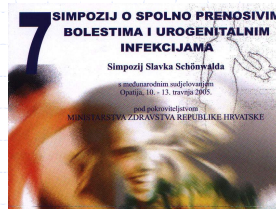


**"VAŽNOST KOPOSKOPIJE U TRAŽENJU VIRUSNO INDUCIRANIH
LEZIJA EPITELA VRATA MATERNICE (HPV)**

**Goran Grubišić,
Klinika za ženske bolesti i porodništvo Kliničke bolnice "Sestre
milosrdnice", Zagreb**



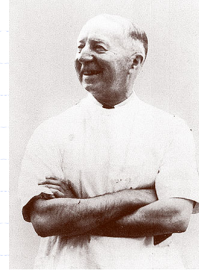
**VAŽNOST KOLPOSKOPIJE U TRAŽENJU HPV INDUCIRANIH
LEZIJA VRATA MATERNICE**



Anderson M, Jordan J, Morse A, Sharp F. A text and atlas of integrated colposcopy, Chapman and Hall medical, First edition, London 1992.

VAŽNOST KOLPOSKOPIJE U TRAŽENJU HPV INDUCIRANIH LEZIJA VRATA MATERNICE

- ◆ Izraz kolposkopija dolazi od korijena iz starogrčkog jezika:
- ◆ **κολπος** znači njedra, svod, *rodnica*,
- ◆ **σκοπεο (σκοπεομαι)** znači *promatram*,
- ◆ dakle u našoj subspecijalnosti promatranje površine rodnice i vrata maternice nekim vidom povećanja, koje je u kliničku praksu uveo Hans Hinselmann 1925. godine
- ◆ *Hinselmann H: Verbesserung der Inspektionmöglichkeiten von Vulva, Vagina und Portio. Münch Med Wochenschr 1925;41:1733*



VAŽNOST KOLPOSKOPIJE U TRAŽENJU HPV INDUCIRANIH LEZIJA VRATA MATERNICE

- ◆ Alexander Meisels je u svom predavanju na pariškom EUROGIN 2003 rekapitulirao kako je uopće došlo do povezivanja HPV i neoplastičkih intraepitelnih promjena pokrovnog sloja vrata maternice, a kasnije i donjeg genitalnog trakta.

VAŽNOST KOLPOSKOPIJE U TRAŽENJU HPV INDUCIRANIH LEZIJA VRATA MATERNICE

- ◆ II. Svjestki kongres iz kolposkopije i cervikalne patologije, Graz, 1975
- ◆ Po prvi puta kao posebnu abnormalnu kolposkopsku sliku spominje acetobijeli epitel.
- ◆ *Stafl A. New Nomenclature for Colposcopy, Report of the Committee On Terminology, Obstet Gynecol 1976;48:123-124.*

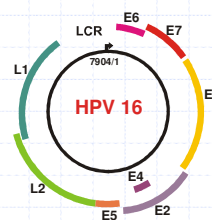
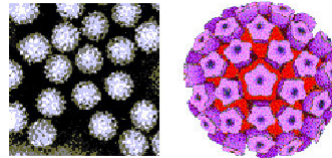


Porast važnosti kolposkopije u traženju HPV induciranih lezija vrata maternice

- ◆ **Od 1975. pa do održavanja VII svjetskog kongresa iz kolposkopije i cervikalne patologije u Rimu 1990.**
- ◆ *Stafl A, Wilbanks G D: An International Terminology of Colposcopy: Report on The Nomenclature Committee of The International Federation of Cervical Pathology And Colposcopy, Obstet. Gynecol. 1991;77:13-15*
- ◆ **znanstvenim se spoznajama došlo do otkrića da HPV (human papilloma virus) ima odlučujuću ulogu u poticanju cervikalne intraepitelne neoplazije**
- ◆ *Zur Hausen, H. Human Papillomaviruses and their Possible Role in Squamous Cell Carcinomas. Curr Top Microbiol Immunol 1977;78:1-30*
- ◆ *Zur Hausen H. Human Genital Cancer: Synergism between Two Virus Infections or Synergism between a Virus Infection and Initiating Events? Lancet 1982;2:1370-1372.*
- ◆ *Meisels A, Fortin R, Roy M. Condylomatous Lesions of the Cervix, II. Cytologic, Colposcopic and Histopathologic Study, Acta Cytol 1977;21:379-389.*
- ◆ *Purola E, Saavia E. Cytology of Gynecologic Condyloma Accuminatum, Acta Cytol 1977;21:26-31.*
- ◆ *Sedlis A. Genital Infections and Cancer. Curr Opin Obstet Gynecol 1990;2:649-655.*

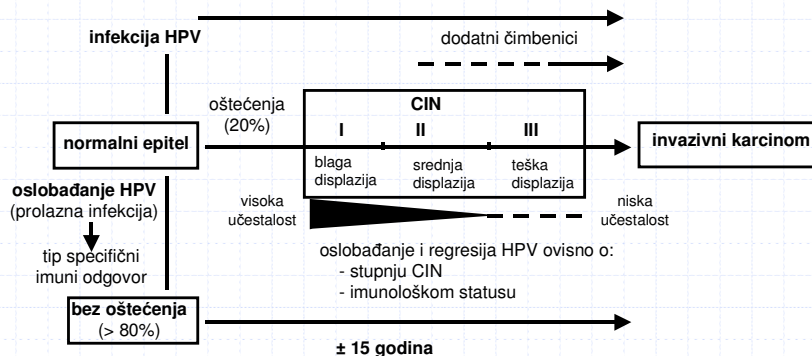
Porast važnosti kolposkopije u traženju HPV induciranih lezija vrata maternice

- ◆ Uzrokuje hiperproliferativne lezije epitela kože i sluznice
- ◆ Pripadaju grupi DNA virusa
- ◆ Promjera su 52-55 nm
- ◆ Ikozaedarske simetrije
- ◆ DNA ima 8000 bazalnih parova molekularne mase $5 \cdot 10^6$ daltona
- ◆ Kapsida se sastoji od 72 kapsomere



Porast važnosti kolposkopije u traženju HPV induciranih lezija vrata maternice

Trajno prisutna infekcija visokorizičnih HPV pogoduje:
 - integraciji virusnog genoma: \uparrow E6, E7 & \downarrow p53, RB
 - genetskoj nestabilnosti



Porast važnosti kolposkopije u traženju HPV induciranih lezija vrata maternice

preuzeto od prim.mr.sc. Jadranke Delač (ožujak 2004)

Klinički manifestna infekcija

Pouzdanost metoda

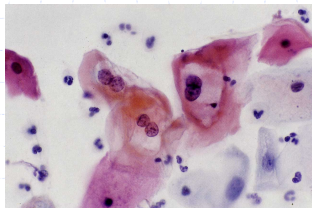
◆ Dijagnostičke metode

1. Klinički pregled
2. Citološki razmaz – PAPA
3. Kolposkopija
4. Biopsija

- ◆ Citologija = 50 do 68%
- ◆ Genotipizacija = ? %
- ◆ Kolposkopija = 60 do 75%
- ◆ Biopsija = 97%
- ◆ Citologija + kolposkopija = 90%

Porast važnosti kolposkopije u traženju HPV induciranih lezija vrata maternice

- ◆ Na temelju opisa karakterističnih promjena u stanicama višeslojno-pločastog epitela genitalnog trakta – šiljasti kondilomi – pri čemu su otkriveni perinuklearni halo-i, a stanice s takvim šupljinama nazvane koilocitima
- ◆ (κοιλος = šupalj),



- ◆ Na temelju spoznaje da te vanjske kondilome uzrokuju virusi, izvršena je revizija mikroskopskih preparata cervikalnih intraepitelnih neoplazija
- ◆ Meisels A, Fortin R, Roy M. Condylomatous Lesions of the Cervix, II. Cytologic, Colposcopic and Histopathologic Study, Acta Cytol 1977;21:379-389.
- ◆ Purola E, Saavia E. Cytology of Gynecologic Condyloma Acuminatum, Acta Cytol 1977;21:26-31.
- ◆ U više od 70% preparata s CIN je ustanovljena i koilocitoza te se zaključilo da je virus moguće odgovoran i za nastanak tih promjena.

Porast važnosti kolposkopije u traženju HPV induciranih lezija vrata maternice

◆ Uslijedila su epidemiološka

- ◆ Barber HRK. *Cancer of the Cervix. Diagn Gynecol.Obstet* 1981;3:3-4.
- ◆ Walton RJ, Allen HH, Anderson GH i sur. *Cervical Cancer Screening Programs. Van Med Assoc J*, 1982;127:581-587

◆ i klinička ispitivanja

- ◆ Reid R, Herschman BR, Crum CP i sur. *Genital Warts and Cervical Cancer: V. The tissue basis of colposcopic change. Am J Obstet Gynecol* 1984;149:293-303

◆ pri čemu se sa vjerojatnošću koja graniči sa sigurnošću dovelo HPV u direktnu uzročno-posljedičnu vezu s nastankom cervikalne intraepitelne neoplazije

- ◆ Reid R, Scuzzi P. *Genital warts and cervical cancer : VII: An improved colposcopic index for differentiating benign papillomavirus infection from high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Am J Obstet Gynecol* 1985;153:611-618.
- ◆ Vaeyrynen M, Syrjaenen K, Castren O, Saarikoski S, Maentyjaervi R. *Colposcopy in Women with Papillomavirus Lesions of the Uterine Cervix. Obstet Gynecol* 1985;65:409-415.
- ◆ Milojković M, Makarović Z, Pajtlar M, Trošić A. *Vrijednost kolposkopije i ciljane biopsije u obradi žena s citološkom slikom displazije. Jugosl ginekol perinatol* 1988;28:138-142.
- ◆ Milojković M, Makarović Z, Pajtlar M. *Procjena teške displazije i karcinoma in situ otkrivenih biopsijom. Jugosl ginekol perinatol* 1989;29:198-200.
- ◆ Milojković M, Pajtlar M, Makarović Z. *Kolposkopske, citološke i histološke promjene grla maternice uzrokovane humanim papiloma virusom. Liječ Vjesn* 1991;113:380-383

Porast važnosti kolposkopije u traženju HPV induciranih lezija vrata maternice

◆ Prognostički čimbenici težine CIN su prisutnost HPV visokog rizika, posebno tipova 16/18, zatim ploidijska što se može ustanoviti protočnim razvrstavanjem stanica (flow cytometry), te histološki bodovnik.

- ◆ Reid R, Scuzzi P. *Genital warts and cervical cancer : VII: An improved colposcopic index for differentiating benign papillomavirus infection from high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Am J Obstet Gynecol* 1985;153:611-618.
- ◆ Toki T, Yajima A: *"HPV Score", A Scoring System for Histological Diagnosis of Human Papillomavirus Infection in Dysplasia of the Uterine Cervix. Acta Pathol Jpn* 1987;37:449-455
- ◆ Ferenczy A, Winkler B. *Cervical Intraepithelial Neoplasia. U: Kurman RJ (Ur). Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. New York : Springer, 1987: 186.*

Porast važnosti kolposkopije u traženju HPV induciranih lezija vrata maternice

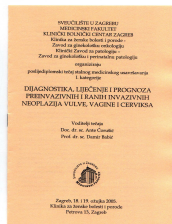
- ◆ S obzirom da se virus prenosi spolnim putem, to je i CIN svrstana u spolno prenosive bolesti. Ako se ne liječi može prijeći u određenom postotku žena u cervikalni rak, za što su potrebni još neki kofaktori karcinogeneze i promjena imunološkog stanja ženina organizma

- ◆ Zur Hausen, H. *Human Papillomaviruses and their Possible Role in Squamous Cell Carcinomas. Curr Top Microbiol Immunol* 1977;78:1-30.
- ◆ Zur Hausen H. *Human Genital Cancer: Synergism between Two Virus Infections or Synergism between a Virus Infection and Initiating Events? Lancet* 1982;2:1370-1372.
- ◆ Toki T, Yajima A. "HPV Score". *A Scoring System for Histological Diagnosis of Human Papillomavirus Infection in Dysplasia of the Uterine Cervix. Acta Pathol Jpn* 1987;37:449-455

Porast važnosti kolposkopije u traženju HPV induciranih lezija vrata maternice

- ◆ Rimaska terminologija i klasifikacija iz 1990. (*Stafi A, Wilbanks G D: An International Terminology of Colposcopy: Report on The Nomenclature Committee of The International Federation of Cervical Pathology And Colposcopy, Obstet. Gynecol. 1991;77:13-15*)
- ◆ pridaju slijedeće značenje aceto bijelom epitelu:
- ◆ To je poglavlje podijeljeno na acetobijeljenje blažeg i jačeg intenziteta, neoštro ili oštro ograničeno od okoline, uz to se opisuje da li je promjena unutar ili izvan SKG
- ◆ (*skvamokolumnarna granica, susret izvornog višeslojnopločstog epitela koji prekriva površinu vrata maternice i jednoslojno cilindričnog koji polazi kranijalno od «skrivenog» dijela endocerviksa te se kaudalno raskriljuje prema višeslojnopločastome, granica u cijelosti mora biti vidljiva da bi bio zadovoljen prvi postulat kolposkopskog opisivanja*)
- ◆ i da li je je k tome prisutna slika tzv satelitskih acetobijelih otocića (a nakon primjene Schillerova testa to su satelitska jod negativna polja) .

DIJAGNOSTIKA, LIJEČENJE I PROGNOZA PREINVAZIVNIH I RANIH INVAZIVNIH NEOPLAZIJA VULVE, VAGINE I CERVIKSA



◆ Povezati kolposkopsku lokalizaciju intraepitelne promjene i odluku o tome što dalje?

Porast važnosti kolposkopije u traženju HPV induciranih lezija vrata maternice

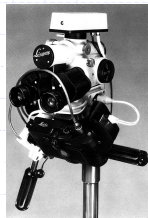
- ◆ **Kolposkopija je** u redoslijedu postupnika koji je usvojilo Hrvatsko društvo za kolposkopiju i bolesti vrata maternice HLZ **prikladna, jednostavna, neinvazivna i pouzdana metoda**, koja udružena s citologijom omogućava visoki postotak pouzdanosti u predskazivanju intraepitelne lezije (približno do 90%).
- ◆ *Ljubojević N, Babić S, Audy-Jurković S, Ovanin-Rakić A, Grubišić G, Jukić S, Dražančić A, Ljubojević-Grgec D. Dijagnostičko terapijski postupnik za premaligne promjene vrata maternice. Gynaecol Perinatol 2001; 10 (2): 85-89.*

Porast važnosti kolposkopije u traženju HPV induciranih lezija vrata maternice

- ◆ S obzirom da su virusno inducirane lezije mogući predhodnici jakih intraepitelnih neoplastičkih promjena, kolposkopiranjem možemo abnormalnu sliku uočiti, a pomoću novo usvojene terminologije opisati i klasificirati u blažu ili jaču promjenu.
- ◆ *Walker P, Dexeus S, De Palo G, † Barrasso R, Campion M, Girardi F, Jakob C, Roy M. International Terminology of Colposcopy: An Updated Report From the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol 2003,101;1: 175- 7*
- ◆ Uzimajući u obzir i podatke o dobi i paritetu mlade djevojke i žene odlučujemo se na :
 - ◆ a) što pošteniji postupak,
 - ◆ b) striktno citološko i virusološko praćenje i
 - ◆ c) kritičku prosudbu u svrhu izbjegavanja panike.

Osnovni podatci iz terminologije **Barcelona 2002**
Walker P, Dexeus S, De Palo G, † Barrasso R, Campion M, Girardi F, Jakob C, Roy M International Terminology of Colposcopy: An Updated Report From the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy **Obstet Gynecol 2003,101;1: 175- 7**

- ◆ **Normalni kolposkopski nalaz:**
 - ◆ Izvorni pločasti epitel
 - ◆ Cilindrični epitel
 - ◆ Zona transformacije (transformacijska zona)
- ◆ **Abnormalni kolposkopski nalaz:**
 - ◆ plosnati acetobijeli epitel
 - ◆ gusti acetobijeli epitel*
 - ◆ nježni mozaik
 - ◆ grubi mozaik*
 - ◆ nježna punktacija
 - ◆ gruba punktacija*
 - ◆ djelomično primanje joda u cijelosti ne prima jod*
 - ◆ atipične krvne žile*



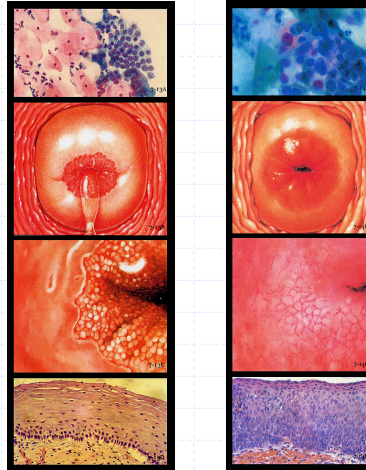
KOLPOSKOPIRANJE ZAPOČINJEMO:

- ◆ **Na temelju citološke analize**

- ◆ (NCI Bethesda System 2001. website <http://bethesda.2001.cancer.gov>

1. Ovanin-Rakić A, Pajtler M, Stanković T, Aduy-Jurković S, Ljubojević N, Grubišić G, Kuvačić I. Klasifikacija citoloških nalaza vrata maternice «Zagreb 2002». Modifikacija klasifikacija «Zagreb 1990» i «NCI Bethesda system 2001». Gynaecol Perinatol 2003; 12:148-53.)

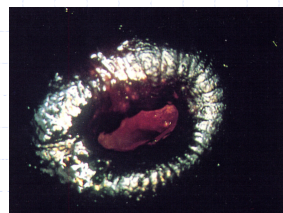
- ◆ **i spekuloskopskog pristupa (elasticitet i prostranost rodnice i svodova i procjena dostupnosti porcije kolposkopskom pregledu)**



Evers J LH, Heineman MJ. Gynecology, A clinical atlas, first edition, Utrecht 1990

NORMALNI KOLPOSKOPSKI NALAZ

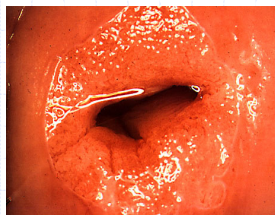
- ◆ **Epitel se ne oboji u bijelo nakon primjene razrijeđene otopine octene kiseline; obojit će se u smeđe nakon primjene Lugolove otopine**



Peroni M. Colposcopia e fisiopatologia cervico-vaginale - testo atlante, II edizione, Milano 1991

NORMALNI KOLPOSKOPSKI NALAZ

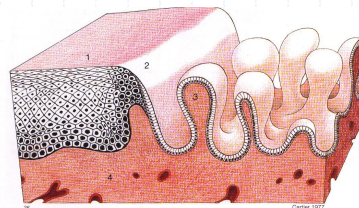
- ◆ Jednoslojni cilindrični epitel proizvodi sluz, polazi kranijalno od endometrija i kaudalno prema mnogoslojnoj pločastom epitelu ili metaplastičkom epitelu. Pri kolposkopiranju nakon primjene octene kiseline područje ima tipičnu "strukturu grozda".



Peroni M. Colposcopia e fisiopatologia cervico-vaginale - testo atlante, II edizione, Milano 1991

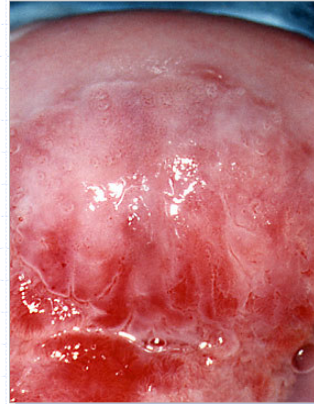
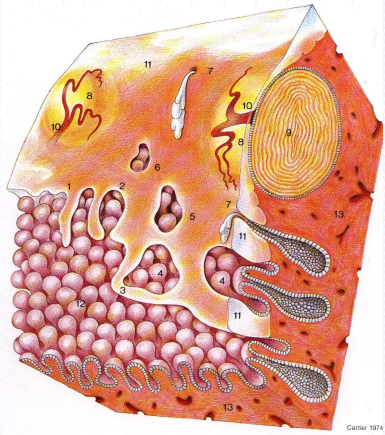
NORMALNI KOLPOSKOPSKI NALAZ

- ◆ Transformacijska zona je područje između izvornog pločastog i izvornog cilindričnog epitela, unutar kojeg se može otkriti različite stupnjeve zrelosti.



Peroni M. Colposcopia e fisiopatologia cervico-vaginale - testo atlante, II edizione, Milano 1991
Cartier R, Cartier I. Practical colposcopy. Laboratoire Cartier, rue des Cordelières, F75013, Paris 1993

NORMALNI KOLPOSKOPSKI NALAZ tzv. stara transformacijska zona



Cartier R, Cartier I. Practical colposcopy. Laboratoire Cartier, rue des Cordelières, F75013, Paris 1993

ABNORMALNI KOLPOSKOPSKI NALAZI Acetobijeli epitel

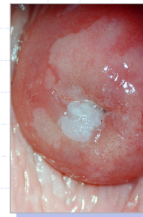
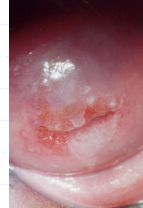
- ◆ Spekuloskopski, na površini vrata maternice inficiranog HPV-om, multipla konfluentna polja acetobijeljenja kao patognomonični znak prisutnosti HPV infekcije



ABNORMALNI KOLPOSKOPSKI NALAZI

Acetobijeli epitel

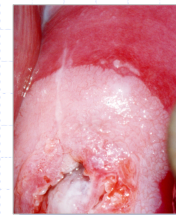
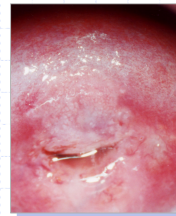
- ◆ Nakon premazivanja vrata maternice 3%-5% otopinom octene kiseline prikazu se bijelo "istaknuta područja" visoke gustoće jezgara.



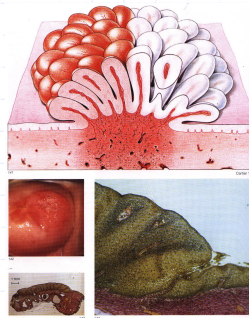
ABNORMALNI KOLPOSKOPSKI NALAZI

Acetobijeli epitel

- ◆ Općenito gledajući, što je acetobijela promjena "gušća", to je uočljivija,
- ◆ a što epitel kroz dulje vrijeme zadržava acetobijeljenje, očekujemo jaču intraepitelnu leziju.



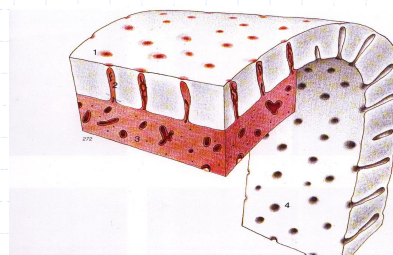
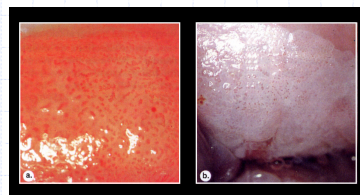
Egzofitični papilom prednje usne vrata maternice i prelazak u CIN



Cartier R, Cartier I. Practical colposcopy. Laboratoire Cartier, rue des Cordelières, F75013, Paris 1993

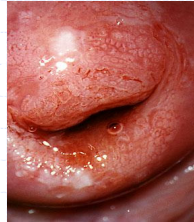
Abnormalni kolposkopski nalaz Punktacija

◆ **Žarišna abnormalna kolposkopska slika u kojoj se kapilare pojavljuju kao točkice.**

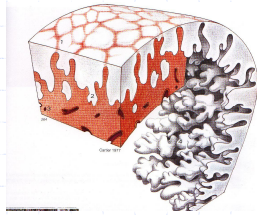


Anderson M, Jordan J, Morse A, Sharp F. A text and atlas of integrated colposcopy, Chapman and Hall medical, First edition, London 1992
Cartier R, Cartier I. Practical colposcopy. Laboratoire Cartier, rue des Cordelières, F75013, Paris 1993

Abnormalna kolposkopska slika Mozaik



- ◆ Žarišna kolposkopska slika u kojoj se novostvorene krvne žile javljaju kao pravokutna mrežica ili mozaik.
- ◆ *Prisutno acetobijeljenje ukazuje na moguću HPV-infekciju*

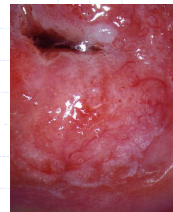


- ◆ Poluhematski prikaz krvnožilnog crteža i epitelnog pokriva kod mozaika

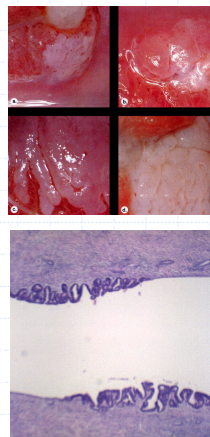
Cartier R, Cartier I. Practical colposcopy. Laboratoire Cartier, rue des Cordelières, F75013, Paris 1993

Abnormalna kolposkopska slika- atipične krvne žile

Žarišna abnormalna kolposkopska slika u kojoj abnormalni krvnožilni crtež ne podsjeća ni na punktacije ni na mozaik, ni na fino pravilno grananje krvnih žila,



Poseban oprez- grubo acetobijeljenje, punktacije i "ulazak" kolposkopske promjene u endocerviks



Anderson M, Jordan J, Morse A, Sharp F. A text and atlas of integrated colposcopy, Chapman and Hall medical, First edition, London 1992
Cartier R, Cartier I. Practical colposcopy. Laboratoire Cartier, rue des Cordelières, F75013, Paris 1993

Zaključno razmatranje

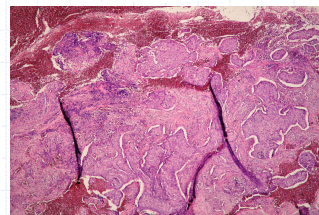
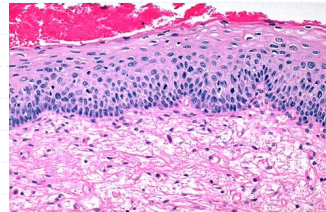
- ◆ Neovisno o promjenama terminologije, HPV inducirana predinvazijska intraepitelna lezija će uvijek imati svoj ekstenzitet, jačinu bijeljenja nakon premazivanja vrata maternice i svodova rodnice 3-5% otopinom octene kiseline, moguću vaskularnu abnormalnost u obliku punktacije, mozaika i atipične vaskularizacije.



Anderson M, Jordan J, Morse A, Sharp F. A text and atlas of integrated colposcopy, Chapman and Hall medical, First edition, London 1992

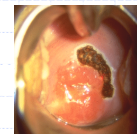
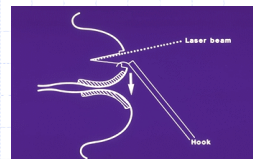
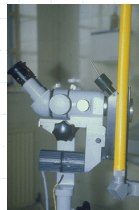
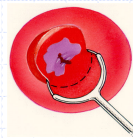
Zaključno razmatranje

- ◆ Kolposkopiranjem ćemo takvu promjenu lokalizirati i opisati, a indiciranom početnom obradom (***excochleatio canalis cervicalis et excisio probatoria***) i definitivnom potvrdom patohistološkim pregledom tkivnog uzorka dobijenog jednim od ablacijskih postupaka (***dijatermijska konizacija omčom- LETZ, klasična konizacija skalpelom, konizacija laserskom zrakom***) moći uspješno izlječiti tako bolesni vrat maternice i prevenirati invazivni rak.



Zaključno razmatranje

- ◆ LETZ
- ◆ Skalpel za konizaciju
- ◆ Sustav za lasersku konizaciju
- ◆ ***Ne zaboraviti koagulacijske i fulguracijske postupke!***



Anderson M, Jordan J, Morse A, Sharp F. A text and atlas of integrated colposcopy, Chapman and Hall medical, First edition, London 1992

Cjepivo

(susretljivošću prim.mr.sc. Jadranke Delač, ožujak 2004)

- ◆ Protiv HPV 16 spriječilo bi 1/2 oboljenja
- ◆ Protiv HPV 16 i 18 spriječilo bi 2/3 oboljenja
- ◆ Protiv 6 najčešćih tipova HPV-a spriječilo bi 5/6 oboljenja

Zaključno razmatranje

(susretljivošću prim.mr.sc. Jadranke Delač, ožujak 2004)

- ◆ Izobrazba mladih
- ◆ Redovite ginekološke kontrole
- ◆ Kod HG SIL primjena dijagnostičkih metoda:
 1. Kolposkopija
 2. Genotipizacija
 3. BEC
- ◆ Terapija:
 - ◆ KONIZACIJA?
 - ◆ LETZ?
 - ◆ LASER?
 - ◆ ECG?
 - ◆ KRIOTH?
- ◆ Teme za razmišljanje
 - ◆ HPV i spontani pobačaj
 - ◆ HPV i trudnoća (prisutnost u placenti)
 - ◆ HPV i mola hydatidosa
 - ◆ HPV i choriocarcinom
 - ◆ HPV i HNL
 - ◆ Terapija budućnosti – **GENSKA TERAPIJA**

◆ Zahvaljujem kolegicama
dr. sc. Magdaleni Grce i
mr. sc. Jadranki Delač na
ustupljenim shemama i
sugestijama

