

## Mikroinvazivni ploščatocelični karcinom materničnega vratu: rezultati ponovnega svetlobnomikroskopskega pregleda vzorcev materničnega vratu (obdobje 2001–2007)

Helena Gutnik<sup>1</sup>, Margareta Strojman Fležar<sup>1</sup>

Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

### Izvleček

*Ozadje in namen raziskave:* V Sloveniji mikroinvazivni ploščatocelični karcinom (MIPK) predstavlja znaten delež v incidenci raka materničnega vratu (RMV). Zaradi obstoja patoloških sprememb, ki lahko posnemajo morfologijo MIPK, je ocenjevanje zgodnje karcinomske invazije zahtevno. V naši raziskavi smo želeli ugotoviti zanesljivost svetlobnomikroskopske histopatološke ocene MIPK v Sloveniji v obdobju 2001 do 2007.

*Materiali in metode:* Podatke o bolnicah s histopatološko diagnozo MIPK za obdobje 2001–2007 smo pridobili iz Registra raka Republike Slovenije. Iz laboratorijev za patologijo smo pridobili histološke preparate biopsij materničnega vratu. Za ponovni pregled je bilo primernih 250 biopsij (69 % vseh MIPK v obdobju 2001–2007). Dodali smo 30 kontrolnih vzorcev, histološke preparate anonimizirali in jih znova pregledali.

*Rezultati:* Večino od 250 primerov s primarno diagnozo MIPK smo ponovno ocenili kot MIPK z izrazito prevladujočim FIGO-stadijem IA1 in velikim deležem zgodnje stromalne invazije znotraj tega stadija. Najpogostejša histopatološka sprememba, ki lahko posnema MIPK v precenjenih vzorcih, pa je obsežen CIN 3 z vraščanjem v kripte endocervikalnih žlez.

*Ugotovitve:* Ponovni pregled biopsij materničnega vratu z diagnozo MIPK (2001–2007) je pokazal, da je delež precenjenih vzorcev primerljiv s podatki drugih raziskav. Izstopa velik delež primerov z zgodnjo stromalno invazijo v sicer ustrezno ocenjenih MIPK.

**Ključne besede:** MIPK, RMV, incidenca RMV, CIN 3

### Uvod

Slovenija se je še pred nekaj leti uvrščala med države z veliko incidenco raka materničnega vratu (RMV). V 90. letih prejšnjega stoletja se je incidenca RMV v Sloveniji začela povečevati in je incidenčna stopnja celo preseгла vrednost 20 novih primerov na 100.000 prebivalc. V istem obdobju se je močno povečala tudi incidenca najzgodnejšega stadija ploščatoceličnega karcinoma materničnega vratu – mikroinvazivnega ploščatoceličnega karcinoma (MIPK), ki je v obdobju 2001–2006 v starostni skupini 20–49 let presežala 40 % vseh RMV, ugotovljenih v tej starostni skupini (1). Po klasifikaciji kliničnih stadijev RMV Mednarodne zveze za ginekologijo in porodništvo se MIPK nadalje deli v dva stadija, FIGO-stadij IA1 in IA2. Iz podatkov za obdobje 2004–2006, ko je Register raka Republike Slovenije začel sistematično zbirati vse histopatološke izvide tkivnih vzorcev materničnega vratu, je razvidno, da v MIPK izrazito prevladuje FIGO-stadij IA1, delež stadija IA2 pa je zelo majhen (2, 3). Glede na veliko incidenco RMV pa je bila stopnja umrljivosti zaradi RMV nenavadno nizka, kar je najverjetneje

tudi povezano z velikim deležem ploščatoceličnega karcinoma (PK) materničnega vratu, odkritega v FIGO-stadiju IA1 (4).

Od leta 2004 opažamo znatno zmanjšanje incidence RMV, zlasti na račun zmanjšanja incidence MIPK (FIGO-stadij IA1 in IA2) ter ploščatoceličnega karcinoma FIGO-stadija IB, medtem ko ni opaznega zmanjšanja incidence višjih stadijev (1, 2, 5). Zmanjšanje incidence RMV pripisujemo predvsem delovanju presejalnega programa zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb na materničnem vratu (ZORA), ki je bil uveden leta 2003.

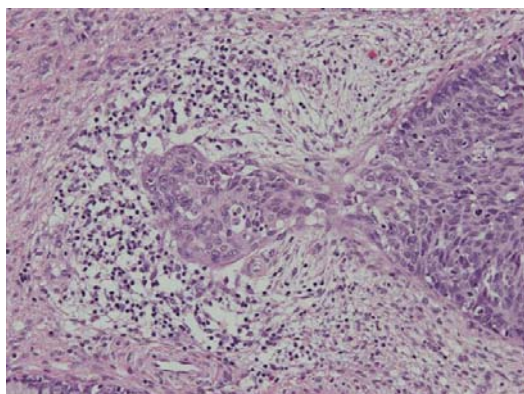
Termin »mikroinvazivni ploščatocelični karcinom materničnega vratu« je leta 1947 uvedel Mestwerdt (6). Definiral ga je kot karcinom z maksimalno globino invazije 5 mm in za to kategorijo predlagal tudi manj invazivno zdravljenje. Od tedaj smo pričča številnim predlogom klasifikacije MIPK. Mednarodna zveza za ginekologijo in porodništvo (FIGO) je leta 1961 vpeljala klinični stadij IA in ga poimenovala zgodnja stromalna invazija brez opredelitve globine invazije (7). Leta 1985 je stadij IA razdelila

na stadija IA1 in IA2, pri čemer je prvi stadij opredelila kot minimalno mikroskopsko stromalno invazijo brez navedene globine invazije, drugi stadij pa kot tumor z globino invazije do 5 mm in širino invazije do 7 mm. Po zadnji klasifikaciji FIGO iz leta 1994 je stadij IA1 prvič jasno opredeljen kot tumor z globino invazije do 3 mm in širino invazije do 7 mm, stadij IA2 pa kot tumor z globino invazije do 5 mm in širino invazije do 7 mm (7).

Nekateri avtorji so skušali definirati tudi zgodnjo stromalno invazijo (ZSI), in sicer kot izolirane tumorske brstiče z globino invazije do 1 mm, v nasprotju z MIPK, ki naj bi bil konfluenten tumor z globino invazije do 5 mm in širino do 10 mm (8). Klasifikacija FIGO ZSI nikoli ni opredelila kot ločene kategorije (vključena je v FIGO-stadij IA1), kar so nekateri avtorji kritizirali (9, 10). Danes je splošno sprejeta klasifikacija FIGO in večina strokovnjakov se strinja, da je stadij IA1 (ob odsotnosti karcinomske limfangioze) prognostično ugodnejši od stadija IA2 in ga je mogoče zdraviti s konizacijo kot CIN 3 (9–14).

Poleg globine in širine invazije ter karcinomske limfangioze so številni avtorji vrednotili tudi druge parametre, ki naj bi imeli napovedno vrednost za potek bolezni, npr. obliko invazivnih tumorskih brstičev, diferenciacijo tumorskih celic, število mitoz v MIPK (11, 12). Po izsledkih številnih drugih študij pa je obveljalo, da imata zanesljivo napovedno vrednost za potek bolezni le globina tumorske invazije in karcinomska limfangioza (7, 11, 13).

Svetlobnomikroskopska ocena MIPK je pogosto težavna, kar je posledica posebnosti v anatomske in histološki zgradbi materničnega vratu ter izrazite tendence displastičnega (CIN) epitelija, da vrašča v kripte endocervikalnih žlez. Žarišča MIPK navadno

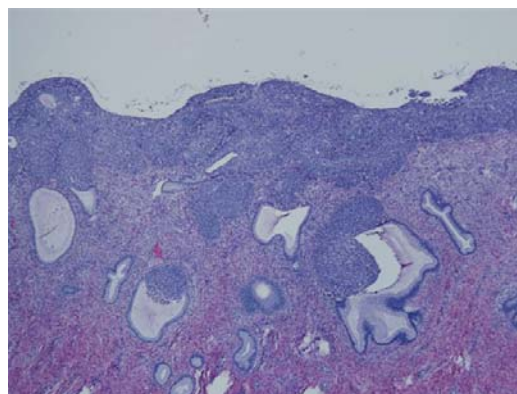


**Slika 1.** Mikroinvazivni ploščatocelični karcinom z izraženim celičnim dozorevanjem in dezmoplastično reakcijo okolne vezivne strome (barvanje po hematoksilinsko-eozinski metodi, x200).

izvirajo iz CIN 3, neoplastične celice začnejo vraščati skozi bazalno membrano, pri čemer izgubijo polarnost, spremeni se celična diferenciacija (15, 16). Patolog mora z uporabo morfoloških histopatoloških meril za oceno invazije ovrednotiti, ali se je pojavila začetna invazija, hkrati pa izključiti histopatološke spremembe, ki invazijo posnemajo. To je posebno težavno v nekaterih primerih ZSI z globino invazije do 1 mm (15, 16, 17). Najpogosteje uporabljena zanesljiva merila za oceno začetne invazije so: dozorevanje neoplastičnega epitelija s ploščatocelično diferenciacijo in poudarjenimi nukleoli, izguba jedrne polarnosti in značilnega palisadenja jeder CIN 3 na epiteljsko-stromalni meji, nazobčan epiteljski rob in zabrisana epiteljsko-stromalna meja, dezmoplastični odgovor okolne strome (16) (Slika 1).

Spremembe, ki posnemajo MIPK je potrebno dobro poznati in pri vrednotenju biopsij previdno izključiti, kar potrjujejo tudi rezultati ponovnega pregleda večjih serij biopsij, pri katerih avtorji ugotavljajo precenjenost celo tretjine in več vseh primerov MIPK (18, 19). Spremembe, ki invazijo posnemajo, so: nanos epitelija v tkivo (normalnega ali displastičnega), tangencialno rezan epitelij, spremembe na mestu predhodne biopsije, reaktivne spremembe v epiteliju, vnetne spremembe, obsežno vraščanje CIN v žleze, termične poškodbe tkiva pri konizaciji z električno zanko (LLETZ) (16).

Nekateri avtorji opisujejo tudi histološke značilnosti CIN 3, ki napovedujejo večjo verjetnost začetne invazije (vendar moramo le to dokazati s prej navedenimi merili). Te značilnosti so: CIN 3, ki obsežno zajema povrhnji epitelij in žlezne kripte, luminalne nekroze v CIN 3, intraepiteljsko ploščatocelično dozorevanje v CIN 3, poudarjeni nukleoli in celični pleomorfizem, periglandularna fibroplazija ob endocervikalnih žle-



**Slika 2.** cervikalna intraepiteljska neoplazija stopnje 3 (CIN 3), ki vrašča v kripte endocervikalnih žlez (barvanje po hematoksilinsko-eozinski metodi, x100).

zah in vnetni infiltrat (20). Opisane spremembe so pomembne tudi zato, ker lahko ob njihovi prisotnosti v pregledovanem vzorcu intenzivneje iščemo MIPK, nikakor pa jih ne smemo zamenjati z merili za oceno invazije, ki so jasno definirana. Nekaj avtorjev nekatere od zgoraj navedenih značilnosti CIN 3 navaja tudi kot spremembe, ki invazijo lahko posnemajo. Zlasti to velja za obsežno vraščanje CIN 3 v žlezne kripte (16, 20). Opisana je celo psevdoinvazija benignega ploščatoceličnega epitelija na mestu predhodne biopsije, ki jo ima avtor za artefakt oz. implantacijo normalnega ploščatoceličnega epitelija v subepitelijsko vezivno stromo, do česar pride zaradi ponavljajočih se biopsij (21).

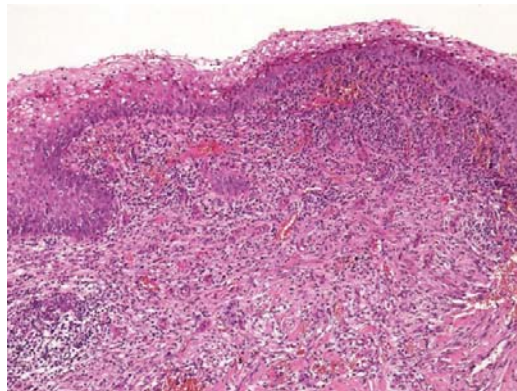
### Materiali in metode

Podatke o bolnicah smo pridobili iz Registra raka Republike Slovenije (Onkološki inštitut Ljubljana). Zbrali smo bolnice s histopatološko diagnozo MIPK materničnega vratu (FIGO-stadija IA1 in IA2) za obdobje 2001–2007; bolnic oz. biopsijskih vzorcev je bilo 363. Na podlagi podatkov iz Registra raka smo nato iz arhivov različnih patoloških laboratorijev v Sloveniji dobili biopsijske histološke preparate (preparati konusov materničnega vratu (ekscizija s klasično metodo ali z LLETZ) in resektatov maternice (histerektomij)). Vseh poslanih vzorcev je bilo 285, kar predstavlja 78,5 % vseh MIPK v Sloveniji v obdobju 2001–2007. Po pregledu smo 35 vzorcev izločili zaradi manjkajočih ali poškodovanih preparatov. Ostalo je 250 vzorcev, ki smo jih vključili v študijo (69 % vseh MIPK v Sloveniji v obdobju 2001–2007).

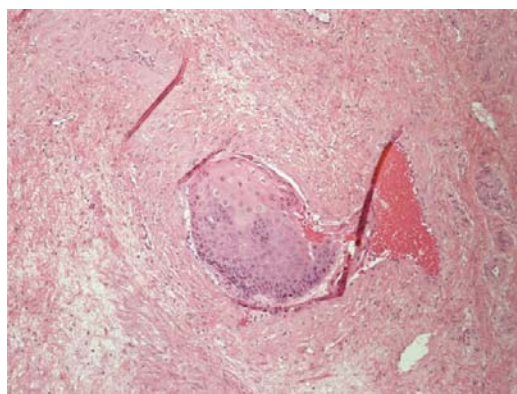
Originalne diagnoze 250 vzorcev, vključenih v študijo, so bile: 230 MIPK, FIGO-stadij IA1; 16 MIPK, FIGO-stadij IA2; 4 MIPK brez opredeljenega stadija. Da bi preprečili pristransko ocenjevanje MIPK, smo v študijo vključili tudi 30 kontrolnih biopsij, in sicer vzorce konusov materničnega vratu s histopatološkima diagnozama CIN 3 (iz arhiva Inštituta za patologijo, Medicinske fakultete, Univerze v Ljubljani) in ploščatocelični karcinom FIGO-stadija IB (iz arhiva Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani). Preparate smo anonimizirali in opremili z zaporednimi številkami.

Preparate so nato neodvisno in slepo, ne vedoč za prvotne diagnoze, ocenili trije patologi z izkušnjami pri svetlobnomikroskopski histopatološki diagnostiki sprememb na materničnem vratu in postavili histopatološke diagnoze. Eden od patologov je bil konzultant iz tujine z dolgoletnimi izkušnjami pri histopatološki diagnostiki sprememb materničnega vratu. Histopatološke diagnoze ponovnega pregleda vzorcev vseh treh patologov smo vnesli v datoteko, jih primerjali med seboj (variabilnost med ocenjevalci) in s prvotnimi histopatološkimi

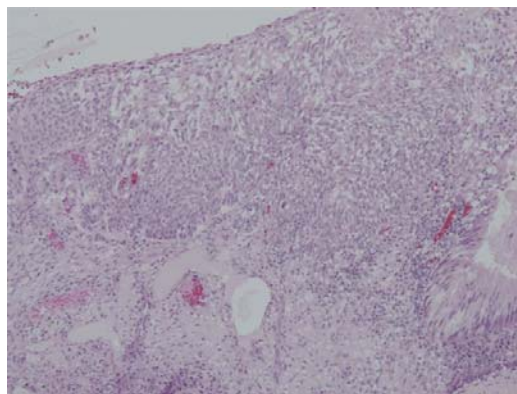
diagnozami. Nato smo biopsije razdelili v dve časovni obdobji, in sicer 2001–2003 (skupina 1 – pred uvedbo Presejalnega programa ZORA) in 2004–2007 (skupina 2 – po uvedbi Presejalnega programa ZORA). Med obema skupinama smo primerjali deleža precenjenih diagnoz.



**Slika 3.** Spremembe na mestu predhodne biopsije (vnetje, zabrisana epitelijsko-stromalna meja, otočki displastičnega epitelija) (barvanje po hematoksilinsko-eozinski metodi, x100).



**Slika 4.** Nanos drobca ploščatoceličnega epitelija v svetlino krvne žile (barvanje po hematoksilinsko-eozinski metodi, x100).



**Slika 5.** Termične poškodbe tkiva v vzorcu konizacije z električno zanko (LLETZ) (barvanje po hematoksilinsko-eozinski metodi, x100).

Pri ocenjevanju vzorcev smo uporabili uveljavljena svetlobnomikroskopska merila za oceno invazije: ploščatocelična diferenciacija (dozorevanje citoplazme) in poudarjeni nukleoli, nepravilni robovi epitelijsko-stromalne meje in zabrisana epitelijsko-stromalna meja, dezmozoplastični odgovor okolne vezivne strome (15, 16) (Slika 1). Za oceno globine in širine invazije smo uporabili merila klasifikacije FIGO kliničnih stadijev MIPK (17). Posebej smo vrednotili spremembe, ki posnemajo invazijo.

Statistično analizo smo izvedli na osebнем računalniku s statističnim paketom SPSS (Statistical Package for Social Sciences), verzija 12. Za prikaz rezultatov smo uporabili metode deskriptivne statistike. Za prikaz ujemanja med posameznimi ocenjevalci smo uporabili statistično metodo kapa (Cohenov količnik kapa). Za ugotavljanje razlik med kategoričnimi značilkami smo uporabili Fisherjev ekzaktni test. Razlike pri  $p < 0,05$  smo označili kot statistično pomembne.

## Rezultati

Povprečna starost bolnic z diagnozo MIPK je bila 41,1 leta (razpon 22–74 let, mediana 40). Povprečna starost bolnic kontrolne skupine z diagnozo CIN 3 (15 vzorcev) je bila 35,9 leta (razpon 24–55 let, mediana 40), povprečna starost bolnic kontrolne skupine z diagnozo invazivnega ploščatoceličnega karcinoma, stadija IB (15 vzorcev) pa je bila 39,5 leta (razpon 31–51 let, mediana 40). Izmed vseh 280 pregledanih vzorcev jih je bilo 196 (70 %) odvzetih s klasično konizacijo, 78 (28 %) z LLETZ, 6 (2 %) je bilo vzorcev histerektomije.

Končni rezultat ponovnega pregleda vseh treh patologov je pokazal, da so bili vsi kontrolni vzorci z diagnozo CIN 3 in večina kontrolnih vzorcev z diagnozo ploščatocelični karcinoma, stadij IB znova ocenjeni s prvotno diagnozo. Od 250 vzorcev s primarno diagnozo MIPK je bila večina vzorcev znova ocenjenih kot MIPK, z izrazitim prevladovanjem FIGO-stadija IA1 in velikim deležem zgodnje stromalne invazije znotraj tega stadija.

S statistično metodo kapa smo preverili ujemanje med vsemi tremi patologi (patolog A, patolog B, patolog C). Vrednost Cohenovega količnika kapa je bila pri primerjavi ocen patologov A in B 0,80, pri patologih A in C 0,80, pri patologih B in C pa 0,88.

Pri končnih rezultatih smo kot potrjeno diagnozo MIPK po ponovnem pregledu upoštevali tiste primere, pri katerih so se glede diagnoze strinjali vsi trije ali vsaj dva patologa. Kot vzorce brez MIPK smo upoštevali ravno tako primere s trojnim ali dvojnim ujemanjem v oceni.

Primerjali smo še deleža vzorcev, ki po ponovnem pregledu niso vsebovali MIPK in so bili iz dveh časovnih obdobij: iz obdobja 2001–2003 in iz obdobja 2004–2007. V prvem obdobju je bilo prece-njenih več vzorcev, vendar razlika med deležema prece-njenih vzorcev v obeh obdobjih ni bila stati-istično značilna.

Invazijo smo vrednotili v vzorcih, ki so bili po ponovnem pregledu ocenjeni kot MIPK. Ploščatocelično diferenciacijo z dozorevanjem citoplazme smo ugotovili v vseh vzorcih. Nepravilne robove epitelijsko-stromalne meje smo ugotovili v 85 % vzorcev. Jasno izražen dezmozoplastični odgovor vezivne strome (dezmozoplastična reakcija) smo ugotovili pri 71 % vzorcev; v ostalih vzorcih zaradi močno izraženega vnetnega infiltrata v stromi dezmozoplastične reakcije ni bilo mogoče oceniti.

V vzorcih s prvotno diagnozo MIPK, za katere je bilo po ponovnem pregledu ocenjeno, da ne vsebujejo MIPK, smo vrednotili verjetne vzroke za prece-njene diagnoze. Vzroke smo razvrstili v osem skupin: nanos ploščatoceličnega epitelijskega tkiva; tangencialno rezan ploščatocelični epitelij (normalen ali displastičen) in subepitelijski brstiči CIN; spremembe na mestu predhodne biopsije; reaktivne spremembe v ploščatoceličnem epiteliju (psevdoepiteliomatozna hiperplazija, regeneracija); vnetne spremembe v ploščatoceličnem epiteliju in zabrisana epitelijsko-stromalna meja; kompleksen CIN 3 z vraščanjem v kripte endocervikalnih žlez; termične poškodbe tkiva; normalen ploščatocelični epitelij brez CIN ali MIPK. Najpogostejši posamezni vzrok je bil kompleksen CIN 3 z vraščanjem v kripte endocervikalnih žlez, sledile so mu vnetne spremembe, na tretjem mestu je bil tangencialno rezan epitelij. V večini vzorcev je bilo hkrati prisotnih več sprememb, ki lahko posnemajo MIPK, najpogostejša kombinacija vzrokov je bila: tangencialno rezan epitelij, spremembe na mestu predhodne biopsije in vnetne spremembe v ploščatoceličnem epiteliju z zabrisano epitelijsko-stromalno mejo.

## Razprava

Svetlobnomikroskopska ocena MIPK je lahko za patologa zelo zahtevna naloga. Merila za oceno začetne invazije so sicer v literaturi jasno opredeljena, v ocenjevanju posameznih primerov MIPK pa jih pogosto težko uporabimo, ker so spremembe lahko nejasno izražene ali pa posnemajo druge patološke spremembe. Po drugi strani pa obstajajo patološke spremembe, ki lahko posnemajo spremembe, značilne za MIPK (15, 16).

Epidemiološki podatki o deležu MIPK med vsemi invazivnimi ploščatoceličnimi karcinomi materničnega vratu za druge države niso dostopni. Po podatkih nekaj objavljenih študij, v katerih so znova vrednotili primere RMV, pa večinoma ne dosegajo deleža, ki je značilen za Slovenijo; po eni od študij je bilo MIPK med vsemi karcinomi materničnega vratu 15 %, po podatkih druge študije pa 19 % (22, 23). V naši študiji smo po ponovnem pregledu vzorcev materničnega vratu s prvotno diagnozo MIPK ugotovili, da je delež precenjenih diagnoz primerljiv z rezultati posameznih, sicer redkih podobnih študij (18, 19). V obeh študijah avtorji tudi ugotavljajo, da je precenjenost diagnoz dosti pogostejša kot podcenjenost (pri ponovnem vrednotenju so pri dosti manj primerih ocenili, da gre za karcinome, ki so višjega stadija kot IA) (18, 19). V literaturi pa nismo zasledili podatkov o ujemanju med patologi pri ponovnem ocenjevanju MIPK. V nekaj študijah smo našli podatke o ujemanju med patologi pri ponovnem ocenjevanju različnih patoloških sprememb na materničnem vratu, ki zajemajo reaktivne spremembe ploščatoceličnega epitelija, vse stopnje CIN in invazivne karcinome. Avtorji ugotavljajo, da je ujemanje med patologi najslabše pri razločevanju med reaktivnimi spremembami in CIN 1 ter med CIN 1 in 2, zmeroma pa pri ocenjevanju CIN 3 in invazivnih karcinomih, pri čemer pa MIPK ni izpostavljen kot ločena kategorija (24, 25, 26, 27).

Naši rezultati glede deleža precenjenih primerov so primerljivi z rezultati drugih študij, kar kaže, da so se patologi pri nejasno izraženih merilih za oceno invazije raje odločili za višjo oceno, kar pa vpliva na incidenco MIPK in pri bolnikih povzroča nepotrebne psihološke in socialne obremenitve (18, 19, 28). Po podatkih Registra raka se je incidenca RMV in MIPK po letu 2004 začela zmanjševati, zato smo primerjali deleža precenjenih vzorcev v dveh ločenih obdobjih, ki ju zajema naša študija: 2001–2003 in 2004–2007. Zanimalo nas je, ali lahko zmanjševanje incidence MIPK po letu 2004 pripišemo zanesljivejšemu ocenjevanju patologov ali večjemu deležu odkritih in zdravljenih CIN 3. Pri primerjavi precenjenih vzorcev v obeh obdobjih (2001–2003 in 2004–2007) smo ugotovili razliko, ki pa ni bila statistično značilna. Upadanje incidence RMV in znotraj te tudi incidence MIPK po letu 2004 tako pripisujemo predvsem uspešnemu delovanju presejalnega programa ZORA in posledično večjega števila odkritih in zdravljenih predrakavih sprememb. V manjši meri pa to pripisujemo zanesljivejšemu ocenjevanju patologov, kar potrjujejo tudi epidemiološki podatki (2, 3).

Med primeri, ki smo jih v naši študiji ponovno ocenili kot MIPK, smo ugotovili velik delež ZSI (63,6 % znotraj stadija FIGO-IA1), ki pa po klasifikaciji FIGO

ni opredeljena kot posebna kategorija (17). Postavlja se vprašanje, ali bi bilo treba primere ZSI glede na njihov velik delež šteti kot ločeno kategorijo. Glede na dostopne podatke nismo uspeli ugotoviti, ali je po katerem od registrov v Evropski uniji ZSI ločena kategorija, ali te primere štejejo k invazivnim karcinomom. Kljub številnim revizijam klasifikacije FIGO, ki so večinoma spreminjale ravno opredelitev stadija IA, pa ZSI nikoli ni bila vključena kot ločena kategorija znotraj stadija IA (7, 13, 14, 29). Histopatološko vrednotenje ZSI kot najzgodnejše oblike MIPK je nasploh težavno. Po naših izkušnjah v ZSI nekatere spremembe, ki kažejo na invazijo, lahko niso izražene – npr. nepravilni robovi epitelijско-stromalne meje, dezmodoplastična reakcija. Po drugi strani pa se nekateri avtorji sprašujejo, ali je primerje z ZSI sploh smiselno obravnavati kot MIPK, saj je napoved poteka bolezni enaka kot pri CIN 3 (9).

V vzorcih, ki smo jih po ponovni oceni opredelili kot precenjene (ne vsebujejo MIPK) smo vrednotili spremembe, ki posnemajo MIPK in se ujemajo s spremembami navedenimi v literaturi (15, 16). Dodali smo še skupino z normalnim ploščatoceličnim epitelijem brez CIN ali MIPK, ker v nekaj primerih patoloških sprememb v vzorcih nismo našli. V literaturi smo zasledili opise sprememb, ki lahko posnemajo invazijo, ni pa podatkov o tem, katere spremembe so v precenjenih vzorcih najpogostejše (15, 16). Po izsledkih naše študije je najpogostejša posamezna sprememba, ki posnema invazijo, obsežno vraščanje CIN 3 v žlezne kripte. Te so lahko povsem izpolnjene s CIN 3, ki se vriva med žlezni epitelij in bazalno membrano, vendar nikjer ni jasnih sprememb, ki kažejo na invazijo. Obsežno vraščanje CIN 3 v žlezne kripte je po drugi strani opisano tudi kot napovedni dejavnik za večjo verjetnost prisotnosti MIPK v vzorcu (20) (Slika 2). Po naših izsledkih nas ta sprememba torej opozarja, da je potrebna previdna in natančna ocena vzorca, hkrati pa je ne smemo zamenjati z jasno definiranimi spremembami prave invazije, kot so celično dozorevanje, nazobčanost invazivskih robov, dezmodoplastična reakcija (15, 16). Izmed drugih sprememb, ki posnemajo invazijo, so najpogostejše vnetne spremembe, tangencialno rezan epitelij in spremembe na mestu predhodne biopsije. Te so tudi najpogostejše hkrati prisotne v istem vzorcu, njihove morfološke značilnosti pa se prepletajo. Na mestu predhodne biopsije je vedno prisotna določena stopnja vnetja, pogost pa je tudi nepravilno orientiran tangencialno rezan epitelij ali otočki epitelija v globini, kar vse lahko posnema MIPK (Slika 3). Tudi reaktivne in vnetne spremembe v ploščatoceličnem epiteliju se pogosto prekrivajo oz. so prisotne istočasno; v konusih jih najdemo na mestu predhodne biopsije – odščipov sluznice. Te spremembe zajemajo regenerativne spremembe z

atipijami v epiteliju, zabrisano epiteljsko-stromalno mejo z vnetnim infiltratom v epiteliju in pod njim, kar lahko posnema začetno invazijo. Nanos ploščatoceličnega epitelija v tkivo (v svetlino krvne žile) smo našli le v enem primeru, pri katerem poleg CIN 3 ni bilo drugih patoloških sprememb (Slika 4). Nanos ploščatoceličnega epitelija lahko posnema videz žarišč MIPK, ki so ločeni od osnovnega žarišča, ki izvira iz CIN, in jih nekateri avtorji opisujejo kot kapljičasto invazijo; nanos v svetlino krvne žile pa lahko posnema karcinomsko limfangiozo (12, 15, 16). Tangencialno rezan ploščatocelični epitelij lahko posnema MIPK, še posebno, če je hkrati prisotno tudi vnetje z zabrisano epiteljsko-stromalno mejo. Pri tangencialnih rezih je bazalni sloj epitelija poudarjen, epitelij je videti neenakomerno zadebeljen, včasih pa so prisotni tudi brstiči bazalnega sloja, ki so ločeni od epitelija. Termične poškodbe tkiva pri LLETZ povzročijo celične poškodbe, otočki CIN 3 postanejo razvlečeni, nepravilno oblikovani, zabriše se epiteljsko-stromalna meja, kar tudi lahko vodi v precejšnjo diagnozo MIPK (Slika 5).

### Zaključki

Histopatološka ocena MIPK je pogosto težavna, ker obstaja mnogo histopatoloških sprememb, ki invazijo lahko posnemajo, zato je ocena MIPK za patologe zahteven izziv. Število primerov MIPK na patologo je v večini slovenskih laboratorijev majhno. Izsledki naše študije kažejo, da v Sloveniji potrebujemo uvedbo postopkov za kontrolo kakovosti dela pri obdelavi tkivnih vzorcev in diagnostičnih morfoloških sprememb, značilnih za MIPK. Priporočljivo bi bilo tudi dvojno pregledovanje vzorcev z diagnostično zahtevnejšimi primeri MIPK. Smiselna bi bila priprava nacionalnih smernic za obdelavo biopsij materničnega vratu in njihova usklajevanje z Evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti v presejalnih programih za RMV (30).

### Literatura

1. Primic Žakelj M, Kirar Fazarinc I, Zadnik V. Epidemiologija raka materničnega vratu v Sloveniji v letih 1990–2003 [internet]. Dosegljivo na: <http://www.onko-i.si/zora/epidemiologija.html>.
2. Primic Žakelj M, Pogačnik A, Uršič Vrščaj M. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2006 in 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2008.
3. Primic Žakelj M, Ivanuš U, Pogačnik A, Uršič Vrščaj M. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2007 in 2008. Ljubljana: Onkološki inštitut 2009.
4. Arbin M, Raifu AO, Autier P, Ferlay J. Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. *Ann Oncol* 2007;18:1718–1715.
5. SLORA (Register raka Republike Slovenije): Podatki o incidenci RMV [internet]. Dosegljivo na: <http://www.slora.si>.
6. Mestwerdt G. Die Frühdiagnose des Collumcarzinoms (The early diagnosis of cervical carcinomas). *Zentralbl Gynakol* 1947;69:198–202.
7. Sevin BU. Management of Microinvasive Cervical Cancers. *Semin Surg Oncol* 1999; 16:228–231.
8. Lohe KJ. Early squamous cell carcinoma of the uterine cervix. I. Definition and histology. *Gynecol Oncol* 1978;6:10–30.
9. Burghardt E, Östör A, et al. The new FIGO definition of cervical cancer stage IA: a critique. *Gynecol Oncol* 1997;65:1–5.
10. Östör AG. Studies on 200 Cases of Early Squamous Cell Carcinoma of the Cervix. *Intern J Gynecol Pathol* 1993;12:193–207.
11. Kristensen GB, Abeler VM, Risberg B, et al. Tumor size, depth of invasion and grading of the invasive tumor front are the main prognostic factors in early squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999;74:245–251.
12. Eržen M, Rakar S. Prognostic factors in microinvasive cervical carcinoma. *CME J Gynecol Oncol* 2001;6:307–323.
13. Mota F. Microinvasive squamous carcinoma of the cervix: treatment modalities. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:505–509.
14. Burghardt E, Girardi F, et al. Microinvasive carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1991;67:1037–45.
15. Wright TC, Ferenczy A, Kurman RJ. Carcinoma and Other Tumors of the Cervix. In: Kurman RJ, TeLinde RW. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 5th ed. New York: Springer Verlag;2002.p.326–331.
16. Crum CP, Rose PG. Cervical squamous neoplasia. In: Crum CP, Lee KR. *Diagnostic and Obstetric Pathology*. 1st ed. Elsevier Inc.;2006 p.320–334.
17. Tavassoli FA, Devilee P. Tumors of the Breast and Female Genital Organs. *World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon: IARC Sci Publ;2003.
18. Morgan PR, Anderson MC, Buckley CH, et al. The Royal College of Obstetricians and Gynecologists micro-invasive carcinoma of cervix study: results. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:664–668.
19. Ebeling K, Bilek K, Johannsmeyer D, et al. Microinvasive stage IA cancer of the uterine cervix-results of a multicenter clinic based analysis. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1989; 49:776–781.
20. Nafussi A, Hughes DE. Histological features of CIN 3 and their value in predicting invasive microinvasive squamous carcinoma. *J Clin Pathol* 1994; 47:799–804.
21. Boyle DP, McCluggage WG. Pseudoinvasion of benign squamous epithelium following cervical biopsy: a pseudoneoplastic phenomenon mimicking invasive squamous carcinoma. *J Clin Pathol* 2011;64:1093–1096.
22. Raspagliesi F, Ditto A, Solima E, et al. Microinvasive squamous cell cervical carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;48:251–261.
23. Hasumi K, Sakamoto A, Sugano H. Microinvasive Carcinoma of the Uterine Cervix. *Cancer* 1980;45:928–931.
24. Ismail SM, Colclough AB, Dinnen JS, et al. Observer variation in histopathological diagnosis and grading of cervical intraepithelial neoplasia. *BMJ* 1989;298:707–710.

25. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001;285:1500–1505.
26. Malpica A, Matisic JP, Niekerk DV, et al. Kappa statistics to measure interrater and intrarater agreement for 1790 cervical biopsy specimens among twelve pathologists: qualitative histopathologic analysis and methodologic issues. *Gynecol Oncol* 2005; 99:38–52.
27. Cai B, Ronnett BM, Stoler M, Stoler M, et al. Longitudinal Evaluation of Interobserver and Intraobserver Agreement of Cervical Intraepithelial Neoplasia Diagnosis Among an Experienced Panel of Gynecologic Pathologists. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1854–1860.
28. Cairns M, Gray NM, Cruickshank ME. The impact of microinvasive cancer of the cervix on women during follow – up. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:1289–1293.
29. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Obstet* 2009;105:107–108.
30. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. International Agency for Research on Cancer;2008.