

Analiza primera

Potek zdravljenja bolnice s patološkim brisom in negativnim testom HPV

Tatjana Kodrič¹, Kristina Gornik Kramberger², Simona Hutter Čelik², Helena Gutnik³, Rajko Kavalar², Alenka Repše Fokter^{2,4}

¹Zdravstveni dom Lenart, Maistrova ulica 22, Lenart v Slovenskih goricah

²UKC Maribor, Ljubljanska 5, Maribor

³Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, Ljubljana

⁴Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, Celje

Povzetek

Presejalni program zgodnjega odkrivanja raka materničnega vratu temelji v Sloveniji na citološkem pregledu brisov materničnega vratu. V primeru patološkega citološkega izvida je potrebno opraviti tudi dodatne diagnostične preiskave in načrtovati ustrezno zdravljenje. Čeprav je velika večina predrakavih in rakavih bolezenskih sprememb na materničnem vratu pogojena s HPV-okužbo, pa se je potrebno zavedati, da obstoja možnost bolezni redko tudi pri populaciji z negativnim izvidom testa HPV.

Ključne besede: patološki bris BMV, negativni test HPV, VTD-CIN3, AIS, LLETZ

Uvod

Rak materničnega vratu preprečujemo s pravočasnim odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb. Cervikalno intraepitelijsko neoplazijo (CIN) v brisih materničnega vratu (BMV) odkrivamo z dobro organiziranim presejalnim programom ZORA (1). Incidenca CIN je večja v reproduktivnem obdobju (2). Po Bethesda klasifikaciji BMV razvrščamo v negativne in patološke (3). Preiskovanke s patološkimi brisi, ki so opredeljeni kot atipične ploščate celice neopredeljene (APC-N), spremljamo konzervativno s citologijo in triažnim testom za dokaz onkogenih genotipov humanih papiloma virusov (HPV), Hybrid Capture 2 (hc2). Pri BMV, kjer ugotavljamo ploščatocelično intraepitelijsko lezijo visoke stopnje (PIL-VS), je priporočena kolposkopija in ciljana biopsija (4). Z biopsijo potrjene CIN zdravimo z uporabo ablativne ali ekscizijske metode. V prispevku je predstavljeno zdravljenje bolnice s patološkim brisom ob negativnem triažnem testu HPV.

Prikaz primera

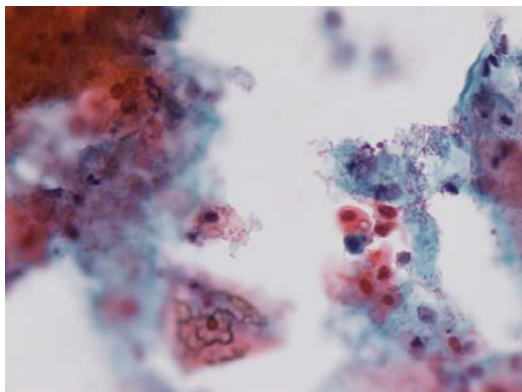
Sedeminštiridesletna bolnica je redno opravljala triletne preventivne preglede z odvzemom brisa materničnega vratu (BMV). Rodila je dvakrat, splavila ni. Menstruacije so bile redne, kontracepcije ni uporabljala. Ob rednem ginekološkem pregledu je

bil odvzet BMV. V brisu so bile vidne atipične celice, ki smo jih opredelili kot APC-N. Ponovni kontrolni bris, odvzet po dveh mesecih, je bil patološki z zmerno diskariozo celic ploščatega epitela. Bolnica je bila povabljena na ponovni odvzem brisa in kolposkopsko preiskavo. Ob odvzemu tretjega BMV je bila opravljena kolposkopija, ki ni potrdila visokotvegane displazije (VTD). V tretjem odvzetem BMV so bile prisotne hudo diskariotične celice, citolog je priporočal ciljano biopsijo (Slika 1).

Bolnica je bila ponovno povabljena na kolposkopsko preiskavo, ki je bila opravljena devet mesecev po prvem patološkem citološkem izvidu. Ob ponovni kolposkopski preiskavi so bile vidne patološke spremembe na materničnem vratu. Kolposkopija je bila ustrezna, transformacijska cona vidna v celoti (TZ tip 1). Lezija je bila na ektocerviksu, viden je bil grob mozaik, z jodom se sprememba ni obarvala. Ocenjena je bila kot VTD (Slika 2).

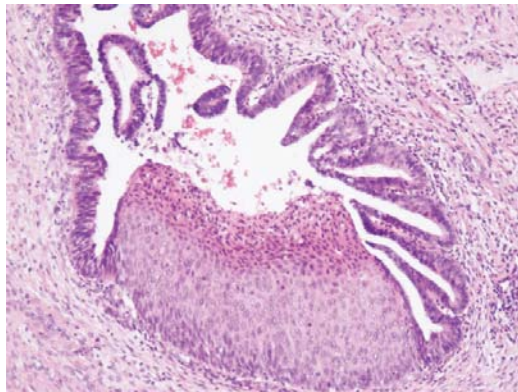
Opravili smo biopsijo, histološka preiskava tkivnega vzorca pa je potrdila CIN 2 in CIN3, koilocitozo, opisane so bile tudi celice z znaki izrazite celične in jedrne atipije. Pri bolnici je bil odvzet tudi bris za dokaz onkogenih HPV, ki pa je bil negativen. Bolnica je bila napotena na operativno zdravljenje. Izvršena je bila konizacija po Scottu. V konusu je patolog v področju transformacijske cone (TZ) opisal CIN 2 in CIN 3 ter adenokarcinom in situ – AIS (Slika

3, Slika 4). Imunohistokemična reakcija na p16, ki smo jo opravili naknadno, je bila pozitivna na displastičnem ploščatem in žlezem epiteliju (Slika 5).

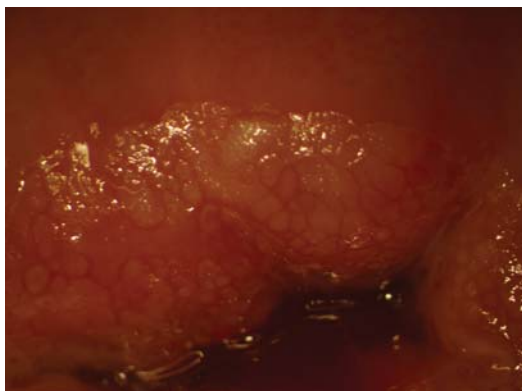


Slika 1. Hudo diskariotične ploščate celice (Papanicolaou, x40)

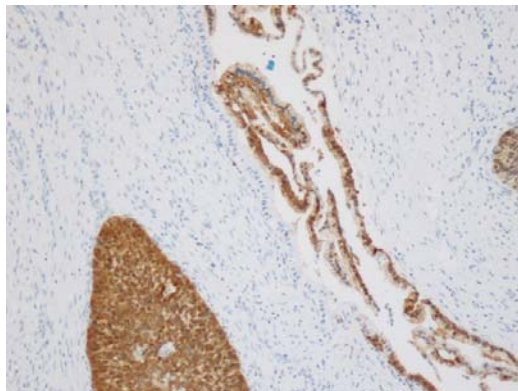
cervikalno pa je bila na žlezem epitelu vidna displazija. Po operaciji ni bilo zapletov, kontrolne preglede opravlja bolnica pri izbranem ginekologu.



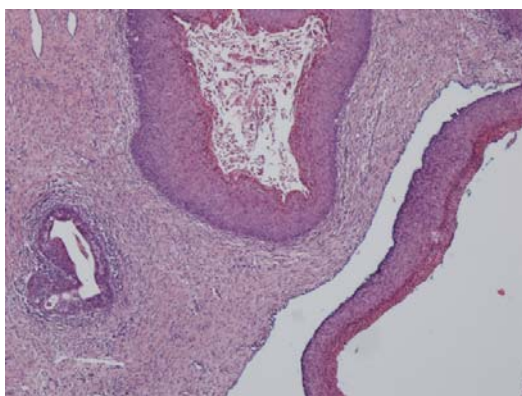
Slika 4. CIN 3 v žlezi in displazija žleznega epitelija visoke stopnje (HE, x 40)



Slika 2. Kolposkopska slika VTD (grob mozaik)



Slika 5. Pozitivna reakcija na p16 pri displastičnih spremembah, normalen endocervikalni epitel je p16 negativen (p16, x40)



Slika 3. CIN 2 in CIN 3 (HE, x20)

Konus ni bil izrezan v zdravo, zato je bila bolnica ponovno operirana. Opravljena je bila vaginalna histerektomija z levostransko odstranitvijo adneksov. Histološka preiskava je na materničnem vratu v področju TZ pokazala večslojni epitel z znaki CIN 2, endocervikalno pa materničnem vratu v področju TZ pokazala večslojni epitel z znaki CIN 2, endo-

Razprava

Rak materničnega vratu se razvija postopoma iz predrakavih sprememb. Citološka preiskava je temeljna presejalna metoda. Njena napovedna vrednost za CIN 2+ je okoli 53%. V primeru patološkega citološkega izvida dokazujemo še okužbo z onkogenimi genotipi HPV. V »Smernicah za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu« so navedene indikacije za uporabo triažnega test HPV (4). S testom HPV ocenjujemo tveganje za CIN2+. Test HPV je bolj občutljiv, njegova negativna napovedna vrednost je 99%. Tudi ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) priporoča test HPV (5). Tveganje za pojav visoko tvegane displazije je pri HPV negativnih ženskah enako kot pri negativni citologiji (6, 7). Ženske z negativnim testom HPV lahko varno vrnemo v presejanje. Pri tem pa je potrebno upoštevati dejstvo, da obstaja tudi redka možnost

HPV-negativnega izvida pri ženski s citološkim izvidom PIL-VS (8), zato je seveda potrebno pri načrtovanju zdravljenja upoštevati vse algoritme in zdravo kmečko logiko.

Zaključki

1. Strokovne smernice so izjemno pomembne in jih je potrebno upoštevati, vendar nikoli ne morejo odgovoriti na vse dileme, s katerimi se srečuje lečeči zdravnik/ginekolog, ki je odgovoren za vse diagnostične in terapevtske postopke.
2. Pri odkrivanju in zdravljenju pacientk s CIN je potrebno upoštevati vse klinične znake in vse diagnostične metode, ki so na razpolago.
3. Zavedati se moramo, da obstoja možnost boleznih tudi pri HPV negativnih ženskah in ukrepati v skladu s patološkim citološkim izvidom.

Kolposkopija je subjektivna diagnostična metoda, njena občutljivost je 80%. Zelo je pomembna pri načrtovanju in izbiri zdravljenja. Uporabljamo jo v skladu s strokovnimi smernicami (4). S kolposkopsko preiskavo ocenjujemo stopnjo predrakave spremembe, velikost, lokalizacijo in izberemo mesto za odvzem tkivnega vzorca (9, 10). ASSCP priporoča odvzem dveh ali več vzorcev tkiva za histološko preiskavo in endocervikalno kiretažo, če transformacijska cona TZ ni vidna v celoti (5). Za opis sprememb in ločevanje različnih stopenj displazij uporabljamo terminologijo IFCPC (International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy)(11). Dokončno diagnozo CIN potrdimo z ekscizijo celotne površine materničnega vratu in histološko preiskavo (12). Izbira načina zdravljenja in tehnike je individualna. Pri višji stopnji CIN uporabljamo ekscizijsko metodo (LLETZ, konizacija), pri nižjih stopnjah CIN pa ablacijsko. Patolog oceni velikost vzorca, robove konusa in določi stopnjo displazije. Če je po zdravljenju CIN3 in AIS konus izrezan v zdravo, opravljamo preglede v razmiku 6 mesecev z odvzemom BMV in testa HPV. Histerektomija je priporočena pri bolnicah z AIS, ki niso več v rodnem obdobju. Pri konusih, kjer robovi niso izrezani v zdravo, je priporočena histerektomija (13, 14, 15).

Literatura

1. ZORA. Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu. Onkološki inštitut Ljubljana. Dostopno na: <<http://zora.onko-i.si>>
2. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ et al. American

Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference: 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening test. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(4): 346–355.

3. Solomon D, Nayar R. The Bethesda system for reporting cervical cytology. Definitions, criteria and explanatory notes. 2nd ed. New York: Springer Verlag 2004.
4. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
5. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology <<http://www.asccp.org>>
6. Arbyn H, Ronco G, Antilla A, Meier CJ, Poljak M, Ogilvie G et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012; 30 suppl.5: 88–99.
7. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J et al. Human papilloma virus and cervical cancer. *Lancet*. 2007; 370 (9590): 890–907.
8. Tarkkanen J, Auvinen E, Nieminen P, et al. HPV DNA testing as an adjunct in the management of patients with low grade cytological lesions in Finland. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2007; 86: 367–72.
9. Girardi F. Treatment of preinvasive cancer lesions. *Recent Advances in Cervical Cancer*. 2012: 153–165; Transworld Research Network.
10. Wright TC Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 340–345.
11. Bornstein J, Bentley J, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendville M, Russell P, Sideri M, Strander B, Torne A, Walker P. 2011. I.F.C.P Nomenclature Committee. World Congress of Cervical Pathology and Colposcopy Rio de Janeiro, July 5th 2011.
12. American College of Obstetricians and Gynecologist, ACOG Practice Bulletin No. 99: Management of abnormal Cytology and histology. *Obstet. Gynecol*. 2008; 112 (6): 1419–1444.
13. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *J Low Genit. Tract Dis* 2008. Jan; 12 (1): 63.
14. Bentley J. Colposcopic management of abnormal cervical cytology and histology. *J Obstet. Gynaecol. Can.* 2012 Dec; 34 (12): 1188–202.
15. Takač I. Sodobno zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu in sledenje. Obnovitveni kolposkopski tečaj (2012; Ljubljana), marec 2012: Ljubljana. Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD, 2012.