

Kolposkopija v dobi HPV / Colposcopy in the era of HPV

Marko Mlinarič

Izveček

Kolposkopija je pomembna diagnostična metoda v obravnavi pacientke s sumom na predrakave/rakave spremembe na materničnem vratu. V pomoč pri obravnavi pacientke s tovrstnimi spremembami so nam citološki brisi materničnega vratu in rezultati testiranja na visokorizične tipe humanih papiloma virusov.

Ključne besede

HPV, kolposkopija, predrakave spremembe na materničnem vratu, rak materničnega vratu

Uvod

Odkrivanje predrakavih sprememb na materničnem vratu (MV) in preprečitev nastanka raka materničnega vratu (RMV) je pomemben cilj vseh ginekologov. V Sloveniji delujemo v okviru preventivnega programa ZORA. Aktivnosti, ki jih s tem namenom izvajamo v ginekoloških ambulantah so: odvzemi citoloških brisov materničnega vratu (BMV), jemanje brisov za določitev visokorizičnih tipov HPV (VR-HPV), kolposkopiranje in biopsiranje ugotovljenih sprememb za histološko analizo.

Od uvedbe testiranja na VR-HPV se je spremenilo število kolposkopij, prav tako pa tudi, vsaj v večini primerov, razširjenost in velikost lezij, ki jih diagnosticiramo.

Cilj ginekologa je pojasniti ali gre za nevarno spremembo, ki jo je potrebno zdraviti, ali so dovolj le kontrolni pregledi. Z vidika naših pacientk normalen izvid pomeni velik stres. Kontrolni pregledi in dodatne preiskave lahko stres še povečajo ali pa ga odpravijo. Posebna kategorija so HPV pozitivne pacientke, ki se počutijo zelo stigmatizirane. Informacije, ki jih dobijo

iz medmrežja in od zdravstvenih delavcev in sodelavcev pa so pogosto nasprotujoče.

Preventivni program in rezultati

Groba incidenčna stopnja RMV je bila leta 1962–32.1, 1998–20.4, 2001–19.7, 2003–20.7, 2010–13.7 ¹, 2012–11.4, 2013–11.7 ². Leta 2013 smo tako zabeležili 122 novih primerov raka na materničnem vratu. Ne samo organizirano aktivno presejanje pacientk med 20. in 64. letom starosti v okviru državnega programa ZORA, temveč tudi dobro in angažirano delo ginekoloških timov, citologov in patologov, je privedlo do bistvenega znižanja incidence RMV. Pomemben del dela ginekologa je tudi strokovna in dobra kolposkopija s ciljno biopsijo.

Triažni test na VR-HPV se v Sloveniji uporablja od leta 1998³, 2006 je bil vključen v Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami na materničnem vratu⁴, od leta 2010 pa je triažni test hc2 plačan iz zdravstvenega zavarovanja.⁵

Zanesljivost kolposkopije

V letih 1980, ko so v kolposkopskih ambulantah pregledovali predvsem, kar se velikosti tiče, večje spremembe CIN3+, naj bi bila zanesljivost kolposkopije 90%. Zadnji pregledni članki pa govorijo o 50 – 60% zanesljivosti, saj kolposkopiramo, ko so spremembe navadno še zelo majhne.⁶ Kolposkopije in kolposkopsko vodene biopsije so ugotovile CIN2+ spremembe v dveh tretjinah primerov. Zanesljivost je bila večja, če sta bili narejene dve biopsiji ali več in ne le ena.⁷

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 morebitnem negativnem brisu na visokorizične tipe HPV.^{8,9}

Samo preiskavo je potrebno izvesti z ustrežno opremo, ob upoštevanju določenih postopkov in ji nameniti ustrezno količino časa.¹⁰ Smiselno je rezultate kolposkopije evidentirati v obliki skice, še boljša pa je fotodokumentacija.

Indikacije za kolposkopijo po Smernicah glede na HPV izvid^{Error!}

Bookmark not defined.

V Smernicah je še stara klasifikacija CIN 1 – 3, zato navajam ta imena. Po novi klasifikaciji svetovne zdravstvene organizacije (WHO) kategorijo cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN) nadomesti ploščatocelična intraepitelijska lezija (PIL) z dvema kategorijama ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke in visoke stopnje (PIL-NS in PIL-VS). Trenutno naši kolegi patohistologi uporabljajo obe klasifikaciji, staro napišejo v oklepaju.^{11, 12}

1. Izvid BMV je APC-N, po šestih mesecih opravimo BMV in testiranje na HPV:
 - Negativen BMV in pozitivnem 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.
2. 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.
3. Histološki izvid CIN 1: HPV odvezamemo 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.
4. 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.

5. Bris – nenormalne žlezne spremembe: AŽC - N, AŽC – VN, AIS
 - Kolposkopija in abrazija CK negativna, sledi revizija BMV – v primeru skladanja, odvezamo HPV in v primeru pozitivnega izvida kolposkopija v referenčnem centru.
6. 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

Značilnost kolposkopije v času HPV testiranj

Pred uvedbo testiranja HPV je bila indikacija za kolposkopijo patološki BMV, makroskopsko sumljiva lezija na MV, sumljiv anamnestičen podatek (kontaktna krvavitev, sumljivi izcedki) in podobno. Od uvedbe testiranja na HPV se je pojavila nova indikacija, kolposkopija ob pozitivnem testu na VR-HPV. BMV je ob tem lahko patološki ali pa tudi ne.

Lezije na MV, ki jih ugotavljamo so največkrat manjše kot pred uvedbo HPV testiranja in tako postaja kolposkopija 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 RMV¹³.

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.

Večina piscev člankov se strinja, da je testiranje na HPV ugodno vplivalo na diagnostične zadrege, triažo in samo kolposkopijo.^{14, 15}

Presejanje pacientk se je včasih izvajalo zgolj s preventivnimi BMV, sedaj s kombinacijo BMV in testiranjem na VR-HPV ob omenjenih indikacijah. Pri neodzivnicah v rednem programu presejanja ZORA trenutno poteka pilotski projekt z samoodvzemom brisa na VR-HPV. Pacientke s pozitivnim izvidom naj bi bile povabljeni na nadaljnjo obravnavo.

V ZDA so opravili analizo 256.648 žensk v programu presejanja, ki so imele v roku enega leta narejeno tudi biopsijo. Analiza vseh možnosti presejanja (BMV, VR-HPV in kombinacija obeh) je pokazala, da obstaja določena nevarnost pri testiranju zgolj s HPV. Tako je bilo sočasno testiranje z BMV in VR-HPV bolj senzitivno za diagnostiko CIN3+ kot samostojen pozitiven test na VR-HPV ali samostojen pozitiven BMV. Pozitiven BMV je bil bolj specifičen za diagnozo CIN3+ kot samo pozitiven VR-HPV ali sočasno testiranje z BMV in VR-HPV. V omenjeni analizi bi zgolj z samostojnim testiranjem na VR-HPV spregledali 19% žensk z RMV¹⁶.

Kolposkopijo je potrebno opraviti skrbno in v skladu s pravili dobre prakse tako pri HPV pozitivni kot tudi negativni pacientki.

Zaključek

Kolposkopija je pomembna diagnostična metoda, ki jo izvajamo v vsakodnevni ginekološki praksi. Izvajati jo je treba v skladu s pravili dobre medicinske prakse – po tehničnih priporočilih in z ustrezno tehnično opremo. Nameniti ji je potrebno zadostno količino časa.

Rezultat preiskave in naše nadaljnje odločitve so kombinacija tako izvida BMV, HPV kot kolposkopije. Zavedati se moramo omejitve vsake od njih in se v primeru nejasnega izvida posvetovati z bolj izkušenim kolegom.

Pomembno se je s pacientko pogovoriti o postopkih in morebitnih ukrepih. Le motivirana in informirana pacientka bo sodelovala in ne bo prihajalo do nepotrebnih zamud, vabljenja in neodzivnosti – kar vse vodi v izgubo časa, med katerim se lezije lahko slabšajo.

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 RVM – rak materničnega vratu

VR-HPV - visokorizični tipi HPV

ZORA - program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb na materničnem vratu

Literatura

1. Groba incidenca RMV od 1960 do 2010. <http://www.slora.si/groba-stopnja>
2. DP ZORA v slikah, Onkološki inštitut Ljubljana, januar 2015, dostopno na http://zora.onko-i.si/fileadmin/user_upload/dokumenti/Izjava_za_javnost/2015_DP_ZORA_v_slikah_koncna.pdf
3. 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 March; 37(3): 796–797.
4. Uršič-Vrščaj M e tal. (skupina za pripravo smernic). Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Onkološki inštitut Ljubljana 2006. <http://zora.onko-i.si/za-stroko/strokovna-priporocila-in-smernice/>
5. Aneks št. 1 k splošnemu dogovoru za pogodbeno leto 2010. Dostopno na http://www.zzss.si/zzss/info/egradiva.nsf/splosni_dogovor?OpenView
6. Pretorius RG, Belinson JL. Colposcopy. *Minerva Ginecol* 2012; 64(2): 173 - 80.
7. 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.
8. 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.
9. 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
10. Smrkolj Š. Citološke in biopsijske tehnike ter kolposkopija ginekologiji. *Medicinski razgledi* 2011; 50 (1): 45 - 54

11. Frković Grazio S. Nova klasifikacija tumorjev ženskih reproduktivnih organov Svetovne zdravstvene organizacije. IN Smrkolj Š (ur). Obnovitveni kolposkopski tečaj 2015; Ljubljana. Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD in Onkološki inštitut Ljubljana. Zbornik - Obnovitveni kolposkopski tečaj 2015: 60-71
12. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (eds). WHO classification of tumours of female reproductive organs, 4th ed. Lyon: IARC; 2014.
13. 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
14. 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
15. 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
16. Blatt AJ, Kennedy R, Luff RD, Austin RM, Rabin DS. Comparison of Cervical Cancer Screening Results Among 256,648 Women in Multiple Clinical Practices. Cancer Cytopathol. 2015;123(5):282-8.