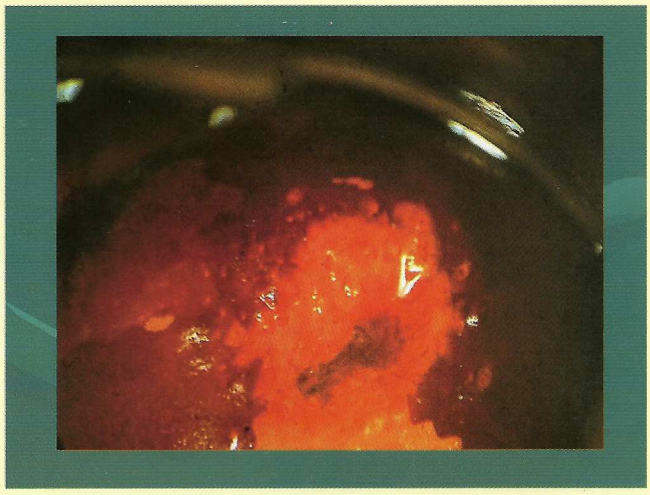


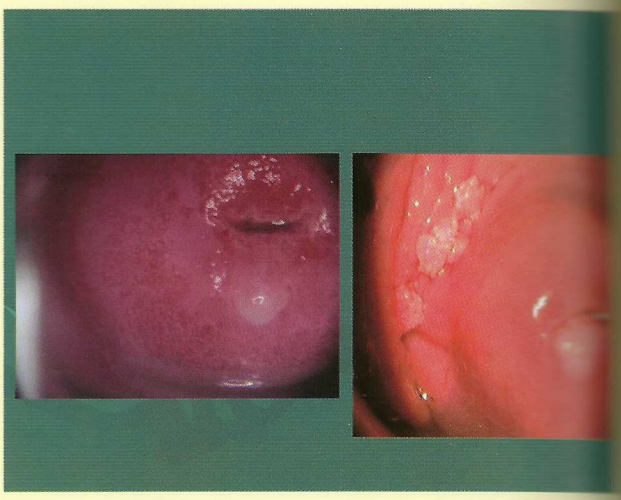


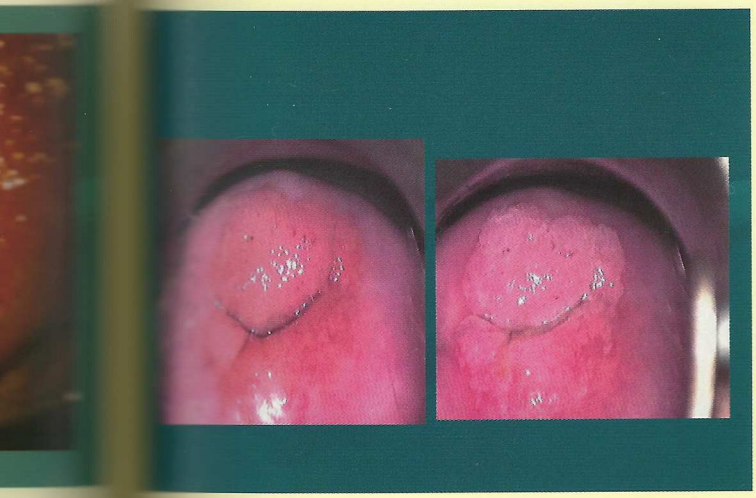


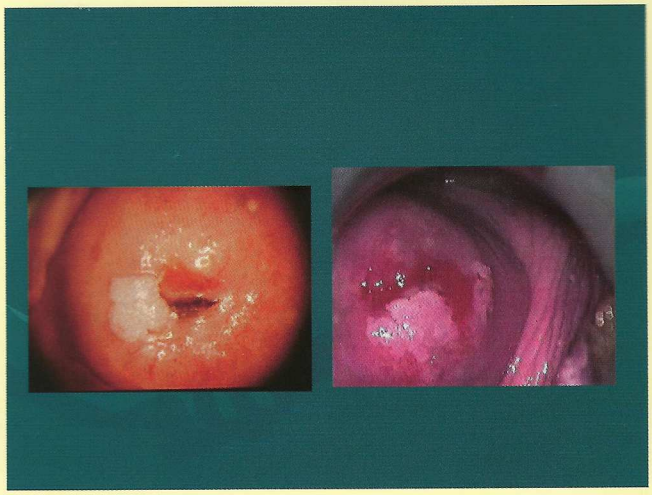






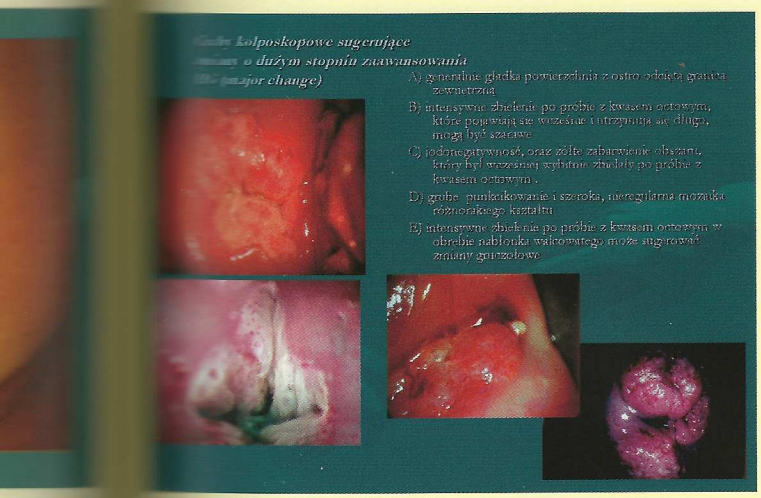






2. Drugą grupę obrazów kolposkopowych stanowią przypadki podejrzane o HGSIL i wczesnego raka inwazyjnego – wg klasyfikacji IFCPC (2-3%)

   W takich przypadkach należy wykonać natychmiastową biopsję.



Kolposkopowe sugerujące
o dużym stopniu zaawansowania
(major change)

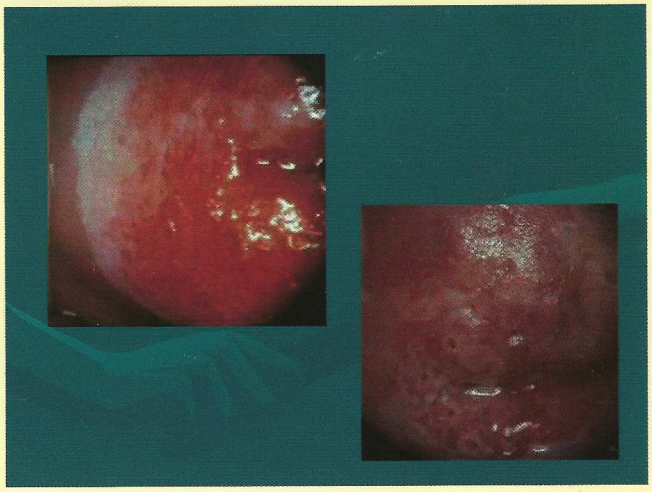
A) generalnie gładka powierzchnia z ostro odciętą granicą zewnętrzną

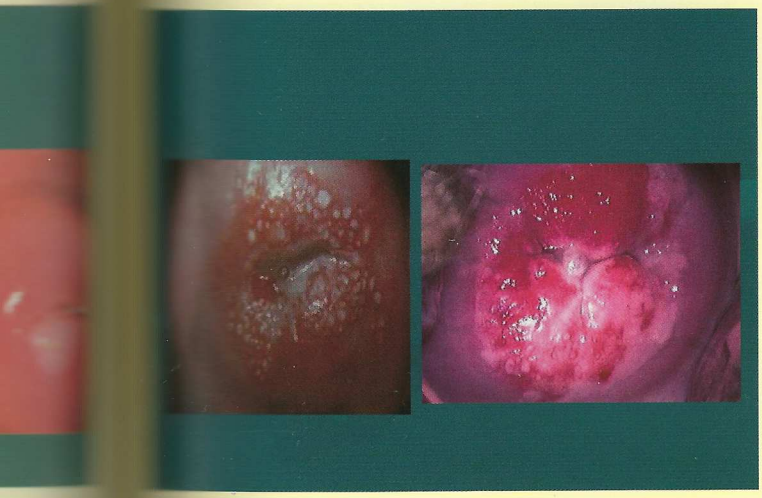
B) intensywne zbielenie po próbie z kwasem octowym, które pojawia się wcześnie i utrzymuje się długo, mogą być szarawe

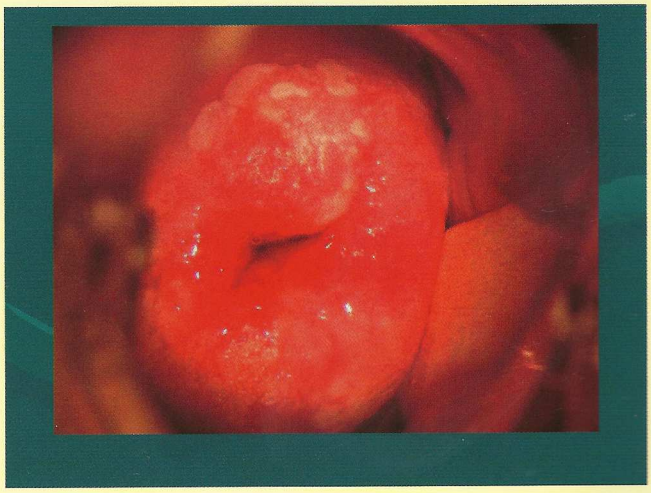
C) jednorodny, oraz żółte zabarwienie obszaru, który był wczesnej zajęty zbieleniem po próbie z kwasem octowym .

D) grube punktowanie i szeroka, nieregularna mozaika różnorakiego kształtu

E) intensywne zbielenie po próbie z kwasem octowym w obrębie nabłonka walcowatego może sugerować zmiany guzkowe



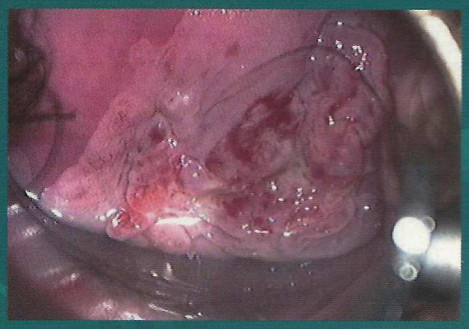


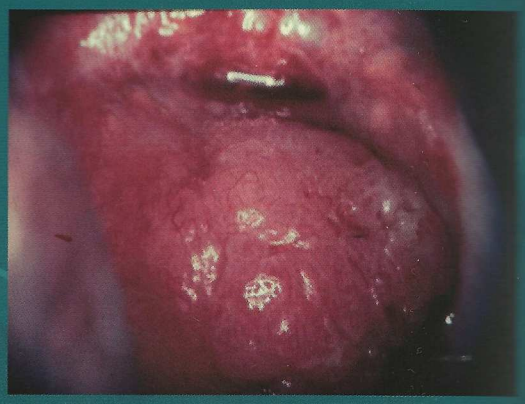


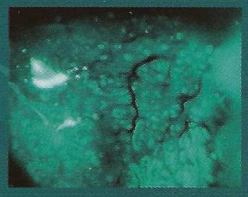
Zmiany inwazyjne

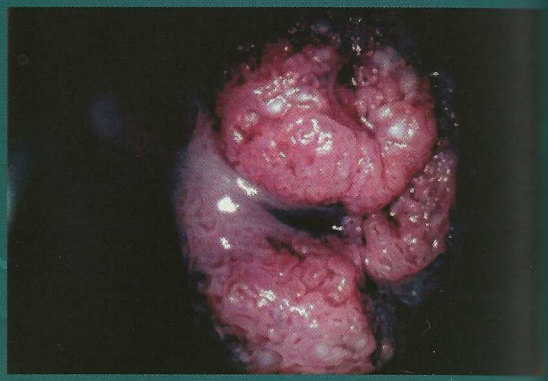
III. CECHY KOLPOSKOPOWE SUGERUJĄCE INWAZYJNEGO RAKA

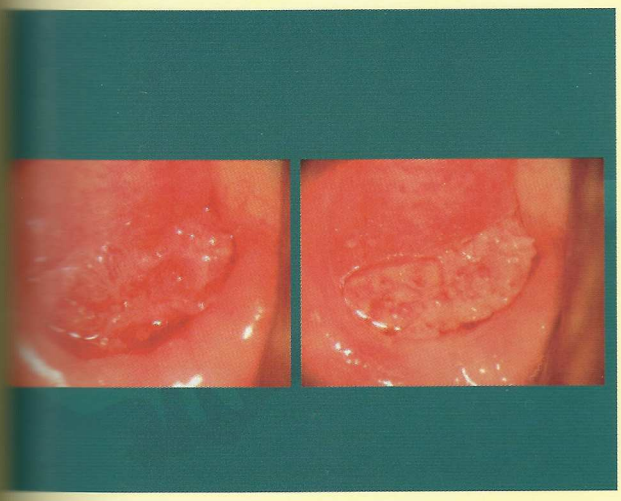
A) nieregularna powierzchnia, nadżerka lub owrzodzenie
B) intensywne zbielenie po kwasie octowym
C) szerokie nieregularne punkcikowanie i mozaika
D) atypowe naczynia

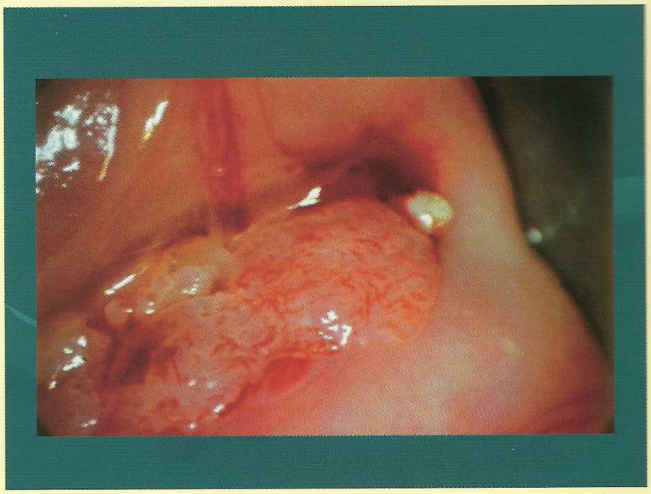








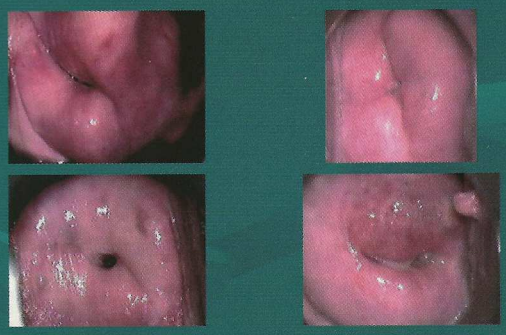


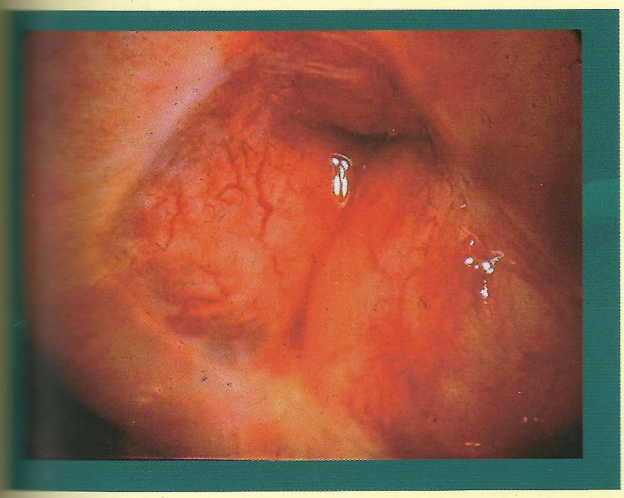


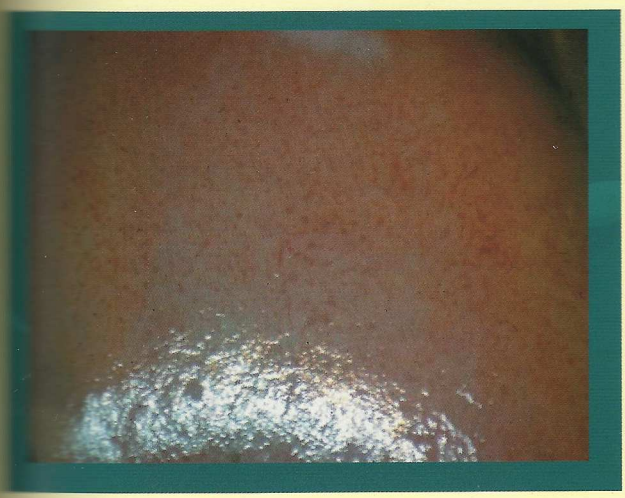
W pozostałym odsetku przypadków (57%) kiedy strefa transformacji nie jest w całości widoczna, podejrzewa się LSIL lub obserwuje się zmiany proliferacyjne należy wykonać uzupełniające badanie cytologiczne.

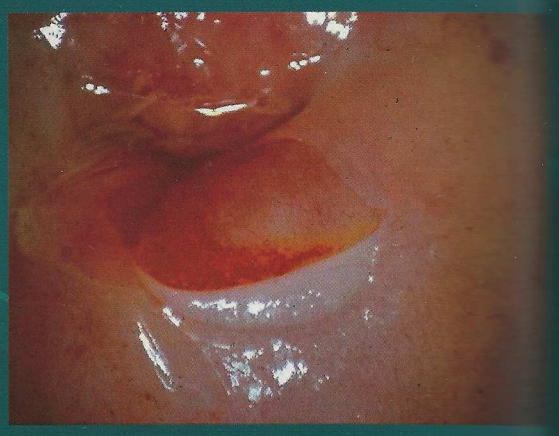
Ten model postępowania pozwala oszczędzić czas, jest mniej kosztowny i pozwala uzyskać pełniejszą informacji na temat pacjentki.

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 łożyska 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 jodyny - w przypadku mniej doświadczonych kolposkopistów)

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

W przypadkach podejrzanych o zmiany nabłonka gruczołowego - 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 wyłyżeczkowanie.

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

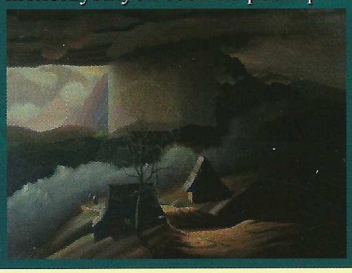
Brak cech inwazji w biopsji celowanej i CIN w materiale z wyłyżeczkowania kanału szyjki

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 trachelekromia) 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

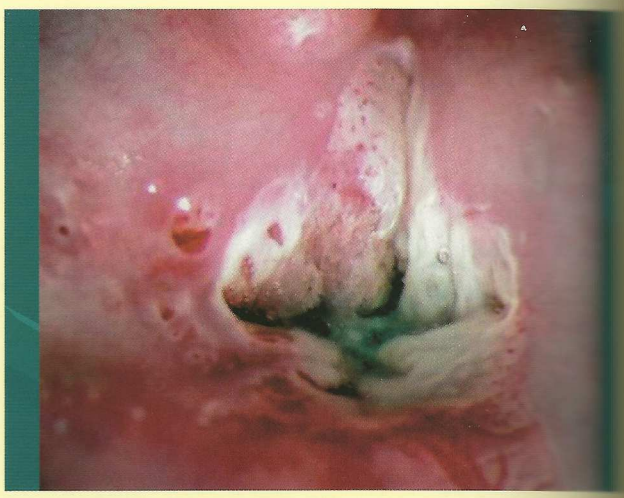
Ułatwia podjęcie decyzji czy wykonywać biopsje celowaną (podejrzenie inwazji) czy wykonywać kontrolę cytologiczno-kolposkopową (zmiany nieinwazyjne)

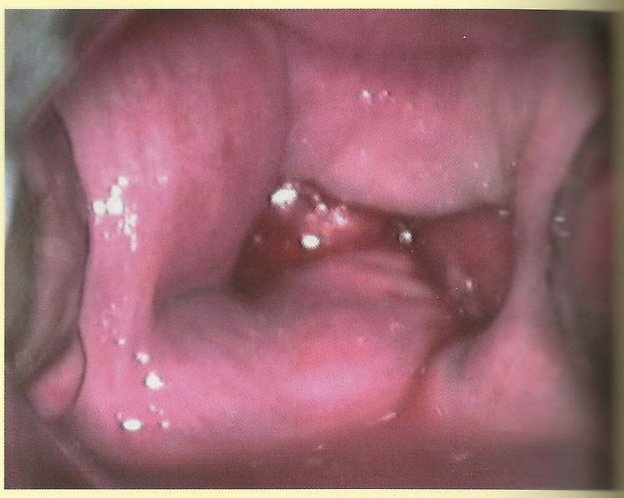
Umożliwia obserwacje zmiany (patologiczne naczynia sugerujące progresję)

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 nawracacjących 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 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 klasyfikacji

PAPANICOLAOU

BETHESDA

System Bethesda

System ten wprowadził dwie nowe kategorie rozpoznań:

1. ASCUS — Atypowe komórki płaskonabłonkowe o nieokreślonym znaczeniu
2. AGUS — Atypowe komórki gruczołowe o nieokreślonym znaczeniu

System Bethesda

Są to 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 zapalnych i reparacyjnych.

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

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 rozpoznań:

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

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

	Liczba świadczeniodawców etapu diagnostycznego	Nieprawidłowe komórki nabłonka						
		OGÓŁEM	płaskiego					gruczołowego
			ASC-US	ASC-H	LSIL	HSIL	Podejrzenie raka płasko-nabłonkowego	(AGC) do dalszej diagnostyki w etapie pogłębionym
	89	19703 (100%)	9538 (48,41%)	1054 (5,35%)	5406 (27,44%)	2256 (11,45%)	241 (1,22%)	1208 (6,13%)

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

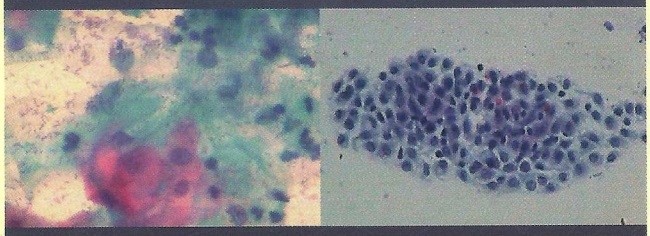
Pap smear result	Number	% of all results	% abnormal results
ASC-US	9332	1.17	48.36
ASC-H	1032	0.13	5.35
LSIL	5296	0.67	27.45
HSIL	2225	0.28	11.53
squamous carcinoma	237	0,03	1,23
AGC	1174	0.15	6,08
total	19296	2,43	100

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

ASC:

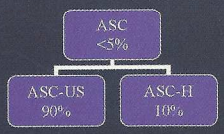
90% ASC-US

10% ASC-H



Atypical Squamous Cells

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



ASC:

4,4% ASC-US

12% ≥CIN2

5% CIN3

0,27-0,6% ASC-H

40% ≥CIN2

24% CIN3

Sherman M. AJCP 2001;116:386-394

ASC-US

-powiększenie jądra komórkowego 2,5-3 krotnie w stosunku do prawidłowej kom.pośredniej.

-niewielkiego stopnia wzrost N:C.

-niewielkiego stopnia hyperchromazja oraz nieregularność w rozkładzie chromatyny i kształcie jądra

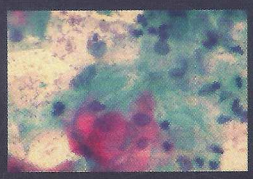
-gęsta oranżochłonna cytoplazma

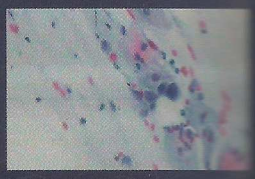
ASC-H

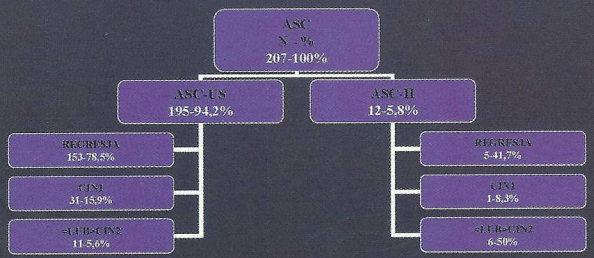
-występowanie komórek pojedynczo lub w małych skupiskach nieprzekraczających 10 komórek.

-wielkość tych komórek odpowiada wielkości komórek metaplastycznych a ich jądra 1,2 do 2,5 wielkości jądra komórki metaplastycznej.

-N:C jest przybliżony do tego w komórkach o charakterze HSIL







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		
I. Powtórne badanie cytologiczne (za 4-6 miesięcy)		
Wynik prawidłowy		Zmiana ≥ASC
Powtórne badanie cytologiczne (za 4-6 miesięcy) Wynik prawidłowy	Zmiana ≥ASC	Kolposkopia*
Powrót do rutynowego skriningu cytologicznego	Kolposkopia*	*dalsze postępowanie uzależnione od wyniku badania

ASC-US - strategia postępowania wg. ASCCP 2006

ASC-US standardy postępowania wg ASCCP			
II. Kolposkopia			
Wynik prawidłowy		CIN/Rak	
Wykonać badanie wirusologiczne (HPV+)		(HPV-)	Postępowanie wg obowiązujących standardów
Kontrolna cytologia za 6-12 miesięcy lub badanie wirusologiczne za 12 miesięcy ≥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

1. Dwa badania cytologiczne w odstępach 6-miesięcznych
   LUB
2. Test molekularny na obecność HPV wysokiego ryzyka

ad. 1. 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 lub cytologia 2x co 6 miesięcy

ASC-H - strategia postępowania wg. ASCCP 2006

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

I. 7 dniowa estrogenowa terapia p/v = powtórna cytologia
II. Kolposkopia
III. HPV test (wysokoonkogenne)

ASC-H - strategia postępowania wg. PTG 2009

1. Kolposkopia z biopsją celowaną i wyłyżeczkowaniem kanału szyjki

2. 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	Colposcopy (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

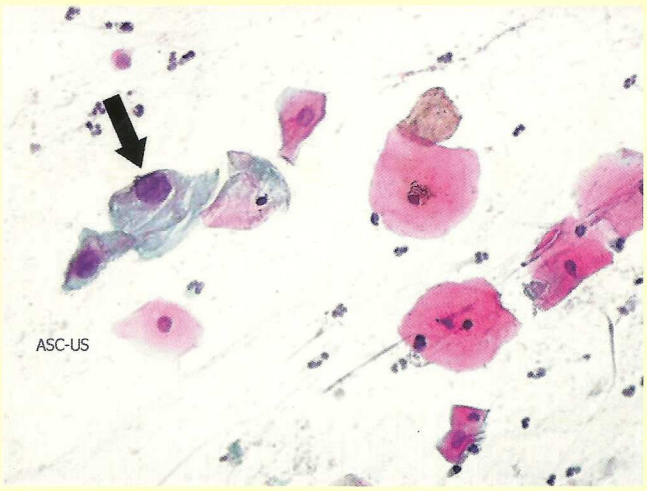
DLACZEGO KOLPOSKOPIA?

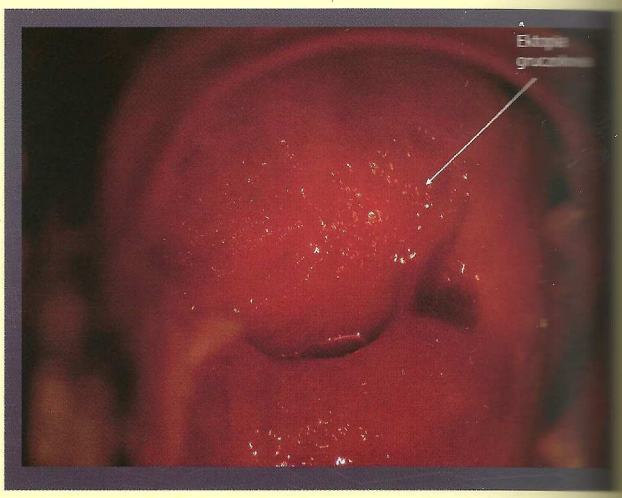
NATYCHMIASTOWA

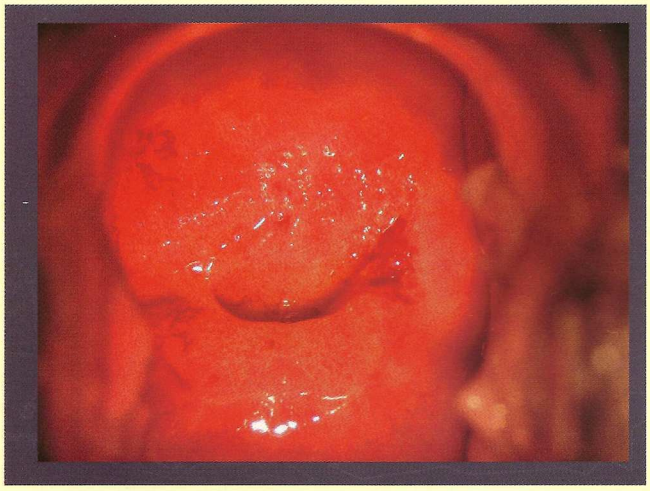
informacja o obecności lub braku zmiany.

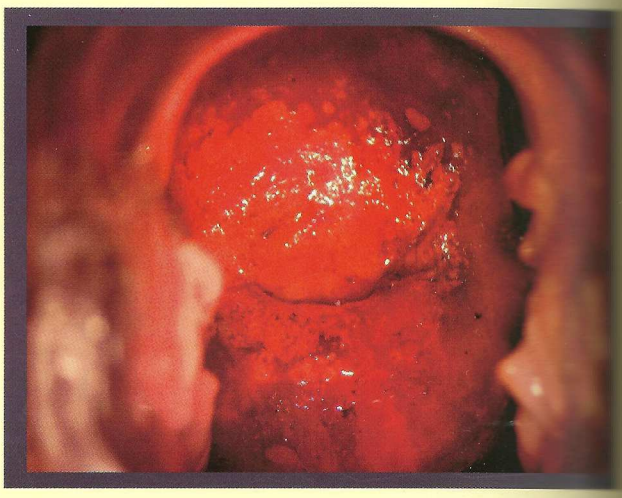
ASC

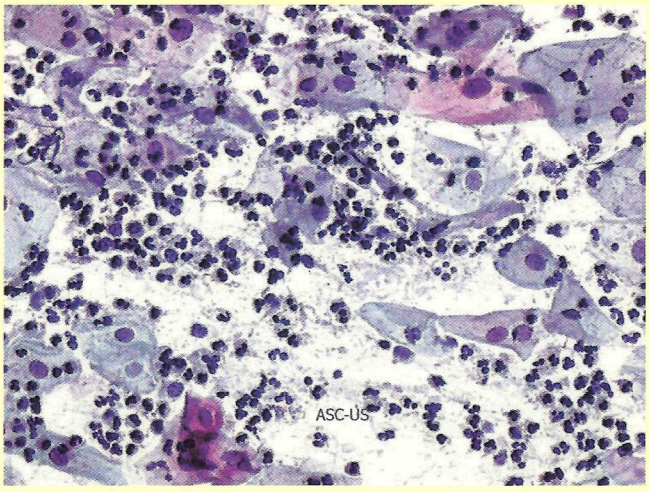
ASC u kobiet po menopauzie wiąże się z mniejszym ryzykiem występowania CIN2/3 niż u kobiet przed menopauzą.

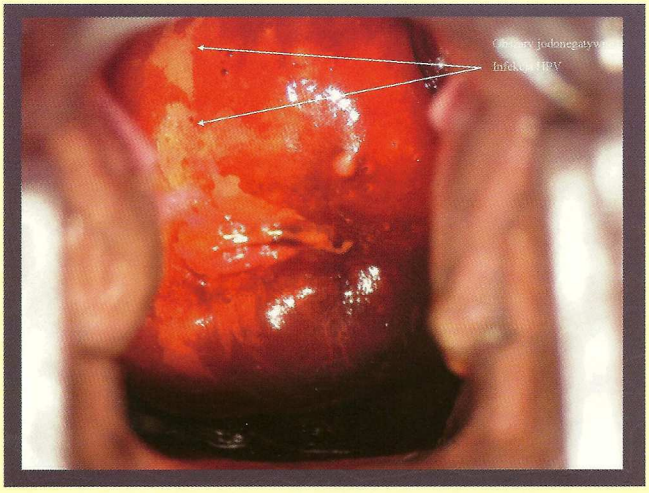

ASC-US



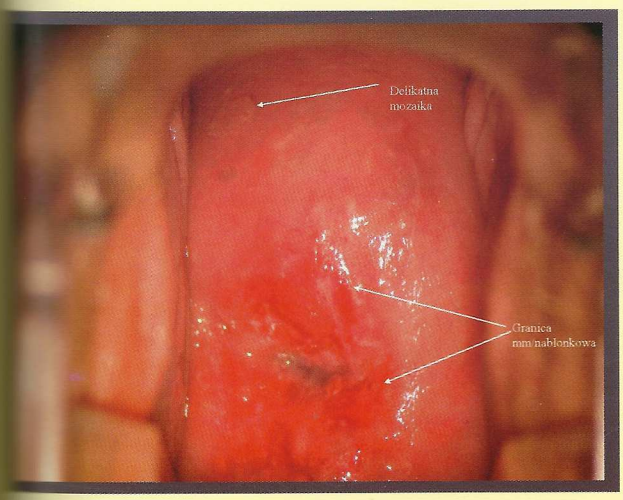


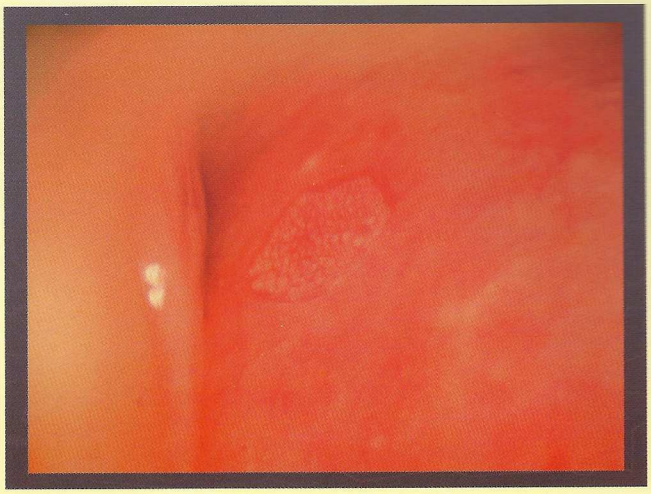


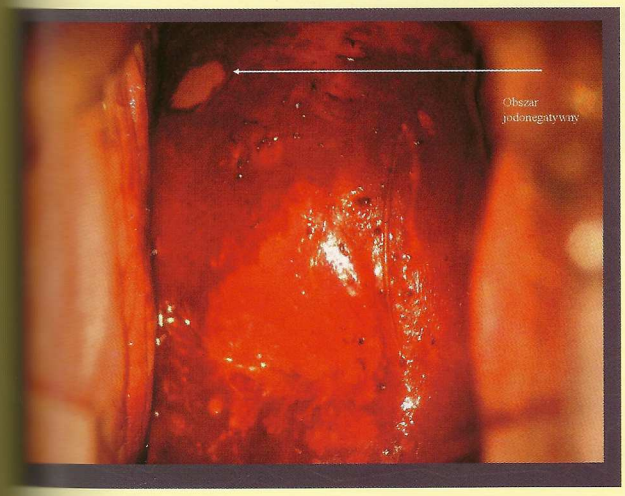

ASC-US

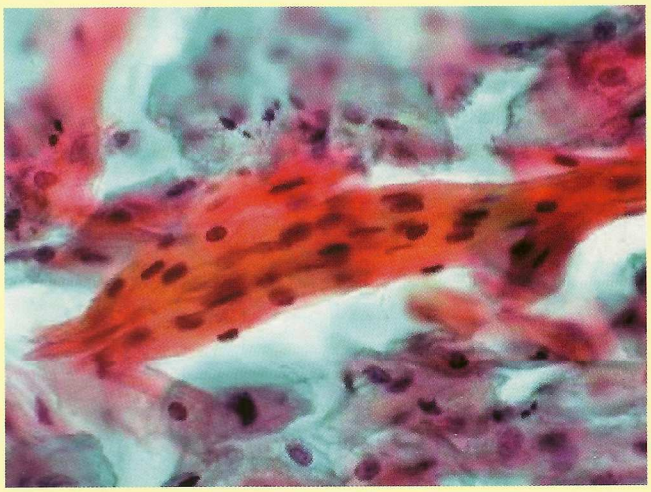


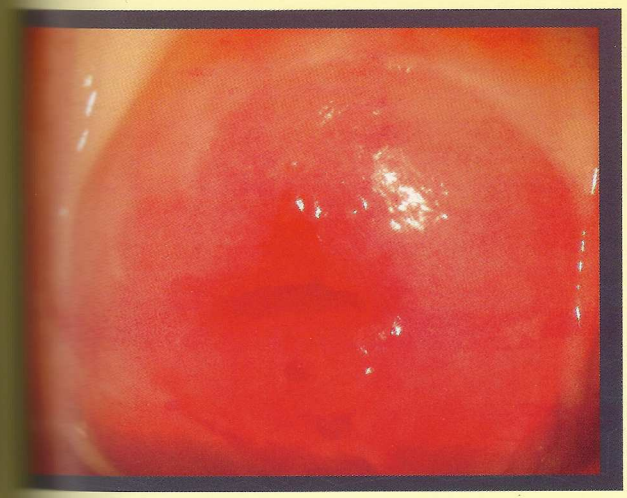
ASC-US

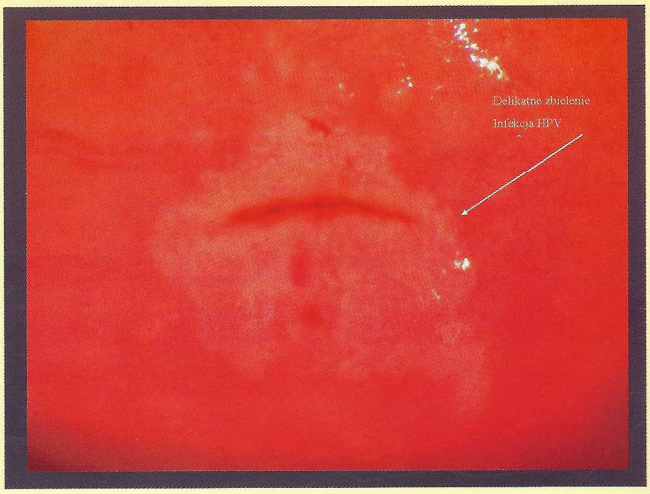

Delikatna
mozaika
Granica
nm/nabłonkowa

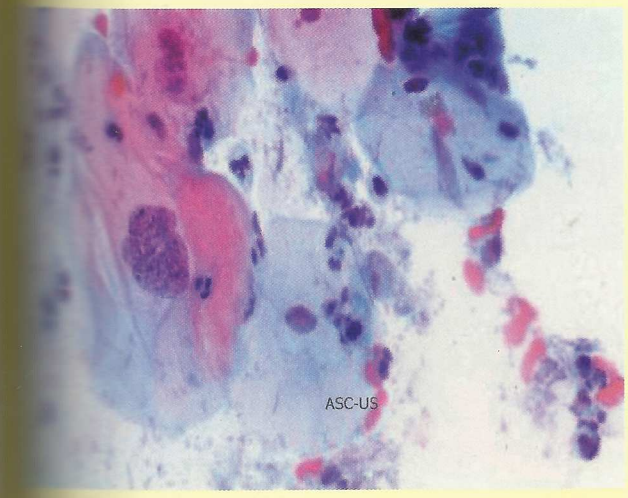


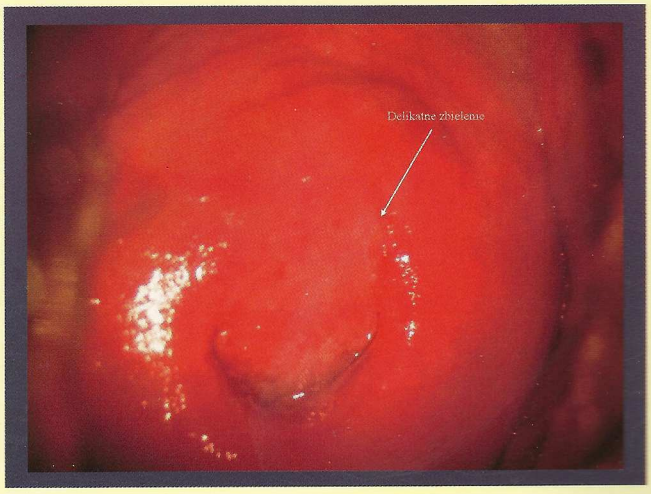

Obszar
jodonegatywny

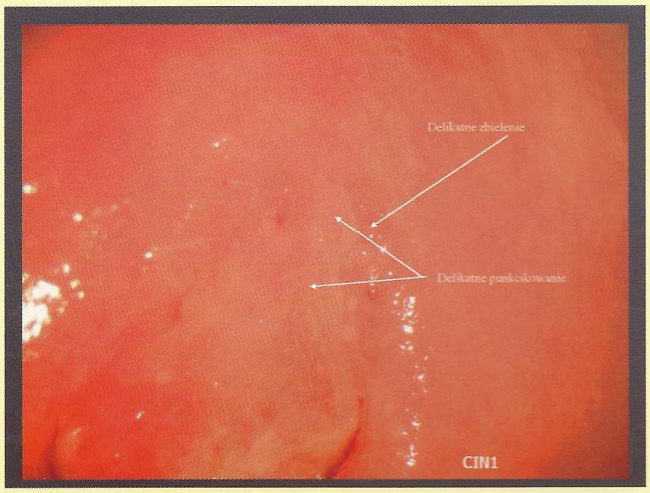


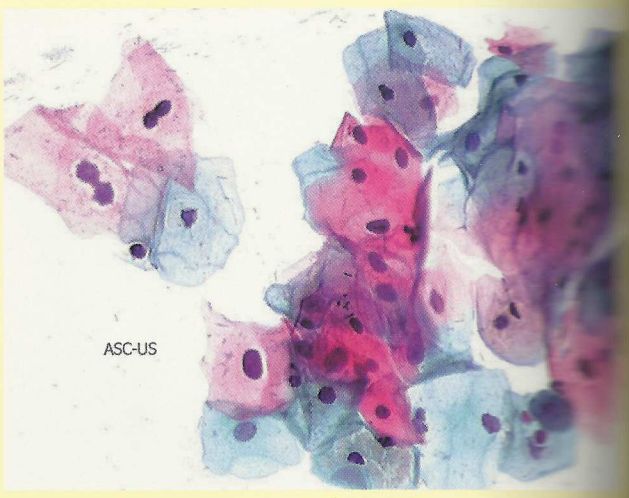


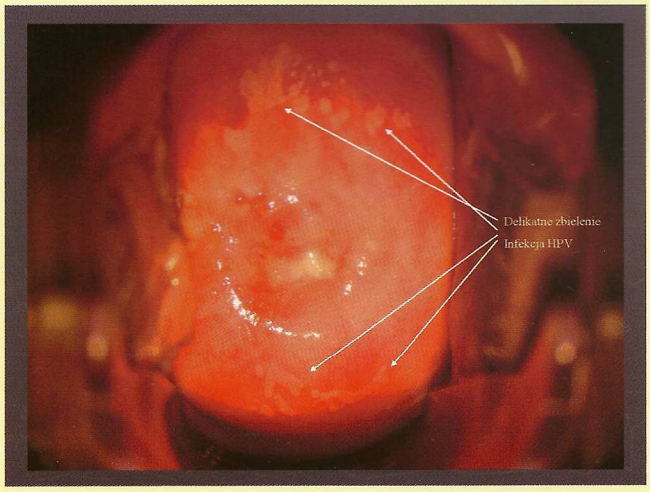

Delikatne zbielenie
Infekcja HPV

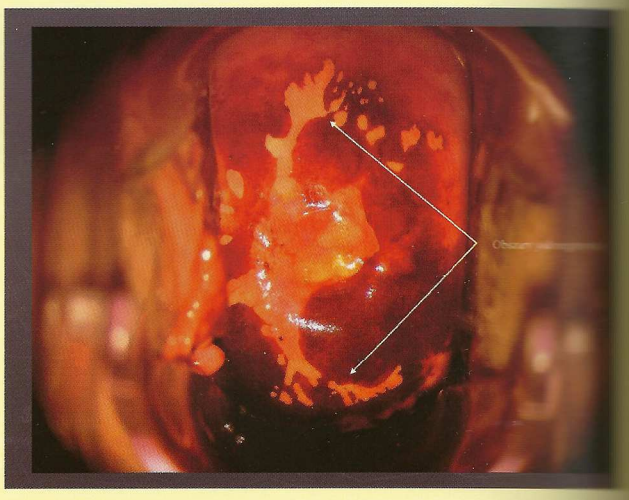

ASC-US


Delikatne zbielenie

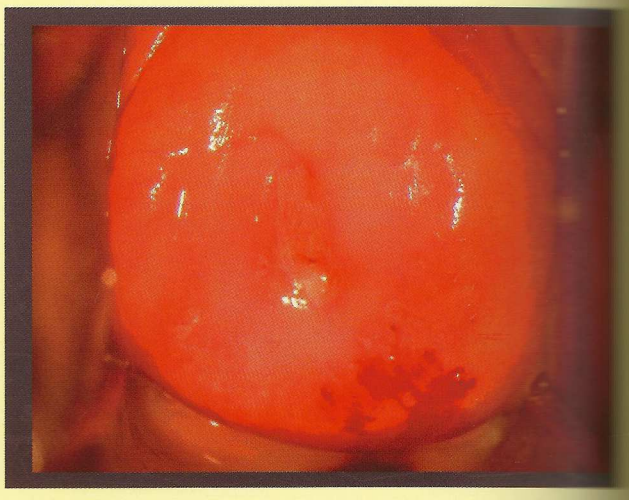

Delikatne zbielenie
Delikatne punkcikowanie
CIN1


ASC-US

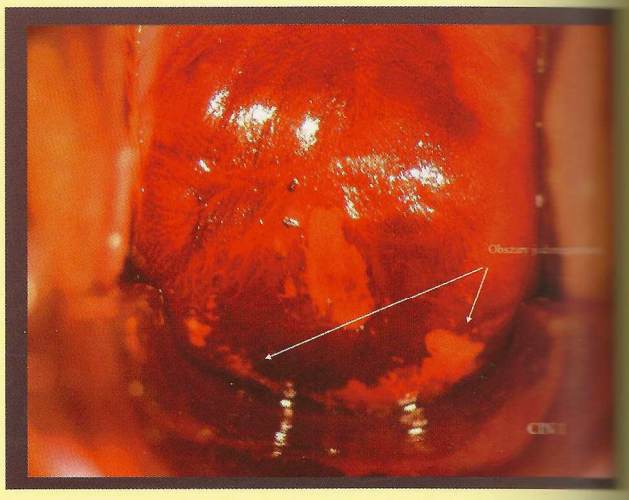

Delikatne zbielenie
Infekcja HPV

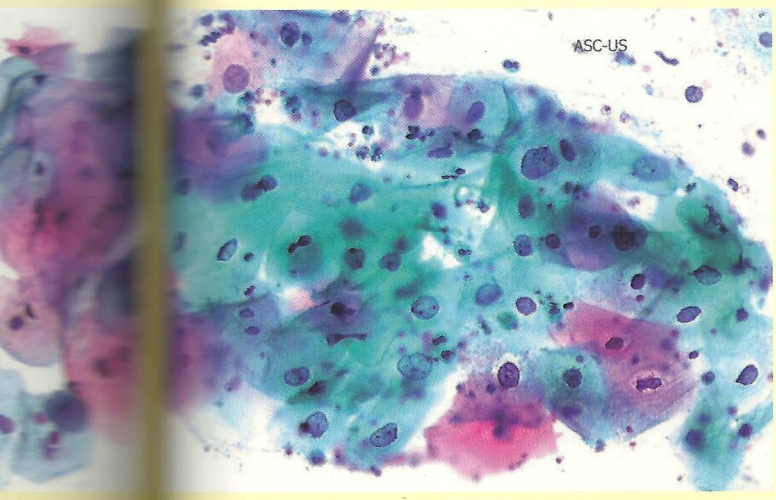


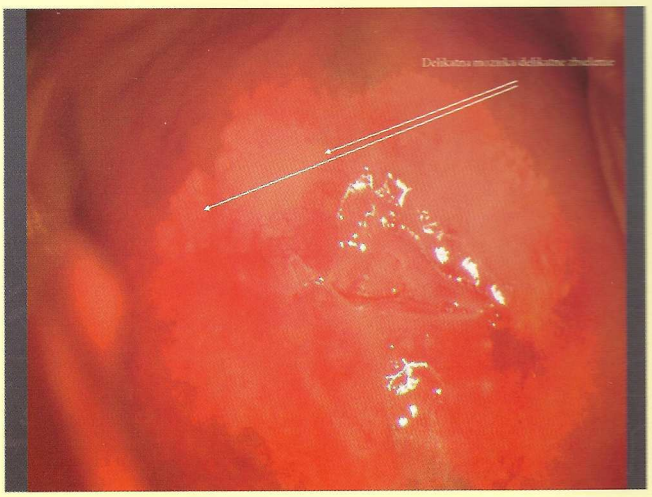
ASC-US



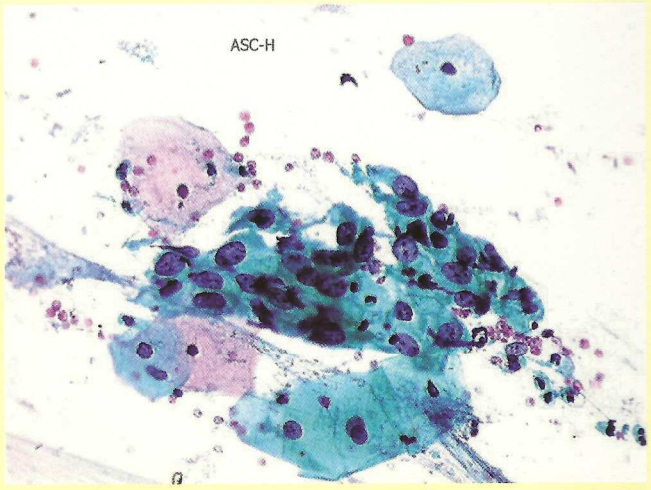
Delikatne zbielenie

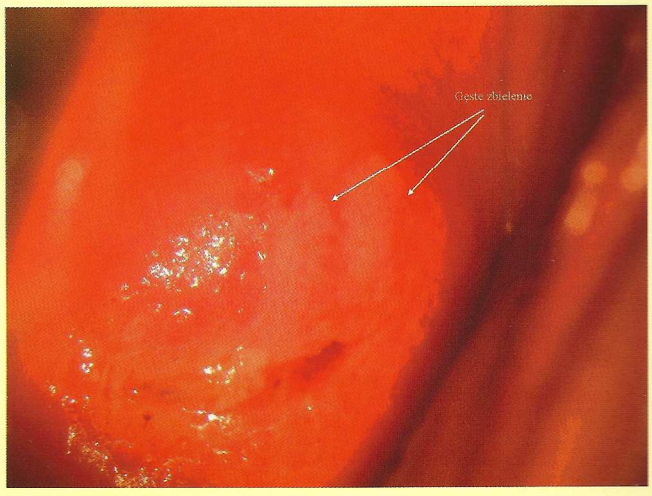


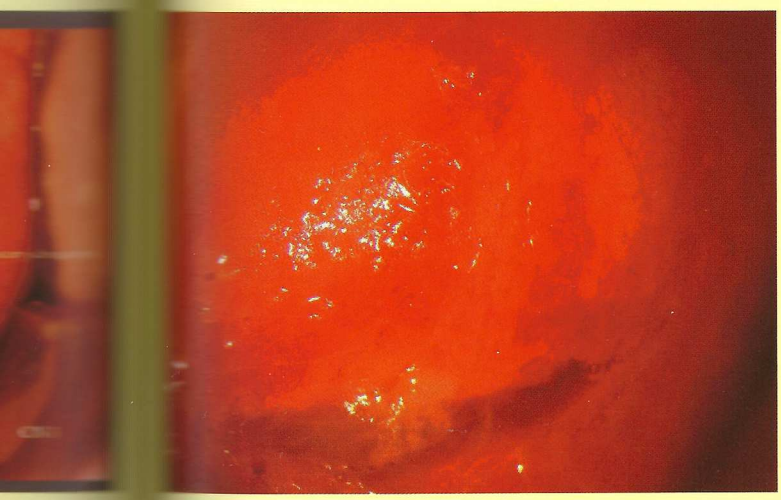

ASC-US

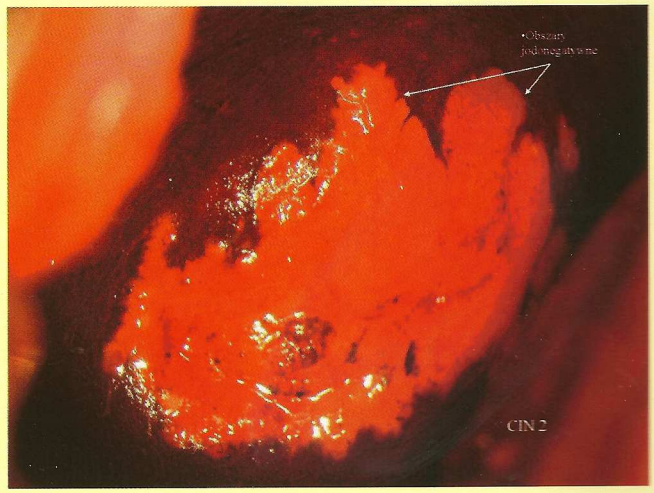

Delikatna mozaika delikatne zbielenie

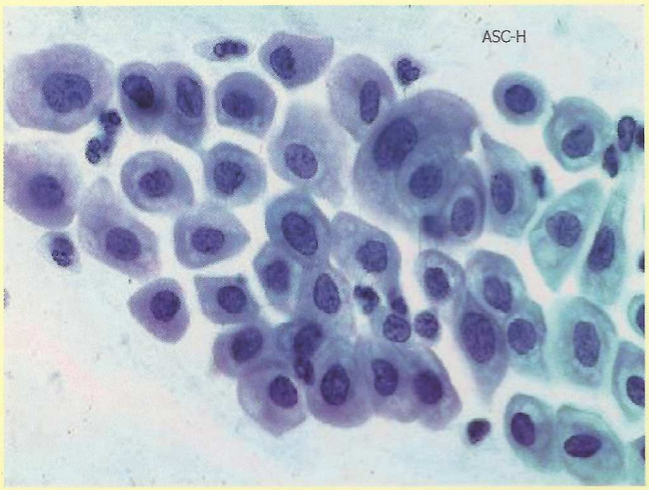
Obszary jodonegatywne

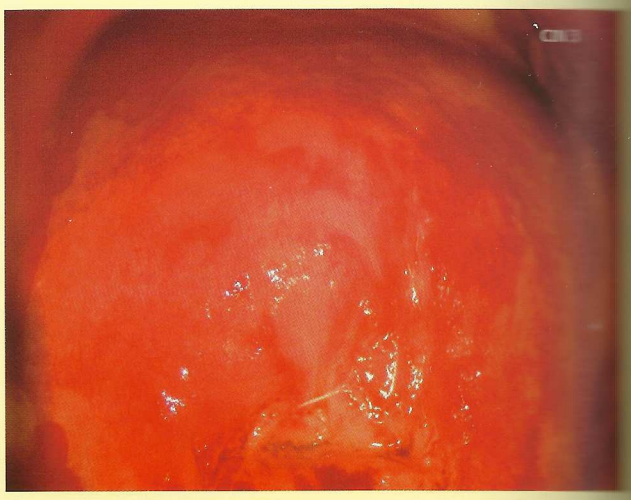

ASC-H

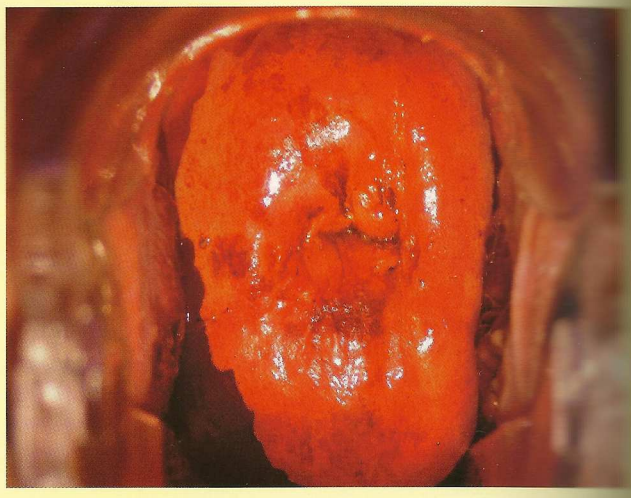

Gęste zbielenie




Obszary
jodonegatywne
CIN 2







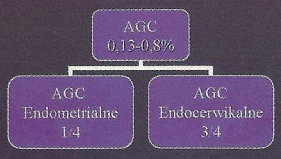
Atypowe komórki gruczołowe AGC

1. Atypowe
   - -Komórki endocerwikalne inaczej niesklasyfikowane (AGC-NOS)
   - -Komórki endometrialne inaczej niesklasyfikowane (AGC-NOS)
   - -Komórki gruczołowe inaczej niesklasyfikowane (AGC-NOS)

2. Atypowe :
   - -Komórki endocerwikalne prawdopodobnie nowotworowe (AGC-FN)
   - -Komórki gruczołowe prawdopodobnie nowotworowe (AGC-FN)

Atypical Glandular Cells

Zmiany cytologiczne z atypią jądrową, przekraczającą zmiany odczynowo-reparacyjne, jednak niewystarczające do rozpoznania adenocarcinoma



Atypowe komórki gruczołowe AGC – odsetek nieprawidłowości

Valdini AP J Am Board Fam Pract 2001;14:172-7
Ronnett BM Hum Pathol 1999;816-25
Jones BA Arch Pathol Lab Med 2000;665071

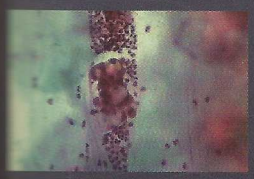
Atypowe komórki gruczołowe AGC – odsetek nieprawidłowości

9-38% CIN2+ lub AIS,

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

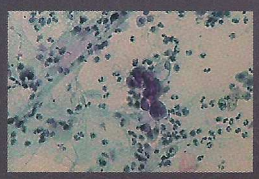
AGC - endocerwikalne

- grupy i pasma z widocznym [illegible] zachodzeniem 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, stosunek N/C jest zwiększony
- wyraźne granice komórkowe.

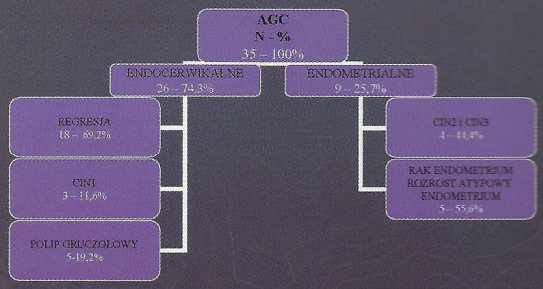


AGC – endometrialne

- 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



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

AGC standardy postępowania

Kolposkopia

AGC endocerwikalne	AGC endometrialne
Wyłyżeczkowanie kanału szyjki	Wyłyżeczkowanie kanału i jamy macicy

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

NIEDOPUSZCZALNE

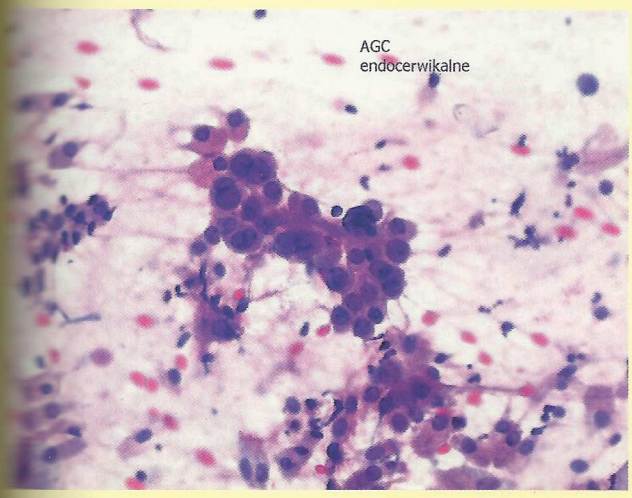
Atypowe komórki gruczłowe: rekomendacje postepowania PTG (rok 2009)

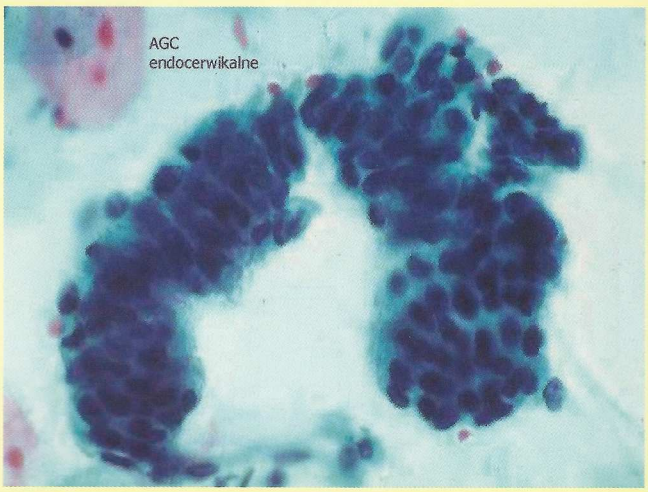
1. Kolposkopia z biopsją kanału szyjki i endometrium (zawsze, bez względu na wiek)

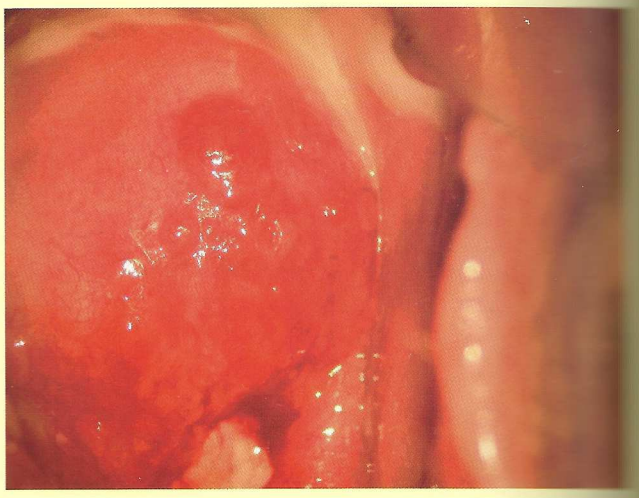
Jeśli kolposkopia i badanie histopatologiczne negatywne = test HPV a jeśli ujemny wynik testu kolejne badanie cytologiczne za 12 miesięcy.

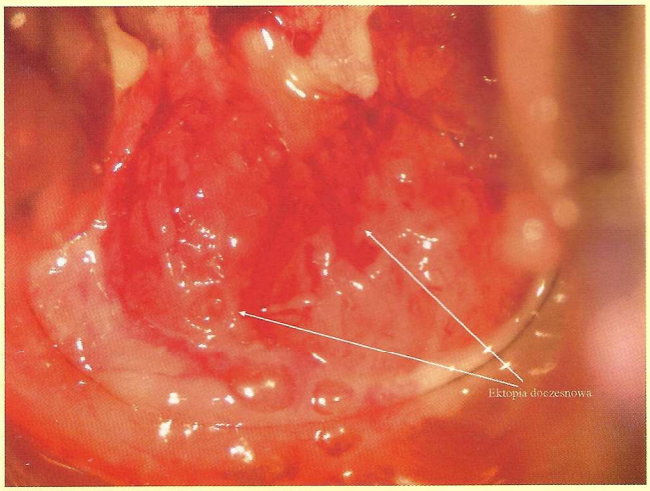
Jeśli oba wyniki ujemne powrót do rutynowego skriningu.

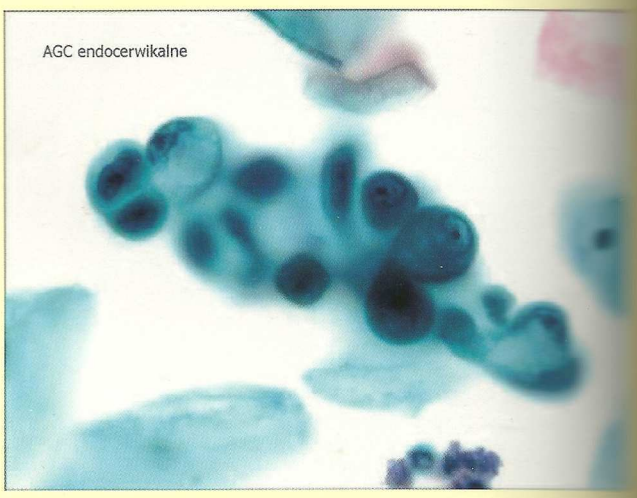
U kobiet z ujemnym wynikiem biopsji u których nie wykonano testu na HR HPV należy 4x wykonać badanie cytologiczne.

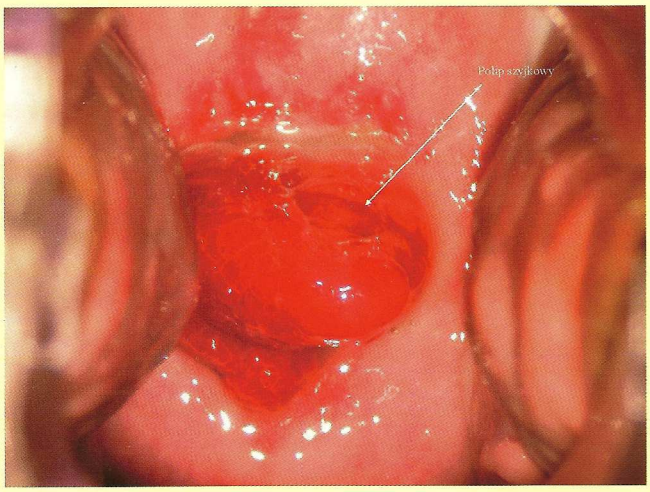


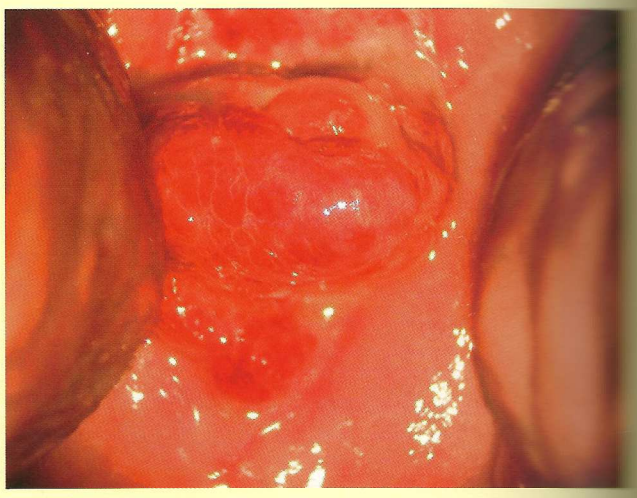


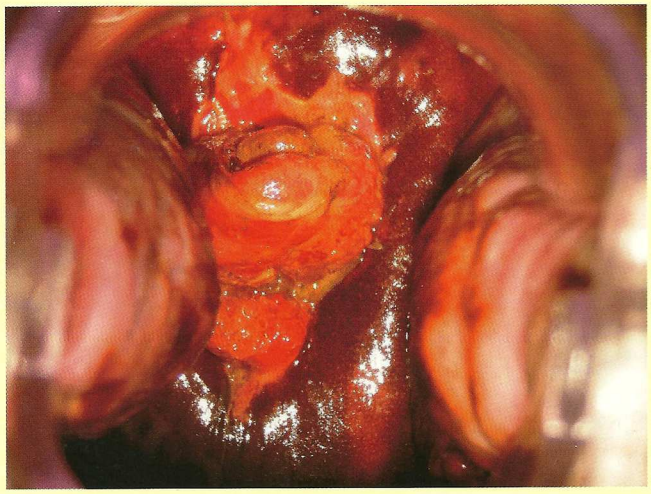












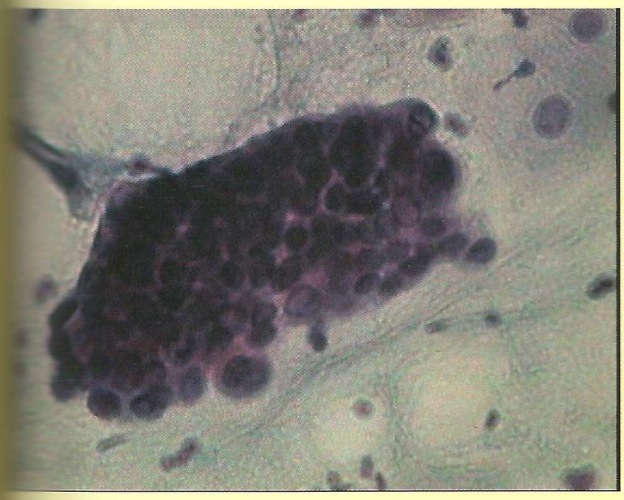
AGC podtyp endometrialny

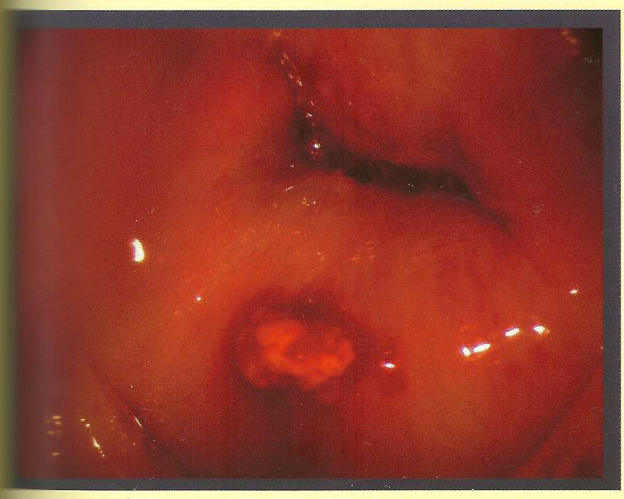
Ponad 1/3 wszystkich raków endometrium jest stwierdzana u kobiet u których w badaniu cytologicznym stwierdzono AGC

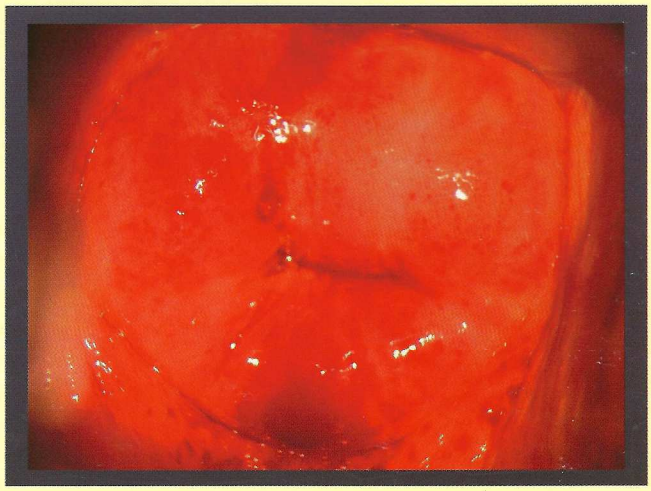
Odsetek ten wzrasta z wiekiem (3% u kobiet <49r.ż, 19% u kobiet >49 r.ż).

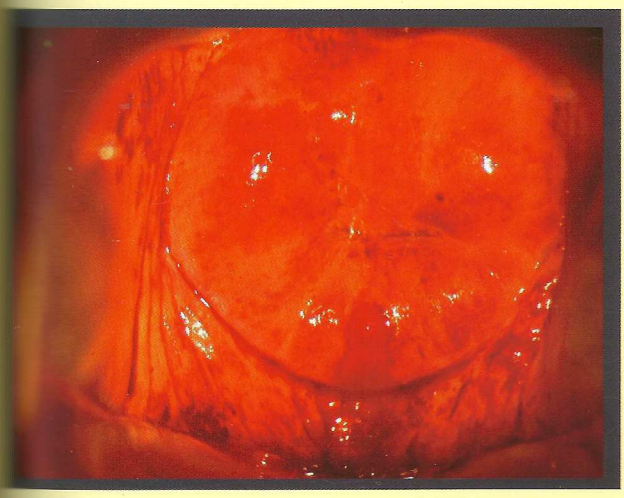
Eddy GL et al. Obstet Gynecol 1997;90:999-1003.

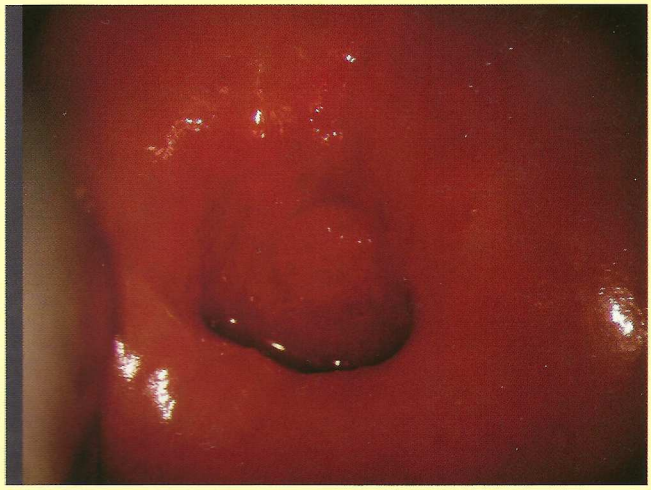
Eddy GL et al. Am J Obstet Gynecol 1997;177:1188-95

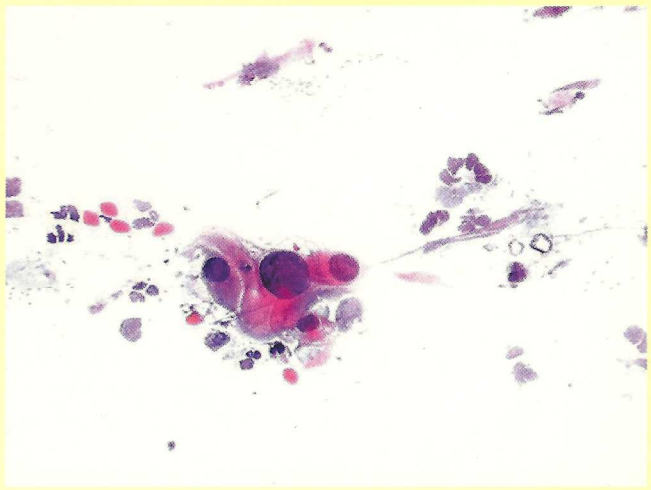


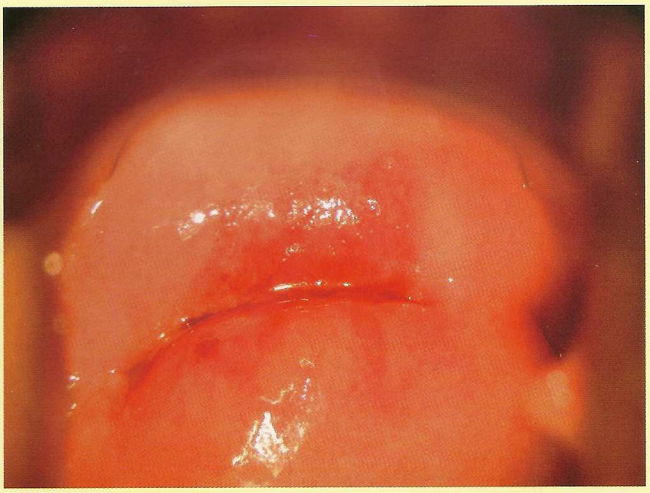


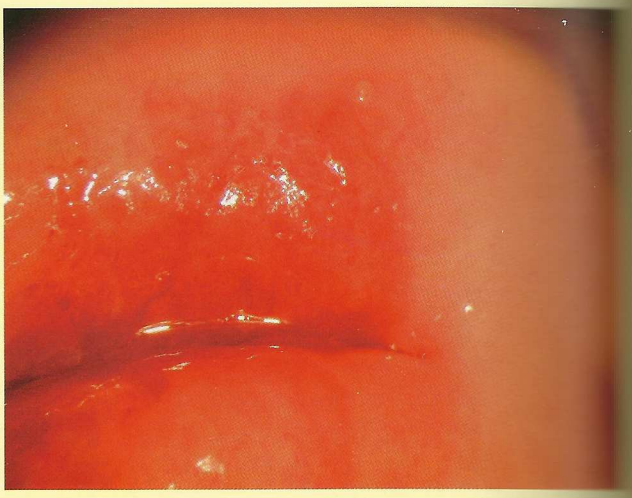


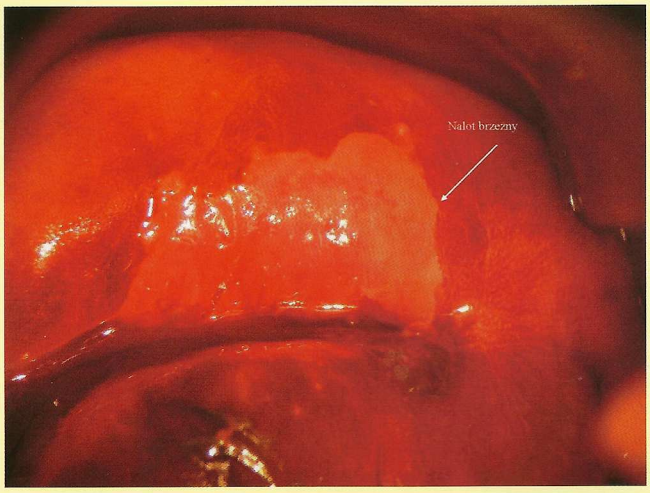


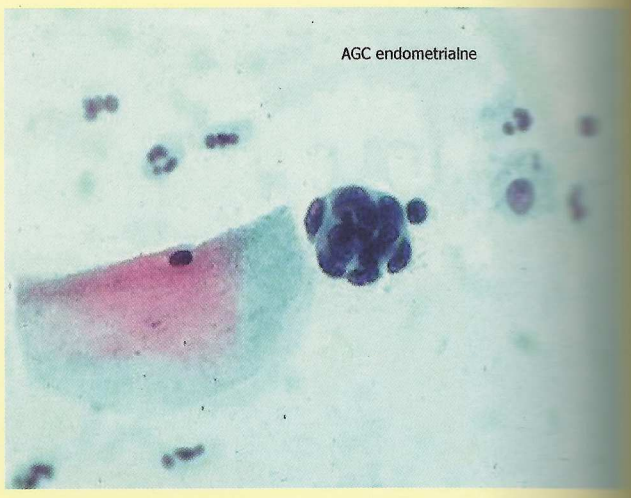


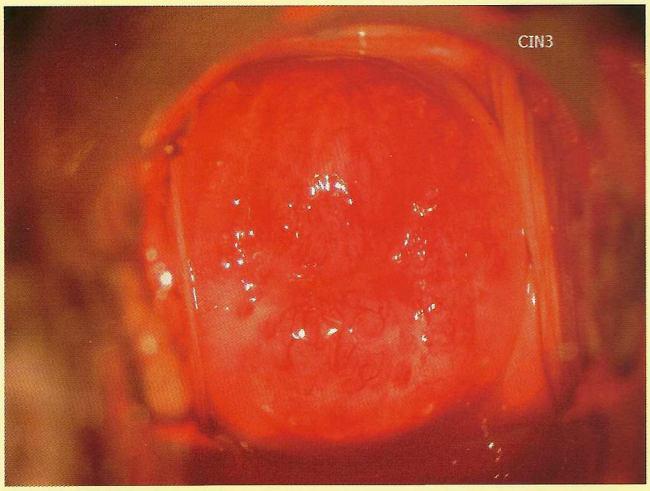




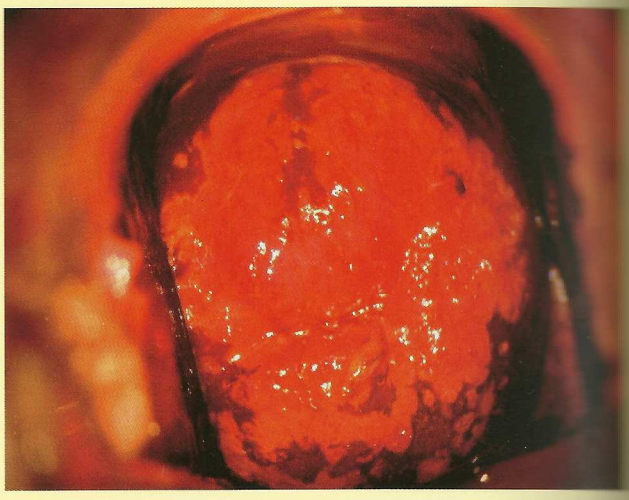



Nalot brzezny


AGC endometrialne


CIN3

CIN3



Wszystkie zdjęcia kolposkopowe pochodzą ze zbiorów dr Wojciecha Koławy.

CIN I RAK CZ. 2

W OBRAZACH KOLPOSKOPOWYCH

Wojciech Kotowa

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

Zmiany małego stopnia

- Płaskie zbielenie nabłonka po kwasie octowym
- Dyskretna mozaika
- Dyskretne punkcikowanie
- Obszary jodojasne

Zmiany dużego stopnia*

- Intensywne zbielenie nabłonka po kwasie octowym
- Gruba mozaika
- Grube punkcikowanie
- Obszary jodonegatywne
- Naczynia patologiczne

**ang. major change*

Kolposkopia w ujęciu klasyfikacji IFCPC

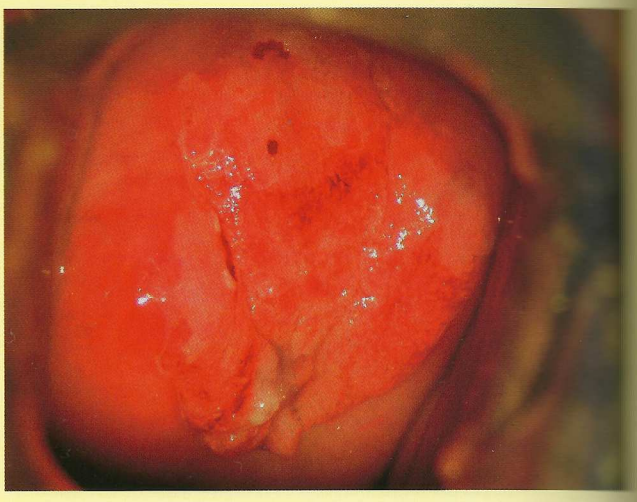
zobowiązana jest przewidywać (sugerować) najbardziej prawdopodobne rozpoznanie histologiczne*

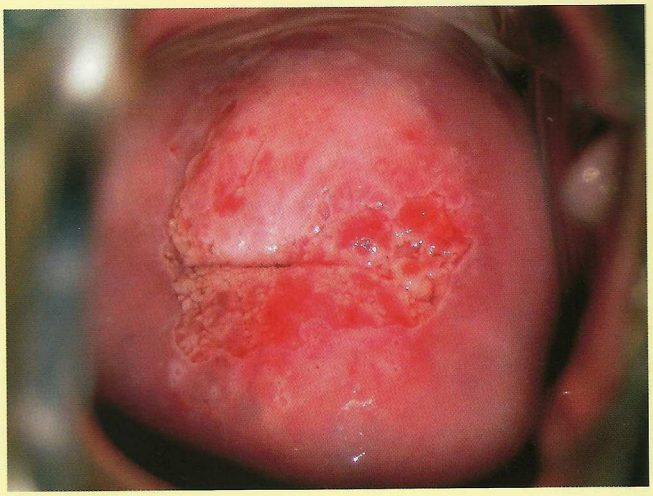
*S. Dexeus, P. Walker, 2004

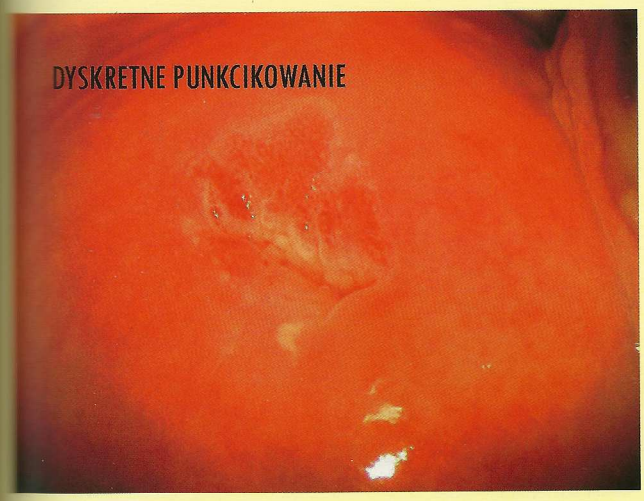
OBRAZY KOLPOSKOPOWE MAŁEGO STOPNIA

Obrazy kolposkopowe sugerujące zmiany o charakterze CIN1

- Niewielkie zbielenie 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, dyskretne punkcikowanie
- Obszary jodojasne



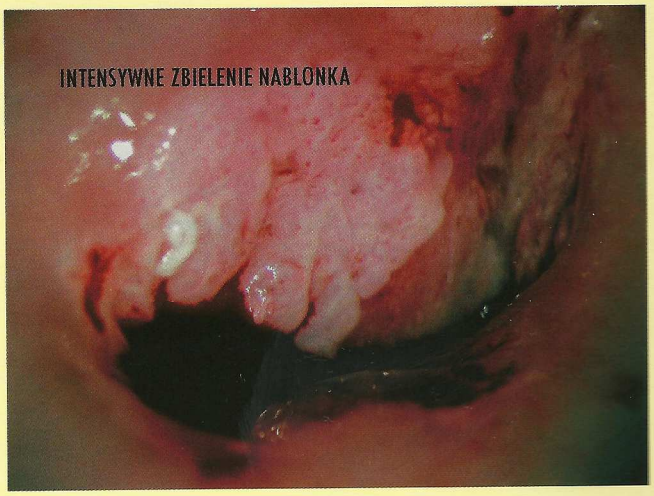


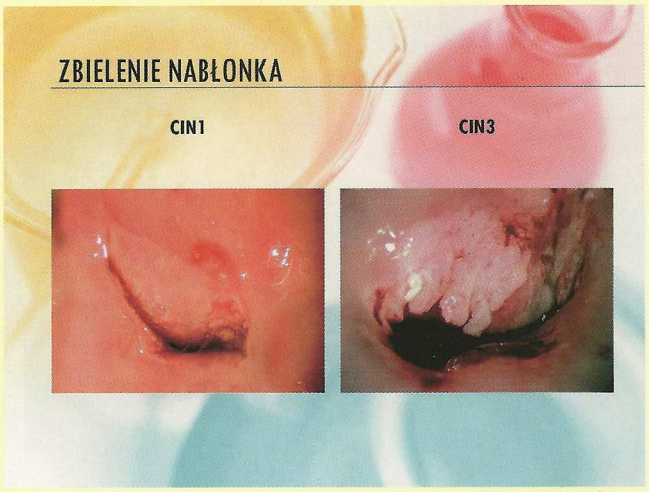


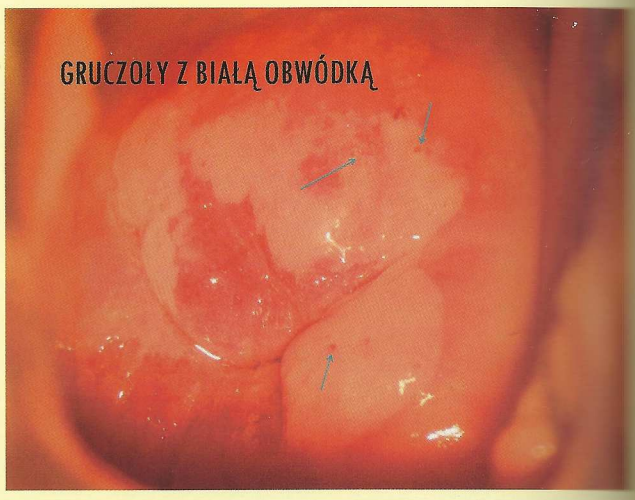
OBRAZY KOLPOSKOPOWE DUŻEGO STOPNIA

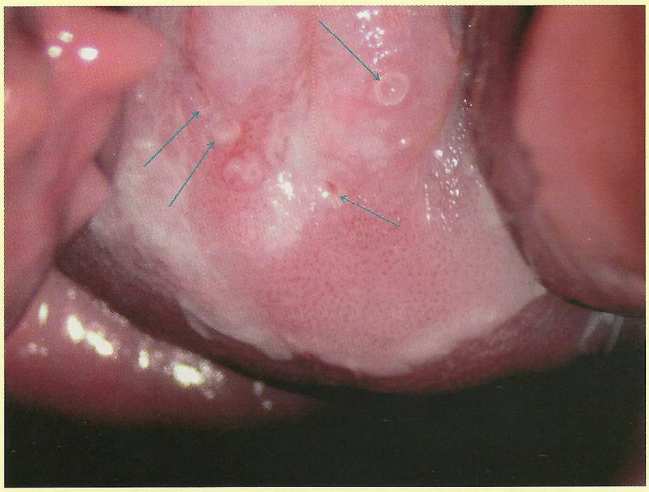
Obrazy kolposkopowe sugerujące zmiany o charakterze CIN2 lub CIN3

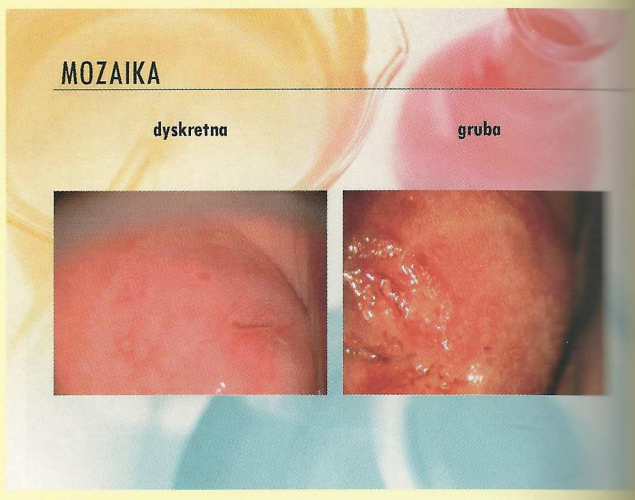
- Intensywne zbielenie nabłonka po próbie z kwasem octowym
  - Szybko się pojawia
  - Długo się utrzymuje
- Powierzchnia zmiany gładka; czasem szklista, całkowicie nieprzejrzysta
- Granice zewnętrzne zmiany ostre, często wyniosłe
- Granica wewnętrzna zwykle niezależna od granicy międzynabłonkowej, często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




ZBIELENIE NABŁONKA
CIN1
CIN3


GRUCZOŁY Z BIAŁĄ OBWÓDKĄ

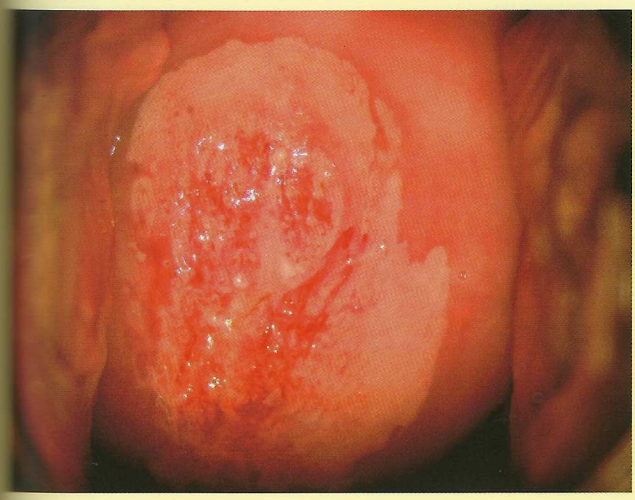


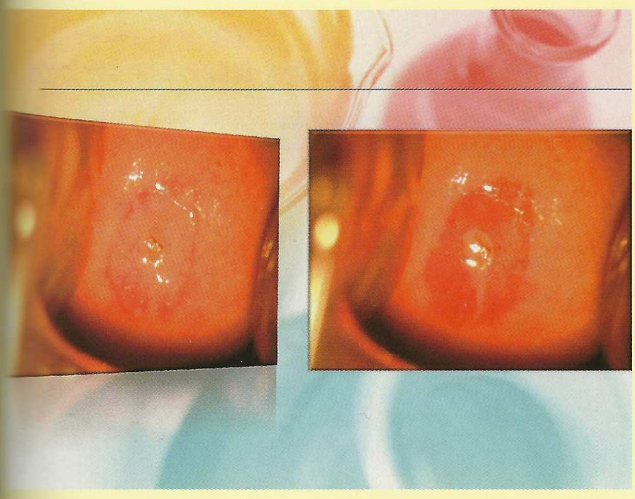

MOZAIKA
dyskretna
gruba

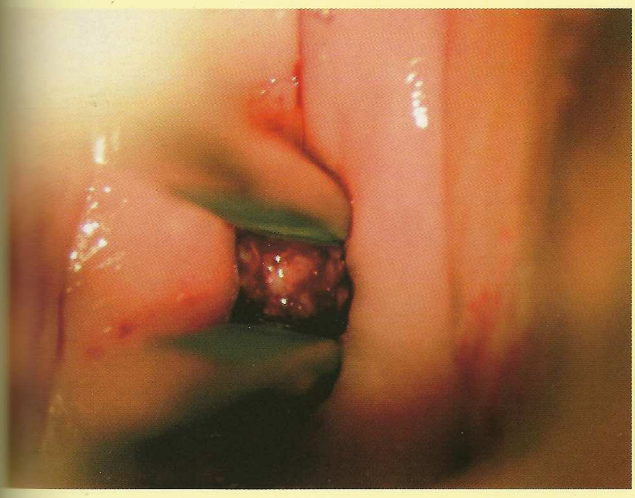
GRANICE ZBIELENIA

GRANICE WEWNĘTRZNE ZBIELENIA

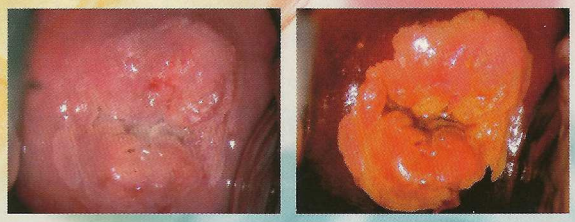
POWIERZCHNIA NABŁONKA







JODONEGATYWNOŚĆ



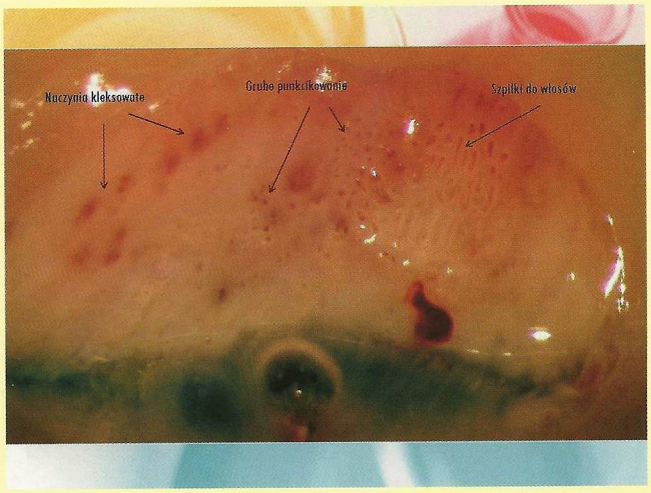
NACZYNIA PATOLOGICZNE

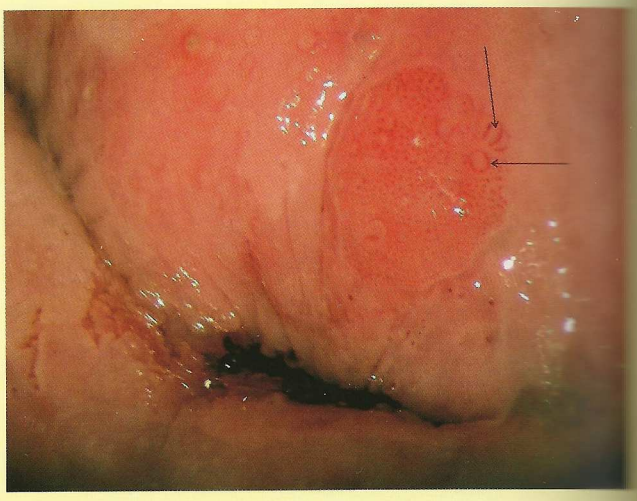
- W obrębie prawidłowego nabłonka płaskiego naczynia są niewidoczne, lub tworzą wielokrotnie rozgałęziające się formy.
- Inne kształty naczyń poza mozaiką i punkcikowaniem nazywane są naczyniami patologicznymi.
- Naczynia patologiczne są zwykle nieregularne, różnokształtne, nagle się zaczynają i kończą.

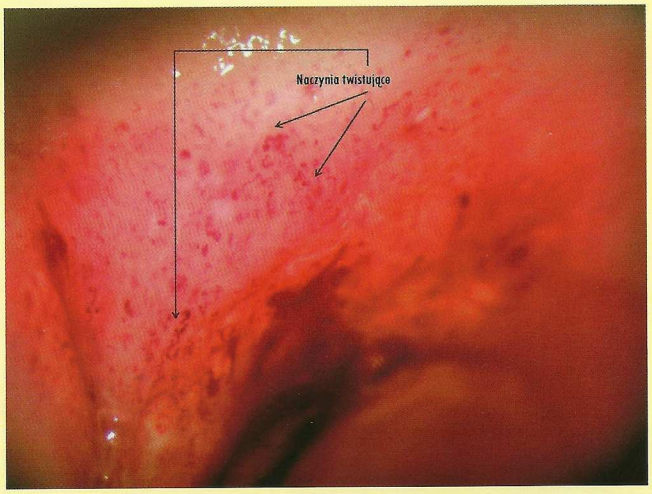
NACZYNIA PATOLOGICZNE CD.

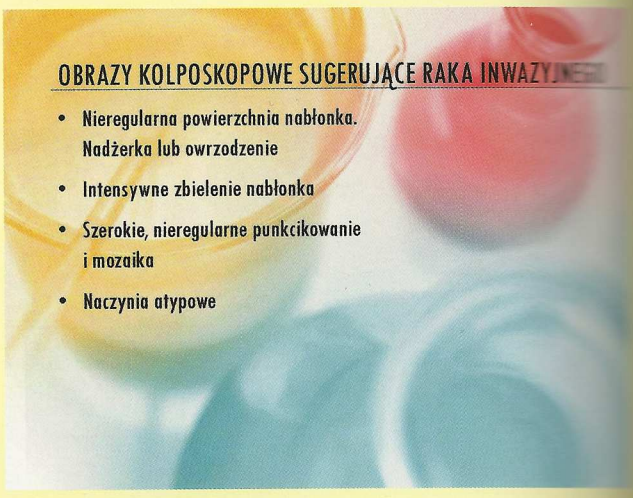
- W nomenklaturze polskiej wyróżnia się 2 grupy naczyń patologicznych*
  - I stopnia: stanowią szczyt możliwości adaptacyjnych końcowego łożyska naczyniowego w trakcie postępującego procesu karcinogenezy
    - twistujące, kleksowate, szpilki do włosów
  - II stopnia: są to naczynia nowo utworzone w wyniku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

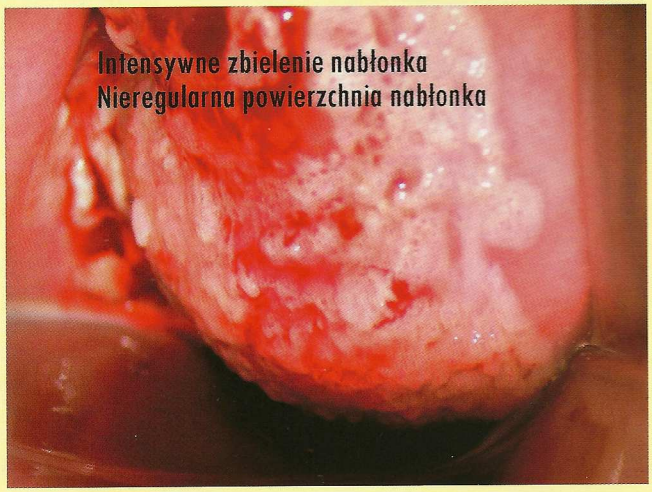
*Madej, Kolposkopia 1982


Naczynia kleksowate
Grube punktikowanie
Szpilki do włosów

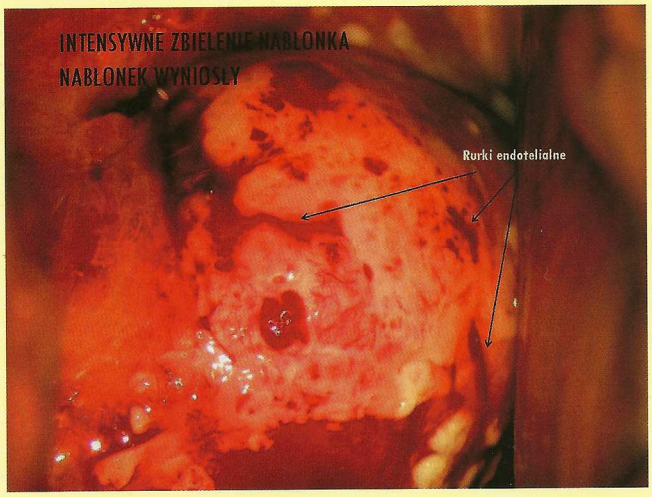


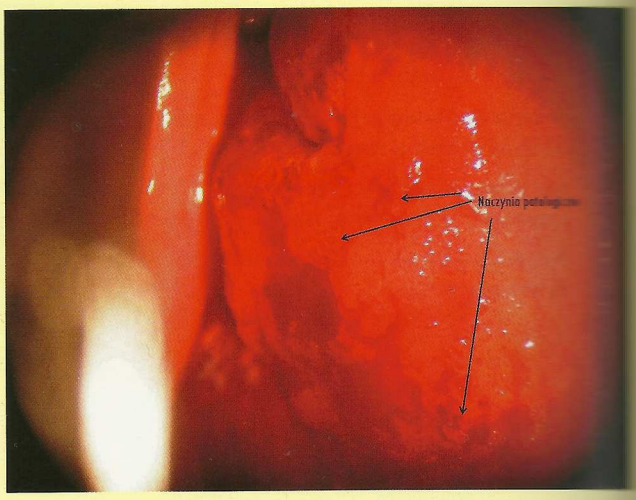

Naczynia twistujące

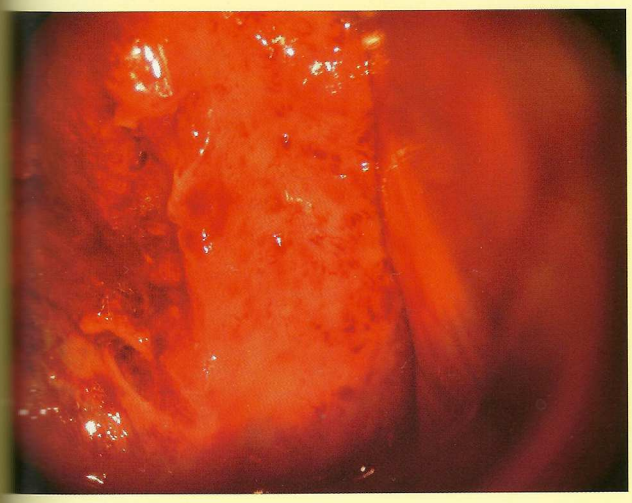

OBRAZY KOLPOSKOPOWE SUGERUJĄCE RAKA INWAZYJNEGO
• Nieregularna powierzchnia nabłonka. Nadżerka lub owrzodzenie
• Intensywne zbielenie nabłonka
• Szerokie, nieregularne punkcikowanie i mozaika
• Naczynia atypowe

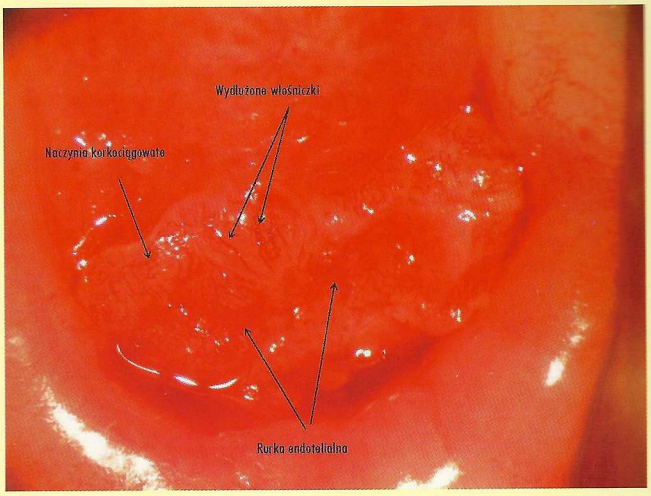

Intensywne zbielenie nabłonka
Nieregularna powierzchnia nabłonka

NADŻERKA


INTENSYWNE ZBIELENIE NABŁONKA
NABŁONEK WYNIOSŁY
Rurki endotelialne


Naczynia patologiczne




Wydłużone włośniczki
Naczynia korkociągowate
Rurka endotelialna

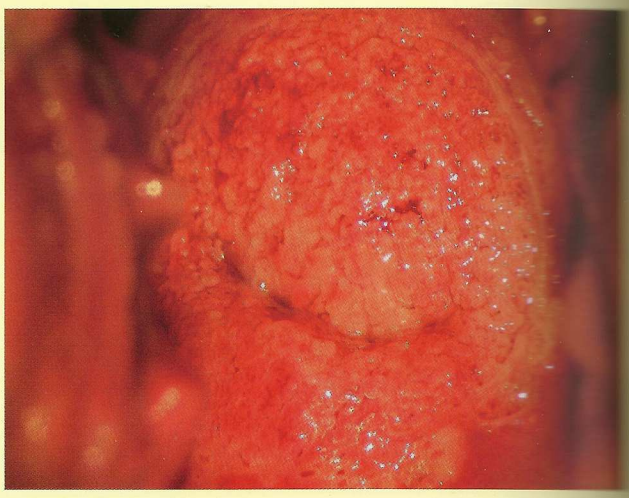
Rak szyjki macicy i zmiany przednowotworowe u kobiet ciężarnych

Dr Wojciech Kolawa

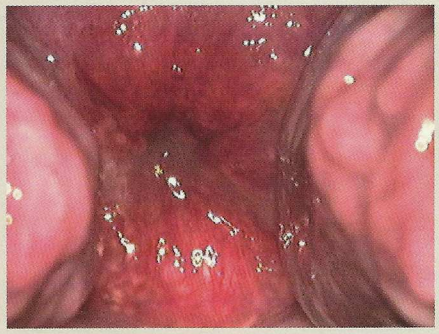
Fizjologiczne zmiany szyjki macicy w ciąży

- Wzrost unaczynienia
- Przerost błony śluzowej i proliferacja nabłonka gruczołowego
- Nasilona metaplazja 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

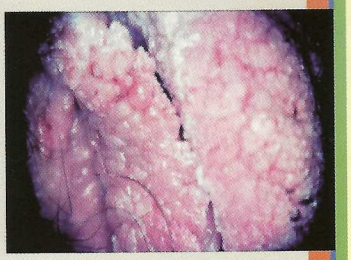


Ziejące ujście



Zmiany łagodne u ciężarnych

Kłykciny kończyste



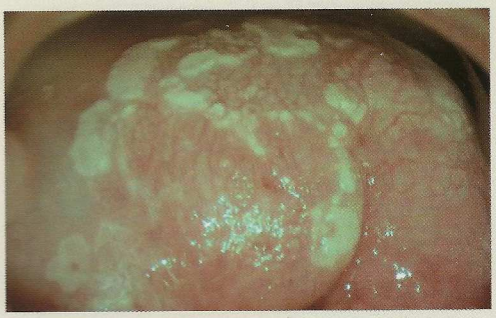
Wzrost brodawczakowaty

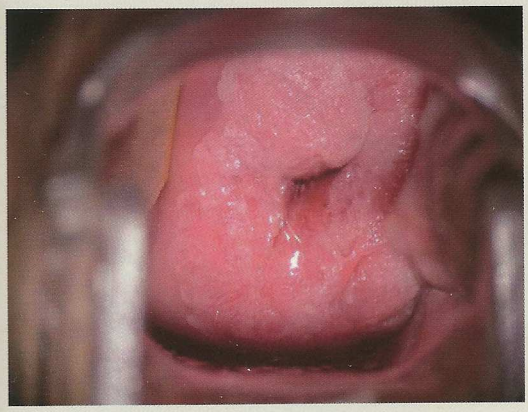
Zdjęcie dzięki uprzejmości prof. J. Madeja

Brodawczak

Brodawczak

Leukoplakia

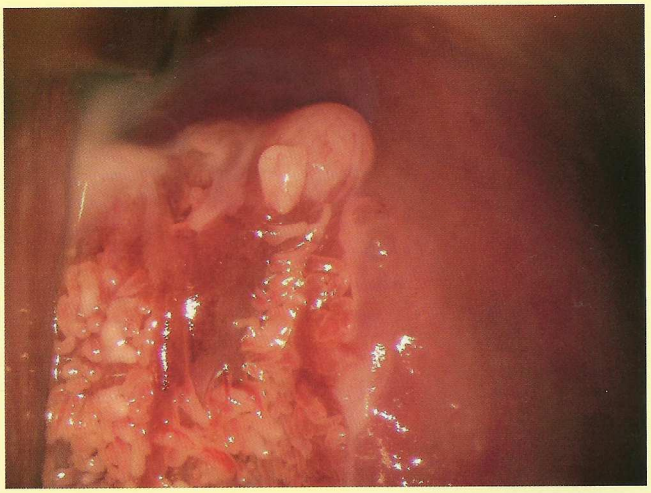


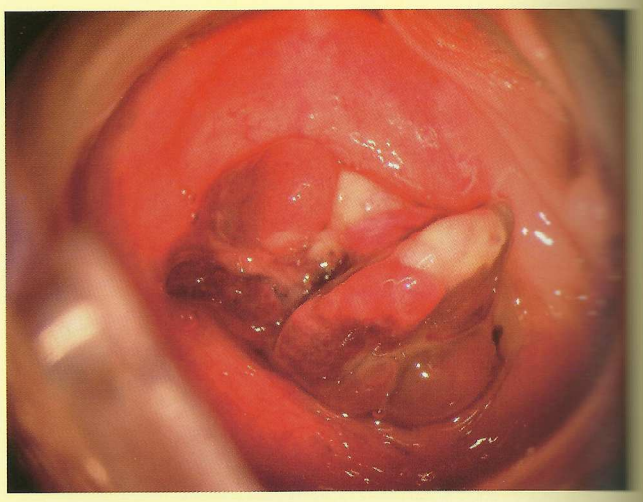


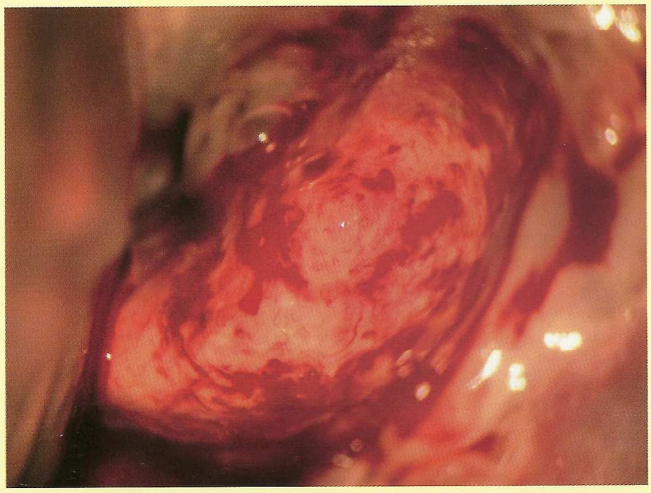
Występowanie ektopii doczesnowej szyjki macicy u kobiet z wczesną ciążą (5-16tyg)

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

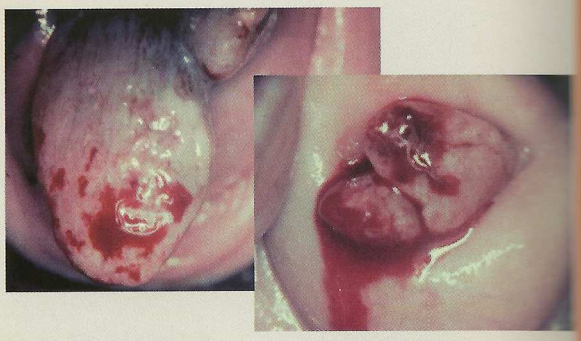
*jeden przypadek równoczesnej ciąży jajowodowej i wewnątrzmacicznej



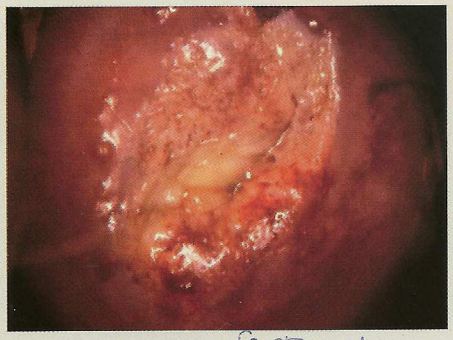




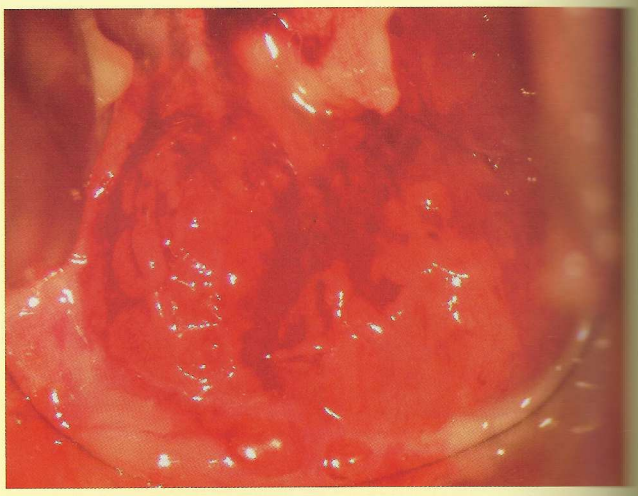
Polip doczesnowy z widocznym krwawieniem



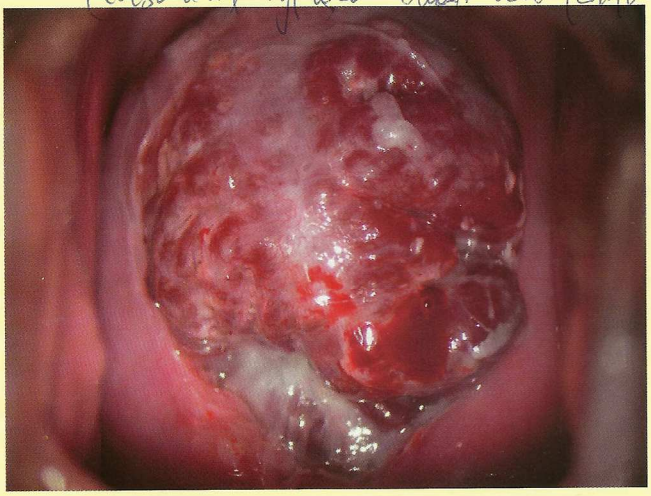
Ektopia doczesnowa mieszana
(wrzodziejąca i guzkowa)



Zdjęcie dzięki uprzejmości prof. J. Madeja



(tkliwiczak) hyperplazia – charakterystyczny



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

Cechy różnicujące obraz kolposkopowy ektopii doczesnowej od raka

Ektopia doczesnowa	CIN i rak
LOKALIZACJA	
typowy nabłonek płaski lub gruczołowy	głównie w obrębie strefy regeneracji
WZROST	
wieloogniskowy	jednoogniskowy
RYSUNEK NACZYNIOWY	

w ektopii doczesnowej:

- mniejszy kaliber naczyń
- mniejsze przestrzenie międzynaczyniowe
- naczynia nie znikają po próbie z kwasem octowym

CIN i rak szyjki macicy u ciężarnych

Kobiety w ciąży obowiązuje 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 niecięzarnych

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)*
- Konizacja jedynie w przypadku podejrzenia inwazji w biopsji

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

*Fernando Guijon, 2004

LEEP - lepiej przenosi max ustaw fal (120 i 12)? jednym ruchem

wycinek podejrzanym tam gdzie jest mocny nie podejrzany?

CIĘCIE CESARSKIE
w przypadkach CIN
jedynie ze wskazań położniczych*

*De Palo, 1994

CIN - nie jest wskazaniem do CC tylko leczymy inwazyjne

Obrazy kolposkopowe

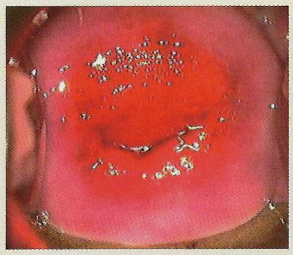
LSIL/CIN1

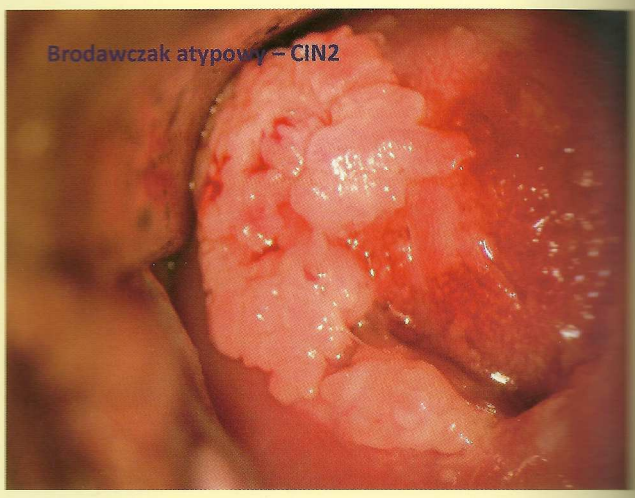
16 tygodni ciąży

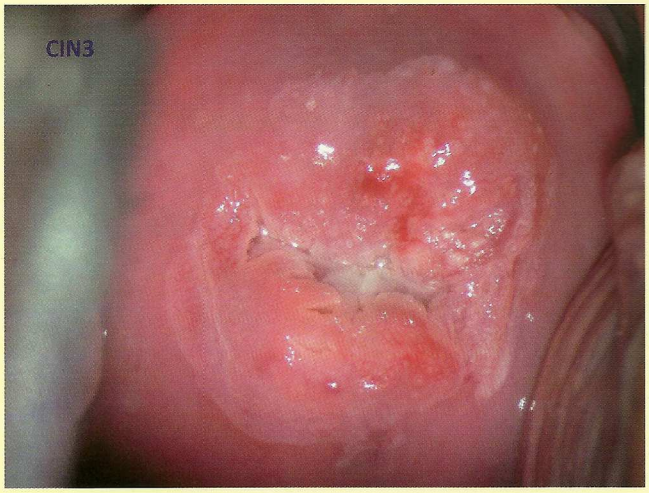
Po połogu

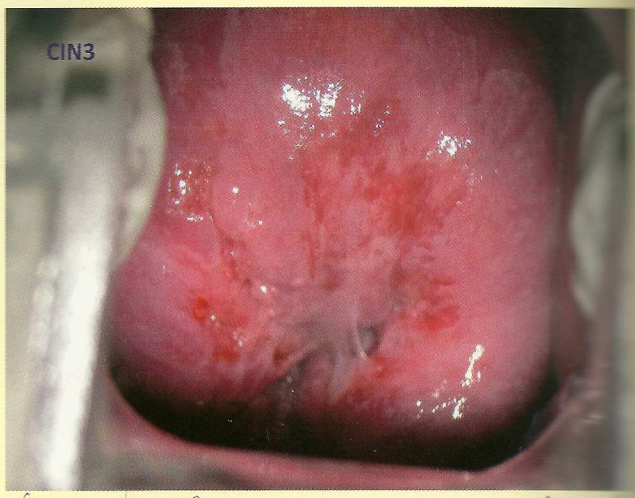
Ciąża 22 tygodnie – CIN2

Ta sama pacjentka po zakończonym połogu
całkowita remisja

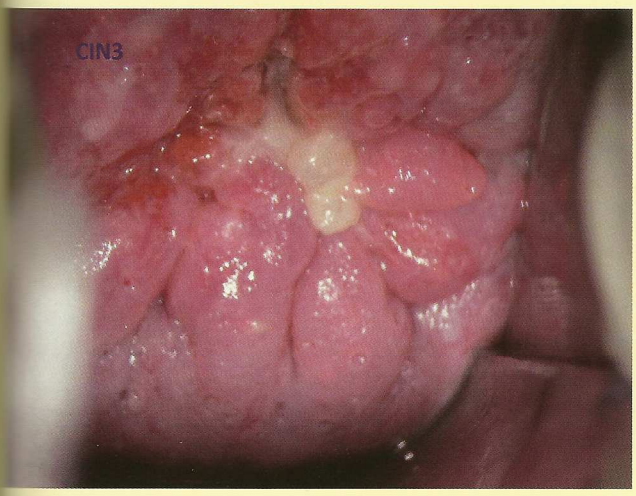


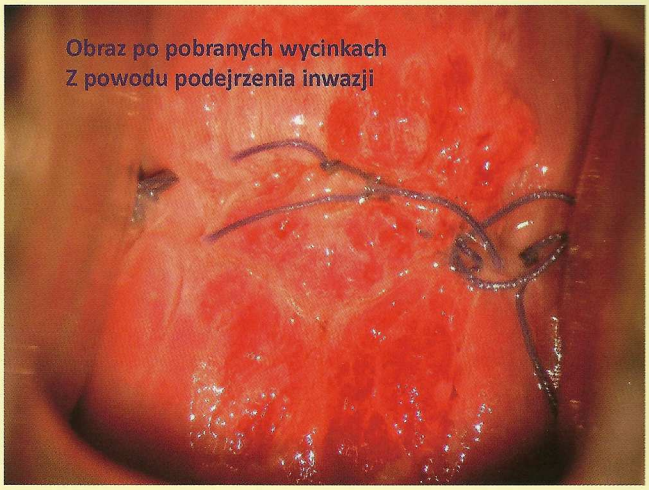


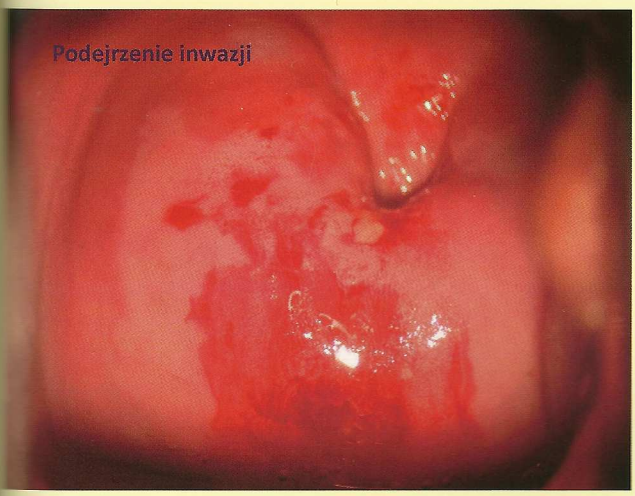


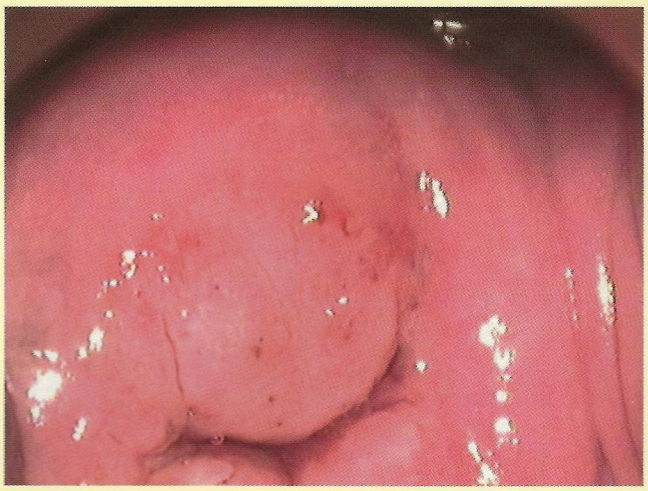


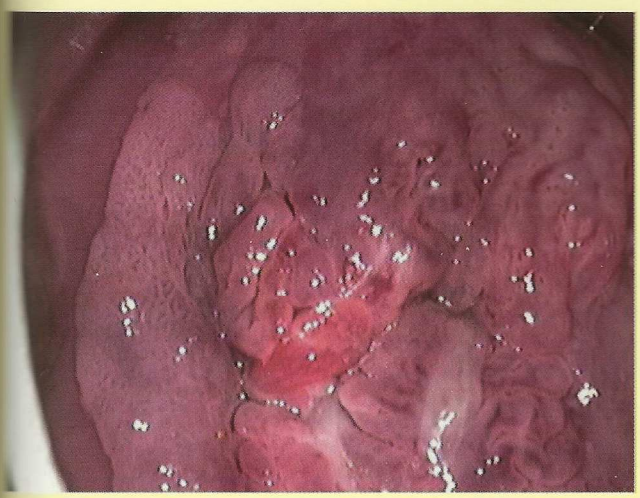
konizacja nie zalecana wyjątkowo traktowanie kolposkopowe w ciąży — konizacja tylko gdy jest wskazanie

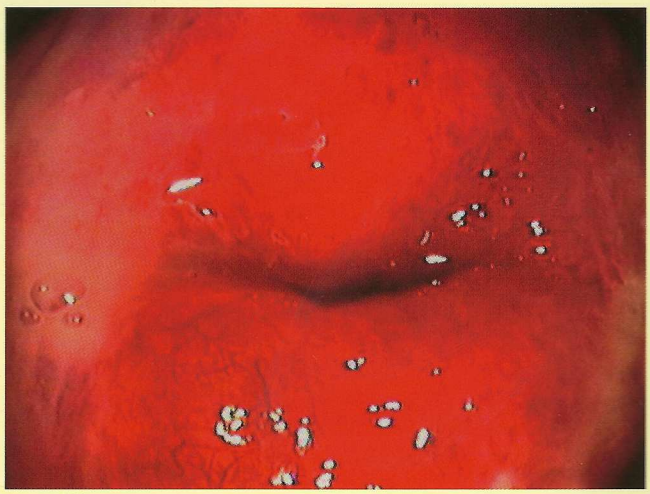




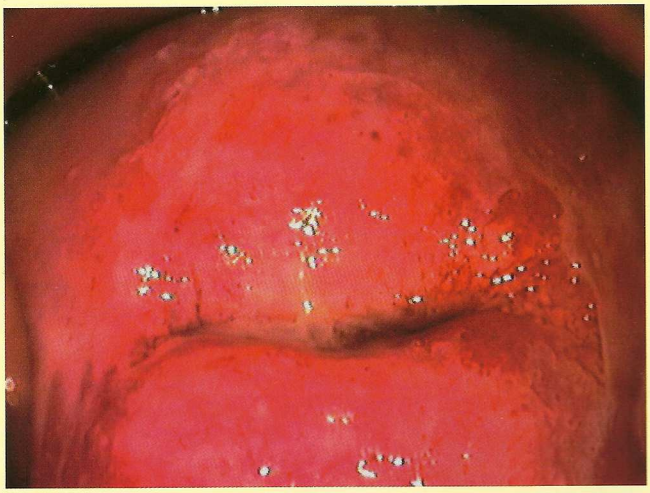


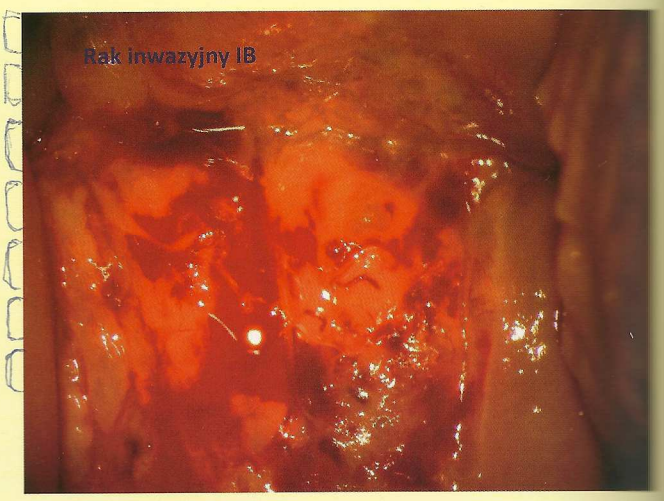






IA1 – hodarp cyclem reformuk





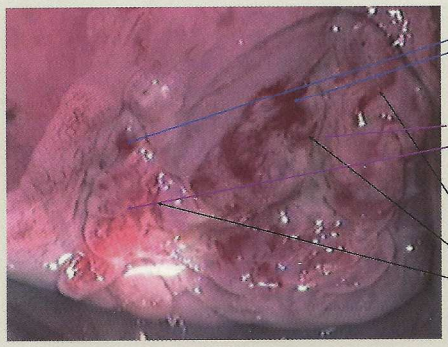
Postępowanie w przypadku zmian nieinwazyjnych najczęściej polega na odroczeniu leczenia do okresu poporodowego

Warunkiem postępowania wyczekującego jest prawidłowe i pewne rozpoznanie

Wymagane jest również odpowiednie monitorowanie procesu karcinogenezy w czasie trwania ciąży

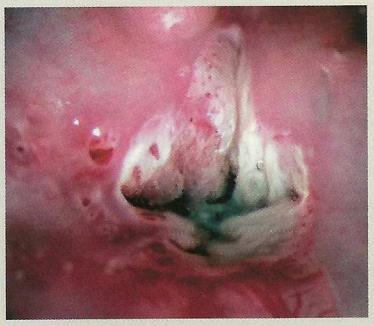
Jakie są kolposkopowe cechy raka wczesnoinwazyjnego?

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

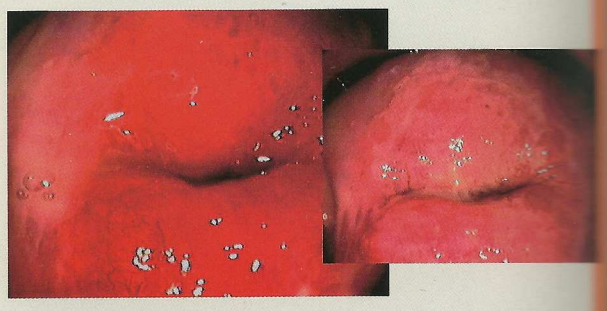


Ca IA w ciąży

Ca IA w ciąży

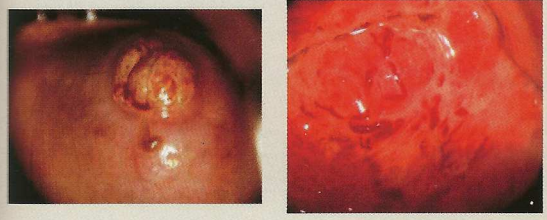


Ca IA w ciąży

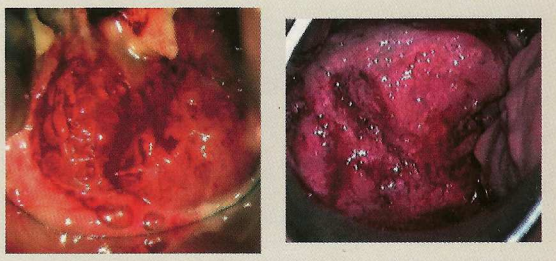


Różnicowanie zmian rakopodobnych i raka szyjki macicy

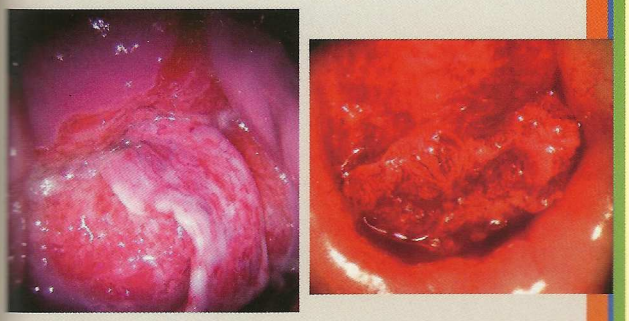
Lokalizacja zmian



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 zróżnicowanie 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

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**

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

Hopman EH, Kenemans JP, Helmerhorst TJ. Positive predictive rate of colposcopic examination of the cervix uteri: an overview of literature. Obstet Gynecol Surv 1998; 53(2):97-106.
Benedet JL, Anderson GH, Boyes DA. Colposcopic accuracy in the diagnosis of microinvasive and occult invasive carcinoma of the cervix. Obstet Gynecol 1985; 65(4):557-662.
Liu WM, Chao KC, Wang KL, Ng HT. Colposcopic assessment in microinvasive carcinoma of the cervix. Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei) 1989; 43(3):171-176.

- Najczęściej w tych przypadkach występowały:

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

Shehan M, Soutter WP, Lim K, Krausz T, Pryse-Davies J. Reliability of colposcopy and directed punch biopsy. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97(9):811-816.
Buxton EJ, Luesley DM, Shafi MI, Rollason M. Colposcopically directed punch biopsy: a potentially misleading investigation. Br J Obstet Gynaecol 1991; 98(12):1273-1276.
Ang MS, Kaufman RH, Adam E, Riddle G, Irwin JF, Reeves KO et al. colposcopically directed biopsy and loop excision of the transformation zone. Comparison of histologic findings. J Reprod Med 1995; 40(3):167-170.

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

Podstawy rozpoznania kolposkopowego

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

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

- Kolposkopia satysfakcjonująca

CIN 14 %

w przypadki 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%.

- Niedoszacowanie 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 CSPGuidelines for Practice. Diagnostic Standards in Colposcopy. April 2003)

Podstawy rozpoznania kolposkopowego

- Zmiany małego stopnia
  obszary zbielenia 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 występowania w obrębie zbielenia oddzielone od siebie pola o zmiennych odcieniach(granice wewnętrzne)

Podstawy rozpoznania kolposkopowego

- **Występowanie nieprawidłowych naczyń : punkcikowanie i mozaika ma znaczenie jeżeli obecne są one tylko w obrębie obszarów zbielenia**
- **Zwykłe punkcikowanie i zwykła mozaika w obrębie obszaru zbielenia 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 wymaga różnicowanie zmiany małego stopnia , niedojrzałej strefy regeneracji i zmian zapalnych**

Podstawy rozpoznania kolposkopowego

Table 7.2: Modified Reid colposcopic index

Feature	0 points	1 point	2 points
Colour of acetowhite (AW) area	Low-intensity acetowhitening; snow-white, shiny AW; indistinct AW; transparent AW; AW beyond the transformation zone	Grey-white AW with shiny surface	Dull, oyster-white; Grey
AW lesion margin and surface configuration	Feathered margins; angular, jagged lesions; flat lesions with indistinct margins; microcondylomatous or micropapillary surface	Regular lesions with smooth, straight outlines	Rolled, peeling edges; internal demarcations (a central area of high-grade change and peripheral area of low-grade change)
Vessels	Fine uniform vessels; poorly formed patterns of fine punctuations and/or fine mosaic; vessels beyond the margin of transformation zone; fine vessels within microcondylomatous or micropapillary lesions	Absent vessels	Well defined coarse punctation or coarse mosaic
Iodine staining	Positive iodine uptake giving mahogany brown colour; 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 8 points = Likely to be CIN 2 - 3 lesions.

Podstawy rozpoznania kolposkopowego

Table 7.3: Grading abnormal colposcopic findings using two categories

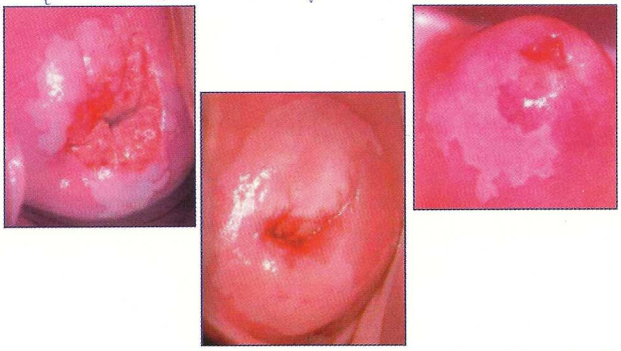
Grade	Findings
1. Insignificant	The acetowhite epithelium is usually shiny or semitransparent. The borders are not sharp, with or without fine-calibre vessels (fine punctation and/or fine mosaic), which have ill-defined patterns and short intercapillary distances. There is an absence of atypical vessels.
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

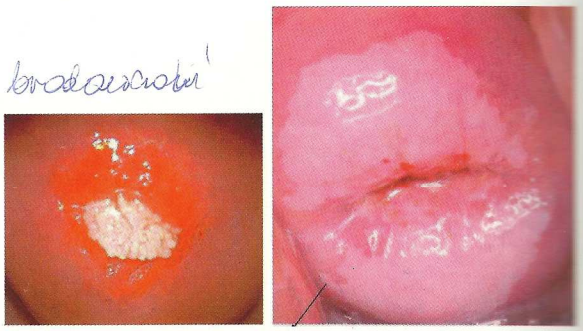
Podstawy rozpoznania kolposkopowego

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

CIN-1

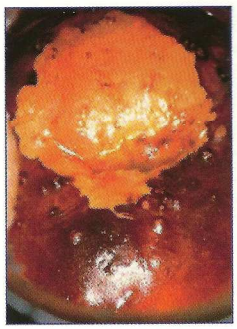


CIN-1+HPV



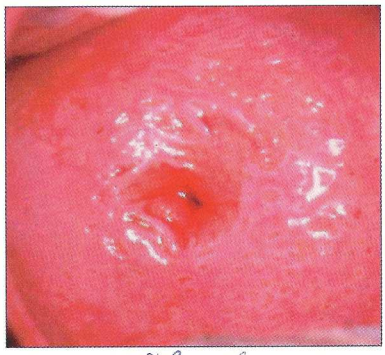
CIN-3

CIN-3



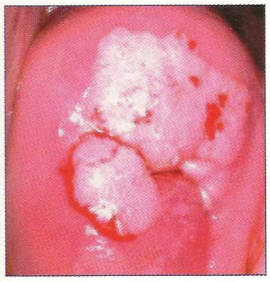
CIN-3

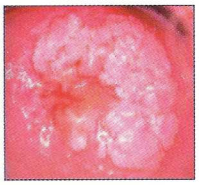
Niedojrzała metaplazja

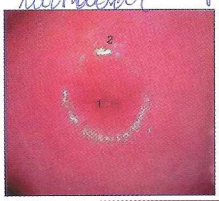


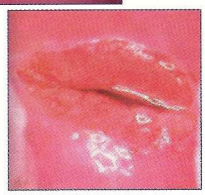
granice niewyraźne

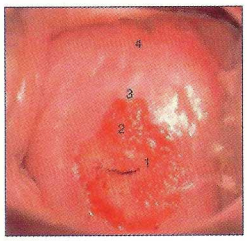
Condylomata accuminata









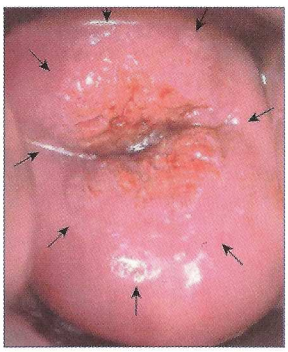


Ca colli uteri

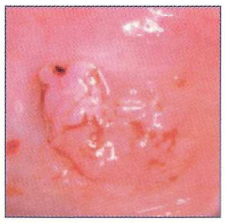
Ca colli uteri

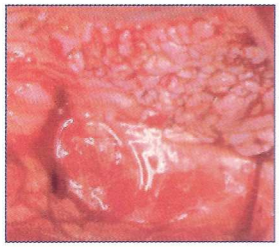
Prawidł. granice międzynabł.

Strefa przekształcenia



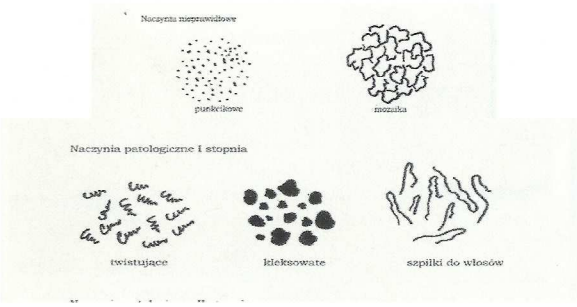
Ca colli uteri

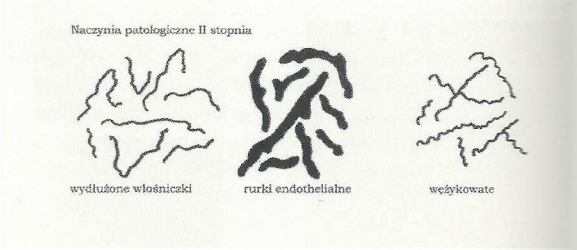




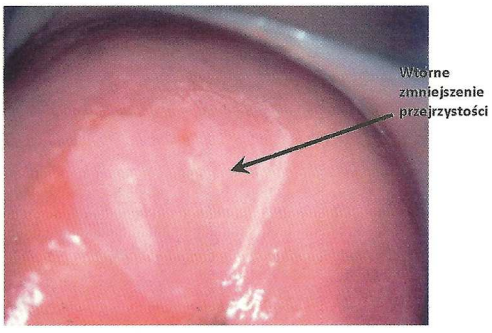
M-2 – ogniska dysplazji

Naczynia



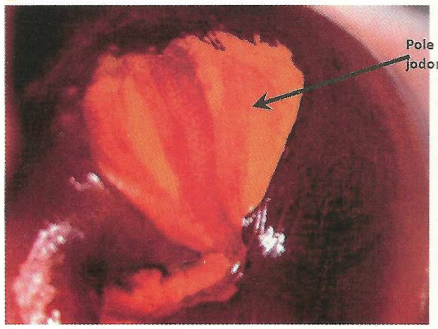


próba octowa

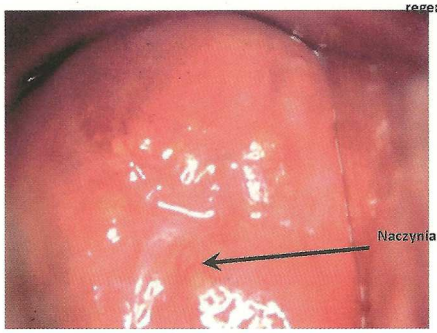


próba jodowa

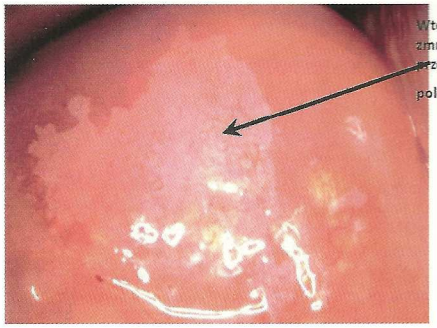
Infekcja HPV – CIN 1



NaCl

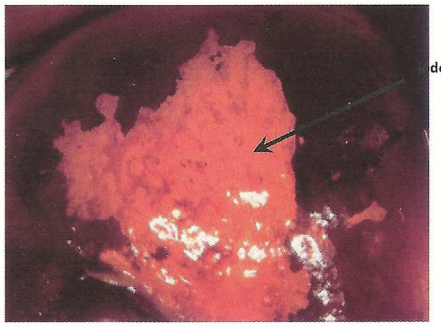


próba octowa



próba z płynem Lugola

CIN 2



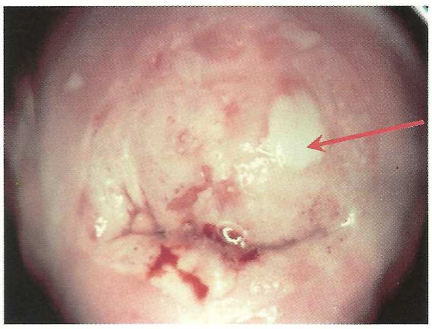
próba octowa

CIN 3

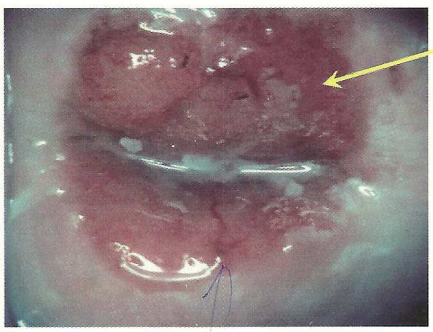
próba octowa

CIN 3

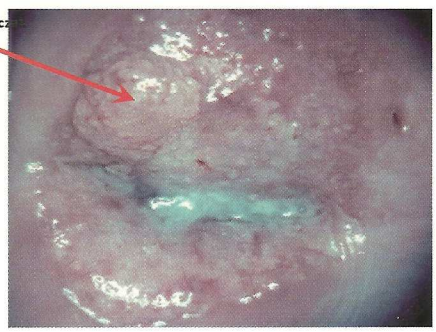
próba octowa



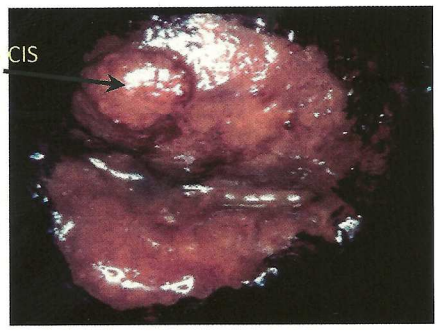
NaCl



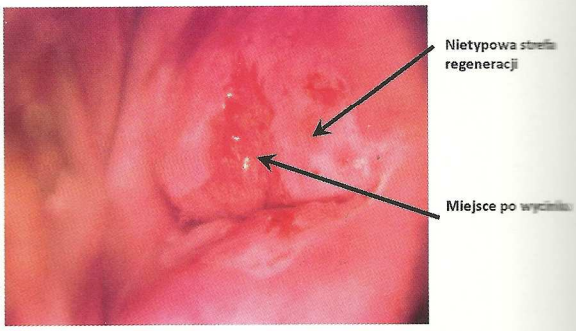
próba octowa



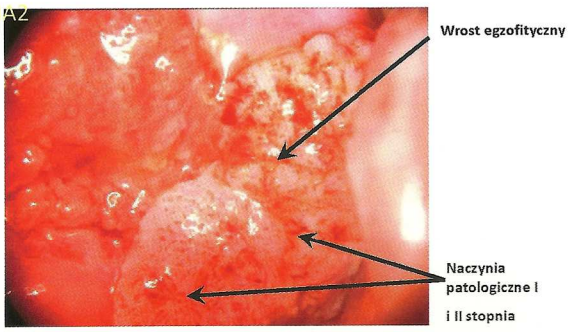
próba jodowa



próba octowa

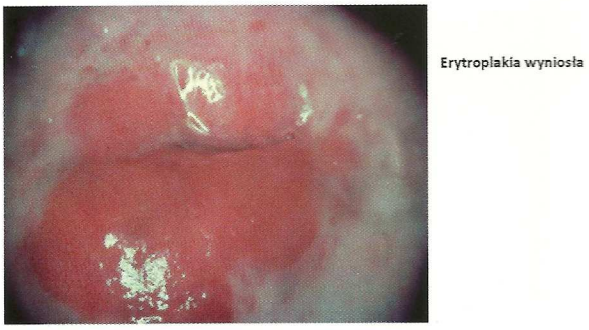


próba octowa

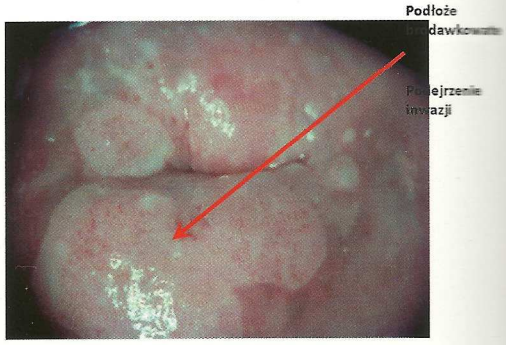


NaCl

NaCl



próba octowa



Rola kolposkopii w kwalifikacji przedterapeutycznej

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

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.

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.

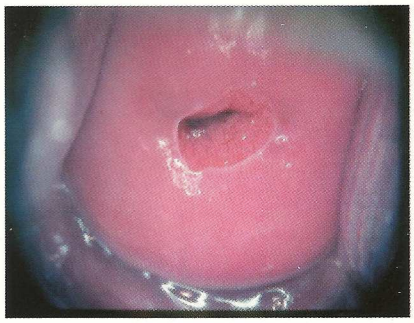
Właściwa ocena kolposkopowa obejmuje:

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)

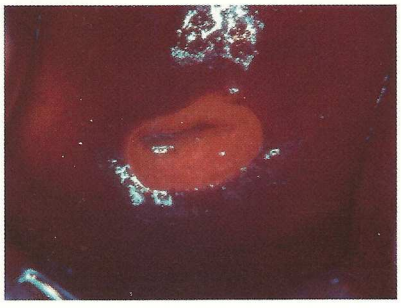
IV. Kolposkopia niesatysfakcjonujaca

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

Prawidłowy obraz kolposkopowy.

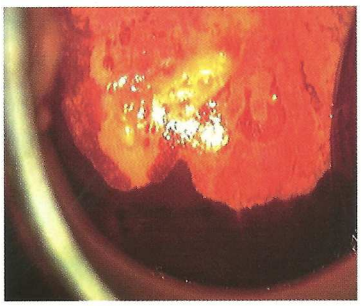


Po teście z płynem Lugola



Strefa regeneracji.

Próba z płynem Lugola.



II. Nieprawidłowe obrazy kolposkopowe

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

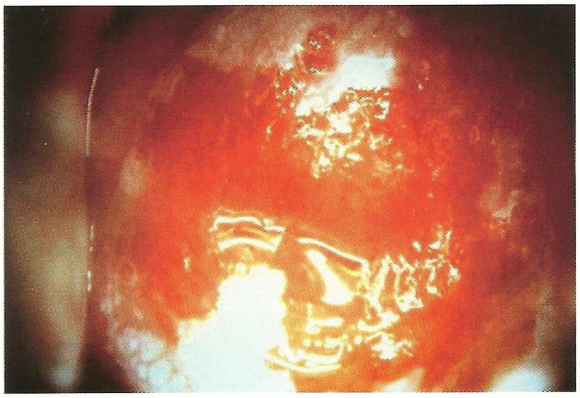
*Major changes

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

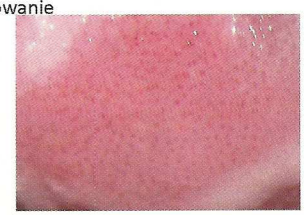
Ognisko leukoplakii

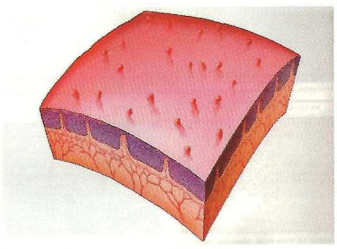


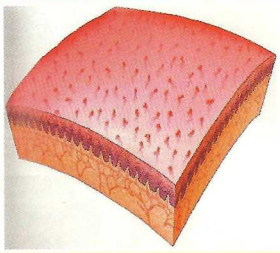
Leukoplakia bryłowata

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

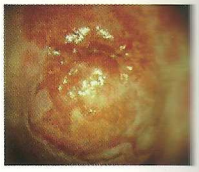






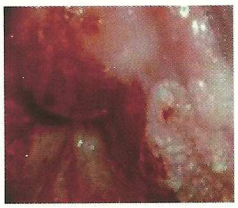
Punkcikowanie proste cd

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).



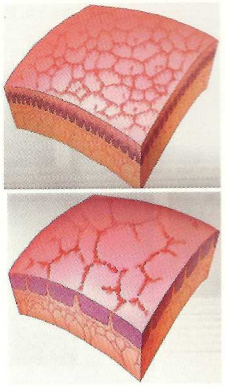
Punkcikowanie wyniosłe i brodawkowate cd

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 metaplazja. 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

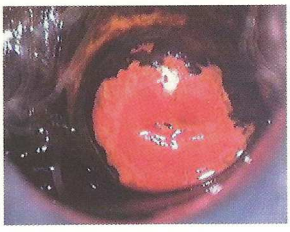
Po próbie octowej pojawiają się w jej obrębie obszary mniej lub bardziej wybitnego wtórnego zmniejszenia przejrzystości, który określa się w stopniach I – III. Im wyraźniejszy jest jego nasilenie tym zwykle wyższy jest stopień odchyleń morfologicznych w nabłonku szyjki macicy. Stopień III występuje zwykle w obecności raka przedinwazyjnego lub z wczesna 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 metaplazję, CIN lub stany niedoboru estrogenów (np. atrofia)

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



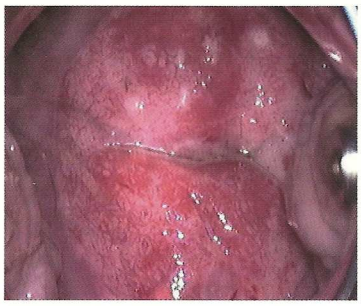
Naczynia patologiczne w CIN i raku

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

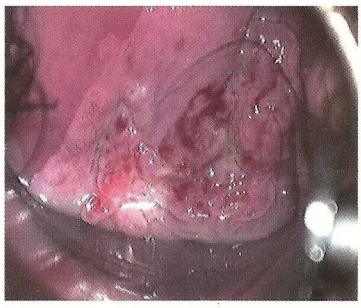
W przypadkach punkcikowania i mozaiki obserwuje się tzw naczynia nieprawidłowe, a w przypadkach ich odmian w ***CIN, Ca in situ*** i wczesnego raka o naczyniach patologicznych ***I stopnia*** do których należą tzw. *naczynia twistujące, kleksowate, szpilki do włosów.*

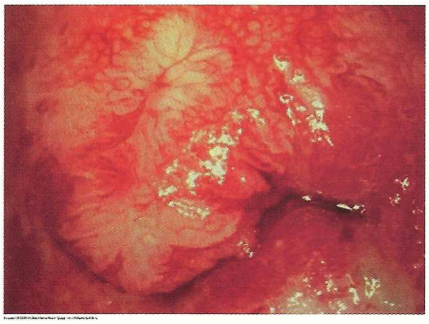
W rakach o ***wstępnym i rozwiniętym wzroście egzofitycznym*** dochodzi do nowotworzenia naczyń. Powstają naczynia patologiczne ***II stopnia*** czyli ***wydłużone włośniczki, rurki endotelialne, naczynia wężowate.***

CIN 3

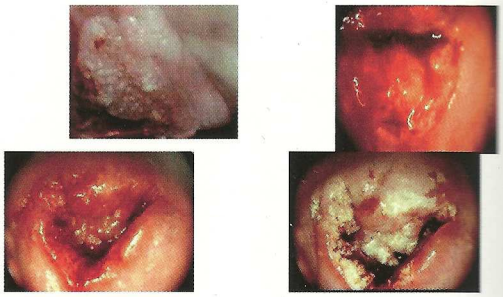


Rak w stopniu 1a1





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 biopsje celowaną (podejrzenie inwazji) czy wykonywać kontrolę cytologiczno-kolposkopową (zmiany nieinwazyjne)

Umożliwia obserwacje 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

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

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 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.

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

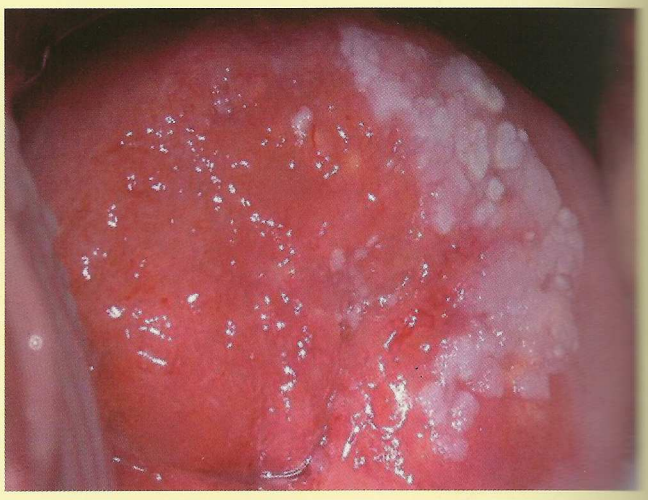
Zmiany rezydualne i wznowy po leczeniu chirurgicznym oszczędzającym CIN i Ca IA

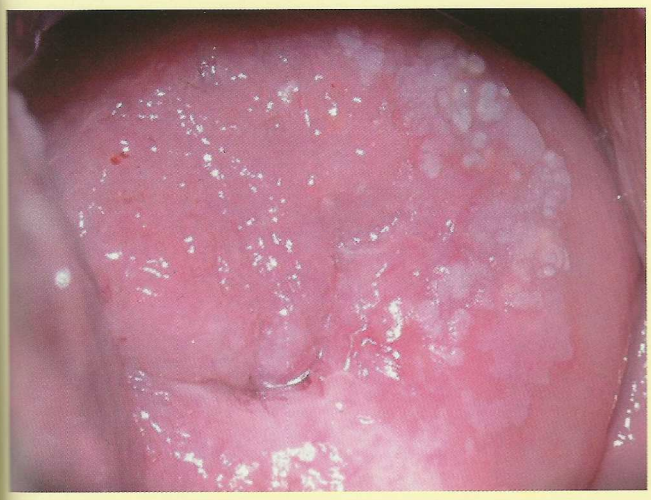
Wyniki cytologicznych i kolposkopowych badań kontrolnych po leczeniu CIN metodą LLETZ (N=186)

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 niezadowalająca





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

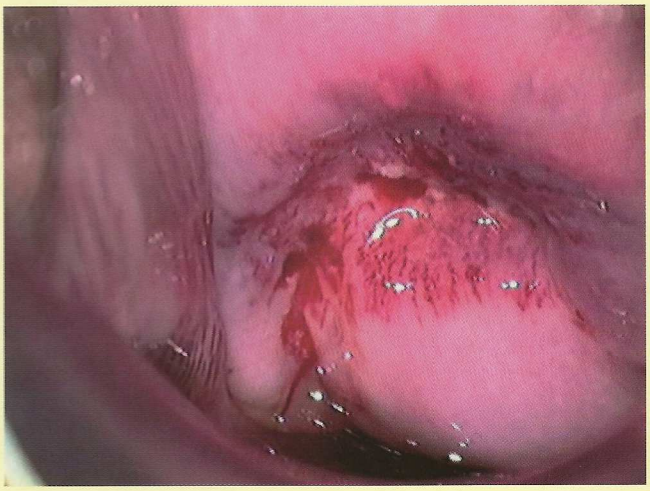
Rodzaj badania	Zgodność w %
badanie cytologiczne	80,4
badanie kolposkopowe	**84,7**
badanie kolposkopowo-cytologiczne	86,8

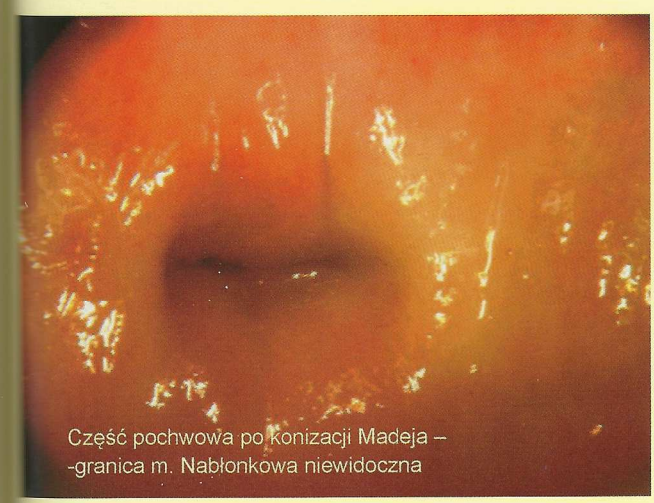
Wyniki cytologicznych i kolposkopowych badań kontrolnych po leczeniu CIN przy pomocy konizacji chirurgicznej (N=217)

czasokres badań kontrolnych po konizacji w miesiącach

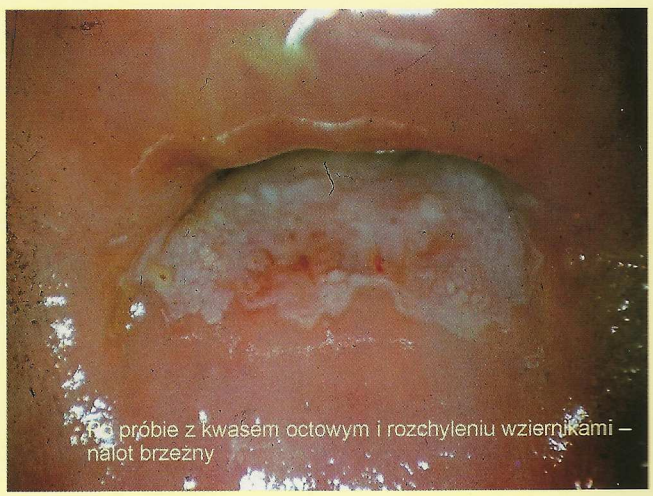
	3	6	12	24	36	48	60	Σ
metoda	n	n	n	n	n	n	n	n
oceny	%	%	%	%	%	%	%	%
cytologia	**13**	8	6	4	3	2	2	38
	6,0	3,7	2,8	1,8	1,4	0,9	0,9	17,5
kolposkopia*	**11**	6	5	5	2	1	2	32
	5,1	2,8	1,8	1,8	0,9	0,5	0,9	14,7

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





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



Po próbie z kwasem octowym i rozchyleniu wziernikami – nalot brzeżny

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 IA_1 i Ca IA_2 przy pomocy konizacji chirurgicznej (N=54)
[48 przypadków Ca IA_1 + 6 przypadków Ca IA_2]

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	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 niezadowalająca

Wznowa raka gruczołowego

Wznowa raka gruczołowego

Zgodność wyników kontrolnych badań cytologicznych i kolposkopowych z wynikami badania histologicznego po leczeniu Ca IA_1 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 nabłonkowej
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. nalotu brzeżnego).
- 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 wznowy po leczeniu chirurgicznym raka płaskonabłonkowego szyjki macicy w stopniu IB.

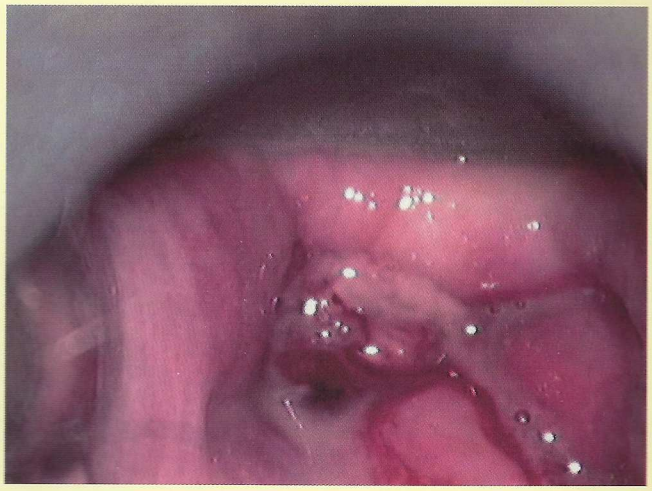
5 lat obserwacji po leczeniu radykalnym raka szyjki macicy w st. IB - 17(11,5%) wznów.

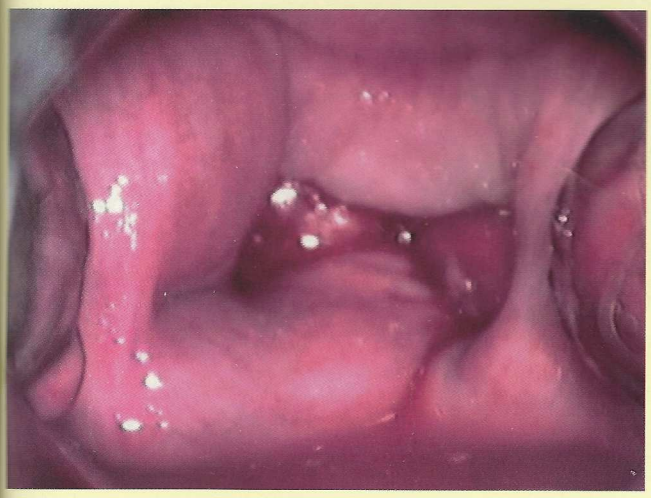
Wznowy zlokalizowane centralnie w kikucie pochwy - 4(2,7%) przypadki, tj. 23,5% wszystkich wznów.

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





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 wznowy 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.

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

- 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 punktatów guza zlokalizowanego centralnie nad kikutem pochwy.

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 obliguje do dokładnej oceny kolposkopowej całej ściany pochwy i pobrania wycinka z miejsca najbardziej podejrzanego do badania histologicznego.

Podsumowanie

- Wg niektórych autorów (Zhang WH., 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 nowo* także po radykalnym leczeniu raka szyjki macicy.