

VULVA I CERVIKS

Graz, Austrija, 26.–27.VII.2009.

U organizaciji *Europskog društva za patologiju* (prof. S. Regauer), *Austrijskog društva za kolposkopiju* (prof. O. Raich), *Europske i međunarodne federacije za kolposkopiju – E.F.C. i I.F.C.P.C.* (prof. J. Heinrich), u Grazu je od 26.–27. lipnja 2009. godine održan napredni tečaj iz kolposkopije uz završni ispit za »europsku diplomu« iz kolposkopije – jedinstveni certifikat za obavljanje kolposkopije na području zemalja članica E.F.C. i I.F.C.P.C.

Znanstveni skup je povijesnim prikazom razvitka kolposkopije otvorio prof. *Helmuth Pickel*, koji nas je upoznao s radom prof. *Hermannna Leberta*, francuskog kirurga njemačkog podrijetla, koji je među prvima u svijetu, još tijekom prve polovice 19. stoljeća, koristio mikroskop u patoanatomskim prikazima promjena na vratu maternice. Zahvaljujući »pritisku« profesora *Otta von Franquéa* iz Bonna na svog asistenta i kasnijeg profesora *Hansa Hinselmanna*, mnogobrojni pregovori s vodećim optičkim tvrtkama toga vremena rezultirali su 1924. godine razvitkom prvog kolposkopa i potom sistematizacijom kolposkopskih slika.

Prof. *Olaf Reich* iz Graza, predsjednik *Austrijskog društva za kolposkopiju*, osvrnuo se na tijek kolposkopskog pregleda te vrlo detaljno iznio pregled normalnih, suspektnih i atipičnih promjena, za svaku od najvažnijih skupina nalaza: krvne žile, acetobijeli epitel, punktacije, mozaik i jod-negativni epitel. Krvne žile u obliku ukosnice i zarezata spadaju u skupinu normalnih krvnih žila, dok su krvne žila razgranatog oblika »jelenskih rogova« (*Hirschgeweihgefäße*), vadičepa i paralelne krvne žile suspektan nalaz. U displastičnom epitelu, prvo je ugrožen protok u eferentnom ogranku kapilarne petlje, zbog pritiska displastičnog epitela na stromalne papile i kapilarne petlje u njima, zbog čega nastupa venski zastoj u eferentnom ogranku, te nastaju nepravilna proširenja lumena kapilarnih petlji. Glavne su odlike atipičnih krvnih žila: nepravilna zadebljanja i proširenja lumena kapilara, povećani razmak između kapilarnih petlji i nagle promjene smjera krvnih žila.

Od kolposkopičara se zahtijeva da razlikuje semitransparentni i netransparentni ABE; nježni i grubi mozaik, nježne i grube punktacije i da je u stanju razvrstati svaku od lezija u jednu od dvije skupine: »*minor changes*« – promjene nižega stupnja (koje histološki odgovaraju normalnom i/ili nalazu CIN1) i »*maior changes*« – promjene težeg stupnja (koje histološki odgovaraju nalazu CIN2/CIN3), što će u budućnosti omogućiti podjelu na »*low-grade*« *kolposkopiju* (normalni nalazi i »*minor changes*«) i »*high-grade*« *kolposkopiju* (»*maior changes*« i sumnja na invaziju).

Promjene tipa »*maior changes*« odlikuje prije svega oštra granica prema zdravom epitelu i ograničenost lezije. Nakon nanošenja 3–5% octene kiseline, reakcija acetobijeljenja brzo nastaje i sporo se povlači, a promjena se izdiže iznad okolnog epitela odajući dojam »epitela u pokretu« (*kommt in Bewegung*). U slučaju mozaika i punktacija kapilarne petlje su atipičnog izgleda, razmak između kapilara je povećan u prosjeku od 100 µm kod normalnih kapilara na 450–500 µm kod atipičnih krvnih žila. Nakon nanošenja Lugolove otopine, normalan mnogoslojni pločasti epitel poprma kestenjasto smeđu boju, dok su metaplastični i atrofični epitel žute boje. Displastični epitel je oker žute boje, a jod-negativna reakcija se javlja u slučaju cilindričnog epitela, orožavanja, erozije i karcinoma, ali i »*kongenitalne TZ*« – epitela sivkaste boje, trokutastog oblika ili u vidu jezičca koji se pružaju prema prednjem ili stražnjem forniksnu. Octena proba je kod kongenitalne TZ negativna ili pokazuje nježni, pravilni mozaik (metaplastični cilindrični epitel).

Što je granica oštrija i veća kombinacija različitih slika atipičnog epitela, što je promjena bliža vanjskom ušću, što su brzina nastanka i intenzitet promjena pri nanošenju octene kiseline veći, površina lezije grublja i izdiže se iznad razine okolnog epitela, krvne žile nepravilnijeg kalibra i kapilarna distanca veća, a promjene se ne boje Lugolovom otopinom ili su žute (kanarinsko žute) boje, to su promjene suspektnije na tešku displaziju i karcinom.

U slučaju podudaranja normalnog ili citološkog nalaza LSIL s »*lovv-grade*« kolposkopijom, promjene će se prije svega pratiti, jer se spontano izlječenje očekuje u 60–80% slučajeva (CAVE: dob pacijentice, paritet, HPV > 30 godina, očekivanja pacijentice...). Kod podudaranja citološkog nalaza HSIL i »*high-grade*« kolposkopije, ali i bez citoloških promjena a pri nalazima »*high grade*« kolposkopije, učiniti će se ciljana biopsija: »*punch*« ili »*loop target biopsy*« s mjesta koje odgovara točki maksimalne lezije, pri čemu će se za biopsiju odabrati mjesto najizraženijih promjena koje je najbliže vanjskom ušću.

»*See and treat*« postupak (»*loop excision*« LEEP, LLETZ) je dobar postupak u liječenju displazija, ali samo u rukama onog kolposkopičara kod kojeg je barem 80% (optimalno 85%) histoloških nalaza biopata iz skupine CIN2/CIN3.

Prof. *Reich* se na koncu predavanja kritički osvrnuo na dosadašnju klasifikaciju kolposkopskih nalaza (Barcelona 2002.). Zajedno s prof. Frankom Girardijem, članom komisije za kolposkopsko nazivlje i dugogodišnjim suradnikom prof. *Ericka Burghardta*, i prof.

Jurgenom Heinrichom, izaslanikom Europske federacije za kolposkopiju, iznijeli su u zanimljivoj i aktivnoj raspravi prijedloge za **promjene dosadašnje klasifikacije**, koji će biti predstavljeni u Berlinu 2010. godine.

Prvi prijedlog se odnosi na atrofiju, koja predstavlja normalan kolposkopski nalaz uslijed manjka estrogena, zbog čega je referenti žele premjestiti u *Skupinu I* kolposkopih nalaza (I. Normalni nalazi). U *Skupinu II* kolposkopskih nalaza (II. Abnormalni nalazi), autori žele vratiti podjelu iz Burghardtove klasifikacije na promjene unutar transformacijske zone (atipična TZ) i promjene izvan transformacijske zone, jer nalaz mozaika, punktacija i keratoze unutar TZ u 64% slučajeva odgovara CIN-u. Isti nalaz izvan TZ je u svega 10% slučajeva povezan s histološkom dijagnozom CIN-a, dok se u 70% radi o nalazu nepravilnog akantotičnog epitela. Ova podjela je veoma važna jer se mozaik, punktacije, keratoza i JNE u 84% slučajeva nalaze izvan TZ i samo u 16% unutar TZ. Ne samo iz povijesnih, već iz praktičnih razloga, u ovu skupinu nalaza treba vratiti promjene tipa keratoze i eroziju/ulkus. Nalaz keratoze odgovara u 62% slučajeva akantotičnom epitelu, ali u 30% histološkom nalazu CIN2/CIN3.

Drugi dan tečaja su obilježile vulvarne intraepitelne neoplazije i njihova kolposkopska slika: Morbus Paget, vulvarni i vaginalni melanom, te lezije pločastog epitela. Morbus Paget se javlja pretežito u starijih pacijentica koje se žale na izraženi pruritus i pečenje u području vulve. Vulvoskopska slika obuhvaća nalaz raznolikih promjena pri čemu se područja eritoplakije smjenjuju s područjima leukoplakije (dif.dg.: ekcem). Dijagnoza se postavlja temeljem biopsije (*Hautstanze*). CAVE: pridruženi karcinomi vrata maternice, rektuma, Bartolinijevih žljezda i želuca! U slučaju potvrde dijagnoze terapija se sastoji u širokoj i dubokoj eksciziji, s obzirom na čest histološki nalaz intraepitelnih tumora u rubnim područjima. Bez obzira što se radi o HPV negativnim promjenama, prikazani su slučajevi koji su izvršno reagirali na lokalnu primjenu imiquimoda tijekom 16 tjedana (*prof. Heinrich*).

Vulvarni i vaginalni melanom predstavljaju dva različita klinička entiteta. Vulvarni (kutani) melanom je obično solitarna lezija, »staging« je moguć (Clark Level I-V), imunohistokemijski marker je S100, tijekom je indolentan. Vaginalni melanom (mukozni melanom) je obično multifokalan, »staging« nije moguć, imunohi-

stokemijski marker je HMB45, rano je hematogeno metastaziranje i loša prognoza. »Overlap melanom« pokriva skupinu melanoma u periklitoralnom i periuretralnom području. Dijagnoza melanoma se postavlja prema »ABCD« pravilu (**A** – »Assymetrie des Aufbaus« (asimetrija u debljini promjena); **B** – »Begrenzung unregelmässig« (nepravilna ograničenost); **C** – »Colorit inhomogen« (inhomogena obojenost) i **D** – »Durchmesser« >6 mm (promjer >6 mm).

Na temelju nepostojanja biološkog kontinuiteta od VIN 1 – prema VIN 2/3, kao i nedostatka dokaza prema kojima bi VIN 1 spadao u skupinu preneoplazija, prema preporukama ISSVD (*International Society for the Study of Vulvovaginal Disease*) iz 2006. godine ukinut je pojam VIN1, a patomorfološki promjene prisutne u donjoj 1/3 epitela se opisuju pojmovima »ravni kondilom« ili »HPV učinak«. Termin »VIN« se koristi samo za oznaku promjena iz skupine »high grade«, a ovisno o etiologiji se razlikuju 1) »VIN usual type«, koji obuhvaća VIN2 i VIN3: bazaloidne, kondilomatozne i miješane promjene (stariji termini Bowen's disease, bowenoid papulosis, carcinoma in situ), a ove lezije su uglavnom povezane s HPV »high risk« infekcijom, najčešće tipom HPV 16, i 2) »VIN differentiated type« – »d-VIN«, »classic VIN«, diferencirani ili simplex oblik VIN-a, kod kojeg je HPV negativan, a lezija brzo napreduje u invazivni karcinom. Ove lezije se najčešće javljaju kod pacijentica s proširenim i neliječenim lichenom sclerosusom ili kao prekanceroza u nastanku »SCC in situ«.

Prof. *Sigrid Regauer* iz Graza je predstavila kritike i prednosti sadašnje klasifikacije, te izložila »Grazer Model«, prema kojem se vulvarne intraepitelne neoplazije dijele u dvije skupine: I. »Low-grade SIL«, koji obuhvaća VIN 1 i p16 negativni VIN 2, kod kojih je nužna prije svega kontrola, te II. »High-grade SIL«, koji obuhvaća p16 pozitivni VIN 2 i VIN 3, te zahtijevaju kirurško liječenje.

Na koncu tečaja je održan završni ispit za »europsku diplomu« iz kolposkopije, a moderatori su iskreno pozdravili prisustvo predstavnika iz Hrvatske i obećali daljnju suradnju glede povezivanja kolposkopskih društava, ujednačavanja kriterija kolposkopskih tečajeva i omogućivanja polaganja ispita za »europsku diplomu« i u našoj zemlji.

Dr. med. Vesna Harni