

Posebnosti HPV-genitalnih infekcija kod žena s kolposkopskog aspekta

The Colposcopic Aspect of the HPV Genital Infections in Women

Goran Grubišić

Klinika za ženske bolesti i porodništvo

Klinička bolnica "Sestre milosrdnice"

10000 Zagreb, Vinogradska c. 8

Sažetak U radu je prikazan i ilustriran širok spektar HPV-infekcija vrata maternice i donjega genitalnog trakta s aspekta kolposkopičara. Navedene su bitne odrednice uredne kolposkopske slike, da bi zatim bile navedene karakteristike kolposkopskih slika bitnih entiteta uzrokovanih HPV-om, uključujući i premaligne lezije vrata maternice i donjega genitalnog trakta. Prikazan je i razvoj terminologije u ovisnosti o razvoju međunarodnih klasifikacija. U kontekstu primarne prevencije svakako treba istaći strukturirani spolni odgoj adolescentne populacije na njoj prihvatljiv način, riječima, slikom, primjerima iz prakse prilagođenom terminologijom s jedne strane te programom cijepljenja protiv HPV-infekcije djevojaka i uskoro i mladića, s druge strane. Navedene su, stoga, i najvažnije preporuke stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za prevenciju infekcije humanim papilomavirusom (HPV) primjenom četverovalentnog cjepiva protiv HPV-a tip 6, 11, 16, 18.

Ključne riječi: HPV-infekcije, žene, kolposkopija, HPV-vakcina

Summary This paper presents a wide spectrum of HPV infections of the cervix and the lower genital tract and their colposcopic aspects. It also provides the essential determinants of normal colposcopic findings and the characteristics of colposcopic findings in HPV infections, including premalignant lesions of the cervix and the lower genital tract. The paper also shows the development of terminology in relation to the development of international classifications. As far as primary prevention is concerned, one should emphasize an adolescent-friendly and structured sex education, which should combine illustrative examples from everyday life and adapted terminology with HPV vaccination of adolescent girls and in the near future, of adolescent boys as well. Consequently, the paper also provides the most important guidelines of the Croatian Medical Association for HPV prevention by the quadrivalent vaccine against HPV types 6, 11, 16 and 18.

Key words: HPV infections, women, colposcopy, HPV vaccine

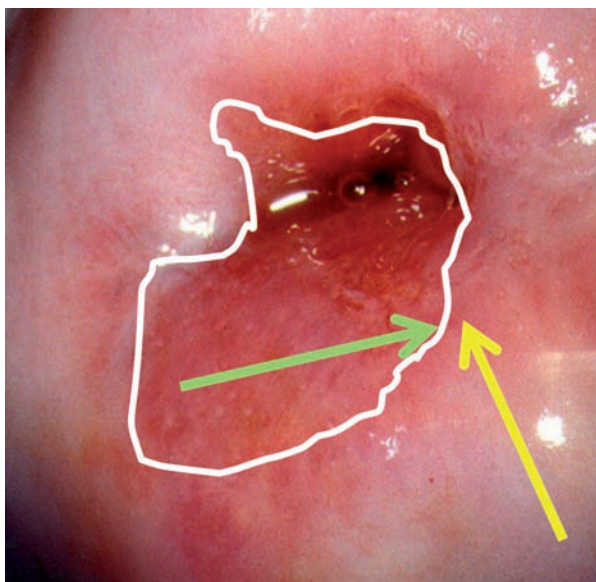
S obzirom na to da je Haraldur zur Hausenu dodjelom Nobelove nagrade za medicinu i fiziologiju u listopadu 2008. godine odano najviše priznanje za višedecenijske napore u istraživanju povezanosti HPV-infekcije vrata maternice i nastanka raka vrata maternice (1), smatram i tim povodom nužnim približiti čitateljicama i čitateljima širok spektar HPV-infekcija vrata maternice i donjega genitalnog trakta s aspekta kolposkopičara.

Kolposkopski aspekt

Radi boljeg razumijevanja izgleda niza kolposkopskih abnormalnosti kao posebnosti HPV-infekcije u žena, želim odmah na početku prikazati kako izgleda normalna kolposkopska slika. Vrat maternice je nakon premazivanja 3%-tnom otopinom octene kiseline jedar, višeslojno ploča-

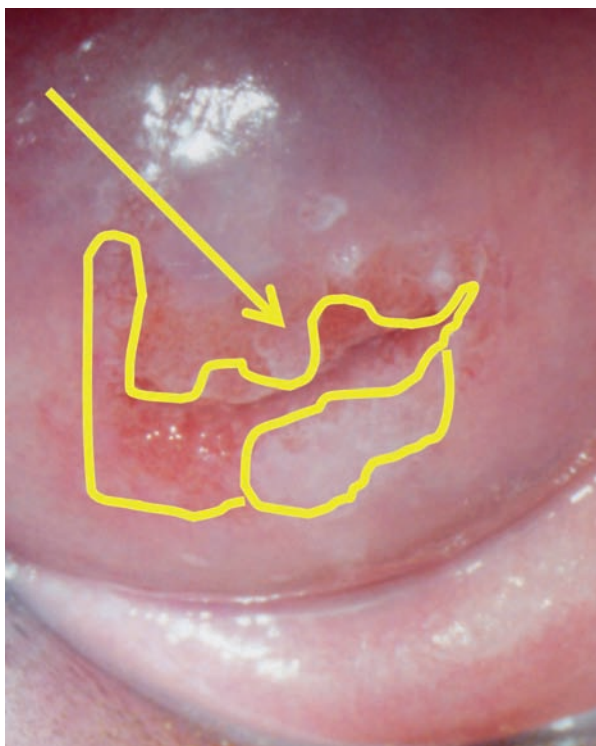
sti epitel, gladak, ružičast, izvorno je vezan za vrat maternice i rodnicu (slika 1). Nema identificiranih ostataka cilindričnog epitela koji izlučuje sluz, te tzv. žljezdanih otvora i ovula Nabothii.

HPV-infekcija genitalnog trakta ne traje u spolno aktivnoj populaciji od jučer, međutim, kolposkopska terminologija tu svakodnevnu kliničku i polikliničku pojavnost intenzivnije prati od gradačke klasifikacije (2) kada spominje acetobijeli epitel (slika 2), preko rimske (3) kada mu posvećuje širu pažnju, jer ga opisuje kao plosnat i papilarni, neoštro i oštro ograničen od okoline, dovodi ga u vezu s disrupcijom staničnog kromatina (slika 3), pa do barcelonske (4) kad uza sve navedeno upozorava na acetobijeljenje koje sporo nastaje i brzo prestaje, što je znak lezije blažeg stupnja (slika 4), te ono koje brzo nastaje i sporo se gubi (slika 5), kao znak lezije težeg stupnja (4). Uza sve navedeno moramo istaknuti da u acetobijelom polju mogu nastati i vaskular-



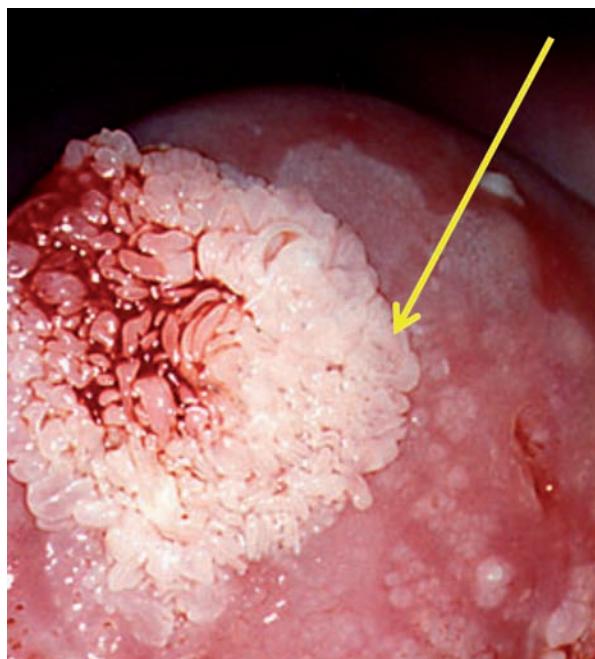
Slika 1. Normalna kolposkopska slika. Originalni pločasti epitel

- Mnogoslojni pločasti epitel je gladak, ružičast, izvorno vezan za vrat maternice i rodnicu.
- Nema identificiranih ostataka cilindričnog epitela kao što je onaj koji izlučuje sluz, te žljezdani otvori i cystes. Bijela crta označava SKG (skvamokolumnnu granicu) - mjesto susreta višeslojno pločastog - žuta strelica i jednoslojno cilindričnog epitela - zelena strelica.



Slika 2. Acetobijeli epitel

- Gradačka klasifikacija izdvaja acetobijeli epitel kao posebnu kolposkopsku sliku - žuta strelica prema dolje i izvijugana crta.

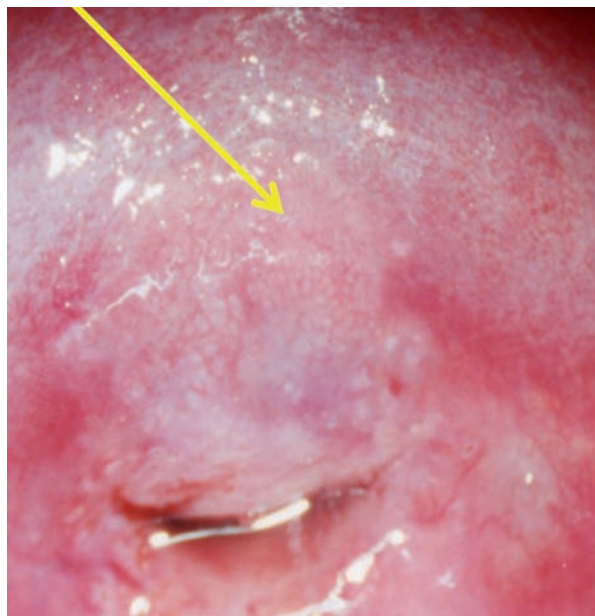


Slika 3. Papilarni acetobijeli epitel - žuta strelica

- Rimska klasifikacija dodatno razrađuje kolposkopsku sliku acetobijelog epitela, dovodeći njegovo nastajanje u vezu s disrupcijom staničnog kromatina pod djelovanjem HPV-a.

Rimska klasifikacija ističe sljedeće izraze:

- plosnati acetobijeli epitel splašten,
- papilarni acetobijeli epitel,
- acetobijeli epitel neoštro i
- acetobijeli epitel oštro ograničen od okoline.

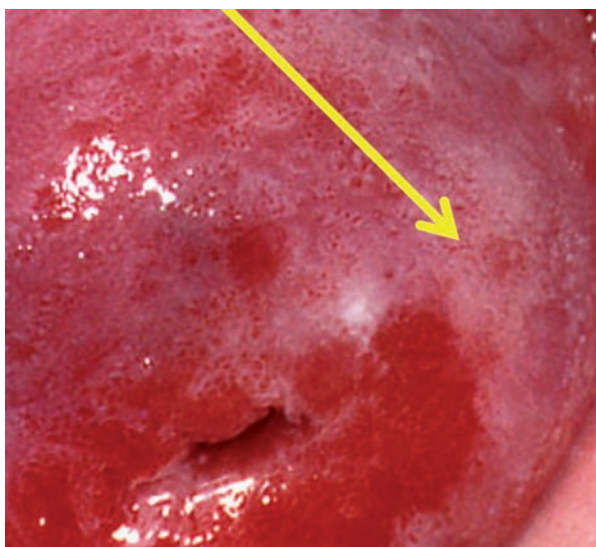


Slika 4. Barcelonska klasifikacija uzva sve navedno upozorava na acetobijeljenje koje sporo nastaje i brzo prestaje, što je znak lezije blažeg stupnja (žuta strelica).

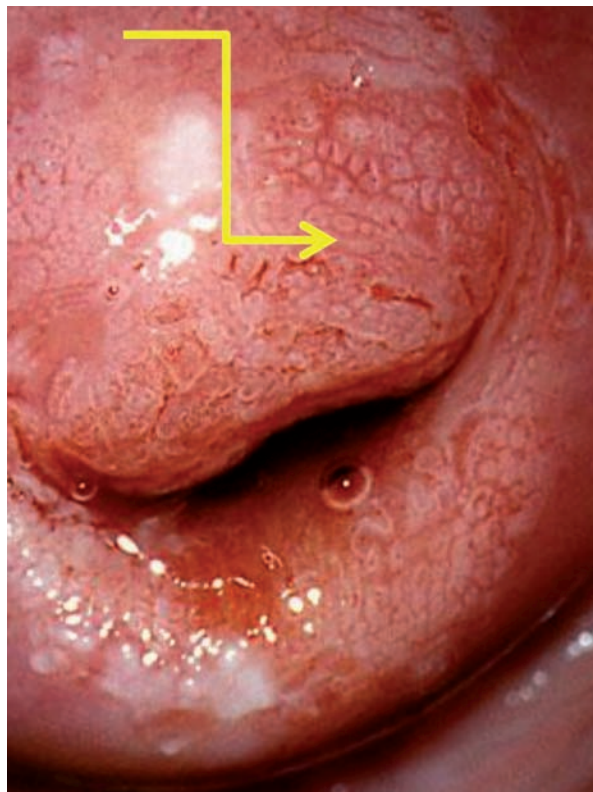


Slika 5. Acetobijeljenje koje brzo nastaje i sporo se gubi kao znak lezije težećeg stupnja - žuta strelica.

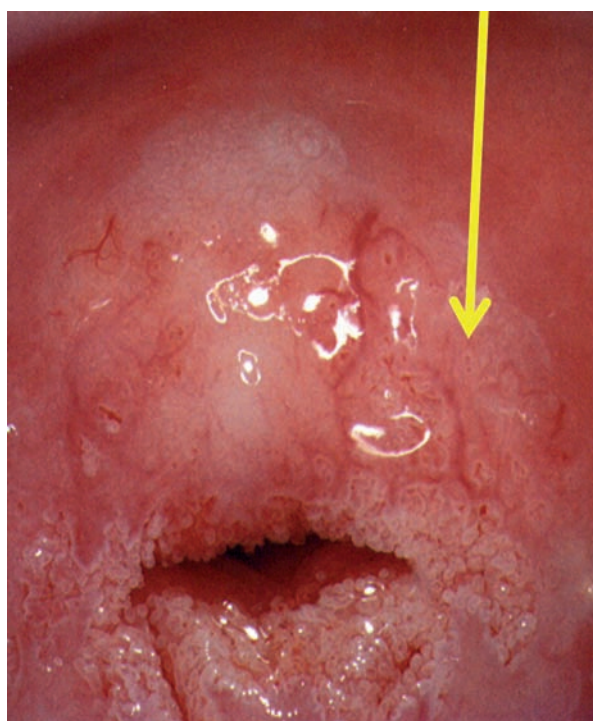
ne promjene u obliku punktacija, mozaika i posebnih slika atipične vaskularizacije, što dodatno usložuje klasifikaciju lezije (slika 6, 7, 8, 9), ali u isto vrijeme omogućuje svrstavanje u skupinu blagih promjena i skupinu teških promjena (slika 10, 11). Pri kolposkopiji posebno je važno opisati je li skvamokolumnarna granica (SKG - granica između višeslojnopločastog i jednoslojnocilindričnog epitela) vidljiva u cijelosti ili nije, jer takav nalaz kvalificiramo kao zadovoljavajući (SKG u cijelosti vidljiva) (slika 12) ili nezadovoljavajući (SKG djelomično vidljiva ili se uopće ne može prikazati) (slika 13) (4). Supklasifikacijom na 3 vrste transformacijske zone temeljnu klasifikaciju definitivno zaokružujemo (slika 14). Promjene u rodnici susrećemo u žena, posebno u svodovima rodnice kao pojedinačna ili konfluirajuća acetobijela polja, u nivou ili iznad nivoa rodničkog pokrova (slika 15), rjeđe u njima uočavamo vaskularne promjene. Kolposkopski su bolje vidljive, moguća je citološka i histološka analiza i odgovarajuća terapija.



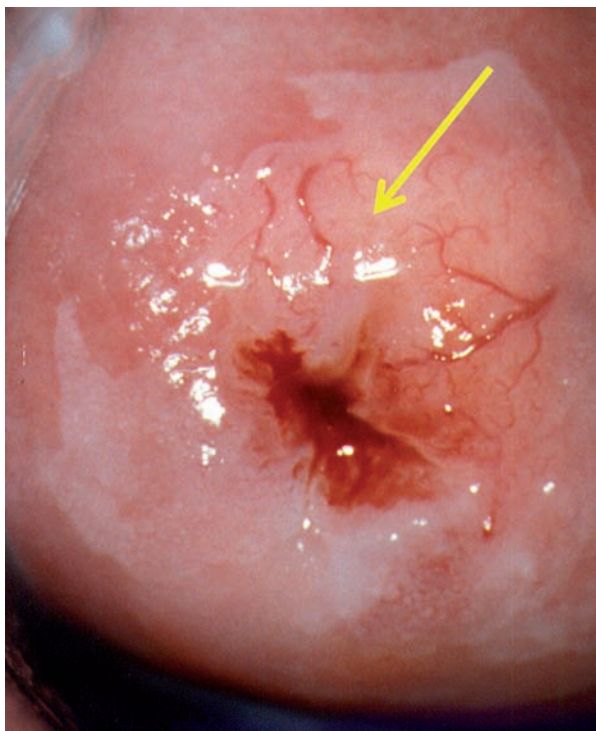
Slika 6. Kolposkopska slika punktacije. U acetobijelom polju žuta strelica označava sliku punktacija.



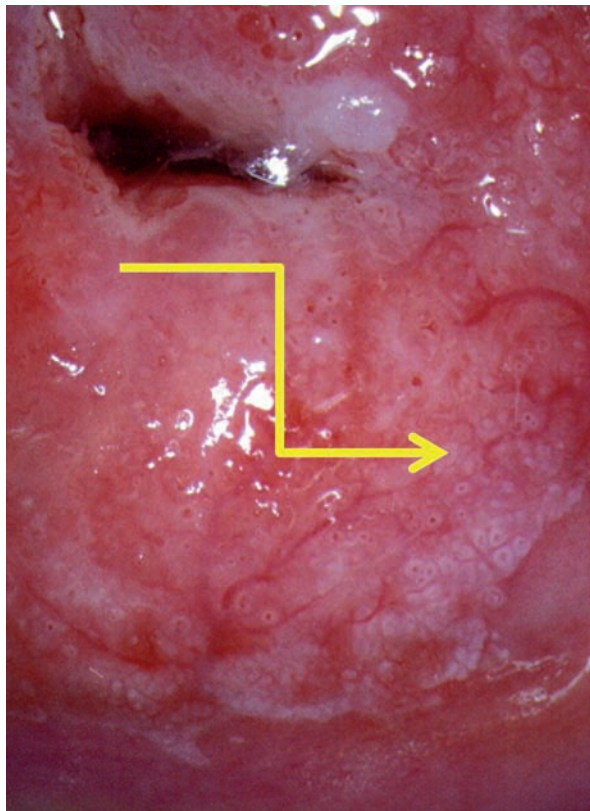
Slika 7. Kolposkopska slika mozaika - žuta strelica.



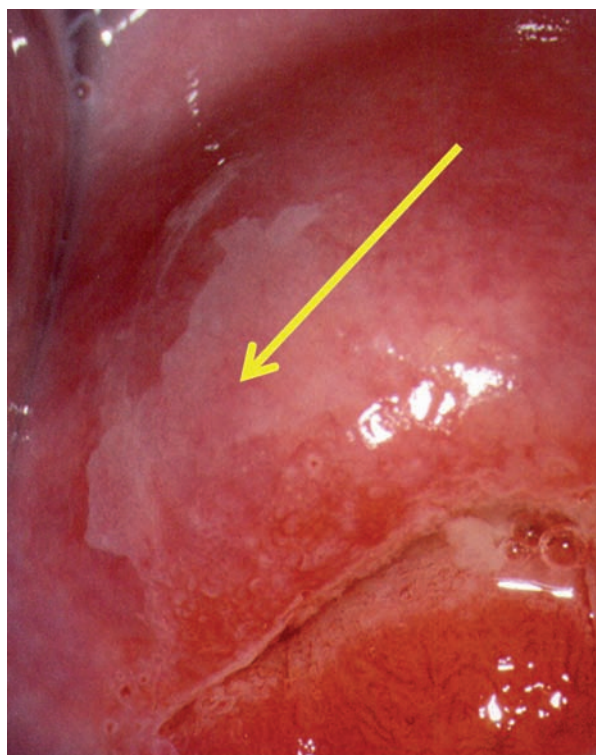
Slika 8. Kolposkopska slika atipične vaskularizacije - "izranjanje" i "uranjanje" oblikom i izgledom promijenjenih krvnih žila koje "brane" neoplastičko tkivo - žuta strelica.



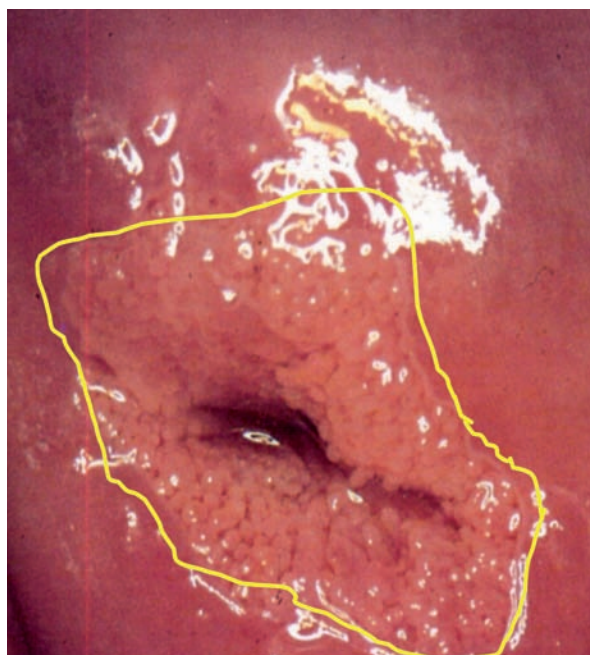
Slika 9. Kolposkopska slika atipične vaskularizacije - "izranjanje" i "uranjanje" oblikom i izgledom promijenjenih krvnih žila koje "brane" neoplastičko tkivo.



Slika 11. Kolposkopska slika atipične vaskularizacije - "izranjanje" i "uranjanje" oblikom i izgledom promijenjenih krvnih žila koje "brane" neoplastičko tkivo.



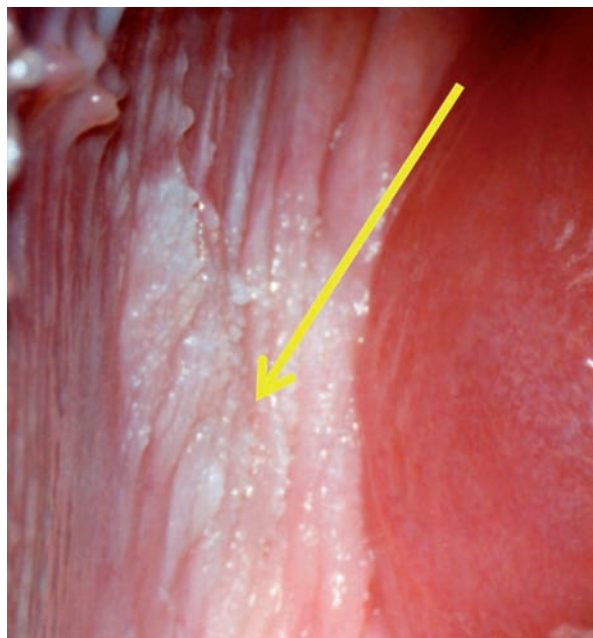
Slika 10. Blaga kolposkopska promjena. Blago acetobijeljenje u nivou i oštro ograničeno od okoline - žuta strelica.



Slika 12. Vidljivost skvamokolumnarne granice. Skvamokolumnarna granica u cijelosti vidljiva, kolposkopski nalaz je zadovoljavajući - žuta strelica (preuzeto iz Peronijeva Kolposkopskog atlasa, Edizione Poli 1991).



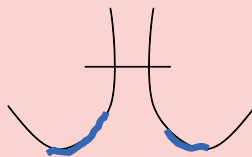
Slika 13. SKG djelomično vidljiva. Skvamokolumnarna granica nije u cijelosti vidljiva, jednim dijelom ide u cervikalni kanal - žuta strelica.



Slika 15. HPV-promjene u rodnici. U desnom lakvearu konstituirajuća acetobijela polja - žuta strelica (papilomatoza? VAIN? definitivna potvrda patohistološkom verifikacijom).

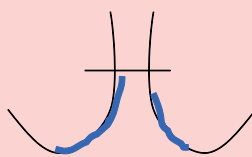
Tip I

- U cijelosti ektocervikalna
- Potpuno vidljiva
- Uska ili široka



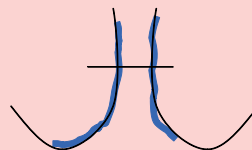
Tip II

- Sadržava i endocervikalnu komponentu
- Vidljiva u cijelosti
- Može imati ektocervikalnu komponentu koja može biti uža ili šira



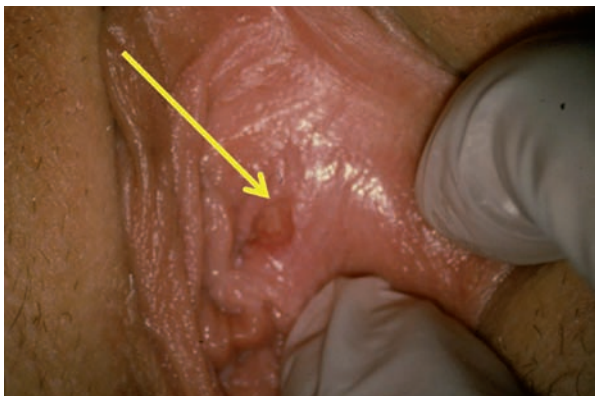
Tip III

- Ima endocervikalnu komponentu
- Nije u cijelosti vidljiva
- Može imati ektocervikalnu komponentu koja može biti uža ili šira



Slika 14. Podvrste transformacijskih zona

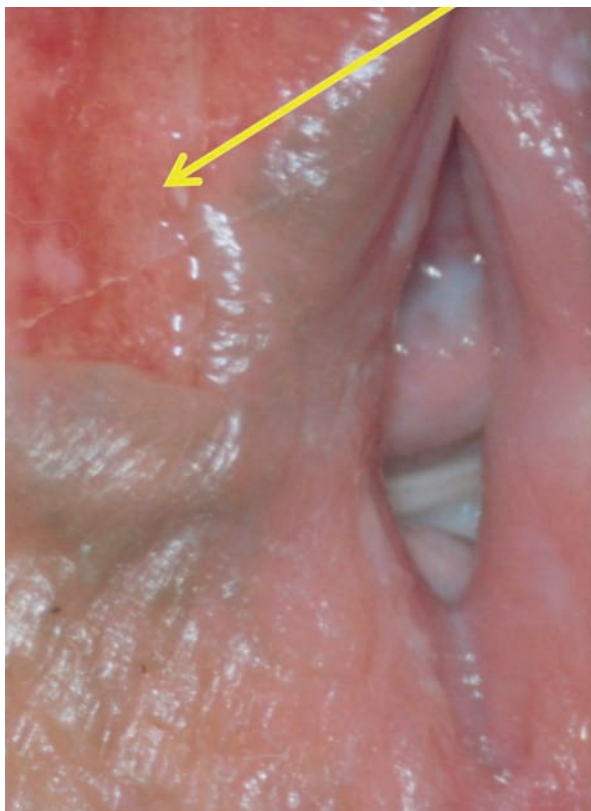
Promjene u vulvarnom predjelu susrećemo posebno na stražnjoj komisuri, zatim s unutarnje strane malih stidnih usana, na himenalnom prstenu, periuretralno i periklitoridalno. Neke od spomenutih lokalizacija prikazane su na slikama 16, 17, 18. S navedenih mjesta moguće je također uzeti citološki obrisak, izvršiti HPV-testiranje te u indiciranim situacijama i nakon primjene lokalne anestezije uzeti uzorke tkiva za patohistološku analizu. U ginekološkoj praksi moguća je analiza kondiloma perianalne regije, a u suradnji s koloproktologom i anogenitalne. Navedeni spektar promjena spada u preinvazivne promjene, koje je moguće uspješno dijagnosticirati, liječiti i pratiti učinke liječenja. Ako su promjene otkrivene zaključno s CIN III (intraepitelna neoplazija pokrova vrata maternice najvišeg stupnja), VAIN III (intraepitelna neoplazija pokrova rodnice, najčešće svodova) i VIN III (intraepitelna neoplazija pokrova stidnice), tada je terapija gotovo 100% uspješna, bolesnici je očuvano ginekološko i reproduktivno zdravlje i psihoseksualni integritet. Međutim, valja napomenuti da smo kao medicinari dužni bolesnicu i partnera upozoriti da samim zahvatom problem nije riješen ako njihovo buduće seksualno ponašanje ne bude usklađeno (monogamno, samoočuvavajuće, primjena prezervativa u određenim fazama itd.).



Slika 16. Suspektni ulkus s unutarnje strane lijeve male stidne usne, zatim s unutarnje strane malih stidnih usana zadržavajući patohistološku verifikaciju (preuzeto iz kolekcija prof. Marca Stebena 2003).



Slika 17. Suspektne tvorbe između desne velike i male stidne usne (narančasta strelica), zatim prema bimenalnom prstenu (žuta strelica), periuretralno i periklitoridalno (crvena strelica) (preuzeto iz kolekcija prof. Marca Stebena 2003).



Slika 18. Suspektna plosnata ulceracija s unutarnje strane male stidne usne - potrebna je patohistološka verifikacija - žuta strelica.

Sve što sam naveo spada u mjere sekundarne prevencije, dakle metode traženja – citologija i kolposkopija, i metode verifikacije – ekskohleacija cervikalnog kanala i ciljana probna ekscizija s kolposkopski suspektnih mjesta i patohistološka analiza uzoraka tkiva. Nakon takve obrade kao definitivna terapija dolaze u obzir ili dijatermijska konizacija (LETZ) (5), ili konizacija skalpelom. Izvršenje jednog od ovih zahvata ovisi o dobi i paritetu žene. Kolposkopiji prethodi citološki pregled na temelju prihvaćene klasifikacije (6), a zahvate izvodimo u skladu s postojećim dijagnostičko-terapijskim postupnikom Hrvatskoga društva za kolposkopiju i bolesti vrata maternice Hrvatskog liječničkog zbora (7). Očekujemo da će biti lakše "balansirati na vagi božice Pravde" kada kolposkopiramo u skladu s našim dijagnostičko-terapijskim postupnikom za premaligne lezije vrata maternice, dakle nakon PHD male biopsije ponavljamo još jednom citološko-kolposkopsku kontrolu, jer nam je poznat i tzv. terapijski učinak male biopsije.

Primarna prevencija

U mjere primarne prevencije spada strukturirani spolni odgoj adolescentne populacije na njoj prihvatljiv način, riječima, slikom, primjerima iz prakse prilagođenom terminologijom s jedne strane te programom cijepljenja protiv HPV-infekcije djevojaka i uskoro i mladića, s druge strane (8).

Navodimo (9, 10) koje su to najvažnije preporuke za prevenciju infekcije humanim papilomavirusom (HPV) primjenom četverovalentnog cjepiva protiv HPV-a tipa 6, 11, 16, 18:

- 1) HPV-tipovi 16 i 18 odgovorni su za više od 70% slučajeva raka vrata maternice i slučajeva cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN 2/3), te oko 25% slučajeva CIN 1; tipovi 6 i 11 odgovorni su za oko 90% slučajeva anogenitalnih bradavica u oba spola i 9-12% slučajeva CIN 1).
- 2) Preventivno cijepljenje protiv HPV-a četverovalentnim cjepivom tipa 6, 11, 16, 18 značajno smanjuje rizik od pojave raka vrata maternice, teških displazijskih lezija na stidnici i rodnici, teške displazije vrata maternice i anogenitalnih bradavica uzrokovanih humanim papilomavirusom (HPV), ali ne uklanja potpuno te opasnosti.
- 3) Četverovalentno HPV cjepivo preporučeno je i onima koji su pozitivni na neki od navedenih HPV-tipova jer cjepivo dokazano štiti od preostalih tipova (svega 0,1% žena u ispitivanju imalo je pozitivan test na sva 4 tipa).
- 4) Četverovalentno HPV-cjepivo *ima isključivo preventivnu*, a ne terapijsku ulogu, dakle nije namijenjeno za liječenje aktivnih bolesti uzrokovanih humanim papilomavirusom.
- 5) Iznimno je važno da se žene i muškarci koji su već cijepljeni ne smiju prestati podvrgavati testovima probira u skladu s načelima struke.
- 6) Najdjelotvornije mjere u sprečavanju HPV-infekcija su kompetentna informiranost, jačanje uloge obitelji, provođenje spolnog odgoja u školama i poticanje na odgovorno spolno ponašanje.

Literatura

1. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2008/
2. STAFIL A. New Nomenclature for Colposcopy, Report of the Committee On Terminology. *Obstet Gynecol* 1976;48:123-4.
3. STAFIL A, WILBANKS GD. An International Terminology of Colposcopy: Report of the Nomenclature Committee of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 1991;77:313-4.
4. WALKER P, DEXEUS S, DE PALO G i sur. International Terminology of Colposcopy: An Updated Report From the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2003;101(1):175- 7.
5. GRUBIŠIĆ G, HODEK B, KONČAR M i sur. Liječenje pretkliničkih neoplastičkih promjena vrata maternice dijatermijskom ekscizijom (LETZ). *Gynaecologia et perinatologia* 1996;3: 87-94.
6. OVANIN-RAKIĆ A, PAJTLER M, STANKOVIĆ T i sur. Klasifikacija citoloških nalaza vrata maternice "Zagreb 2002." Modifikacija Klasifikacija "Zagreb 1990." i "NCI Bethesda system 2001". *Gynaecol Perinatol* 2003;12(4):148-53.
7. LJUBOJEVIĆ N, BABIĆ S, AUDY-JURKOVIĆ S i sur. Improved National Croatian Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Premalignant Lesions of the Uterine Cervix with Some Cost-Benefit Aspects. *Coll. Antropol.* 25 2001;2:467- 74.
8. MATIJEVIĆ R. Cijepljenje kao primarna prevencija infekcije humanim papilomavirusom. *Gynaecologia et perinatologia* 2007;16:109-14.
9. KUVIČIĆ I, GRUBIŠIĆ G, SKERLEV M, ŠKERK V. Preporuke za prevenciju infekcije humanim papiloma virusom (HPV) primjenom četverovalentnog cjepiva protiv HPV-a tip 6, 11, 16, 18. *Medix* 13 (2007), 72/73 (Supplement)
10. STANLEY M. Immunology of HPV Vaccines and Vaccination - Praesentation Abstract, Book of Abstracts, XIIIth World Congress of Cervical Pathology and Colposcopy, Auckland, New Zealand, 19.- 22. Oct. 2008:110.

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Goran Grubišić, dr. med.
Klinika za ženske bolesti i porodništvo
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice"
e-mail: goran.grubisic@zg.htnet.hr

Primljeno / Received

11. 11. 2008.
November 11, 2008

Prihvaćeno / Accepted

18. 5. 2009.
May 18, 2009

Losartio® Plus
losartan/hidroklorotiazid

Losartio®
losartan

Optimon® Plus
lizinopril/hidroklorotiazid

Optimon®
lizinopril

Cilazil® plus
cilazapril/hidroklorotiazid

Cilazil®
cilazapril

Ramipril PLUS PLIVA

Ramipril PLIVA

 **Atorvox®**
atorvastatin

Statex®
simvastatin

KORDOBIS®
bisoprolol

Carvetrendi®
karvedilol

NebiVolol PLIVA

Indapamid **SR** PLIVA

Vilpin®
amlodipin

Andol® 100
acetilsalicilna kiselina

Napomena: Sastavni dio ovog promidžbenog materijala predstavlja i sažetak opisa svojstava lijekova sukladno članku 15. Pravilnika o načinu oglašavanja o lijekovima i homeopatskim proizvodima, Narodne novine broj 118/09. Način i mjesto izdavanja: Na recept, u ljekarni. 10-09-CAR-03-NO/47-09/10-10