

PATOLOGIJA SIL-a

Prof. dr. Damir Babić

ZAVOD ZA GINEKOLOŠKU I PERINATALNU
PATOLOGIJU, PETROVA 13, ZAGREB
REFERENTI CENTAR MINISTARSTVA
ZDRAVSTVA HRVATSKE ZA PODRUČJE
GINEKOLOŠKE I PERINATALNE
PATOLOGIJE

POSAO LIJEĆNIKA

♦ NEKAD	♦ DANAS
♦ POKUŠATI POD SVAKU CIJENU IZLIJEĆITI OSNOVNU BOLEST	♦ POKUŠATI POD SVAKU CIJENU NE NAŠKODITI PACIJENTU.
♦ NE OBRAĆAJUĆI VELIKU PAZNJU NA KASNITU KVALITETU ŽIVOTA,	♦ OBRAĆAMO NAJVEĆU PAZNJU NA KASNITU KVALitetu ŽIVOTA,
♦ NARAVNO SVE BEZ PUNO OBJAŠNJAVANJA PACIJENTU	♦ NARAVNO SVE SA PUNO OBJAŠNJAVANJA PACIJENTU

- 
- ♦ Liječnik je odgovoran, ako primjeni **opsežniji ili nedostatni terapijski postupak nego je to nužno, i nepotrebno dovede do bitne promjene kvalitete života, bilo kao posljedice:**

pretjerano radikalnog ili nedovoljno radikalnog terapijskog postupka

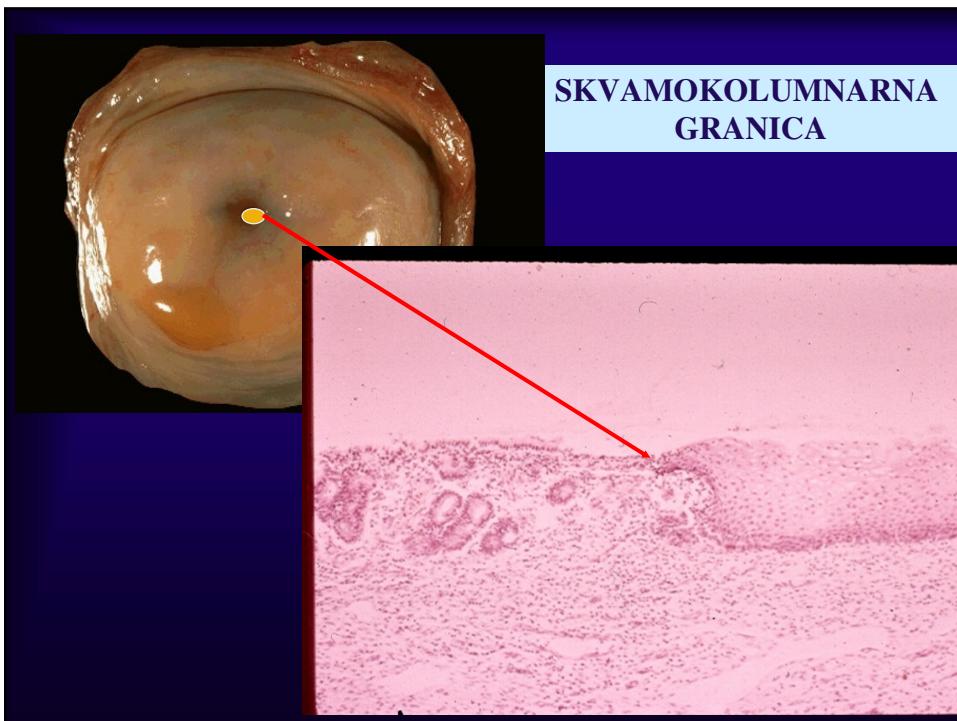
Timski rad ginekologa, citologa, patologa...

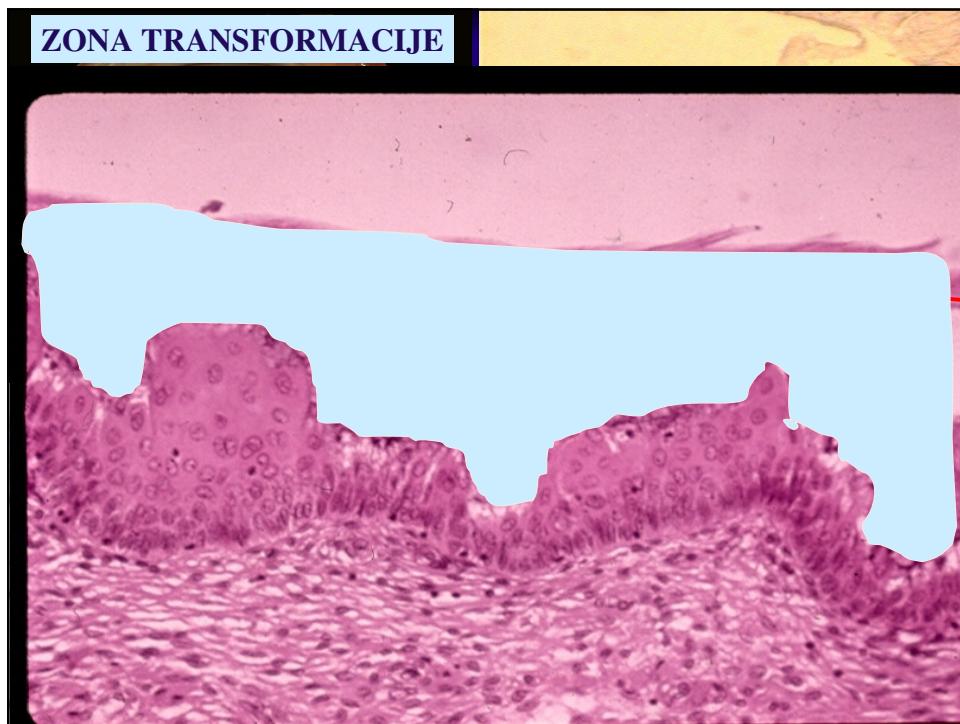
problem

- 
- ♦ Što je CIN ili SIL ?
 - ♦ Tko postavlja dijagnozu CIN-a?
 - ♦ Tko postavlja dijagnozu infekcije HPV-om?
 - ♦ Koje su mogućnosti: citologije, identifikacije HPV-a, kolposkopije, biopsije
 - ♦ Što liječimo: HPV ili CIN
 - ♦ Koji je protokol dijagnostike, liječenja i praćenja žene s prekancerozom vrata maternice?- imamo li uvjete za provedbu protokola ?!

KAŽU STRUČNJACI

- ◆ HPV nužan za nastanak CIN-a 99,7% ???
- ◆ Točnost citološke dijagnoze CIN (I-III)-literatura - 50-60% (CIN III >90%)
- ◆ Točnost kolposkopiјe - 70-80% (CIN I-III)
(MISLIM DA JE KOD NAS CI TOLOGIJA JAČA OD KOLPOSKOPIЈE)
- ◆ Točnost tipizacije HPV-a (KOJE???) > 90% ???
- ◆ Točnost histologije (reproducibilnost)- CIN I -40-50% CIN II-80-90% CIN III - 97%,
- ◆ **Ako ne liječimo CIN III - CA. in situ - svega 10-15% progredira u invazivni karcinom**





HPV

◆ Visoki rizik

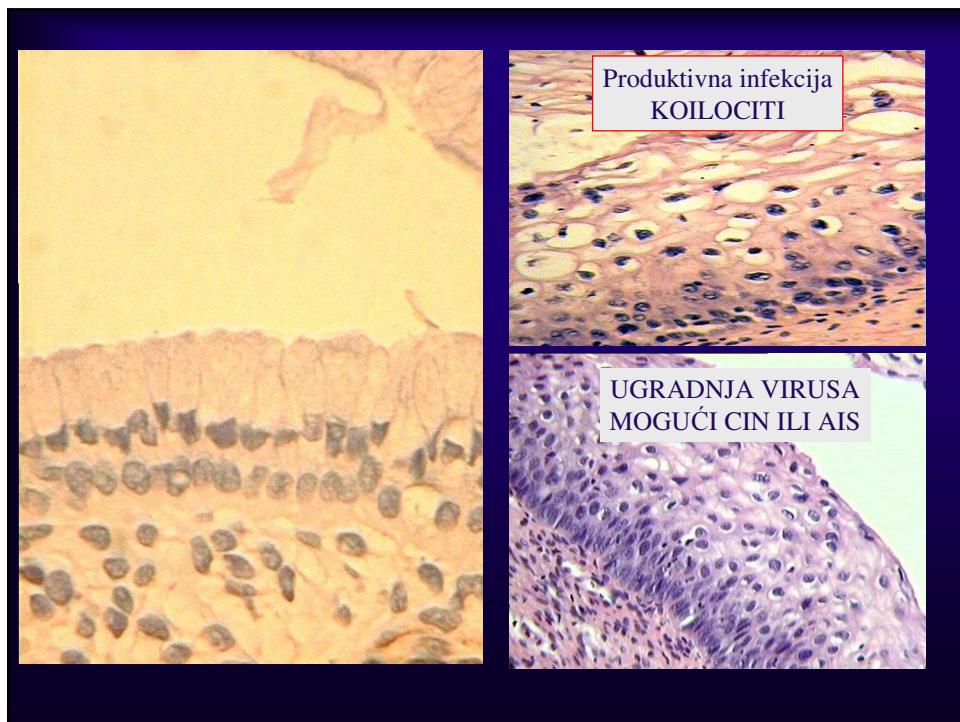
- (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82)

◆ Niski rizik

- (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108)

◆ Vjerojatno karcenogeni

- 26, 53, 66



Što je koilocit i kad ga vidimo?

- ♦ Javlja se u slučaju produktivne infekcije ("vegetativne") viralne replikacije
- ♦ U bazalnim keratinocitima mali broj episomalnih kopija virusa - ne vidimo efekat
- ♦ proliferacijom i sazrijevanjem keratinocita (superficijalni) - produkcija viralne kapside - koilocitoza vidljiva - porast jezgre, multinuklearnost i diskeratoza (rezultat povećane viralne DNA sinteze u ne-replikirajućoj zreloj pločastoј stanici)
- ♦ Citopatski efekt - koilocitoza nije nužno vidljiva u HPV inficiranoj diferenciranoj pločastoј stanici; vidljiva samo u slučaju dostaune produkcije E4 proteina koji se kao takav veže za citoskelet tj. citokeratin i razara citokeratinsku mrežu u citoplazmi stanice domaćina
- ♦ HPV nije vidljiv niti na citološkom niti na histološkom preparatu

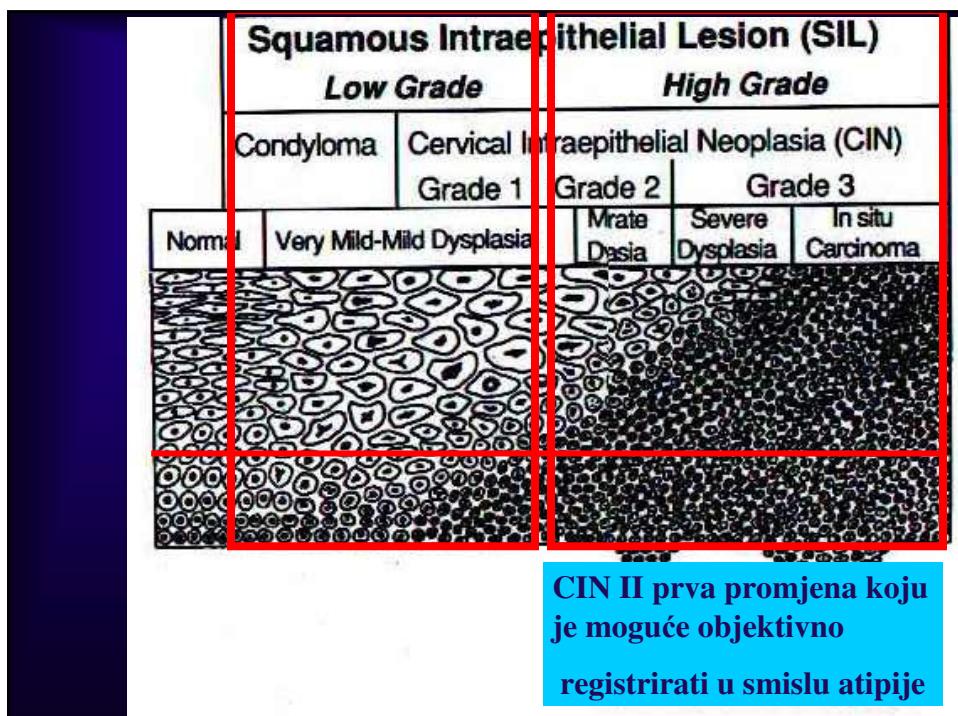


Table 13.7 Descriptive categories of LSIL and HSIL

Category	Descriptors	CRUM 2006.
LSIL	CIN I Flat condyloma Mild dysplasia Exophytic condyloma Immature condyloma (Squamous papilloma ^a) Transitional papilloma ^b Papillary immature metaplasia (synonymous with immature condyloma) Flat immature LSIL (rare and controversial)	
HSIL	CIN II or moderate dysplasia CIN III or severe dysplasia/carcinoma <i>in situ</i> Keratinizing SIL SIL with immature metaplastic phenotype Papillary carcinoma <i>in situ</i>	

^aPresumes papillary lesions with acanthosis (not mucosal polyps).

^bData linking transitional papilloma to HPV is non-existent.

U histološkoj slici interpretacije intraepitelne promjene (CIN-a) ključni su slijedeći elementi:

♦ Diferencijacija (sazrijevanje, stratifikacija)

- ♦ ima je ili nema
- ♦ dio (postotak) epitela koji pokazuje promjene

♦ Nuklearne abnormalnosti

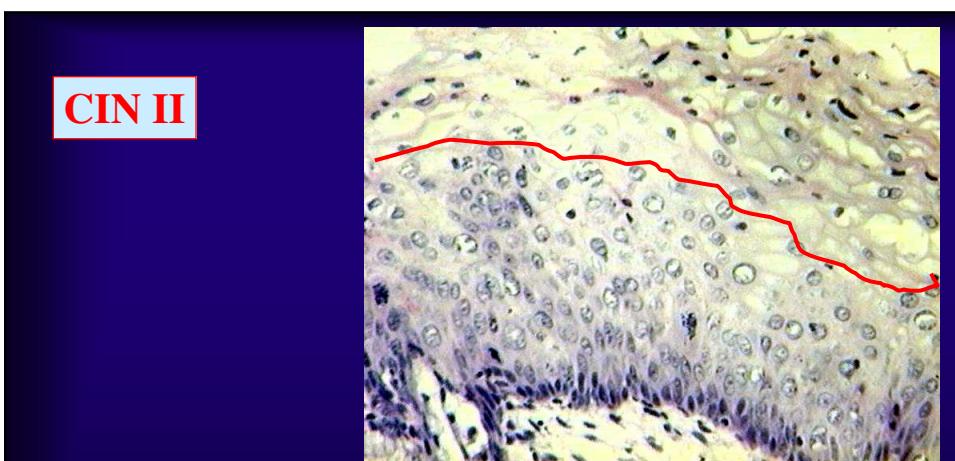
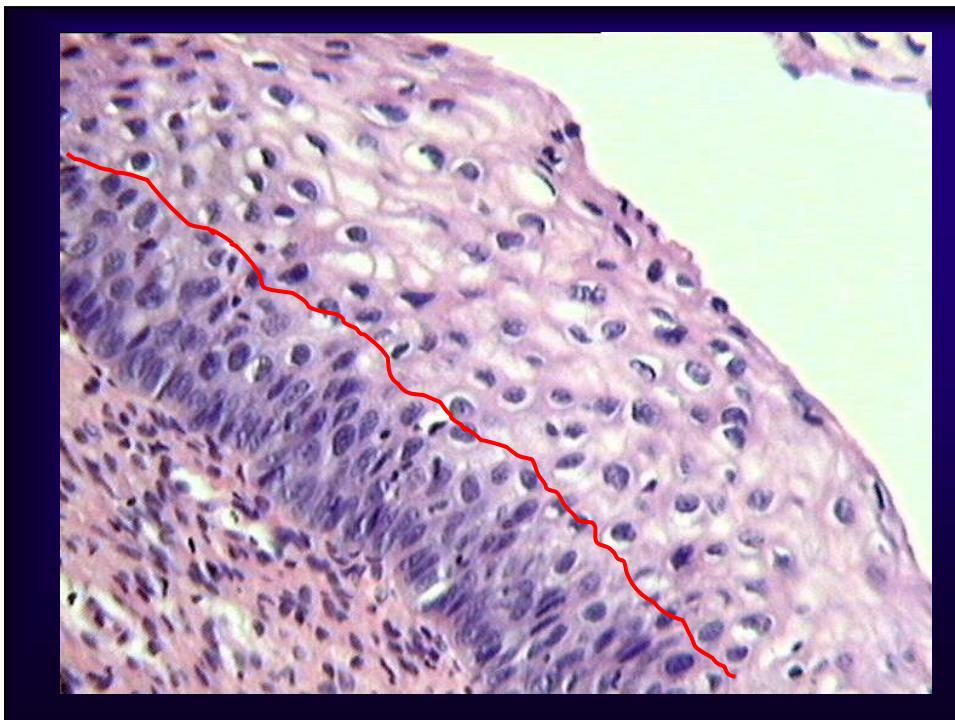
- ♦ odnos veličine jezgra : citoplazma
- ♦ hiperkromazija
- ♦ nuklearni pleomorfizam i anizonukleoza

♦ Mitotska aktivnost

- ♦ broj mitoza
- ♦ u kojem djelu debljine epitela se nalaze
- ♦ abnormalni oblici (patološke mitoze)

CIN I

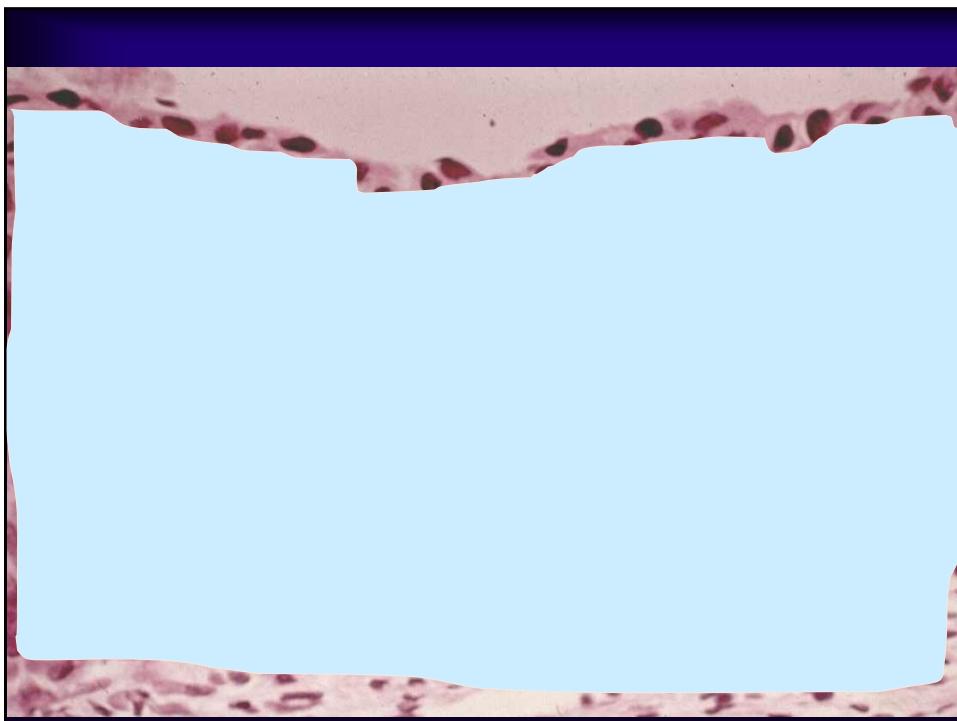
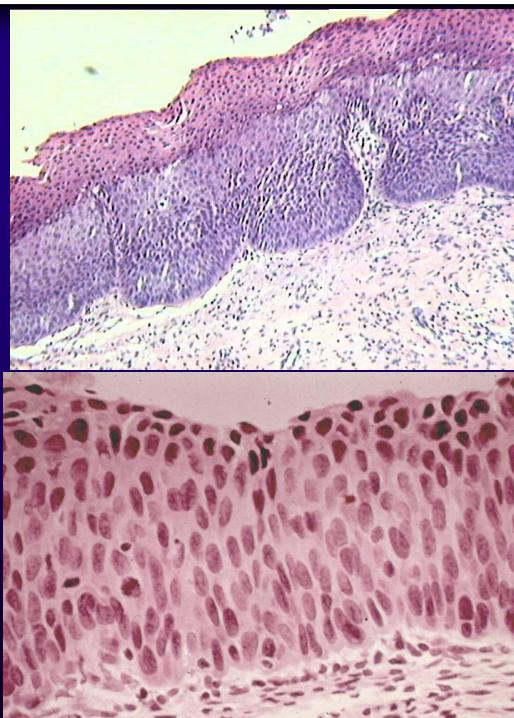
- ♦ Sazrijevanje u dvije gornje trećine debljine epitela, uz blage nuklearne atipije sve do površine koje upućuju na zaostajanje u nulearnom sazrijevanju.
- ♦ Nuklearne abnormalnosti nisu jake niti u donjoj (bazalnoj) trećini epitela na koju su najvećim dijelom ograničene.
- ♦ Mitoze se nalaze, rijetke su, ograničene su na donju trećinu debljine epitela, a atipični se oblici vrlo rijetko nalaze.

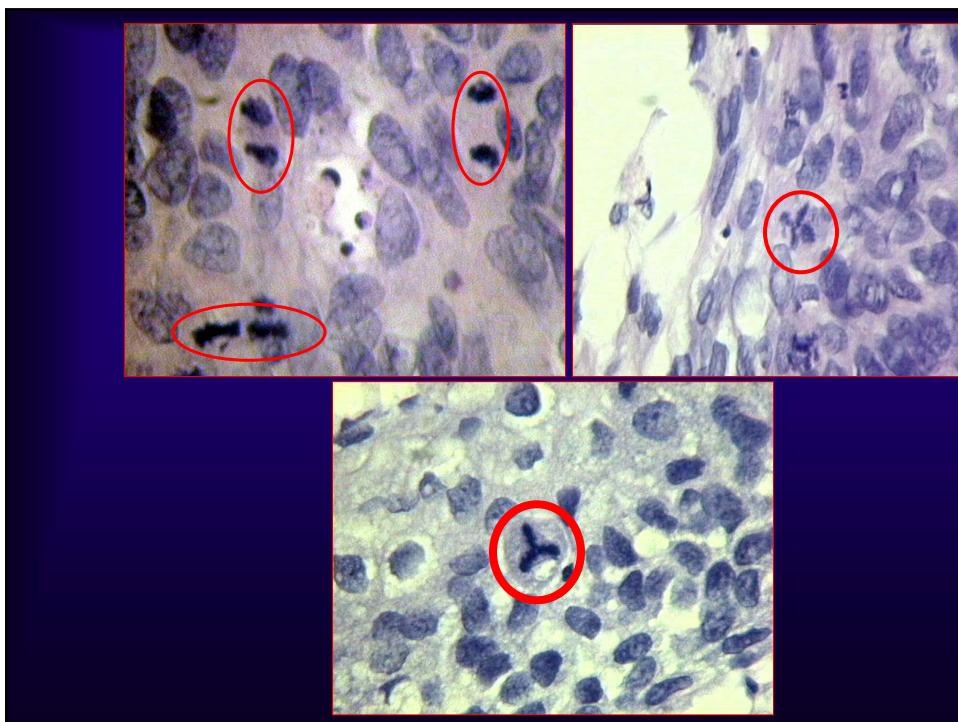


- ◆ Sazrijevanje je u gornjoj polovini debljine epitela, sa blažim nuklearnim atipijama sve do površine.
- ◆ Nuklearne abnormalnosti značajno jače nego u CIN I, i najvećim su dijelom ograničene na donje dvije trećine debljine epitela.
- ◆ Mitoze brojnije, nalaze se kroz donje dvije trećine debljine epitela, češće se nađu i atipični oblici.

CIN III

- ♦ Sazrijevanje u potpunosti izostaje ili je ograničeno na manje od gornje trećine debljine epitela.
- ♦ Nuklearne abnormalnosti su vrlo izražene kroz gotovo cijelu ili cijelu debljinu epitela.
- ♦ Mitoze su brojne, nalaze se kroz cijelu debljinu epitela, česte su **atipične** mitoze





Diferencijalno dijagnostički problemi

atipije

- ♦ abnormalnosti bazalnog sloja neodređenog značenja (BAUS - engl: basal abnormality of uncertain significance)
- ♦ CIN - gradus - stupanj se ne može odrediti

benigne promjene

- ♦ Imaturna metaplasija
- ♦ Reparatorni procesi
- ♦ Atrofija pločastog epitela

tanki epitel sa slikom CIN-a (stupanj se ne može odrediti) bez upale u podležećoj stromi

CIN -
gradus - stupanj se
ne može odrediti

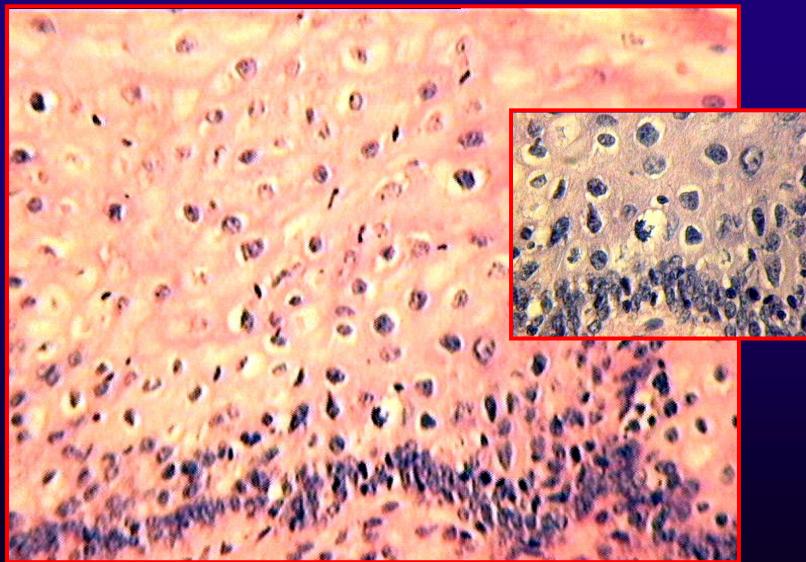


abnormalnosti
bazalnog sloja
neodređenog
značenja
(BAUS - engl:
basal abnormality
of uncertain
significance)

- ◆ minimalno izražen nuklearni pleomorfizam, ograničen na bazalni sloj epitela, uz odsutnost upale u podležećoj stromi
- ◆ slika klasičnog CIN I, uz izraženu upalu u podležećoj stromi
- ◆ tanki epitel sa slikom CIN-a (stupanj se ne može odrediti) uz izraženu jaku upalu u podležećoj stromi

Sve ove promjene mogu biti udružene sa HPV infekcijom.
Nalaz i jedne patološke mitoze mora rezultirati u dijagnozi
klasičnog CIN-a

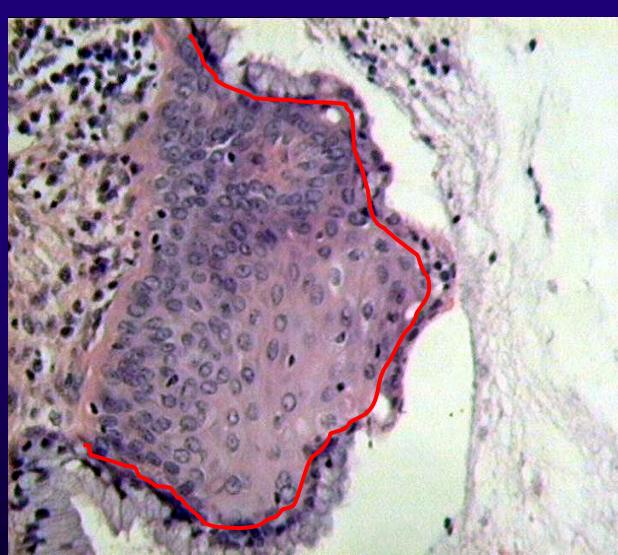
BAUS



Imaturna metaplasija

- ♦ nema nuklearnog pleomorfizma
- ♦ mitoze se nalaze, ali nema atipičnih
- ♦ kromatin u jezgri je nježnije raspršen
- ♦ stanične membrane jasno definirane

- ♦ mucinozni epitel često iznad pločastog, dok je to značajno rjeđe u CIN-u



Reparatori procesi

- ♦ atipične bazalne stanice nalaze se do polovine debljine epitela, ali stanice imaju pravilne nuklearne granice, istaknute nukleole i tipično jasne stanične membrane
- ♦ u podležećoj stromi kao i unutar samog epitela često se nalazi obilni ili akutni ili kronični upalni infiltrat

Atrofija pločastog epitela

- ♦ ponekad ga je teško razlikovati od CIN III, budući se radi o bazalnim i parabazalnim stanicama kroz cijelu debljinu epitela (nema sazrijevanja)
- ♦ u pravilu je tanak, bez pleomorfizma, bez mitotske aktivnosti, bez atipija i gubitka polarizacije
- ♦ ponekad u starijih žena potrebne su naknadne biopsije poslije provođenja **estrogenske** terapije, koja u atrofičnom epitelu potakne sazrijevanje



ekskohleacija endocervikalnog kanala

- ♦ pomaže nam u procjeni proširenosti CIN-a dublje u cervikalni kanal
 - ♦ najvažnija kod početno invazivnih karcinoma (kako planocelularnih tako i adeno), ali rijetko je iz ekskohleata moguće vidjeti invaziju
- ♦ nalaz tračaka atipičnog pločastog epitelia bez strome u ekskohleatu upućuje na **značajan rizik invazije** u odnosu na uredan ekskohleat čak i kod bolesnica s PHD na biopsiji CIN III
 - ♦ (više od 40% : 8-10%); rizik za dublju invaziju raste sa dobi

EKSKOHEAT
- tračci
atipičnog
pločastog
epitela bez
podležeće
strome



konizacija

- ♦ svaka je konizacija dio dijagnostičkog postupka u definitivnoj procijeni stupnja CIN-a ili početno invazivnog karcinoma, a ukoliko su:
 - egzocervikalni rubovi konusa bez tumora
 - endocervikalni vrh konusa bez tumora
 - lateralni resekcijski rubovi konusa bez tumora
 - eventualna invazija početna i ne dopire niti do jednog ruba
 - ne nalazi se tumorskih stanica u limfo-kapilarnim prostorima
 - ekskohleat učinjen uz konizaciju adekvatan i nema tumora
- ♦ konizacija postaje terapijska

ENDOCERVIKALNI VRH KONUSA

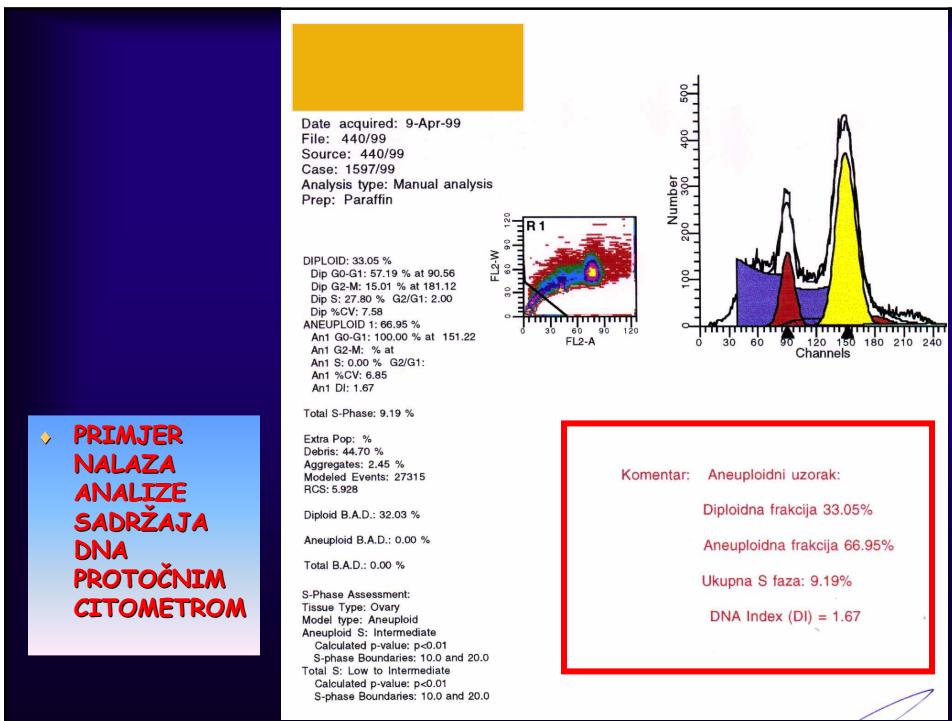


Spuštanje
CIN-a III
u kripte
lateralni
reseksijski
rub

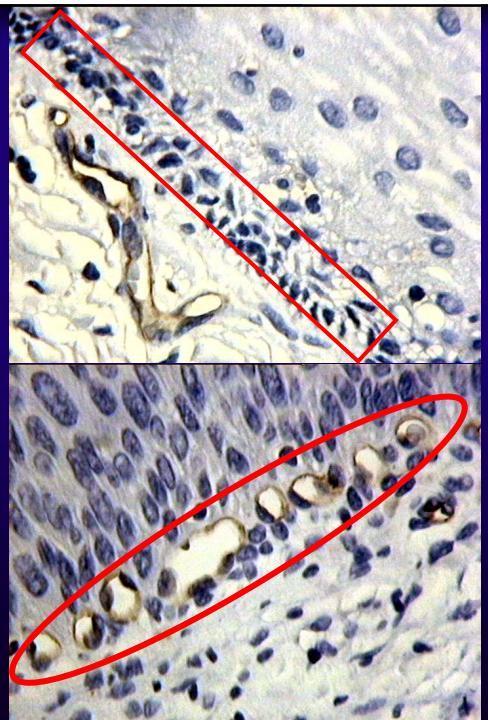


Ploidija i CIN

- ◆ Sve više studija koristeći protočnu citometriju (određivanje ploidnosti tumora), ukazuje da su:
 1. CIN I diploidni ili tetraploidni,
 2. SIL visokog rizika (CIN II i III) ili diploidni ili poliploidni ili aneuploidni.
 3. do spontane regresije u pravilu dolazi samo kod diploidnih i poliploidnih neoplazija.
 4. Aneuploidne ili perzistiraju, ili progrediraju, ne samo u viši stupanj CIN-a nego i u invazivni planocelularni karcinom.



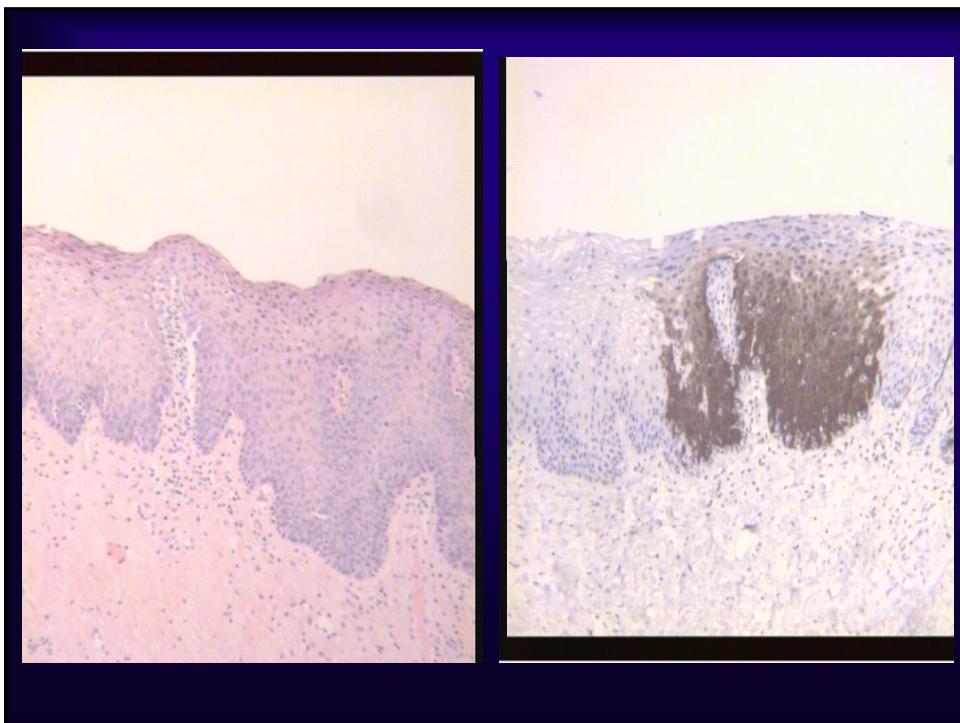
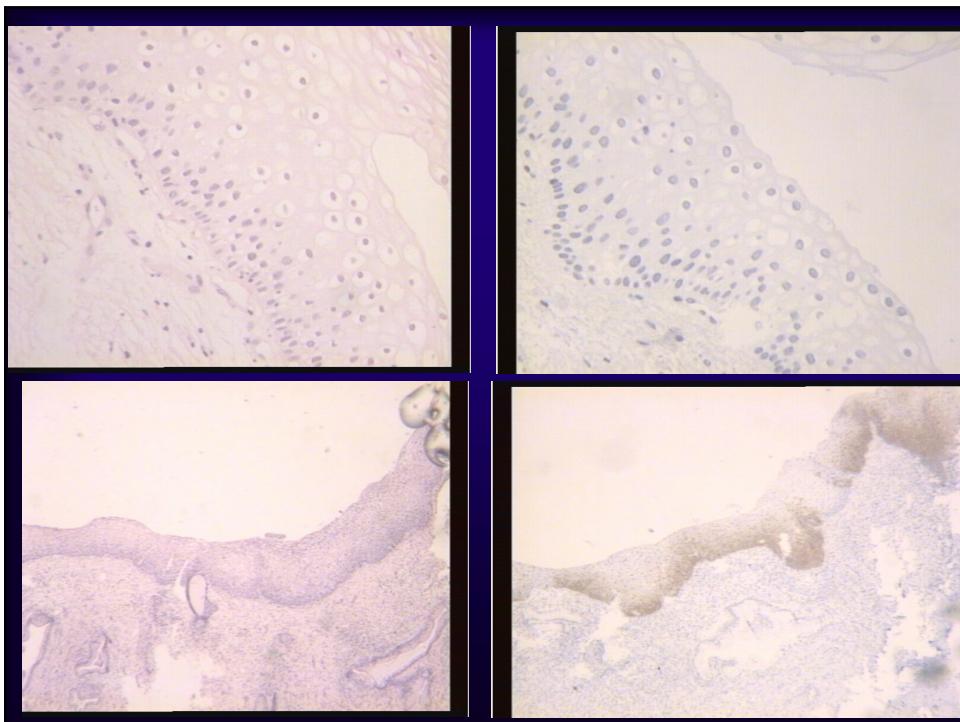
Pravilni VPE

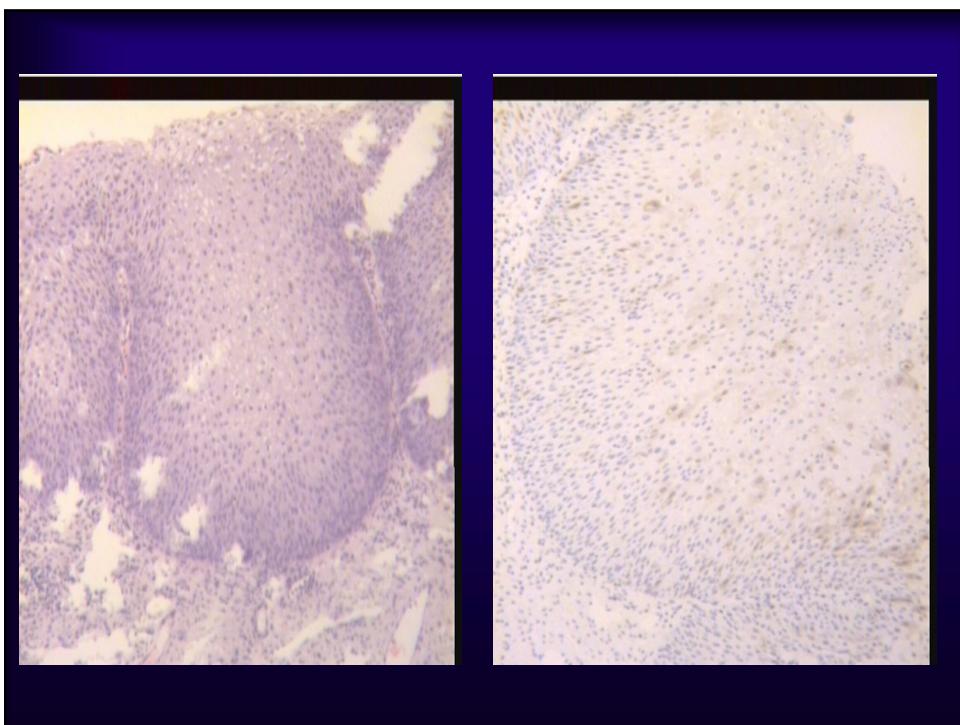
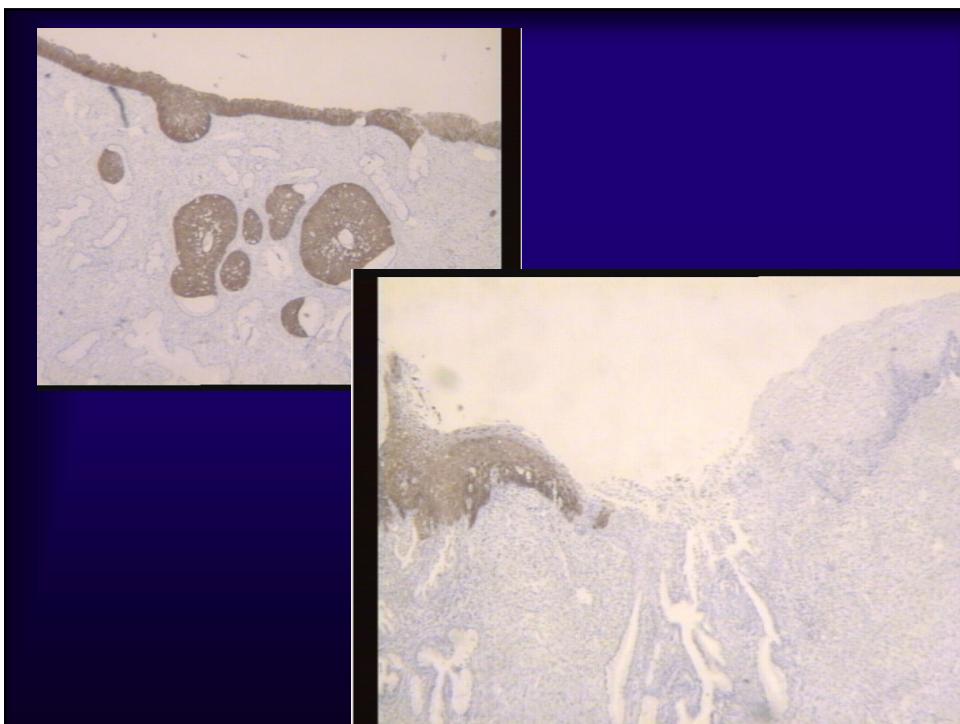


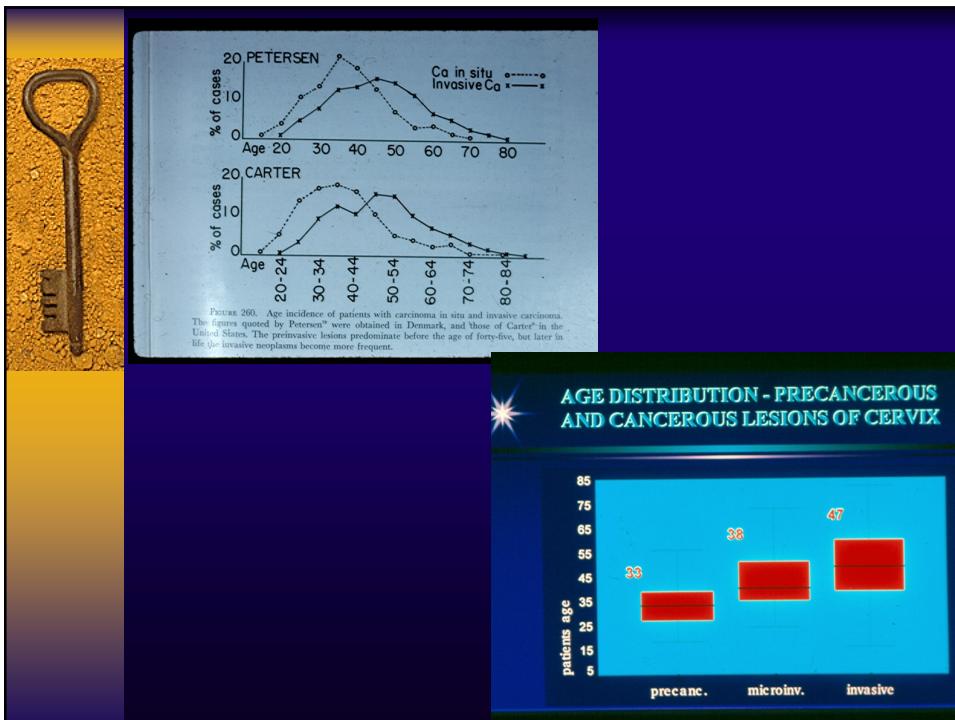
CIN III i žile

p16^{INK4a}

- ♦ Regulatorni protein koji inhibira cyklin-ovisne kinaze 4 i 6 koje fosforiliraju retinoblastoma (Rb) protein.
 - ♦ povećana ekspresija p16^{INK4a} u cervikalnom karcinomu vjeruje se da je udružena sa inaktivacijom Rb sa HPV E7 onkoproteinom
 - ♦ Vjeruje se da postoji i o HPV-u nezavisni put inaktivacije Rb
-
- ♦ p16^{INK4a} – specifični je i osjetljivi marker za displastične pločaste i cilindrične stanice cerviksa.
 - ♦ Vjeruje se da će odigraditi značajnu ulogu u reduciraju lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza kako citoloških tako i patohistoloških – odnosno da će dati novo svjetlo u razumijevanju patobiologije diskarioze bilo pločastog bilo cilindričnog epitela vrata maternice







Int. J. Cancer: 108, 329–333 (2004)

- ♦ The most important point remains that **women and clinicians need to be informed of the usually benign nature of an HPV infection to minimize the anxiety that may accompany a positive HPV test result, and this should be at the forefront of all communication messages.**
- ♦ **CERVICAL CANCER CONTROL, PRIORITIES AND NEW DIRECTIONS**
- ♦ Joseph MONSONEGO , F. Xavier BOSCH, Pierre COURSAGET, John Thomas COX, Eduardo FRANCO⁵, Ian FRAZER, Rengaswamy SANKARANARAYANAN, John SCHILLER, Albert SINGER, Tom WRIGHT, Walter KINNEY, Chris MEIJER and James LINDER

	HPV	NEG	%	HPV	POZ	%	UKUPNO
CIN I	218	64		122	36		340
CIN II	111	47		123	53		234
CIN III	29	19		121	81		150
KONDILOM	30	53		27	47		57
SIL	185	51		175	49		360
UPALA	54	68		25	32		79
BEZ DG	213	51		206	49		419
UKUPNO	840	51		799	49		1639