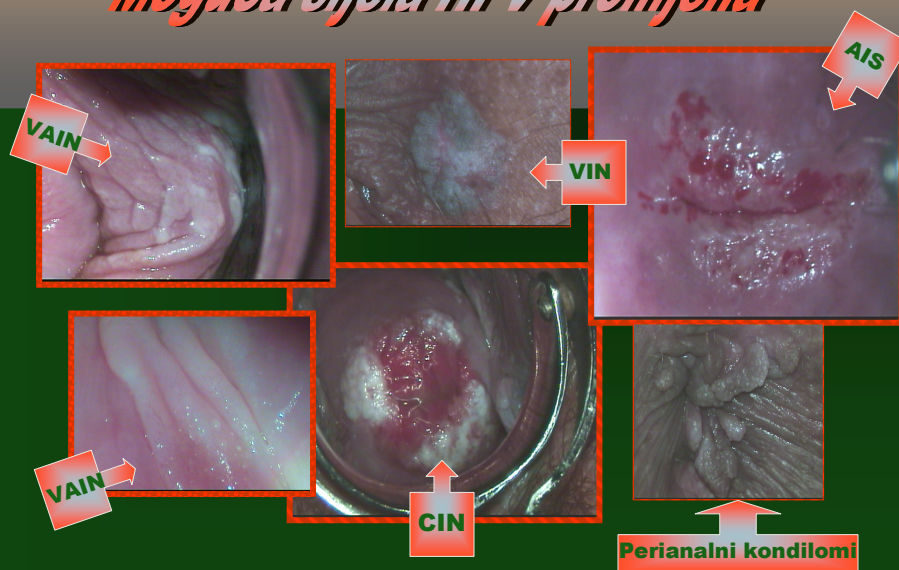


Preinvazivne promjene donjih dijelova anogenitalnog sustava

***Doc. dr. sc. Nikola Ljubojević
Poliklinika GinoDerma, Vlaška 91, Zagreb***

***dr. Silva Babić
Poliklinika GinoDerma, Vlaška 91, Zagreb***

Moguća slijela HPV promjena

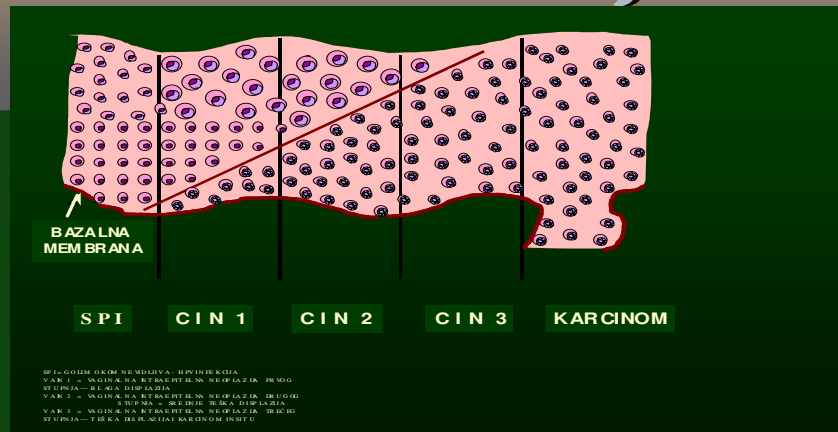




CIN ~ ***HPV infekcija***

- “niski” rizik 6, 11, 41, 42, 43, 44
(Condyloma acuminatum, Bowen’s disease)
- “srednji” rizik 31, 33, 35, 39, 51, 52
(CIN I - CIN III, rijede invazivni Ca)
- “visoki” rizik 16, 18, 45, 56
(CIN III do invazivnog Ca)

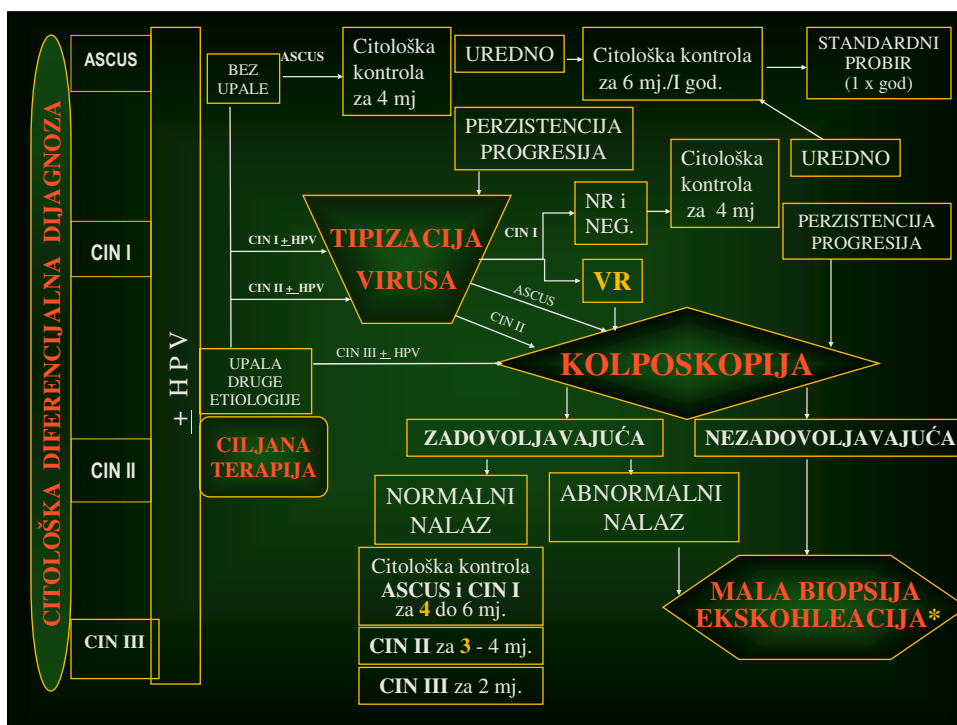
Prekliničke lezije



- **CIN I** - Laka ili blaga displazija - zahvaćena donja 1/3 epitela
- **CIN II** - Srednje teška displazija - zahvaćeno do 2/3 debljine epitela
- **CIN III + CIS (*ca in situ*)** - Teška displazija - zahvaćeni svi slojevi epitela bez prodora kroz bazalnu membranu, prodor u žlijezde se ne smatra invazijom

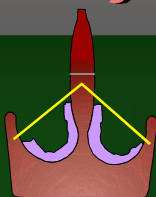
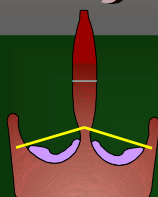
Klinička slika

- potpuno nespecifična
- nema subjektivnih tegoba
- golim okom se ne može ništa specifično zamjeniti
- kod MIC-a je moguće kontaktno krvarenje
- pregledom se obično nađe eritroplakija

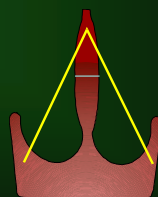
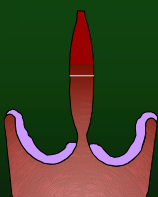
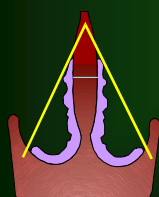


Moguće lokacije kolposkopski vidljivih lezija

• Čitava lezija i TZ su vidljive



• lezija je unutar TZ-a, ali se širi duboko u cervikalni kanal



• duboko u cervikalnom kanalu, • širenje lezije na rodnicu • kolposkopski se ne nalazi lezija uz abnormalan citološki nalaz

TZ



originalni pločasti epitel



svježa TZ



uznapredovala metaplazija



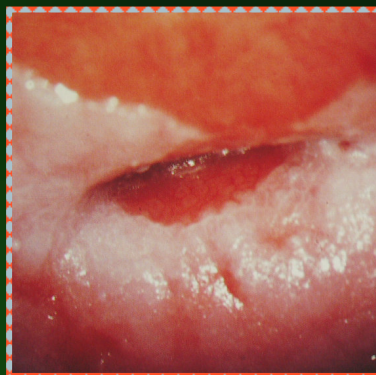
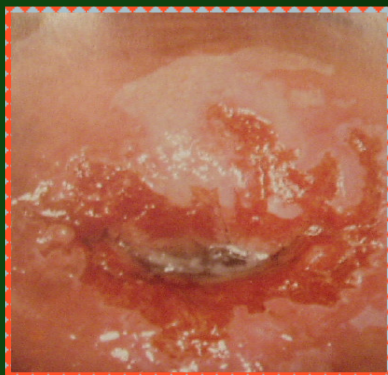
stara TZ

Acidobijeli epitel

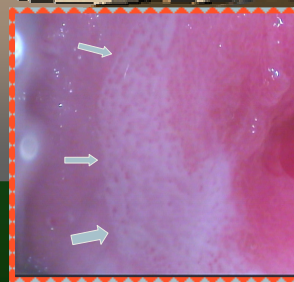
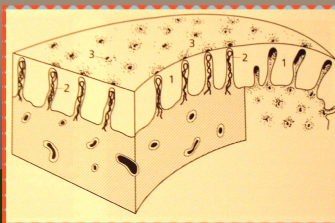
- dobro ograničena lezija, vidljiva nakon aplikacije octene kiseline (oko 40 sekundi)
- zbog aglutinacije proteina u tkivu s povećanom gustoćom stanica i jezgra
- površina glatka, nabrana, mikropapilarna, sitnonabrana s papilarnim produžecima ili valovita poput površine mozga
- fenomen acidobjelosti je prolazan



Acidobijeli epitel

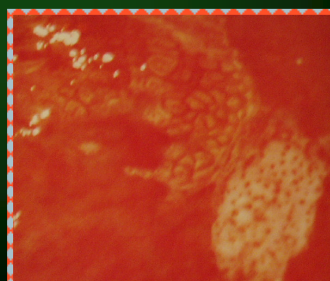
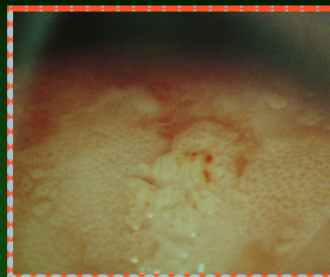
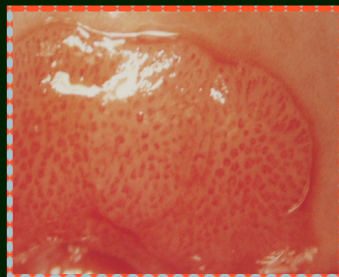


Punktacije



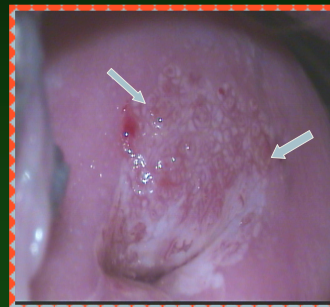
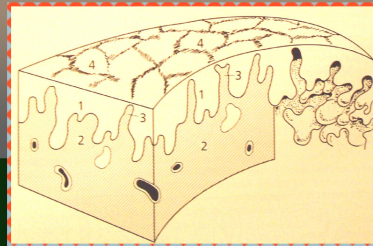
- abnormalna kolposkopska slika
- dobro ograničena
- točkasti prikaz kapilara
(pogled na vrh intraepitelnih kapilarnih petlji)
- obično na acidobijeloj podlozi
- nježne punktacije (mogu nastati i zbog upale)
- grube punktacije (250 μm)
- ekstremni slučaj grubih punktacija kada izgledaju poput papila - papilarne punktacije

Punktacije

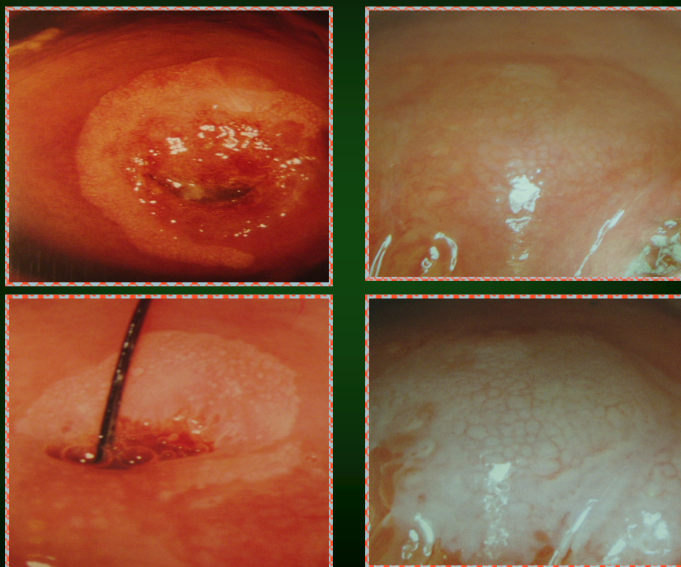


Mozaik

- abnormalna kolposkopska slika
- dobro ograničena
- blokovi acidobijelog epitela oblika pčelinjeg saća ili kockica mozaika (horizontalno postavljena intraepitelna kapilarna mreža)
- nježni mozaik
- grubi mozaik ($>250 \mu\text{m}$)
- maksimalni efekt octene kiseline za 1 minutu

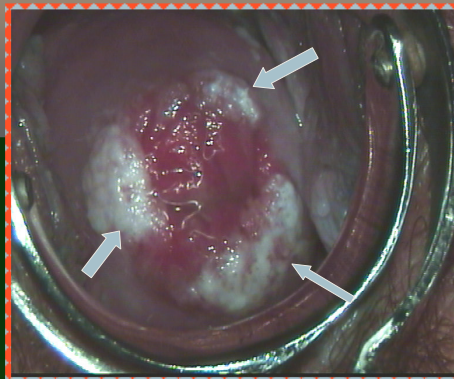


Mozaik

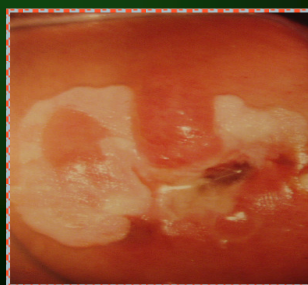
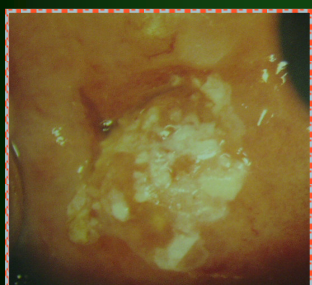
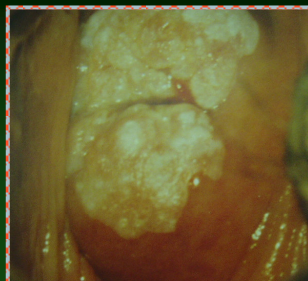
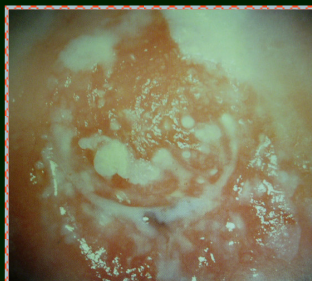


Leukoplakija

- golim okom ili
nativnom kolposkopijom
vidljivo polje bijelog epitela
- dobro ograničena lezija
kao uzdignuti bijeli plak
- prisutne hiperkeratoza i parakeratoza
- epitel ispod leukoplakije se ne može kolposkopski procijeniti
- nakon bojanja jodom poprima kanarinsko žutu boju

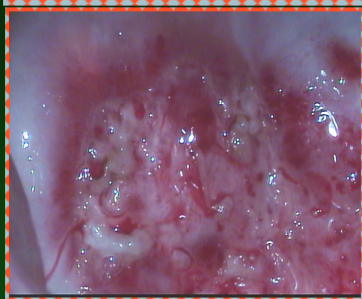
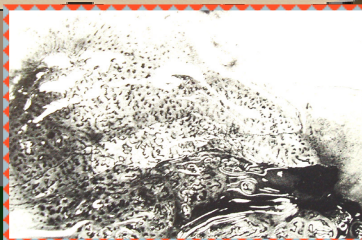


Leukoplakija

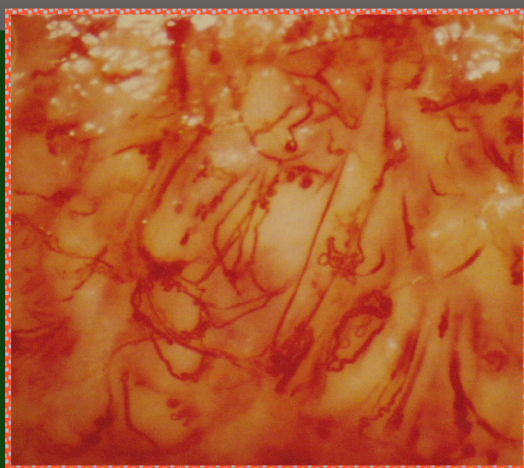


Atipične krvne žile

- abnormalna kolposkopska slika
- krvne žile nepravilnog oblika
- naglašene razlike u kalibru
- bizarnog, nepravilnog grananja,
- izgled zareza, vadičepa, špageta ili potpuno nepravilno
- upućuje na početnu invazivnu promjenu
- bolja vidljivost upotrebom zelenog filtera



Atipične krvne žile



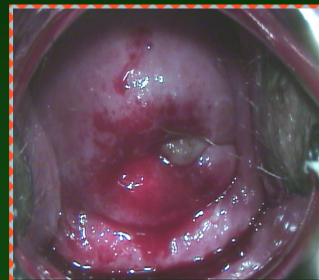
Jod - negativni epitel

- 1928.g. SCHILLER-ov test
- premazivanje cerviksa i rodnice
Lugolovom otopinom
- jod + glikogen boji tkivo tamnosmeđe
- nezreli metaplastički, displastički i cilindrični epitel
ne sadrže glikogen - ostaju nebojeni
- akantotičan i atipičan epitel
poprima karakterističnu kanarinsko - žutu boju
- tipičana transformacijska zona se ne boji jodom

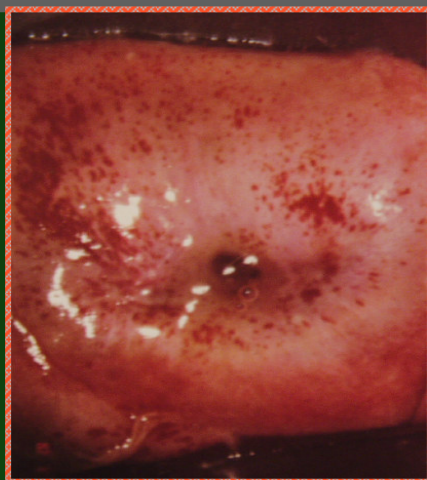


Nezadovoljavajuća kolposkopija

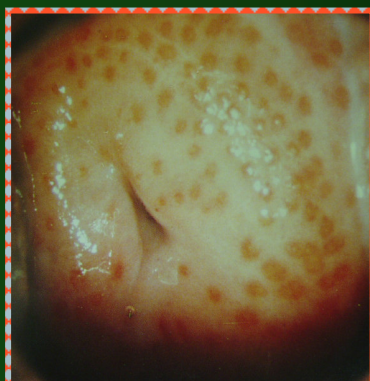
- nije vidljiva skvamokolumnna granica
- jaka upala na cerviksu i u rodnicima
- jaka atrofija sluznice
- cerviks se zbog anatomske abnormalnosti ne prikazuje



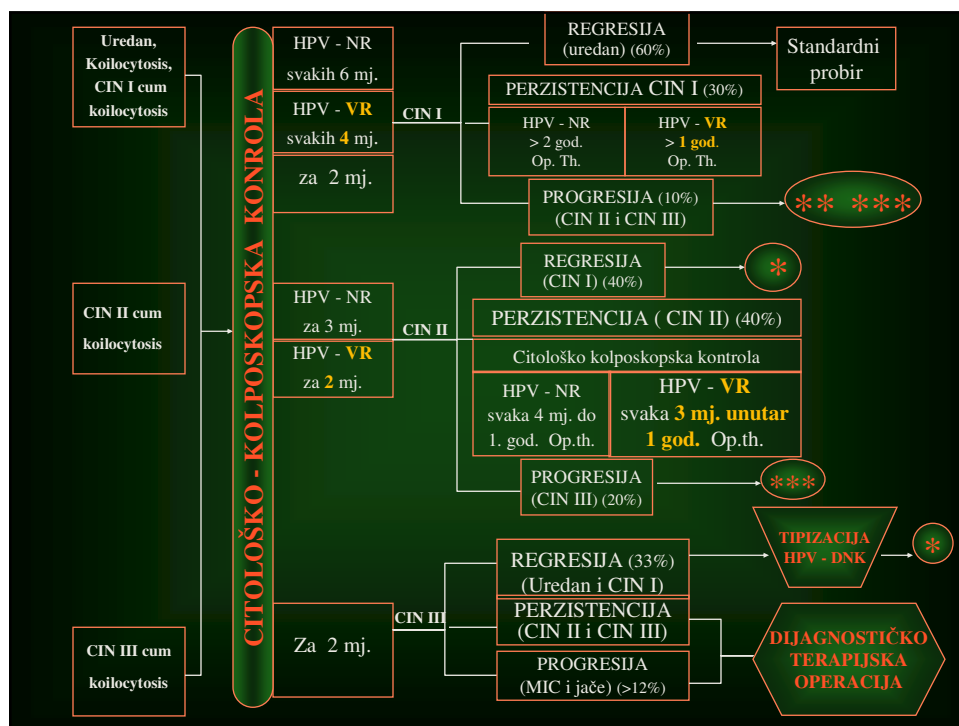
Atrofija



Upala - trichomonas vag.

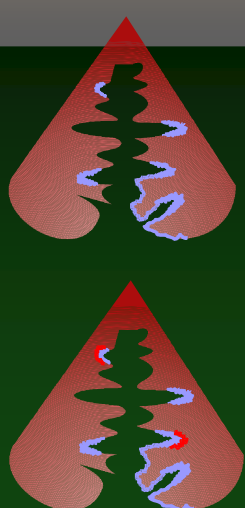






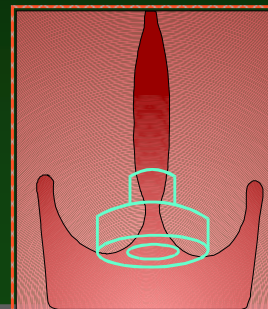
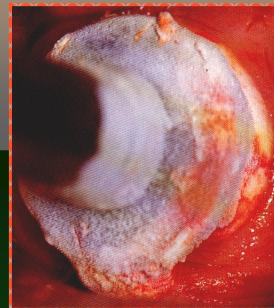
Lokalno destruktivne metode

- kao ambulantni zahvat
- u lokalnoj ili bez analgezije
- relativno jeftino
- potpuno uništenje promijenjenog epitela (?)
- nema preparata za patohistološku verifikaciju
- pogodne egzocervikalne promjene koje su potpuno vidljive kao i skvamokolumnna granica
- promjene dublje u cervikalnom kanalu ne mogu se sa sigurnošću uništiti
- jačina promjene je ograničena na CIN I ili CIN II (patohistološki potvrđeno)
- promjena mala, a površina glatka
- krioterapija, laserska vaporizacija, hladna koagulacija



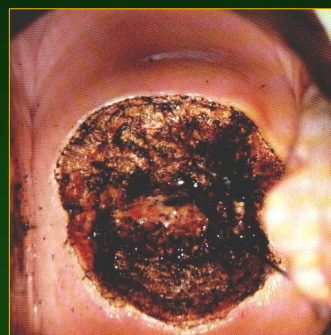
Krioterapija

- pothlađivanje - zamrzavanje nastaje hlapljenjem tekućeg dušika (N_2O), temperatura do $-180^{\circ}C$
- nastaje krionekroza
- kriosonda treba prekriti promjenu
 - 3 min. zamrzavanja
 - 5 min. otapanja
 - 3 min. zamrzavanja
- destrukcija u obliku kaubojskog šešira
- 1 cm u cervikalni kanal
- stopa izlječenja prosječno 84%
- stopa komplikacija: postoperativno krvarenje 1-5%
cervikalna stenoza 1-3%
infekcija 1-9%
- kod većine dugotrajan vodenasti iscjedak



LASER VAPORIZACIJA

- ambulantno u lokalnoj analgeziji
- čitav zahvat pod kontrolom kolposkopa
- moguće odrediti dubinu destrukcije tkiva
- moguća vaporizacija promjena na forniksima vagine
- nema uzorka tkiva za PHD
- brzo cijeli bez ožiljkastih promjena
- prosječna stopa izlječenja iznosi 92,1%
- stopa komplikacija iznosi 4%



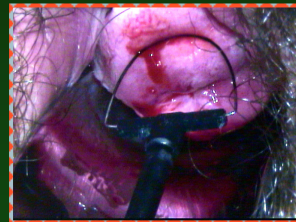
CO₂ LASERSKA KONIZACIJA

- ambulantni zahvat u lokalnoj analgeziji
- postojanje tkivnog preparata za patohistološku analizu
- brzo cijeljenje, potpuna epitelizacija s vidljivom skvamokolumnnom granicom
- stope komplikacija slične onima kod CO₂ laser vaporizacije
- kod promjena koje se šire s cerviksa na fornikse vagine moguće kombinirati s CO₂ laser vaporizacijom
- uvježbanost operatora
- lako moguće teže termičko oštećenje tkivnog preparata



Ekscizija dijatermijskom petljom

- 1981.g. Cartier - prvi opis elektrodijatermijske ekscizije malom petljom
- 1989.g. Prendiville - **LLETZ** (Large Loop Excision of the Transformation Zone)
- Sjeverna Amerika - **LEEP** (Loop Electrosurgical Excision Procedure)
- monopolarna, niskovoltazna, visokofrekventna izmjenična struja
- izaziva vaporizaciju stanica duž linije reza
- istovremeno reže i koagulira
- termička oštećenja preparata manja od 300 µm ne utječu na patohistološku procjenu rubova
- može se upotrebljavati u dijagnostičke i terapijske svrhe





Stope izlječenja GIN-a ekscizijom dijafrmijskom petljom

Autor	Godina	Broj bolesnica	Vrijeme praćenja (u mj.)	Stopa izlječenja
Prendiville	1989.	101	12	97%
Whiteley	1990.	80	6	95%
Luesley	1990.	557	6	96%
Bigrigg	1990.	1000	3	96%
Murdoch	1991.	600	3	96%
Wright	1992.	157	6	90%
Ljubojević	1999.	90	12	90,3%

Stope komplikacija kod LETZ-a

Autor	Godina	Jako intraoperativno krvarenje	Jako postoperativno krvarenje	Stenoza cerviksa
Prendiville	1989.	2%	2%	0%
Whiteley	1990.	0%	1%	0%
Luesley	1990.	1%	4%	1%
Wright	1992.	0%	0%	1%
Mor-Yosef*	1990.	2%	6%	0%
Ljubojević	1999.	0,9%	5,5%	0%

* Komplikacije za konusnu biopsiju petljom

Konizacija nožem

- hospitalno, u operacijskoj dvorani, u općoj anesteziji
- CILJ ⇒ postaviti točnu dijagnozu
⇒ istodobno postići izlječenje
- različite operativne tehnike
- relativno visoke stope komplikacija
- prethodno citološki i kolposkopski pregled te ciljana biopsija
- svaka sumnja na mikroinvazivnu bolest
- sumnja na glandularnu intraepitelnu neoplaziju ili adenokarcinom
- pozitivan nalaz endocervikalne kiretaže



Stope komplikacija kod konizacije nožem

Autor	Burghardt	Luesley
Godina	1998.	1985.
Broj bolesnica	5234	915
Jako intraoperativno krvarenje	6,3%	8%
Jako postoperativno krvarenje		6%
Stenoza cerviksa		17%
Infertilitet		4%

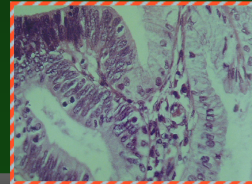
CGIN i AIS

CGIN i AIS

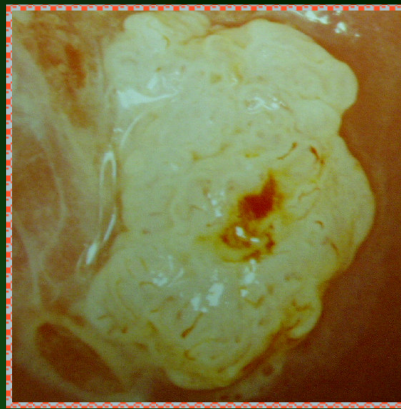
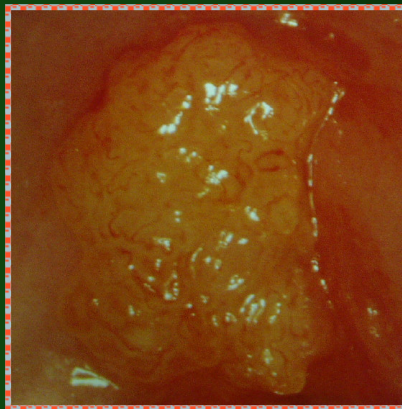
- nagli relativni i apsolutni porast glandularnih atipija
- **CGIN** - niski stupanj
 - visoki stupanj (više od 2/3 visine epitela)
- **AIS** - prekursor invazivnom adenokarcinomu
- **CIN + AIS**
- vjerojatna etiopatogenetska uloga HPV

Dijagnostika CGIN-a i AIS-a

- **Citologija** - Revidirana Bethesda klasifikacija (2001.g.)
 - **AGC - NOS** (atipične gl. stanice drugačije nespecificirane)
 - **AGC vjerojatna neoplazija**
 - **AIS**
- **Kolposkopija** - nema karakterističnu sliku
(najčešće vidljiv popratni CIN)
- **Patohistologija** - iz uzorka biopsije, ekskohelata i kiretmana



AIS



Liječenje CCINa i AISa

- citološka sumnja na glandularnu atipiju → kolposkopija
→ kiretaža c. kanala
- žene starije od 35 god. }
● sumnja na atipiju endometrialnih st. } frakcionirana kiretaža
- AGC-NOS }
● AGC- vjerojatna neoplazija } ⇒ PHD isključena invazija
● AIS } ↓
diagnostička ekscizija
(klasična konizacija nožem)
- pozitivni rubovi ili vrh konusa → rekonizacija
→ histerektomija

VAIN

VAIN

- je definiran kao spektar intraepitelnih promjena, VAIN I - III
 - **VAIN III** se smatra prekancerozom jer ako se ne liječi u 20% može unutar 3 god. progredirati do invazivnog karcinoma rodnice
 - multicentričan
 - često udružen s infekcijom HPV-om
 - pretežno u mladih žena
 - spontana regresija 50 - 78%
 - perzistencija 13 - 50%
- INVAZIVNI KARCINOM
RODNICE**

 - unilateralan
 - dobro ograničen
 - pretežno u starijih žena

Klinička slika

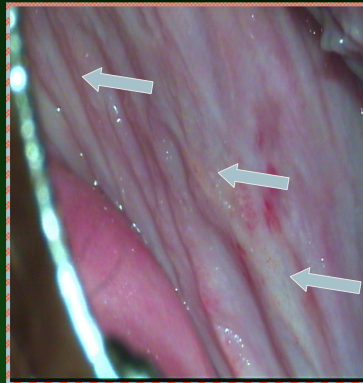
- bez subjektivnih simptoma
- samo povremeno postkoitalno oskudno krvarenje ili neuobičajeni vaginalni iscjedak
- promjene najčešće u forniksima i gornjoj trećini rodnice
- u histerektomiranih žena (zbog CIN-a ili CIS-a) češće u distalnoj trećini, na prednjem ili stražnjem zidu rodnice

Dijagnostika

- **Citologija** - VCE obrisak
- **Kolposkopija** - pregled vestibuluma, cerviksa i čitave rodnice
 - premazivanje polovičnim razrijedenjem Lugolove otopine
 - uzimanje više biopsičkih uzoraka
- **Patohistologija** - konačna dijagnoza
 - VAIN I, II, III

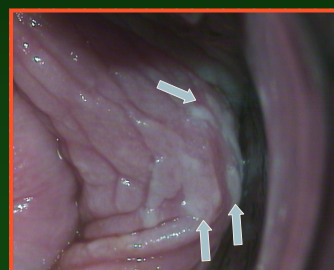
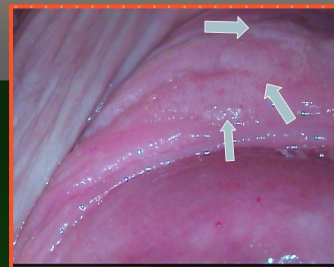
Kolposkopska slika VAIN-a

- acidobijela područja
- ne boje se polovičnom koncentracijom Lugolove otopine
- krvožilne promijene najčešće u obliku punktacija
- slika mozaika nije uobičajena, osim ako vaginalna bolest nije direktno proširenje cervikalne lezije ili kada se TZ nalazi i na rodnici



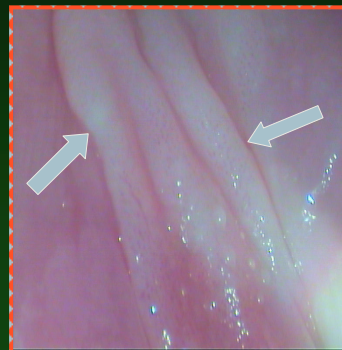
VAIN u mladih bolesnica

- sluznica u punoj svojoj debljini (dobra estrogena stimulacija)
- slika mikropapilarne acidobije lezije
- acidobijela polja sa spojnim mostićima ili kao ravni kondilomi
- za konačnu dijagnozu patohistološka verifikacija bioptičkog uzorka

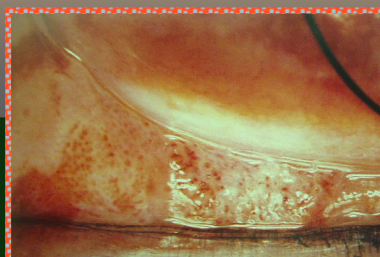
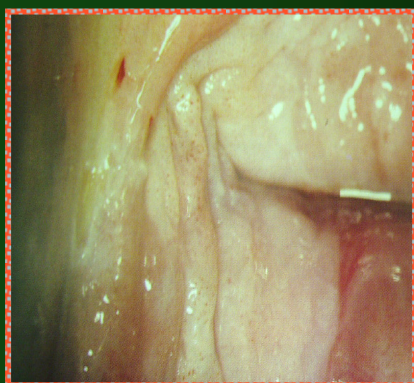


VAIN u starijih bolesnica

- popratne atrofične promjene otežavaju kolposkopsku procjenu
- obično acidobijela područja češće s punktacijama
- bolja procjena nakon kraće lokalne terapije estrogenom



VAIN



Terapija VAIN-a

- **VAIN I + HPV** → ne zahtijeva terapiju
→ većinom spontano regredira
- **VAIN II** → idealno liječiti - CO₂ laser vaporizacijom
- fulguracijom
- **VAIN III** → prethodno isključiti eventualnu invaziju
→ može i lokalnodeduktivnim metodama

LOKALNO DESTRUKTIVNE I MEDIKAMENTOSNE METODE LIJEČENJA VAIN-a

- CO₂ LASER VAPORIZACIJA
- ELEKTROKIRURGIJA
- 5-FLUOROURACIL intravaginalno
- KEMOKIRURGIJA
- RADIOTERAPIJA
- HUMANI LEUKOCITNI INTERFERON
- CITOTOKSIČNE TVARI intravaginalno
- LOKALNA ESTROGENA SUPSTITUCIJA

***OSNOVNI PREDUVJET
ZA PRIMJENU NEKE OD
LOKALNO DESTRUKTIVNIH I
MEDIKAMENTOZNIH METODA
LIJEČENJA
JE PATOHISTOLOŠKOM OBRADOM
ISKLJUČENA INVAZIVNA BOLEST***

VIN

- *lichen sclerosus et atrophicus*

- skvamoznu hiperplaziju

- druge dermatozne

- maligni potencijal je nizak

Vulvarna distrofija

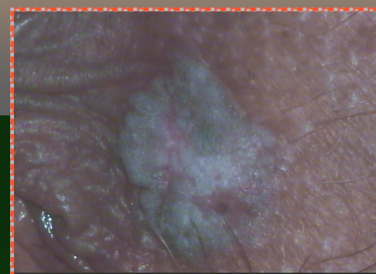
od 1989.g.(ISSVD)



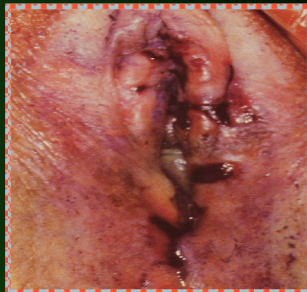
VIN

- 1989. g. naziv VIN za (ISSVD)
 - Erythroplasia Queyrat
 - Mb. Bowen
 - ca. in situ simplex
 - Mb. Paget

- VIN u tri stupnja
- u 80% VIN-a nađen HPV tip 16
- obavezna histološka verifikacija lezija
- 5-10% progresija u invazivni karcinom



VIN



Kondilomi vulve

- HPV tip 6/11 (najčešće)
- multilokularni
- šiljati i ravni
- skloni recidiviranju





50% češće pogada homoseksualne muškarce

- rizični čimbenici: - lokalna trauma
 - infekcija HPV-om (većinom tip 16)
 - oslabljeni imunitet
- dva klinička oblika: 1. neoplastična transformacija makroskopskih šiljatih kondiloma
 - 2. zadebljani orožnjeli plakovi
- proktoskopski potrebno pregledati analni kanal i donji dio rektuma
- lokalna trauma stvara veća područja pločaste metaplazije - podložna djelovanju HPV-a
- liječenje slično kao kod VIN-a
- oprez zbog mogućeg oštećenja živčanih niti u lamini propriji zbog moguće inkontinencije

AIN

