

Konsensus pro řešení abnormálních nálezů ve screeningu cervikálních karcinomů

Zpracoval: MUDr. Marek Pluta

Panel:

Sekce kolposkopie a cervikální patologie ČGPS: MUDr. Vladimír Dvořák, doc. MUDr. Pavel Freitag, CSc., MUDr. Jiří Ondruš, MUDr. Aleš Skřivánek

Onkogynekologické sekce ČGPS: prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., doc. MUDr. Bohuslav Svoboda, CSc., doc. MUDr. Zdeněk Rokyta, CSc.

Společnost českých patologů: doc. MUDr. Jaroslava Dušková, CSc., prof. MUDr. Michal Michal, DrSc., MUDr. Jana Dvořáčková, Ph.D.

Doporučení uvedená v článku byla vytvořena na základě shody panelu expertů složeného ze zástupců Sekce kolposkopie a cervikální patologie ČGPS, Onkogynekologické sekce ČGPS a Společnosti českých patologů. Konsensus vznikl na setkání v rámci 12. Bauerova dne v listopadu 2008, připravené texty byly upraveny na základě připomínek jednotlivých členů panelu a sporné momenty byly konzultovány s plénem, v němž byli zastoupeni přední specialisté ČR v onkogynekologii a cervikální patologii, a veřejným hlasováním potvrzeny.

Algoritmy vytvořené pro jednotlivé nálezy by měly sloužit jako guidelines pro každodenní praxi. Jejich potřeba byla vyvolána změnami v české gynekologii a absencí doporučených postupů jak v primární linii, tak v rovině expertů pro realizaci funkčního screeningu. Poslední ucelený a koncepční publikovaný text věnovaný celému rozsahu problematiky cervikální patologie byl publikován týmem vedeným doc. Robem v roce 2003. Filozofie tvoření algoritmů vycházela z představy funkčního screeningu (nutná podmínka hodnocení dle systému Bethesda 2001) by měly být následně zhodnoceny diagnostickým postupem. V tabulce 1 je na datech z největší české cytologické laboratoře (audit 2008) zachycena četnost jednotlivých nálezů.

Tab. 1 Četnost abnormálních nálezů ve screeningu cervikálních karcinomů

ASC-US	3,01 %
ASC-H (nelze vyloučit HSIL)	0,42 %
LSIL (včetně HPV)	1,58 %
H SIL	0,33 %
AGC-NOS	0,26 %
AGC-NEO	0,03 %

Dle závažnosti a frekvence jednotlivých nálezů bylo doporučeno provádět kolposkopické vyšetření buď základní, nebo expertní – viz poznámky. Při rozhodování o dalším postupu je nutno vzít v úvahu event. přání těhotenství.

POZNÁMKY

- V případě neshody cytologie a základní kolposkopie je vhodné referovat pacientku k expertní kolposkopii.
- Před diagnostickou rozvahou je vhodné do dokumentace zaznamenat event. přání těhotenství.
- Punch biopsie má být provedena pod kolposkopickou kontrolou a dle závažnosti nálezu vykazuje 10–25% nesouhlas s reprezentativní konizací.
- Zvláštní opatrnost je třeba při indikaci biopsie nebo konizace u žen mladších než 20 let.

a doporučuje se uvést v dokumentaci. Konizace představuje riziko pro průběh gravidity a znamená zvýšené riziko abortu nebo předčasného porodu, nejčastěji v důsledku ascendentní infekce. Jako významný prvek v rozhodování je nutno dále brát v úvahu věk pacientky – konsensem byl ustanoven věk 30 let. Tento věk byl v porovnání s předchozí prací posunut o pět let níže. Vycházelo se z aktuálních poznatků o patogenezi a spontánní clearance HPV infekce a ze samotné patogeneze jednotlivých nálezů skvamózních intraepiteliálních změn (SIL). Dalším prvkem, který vstupuje do rozhodovacího procesu, je anamnéza předchozích abnormálních cytologických nálezů nebo konizace pro abnormální nálezy. Jednorázový výsledek ASC-US nebo AGC-NOS má nižší výpovědní hodnotu než nálezy opakované. Stejně tak nálezy ASC-H a následně L-SIL nebo ASC-US může v některých případech znamenat regresi celého procesu. Předchozí ošetření děložního hrdla hraje velký význam u perzistujících nebo recidivujících nálezů. Jinak budeme postupovat u 25leté ženy po konizaci pro CIN III a recidivě L-SIL, pokud ještě nebyla těhotná, a jinak v případě ženy ve věku 45 let se stejnou anamnézou, ale již bez ambice další gravidity.

Zvláštní opatření je nutné u mladých žen do 20 let s indikací konizace nebo biopsie. Samotná punch biopsie se



v efektivitě a senzitivitě liší pracoviště od pracoviště. Je to bezesporu významný diagnostický prvek v rukou expertního kolposkopisty, jinak výsledek a korelace s finálním histopatologickým vyšetřením vypadá u biopsií odebraných naslepo. Punch biopsie vykazuje cca 10–25% nesouhlas s definitivním výsledkem z reprezentativní konizace.

V případě neshody cytologie a základní kolposkopie je vhodné odeslat pacientku k expertní kolposkopii.

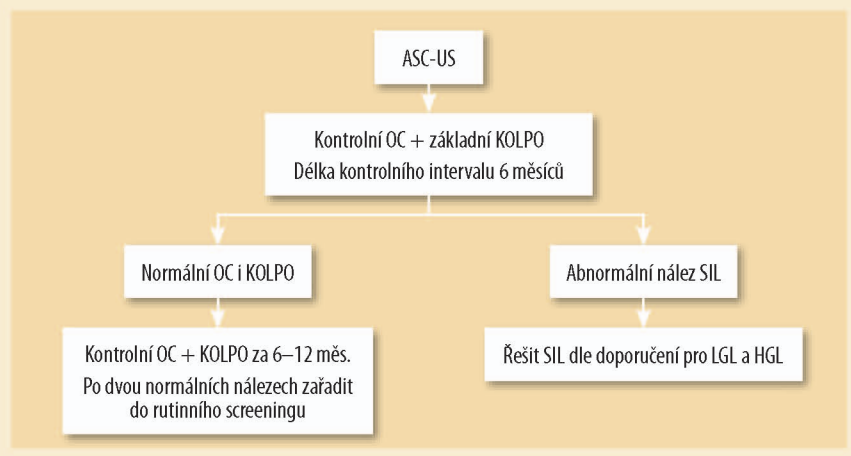
ASC-US

Původní kategorie ASCUS byla nejslabším momentem první klasifikace v systému Bethesda. Představovala významnou lékařskou a ekonomickou zátěž celého systému. Na základě řady studií byla rozčleněna do dvou kategorií: ASC-US – atypické dlaždicové buňky neurčitě významu (nesplňují ještě kritéria LG-SIL) a ASC-H – atypické dlaždicové buňky naznačující HG-SIL (ale nejsou zde všechna kritéria pro zařazení do HG léze). I po tomto „vyčištění“ ale velmi často zůstává tato kategorie pro praxi obtížně řešitelnou entitou. V předchozích ASCUS bylo diagnostikováno 7–10 % nálezů HG-SIL a 10–15 % lézí LG-SIL. Dle současných dat je předpoklad, že v kategorii ASC-US by mělo být riziko HG léze menší než 1 % a cca 10–15 % LG lézí. Naopak kategorie ASC-H je závažnější než kategorie LG-SIL a představuje až 50% riziko nálezů HG-SIL a cca 20–30 % nálezů LG-SIL. Kategorie ASC-US představuje cca 90 % předchozích nálezů ASCUS, kategorie ASC-H cca 10 %. V kvalitních laboratořích by měl být tento poměr zachován a vlastní kontrolou bychom měli detektovat jejich poměr na úrovni ASC-US/ASC-H 9 : 1.

Z těchto premis a ze znalosti prevalence a vývoje HPV v jednotlivých věkových kategoriích bylo vytvořeno doporučení pro ženy s nálezem ASC-US. Pokud se bude jednat o ženy mladší než 30 let nebo o ženy starší, ale plánující graviditu (**obr. 1, 2**), a při vědomí velmi nízkého rizika nálezů HG-SIL, doporučujeme postup konzervativní, observační. Při abnormálních nálezech je

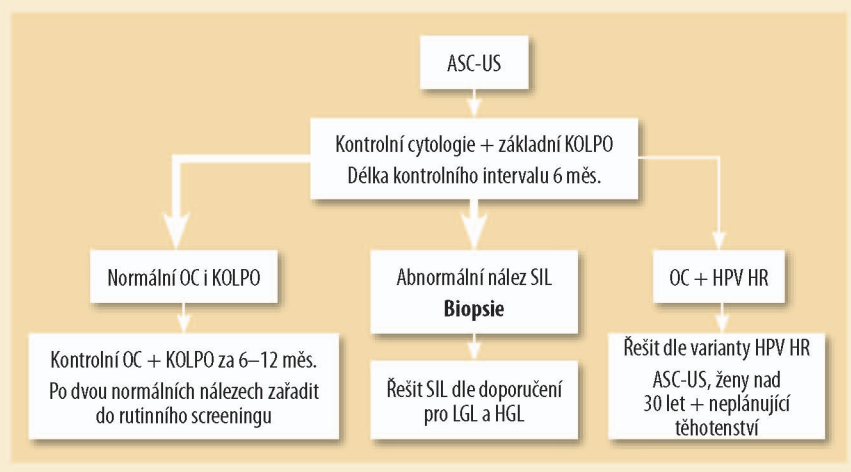
OBRÁZEK 1

ASC-US, ženy do 30 let + starší ženy plánující těhotenství



OBRÁZEK 2

ASC-US, ženy do 30 let + starší ženy plánující těhotenství, anamnéza abnormální OC nebo konizace pro prekancerózu



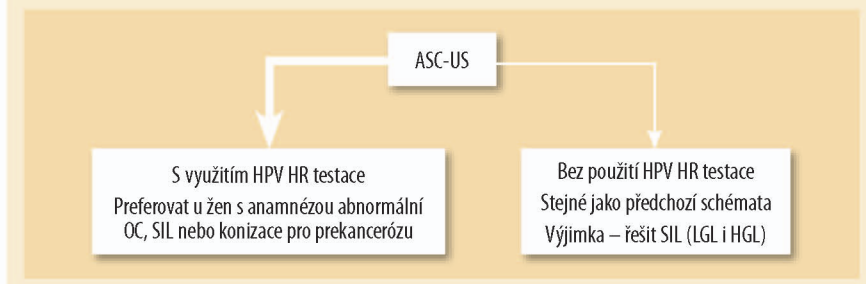
nutno postupovat dle jednotlivých kategorií. Kategorie ASC-US při anamnéze abnormální onkologické cytologie nebo konizace vyžaduje mírně zvýšenou pozornost. V těchto případech je možno nález ověřit i bioticky. HPV testace v této věkové kategorii je možná, ale není preferovanou metodou. Prevalence a následně spontánní clearance infekce je u žen mladších než 30 let velmi vysoká. U žen starších než 30 let je HR HPV testace naopak velmi vhodná.

Kategorie ASC-US u žen starších než 30 let a u mladších žen neplánujících graviditu (**obr. 3, 4**) má odlišný

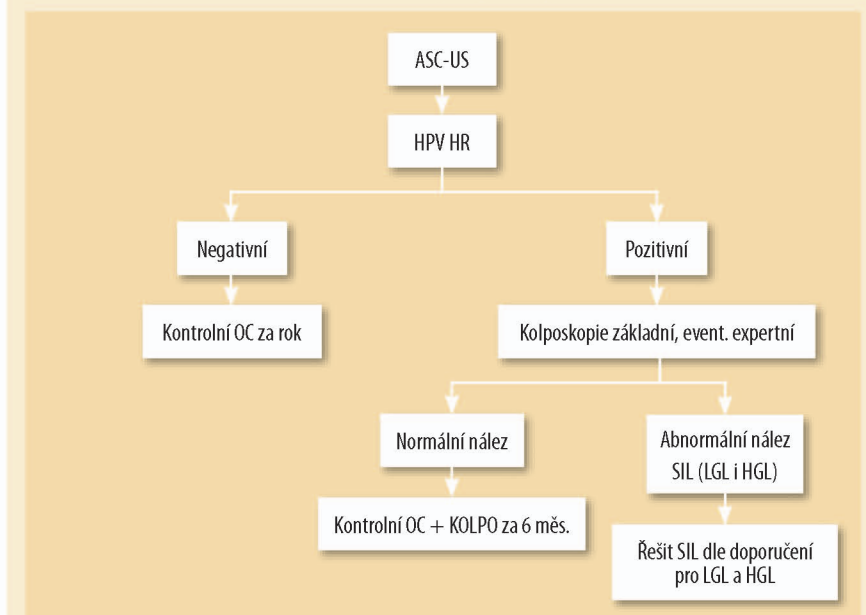
management. Detekce HR HPV v této věkové kategorii je významným prognostickým faktorem a je při tomto nálezu preferována, zvláště pro ženy s anamnézou abnormální onkologické cytologie nebo konizace. Varianta bez HPV testace je možná, odpovídá předchozímu schématu. Pro tuto kategorii se ale doporučuje řešit všechny nálezy SIL (low grade i high grade SIL). Negativní HR HPV testace umožňuje při současných znalostech zařadit ženu zpět do standardních screeningových kontrol, nálezy pozitivní se doporučuje řešit dle navrženého algoritmu. K HR



OBRÁZEK 3

ASC-US, ženy nad 30 let + mladší ženy neplánující těhotenství

OBRÁZEK 4

ASC-US, ženy nad 30 let + mladší ženy neplánující těhotenství

Pozn.: HPV HR testace pomocí HC II, ne PCR.
HPV HR testace u žen starších než 30 let.

HPV testaci doporučuje panel expertů v současnosti jedinou metodu – Hybrid Capture II. Nedoporučuje se provádět testaci na přítomnost low risk HPV pro klinickou nevýznamnost této informace. V této kategorii se doporučuje provádět HR HPV testaci u žen ve věku nad 30 let.

ASC-H

Ke vzniku kategorie ASC-H – viz úvod odstavce ASC-US. Je třeba mít na paměti, že jde o podstatně závažnější kategorii než ASC-US i než LSIL s prevalencí 50 % HG-SIL a 20–30 % LG-SIL

v definitivních histopatologických nálezech.

Pro ženy mladší než 30 let nebo ženy starší, ale plánující graviditu (obr. 5) se doporučuje provést kolposkopické vyšetření s preferencí expertní kolposkopie. Kontrolní vyšetření se doporučuje provést do tří měsíců od diagnózy ASC-H. Cílem tohoto vyšetření by mělo být vyloučit přítomnost HGL. Sporné případy je třeba verifikovat pomocí cílené punch biopsie, při nálezech LG-SIL nebo normálních nálezech se doporučuje zopakovat cytologické vyšetření, event. HR HPV testaci do 3–6

měsíců. U mladších žen je většina dlaždicových lézí lokalizována v plně vizualizovatelné atypické transformační zóně.

Nálezy ASC-H u žen nad 30 let a u mladších žen neplánujících graviditu (obr. 6) by měly být odeslány k expertní kolposkopii. U žen nad 30 let nebo u žen s anamnézou konizace, kryodestrukce a EDK je poměrně velká část lézí lokalizována v endocervixu nebo do endocervixu zasahují. Při nálezu SIL následuje řešení dle jednotlivých kategorií. Při kolposkopicky nedostatečném nálezu lze zopakovat onkologickou cytologii, preferována je HR HPV testace. Návrat do standardního screeningu je možný u žen s negativní HR HPV testací s jednou normální OC, u žen bez testace se doporučuje návrat do screeningu normální OC potvrzenou dvakrát za sebou.

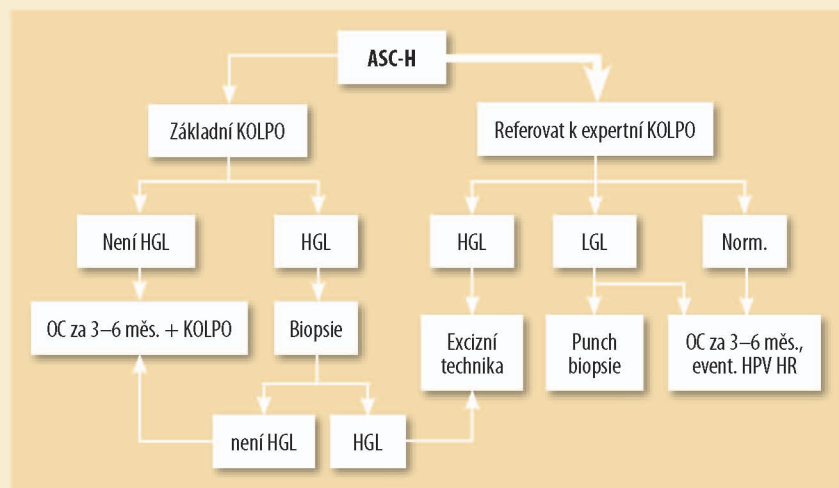
AGC-NOS, AGC-NEO

Zásadní změny byly v nové klasifikaci provedeny rovněž v kategorii žlázo- vých buněk. Z identických důvodů jako kategorie ASCUS byla rozdělena předchozí kategorie AGUS pro žlázo- vé léze. Identicky s předchozími kategoriemi je prevalence adenoprekanceróz v kategorii AGC-NOS velmi nízká, naopak kategorie AGC-NEO je vysoce riziková a vyžaduje pečlivé zhodnocení nálezu. Kolposkopické vyšetření AGC lézí by mělo vyloučit SIL. Naprostá většina adenoprekanceróz je ale omezeně přístupna kolposkopii, tyto léze jsou lokalizovány převážně endocervikálně. Obecně jsou nálezy AGC považovány za nebezpečnější pro jejich omezenou hodnotitelnost základním kolposkopickým vyšetřením a sníženou citlivostí screeningové onkologické cytologie pro adenomatózní léze.

AGC-NOS u žen mladších než 30 let nebo u žen starších, ale plánujících graviditu (obr. 7), může být tento nález způsoben zánětlivými změnami. Po jejich eventuálním přechodu by mělo být kontrolní vyšetření provedeno za tři měsíce. Přednost má základní kolposkopie s opakováním onkologické cytologie. Při opakování AGC-NOS se do-

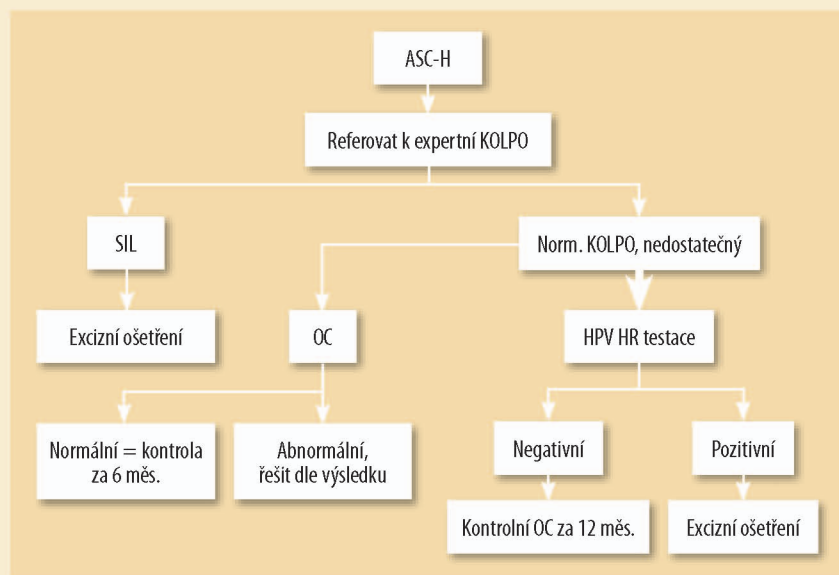


OBRÁZEK 5

ASC-H, ženy do 30 let + starší plánující těhotenství

Pozn.: kontrolní vyšetření do tří měsíců od diagnózy ASC-H

OBRÁZEK 6

ASC-H, ženy nad 30 let + mladší neplánující těhotenství

Pozn.: Návrat do standardního screeningu u HPV HR negativních žen – 1× normální OC bez provedení HPV-HR, 2× normální OC a KOLPO.

poručuje provést HR HPV testaci; při HPV pozitivě doplnit expertní kolposkopické vyšetření. Pokud byla v kterémkoli stupni zjištěna HG léze, doporučuje se řešit. Při HPV negativě a dvou normálních onkologických cytologiích lze pacientku zařadit do standardního screeningu.

Nálezy AGC-NOS u žen nad 30 let a u žen mladších neplánujících graviditu (obr. 8) se oproti předchozímu schématu dává přednost kontrolním vyšetřením s připojením HR HPV testace. Při pozitivě HPV jsou srovnatelné varianty kroku přes expertní kolposkopickou analýzu, nebo přímo indikace

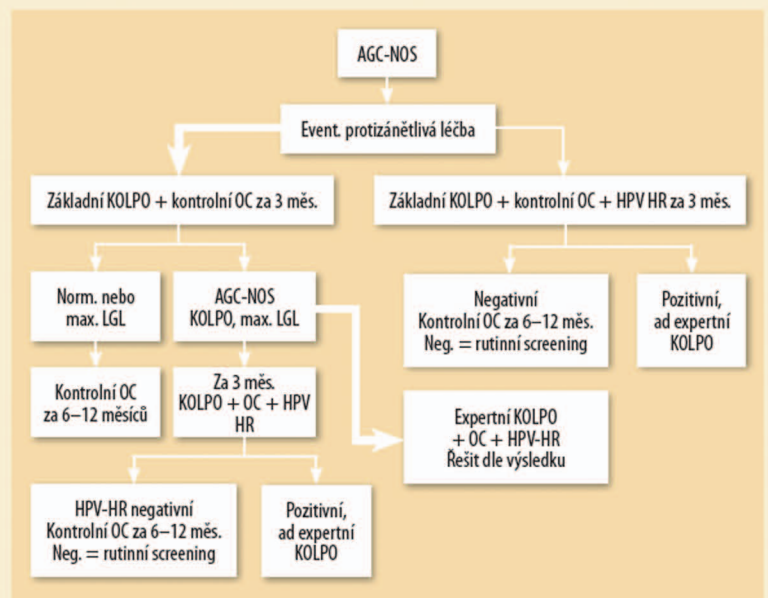
excizního ošetření. Při indikaci excizní techniky je nutno mít na paměti fakt, že se jedná velmi často o léze endocervikální, a dle toho zvolit vhodnou techniku. Panel expertů doporučuje připojit k excizní technice buď kyretáž zbytku děložního hrdla, nebo event. jeho cytobrush. Negativní výsledek nemá prognostický význam, výsledek pozitivní znamená vysoké riziko pro perzistenci/recidivu léze. U žen nad 40 let je nutno pomýšlet na endometrální patologii, která může být původcem abnormálního cytologického nálezu, a proto se u těchto žen doporučuje připojit k excizní metodě biopsii endometria. K návratu k rutinnímu screeningu dochází při nepoužití HR HPV testace po potvrzeném třikrát po sobě; při HR HPV negativě se doporučuje návrat po dvou normálních vyšetřeních onkologické cytologie. Při nálezu SIL v této kategorii se dále postupuje dle jednotlivých algoritmů pro SIL.

Léze AGC-NEO u žen mladších než 30 let nebo u žen starších, ale plánujících graviditu (obr. 9), vyžadují vždy expertní kolposkopické vyšetření. Při nálezu invaze se musí stav řešit dle doporučení Onkogynekologické sekce ČGPS pro léčbu časných stadií invazivních karcinomů děložního hrdla. Nález HGL je nutno řešit dle managementu pro HG SIL, v těchto případech (viz rozvaha pro AGC-NOS u žen nad 30 let) je nutno vždy připojit kyretáž zbytku děložního hrdla nebo jeho cytobrush. Je-li HGL vyloučena, měla by být kontrolní onkologická cytologie a HR HPV testace provedena do tří měsíců. Dále je nutno postup výrazně individualizovat – viz schéma. Při HPV negativě se doporučuje návrat do rutinního screeningu po třech normálních nálezech z onkologické cytologie.

Při nálezu AGC-NEO u žen nad 30 let a u mladších žen neplánujících graviditu (obr. 10) se téměř ve všech případech doporučuje provést excizní ošetření s revizí zbytku děložního hrdla pro extrémně vysoké riziko adenoprekancerózy nebo neoplazie (viz výše). Pouze v případě normální cytologie a negativní HR HPV testace lze uvažovat o konzervativním postupu a obser-



OBRÁZEK 7

AGC-NOS, ženy do 30 let + starší plánující těhotenství

Pozn.: při nálezu HGL řešit, při HPV neg. a 2× norm. OC ad rutinní screening.

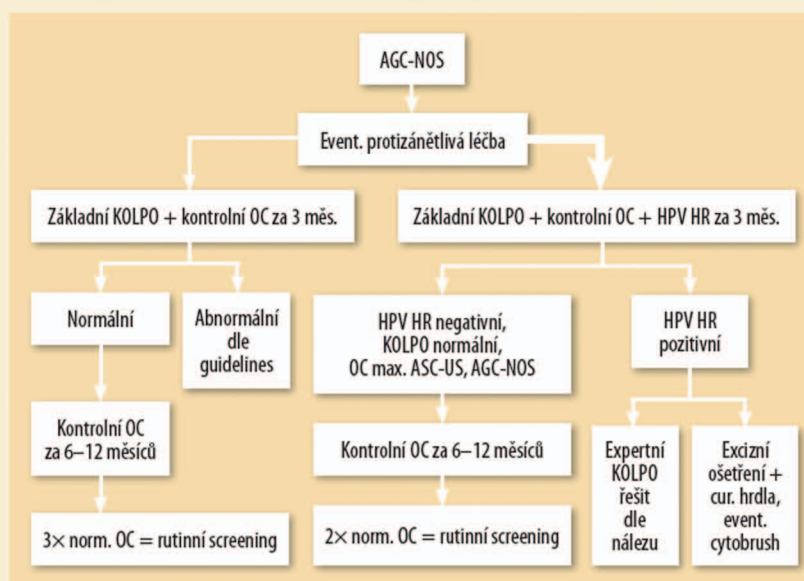
vaci každé tři měsíce. Stejně jako u jiných žlázových abnormálních nálezů je u žen nad 40 let nutno připojit kyretáž děložního těla nebo hysteroskopické vyšetření. Stejně tak postupujeme i u žen mladších, pokud byla specifikována endometrální AGC-NEO. Při ná-

lezu invaze je nutno stav řešit dle doporučení Onkogynekologické sekce ČGPS pro léčbu časných stadií invazivních karcinomů děložního hrdla.

Cytologická kategorie LSIL v klasifikaci Bethesda 2001 nedoznala změn. Doporučení odborníků je vzhledem

k aktuálním znalostem a studiím o patogenezi HPV a LSIL pro mladší věkovou kategorii velmi konzervativní. Spontánní regrese jsou u mladých dívek ve fertilním věku velmi časté a většinu HPV infekcí ženy do 30 let dokáží spontánně zlikvidovat na základě vlast-

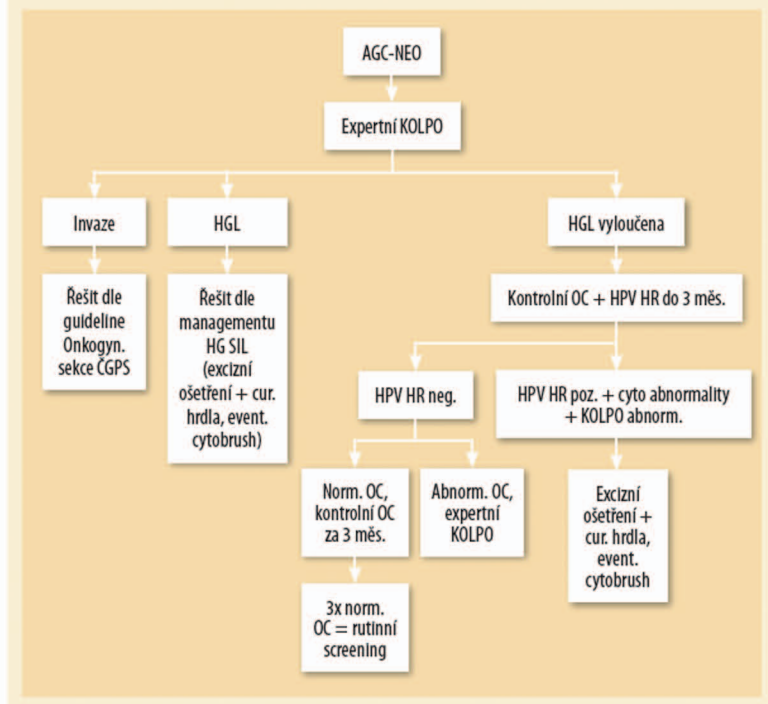
OBRÁZEK 8

AGC-NOS, ženy nad 30 let + mladší neplánující těhotenství

Pozn.: u žen nad 40 let k excizní metodě připojit biopsii endometria.



OBRÁZEK 9

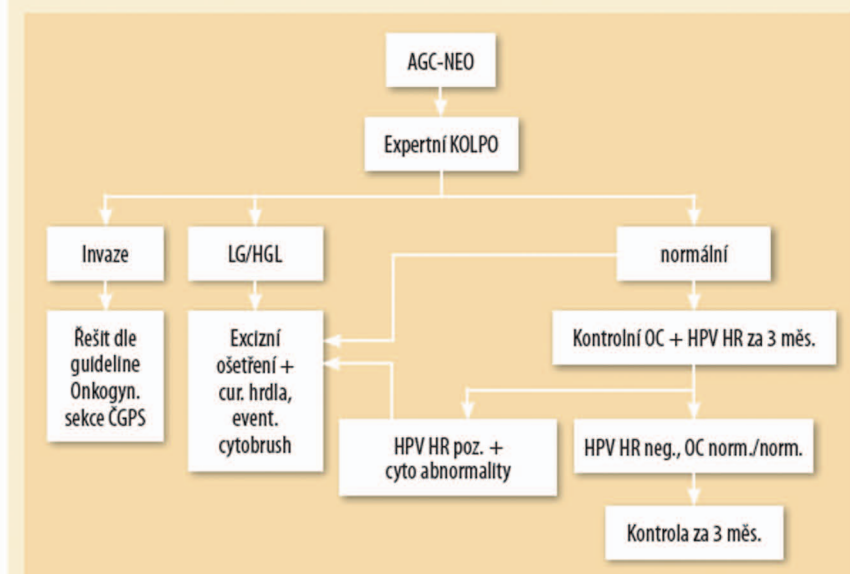
AGC-NEO, ženy do 30 let + starší plánující těhotenství

ních imunitních mechanismů. Cytologie LSIL by měla histologicky odpovídat LGL kolposkopii, v histologii LG-SIL, mírné dysplazii nebo CIN I.

V kategorii LSIL u žen mladších než 30 let nebo u žen starších, ale plánujících graviditu (obr. 11), bylo doporučeno základní kolposkopické vyšetření.

Pokud je nález kolposkopického vyšetření normální, doporučuje se provedení onkologické cytologie za 3–6 měsíců. Při shodě kolposkopického a cyto-

OBRÁZEK 10

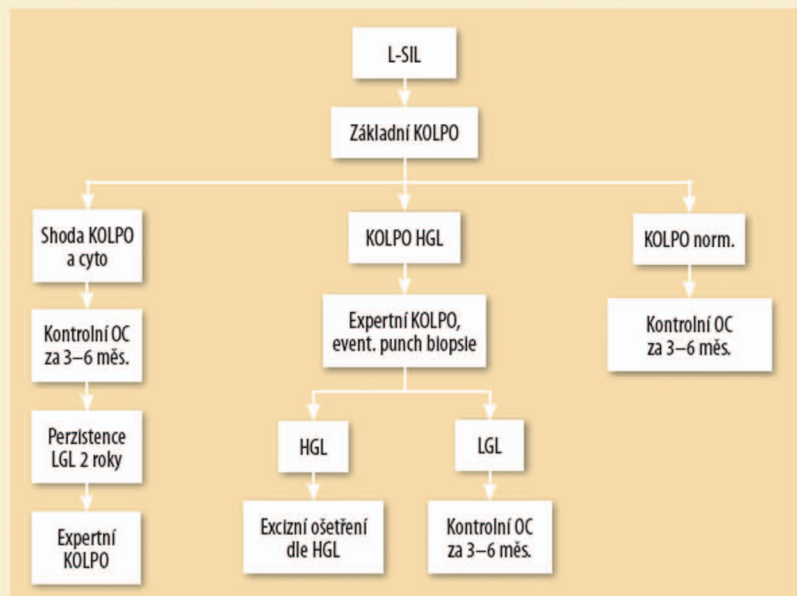
AGC-NEO, ženy nad 30 let + mladší neplánující těhotenství

Pozn.: u žen starších než 40 let připojit curettage děložního těla.

U žen se specifickými endometrální AGC-NEO připojit biopsii endometria.



OBRAZEK 11

L-SIL, ženy do 30 let + starší plánující těhotenství

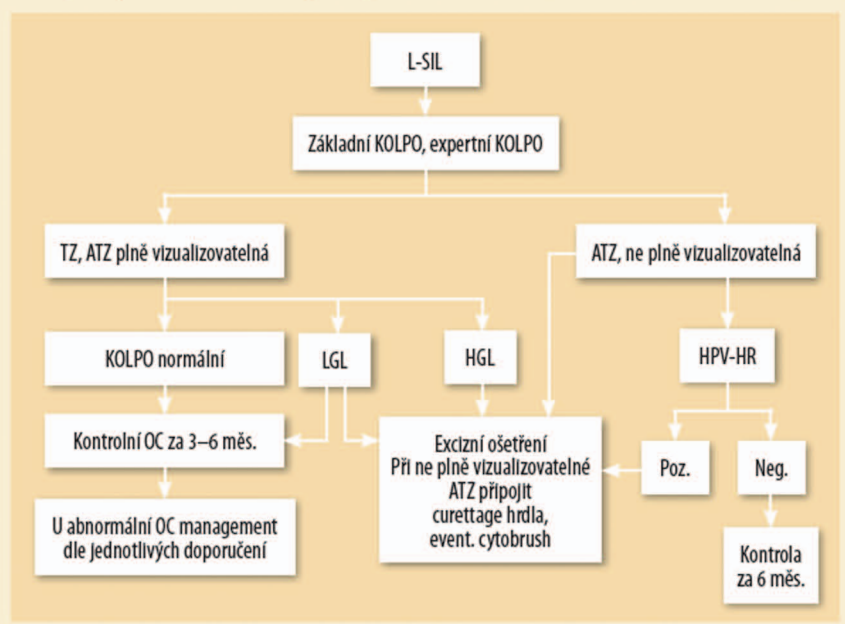
Pozn.: do rutinního screeningu vrátit po dvakrát se opakující normální cytologii.

logického vyšetření následuje kontrolní kolposkopické a cytologické vyšetření za 3–6 měsíců. Pokud nález perzistuje déle než dva roky, měla by být žena odeslána k expertnímu vyšetření. Léze, které jsou plošně rozsáhlé a postihují

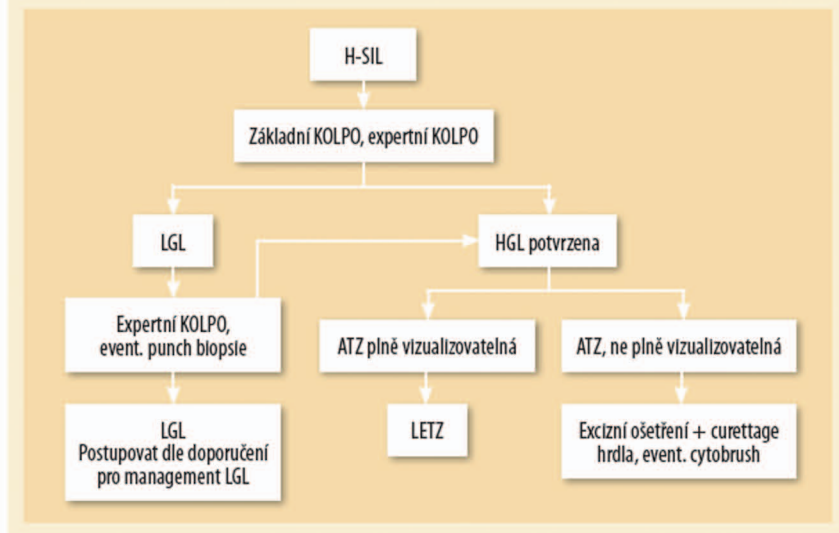
více než dva kvadranty, regredují méně často. Faktorem přispívajícím k regresi těchto lézí může být provedení několika punch biopsií k verifikaci nálezů. Pokud byla při základním kolposkopickém vyšetření nalezena HGL, doporu-

čuje se expertní kolposkopie s event. punch biopsií. Při potvrzení HG-SIL by mělo následovat excizní ošetření, v jiných případech se postupuje dle jednotlivých doporučení. Návrat do rutinního screeningu je možný po dvou nor-

OBRAZEK 12

L-SIL, ženy nad 30 let + neplánující těhotenství

OBRÁZEK 13
H-SIL



málních výsledcích onkologické cytologie.

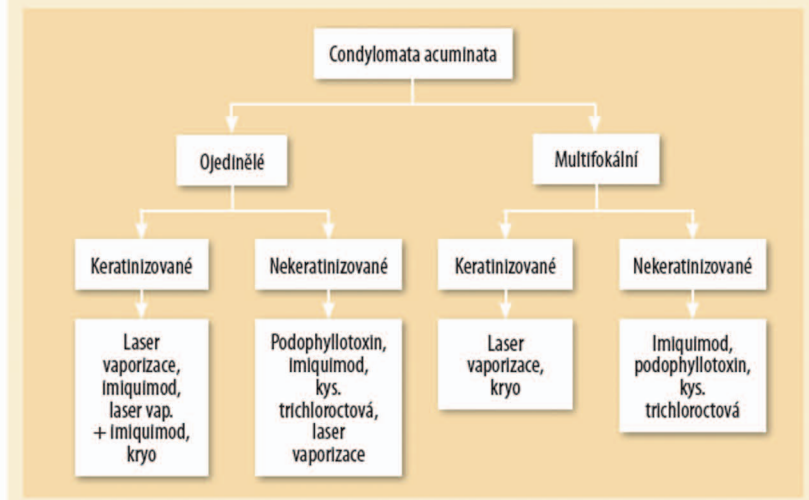
Kategorie LSIL u žen nad 30 let a u mladších neplánujících graviditu (obr. 12) má odlišný management. Spontánní regrese u žen starších než 30 let je méně pravděpodobná. Doporučení ke kolposkopii nemá preferenci expertního nebo základního kolposkopického vyšetření. Pokud je transformační zóna plně vizualizovatelná a nález je normální, doporučuje se provést kontrolní kolposkopické a cytologické vyšetření za 3–6 měsíců. Při nálezu SIL

(LGL, HGL) a ATZ plně vizualizovatelné se doporučuje excizní ošetření k odstranění exocervixu. Není-li ATZ plně vizualizovatelná, ale jsou přítomny známky SIL, doporučuje se excizní technika s připojením buď kyretáže zbytku děložního hrdla, nebo jeho cytobrush. Pokud ATZ není plně vizualizovatelná, lze využít alternativu s HR HPV testací. Při pozitivitě HR HPV se doporučuje excize (viz výše), při negativitě kontrolní vyšetření za šest měsíců.

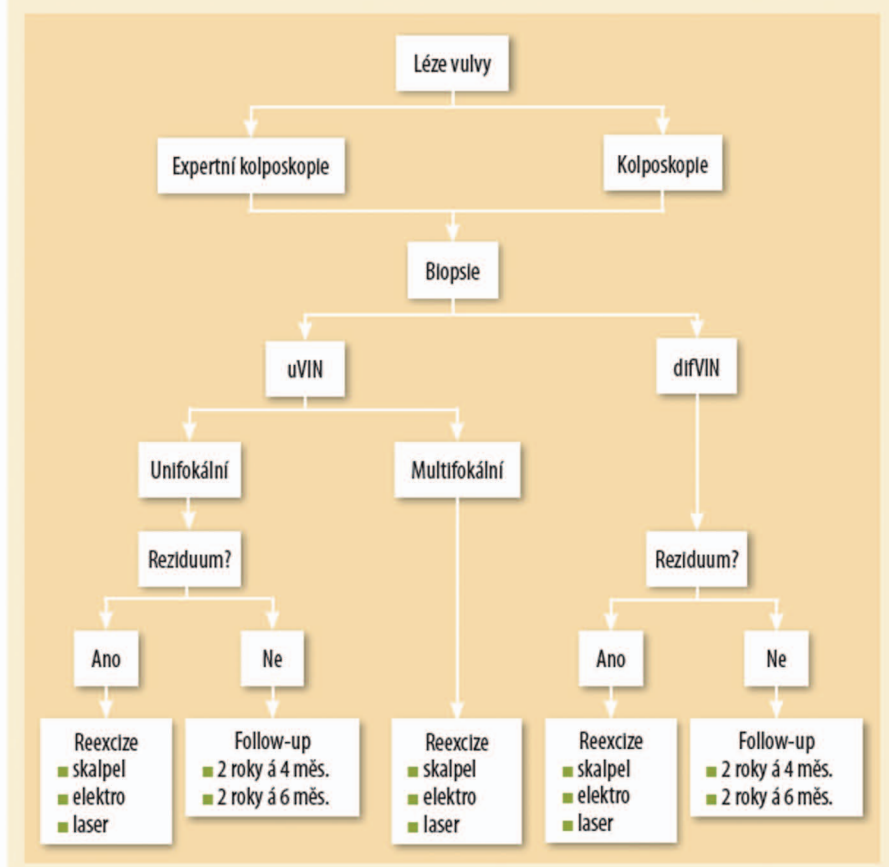
Nález HSIL (obr. 13) vyžaduje kolposkopické vyšetření, není preference

expertního nebo základního kolposkopického vyšetření. Není-li shoda s onkologickou cytologií a je diagnostikována LGL, doporučuje se pacientku odeslat k expertnímu vyšetření s event. punch biopsií. Při potvrzení LG-SIL se postupuje dle algoritmu pro LSIL (viz obr. 11 a 12). Pokud je shoda mezi kolposkopickým a cytologickým vyšetřením, volíme excizní metodu dle typu ATZ. Není-li ATZ plně vizualizovatelná, doporučuje se excizní technika s připojením buď kyretáže zbytku děložního hrdla, nebo jeho cytobrush.

OBRÁZEK 14
Condylomata acuminata



OBRÁZEK 15
Léze vulvy



SEZNAM ZKRATEK

AGC-NEO	atypické žlázné buňky nevylučující neoplazii (atypical glandular cells favour neoplastic)
AGC-NOS	atypické žlázné buňky blíže nespecifikované (atypical glandular cells not otherwise specified)
ASC-H	atypické dlaždicové buňky neumožňující vyloučit HG lézi (atypical squamous cells that cannot exclude HG-SIL)
ASC-US	atypické dlaždicové buňky nejasného významu (atypical squamous cells of undetermined significance)
ATZ	atypická transformační zóna (atypical transformation zone)
Expertní KOLPO	expertní kolposkopie prováděná nositeli funkční licence
HGL	léze vysokého stupně závažnosti (high grade lesion)
HG-SIL/HSIL	intraepiteliální změny dlaždicových buněk vysokého stupně závažnosti (high grade squamous intraepithelial lesions)
HR HPV	vysoce rizikový lidský papillomavirus (high risk human papillomavirus)
KOLPO	základní kolposkopie
LETZ	excize transformační zóny klíčkou (loop excision of transformation zone)
LGL	léze nízkého stupně závažnosti (low grade lesion)
LG-SIL/LSIL	intraepiteliální změny dlaždicových buněk nízkého stupně závažnosti (low grade squamous intraepithelial lesions)
OC	onkologická cytologie
SIL	skvamózní intraepiteliální léze (squamous intraepithelial lesion)
TZ	transformační zóna (transformation zone)
VIN (u, dif)	vulvární intraepiteliální neoplazie (vulvar intraepithelial neoplasia)

