

## Izzivi kolposkopije v dobi HPV

Marko Mlinarič

Ginekološka ambulanta Zagorje, Cesta zmage 1, Zagorje ob Savi

### Povzetek

Kolposkopija je pomembna diagnostična metoda, ki jo ginekologi uporabljamo pri svojem delu. Kljub temu, da je najbolj znana kot preiskovalna metoda pri diagnosticiranju in razločevanju sprememb na materničnem vratu (MV), ima pomembno vlogo tudi pri diagnosticiranju sprememb v vagini in na vulvi. Ne glede na uvajanje novih preiskovalnih metod za odkrivanje predrakavih in rakavih sprememb na materničnem vratu, je njeno pomembno mesto v diagnostičnem procesu nesporno. Kot vsaka druga diagnostična metoda, tudi kolposkopija zahteva ustrezno opremo, znanje in čas ter kritično vrednotenje dobljenih rezultatov. V dobi testiranja pacientk s spremembami na materničnem vratu na prisotnost visokorizičnih tipov HPV se je spremenilo tako število opravljenih kolposkopij, kot tudi pričakovanja preiskave.

**Ključne besede:** kolposkopija, predrakave spremembe na materničnem vratu, rak materničnega vratu, HPV

### Uvod

Zelo pomembno področje dela ginekologov je odkrivanje in diagnosticiranje sprememb na MV: naj gre za benigne spremembe (kot so vnetja, malformacije in podobno), premaligne ali maligne spremembe. Cilj je odkriti spremembe, ki vodijo v nastanek raka na materničnem vratu (RMV), preden le-ta nastane. Pomembna opravila, ki jih v ta namen izvajamo, so odvzemi preventivnih presejalnih brisov materničnega vratu PAP pri zdravih ženskah, kurativni odvzemi brisov PAP pri ženskah s predhodnim patološkim izvidom PAP brisa ali sumom na patologijo, jemanje triažnih brisov na visokorizične tipe HPV (VR-HPV), kolposkopiranje, biopsiranje sumljivih sprememb za histološko preiskavo in terapevtski posegi (LLETZ, konizacija, laserska destrukcija sprememb in podobno) (1, 2).

Zaradi nove preiskave – triažnega testa na VR-HPV, se srečujemo z novo kategorijo naših pacientk: HPV pozitivne pacientke. Zaradi razumevanja, da je okužba z VR-HPV nujna za razvoj patoloških sprememb in raka materničnega vratu, so le-te stigmatizirane in po pravilu zelo prestrašene (3, 4). Številne informacije o njihovem stanju, ki jih dobe iz medmrežja ali od drugih zdravstvenih delavcev, so različne in pogosto tudi nasprotujoče. Lahko si predstavljamo stres pacientk, ki imajo normalen bris PAP in pozitiven triažni HPV bris, saj imajo občutek, da je le vprašanje časa, kdaj bodo zbolele za rakom.

Zato je nujno dobro načrtovanje postopkov za vsako pacientko posebej. Z njimi mora biti seznanjena in motivirana. Le motivirana pacientka se bo držala časovnih okvirov in predvidenih preiskav. Številne preiskave in njihovi izvidi znajo njen (in naš) stres zmanjšati ali pa še dodatno povečati. Navkljub dobrem načrtovanju in sodelovanju pacientke se zaradi menstrualnih ciklov, morebitnih drugih bolezni ali obveznosti pacientke zgodi, da preiskavo izvedemo kasneje, kot bi jo morali.

### Preventivni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu in rezultati

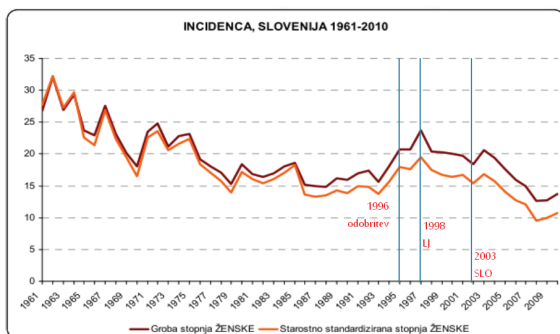
Zaradi velikega števila zbolelih pacientk za rakom materničnega vratu je bil leta 1996 v Sloveniji odobren program Zgodnjega odkrivanja predRakavih sprememb - ZORA, ki se je leta 1998 začel pilotno izvajati v ljubljanski regiji, leta 2003 pa na področju vse Slovenije. S tem se je končalo obdobje pasivnega presejanja in se pričelo aktivno in sistematično vabljenje vseh žensk, starih med 20 in 64 let (1).

Groba incidenčna stopnja RMV je bila leta 1962–32,1, 1998–20,4, 2001–19,7, 2003–20,7, 2010–13,7 (5). Prikazano na drug način, za rakom materničnega vratu je leta 2003 zbolelo 211 žensk, leta 2012 pa 117 (Slika 1). Leta 2010 je zaradi raka materničnega vratu umrlo 43 žensk (1, 5, 6).

Aktivno vabljenje žensk v okviru državnega programa ZORA je v kombinaciji z dobrim in angažiranim

delom ginekoloških timov, citologov in patologov, privedlo do bistvenega znižanja incidence RMV.

Triazni test na VR-HPV se v Sloveniji uporablja od leta 1998 (7), leta 2006 je bil vključen v Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami na materničnem vratu (8), od leta 2010 pa je triazni test hc2 plačan iz zdravstvenega zavarovanja (9).



**Slika 1.** Incidenca raka materničnega vratu v Sloveniji od 1961 do 2010 z mejniki ZORA (22).

### Indikacije za kolposkopijo po Smernicah glede na HPV izvid (8)

- Izvid BMV je APC-N, po šestih mesecih opravimo BMV in testiranje na HPV:
  - Negativen BMV in pozitiven HPV: kontrola HPV po enem letu, če je HPV še vedno pozitiven, sledi kolposkopija.
  - BMV je APC-N in HPV pozitiven: opravimo kolposkopijo in morebitno biopsijo.
  - Ob negativni kolposkopiji in morebitni biopsiji HPV ponovimo čez eno leto. V primeru pozitivnega HPV kolposkopijo ponovimo.
  - BMV slabši kot APC-N: opravimo kolposkopijo ne glede na izvid HPV.
- Izvid BMV: PIL nizke stopnje (PIL-NS, BD) pri ženskah, starejših od 35 let. Po šestih mesecih opravimo BMV in testiranje na HPV.
  - BMV negativen ali APC-N, HPV pozitiven: kontrola HPV po enem letu in v primeru pozitivnega HPV opravimo kolposkopijo in morebitno biopsijo.
  - Pri BMV PIL-NS (BD) ali več, ne glede na izvid HPV, opravimo kolposkopijo in morebitno biopsijo.
  - Ob negativni kolposkopiji in morebitni biopsiji, HPV ponovimo čez eno leto. V primeru pozitivnega HPV kolposkopijo ponovimo.
- Histološki izvid CIN1: HPV odzvamemo čez eno leto.
  - HPV pozitiven, opravimo kolposkopijo in biopsijo, nadaljnji ukrepi glede na histološki izvid.

- HPV negativen, ponovimo HPV po enem letu in v primeru pozitivnega izvida opravimo kolposkopijo in morebitno biopsijo.
- Histološki izvid CIN 2,3
    - Kolposkopija in v primeru zadovoljive kolposkopije lahko naredimo ekscizijo ali v posebnih primerih destrukcijo. CIN 2 lahko spremljamo do dve leti brez LLETZ.
  - Bris – nenormalne žlezne spremembe: AŽC-N, AŽC-VN, AIS
    - Kolposkopija in abrazija CK negativna, sledi revizija BMV – v primeru skladanja odzvamemo HPV in v primeru pozitivnega izvida kolposkopija v referenčnem centru.
  - Sledenje po laserski terapiji, krioterapiji, LLETZ, narejenih zaradi sprememb CIN: (negativni robovi pri CIN 2, 3 ali negativni/pozitivni robovi CIN 1 ali stanje robov ni znano)
    - Kolposkopijo naredimo, če kontrolni BMV po šestih mesecih ni normalen.
    - Eno leto od posega – patološki BMV ali pozitiven HPV: kolposkopija.
    - Dve leti od posega – patološki BMV ali pozitiven HPV: kolposkopija.
    - Pri pozitivnih robovih pri posegu po šestih mesecih BMV APC-N ali PIL-NS (BD) naredimo kolposkopijo.

### Zanesljivost kolposkopije

V letih 1980, ko so v kolposkopskih ambulantah pregledovali predvsem, kar se velikosti tiče, večje spremembe CIN 3+, naj bi bila zanesljivost kolposkopije 90 %. Zadnji pregledni članki pa govorijo o 50–60 % zanesljivosti, saj kolposkopiramo, ko so spremembe navadno še zelo majhne (10). Kolposkopije in kolposkopsko vodene biopsije so ugotovile CIN 2+ spremembe v dveh tretjinah primerov. Zanesljivost je bila večja, če sta bili narejeni dve biopsiji ali več in ne le ena (11).

Moramo se zavedati, da je kolposkopska slika odvisna tudi od debeline sprememb. Raziskava, ki so jo naredili leta 2008 v MD Anderson Cancer center v Houstonu, je pokazala, da je specifičnost kolposkopije nizka tudi v kliniki, kjer je 29% žensk imelo spremembe tipa CIN 2, CIN 3 ali RMV. Senzitivnost za spremembe CIN 2 in CIN 3 je bila 31,3 % pri debelini epitelija do 139  $\mu\text{m}$  in 94,4 % pri debelini več kot 441  $\mu\text{m}$  (12).

Pri pacientkah s patološkim BMV in negativno kolposkopijo ter biopsijo je potrebno imeti v mislih, da je verjetno smiselno kolposkopijo ponoviti po določenem času kljub morebitnemu negativnemu brisu na visokorizične tipe HPV (13, 14).

Samo preiskavo je potrebno izvesti z ustrežno opremo, ob upoštevanju določenih postopkov in ji nameniti ustrežno količino časa (15). Rezultate kolposkopije je smiselno evidentirati v obliki skice, še boljše pa je fotodokumentacija.

### Pričakovanja pred kolposkopijo

Pred pričetkom preiskave ima vsak preiskovalec določena pričakovanja, ki so odvisna od poznavanja poteka bolezni in izvidov, ki jih že imamo. Tako je zanesljivost kolposkopije večja, če kolposkopist pozna izvide PAP ali HPV testa (16). Pozitiven izvid PAP nam sporoča, da so spremembe prisotne in jih je le potrebno najti. Negativen izvid nas lahko zapelje, da prisotne patološke spremembe ocenimo kot normalne. Enako velja za pozitiven ali negativen izvid triažnega testa HPV. Ker so možni tako lažno negativni kot tudi lažno pozitivni izvidi, se je potrebno preiskave lotiti neobremenjeno. Prisotne spremembe ocenimo in naredimo morebitne biopsije. Posvetovanje z bolj izkušenim kolegom ne predstavlja neuspeha. Če imamo kolposkopijo fotodokumentirano, jo lahko posredujemo kolegom ali predstavimo na klinično patološki konferenci in pridobimo dodatno mnenje, brez da bi morali pošiljati pacientko na preiskavo drugam (17).

### Značilnost kolposkopije v času HPV-testiranj

Pred uvedbo testiranja na VR-HPV so bile indikacije za kolposkopijo:

- patološki BMV,
- makroskopsko sumljiva lezija na MV,
- sumljiv anamnestičen podatek (kontaktna krvavitev, sumljivi izcedki) in podobno.

Od uvedbe testiranj na HPV se je pojavila nova indikacija, kolposkopija ob pozitivnem testu na VR-HPV. BMV je ob tem lahko patološki ali pa tudi ne.

Spremembe na MV so največkrat manjše kot pred uvedbo HPV testiranj in kolposkopija postaja zahtevnejša. Pozitiven izvid HPV nam je v pomoč, saj z večjo verjetnostjo pričakujemo, da so spremembe prisotne – le najti jih je potrebno. Obstaja nevarnost, da nas preslepi negativen HPV, saj so opisani primeri HPV negativnih displazij in RMV (18, 19).

Izvid HPV, ki ga dobimo v okviru programa ZORA, ugotavlja prisotnost ali odsotnost VR-HPV. Ponovno pozitiven izvid ne pojasni, ali gre za perzistentno okužbo z istim virusom ali novo okužbo z drugim onkogenim virusom, kar bi bila koristna informacija.

Večina piscev člankov se strinja, da je testiranje na VR-HPV ugodno vplivalo na diagnostične zadrege, triažo in samo kolposkopijo (20, 21).

### Zaključek

Nihče ne dvomi, da je kolposkopija pomembna diagnostična metoda v procesu ugotavljanja sprememb na MV. Izvajamo jo v vsakodnevni ginekološki praksi. Zanj so potrebni ustrežna oprema, znanje in čas.

Naši nadaljnji ukrepi s pacientko so odvisni od izvidov BMV, brisa na VR-HPV, kolposkopije in izvida histološke preiskave. Vedno se moramo zavedati, da so lahko izvidi lažno pozitivni ali negativni. Zaradi manjših lezij postaja kolposkopija zahtevnejša. V primeru nejasnosti se posvetujemo z izkušenejšim kolegom ali pa primer predstavimo na klinično patološki konferenci.

Pogovorimo se s pacientko o izvidih in morebitnih planiranih preiskavah ali postopkih. Le motivirana in informirana pacientka bo sodelovala in ne bo prihajalo do nepotrebnih zamud. Kljub temu se lahko zgodi, da pacientka na planiran termin ne pride in je potrebno dodatno vabljenje. Vsak izgubljen čas pa lahko pomeni, da spremembe napredujejo.

### Uporabljene kratice

AIS - endocervikalni adenokarcinom in situ  
 APC-N - atipične ploščate celice, neopredeljene  
 APC-VS - atipične ploščate celice, pri katerih ni mogoče izključiti ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje (PIL-VS)  
 AŽC-N - atipične žlezne celice, neopredeljene  
 AŽC-VN - atipične žlezne celice, verjetno neoplastične  
 BD - blaga diskarioza (PIL-NS)  
 BMV - bris materničnega vratu  
 CIN - cervikalna intraepitelijska neoplazija  
 CK - cervikalni kanal  
 hc2 - Hybrid Capture 2  
 HPV - humani papilomski virusi  
 LLETZ - angl. Large Loop Excision of the Transformation Zone  
 MV - maternični vrat  
 PIL-NS - ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje  
 PIL-VS - ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje  
 RMV - rak materničnega vratu  
 VR-HPV - visokorizični tipi HPV

### Literatura

1. Onkološki inštitut Ljubljana. Spletna stran DP ZORA Jul 2014. Dosegljivo na: zora.onko-i.si
2. Takač I. Sodobno zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu. In: Smrkolj Š, ed. Obnovitveni kolposkopski tečaj s poudarkom na praktičnih

- veščinah. Ljubljana: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD in Onkološki inštitut; 2014. p. 102–19.
3. Harald zur Hausen: Human papilloma viruses causing cervical cancer. Obrazložitev Nobelove nagrade Avg 2014. Dosegljivo na: [www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2008/press.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2008/press.html)
  4. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol* 1999; 189: 12–19.
  5. Zadnik V, Primic Žakelj M. Groba incidenca RMV od 1960 do 2010. *Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana*. Dosegljivo na: [www.slora.si/groba-stopnja](http://www.slora.si/groba-stopnja)
  6. Rak v Sloveniji 2010. Onkološki inštitut Ljubljana, *Epidemiologija in register raka, Register raka republike Slovenije* 2013.
  7. Poljak M, Brenčič A, Seme K, Vince M, Marin IJ. Comparative Evaluation of First- and Second-Generation Digene Hybrid Capture Assays for Detection of Human Papillomaviruses Associated with High or Intermediate Risk for Cervical Cancer. *J Clin Microbiol* 1999; 37 (3): 796–7.
  8. Uršič-Vrščaj M, et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2006. Dosegljivo na: [zora.onko-i.si/za-stroko/strokovna-priporocila-in-smernice](http://zora.onko-i.si/za-stroko/strokovna-priporocila-in-smernice)
  9. Aneks št. 1 k splošnemu dogovoru za pogodbeno leto 2010. Dosegljivo na [http://www.zzzs.si/zzzs/info/egradiva.nsf/splosni\\_dogovor?OpenView](http://www.zzzs.si/zzzs/info/egradiva.nsf/splosni_dogovor?OpenView).
  10. Pretorius RG, Belinson JL. Colposcopy. *Minerva Ginecol* 2012; 64 (2): 173–80.
  11. Gage JC, Hanson VW, Abbey K, Dippery S, Gardner S, Kubota J, et al. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol* 2006; 108(2): 264–72.
  12. Yang B, Pretorius RG, Belinson JL, Zhang X, Burchette R, Qiao YL. False negative colposcopy is associated with thinner cervical intraepithelial neoplasia 2 and 3. *Gynecol Oncol* 2008; 110 (1): 32–6.
  13. Mesher D, Tristram A, Castanon A, Beer H, Ashman S, Fielder H, et al. Single negative colposcopy: is it enough to rule out high-grade disease? *J Med Screen* 2011; 18 (3): 160–1.
  14. Malila N, Leinonen M, Kotaniemi-Talonen L, Laurila P, Tarkkanen J, Hakama M. The HPV test has similar sensitivity but more overdiagnosis than the Pap test—a randomised health services study on cervical cancer screening in Finland. *Int J Cancer* 2013; 132 (9): 2141–7.
  15. Smrkolj Š. Citološke in biopsijske tehnike ter kolposkopija ginekologiji. *Medicinski razgledi* 2011; 50 (1): 45–54.
  16. Ferris D, Cox T, Mayeaux EJ. Colposcopy of cervical intraepithelial neoplasia. In: Mayeaux EJ, Cox T, eds. *Modern colposcopy textbook and atlas*. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
  17. Repše Fokter A. Multidisciplinary management of patients in cervical cancer screening programme ZORA in Celje region. Zbornik predavanj ob XLIII. Memorialnem sestanku profesorja Janeza Plečnika. *Novosti v citopatologiji: most med kliniko in diagnostično patologijo*. Ljubljana 2012: 139–44.
  18. Jančar N, Vrtačnik Bokal E, Poljak M. Razporeditev genotipov človeških virusov papiloma pri bolnicah z rakom materničnega vratu in cervikalno intraepitelijsko neoplazijo tretje stopnje (CIN 3) v Sloveniji. *Onkologija* 2011; 15(2): 93–7.
  19. Zhao C, Zang H, Zaibo L. Cytopathology and More: Evidence emerging for HPV-negative cervical cancer. Dosegljivo na <http://www.captodayonline.com/cytopathology-and-more-evidence-emerging-for-hpv-negative-cervical-cancer/> (14. 7. 2014).
  20. Petry KU, Luyten A, Scherbring S. Accuracy of colposcopy management to detect CIN3 and invasive cancer in women with abnormal screening tests: Results from a primary HPV screening project from 2006 to 2011 in Wolfsburg, Germany. *Gynecologic Oncology* 2013; 128: 282–7.
  21. Wright TC, Stoler MH, Sharma A, Zhang G, Behrens C, Wright TL, ATHENA (Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics). Study Group Evaluation of HPV-16 and HPV-18 Genotyping for the Triage of Women With High-Risk HPV+ Cytology- Negative Results. *Am J Clin Pathol* 2011; 136: 578–86.