

Analiza primera

Diagnostični postopki in potek zdravljenja pri bolnici s pozitivnim testom HPV in citološkim izvidom PIL nizke stopnje

Tadeja Štrumbelj¹, Margareta Strojan Fležar², Snježana Frković Grazio³

¹Zdravstveni dom Ljubljana, Metelkova 9, Ljubljana

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

³Ginekološka klinika Ljubljana, Univezitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 3, Ljubljana

Povzetek

Po podatkih Registra ZORA se od leta 2008 do 2012 delež konizacij z izvidom cervikalna intraepitelijska neoplazija (CIN) stopnje 2 ali več (CIN 2+; kategorija zajema vse histopatološke izvide z diagnozami CIN 2, CIN 3, karcinoma materničnega vratu) zmanjšal za 6 %. Vzroki, ki bi pojasnili to razliko so verjetno večplastni. Vpleteni so lahko vsi, ki sodelujejo v obravnavi predrakavih sprememb: ginekolog (sledenje novim Smernicam, kakovost kolposkopije), patolog (kakovost histopatološke diagnostike, novi biološki označevalci CIN) in ne nazadnje ženska z odločitvijo o svojem zdravljenju. V prispevku prikazujemo primer ženske, pri kateri so nadaljnji diagnostični postopki in zdravljenje sledili ponavljajočim citološkim izvidom ploščatocelične intraepitelijske lezije nizke stopnje (PIL-NS) in pozitivnemu testu HPV v brisu materničnega vratu (BMV). V diagnostičnih odščipih s porcije materničnega vratu so potrdili CIN 1, v vzorcu konizacije materničnega vratu CIN ni bil prisoten.

Ključne besede: cervikalna intraepitelna neoplazija, zdravljenje, spontana regresija, prikaz primera

Uvod

Namen konizacije je zdravljenje predrakavih sprememb z visokim tveganjem za nastanek raka materničnega vratu (RMV) in izjemoma tudi začetnih oblik RMV. S skalpelom ali termično zanko (LLETZ) odstranimo transformacijsko cono porcije materničnega vratu, kjer najdemo neoplastične spremembe. Glede na Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu naj bi večina konizacij sledila histopatološko potrjeni cervikalni intraepitelijski neoplaziji stopnje 2 (CIN 2) ali hujšim neoplastičnim spremembam, izjemoma v drugih primerih (1, 2). Po podatkih Registra ZORA se je od leta 2008 do 2012 delež konizacij z izvidom CIN 2+ (kategorija zajema vse histopatološke izvide z diagnozami CIN2, CIN3, karcinoma materničnega vratu) zmanjšal za 6 %, in sicer z 79 % (1618/2038) na 73 % (1290/1773). Vzroki, ki bi pojasnili to razliko so verjetno večplastni in jih iz analize histopatoloških izvidov, zbranih v Registru ZORA, težko pojasnimo. Vpleteni so lahko vsi, ki sodelujejo v obravnavi predrakavih sprememb: ginekolog (sledenje novim Smernicam, kakovost kolposkopije), patolog (kakovost histopatološke

diagnostike, novi biološki označevalci CIN) in ne nazadnje ženska z odločitvijo o svojem zdravljenju.

V prispevku prikazujemo primer ženske, pri kateri so nadaljnji diagnostični postopki in zdravljenje sledili ponavljajočim citološkim izvidom ploščatocelične intraepitelijske lezije nizke stopnje (PIL-NS) in pozitivnemu testu HPV v brisu materničnega vratu (BMV).

Predstavitev primera z vidika ginekologa

36-letna poročena pacientka je štirikrat rodila, nazadnje julija 2010. V tretji in četrti nosečnosti je imela težave z depresijo, zaskrbljena je bila za svoje zdravje in zdravje svojih otrok. Ves čas je bila brez ginekoloških težav. Od septembra 2010 je imela vstavljen maternični vložek Mirena. Citološki bris materničnega vratu (BMV) aprila 2009 je bil negativen – normalen.

Ob rednem preventivnem pregledu aprila 2012 je bil citološki BMV označen kot PIL-NS (blago diskariotične ploščate celice). Po smernicah je bil citološki BMV ponovljen oktobra 2012 in hkrati odvzet

bris materničnega vratu na visokorizične humane papiloma viruse (HPV). Citološka ocena je bila ponovno PIL-NS, HPV je bil pozitiven. Pacientka je bila novembra 2012 povabljena na kolposkopski pregled, a je bil ob pregledu ugotovljen kolpitis, ki je bil zdravljen z vaginalno kremo s klindamicinom. Ob kontroli decembra 2012 je bilo vnetje pozdravljeno in opravljena je bila kolposkopija. Vidna je bila eritroplakična porcija, po tuširanju z očetno kislino pa na zgornji ustni na 11. uri blag mozaik in punktacije, na spodnji ustni pa med 4. in 6. uro nežen bel epitel. Biopsiji sta bili odvzeti na 11. in 5. uri. Histološki izvid je pokazal drobce cervikalne sluznice, področja transformacijske cone z nezrelo in zrelo ploščatocelično metaplazijo povrhnjega epitelija, ki je kazala reaktivne in vnetne spremembe ter blago displazijo (CIN 1) s koilocitnimi atipijami.

Pacientka je bila januarja 2013 povabljena na posvet. Pojasnjena ji je bila narava sprememb, pomen pozitivnega izvida HPV. Razložena je bila potreba po rednem spremljanju ter možnost napredovanja ali spontanega izginotja sprememb.

Pacientka se je odločila za kirurško zdravljenje, želela ni nikakršnega tveganja za morebitno napredovanje bolezni, nobene negotovosti in ponavljajočih preiskav. Zato je bila januarja 2012 narejena LLETZ konizacija.

Histološki izvid ni pokazal prepričljivih histoloških značilnosti za cervikalno epitelijско neoplazijo, temveč folikularni cervicitis, mikroglandularno hiperplazijo in ploščatocelično metaplazijo z reaktivnimi atipijami.

Pacientka je zadovoljna, ker je zdrava. Skrbi jo le še, ali je z zdravljenjem izzvenel tudi HPV.

Predstavitve primera z vidika patologa

Pri ponovnem pregledu obeh brisov iz leta 2012 smo ugotovili, da so bili v obeh vzorcih le maloštevilni, posamični koilociti, vendar to zadošča za citološko oceno PIL-NS. V brisih pred letom 2012 pri bolnici nismo našli morebitnih spremenjenih celic in so bili ocenjeni negativno – normalen bris.

Tudi ponovna ocena bioptičnih vzorcev s porcije materničnega vratu je potrdila prvotno diagnozo CIN 1 s koilocitozo ob reaktivnih in vnetnih spremembah ploščatega metaplastičnega epitelija. V histopatološko preiskavo je bil poslan ovalen, nakazano stožčasto oblikovan izrez porcije materničnega vratu. Zunanji izrez je meril 19x11 mm, višina konusa je bila 13 mm. Napravili smo vzporedne serijske reze in tkivo v celoti obdelali za svetlobno-

mikroskopsko preiskavo. Ponovni pregled s hematoksilinom in eosinom obarvanih tkivnih rezin ni potrdil CIN, potrdili pa smo benigne spremembe (mikroglandularno hiperplazijo) in reaktivne atipije v ploščatem metaplastičnem epiteliju ob folikularnem cervicitisu, ki so bile deloma zajete že v odščipih.

Razprava

Glede na maloštevilne koilocite v dveh zaporednih BMV v razmaku 6 mesecev lahko morda sklepamo, da je bila PIL-NS prisotna na zelo majhnem predelu transformacijske cone, ki pa je bil pravilno zajet v odščipu s porcije materničnega vratu in potrjen s histopatološko preiskavo kot CIN 1 s koilocitozo. V prvem delu diagnostične obravnave sta citološki in histopatološki izvid torej skladna. V kasnejšem vzorcu konizacije histoloških sprememb, ki bi bile skladne s CIN 1 nismo našli. Različne študije so pokazale določeno variabilnost v citološkem ocenjevanju BMV kot tudi v histopatološkem ocenjevanju različnih stopenj CIN, zato smo vse vzorce ponovno pregledali in se posvetovali s kolegi (3, 4). Diagnoza je pri vseh vzorcih ostala enaka prvotni, kar je skladno z navedbami v literaturi, da je diagnoza koilocitov v BMV ali CIN1 v bioptičnih vzorcih dovolj dobro ponovljiva (3, 4).

V primeru predstavljene bolnice je CIN 1 s koilocitozo, ki odraža razmeroma svežo okužbo s HPV, morda dokončno izzvenel v času pred konizacijo, saj je znano, da večina svežih okužb spontano izzveni v 6 do 12 mesecih (5). Ker pa je bila konizacija opravljena v manj kot 2 mesecih po diagnozi CIN 1, je bolj verjetno, da je bil CIN 1 v celoti odstranjen z odščipom porcije materničnega vratu.

Zdravljenje CIN 1 zaradi visokega odstotka spontanе regresije ni potrebno. Potrebno je sodelovanje bolnice in kakovostno sledenje. Pa vendar lahko ginekologi pacientkam s postavljenno diagnozo CIN 1 (ob zadovoljivi in kakovostni kolposkopiji z ustreznimi odvzeti biopsijo) ponudimo zdravljenje, kadar si ga le te ob polnem razumevanju bolezni in vseh postopkov želijo ter tistim, pri katerih, ne glede na vzrok ne moremo zagotoviti ustreznega sledenja. Morda bi delež teh dveh skupin po nepotrebnem zdravljenih žensk lahko zmanjšali z ustrežnejšimi oblikami komunikacije.

Literatura

1. ZORA. Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu [internet]. Onkološki inštitut Ljubljana [dostop 23. marec, 2013]. Dosegljivo na: <http://zora.onko-i.si/>

2. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
3. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001; 285: 1500–5.
4. 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: 1854–60.
5. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007; 370 (9590): 890–907.