

Privatna ginekološka ordinacija »Dr Jasenka Grujić Koračin«,¹
Privatna specijalistička ordinacija medicinske citologije,²
Zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,³
Klinika za ženske bolesti i porodništvo Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice«⁴

KOLPOSKOPIJA, BIOPSIJA I ELEKTROKIRURŠKA EKSCIZIJA TRANSFORMACIJSKE ZONE PETLJOM U DETEKCIJI GLANDULARNIH ATIPIJA VRATA MATERNICE. PRIKAZ TRI BOLESNICE

COLPOSCOPY, BIOPSY AND ELECTROSURGICAL LOOP EXCISION OF THE TRANSFORMATION ZONE IN GLANDULAR CERVICAL ATYPIA DETECTION. REPORT OF THREE CASES

*Jasenka Grujić Koračin,¹ Branka Molnar Stantić,² Danijela Kolenc,³
Ljubomir Jokanović,⁴ Danka Mirić Tešanić,¹ Irena Belić¹*

Stručni članak

Ključne riječi: glandularna atipija cerviksa, adenokarcinom cerviksa, kolposkopija, LETZ

SAŽETAK. Posljednjih se desetljeća bilježi i relativni i apsolutni porast broja žena oboljelih od adenokarcinoma vrata maternice. Rana dijagnoza glandularnih promjena čiji maligni potencijal još nije potpuno spoznat, ključna je. Terminologija koja se odnosi na glandularne atipije raznolika je pa postoje i poteškoće u iznalaženju klasifikacije. Kolposkopija može ukazati na glandularne atipije iako je vrijednost ove metode daleko manja nego u dijagnostici skvamoznih lezija. Prikazane su tri bolesnice u kojih je nađena kolposkopska slika sumnjiva na glandularnu leziju a dijagnoza adenokarcinoma in situ potvrđena elektroekscizijskom biopsijom. Diskutira se i o vrijednosti raznih metoda biopsije ali i mogućim konzervativnim načinima liječenja u žena koje žele očuvati fertilitet.

Professional paper

Key words: cervical glandular atypia, cervical adenocarcinoma, colposcopy, LETZ

SUMMARY. During the last decades relative as well as absolute increase in the number of women suffering from cervical adenocarcinoma has been reported. There is good evidence to support the concept that adenocarcinoma in situ is a pre-malignant condition. Early diagnosis of glandular disease, malignant potential of which has not yet been completely revealed, is crucial. As preinvasive glandular lesions are asymptomatic, detection occurs either by cytology or by chance following biopsy for other reasons. The terminology related to glandular atypia is quite diverse, making the retrieval of classification rather difficult. The colposcopy may indicate the existence of glandular atypia, although the significance of this method is of less value than in the diagnostics of squamous lesions. It has been suggested that adenocarcinoma in situ is associated with dense acetowhite fused villi although these features are not always pathognomonic. Three patients with colposcopic findings suspected to glandular lesion and the diagnosis of adenocarcinoma in situ confirmed by electroexcisional biopsy are presented. The significance of various biopsy methods are also discussed as well as possible conservative ways of treatment in women who want to save their fertility

Uvod

Posljednjih se desetljeća u svijetu i u nas bilježi porast učestalosti adenokarcinoma vrata maternice i to ne samo relativni u odnosu na karcinom pločastih stanica, već i apsolutni porast.^{1,2} Prvi je put *adenokarcinom in situ* (AIS) vrata maternice opisan 1953. godine kao prva glandularna lezija vrata maternice uopće.³ Prihvaćeno je da adenokarcinom in situ vrata maternice sigurno prethodi invazivnom adenokarcinomu, tj. da je pravi prekursor zloćudnih lezija glandularnoga epitela, a nađe se u skoro četvrtine glandularnih tumora cerviksa.^{2,4,5} Sam adenokarcinom in situ vrata maternice nalazi se na jednome kraju lepeze histoloških atipija glandularnoga epitela, dok na drugome kraju lepeze nalazimo tek bla-

ge atipije, a biološko ponašanje ovih promjena i njihov maligni potencijal još nisu potpuno spoznati.^{4,6}

Mnogobrojni se nazivi koriste u opisivanju glandularnih atipija, a pokušaji iznalaženja klasifikacije usporedive s klasifikacijom atipija pločastih stanica, naišli su na poteškoće naročito kada se radilo o blažim promjenama koje su se teško mogle razlikovati od benignih promjena združenih s upalom. Uglavnom je prihvaćeno Brown-Wellsovo stupnjevanje glandularnih atipija na promjene niskoga i promjene visokoga stupnja.⁶ Na temelju podataka da se blaže atipije pojavljuju u mlađim dobnim skupinama nego što se pojavljuje AIS i invazivni rak, moguće je zaključiti da postoji progresija promjena od atipija pa sve do invazivnoga adenokarcinoma.⁷ Nazvavši glandularne atipije *cervikalna intraepitelna*

glandularna neoplazija (CIGN) Gloor i Hurliman opisuju spektar promjena u pojedinoj leziji uz histološko stupnjevanje.⁸ U nas se za promjene koje još nisu adenokarcinom preporučuje korištenje naziva *endocervikalna glandularna atipija*, koja još nije AIS.⁹ Patohistološku sliku glandularnih atipija karakteriziraju s jedne strane blago promijenjene cilindrične stanice s tek nešto povećanom jezgrom i gušćim kromatinom, preko izrazitih atipija s uvećanim i hiperkromatskim jezgrama pa sve do *adenokarcinoma in situ* s promjenama kakve nalazimo kod invazivnoga adenokarcinoma, ali bez invazije strome. Izražena je pseudostratifikacija stanica s izduženim hiperkromatskim jezgrama, oskudnom citoplazmom i brojnim mitozama. Promjena koja odgovara AIS-u može biti fokalna, ali i multifokalna pa i difuzna.^{5,8,9}

Uloga humanoga papiloma virusa (HPV) u malignoj transformaciji glandularnoga epitela doista postoji, iako npr. Tase¹⁰ nalazi pozitivan HPV (tipove 16 i 18) u samo 2 od 36 analiziranih uzoraka glandularnih displazija. HPV DNK moguće je naći u 40–70% žljezdanih atipija visokoga stupnja i invazivnoga adenokarcinoma, obično tipove 16 i 18,⁴ pa tako Higgins¹¹ nalazi visoku prevalenciju HPV-a u svim stupnjevima glandularnih atipija, a spominje se visoka učestalost tipa 18 u glandularnim lezijama.^{11,12} Prema Pirogu i sur.¹³ za adenokarcinome učestalost tipa 16 je 50%, tipa 18–40%, tipa 52 je 2% i tipa 35 je 1%.

Kombinacija *atipija pločastoga epitela (CIN)* i *atipija glandularnoga epitela (CIGN)* je česta. AIS također može često koegzistirati s invazivnim adenokarcinomom, a invazivni adenokarcinom i AIS imaju slične morfometrijske i imunohistokemijske značajke.^{4,12–14} Pri citološkom probiru uzimanje endocervikalnoga obriska četkicom poboljšalo je mogućnost ubiranja cilindričnih stanica, a valja imati u vidu mogućnost da morfološka slika skvamozne lezija težega stupnja (HSIL) može zasjeniti abnormalnu glandularnu komponentu s obzirom na to da je u više od 60% slučajeva AIS združen s abnormalnostima pločastoga epitela.¹⁵ Osim toga valja uzeti u obzir moguću manju osjetljivost citologije u dijagnostici glandularnih lezija u odnosu na skvamozne.¹⁶ Postupak u slučaju nalaza cervikalnih glandularnih atipija umnogome je olakšan otkada postoje dijagnostički postupnici za preinvazivne promjene, kako pločastoga tako i cilindričnoga epitela.^{17–19}

Prikaz tri bolesnice

Prikazane bolesnice povremene su pacijentice naše ordinacije. Dio pretraga i dijagnostičkih postupaka, a i većih kirurških zahvata, one su obavljale u drugim ordinacijama, poliklinikama, klinikama i kliničkim bolnicama. Detaljno navodimo samo relevantne anamnestičke podatke i rezultate onih pretraga i postupaka, koji su učinjeni u našoj ordinaciji, a uz nalaze nakon postupaka učinjenih drugdje navodimo samo dijagnozu ili kraći opis.

Prva bolesnica, B.S., 39 godina, višerotkinja, želi još roditi. Krajem 2008. godine PAPA test joj prvi put nije

bio uredan, a citologinja je u uzorku koji je zadovoljavao za interpretaciju uočila abnormalne epitelne stanice neodređenoga podrijetla (cilindrične? pločaste?). Također je uočena upala s miješanom bakterijskom florom. Bakteriološki testovi na klamidiju (testom Hybrid Capture II) i mikoplazme bili su negativni, aerobno je nađena fiziološka flora, a HPV visokoga rizika bio je pozitivan PCR testom (tipovi 16,52).

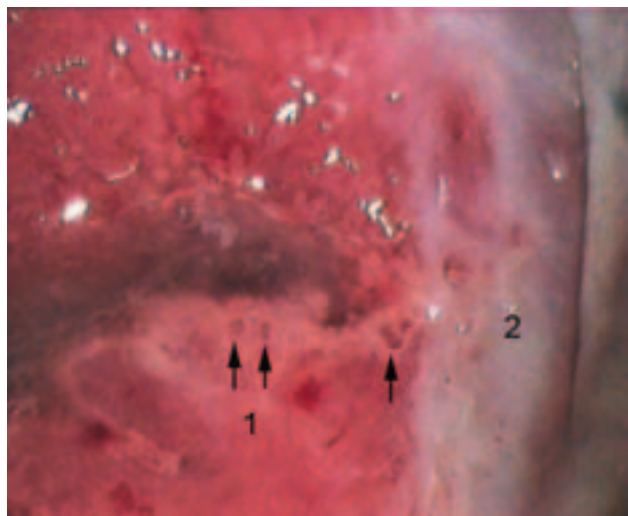
Kolposkopija: Našli smo vidljivu skvamokolumnarnu granicu. Više od dvije trećine vrata maternice prekrivao je žljezdani epitel s tračcima metaplazije. Na 12 h našli smo uz područja gustoga acetobijeljenja nešto nejednakih papila, na 6 h uz sam rub ušća vidjeli smo nakon premazivanja octenom kiselinom šarolika bijela i crvenkasta polja epitela sa širokim otvorima žljezda, a uz rub transformacijske zone postojalo je gusto acetobijeljenje mjestimice oštra ruba. Promijenjena područja bila su jod negativna (*slika 1.*).

Pacijentici smo savjetovali daljnje dijagnostičke postupke, a biopsija s ekskohleacijom učinjena je drugdje u siječnju 2009. godine. Patohistološki nalaz i biopata i ekskohelata bio je negativan i na skvamoznu i na glandularnu leziju. Kako je sljedeći PAPA test u lipnju 2009. godine ukazivao na CIN I, ponovno smo kolposkopirali i našli identičnu sliku kao i prije biopsije. Objasnili smo bolesnici dosege raznih dijagnostičkih metoda pa smo se odlučili učiniti široku elektroeksciziju transformacijske zone u lokalnoj anesteziji. Nažalost, nije nam bilo moguće transformacijsku zonu, koja je prekrivala više od dvije trećine porcije, odstraniti tako da dobijemo jedan, dovoljno dug i zadovoljavajući uzorak tkiva za patohistološku analizu, s jedne strane zbog lokalnih kirurških uvjeta, s druge smo pak strane željeli očuvati što više cervikalne strome poštujući želju pacijentice da ponovno rodi. Postoperativni tijek prošao je bez komplikacija, a patohistološki nalaz pokazao je sljedeće:

Dg.: Adenokarcinoma in situ cervicis. CIN II cum koilocytosis. Primljeno je 8 klinastih isječaka cerviksa od kojih je najveći promjera 3 cm. Histološki se na pojedinim rezovima nalaze brojne endocervikalne žljezde s promijenjenim atipičnim endocervikalnim epitelom koji se širi po površini žljezda i po vanjskoj površini endocerviksa te dopire do rubova preparata. Premda se jasnih znakova invazije ne vidi, ona se ne može sa sigurnošću isključiti. U okolnoj stromi vidi se obilni upalni infiltrat mononukleara. Na dijelu površine nalazi se višeslojni pločasti epitel mjestimice s poremećajem stratifikacije i sazrijevanja epitelnih stanica u do jedne polovine epitelnog presjeka, uz nalaze koilocita. Opisana promjena epitela spušta se u žljezde endocerviksa.

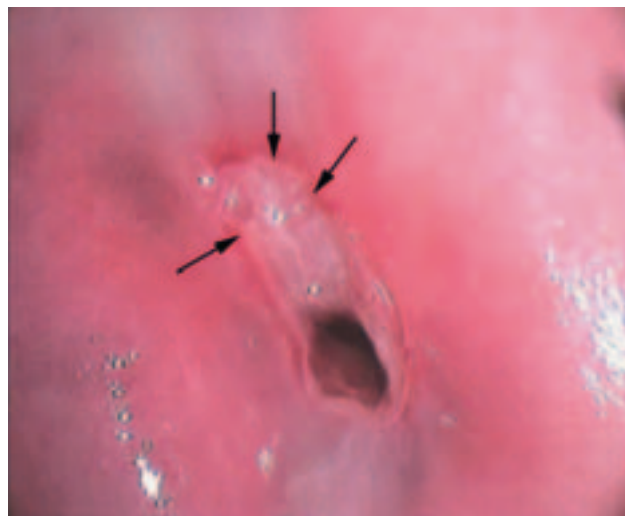
Bolesnica je potom upućena u kliničku bolnicu gdje joj je u prosincu 2009. godine učinjena konizacija nežem. Patohistološki nalaz je pokazao da u konizatu nema ostatne bolesti.

Druga bolesnica, M.B., 47. godina, nerotkinja, liječena je zbog steriliteta više godina, a 1995. godine odstranjena su joj dva veća mioma. Ciklusi su joj još redoviti (21–25 dana). Do 2006. godine nalazi PAPA testova



Slika 1. Šarolika crvena i bijela polja epitela na 6 h (1) sa širokim otvorima žlijezda (označeno strelicama). Gusto acetobijeljenje – skvamozna lezija na desnome dijelu slike (2).

Figure 1. Various red and white fields of epithelium at 6-o'clock (1) with wide gland openings are seen and arrowed. Dense acetowhitening – squamous lesion at the right part of the picture (2).



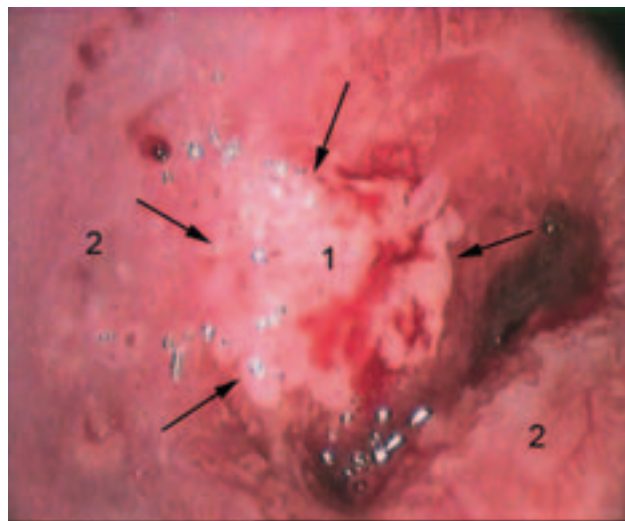
Slika 2. Malo polje acetobijeljenja s po kojoj sljubljenom resicom u području kolumnarnoga epitela na 11–12 h, promjena (obilježena strelicom) siže u kanal.

Figure 2. Small field of acetic whitening with few joined villi in the area of columnar epithelium at 11–12 o'clock, the change (arrowed) reaches the endocervical canal.

bili su negativni, a tada je uočen ASCUS uz upalu, pa je liječena lokalno. Godine 2008. PAPA je bio negativan. Na rutinski pregled dolazi u studenom 2009. godine i to 14. dan ciklusa. Ultrazvučno smo našli povećani miomatozni uterus s najvećim miomom 50,4 mm, endometrij deo 15,4 mm bio je ehogen, pravilnih rubova. Na oba jajnika bila su uočljiva anehogena uključanja, lijevo 19,8 i desno 27,6 x 22 mm. Ordinirali smo Utrogestan. Učinjeni PAPA test pokazao je sljedeće: Uzorak zadovoljava za interpretaciju. Nađene su atipične glandularne endocervikalne stanice, vjerojatna intraepitelna lezija (u E++) uz upalu s miješanom bakt. florom. Testom Hybrid Capture II smo našli pozitivan HPV i iz grupe niskoga i iz grupe visokoga rizika. Klamidija je istim testom bila negativna, mikoplazme su bile negativne, nađen je *Lactobacillus*.

Sljedeći kolposkopski pregled smo učinili nekoliko dana nakon krvarenja koje je nastupilo na Utrogestan. Endometrij je ultrazvukom bio trolinijski, debljine 7 mm, a kolposkopija je pokazala da je skvamo-kolumnarna granica vidljiva rubom ušća. Na 12 h bilo je u području kolumnarnoga epitela vidljivo acetobijeljenje, mjestimice gušće, uz nešto sljubljenih papila. Ova je promjena bila jod negativna i sizala je u kanal; skvamo-kolumnarna granica je uporabom endocervikalnoga spekulumu bila vidljiva – transformacijska zona tipa II.

Učinili smo citološku provjeru endometrija »utero-brush« sustavom te elektroekscizijsku biopsiju petljom tj. široku eksciziju transformacijske zone 15 x 12 mm u lokalnoj analgeziji pa smo dobili dva komadića tkiva: jedan s površine, drugi iz endocerviksa. Potom smo ekskolehirali preostali jedan cm dugi kanal. Nalazi su pokazali sljedeće: 1. Citološki nalaz endometrija: u mnoštvu svježih E po koja nakupina endometralnih sta-



Slika 3. Na 11 h (1) vidi se područje gušćega bijeljenja s punktacijom i nešto sljubljenih papila, još obilježeno strelicama. Cirkularno se vidi blaže acetobijeljenje dijelom oštra ruba s nepravilnim žilama (2)

Figure 3. At 11 o'clock (1) the area of whitening of higher density with punctuation and some joined papillae can be observed and are arrowed. Circularly, milder acetic whitening partly of sharp edges with irregular vessels is noted (2).

nica, po koja nakupina endocervikalnih cilindričnih stanica, mjestimice s izraženom atipijom, nediferencirani histioci, leukociti. 2. Biopsija: materijal su dva komadića cerviksa promjera 0,8 i 0,9 cm. Na dijelu površine nalazi se pravilan pločasti epitel, dijelom cilindrični epitel, a dijelom atipični mucinozni cilindrični epitel endocervikalnog tipa, koji na više mjesta ulazi u kripte te ih ispunjava. Mjestimice se nalazi kribriiformna slika. Tumorsko tkivo mjestimice zauzima cijelu debljinu preparata, 4 mm, nalazi se na svim resekcijskim rubovima.

Mjestimice se vide žarišta početne invazije. S obzirom na opisani izgled te resekciju koja ide kroz tumorsko tkivo, nije se moguće izjasniti radi li se o mikroinvazivnom ili pravom invazivnom adenokarcinomom. 3. Ekskohleat: materijal sadrži krv, sluz i sitne komadiće endocerviksa.

Preporučili smo daljnje kirurško liječenje. U siječnju 2010. učinjena je histerektomija s obostranom adnektomijom jer je predloženo daljnjem dijagnostičkom zahvatu (konizaciji nožem) pacijentica odbila pristupiti. Patohistolog nije našao ostatne bolesti u preparatu uterusa.

Treća bolesnica, I.R., 27 godina, nije još rađala, ciklus joj je redovit 25/5. Prvi put smo je pregledali u studenom 2009. godine kada donosi opsežnu dokumentaciju, uglavnom nalaze PAPA testova, koji su uzimani od početka 2007. godine, kada je nađen CIN III. Do veljače 2008. u tri je navrata u više ustanova uočen CIN III (HPV iz grupe visokoga rizika bio je pozitivan), kolposkopirana je i liječena klindamicinom (i partner) te raznim vaginaletama uz vitamine. U veljači 2008. učinjena joj je LLETZ biopsija, patohistološki nalaz je bio CIN III. U tri sljedeća citološka nalaza u razmaku do 4 mjeseca nalazi se CIN II, a ljeti 2009. godine bakteriološki su testovi bili negativni. PAPA test koji smo učinili pri prvome pregledu u studenom 2009. pokazao je da uzorak zadovoljava za interpretaciju, uočen je CIN II (CIN III?), atipične glandularne stanice, vjerojatno reaktivne promjene, upala.

Kolposkopija: Našli smo vidljivu skvamokolumnarnu granicu. Na 11 h uz rub transformacijske zone uočili smo malo područje gušćega acetobijeljenja s punktacijom i nešto sljubljenih papila. Cirkularno su bila vidljiva područja blažega acetobijeljenja, ali dijelom oštra ruba i s nepravilnim krvnim žilama (*slika 3.*).

U prosincu 2009. učinili smo široku eksciziju transformacijske zone u lokalnoj analgeziji, a patohistološki je nalaz pokazao: Adenokarcinoma in situ. CIN III cum koilocytosi. Materijal je komadić cerviksa promjera 2 cm. Više kripta obloženo je atipičnim mucinoznim cilindričnim epitelom endocervikalnoga tipa. Na dijelu površine nalazi se višeslojni pločasti epitel koji je u cijeloj debljini poremećene stratifikacije i sazrijevanja s hiperkromatskim jezgrama i pojedinačnim mitozama. U površnim slojevima nalaze se koilociti, a promjena se nalazi na resekcijskom rubu.

PAPA test, koji smo učinili 2 mjeseca nakon široke ekscizije transformacijske zone petljom, bio je negativan, a potom je i visoko i niskorizični HPV (testom Hybrid Capture II) bio negativan. Ponovljeni je PAPA test 4 mjeseca nakon prethodnoga također bio negativan. U daljnjem tijeku nastaviti ćemo citološko-kolposkopske kontrole do, nadamo se, skoroga zanošenja.

Rasprava

Kolposkopija, iako slabo osjetljiva metoda u dijagnostici glandularnih atipija, bitan je korak u njihovoj

procjeni s obzirom na visoku prevalenciju invazivnih adenokarcinoma, ali i skvamoznih atipija u žena u kojih citološki nalaz ukazuje na glandularne atipije.⁴

Neki smatraju da očite kolposkopske značajke koje bi mogle predvidjeti postojanje glandularnih atipija i adenokarcinoma in situ ne postoje.^{6,20} Drugi tvrde da se kolposkopom može naići na gusto acetobijeljenje individualnih ili sljubljenih, često nejednakih i nepravilnih kolumnarnih resica, uz široke otvore žlijezda te atipične krvne žile. Sama se promjena najčešće nalazi unutar transformacijske zone. Promjene mogu biti izražene no minimalan kolposkopski nalaz ne isključuje AIS.²¹

Godine 1999. V. Cecil Wright²² objavljuje svoj pregledni članak o kolposkopiji AIS-a i adenokarcinoma vrata maternice, posebno se osvrćući na razlikovanje kolposkopskih promjena u slučaju glandularnih atipija u odnosu na druge cervikalne lezije. Navodi pet kolposkopskih znakova indikativnih za glandularne atipije: 1. lezije prekrivaju kolumnarni epitel i ne graniče sa skvamokolumnarnom granicom; 2. lezije s vrlo velikim otvorima žlijezda; 3. papilarne lezije; 4. odebljanja epitela poput pupanja i 5. nepravilne, šarolike crvene i bijele promjene. Uz to su krvne žile izgledom poput 1. otpadaka konca, 2. vitice, 3. korijena, 4. pisanih slova i 5. pojedinačnih i/ili multiplih točkastih promjena. Mozaik se nikada ne nalazi.

Najvažnija je zadaća kolposkopije da ustanovi moguću ranu invaziju i često paralelni nalaz skvamoznih lezija.⁴ Ueki i Sano²³ smatraju da je početnu glandularnu leziju vrlo teško dijagnosticirati. Ona se nalazi unutar žljezdanoga epitela i nezrele transformacijske zone, a na invaziju može upozoriti više kolposkopskih slika. Navode postojanje nodularne strukture blijedo žute boje koja se razvija unutar žljezdanoga epitela. Octena kiselina daje ovakvome tkivu mliječno bijelu boju, a papile su nejednake, zdepaste, uz otvore žlijezda širokoga i nejednakoga promjera, česte su atipične krvne žile ili promjene koje secerniraju obilje sluzi. Acetobijeli epitel, mozaik ili punktacija rijetko se vide.

Negativna kolposkopska slika, kako navode noviji protokoli, ne isključuje daljnji postupak (konizaciju nožem), posebice u slučaju citološke sumnje na neoplaziju ili endocervikalni AIS.^{17–19}

Nakon uvida u negativan nalaz biopsije i ekskohleacije vrata maternice u naše *prve bolesnice* našli smo se pred zidom koji je bilo prilično teško zaobići. Bolesnica, sretna zbog negativnoga nalaza biopsije, smatrala je da negativan nalaz znači kako nikakvi posebni zahvati i kontrole osim redovitih nisu potrebni. Uzevši u obzir prethodni citološki i kolposkopski nalaz smatrali smo da pri procjeni nalaza biopsije moramo uzeti u obzir histomorfometrijske činjenice, naročito moguću multifokalnu glandularnu promjenu i vjerojatno loše odabrano mjesto s kojega je biopat uzet. Naime, iako glandularne atipije potiču od žljezdanih stanica, one se u 65% slučajeva javljaju unutar transformacijske zone, a multifokalna glandularna lezija nađe se u 15–17% slučajeva.^{24,25} Većina glandularnih atipija proteže se na <25 mm

od anatomskoga vanjskoga ušća s tim da je u mlađih žena tzv. proksimalni linearni doseg manji zbog položaja skvamokolumnarne granice u toj dobi.^{9,26} Uopće, u većini slučajeva AIS zahvati površni epitel, ali i površne žlijezde blizu transformacijske zone.²⁵ Ove procjene vrijede i za invazivni adenokarcinom cerviksa pa tako Teshima²⁷ nalazi da 90% ranih invazivnih adenokarcinoma nastane u donjoj trećini endocerviksa, zapravo ih je 60% ograničeno isključivo na donju trećinu.

Navedene činjenice, ali i novije retrospektivne studije liječenja adenokarcinoma in situ pa čak i mikroinvazivnoga adenokarcinoma cerviksa,^{28,29} podržavaju konzervativni pristup liječenju, najbolje uz kiruršku eksciziju tkiva i to cilindričnoga oblika, kako bi se obuhvatile promjene koje se nalaze duboko u kriptama do 5 mm od ruba kanala.²⁴ Ukoliko se, naime, ne ukloni cilindar moguće je da promjena zaostane u dubini pa makar je ekscidirani konus tkiva dovoljno dug; istraživanja su pokazala da endocervikalne kripe polazeći od površinskog pokrova cervikalnog kanala ulaze u tkivo endocerviksa do 8 mm.³⁰

Upravo se pri širokoj eksciziji transformacijske zone petljom (LLETZ) može ukloniti cilindrični dio tkiva, a kako se radi o elektrokirurškome postupku dolazi do destrukcije tkiva iza resekcijskih rubova, što se smatra prednošću metode.^{4,31} Prendiville³² smatra da je vjerojatnost postojanja glandularnih epitelnih lezija jedna od indikacija za LLETZ. Međutim, smatramo nužnim istaknuti da nakon spomenutoga zahvata ostaje koagulacijska nekroza, kako na vrhu i obodu dijatermijskoga konusa, isto tako i na ostatnom cerviksu, budućem novom vanjskom ušću, kao i na postraničnim ploham s kojih je odstranjen LLETZ konus. Ukoliko zahvat nije dostatan (uvid u PHD nalaz takovog konusa), posebice ako se na konusu glandularna lezija gubi u kripti koagulacijske nekroze, ispravno je pretpostaviti da su i na ostatnom cervikalnom cilindru dijelovi kripti dijatermijski koagulirani i da je nemoguće znati u kojem će, a u kojem neće nastati moguća intracervikalna neoplastička promjena ili čak i invazija. Valja imati u vidu i morfološke karakteristike glandularne intraepitelne lezije, a to je diskontinuitet otočića neoplastičnoga tkiva; oni se protežu površinom endocervikalnoga kanala, tako da je u pojedinim pacijentica upitna dostatnost standardne visine i oblika konusa.^{9,32,33} Svakako valja misliti na mogućnost pojave okultnoga karcinoma ispod prerasloga veziva; takva se promjena više ne može otkriti ni citološki niti kolposkopom.⁹

Osim toga, uz termičko oštećenje poseban problem patohistologu u slučaju elektrokirurški uzetoga biopata u procjeni moguće invazije može predstavljati i usitnjeni uzorak. Tada je teško izjasniti se o dubini invazije u cervikalnim žlijezdama ali i o negativnim rubovima preparata.

Klasična konizacija nožem je, uostalom, u našem i drugim postupnicima metoda izbora u liječenju prethodnom dijagnostičkom obradom dokazanih glandularnih atipija bez invazije i AIS-a.^{17–19,34} Kada se i ako se radi

LLETZ, tkivo oko vanjskoga ušća i donjega dijela kanala trebalo bi biti odstranjeno tako da se dobije jedan uzorak.³⁵

Nakon istraživanja australskoga patologa Andrewa Ostora i sur.³⁶ postalo je potpuno jasno da je konzervativni pristup liječenju razuman, ali u slučaju negativnih rubova konusa. On je analizirao uzorak 100 žena s adenokarcinomom in situ vrata maternice, a 80 ih je liječeno konizacijom nožem. Njih 55 imalo je negativne rubove, a sve osim dvije praćene su sljedećih osam godina i rekurentna lezija nije nađena. Sličan je uzorak analizirao Hwang sa sur.²⁸ U žena u kojih je učinjena konizacija bilo nožem, laserom ili elektrokirurška ekscizija petljom, u 35 žena s negativnim rubovima rekurentni AIS nije nađen. Što se ostatne (rezidualne) bolesti tiče Poyner i sur.³⁷ ne nalaze ostatne bolesti u histerektomiranih žena kojima je prethodno učinjena konizacija s negativnim rubovima konusa. Pozitivni resekcijski rubovi povezani su s većim rizikom rezidualne bolesti, ali samo u slučaju pozitivnoga endocervikalnog resekcijskog ruba³⁷ i slab su indikator uspješnosti liječenja kada se radi o skvamoznim lezijama.^{38,39} Ovo ne vrijedi za glandularne lezije i AIS s obzirom na patohistološke karakteristike promjena, pa tako mnoga istraživanja ukazuju na značajnu učestalost ostatne bolesti u cerviksu u slučaju pozitivnih rubova,⁴⁰ ali čak i bez obzira na to jesu li rubovi slobodni ili nisu.^{41–43}

Na sve spomenuto valja misliti u slučaju odluke o konzervativnome pristupu kako bi se očuvao fertilitet. Liječenjem glandularnih atipija visokoga stupnja i adenokarcinoma in situ konizacijom nožem možemo očuvati fertilitet. Ukoliko odstranimo cilindar tkiva dovoljno duboko, sigurno ćemo za patohistološku analizu dobiti dobar uzorak tkiva uz veliku vjerojatnost da rezidualnih promjena nema. Iako se elektrokirurški petljom lakše odstranjuje cilindrični uzorak tkiva, ovaj zahvat mogao bi se kao terapijski zahvat učiniti iznimno u slučaju kontraindikacije za opću anesteziju, a ukoliko su kirurški uvjeti prihvatljivi (manja promjena, dovoljno široka rodnica) i uz uvjet da se dobije dovoljno velik, po mogućnosti jedan uzorak tkiva. Tada bi se prigovori onih koji smatraju da je LLETZ kontraidiciran u dijagnostici i liječenju žljezdanih atipija vrata maternice mogli zanemariti. Uostalom, definitivna dijagnoza mikroinvazivnoga adenokarcinoma nije moguća samo na temelju »punch« biopsije s ekskoleacijom kanala, nego zahtijeva ekscizijsku biopsiju – LLETZ, konizaciju nožem ili histerektomiju.⁴⁴

Posebno valja odrediti ulogu endocervikalne kiretaže (ekskoleacije) kanala u patohistološkoj dijagnostici skvamoznih, i posebice glandularnih atipija vrata maternice, o čemu postoje razmimoilaženja. Neki, naročito u SAD, rutinski učine kiretažu već pri kolposkopiji, dok drugi ovoj pretrazi pristupaju samo u slučaju da skvamokolumnarna granica nije vidljiva, tj. u slučaju nezadovoljavajuće kolposkopske slike.⁴⁵ U nas se ekskoleacija primjenjuje,^{19,46} iako mnogi autori, posebice europski, smatraju da se ovim postupkom ne može dobiti

zadovoljavajući materijal, dakle ni potpuno sigurna dijagnoza; kiretom ili kohlom rijetko se dobiva tkivo strome, a moguće je da u stromi već postoji mikroinvazivni proces. To se vidi i analizirajući stope lažno negativnih nalaza, uspoređujući endocervikalnu kiretažu i ubiranje endocervikalnih stanica četkicom, Anderson⁴⁷ nalazi pri endocervikalnoj kiretaži 46%, a pri ubiranju tkiva četkicom 45% lažno negativnih nalaza. Endocervikalna kiretaža, iako atraktivna metoda s obzirom na moguću ekstenziju glandularnih lezija u kanal (20–25 mm od vanjskoga ušća)^{24,26} ipak je, mislimo, metoda upitne vrijednosti.²⁵ Visoka stopa lažno negativnih nalaza i to nakon dokaza da AIS postoji, kako mnogi navode, bilo u konizatu ili nakon histerektomije, mora nas brinuti.^{37,41–43}

Kolposkopija ipak u dijagnostičkom postupku nalazi svoje važno mjesto. Pmda negativan kolposkopski nalaz, kada je riječ o glandularnim atipijama i adenokarcinomu, ne znači ništa, kolposkopska slika može biti jedina koja na takve atipije ukazuje ili je barem sukladna citološkoj sumnji. Kolposkopske slike glandularnih atipija i AIS-a izrazito su, naime, raznolike. Ekstremni nalazi i minimalnih promjena, ali i slike sigurne invazivne bolesti – mogući su. Kako navodi Wright,²² rijetka pojavnost AIS-a ne može omogućiti ni najiskusnijem kolposkopičaru da vidi dovoljno takvih lezija, kako bi postao stručnjak u njihovu prepoznavanju. Mnoge lezije glandularnoga epitela izgledaju poput normalne transformacijske zone pa to, između ostaloga, može objasniti kako dijagnoza takvih promjena pri kolposkopiji može biti propuštena. Tako opisana lezija na 6 h u naše prve bolesnice, tj. šarolika (poput naljepaka), bijela i crvena polja epitela mogu značiti da se radi i o metaplaziji, ali i o AIS-u ili adenokarcinomu. Ukoliko kolposkopičar ne uoči promjenu sumnjivu na glandularnu atipiju, a paralelnu skvamoznu, lako uočljivu leziju dijagnosticira, uzet će biopat s »krivoga« mjestu i propustiti utvrditi postojanje glandularne atipije. Stoga je važno da svatko tko kolposkopira, bez obzira na prethodni citološki nalaz, pokuša prepoznati glandularnu atipiju i potom učiniti dobru ekscizijsku biopsiju, a ukoliko se radi LLETZ, valja nastojati dobiti uzorke 15–25 mm širine i 5–10 mm visine.

Kako u pretkazivanju rezidualne i/ili rekurentne neoplazije nakon liječenja cervikalnih skvamoznih atipija ima HPV DNK testiranje,^{35,48} isto bi moglo vrijediti i za glandularne atipije. Tako Costa i sur.⁴⁹ nalaze da u predviđanju ostatne glandularne bolesti test na HPV (Hybrid Capture II) ima osjetljivost 90% i negativnu prediktivnu vrijednost 87%.

U svakome slučaju u dijagnostici glandularnih atipija i adenokarcinoma in situ, i u liječenju i nadzoru bolesnice nakon liječenja, valja imati na umu dosege raznih dijagnostičkih metoda, a naročito histološke karakteristike ove bolesti i činjenicu da u žena liječenih zbog AIS postoji veći rizik da razviju rekurentnu bolest, nego u onih koje su imale CIN visokoga stupnja.⁵⁰

U naše *druge bolesnice*, upravo je pozitivan kolposkopski nalaz diktirao daljnji postupak.¹⁸ Odlučili smo,

učinivši LLETZ, pokušati dobiti dovoljno dobar i primjeren uzorak tkiva za patohistološku analizu. Sretna je okolnost što nakon histerektomije nije nađena ostatna bolest, promjene smo očito odstranili LLETZom, jer bi temeljem patohistološkog nalaza valjalo učiniti konizaciju nožem, kako bi se utvrdila dubina invazije.

Daleko veći problem jesu mlade nerotkinje kakva je bila naša *treća bolesnica*. Ona je bila potpuno zbunjena raznim načinima pristupa njenom problemu tj. citološki dijagnosticiranoj teškoj displaziji (CIN III). Ne čini nam se da je opravdano višekratno ponavljanje PAPA testa i to usprkos kolposkopski abnormalnome nalazu. Postupnike, naročito kada je riječ o mladim ženama, može se individualizirati, ali kada je riječ o lezijama visokoga stupnja valja biti na oprezu. Primjer ove treće bolesnice to i pokazuje. Ipak, budući da je citološki nalaz nakon LLETZ-a bio negativan, a naročito stoga što je i test na HPV bio negativan, odlučili smo se za sada na daljnji konzervativni pristup,^{35,49} podržavši tako i želju pacijentice.

Ukoliko dakle postoji citološka i/ili kolposkopska sumnja na ove, sve češće glandularne cervikalne atipije, postupak koji uključuje ekscizijsku biopsiju, pa i široku elektroeksciziju transformacijske zone petljom, prihvatljiv je dijagnostički postupak. Raznolike kolposkopske slike, od negativnih do specifično izraženih, kakve je moguće vidjeti u žena s glandularnim atipijama, morale bi biti poznate svakome tko redovito ili povremeno kolposkopira.

Literatura

1. Shingleton HM, Gore H, Bradley DH, Soong SJ. Adenocarcinoma of the cervix. I. Clinical evaluation and pathologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:799–814.
2. Jukić S. Cerviks uterusa. Adenokarcinom. U: Jukić S i sur. (ur.). *Patologija ženskog spolnog sustava*. 3. izd. Zagreb: AGM; 1999;95–105.
3. Friedell GH, McKay DG. Adenocarcinoma in situ of the endocervix. *Cancer* 1953;6:887–97.
4. Cullimore J. The management of atypical intraepithelial glandular lesions. U: Prendiville W i sur. (eds.). *Colposcopy. Management Options*. 1. izd. Edinburgh: Saunders 2003;165–170.
5. Wang SS, Sherman ME, Silverberg SG, Carreon JD, Lacey JV Jr., Zaino R, Kurman RJ, Hildesheim A. Pathological characteristics of cervical adenocarcinoma in a multi-center U.S.-based study. *Gynecol Oncol* 2006;103:541–6.
6. Brown LJ, Wells M. Cervical glandular atypia associated with squamous intraepithelial neoplasia: a premalignant lesion? *J Clin Pathol* 1999;52(2):112–7.
7. Plaxe SC, Saltzstein SL. Estimation of the duration of the preclinical phase of cervical adenocarcinoma suggest that there is ample opportunity for screening. *Gynecol Oncol* 1999;75:655–61.
8. Gloor E, Hurlimann J. Cervical intraepithelial glandular neoplasia (adenocarcinoma in situ and glandular dysplasia). A correlative study of 23 cases with histologic grading, histochemical analysis of mucins, and immunohistochemical determination of the affinity for four lectins. *Cancer* 1986;58(6):1271–80.

9. Babić D. Vrat maternice – patologija. U: Ćorušić A i sur. Ginekološka onkologija. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada 2005:149–161.
10. Tase T, Okagaki T, Clark BA, Twigg LB, Ostrow RS, Faras AJ. Human papillomavirus DNA in glandular dysplasia and microglandular hyperplasia: presumed precursors of adenocarcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1989;73(6):1005–8.
11. Higgins GD, Phillips GE, Smith LA, Uzelin DM, Burrell CJ. High prevalence of human papillomavirus transcripts in all grades of cervical intraepithelial glandular neoplasia. *Cancer* 1992;70(1):136–46.
12. Codling BW, Prendiville W. The anatomy and pathology of lower genital tract intraepithelial neoplasia. U: Prendiville W i sur.: *Colposcopy. Management options*. 1. izd. Edinburgh: Saunders 2003:7–20.
13. Pirog EC, Kleter B, Olgac S. Prevalence of human papillomavirus DNA in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma. *Am J Pathol* 2000;157(4):1055–62.
14. Andersen ES, Arffman E. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix; a clinico-pathologic study of 26 cases. *Gynecol Oncol* 1989;35:1–7.
15. Ovanin A. Citološka dijagnostika ginekoloških tumora – Cerviks uterusa (vrat maternice). U: Ćorušić A i sur.: Ginekološka onkologija. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada 2005:28–42.
16. Van Aspert-van Erp AJM, Smedts FMM, Vooijs GP. Severe cervical glandular cell lesions and severe cervical combined lesions. Predictive value of the Papanicolaou smear. *Cancer Cytopathol* 2004;102:210–7.
17. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:340–5.
18. Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, Part 1. *Cytopathology* 2008;19:342–54.
19. Ljubojević N, Babić S, Audy-Jurković S et al. Improved national Croatian diagnostic and therapeutic guidelines for premalignant lesions of the uterine cervix with some cost-benefit aspects. *Coll Antropol* 2001;2:467.
20. Luesley DM, Jordan JA, Woodman CBJ, Watson N, Williams DR, Waddell C. A retrospective review of adenocarcinoma in situ and glandular atypia of the uterine cervix. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:699–703.
21. Singer A, Monaghan JM. Diagnosis of cervical precancer. The use of colposcopy. Precancerous glandular lesions of the cervix. U: Singer A i sur. *Lower genital tract precancer. Colposcopy, pathology and treatment*. 2. izd. Blackwell Science 2000:149–160.
22. Wright VC. Colposcopy of adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma of uterine cervix: Differentiation from other cervical lesions. *J Lower Genital Tract Dis* 1999;3(2):1–15.
23. Ueki M, Sano T. Glandular cell neoplasia. U: Ueki M, Sano T. (ur.) *Endocervical carcinoma. A Cervicoscopic Atlas*. St. Louis: Ishiyaku Euro-America Inc.;1987:69–77.
24. Bertrand M, Lickrish GM, Colgan TJ. The anatomic distribution of cervical adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 1987;57:21–5.
25. Luesley DM, Todd RW. The management of cervical intraepithelial neoplasia (glandular). U: Jordan JA, Singer A (eds.). *The cervix*. 2. izd., Oxford: Blackwell Publishing 2006:478–85.
26. Nicklin JL, Wright RG, Bell JR, Samarasinghe H, Cox NC, Ward BG. A clinicopathologic study of adenocarcinoma in situ of the cervix. The influence of cervical HPV infection, and other factors and the role of the conservative surgery. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1991;31(2):179–183.
27. Teshima S, Shimosato Y, Kishi K, Kasamatsu T, Ohmi K, Uei Y. Early stage adenocarcinoma of the uterine cervix: histopathological analysis with consideration of histogenesis. *Cancer* 1985;56:167–72.
28. Hwang DM, Lickrish GM, Chapman W, Colgan TJ. Long-term surveillance is required for all women treated for cervical adenocarcinoma in situ. *J Lower Genital Tract Dis* 2004;8:125–31.
29. Bisseling CHM, Bekkers RLM, Rome RM, Quinn MA. Treatment of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix: A retrospective study and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2007;107:424–430.
30. Babić D. Tkivna podloga intraepitelnih lezija vrata maternice. U: Tečaj trajnog usavršavanja I kategorije »Mjesto i uloga kolposkopije u ranoj dijagnozi i prevenciji neoplastičnih promjena vrata maternice i donjeg genitalnog trakta«, Zagreb, 19.–20. studenoga 2009.
31. Houghton SJ, Shafi MI, Rollason TP, Luesley DM. Is loop excision adequate primary management of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(3):325–9.
32. Prendiville W. LLETZ: Theoretical rationale, practical aspects, clinical experience, optimizing the technique. U: Prendiville W i sur. (ed.). *Colposcopy. Management options*. 1. izd. Edinburgh: Saunders 2003:75–89.
33. Wright CW, Kurman RJ, Ferenczy A. Precancerous lesions of the cervix. U: Kurman RJ (ed.). *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 5th ed. New York: Springer 2002; 225–382.
34. Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twigg LB, Wilkinson JE. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *J Lower Genital Tract Dis* 2002;6:127–143.
35. Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M et al. European guideline for clinical management of abnormal cervical cytology, Part 2. *Cytopathology* 2009;20:5–16.
36. Ostor AG, Duncan A, Quinn M, Rome R. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: An experience with 100 cases. *Gynecol Oncol* 2000;79:207–10.
37. Poyner EA, Marshall D, Sonoda Y, Slomovitz BM, Barakat RR, Soslow RA. Clinicopathologic features of early adenocarcinoma of the cervix initially managed with cervical conization. *Gynecol Oncol* 2006;103:960.
38. Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M et al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, Part 2. *Cytopathology* 2009;20:5–16.
39. Murdoch JB, Morgan PR, Lopes A, Monaghan JM. Histological incomplete excision of CIN after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) merits careful follow up, no retreatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99(12):990–3.
40. Muntz HG, Bell DA, Lage JM, Goff BA, Feldman S, Rice LW. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1992;80:935–9.
41. Wolf JK, Levenback C, Malpica A, Morris M, Burke T, Mitchell MF. Adenocarcinoma in situ of the cervix: significance of cone biopsy margins. *Obstet Gynecol* 1996;88:82–6.

42. Azodi M, Chambers SK, Rutherford TJ, Kohorn EI, Schwartz PE, Chambers JT. Adenocarcinoma in situ of the cervix: Management and outcome. *Gynecol Oncol* 1999;73:348–53.
43. Denehy TR, Gregori CA, Breen JL. Endocervical curettage, cone margins, and residual adenocarcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 1977;90:1–6.
44. Ganesan R, Ostor AG, Rollason TP. The pathology of glandular cervical lesions. U: Jordan JA i sur. (ed.). *The cervix*. 2. izd. Oxford: Blackwell Publ 2006;317–30.
45. Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:430–4.
46. Orešković S. Klasična biopsija, ekskohleacija i konizacija hladnim nožem. U: *Dijagnostika, liječenje i prognoza prein-vazivnih lezija i karcinoma vrata maternice*. Poslijediplomski tečaj stalnog usavršavanja I kategorije. Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a u Zagrebu, Petrova 13, 7. i 8. travnja 2006.
47. Anderson DJM, Strachan F, Parkin D. Cone biopsy: has endocervical sampling a role? *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:668
48. Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst TJ. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta analysis. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:543–53.
49. Costa S, Negri G, Sideri M et al. Human Papillomavirus (HPV) test and PAPA smear as predictors of outcome in conservatively treated adenocarcinoma in situ (AIS) of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2007;106:170–6.
50. Soutter WP, Haidopoulos D, Gornall RJ. Is conservative treatment for adenocarcinoma in situ of the cervix safe? *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:1184–9.

Članak primljen: 14. 05. 2010.; *prihvaćen:* 27. 07. 2010.

Adresa autorice: Dr. sc. Jasenka Grujić Koračin, dr. med., Privatna ginekološka ordinacija »Dr Jasenka Grujić Koračin«, Gupčeva zvijezda 1, 10000 Zagreb; E-mail: jassenka@ginekologija-grujic.hr