

## Uvod

Kolposkop je optični inštrument ki ga uporabljamo za opazovanje cerviksa uterusa, nožnice in vulve pod optimalno osvetlavo in optičnim povečanjem med šest in štirideset krat. Hinselmann je 1920-tih konstruiral in pričel uporabljati kolposkop, vendar ga je prvič opisal 1925.<sup>1</sup> Kolposkopija je diagnostična metoda premalignih in malignih bolezni materničnega vratu, vagine in vulve, ki se uporablja po pozitivni selekciji. Potrebno je vedeti da kolposkopija ni učinkovita metoda za selekcijo če se uporablja samostojno.<sup>2</sup> V selekcijske metode preinvazivnih sprememb materničnega vratu prištevamo: citološko selekcijo (konvencionalna citologija Papa test in tekočinska citologija; angl. *Liquid-based cytology* - LBC), HPV DNA testiranje in vizualno inspekcijo z aceto-octenom kislino (angl. *Visual inspection with acetic acid* - VIA).<sup>3</sup>

Kolposkop ima svoje možnosti in omejitve ki se niso spreminjale skoraj eno stoletje. V pomanjkljivosti ali omejitve konvencionalne kolposkopije prištevamo: nizko občutljivost (< 70%), subjektivnost, potrebo za posebnim izpopolnjevanjem in patohistološko diagnozo ki je odvisna od izkušenj ginekologa pri izberu mesta biopsije.<sup>4</sup> Pomembno je poudariti da raziskave različnih avtorjev, imajo pomembno različne rezultate pri vprašanju kolposkopske občutljivosti in specifičnosti. Na podlagi velike meta-analize Mitchella in sodelavcev, je povprečna občutljivost 85% (39-92), in specifičnost 65% (30-99).<sup>5</sup> Novejše raziskave kažejo kako je občutljivost kolposkopije v odkrivanju skvamozne intraepitelne lezije visokega stopnja (angl. *High grade squamous intraepithelial lesion* – HSIL) komaj 49 - 61%.<sup>6,7</sup> V meta-analizi Underwooda in sodelavcev ki so analizirali 32 raziskave z 8000 biopsij, za kolposkopsko biopsijo za CIN-a 1 in več, občutljivost je bila 91%, ter specifičnost 25%, medtem je za CIN 2 in več občutljivost bila 80% in specifičnost 63%.<sup>8</sup> Bornstein in sodelavci so imeli 61% občutljivost in 94% specifičnost v kolposkopskem ločevanju med normalnim cerviksom / LSIL od HSIL-a / kar-

cinoma.<sup>9</sup> Dokazano je kako se občutljivost kolposkopije povečuje z brojem biopsij,<sup>10,11</sup> vendar ključne biopsije niso upravičene.<sup>12</sup>

Po uvajanju selekcije s pomočjo HPV testiranja, se kolposkopija pogosteje uporablja. Ob tem, nizka občutljivost kolposkopije prinaša večje število biopsij, medtem ko se pomembno število HSIL-a ne prepozna. To je potrjeno z ALTS raziskavo kjer je samo polovica končno ugotovljenih CIN 3 lezij prepoznana kolposkopom.<sup>13</sup>

Histologija predstavlja zlati standard za odkrivanje HSIL-a zato se kolposkopske impresije potrjujejo s biopsijo. Vendar biopsije najpogosteje predstavljajo boleč poseg, ob tem da je potrebno na rezultat čakati. Zato bi, inštrumenti s večjo občutljivostjo pripeljali do manjšega števila biopsij, manjšega trpljenja žensk in prihranka v zdravstvenem sistemu.

Zaradi vedno večjega pomena in uporabe kolposkopije in njenih pomanjkljivosti, danes se poskušajo uvesti pomožne tehnologije v kolposkopiranje, kako bi povečali učinkovitost te metode ki se uporablja skoraj eno stoletje brez izboljšav.

## **Novo – pomožne tehnologije v kolposkopiji**

### ***Digitalna kolposkopija***

Predstavlja fotografiranje cerviksa s digitalno tehniko. Digitalni fotografiji, s tehnikami procesiranja, lahko povečamo kontrast cervikalnih sprememb in s tem olajšamo prepoznavanje HSIL sprememb.<sup>14</sup> Predhodnik te tehnike je bila cervikoskopija, ki jo je Staft opisal 1981.<sup>15</sup> Cervikoskop je kamera z optiko s katero se slikal cerviks in dobil cervikogram. Slika se lahko povečevala in večkrat opazovala, kar je bil napredek v diagnostiki in edukaciji. Danes so tradicionalne kolposkope zamenjali digitalni (video) kolposkopi. Taksni inštrumenti omogočajo boljše sledenje bolnic, ker se fotografije shranjujejo v bazo podatkov. Še več, *kompliansa* spremljanja ženska ki gledajo svoj cerviks tekom pregleda je nekoliko boljša.<sup>16</sup> Takšna kolposkopija omogoča boljšo edukacijo in lažje prenašanje fotografij internetom.

### ***Spektroskopija***

Svetloba ali električni tok se uporabljajo za raziskovanje biokemične sestave, metaboličnih in strukturnih značilnosti tkiv. Komponente elektro magnetkega spektra uporabljenega v diagnostični spektroskopiji vključujejo ultravijolični A razpon (315–400 nm), vidno področje svetlobe (400–700 nm) in

razpon v bližini infrardečega področja (700-900 nm). Kadar tkivo osvetlimo svetloba se absorbira z ali brez refleksije.<sup>17</sup> Z autoflorescentno spektroskopijo je mogoče meriti širok razpon optičnih karakteristik cervikalnega tkiva, strukturne in molekularne spremembe ki se nahajajo v displastičnem epitelu. Na primer, nikotinamid adenin nukleotid (NADH) in flavin adenin dinukleotid (FAD) sta autoflorescentni molekuli ki se nahajata v mitohondrijih in igrajo pomembno vlogo v celičnem metabolizmu. Povečanje florescencije teh molekul v displastičnem epitelu sovпада s povečano celično metabolično aktivnostjo.<sup>18,19</sup> Ostali optični fenomeni so prav tako povezani s progresijo displazije, npr. nuklearna atipija pripelje do povečanja razsipanja svetlobe, pri neovaskularizaciji beležimo večjo apsorpcijo svetlobe.<sup>20,21</sup>

### ***Računalniška kolposkopija***

Izgleda da, računalniška analiza digitalne fotografije ima pomembno večjo občutljivost v primerjavi s konvencionalno kolposkopijo. Cristoforoni je s sodelavci razvil računalniški program s katerim dosega 91,2% občutljivost v zaznavanju HSIL-a v primerjavi s 61,8% pri konvencionalni kolposkopiji, vendar je specifičnost je bila neznatno večja (94,8 : 92,2%).<sup>22</sup>

### ***Optična koherentna tomografija***

Pri tej metodi se slika ustvarja plast po plast v visoki ločljivosti. Tkivo se osvetli z infrardečo svetlobo male moči, zbirajo se podatki o odbiti svetlobi in na podlagi tega računalnik ustvari 2D ili 3D fotografijo. Torej sliko dobimo na podoben način kot pri ultrazvočni B-modafotografiji, edino s precej boljšo resolucijo.<sup>23</sup> Sicer se ta metoda primarno uporabljala v oftalmološki dijagnostiki.<sup>24,25</sup> Generira sliko tkivnih struktur na celičnem nivoju s resolucijo od 10-20  $\mu\text{m}$  in daje spodbudne rezultate kjer ne bo potrebno napraviti biopsije, zato to metodo imenujejo *optična biopsija*. Escobar je s sodelavci pokazal da ta metoda ima boljšo občutljivost od konvencionalne kolposkopije.<sup>26-29</sup>

### ***Konfokalna mikroskopija***

S to metodo se povečuje kontrast in rekonstruira trodimenzionalna slika. Na ta način se dobi več detajlov fotografije.<sup>30</sup> Sicer, ta tehnika se prvo uporabljala v dermatovenerologiji, oftalmologiji in gastroenterologiji.<sup>31-33</sup>

## **Inštrumenti**

Novi inštrumenti na trgu, poskušajo ponuditi kvalitetnejšo oz. sliko s boljšo ločljivostjo in kontrastom s številnimi možnostmi ki na koncu ponujajo boljšo občutljivost in možno specifičnost v odkrivanju premalignih lezij materničnega vratu. Pri tem uporabljajo eno ali več opisanih tehnik. Na trgu najdemo niz inštrumentov različnih možnosti, kvalitete in cene, od mobilnih cenejših optičnih konektorjev na stativu, ki uporabljajo mobilni telefon za snemanje in arhiviranje digitalne fotografije slabše ločljivosti do zelo sofisticiranih inštrumentov kot je DySIS.

### ***DySIS***

DySIS (DySIS Medical Ltd, Linvingston) je inštrument čigavo ime izhaja iz akronima *Dynamic spectral imaging system*. To je digitalni video kolposkop ki uporablja kako spektroskopsko analizo obsega tako trajanje acetobeljenja cervikalnega epitela. Ta naprava ob digitalni sliki cerviksa da tudi i tako imenovano. *DySISmap* sliko na kateri na podlagi barv označuje kje je potrebno napraviti biopsijo. S tem se metoda objektivizira, in pomembno povečuje občutljivost v prepoznavanju HSIL lezij glede na konvencionalno kolposkopiju.<sup>34</sup> Možne pomanjkljivosti inštrumenta so visoka cena in nekoliko daljše trajanje preiskave, ker obdeluje *DySISmap* na podlagi 23 slik nekaj minut.<sup>35</sup>

### ***LuViva***

LuViva (Guided Therapeutics, Norcross) uporablja multimodalno hiperspektroskopijo. Ima visoko občutljivost, celo 91%, in nizko specifičnost od samo 39% v odkrivanju HSIL-a.<sup>36</sup> Sama preiskava traja kratko. Rezultat preiskave je eden od treh možnih: nizko tveganje (kolposkopija ni potrebna), zmerno tveganje (potrebne so dodatne informacije) in visoko tveganje (kolposkopija je potrebna). Inštrument lahko uporabimo za selekcijo v okolju kjer ni razvit program selekcije.

### ***Zedscen***

Zedscen (Zilico Ltd, Manchester) je naprava s katero se po aplikaciji acetooctene kisline sonda naprave dovede v direkten stik s cerviksom in po tem meri električni upor skozi tkivo. *Electrical impedance spectrometry* je metoda s katero se meri upor skozi epitel cerviksa, in na ta način se generirajo točke s

katerim se sugerira mesto biopsije. Zedscen v odnosu do kolposkopije ima večjo občutljivost in pozitivno napovedno vrednost.<sup>37</sup>

## Zaključek

Če želimo boljše rezultate v diagnostiki premalignih in malignih sprememb materničnega vratu, morali bomo uporabljati pomožne metode v kolposkopiranju. Beležimo pomemben razvoj nekaj novih metod in številne se še razvijajo. Tiste ki so že na trgu potrebujejo boljše dizajnirane raziskave. Do sedaj je v tem edino s gotovostjo uspel DySIS, ker pomembno dviguje občutljivost posebej ko se uporablja v kombinaciji s kolposkopijo. Za druge naprave za zdaj to ne mogoče trditi.

## Literatura

1. Hinselmann H. Verbesserung der Inspektionsmöglichkeit von vulva, vagina, und portio. (Improvement of the inspection possibilities of the vulva, vagina, and portio). Munschen Med Wschr 1925;72.
2. MacLean AB. Acetowhite epithelium. Gynecol Oncol 2004; 95:691.
3. Comprehensive cervical cancer control a guide to essential practice – 2nd ed 2014 WHO.
4. Duggan MA, Nation J. An audit of the cervical cancer screening histories of 246 women with carcinoma. J Low Genit Tract Dis 2012;16:263–70.
5. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 1998 Apr;91(4):626-31.
6. Bekkers RL, van de Nieuwenhof HP, Neesham DE, Hendriks JH, Tan J, Quinn MA. Does experience in colposcopy improve identification of high grade abnormalities? Obstet Gynecol Surv 2009;64:97–8.
7. Zaal A, Louwers J, Berkhof J, et al. Agreement between colposcopic impression and histological diagnosis among human papillomavirus type 16-positive women: a clinical trial using dynamic spectral imaging colposcopy. BJOG 2012;119:537–44.
8. Underwood M, Arbyn M, Parry-Smith W, et al. Accuracy of colposcopy-directed punch biopsies: a systematic review and meta-analysis. BJOG 2012; 119:1293.

9. Bornstein J, Sideri M, Tatti S, et al. 2011 terminology of the vulva of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *J Low Genit Tract Dis* 2012; 16:290.
10. Gage JC, Hanson VW, Abbey K, et al. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol* 2006; 108:264.
11. Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL, et al. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:430.
12. Jeronimo J, Schiffman M. Colposcopy at a crossroads. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:349.
13. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1383–92.
14. Craine BL, Craine ER. Digital imaging colposcopy: basic concepts and applications. *Obstet Gynecol* 1993;82:869–73.
15. Staffl A. Cervicography: a new method for cervical cancer detection. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:815–25.
16. Takacs P, Chakhtoura N, De Santis T. Video colposcopy improves adherence to follow-up compared to regular colposcopy: a randomized trial. *Arch Gynecol Obstet* 2004;270:182–4.
17. Parker MF. Emerging technology in cervical cancer screening: spectroscopy. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:209–17.
18. Millot C, Bondza-Kibangou P, Millot JM, Lallemand A, Manfait M. Autofluorescence spectroscopy of malpighian epithelial cells, as a new tool for analysis of cervical cancer precursors. *Histol Histopathol* 2003;18:479–85.
19. Palmer GM, Keely PJ, Breslin TM, Ramanujam N. Autofluorescence spectroscopy of normal and malignant human breast cell lines. *Photochem Photobiol* 2003;78:462–9.
20. Chang SK, Pavlova I, Marin NM, Follen M, Richards-Kortum R. Fluorescence spectroscopy as a diagnostic tool for detecting cervical precancer *Gynecol Oncol* 2005;99 (3 Suppl 1):S61–3.
21. Pavlova I, Sokolov K, Drezek R, Malpica A, Follen M, Richards-Kortum R. Microanatomical and biochemical origins of normal and precancerous cervical autoflu-

- orescence using laser-scanning fluorescence confocal microscopy. *Photochem Photobiol* 2003;77:550–5.
22. Cristoforoni PM, Gerbaldo D, Perino A, Piccoli R, Montz FJ, Capitano GL. Computerized colposcopy: results of a pilot study and analysis of its clinical relevance. *Obstet Gynecol* 1995;85:1011–16.
  23. Escobar PF, Belinson JL, White A, Shakhova NM, Feldchtein FI, Kareta MV, et al. Diagnostic efficacy of optical coherence tomography in the management of pre-invasive and invasive cancer of uterine cervix and vulva. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:470–4.
  24. Monnet D, Moachon L, Dougados M, Brezin AP. Severe uveitis in an HLA-B27-positive patient with ankylosing spondylitis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:393–7.
  25. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995;113:325–32.
  26. Ascencio M, Collinet P, Cosson M, Mordon S. [The place of optical coherence tomography in gynecology]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2007;36:749–55.
  27. Drezek RA, Richards-Kortum R, Brewer MA, Feld MS, Pitris C, Ferenczy A, et al. Optical imaging of the cervix. *Cancer* 2003;98 (9 Suppl):2015–27.
  28. Escobar PF, Rojas-Espaillet L, Tisci S, Enerson C, Brainard J, Smith J, et al. Optical coherence tomography as a diagnostic aid to visual inspection and colposcopy for preinvasive and invasive cancer of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1815–22.
  29. Zuluaga AF, Follen M, Boiko I, Malpica A, Richards-Kortum R. Optical coherence tomography: a pilot study of a new imaging technique for noninvasive examination of cervical tissue. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:83–8.
  30. Louwers JA, Kocken M, ter Harmsel WA, Verheijen RH. Digital colposcopy: ready for use? An overview of literature. *BJOG*. 2009 Jan;116(2):220-9.
  31. Langley RGB, Walsh N, Sutherland AE, Propperova I, Delaney L, Morris SF, et al. The diagnostic accuracy of in vivo confocal scanning laser microscopy compared to dermoscopy of benign and malignant melanocytic lesions: a prospective study. *Dermatology* 2007;215:365–72.
  32. Pisella PJ, Auzerie O, Bokobza Y, Debbasch C, Baudouin C. Evaluation of corneal stromal changes in vivo after laser in situ keratomileusis with confocal microscopy. *Ophthalmology* 2001;108:1744–50.

33. Hurlstone DP, Kiesslich R, Thomson M, Atkinson R, Cross SS. Confocal chromoscopic endomicroscopy is superior to chromoscopy alone for the detection and characterisation of intraepithelial neoplasia in chronic ulcerative colitis. *Gut* 2008;57:196–204.
34. Louwers JA, Zaal A, Kochen M, et al. Dynamic spectral imaging colposcopy: higher sensitivity for detection of premalignant cervical lesions. *BJOG* 2011;118:309–18.
35. Leeson S. Advances in colposcopy: new technologies to challenge current practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Nov;182:140-5.
36. Twiggs LB, Chakhtoura NA, Ferris DG, et al. Multimodal hyperspectroscopy as a triage test for cervical neoplasia: pivotal clinical trial results. *Gynecol Oncol* 2013;130:147–51.
37. Soutter WP, Diakomanolis E, Lyons D, et al. Dynamic spectral imaging: improving colposcopy. *Clin Cancer Res* 2009;15:1814–20.