

Špela Smrkolj¹

Citološke in biopsijske tehnike ter kolposkopija v ginekologiji

Cytology and Biopsy Techniques and Colposcopy in Gynecology

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: citologija, biopsija, kolposkopija

Pri obravnavi bolnice z ginekološkim obolenjem so za postavitev diagnoze poleg natančne anamneze in kliničnega pregleda potrebne tudi dodatne preiskovalne in diagnostične metode. Med njimi so pomembne tudi citološke diagnostične metode (vključno z odvzemom briša materničnega vrata), kolposkopija ter biopsijske tehnike v ginekologiji. Citološki pregled brisa materničnega vrata je eden najbolj uspešnih načinov presejanja v medicini.

ABSTRACT

KEY WORDS: cytology, biopsy, colposcopy

In order to make a diagnosis in a patient with a gynecologic disease, detailed history taking and clinical examination are the first steps to patient management, while cytological diagnostic methods (including cervical smear), colposcopy, and biopsy techniques established in gynecology come next. Cervical smear screening is one of the most successful screening tests used in medicine.

¹ Doc. dr. Špela Smrkolj, dr. med., Klinični oddelki za ginekologijo, Ginekološka klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1525 Ljubljana; spela.smrkolj@mf.uni-lj.si

CITOLOŠKE TEHNIKE V GINEKOLOGIJI

Odvzem brisa materničnega vratu

Invazivni rak materničnega vratu (RMV) je uvrščen v skupino tistih redkih rakov, pri katerih lahko z načrtnim iskanjem, odkrivanjem in učinkovitim zdravljenjem predrakavih sprememb in neinvazivnega raka občutno zmanjšamo število novih bolnic z invazivnim RMV. Uspešnost preprečevanja invazivnega RMV omogoča največkrat relativno dolgo, nekajletno obdobje predrakavega stadija bolezni (1).

Osnovna preiskava za uspešno in množično odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu in neinvazivnega raka je enostaven in neboleč odvzem brisa celic materničnega vratu pri ginekološkem pregledu. Mikroskopski pregled teh celic, odvzetih pri ginekološkem pregledu, imenujemo test po Papanicolaou ali na kratko kar test PAP. Test PAP sta leta 1941 vpeljala Papanicolaou in Traut, od tod tudi ime testa.

Ker je metoda zelo uspešna in preprosta, so jo začeli uporabljati za množično iskanje in odkrivanje predrakavih sprememb (presejanje) pri zdravih odraslih ženskah in se kot

najenostavnejša in splošno priznana metoda uporablja še danes. Slovenija je ena od redkih dežel, ki so svojim ženskam omogočile redne preventivne ginekološke preglede in odvzeme citoloških brisov že pred 4 desetletji: na območju Ljubljane, Kranja in Maribora že pred letom 1960, po njem pa po vsej takratni republiki.

Občutljivost testa PAP za odkrivanje vseh znotrajepitelijskih sprememb materničnega vratu (angl. *cervical intraepithelial neoplasia*, CIN) 1, 2 in 3 je zmerna – okrog 70%, občutljivost za odkrivanje samo CIN 3 je višja – okrog 80% (1).

Bris materničnega vratu (BMV) odvzemo s posebno leseno lopatiko po Ayreu in s posebno krtačko *Cytobrush*. Z odvzemom brisa postrgamo celice z materničnega vratu (lopatica po Ayreu) in materničnega kanala (*Cytobrush*). Odvzem je neboleč in enostaven. Pri odvzemu je treba biti natančen, saj se zaradi nepravilno odvzetega BMV zgredi do 20% predrakavih sprememb na materničnem vratu. Ključno je, da se z brisom zajame celo področje transformacijske cone, ki je včasih endocervikalno. Slika 1 prikazuje pribor, ki je potreben za odvzem citološkega brisa. Odvzeta brisa razmažemo na posebno stekelce. Tudi



Slika 1. Pribor, ki je potreben za odvzem citološkega brisa.



Slika 2. Normalne celice ploščatega epitelija materničnega vratu v brisu po Papanicolaou (125-kratna mikroskopska povečava).

če smo odvzeli bris ekto- in endocerviksa, lahko naredimo razmaz na enem stekelcu (bris ektocerviksa na polovici stekelca ob številki brisa oz. ob imenu preiskovanke, bris endocerviksa na drugi polovici stekelca). Stekelce za poznejši pregled hranimo v posebni fiksirni raztopini (95 % etilni alkohol), bris po odvzemu fiksiramo takoj, da se ohranita oblika in struktura celic, prepriči izguba celičnih komponent in da celična membrana postane prehodna za barvila. Ključni del pregleda stekelca z odvzetima brisoma je pregled postrganih celic pod mikroskopom in ocenitev odvzetih celic glede na predrakave in raka - ve spremembe (2). Slika 2 prikazuje normalne celice ploščatega epitelija materničnega vratu v brisu PAP (125-kratna mikroskopska povečava).

Poleg klasičnega testa PAP vse pogosteje uporabljamo kot metodo citološkega brisa materničnega vratu tudi tekočinsko citologijo. Pri tem presejalnem testu zberemo celice kot običajno, nato pa brisa ne razmažemo na ploščico, temveč jih s posebno raztopino spremo v vialo. Rezultati nekaterih raziskav so pokazali, da je občutljivost tekočinske citolo-

gije nekoliko višja od občutljivosti testa PAP (okrog 93 %) (3).

Vrednotenje rezultatov citološke analize

Ugotovitve o spremembah celic v materničnem brisu smo do nedavnega razvrščali v 5 razredov: PAP I, II, III, IV in V. Prejšnjo razdelitev v 5 razredov PAP smo zaradi lažje odločitve glede zdravljenja posodobili, sedaj uporabljamo klasifikacijo po Bethesda. Spremembe v brisu, ki jih ugotovijo v laboratoriju, se po novem razvrščajo v 2 razreda: v prvem razredu so negativni izvidi, v drugem pa patološki izvidi brisov materničnega vrata.

Prvi razred – negativen izvid brisa materničnega vrata

Pri več kot 85 % žensk, ki hodijo na redne preglede brisov, je izvid testa PAP negativen, ker so celice normalne. Izvid preiskave je ocenjen kot A – normalen. Doslej je bil tak bris ocenjen kot PAP I. Prav tako je izvid brisa negativen, če so v njem samo vnetne spremembe. Tak bris, doslej ocenjen kot PAP II, dobi po novem oznako B – reaktivne spremembe.

Drugi razred – patološki izvid brisa materničnega vrata

Če so celice spremenjene, je izvid označen kot C – patološki. V to skupino sodijo vsi brisi, pri katerih ugotovijo blage celične spremembe (do nedavnega ocenjene kot PAP II) ali zmerne oz. hujše celične spremembe (do nedavnega ocenjene kot PAP III, IV ali V). Ker je skupina patoloških brisov obsežna (10 razredov, od C1 do C10), je od vrste celičnih sprememb v brisu odvisno tudi nadaljnje ukrepanje (4). Slika 3 prikazuje napotnico s citološkim izvidom, ki jo izpolnimo pri odvze - mu brisa materničnega vrata.

Vedeti moramo, da je test PAP le presejalna metoda, s katero ugotavljamo, ali so celi - ce materničnega vratu normalne (negativen test PAP), bolezensko spremenjene ali pato - loške (od atipičnih do blago in hudo predrakovih spremenjenih ali celo rakavih celic). V primeru patološko spremenjenih celic, ki jih odkrijemo s testom PAP, so vedno potrebne dodatne preiskave (ponovitev testa PAP, test humanih virusov papiloma (HPV), kol -

| | | | | | | | |
|---|-----------------------------|-----------------------|--|--|----------|----------|--|
| Registrirani zgodovinsko-odkrivnični rezultati materničnega vrata/2011 | | | | | | | |
| Ciljni potencial predelekovatelja | | | | | | | |
| Pristopek in uravna: (IMNO) _____ | | | | | | | |
| Hudost (živila, živila levička, hraj, polni in desnička) _____ | | | | | | | |
| Hudost/čustva predeleka _____ | | | | | | | |
| Močna odgovorica | 1. Endocervix | 2. Endometrijski | 3. Endo + Endo | 5. Vagina | 4. Norna | 8. Druga | |
| Slabša odgovorica | 1. ZDRAV | 2. Preverjena | 3. Kritična | 4. Hiperaktivna pa prehodna na patološko stanje | 5. Druga | | |
| Klinična diagnoza v spopadu: | | | | | | | |
| (SKR) _____ | | | | | | | |
| Maternični vratnik | HPV | | Zaradi testa HPV (HC: I) | | | | |
| Zadnja novozarjava | Rezumativna hidatidoplazija | | Levo rezumativno testo HPV (HC: II) | | | | |
| Hemoroidna kongruencija | Alligatna levična izogipa | | Zaradi obduktivne krvlji | | | | |
| Maternični vratnik | Magnoza | | Levo rezumativno hidatidoplazija izogipa | | | | |
| Število pregleda | Združen | Dolgoročna odgovorica | Številočna aktivna | | | | |
| CITOLOŠKI IZVID | | | | | | | |
| KAKOVOST PREGLEDU | | | | PREGLEDNA PREGLEDNA | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> 1. Norska preverjanja | | | | <input checked="" type="checkbox"/> 1. Atipična ploščatna celica | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> 2. Bilečni laparoskop | | | | <input checked="" type="checkbox"/> 2. Atipična podplastična metaplasija | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> 3. Rev. reseptorjev | | | | <input checked="" type="checkbox"/> P1. vilenje celice | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> 4. Magno iherito celic | | | | <input checked="" type="checkbox"/> P2. vilenje celice | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> 5. Rumen-Mitrova triada | | | | <input checked="" type="checkbox"/> Zdravna celica/ploščatna celica | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> 6. Hiperplastični množični smernici | | | | <input checked="" type="checkbox"/> 4. Zdravna celica/ploščatna celica | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> 7. Hiperplastični zavodični živčki | | | | <input checked="" type="checkbox"/> 5. Huda steklenična pleksus-ploščatna celica | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> 8. Atipična hidatidoplazija celic | | | | <input checked="" type="checkbox"/> 6. Huda steklenična pleksus-ploščatna celica in alk. | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> 9. Cytokeratinska skupina | | | | <input checked="" type="checkbox"/> Pleksakompleksna karsinom | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> 10. Druge zadeve: | | | | ZLEZNE CELICE | | | |
| VAGINALNA FLORA | | | | <input checked="" type="checkbox"/> 1. Atipična zdravna celica | | | |
| Globalni | | | | <input checked="" type="checkbox"/> 2. Huda steklenična pleksus-ploščatna celica in alk. | | | |
| Metavna flora | | | | <input checked="" type="checkbox"/> 3. Adenokarzinom | | | |
| Globalna regeneracija | | | | <input checked="" type="checkbox"/> Paratika (ploščat celice) | | | |
| Olivine | | | | <input checked="" type="checkbox"/> Endocervikalni | | | |
| Tetraedromialna vaginalna | | | | <input checked="" type="checkbox"/> Prekeratotipika | | | |
| Antimonske sicer | | | | <input checked="" type="checkbox"/> Metaplastična | | | |
| Unavadenčna rastno območja | | | | <input checked="" type="checkbox"/> Karangiosoma | | | |
| Cytokeratinski pozitivni virusni okvirki | | | | DREVČIČNI CELICI | | | |
| HPV | | | | <input checked="" type="checkbox"/> 1. Cytokeratinske nasprednjene | | | |
| HSV | | | | <input checked="" type="checkbox"/> 2. Druge nasprednjene | | | |
| PREGLEDNA PREGLEDNA | | | | | | | |
| HERPES SIMPLEX VIRUS | | | | <input checked="" type="checkbox"/> 3. Druge nasprednjene | | | |
| B. HERPES SIMPLEX VIRUS | | | | PREGLEDNA PREGLEDNA | | | |
| Normalne zdravne celice | | | | <input checked="" type="checkbox"/> 1. Huda normalna v žilavku, z popraviči | | | |
| Normalne močnokrvne celice | | | | <input checked="" type="checkbox"/> 2. Huda ponovljivi živčki - vilenje | | | |
| Normalne zdravne celice | | | | <input checked="" type="checkbox"/> 3. Huda ponovljivo zdravje živčki | | | |
| Endocervikalni | | | | <input checked="" type="checkbox"/> 4. Huda ponovljivo zdravje živčki | | | |
| Endometrialni | | | | <input checked="" type="checkbox"/> 5. Druge (alkal) | | | |
| Druge | | | | Globalni celici | | | |
| B. PAPILOMAVIRUS PREMENSTRUE | | | | PREGLEDNA PREGLEDNA | | | |
| Normalne | | | | <input checked="" type="checkbox"/> 1. Huda normalna v žilavku, z popraviči | | | |
| Preverjajoča | | | | <input checked="" type="checkbox"/> 2. Huda ponovljivi živčki - vilenje | | | |
| Hyperplastična | | | | <input checked="" type="checkbox"/> 3. Huda ponovljivo zdravje živčki | | | |
| Mehanika vrat LIV | | | | <input checked="" type="checkbox"/> 4. Huda ponovljivo zdravje živčki | | | |
| Zdravne celice po hidatidoplaziji | | | | <input checked="" type="checkbox"/> 5. Druge (alkal) | | | |
| Vilen levični | | | | Globalni celici | | | |
| Vilen desnični | | | | PREGLEDNA PREGLEDNA | | | |
| Druga opis | | | | Opisovanje (ime, plemič, doj, in podoben) | | | |
| Mimočasno napoved | | | | | | | |

Slika 3. Napotnica s citološkim izvidom, ki jo izpolnimo pri odvzemni brisi materničnega vrata.

poskopija in biopsija), odvisno od vrste patoloških sprememb. Prav v primeru začetno patoloških brisov materničnega vrata, kot so atipične in blago diskariotične celice, v zadnjih letih zaradi natančnejše diagnoze namesto samo ponovitve testa PAP vse bolj priporočajo test HPV, s katerim odkrivamo prisotnost 13 najpogostejših visokorizičnih tipov humanih virusov papiloma. Test HPV se odvzame pri ginekološkem pregledu, podobno kot test PAP, tako, da se s posebno krtačko obriše maternično ustje (4, 5).

Pri ženskah z atipičnimi ploščatimi in blago diskariotičnimi celicami je utemeljeno presejanje s testom HPV, ker ima test HPV visoko

negativno napovedno vrednost (98–100 %) in visoko pozitivno napovedno vrednost (85 %). V nekaterih študijah že ugotavljajo, da je test HPV možna zamenjava za test PAP na nivoju primarnega presejanja. Test HPV ima za odkrivanje predrakovih sprememb materničnega vrata večjo občutljivost, a manjšo specifičnost od testa PAP (4, 5).

Učinkovitost presejanja ocenjujemo z zmanjšanjem pojavnosti RMV. Ovisna je od deleža redno presejanih žensk in kako postopkov, od odvzema brisa materničnega vrata do interpretacije izvida. Pasivno presejanje je odvzem brisa materničnega vrata pri ženski, ki se sama odloči in pride na pregled.

O aktivnem presejanju govorimo, ko ženske, ki jim določeno število let ni bil vzet bris materničnega vratu, pisno vabimo na pregled.

V programu Evropa proti raku priporočajo presejanja za RMV na 3–5 let. Izračunali so, da se ob pregledovanju vseh žensk v starosti 35–64 let enkrat letno zmanjša pojavnost RMV za 93 %, ob pregledovanju na 3 leta pa za 91 %. 3-letni intervali in starostni razpon ne velja za ženske s težavami, sumljivimi za RMV (izcedek iz nožnice, kontaktne krvavite, neredne krvavitve, krvavitve po menopavzi). V tem primeru gre za kurativne preglede in odvzeme brisa materničnega vratu po presoji ginekologa. V 3-letni program se tudi ne vrnejo ženske z ugotovljeno ali zdravljenno znotrajepiteljsko spremembou materničnega vratu (CIN 1, 2, 3) in po zdravljenju RMV. Preventivni pregledi brisa materničnega vratu niso potrebni pri ženskah po histerektomi – ji zaradi benignih bolezni (2, 4).

Državni program (Zgodnje odkrivanje predrakovih sprememb materničnega vratu) ZORA je del preventivnih programov reproduktivnega zdravstvenega varstva (5). Pilotni del se je začel leta 1998, v letu 2003 se je program razširil na celo Slovenijo. V program so aktivno vključene vse ženske med 20. in 64. letom, pasivno pa vse med 65. in 74. letom starosti. Cilj programa je, da bi vsaj 70 % žensk, starih 20–64 let, enkrat v 3 letih opravilo ginekološki pregled in test PAP (2).

V citodiagnostiki je pomembna tudi aspiracijska biopsija, ko s pomočjo podtlaka v brizgalki aspiriramo skupine celic za citološko analizo. Danes metodo uporabljamo predvsem pri odkrivanju raka na dojkah, pri razjasnitvi solidnih sprememb v mali medenici, pri biopsiji bezgavk in še kje (6).

Pomen citodiagnostike se kaže tudi pri diferencialni diagnozi proste tekočine v trebuhi, ki jo dobimo med operacijo, s kuldorencezo ali z abdominalno punkcijo (6).

Osnove kolposkopije

Želja pogledati v notranjost človeškega telesa je bila prisotna že v davnini. Za izumitev lja kolposkopa velja Hinselman, ki je leta 1925 v Nemčiji objavil prve ugotovitve, dobljene s kolposkopom, ki ga je sam skonstruiral. Uporabil ga je za odkrivanje začetnih oblik RMV, ko še ni bilo na voljo testa PAP.

Kolposkopija je metoda binokularnega opazovanja nožničnega dela maternice (z delom kanala materničnega vratu), nožnice in zunanjega spolovila, ob povečavi z ustreznim sistemom leč in s pomočjo dirigirane svetlobe, kar je združeno v kolposkopu. Pomembna je za odkrivanje zgodnjih predrakovih sprememb in zgodnjih oblik raka na dostopnih predelih zunanjega spolovila, nožnice in materničnega vratu (1).

Priprločilih za odkrivanje, zdravljenje in nadzor bolnic s predrakovimi spremembami materničnega vratu je kolposkopija osnovna diagnostična metoda, ki jo uporabljam pri patološkem izvidu materničnega vratu (PAP C), kjer gre za zmerne do hude displastične spremembe (7). S kolposkopijo lahko odkrijemo prisotne patološke spremembe materničnega vratu, ugotovimo obsežnost lezije in določimo eno ali več najprimernejših mest za biopsijo. Kolposkopija omogoča odločitev o obsegu zdravljenja ter je nepogrešljiva preiskava pri kontrolnih pregledih po zdravljenju patoloških sprememb materničnega vratu ali pri odloženem zdravljenju (4). Za odločitev o načinu zdravljenja patoloških sprememb materničnega vratu pa sta pomembna tudi histološki izvid eksicizije ter starost bolnice.

Pred zdravljenjem mora biti iz vseh kolposkopsko sumljivih mest odvzeta ciljana biopsija, izključen mora biti invazivni karcinom. V primeru patoloških citoloških brisov in negativne kolposkopije mora biti vedno izvršena tudi diagnostična konizacija z eno od eksicizijskih konzervativnih metod.

V okviru odkrivanja, zdravljenja in nadzora bolnic s predrakovimi spremembami materničnega vratu ima kolposkopija osrednji pomen. Zato moramo s kolposkopijo in z njim povezanimi dejavnostmi bolnicam zagotoviti čim bolj kakovostno oskrbo, kar pa je tudi eden od osnovnih ciljev državnega programa ZORA.

Zanesljivost kolposkopije pri odkrivanju raka materničnega vratu je okrog 86 % (občutljivost 80 %, specifičnost 60 %). Za praktično delo kolposkopa je pomembno spoznanje, da kolposkopija skupaj s citologijo v idealnih razmerah omogoča 99 % zanesljivost pri odkrivanju predrakovih sprememb materničnega vratu, kar pomeni, da je potrebno imeti v mi-

slih 1% stopnjo napak, ki se praviloma odpravljajo pri sledenju bolnic (1, 2).

Kolposkop, ki ga uporabljamo pri ambulantnem kliničnem delu, je sestavljen iz glave in stabilizacijsko-fiksacijske naprave (slika 4). V glavi je nameščen sistem leč, izvor svetlobe (če ne gre za hladno svetlobo), mehanizem za premikanje glave kolposkopa in s tem natančno naravnavo ostrine slike in lahko tudi fotografksa kamera. Navadno sta na voljo tudi zeleni filter (za opazovanje žilne slike) ter sončna svetloba. Za običajno delo se od kolposkopa zahteva povprečno od 7,5- do 15-kratna povečava. Širina vidnega polja je pri 15-kratni povečavi 4–5 cm², razdalja med objektivom in ostro prikazano kolposkopsko sliko pa znaša približno 25 cm. Fiksacijo in ostrino področja, ki ga želimo pregledati, dosežemo z navpičnim in vodoravnim premikanjem glave kolposkopa oz. s premikanjem celotnega kolposkopa. Okularja imata še možnost nastavitev, ki najbolj ustreza dioptriji preiskovalca. Stabilizacijsko-fiksacijski deli

kolposkopa nam služijo za pričvrstitev kolposkopa v želenem položaju. Poznamo različne izvedbe. Nekateri omogočajo pričvrstitev kolposkopa na ginekološko mizo, drugi so prosti stoeči.

Pri kolposkopiji bolnico namestimo na pregledovalni mizi v primeren položaj (litotomijski položaj). Previdno uvedemo spekula. Z levo roko nameščamo kolposkop v pravilno lego in razdaljo. Z desno roko tudi segamo na mizico po instrumentu in ostali pribor, ki ga uporabljamo za kolposkopijo in odvzem cito-loških brisov. Najprej nežno obrišemo morebitni izcedek in sluz s suhim tamponom gaze. Sledi tuširanje nožničnega dela maternice in nožnice s 3 % ocetno kislino, kar ima dvojno funkcijo: ocetna kislina obarja glikoproteine (mucine) in s tem odstranjuje fibrinske obloge, celični drobir in sluz s površine vrata maternice, hkrati pa prodira v medcelične spranje in povzroča nabrekanje epitelija, kar ima za posledico bledico tkiva in jasnejšo razmejitev posameznih vzorcev kolposkopske slike. Displastične celice se obarvajo belo zaradi koagulacije beljakovin v citoplazmi in jedrih teh celic pod vplivom ocetne kisline. Bolj kot je celica displastična, več beljakovin vsebuje in se tudi bolj belo obarva (1).

Normalno kolposkopsko sliko v dinamičnem procesu sestavljajo originalni ploščati epitelij, žlezni epitelij in transformacijska cona.

Ploščati epitelij meri 0,5 mm in je sestavljen iz približno 15–20 celičnih slojev. Zrelost celic narašča proti površini, celice postajajo večje z manjšo jedrno maso, vedno bolj ploščate in polne glikogena. Epitelij je tako funkcionalno razdeljen v 5 slojev: notranji bazalni, parabazalni, srednji, površinski ter luščeci. Pri zdravem materničnem vratu so stromalne papile skoraj povsem odsotne, žilna risba je nežna, komaj opazna. Večinoma se žilje lahko prikaže šele s pomočjo zelenega filtra, ki pokaže kot las tanke kapilare, zgoščene zlasti okoli zunanjega ustja. Po aplikaciji z ocetno kislino se ploščati epitelij bistveno ne spremeni. Povsem drugačna je reakcija na Lugolovo raztopino, ki obarva epitelij v mahagonij rjavo barvo.

Žlezni epitelij v reproduktivni dobi se večinoma nahaja tudi na ektocerviksu. Stromalne papile so dolge, spranje so globoke.



Slika 4. Kolposkop, ki ga uporabljamo pri ambulantnem kliničnem delu.

Stromo prekriva enoslojni žlezni epitelij. Tipičen žlezni epitelij spominja na grozdne jagode, ki se lepo vidijo zlasti po aplikaciji ocetne raztopine, ko postanejo belkaste in jasno ločljive. Značilno rdeča barva žleznegga epitelija se tako spremeni v belo. Ta test večkrat ponovimo, obarvanost traja 2 minuti. Žlezni epitelij ne reagira na Lugolovo raztopino in ostane povsem nespremenjene barve.

Transformacijska cona je predel med obema epitelijema. S patofiziološkega vidika predstavlja dinamičen proces, v katerem se žlezni epitelij nadomešča s ploščatim. Ta proces se odvija preko tako imenovane ploščatocelične metaplazije iz rezervnih celic, ki ležijo pod žleznimi. Metaplazija se razvija tako na površini kakor tudi v notranjosti žlez. Pri tem procesu nastajajo različne kolposkopske slike, med katerimi moramo zelo natančno prepozнатi kolposkopsko nepravilne (atipične) slike, ki so pomembne pri zgodnji diagnozi predrakovih sprememb in raka materničnega vratu. To atypično transformacijsko cono (ATz) sestavljajo levkoplakija, bel epitelij, punktacie, mozaik in atypično žilje. Kolposkopski pregled je nezadosten takrat, ko sega transformacijska cona v cervicalni kanal. Oviro pri pregledu povzroča tudi močnejša krvavitev.

Levkoplakija

Je snežno bela kolposkopska sprememba, ki je vidna spontano, torej pred tuširanjem z ocetno kislino. Večinoma je brez žilja, lahko ravna ali malo nad nivojem. Značilni beli plaki so lahko žariščni ali se zlivajo v enotno spremembo, lahko pa so tudi oddaljeni od transformacijske cone.

Bel epitelij

Je začasno belo obarvan epitelij po predhodnem tuširaju z ocetno kislino. Spremembe so večinoma jasno razmejene brez vidnega žilja. Trajanje kolposkopske spremembe je zelo pomemben prognostični znak. Bolj napredovale stopnje displazije dalj časa zadržijo kolposkopsko spremembo t.i. belega epitelija. Histološko bel epitelij predstavlja širok spekter sprememb, od normalnega epitelija do karcinoma.

Punktacie

To so kolposkopske značilnosti, ki so večinoma vidne po predhodnem obarvanju z ocetno kislino. Nastanejo iz značilne žilne strukture žleznegga epitelija. Opazujemo navpično žilno zanko oz. znotrajepiteljsko kapilaro in njeni okolici v omejeni coni. V neoplastičnem procesu se spremeni žilna arhitektura epitelija zaradi proliferacije epitelnih celic, ki rastejo in se množijo ter stiskajo okolno žilje s posledično dilatacijo kapilarnih zank. Stiskanje in zapore žilja s posledično povečano medkapilarno razdaljo nakazuje napredoval neoplastičen proces. Večji kot je premer žilja (kolposkopsko večja rdeča pika) in večja kot je interkapilarna razdalja, bolj napredoval je neoplastičen proces.

Mozaik

Je podoben patofiziološki pojavi kot pri punktacijah, le z drugačno žilno strukturo, ko žilje obkroža proliferiran oz. spremenjen epitelij. Mozaik je lahko nežne ali grobe strukture, z različnim premerom žilja in različno medkapilarno razdaljo. Če se ta povečuje in če gre za grob mozaik, je velika verjetnost, da gre za napredovale stopnje neoplazije.

Atypično žilje

Pri tem kolposkopskem fenomenu gre za širok spekter kolposkopskih slik opazovanega žilja. Poenostavljeni lahko atypično žilje opišemo kot odstotnost urejene oblike in sime - trije poteka žilja. Značilno je zelo površinsko potekajoče žilje, ki je različne debeline, z neurejeno medkapilarno razdaljo, različnim odsevom in neozlijenimi področji. Atypično žilje je značilno za karcinom.

S pomočjo kolposkopije lahko bolje določimo mesto biopsije, le-to si lahko še dodatno prikažemo s Schillerjevim testom. Schillerjeva ali Lugolova raztopina je sestavljena iz enega dela joda, dveh delov kalijevega joda - da in 97 delov vode. Zaradi učinka joda se normalne, z glikogenom bogate epitelijске celice obarvajo temnorjava. Tako mesto je jod pozitivno. Nezrele celice, še zlasti karcinomske, glikogena ne vsebujejo ali pa ga vsebujejo v zelo majhnih količinah, zato se pri Schillerjevem testu ne obarvajo rjav, temveč kvečjemu rumeno. Pravimo, da je tako mesto jod

negativno. Ciljano biopsijo izvedemo vedno na najbolj sumljivem mestu.

Če želimo opraviti popoln kolposkopski pregled, moramo pregledati tudi nožnico in zunanje spolovilo. Kolposkopski izvid na koncu shematično narišemo v zdravstveni karton.

BIOPSIJSKE TEHNIKE V GINEKOLOGIJI

Biopsija materničnega vrata in biopsija vulve

Biopsija je metoda odvzema tkiva iz kateregakoli organa ali s sumljive spremembe na organu za histopatološko preiskavo, s pomočjo katere dobimo natančno patohistološko diagnozo. V ginekološki praksi ima histopatologija pomembno vlogo v diagnostiki in pri nadalnjem zdravljenju sprememb, ki jih ginekolog opazi ob pregledu genitalij. Poslani vzorci naj bodo vzeti na mestu patološko spremenjene slike, kar je s kolposkopskim pregledom možno opredeliti. Vzorci naj bodo v primernem fiksirju, na napotnici pa naj bodo potrebeni anamnestični podatki tudi o prejšnjih biopsijah in citoloških brisih ter oznaka, kje je bil material vzet. Z bioptičnim materialom je potrebno pazljivo ravnati, da se ne poškoduje in da se ne izgubi povrhnji epitelij (8).

Pribor, ki ga potrebujemo za ciljano biopsijo, je naslednji (prikazuje ga slika 5):

- spekula,
- prijemalka za tampone,
- enozobe prijemalke,
- biopsijske klešče (Faure),
- kirete (ostre žličke),
- Albothyl,
- elektroauter,
- posodica s fiksirjem (10 % formalin za bioptični material) ter z alkoholom,
- tamponi, vate in gaze ter
- sterilni trak za tamponado.

S pomočjo kolposkopije lahko bolje določimo mesto biopsije, le-to si lahko še dodatno prikažemo s Schillerjevim testom. Ciljano biopsijo izvedemo na najbolj sumljivem mestu. To je tam, kjer so kolposkopske spremembe najbolj izrazite oz. grobe. Navadno je to ob zunanjem materničnem ustju, periferno je lezija praviloma blažja. Če smo v dvomu, kje je lezija bolj sumljiva, vzamemo bioptični material iz dveh ali več mest. Biopsijo izvedemo vedno pod kontrolo kolposkopa, in sicer ponavadi brez anestezije ter s pomočjo različnih ekskisijskih klešč. Polipe vrata maternice odvrtnimo s pomočjo zrnate prijemalke.

Za točno opredelitev kolposkopskih in s prostim očesom vidnih sprememb na vul-



Slika 5. Pribor, ki ga potrebujemo za ciljano biopsijo.

vi je potrebna biopsija in histološki pregled vzorca tkiva. Vsaka kolposkopska sprememba v vagini, ki jo spremlja nenormalni citološki izvid, zahteva biopsijo. Delček tkiva zunanjega spolovila odvzamemo s skalpelom ali pa s pomočjo ekszisijskih klešč, in to v lokalni anesteziji ali brez nje. Če sprememba na zunanjem spolovilu ni makroskopsko dovolj dobro vidna, jo izostrimo z 1% toluidinskim modrilm ali 5% ocetno kislino (1, 8).

Odštipnjeni koščki tkiva morajo biti primerno veliki in morajo zajemati epitelij in stromo, da je mogoča ocena invazije. Če je ležja majhna in sega še v kanal materničnega vratu, je biopsija s standardnimi instrumenti otežkočena oz. nemogoča. Tu si lahko pomagamo z biopsijskimi kleščami, ki jih uporabljamo pri endoskopijah, ali pa s kireto oz. z ostro žlico. V primerih, ko nam biopsija ne uspe, citološki brisi pa ostajajo sumljivi, se odločimo za ekszicijo z diatermično zanko ali naredimo diagnostično konizacijo.

Bioptični material potopimo takoj v fiksir (10% formalin). Po biopsiji vložimo trak v nožnico za 8–12 ur, ki zaustavi manjšo krvavitev po biopsiji. Za močnejšo krvavitev uporabimo termokauter. Priporočamo spolno abstinenco 1 teden.

Druge biopsije

Do nedavnega je bila abrazija oz. izpraskanje maternice najpogosteji diagnostični in terapevtski poseg, ki ga opravljamo v ginekologiji. Izvajamo ga v aseptičnih pogojih, v splošni

ali lokalni anesteziji (paracervikalni blok). Glede na indikacijo (nepojasnjenja krvavitev, neplodnost, sum na raka) se odločimo za abrazijo maternične votline ali pa za izpraskanje (ekskohleacijo) kanala materničnega vratu.

Za izključitev rakavega obolenja in za ugotovitev hormonskega stanja uporabljamo frakcionirano abrazijo. Izraz frakcionirana abrazija pomeni, da ločeno izpraskamo sluznico kanala materničnega vratu in nato še materničnega telesa ter ju ločeno histološko pregledamo. Abrazije ne izvajamo pri vnetju rodil ali pri željeni nosečnosti.

Diagnostična histeroskopija je bolj sodobna diagnostična metoda kot abrazija maternice. Diagnostična histeroskopija je diagnostični endoskopski pregled maternične votline in obenem najmlajša endoskopska preiskava. Opravimo jo v lokalni anesteziji, največkrat pa brez. Vzorce za histološko preiskavo odvzamemo ciljano (9).

Kuldacenteza ali punkcija Douglasovega prostora (prebodenje zadnjega oboka nožnice) je diagnostična in terapevtska metoda, ki jo izvedemo takrat, kadar želimo preučiti naravo proste tekočine v Douglasovem prostoru (kri, gnoj, ascites) (8).

Kuldacentezo smo včasih pogosto izvajali, če smo sumili, da gre za zunajmaternično nosečnost, danes pa je to le občasen poseg pri punkciji ognojkov v jajčnikih in jajcevodih ter predvsem pri punkciji foliklov ter aspiraciji jajčec v programu zunajtelesne oploditve.

LITERATURA

- Možina A, Uršič - Vrščaj M, Rakar S, et al. Kazalniki kakovosti in standardi na področju odkrivanja in zdravljenja prekanceroz materničnega vratu. Zdrav Vestn. 2003; 72: 49–53.
- Uršič - Vrščaj M, Primic - Žakelj M, Kirar - Fazarinc I, et al. Navodila za izvajanje programa Zora. 3 rd ed. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2003.
- Grubišić G, Klaric P, Jokanović L, et al. Diagnostic approach for precancerous and early invasive cancerous lesions of the uterine cervix. Coll Antropol. 2009; 33 (4): 1431–6.
- Uršič - Vrščaj M, Rakar S, Kovačič J, et al. Priporočila za odkrivanje, zdravljenje in nadzor bolnic s predrakovimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Zdravniška zbornica Slovenije; 2000.
- Navodilo o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Uradni list RS št. 33/2002.
- Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities. JAMA. 2002; 288 (14): 1749–57.

7. Priporočila za odkrivanje, zdravljenje in nadzor bolnic s predrakovimi spremembami materničnega vratu. Uradni list RS št. 33/2002.
8. Stuart E, Reid D. Diagnostic studies. In: Copeland L, ed. Gynecology. Philadelphia: Saunders Company; 1993. p. 1–34.
9. Grimbizis GF. A prospective comparison of transvaginal ultrasound, saline infusion sonohysterography, and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of endometrial pathology. Fertil Steril. V tisku 2010.

Prispelo 1.3.2010