

EDICE AMBULANTNÍ GYNEKOLOGIE / SV. 3

**MUDr. Jiří Ondruš, M.I.A.C.,
MUDr. Vladimír Dvořák,
Doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.,
RNDr. Ondřej Májek**

SCREENING KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA

2 DEFINICE SCREENINGU A JEHO TEORETICKÉ PŘEDPOKLADY

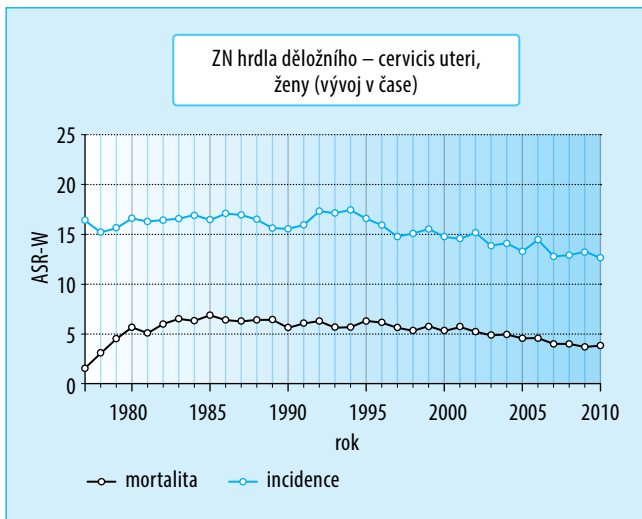
Lékařská praxe prověřená důkazy (evidence based) vychází z klinických informací, včetně anamnézy a fyzikálního vyšetření (základů medicíny), jež spolu s laboratorními zobrazovacími metodami výrazně zmenší velké množství *možných* diagnóz na podskupinu diagnóz *pravděpodobných*.

Je nutno mít na zřeteli, že „normální“ znamená být v určitém referenčním intervalu (standardní odchylky plus i minus se týkají 5 % populace). Rozsáhlé sestavy testů u jedné osoby přinášejí nárůst náhodných nálezů abnormality, což si vynutí další vyšetřování včetně chirurgických výkonů, zvýšení morbidity a dokonce i mortality a zejména podstatný nárůst nákladů.

Prevalence vážné choroby, jakou je karcinom, je u těchto náhodných nálezů relativně nízká. Nálezy náhodných abnormalit mohou zmarnit diagnostickou „přesnost“, neboť vyžadují další testy k posouzení konfliktních výsledků. Zdá se, že existuje přímá úměra mezi užitím screeningových testů a nálezy lézí, které si žádají další vyšetřování. Lépe formulovaná otázka implikuje lépe strukturovanou odpověď.

Screening je definován jako předem plánovaná a rozsáhlá činnost k vyhledávání ohrožených nebo nemocných osob. Zpravidla se jedná o vyhledávání osob v časně nebo subklinické fázi nemoci v populaci zdánlivě zdravých lidí, a to pomocí vhodně voleného a jednoduchého screeningového testu (klinický či laboratorní test nebo jiná procedura) k identifikaci ohrožených nebo nemocných osob.

Pozitivní screeningový test je pak obvykle doplněn specifickým diagnostickým testem a následným léčením nebo



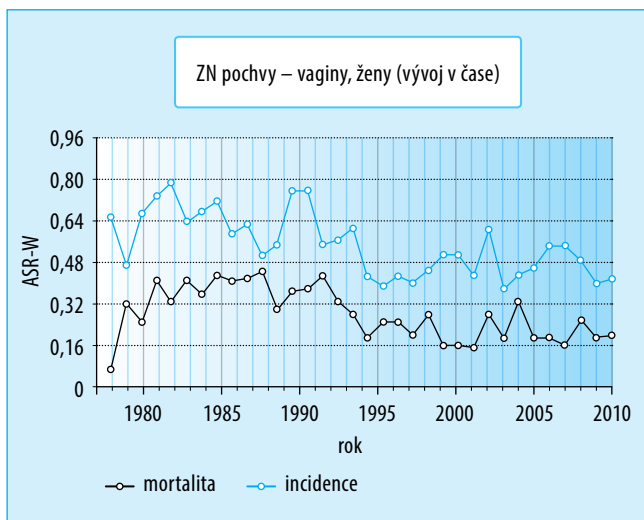
Obř. 2.1 Epidemiologické ukazatele zhoubných nádorů děložního cervixu (C53) – ČR; ZN – zhoubný nádor, ASR-W – incidence přepočtená na světový standard. Zdroj: *Národní onkologický registr ČR, Národní referenční centrum*

dispenzarizací (pravidelným lékařským dohledem nad pacientem s určitým onemocněním nebo pacientem, který má zvýšené riziko určitého onemocnění).

Takzvaným *zlatým standardem* je průkaz změn tkáně – histologická diagnóza.

Pozn.: pro účely našeho sdělení je nutno mít na zřeteli, že ve výjimečných případech smíšených karcinomů může být přesnější výpověď cytologie než histologie, že existuje dvojí falešná pozitivita cyto- i histologická a že histopatologii nelze vnímat v dichotomii „bílé a černé“, ale spíše jako odstíny šedi, že je nutno vážit virulenci choroby a možné důsledky v podobě nadměrné léčby (krajní by byla radikální operace pro benigní onemocnění a opominutí či odklad léčby při maligním onemocnění).

S uvedenými výhradami však platí, že specifickou diagnostikou značně omezíme počet osob s nesprávnou poziti-

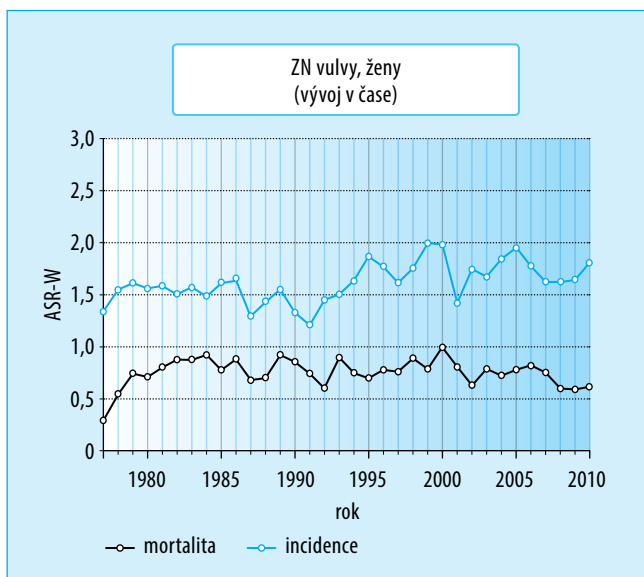


Obr. 2.2 Epidemiologické ukazatele zhoubných nádorů pochvy (C52) – ČR; ZN – zhoubný nádor, ASR-W – incidence přepočtená na světový standard. Zdroj: Národní onkologický registr ČR, Národní referenční centrum

vitou screeningového testu. Zbudou jen osoby, jež jsou buď nemocné nebo ohrožené.

Jde tedy o metodu postupného prověřování (to screen = prověřovat) testovaných osob.

Za jednoduché screeningové testy se považují různé dotazníky, rentgenová vyšetření, krevní zkoušky, elektrokardiografické vyšetření, antropometrická vyšetření atd. Někdy se ve screeningu používá i kombinace několika testů a celková kombinace dílčích výsledků se hodnotí jako pozitivní či negativní podle předem stanoveného kritéria. Mnohočetný screening používá celé baterie testů. Výsledkem screeningu je podíl nově odhalených nemocí, které lze úspěšně léčit. Pozitivním přínosem screeningu je i to, že upozorní na osoby, které sice vědí, že jsou nemocné, ale z různých důvodů se neléčí. Dříve, než lékař rozhodne o další diagnostice a návrhu léčby, musí vzít v úvahu apriorní pravděpodobnost

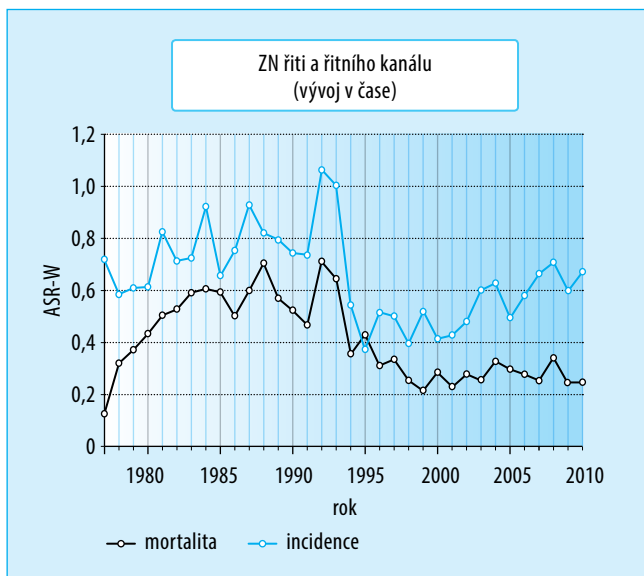


Obr. 2.3 Epidemiologické ukazatele zhoubných nádorů vulvy (C51) – ČR; ZN – zhoubný nádor, ASR-W – incidence přepočtená na světový standard. Zdroj: Národní onkologický registr ČR, Národní referenční centrum

výskytu onemocnění, tj. *prediktivní hodnotu* screeningového či diagnostického testu.

Prevalence nemoci (součet všech nemocných k určitému datu) kolísá s jinými charakteristikami (v případě karcinomu cervixu narůstá s věkem a s dalšími rizikovými faktory), které lze zjistit anamnézou a fyzikálním vyšetřením.

Ještě před odběrem bioptického vzorku mají být k dispozici klinické informace. Úsudek či pochybnosti v informacích klinika jsou vždy a významně ku prospěchu pacienta, jejich přínos je srovnatelný se splněním požadavku správného zacílení odběru. Lékař má možnost určit apriorní podezření, pravděpodobnost nemoci před aplikací diagnostických postupů.



Obr. 2.4 Epidemiologické ukazatele zhoubných nádorů řiti a řitního kanálu (C21) – ČR; ZN – zhoubný nádor, ASR-W – incidence přepočtená na světový standard. Zdroj: Národní onkologický registr ČR, Národní referenční centrum

2.1 SENZITIVITA A SPECIFICITA SCREENINGOVÉHO TESTU PŘI ODHADU PREVALENCE

Screeningový test má být senzitivní i specifický. *Senzitivita* vypovídá o přítomnosti nemoci, je diagnostickým výtěžkem testu, vyjadřuje schopnost detekce. Všichni nemocní, resp. ohrožení mají mít pozitivní výsledek screeningového testu. Detekce je však spojena s přítěží *falešných pozitivit* (pokud by test např. detegoval přítomnost všech buněčných jader v roztěru buněk, byla by senzitivita téměř dokonalá, ale test by postrádal jakoukoli specificitu).

Specificita vypovídá o nepřítomnosti nemoci, vyjadřuje schopnost ji vyloučit a schopnost diagnostikovat určitý typ nemoci, nezaměnit osobu nemocnou s osobou zdravou. Všichni jedinci bez zjištěné nemoci resp. ohrožení mají mít test negativní.

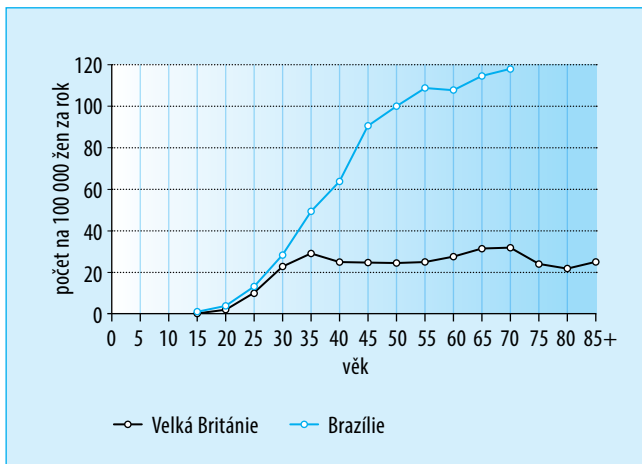
Pozitivní prediktivní hodnota testu odpovídá pravděpodobnosti, že pozitivní výsledek testu je pravou pozitivitou, vyjadřuje spolehlivost předpovědi nemoci či ohrožení. Logickým protikladem předchozího je negativní prediktivní hodnota testu. Pozitivní prediktivní hodnotu testu lze vyjádřit pomocí proměnných jako:

$$\text{Prediktivní hodnota} = \frac{\text{prevalence} \times \text{senzitivita}}{\text{prevalence} \times \text{senzitivita} + (1 - \text{prevalence}) \times (1 - \text{specifita})}$$

Prediktivní hodnota pozitivního testu je malá, je-li nízká prevalence nemoci v populaci. Užitečnou metodou ke srovnání testů je ROC křivka (receiver operating characteristic curve) ke správnému stanovení hranice mezi diagnostickým a screeningovým testem, která vyjadřuje rizika nesprávně pozitivních a nesprávně negativních testů. Obě výchyly nemají obvykle stejnou váhu pro účelné rozhodování.

Jedním z dalších aspektů statistických problémů prevalence choroby, který v moderní medicíně početně narůstá, je skutečnost, že *čím více se provede testů a vyšetření, tím více narůstá i počet nálezů náhodných abnormalit*. Správné souhrnné hodnocení vědeckých důkazů o screeningu (jeho účinnosti, bezpečnosti apod.) umožňuje systematický přehled a metaanalýza: kombinace informací z několika studií, technicky a časově však velmi náročná.

Zatížení české populace zhoubnými novotvary sleduje Národní onkologický registr ČR (NOR), případně registry regionální, nemocniční a účelové. Zpracování na úrovni Mezinárodní agentury pro výzkum rakoviny (International Agency for Research on Cancer – IARC) se provádí v Lyonu ve Francii. Publikace národního registru NOR trvá asi 2 roky, světového registru několik let. „Cancer Incidence in Five Continents“ vychází vždy asi s pětiletým zpožděním,



Obr. 2.5 Věkově specifická incidence karcinomu děložního hrdla v Brazílii (nemá národní „screening“ karcinomu děložního hrdla) a Velké Británii (zavedený screeningový program). Zdroj: Ferlay J et al. GLOBOCAN 2002. IARC 2004

jde o souhrn 186 registrů v 57 zemích. Jen takové údaje jsou validní, a to až po oficiální publikaci.

Český NOR nabízí uživatelům poměrně recentní a aktuální přehledy epidemiologické situace na portálu www.svod.cz, kde je možné veškerá relevantní data NOR prohlížet i v interaktivně upravitelných grafech. Portál je bezplatný a pravidelně aktualizovaný. Registry nejsou zavedeny ve všech státech, obvykle jsou jen lokální. Budovaly je s předstihem dřívější ČSR i skandinávské země.

Takzvaná hrubá, nestandardizovaná data nelze použít k hodnocení výskytu nádorů, protože u většiny ZN je nejrizikovějším faktorem věk a v různých státech je různá věková struktura populace. Proto musí být všechny údaje *standardizovány* na světový nebo evropský věkový standard – a ve všech publikacích IARC nacházíme tzv. *věkové pyramidy*.

Incidence (počet nově zjištěných zhoubných nádorů děložního hrdla na 100 000 žen za rok) a *mortalita* (počet úmrtí

na zjištěný zhoubný nádor na 100 000 žen za rok) jsou jiné v rozvojových zemích a jiné ve vyspělých zemích (obr. 2.5).

Mezinárodní srovnání incidence a mortality však může komplikovat odlišné statistické rozdělení tzv. zavádějící proměnné ve srovnávaných populacích.

Rozbory alternativních vysvětlení jsou v moderní epidemiologii při interpretaci závěrů jakékoli studie zcela nezbytné.

2.2 PRAXE SCREENINGU KARCINOMU CERVIXU A SOUČASNÝ STAV

Na počátku patogeneze je infekce a pak perzistence viru lidských papilomatózních lézí typu HR v bazálních a následně proliferujících buňkách epitelu cervixu (pozn.: týká se však celé anogenitální oblasti a také jiných epiteliálních povrchů tělních) a nepříznivý vliv dalších rizikových faktorů, zejména sexuálního kontaktu, toxických vlivů a nedostatečnosti imunitní odezvy.

Veškerá pozitivní zjištění screeningových testů cervikovaginální anatomické oblasti a následné diagnostiky z nich indikované jsou poznáním důsledků různých vývojových stadií přetrvávající infekce lidským papilomavirem (HPV). Invazivnímu karcinomu předcházejí zjizvitelné nebo diagnostikovatelné prekuzory (cervikální intraepiteliální neoplazie – CIN), v intervalu 10 a více let.

Incidence onemocnění, tj. realizovaných karcinomů, a s ní spojená mortalita (a rovněž prekuzorů vyššího stupně, tj. lézí typu HG) svědčí pro míru expozice rizikovým faktorům a je ovlivnitelná screeningovou aktivitou. Základním úkolem screeningu je vyhledat a nalézt signál ohrožení příslušnými preventivními vyšetřeními a testy v bezpříznacné (nebo oligosymptomatické) populaci dospělých žen. Následná diagnostika a léčba reálně zjištěné a prokázané individuální ohrožení nebo onemocnění eradikuje. Incidence karcinomu děložního hrdla se vyjadřuje počtem nově diagnostikovaných onemocnění v průběhu kalendářního roku na každých 100 000 žen: v některých oblastech Latin-

ské Ameriky a v subsaharské Africe dosahuje hodnoty kolem 50 a naopak Finsko dosáhlo míry 4,5. Česká republika dlouhodobě vykazuje incidenci kolem 15–20, a řadí se tak k východním krajinám EU 27 (zdroj: GLOBOCAN 2008, hodnoty adjustovány podle světového věkového standardu ASR-W).

V populacích s nízkým nebo žádným efektem screeningu sleduje incidence této zhoubné nemoci svéráznou křivku s nárůstem od 35 let věku, vrcholem mezi 45 a 54 lety a pak poklesem. Onemocnění je vzácné u žen mladších 25 let.

Z obou hlavních variant epitelálních pokryvů naprosto převažuje karcinom dlaždicobuněčný.

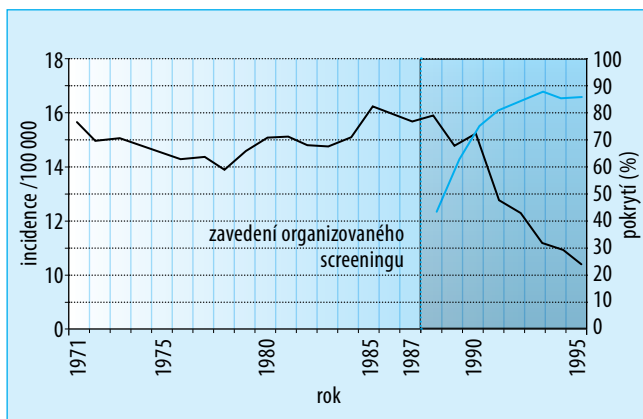
Po více než 60 let se používá cervikální cytologický stěr (Pap smear) jako neinvazivní screeningový test. Detekce může být realizována i základní aspekci cervixu (VIA resp. VILI) a základní kolposkopií.

Nové technologie (cytologie epitelíí sedimentujících nebo odstředěných z tekutého media, automatizovaná cytologická hodnocení) a zvláště adjuvantní nebo do primárního screeningu implementovaný test přítomnosti HPV DNA a také HPV m-RNA v cervikálních epitelíích a biomarkery v imunohistochemii nebo imunocytochemii jsou způsobilé a slibné metody, až doposud však nákladné.

Organizovaná forma screeningu v definované populaci žen je průkazně velmi účinnou cestou k podstatné redukci morbidity a mortality karcinomu děložního hrdla.

2.3 VÝVOJ SCREENINGOVÝCH PROGRAMŮ V POSLEDNÍCH DVACETI LETECH

Vývoj se ubíral dvěma směry: první se týkal tradiční cytologie a jejích inovací, druhý testů přítomnosti HPV DNA. Koncem osmdesátých let 20. století bylo všeobecně uznáváno, že *cytologická detekce* snižuje incidenci i mortalitu na *ca cervicis*. Nebylo však dostatečně známo, jaký přínos skýtají různé frekvence provedených vyšetření a jak zajistit vysokou kvalitu testu. Příkladem může být Velká Británie: miliony odběrů bez



Obr. 2.6 Věkově standardizovaná incidence invazivního karcinomu děložního hrdla a pokrytí screeningem v Anglii. Zdroj: Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer cervix in England: Evaluation based on routinely collected statistic. *BMJ*. 1999;318:904

zřetelných výsledků. Po zavedení pravidel organizace a monitorování (1985) se efekt dostavil rychle. Mortalita poklesla na 60 %, zvýšil se počet nálezů CIN u mladých žen (obr. 2.6).

Cytologie má však své meze: senzitivita metody není příliš vysoká a zdroje pro screening vysoké kvality jsou v rozvojových zemích nedostatečné. Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny IARC v dubnu 2004 došla k závěru, že kromě konvenční cytologie i nové tři technologie, tj. liquid-based cytology (LBC), robotická asistence hodnocení cytologie a testy HPV jsou způsobilé k redukcí morbidity a mortality na karcinom cervixu. Tomuto závěru se přiblížily i odborné směrnice pro metodiku screeningu v USA a v některých zemích EU. Byl dokonce navržen program primárního testu na HPV a následné diagnostiky počínající cytologií jen u žen s pozitivním testem. Zmíněné programy a studie jsou však finančně náročné a u nosné jen v zemích s enormně vysokými náklady spojenými s cenou práce lékařů.

3 CERVIKÁLNÍ CYTOLOGIE V PROGRAMU SCREENINGU

Exfoliativní cytologie (původně, před desetiletími otěr štětečkem z epitelálního povrchu) se používá k detekci bezpříznacných ohrožení nebo raných forem onemocnění již 70 let. Vychází z objevů Papanicolaou (1928) a nezávisle na něm Babesova (1927) z konce dvacátých let 20. století. Papanicolaou je pak uvedl ve spolupráci s gynekologem do klinické praxe (Papanicolaou a Traut, 1943), jíž se dostalo širokého uplatnění v letech padesátých. Ujal se populární název „Pap stěr“. Jde o výtečný příklad screeningového testu se značnou senzitivitou a vysokou specificitou, v němž i uměřené použití pojmu „atypické epitelie, blíže neurčeného významu“ může přispět k poznání skutečného stavu.

Odběr má setřít povrchové epitelie celé transformační zóny (špátli) a výstelky děložního hrdla (kartáčkem). Neprodlená fixace alkoholem a barvení metodou Pap jsou podmínkou standardních preparátů, hodnocených světelnou mikroskopií.

Přes významné úspěchy programů založených na cytologické detekci v redukci morbidity i mortality má jednotlivý cytologický stěr zřetelná omezení v obou sledovaných parametrech. Otázkou dnešní doby je, do jaké míry je cytologické hodnocení subjektivní. Lze tvrdit, že je subjektivní ze 100 %. DeMay (1995) ve své práci uvádí: „Naše interpretace jsou zcela jistě subjektivní. Kritéria, dle nichž se hodnotí, jsou pravděpodobně subjektivní a metakritéria (kontrola kvality) jsou možná subjektivní. Tvrzení, že nemáme subjektivně zkreslovat, jsou jako požadavek, že ryba se nemá namočit ve vodě. Cytolog při své práci plave v moři subjektivity. To je umění cytologie. Kritéria hodnocení jsou analogická

posuzování uměleckého díla (prvky kontury, proporcí a světla). *Umění cytologie* spočívá v zjemňování našich vizuálních diagnostických kritérií, stejně jako když profesionální ochutnávač vína zjemňuje svou chuť. Ve vědě naproti tomu nic není prokázáno, pokud výsledky nelze opakovat: opakovatelnost (reprodukovatelnost) je základem vědeckého důkazu. Je-li možno vypracovat diagnostická kritéria, jejichž aplikací by více pozorovatelů dospělo k témuž závěru ve značném procentu případů, nacházíme vědu cytopatologie. *Věda cytopatologie* sestává z budování jednoduchých, opakovatelných (reprodukovatelných) kritérií.“

Nyní platný systém pro vyjadřování nálezů cervikální cytologie Bethesda 2001 (The Bethesda system – TBS) vychází z klinických poznatků a současného poznání biologie cervikálního karcinomu; je interpretací, screeningovým testem, jenž může v některých případech být i lékařskou konzultací a součástí individuální diagnózy. Vychází vstříc komunikaci laboratoře s poskytovatelem zdravotní péče. V každém cytologickém preparátu je třeba posoudit buněčný koktejl 50 000 až 300 000 buněk, jejichž variabilita je dána rozdíly diferenciací a vyzrávání a případnými změnami reaktivními nebo transformací s neoplastickým potenciálem ve dvou epiteliálních buněčných populacích.

Screening v laboratoři cytologie není jen inventářem minuciózních morfologických změn. Je směřováním ke včasné detekci a léčbě prekursorů karcinomu děložního hrdla, nikoli diagnostice nádoru (povrch invazivního karcinomu je překryt krví a produkty nekrózy či rozpadu, objekt není k cytologickému hodnocení způsobilý).

Program screeningu proto vyžaduje:

- referenční laboratoř se standardním způsobem přípravy preparátů
- zpětnou vazbu s termínovanými a definovanými výstupy
- jednotný způsob vyjadřování nálezů
- vnitřní i vnější kontrolu kvality

4 KOLPOSKOPIE

Kolposkopie je metodou k posouzení viditelných změn tkání a jejich plošného rozsahu. Protože jde o test na rozhraní screeningu a diagnostiky, pro účely tohoto sdělení vyžaduje podrobnější komentář.

Objekt a použití optických zvyrazňovačů jsou stejné jako pro metody VIA a VILI, doporučované pro rozvojové země, avšak s vlastním zdrojem osvětlení a zvětšením pomocí specializovaného přístroje – kolposkopu. Jde o pohled na tkáň epitelu různé denzity a transparence *in vivo* s užitím optických zvyrazňovačů a průhled na kapilární výbavu stromatu bezprostředně pod epitelem. K tomu přistupují různé cílené manipulace a odběry. Pro nález případných změn epitelu platí, že růst atypií se odehrává v ostře ohraničených polích, v různé míře (nedochází k povrchovému kontinuálnímu šíření) s určitými topografickými zákonitostmi, zvláště v cervikovaginální oblasti.

Přístrojové vybavení kolposkopie

Binokulární kolposkop s měnlivou interpupilární distancí, ohniskovou vzdáleností 300 mm (již možno změnit na 400 mm), studený zdroj světla, alespoň 100 W s měnlivým osvětlením, modrý a zelený filtr, s možnými doplňky výukového okuláru, lépe videořetězce a foto nebo digitální obrazové dokumentace.

Videokolposkop nahrazuje původní optiku monitorem s vysokou rozlišovací schopností.

Nástroje používané při kolposkopii zahrnují vaginální spekula, retraktory, podávky, bioptické klíšťky, háčky, kyrety, proštepce, vatové smotky, tampony, odběrové kartáčky, nádoby s optickými zvyrazňovači (fyziologický roztok, 3–5%

roztok kyseliny octové, ředěný Lugolův roztok), hemostatika (Monselova pasta) a prostředky k lokální anestezii.

4.1 DIAGNOSTIKA

Indikace k rozšířené, nejlépe expertní kolposkopii vycházejí ze vstupní informace:

- suspektní invazivní karcinom
- cytologický nález HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion)
- cytologický nález perzistující ASC nebo LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion) po 6 měsících
- perzistence nevyhovujících cytologických stěrů
- suspektní žlázová léze
- nadměrný počet keratinizovaných buněk
- suspektní nález základní kolposkopie

Podmínky k minimalizaci ztrát viditelnosti, optimum k vyšetření:

- preovulace
- při atrofii sliznic až po přípravě estrogenu

Existuje rozdíl mezi prostou infekcí a neoplastickou lézí. *Kolposkopie má vlastní názvosloví, užívané nyní v zemích sdružených v Mezinárodní federaci pro kolposkopii a cervikální patologii (IFCPC nomenklatura Rio de Janeiro 2011) a vyjadřuje jím nálezy normální, abnormální (ve dvou stupních), podezření na invazivní karcinom a různé jevy další (polypy, kondylomy aj.) a požadavky k parametrům excidované tkáně. Podobné je i názvosloví pro léze vaginální.*

Protože morfologické kroky netvoří rozeznatelnou sérii, zavedl systém *cytologických nálezů Bethesda 2001* dichotomické třídění dlaždicových epiteliálních atypií v cytologii a jiné méně zřetelně vymezené názvy pro léze cylindrického epitelu. Tyto výrazy se prosadily téměř po celém světě pro dlaždicobuněčné léze. V *histopatologii* dosud v Evropě převládá stupňování CIN a postupně mizí dřívější rozlišování dysplazií a karcinomu in situ (CIS), ale ze spolupráce American College of Clinical Pathologists (ACCP) a American

Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) vzešlo v roce 2012 závazné doporučení, které ukládá morfolo- gické třídění lézí dlaždicového epitelu na LSIL a HSIL jako prioritu, až sekundárně doplněnou ve výrazech CIN. Třídícím znakem proti imitacím lézí (nezralá dlaždicobuněčná meta- plazie, atrofie) a pro heterogenní množinu CIN2 je nadále užití biomarkerů, zvláště p16 INK4a.

- *CIN (cervikální intraepiteliální neoplazie)*: změna *organi- zace epitelu a cytomorfologie buněk* (indukce polyploidie jader a inhibice diference cytoplasmy: na úrovni tkáně retardace postupu vyžívání ve vertikalitě vrstev: expan- ze parabazálních a suprabazálních elementů s koilocyty). Morfologicky definované léze CIN3 jsou pravé prekance- rózy ASC
- *AGC (atypické epitelie dlaždicové resp. žlázové)* v cytolo- gickém nálezu: až 39 % jsou ve skutečnosti HSIL
- *LSIL (low grade intraepithelial lesion)*: morfologicky po- znatelná neoplastická přeměna parabazální vrstvy. Řada těchto změn se chová jako přechodné infekce. Index malignity = 1: 2604 (0,04 %). Ale 10 % cytol. ASC-US a LSIL jsou vlastně HSIL. Větší plocha léze znamená vyšší relativní riziko. Progrese v HSIL je 10–20 %, dlouhodobě perzistuje 32 %, regreduje 57 %
- *HSIL (high grade intraepithelial lesion)*: pravý prekursor karcinomu, nyní hlavní objekt (tzv. endpoint) poznání v primárním screeningu a na něj navazující diagnostiky
Cílem kolposkopie je nalézt nejzávažnější okresek k biopsii, což je důležitější než predikce histologie.

Je dána svérázná „geometrie“ dlaždicobuněčných lézí: nejzávažnější okreseky jsou při jejich proximálním okraji, na rozhraní dlaždicového a žlázového epitelu. Srovnávají se okraje a barevné tóny (prvotní kongescence), cévní vzorce, vnitř- ní okraje, adheze epitelu ke stromatu, ústí žlázových krypt. Posuzují a vyjadřují se možnosti tracheloskopie. Diagnosti- ky obtížné jsou prekursorů adenokarcinomu. *Adenokarcinom in situ (AIS)* tvoří jen 2 % všech intraepiteliálních lézí, buď pro krátkost průběhu transformace nebo pro jejich podhod- nocení, neboť výstelka endocervixu je uspořádána v mnoha

laterálně odstupujících kryptách a léze mohou být nespojitě. Cytologie deteguje jen menší část prekursorů žlázového karcinomu. Podíl invazivních adenokarcinomů v celkovém počtu karcinomů postupně narůstá, nyní dosahuje téměř 18 %.

Diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit až 13 benigních i neoplastických fenoménů, které mohou imitovat karcinom žlázoových buněk. Realizovaný invazivní karcinom přináší cytologické detekci problémy: keratinizující léze dlouho existuje, aniž by se její povrch rozpadal, dojde-li k exulceraci, jsou neoplastické epiteliální buňky překryty nekrózou, zánětlivými fenomény a krví („tumorózní diatéza“). Kolposkopické podezření na neinvazivní nádor implikuje bioptický odběr, nikoli další cytologický stěr.

Kolposkopická varovná znamení možného invazivního karcinomu jsou:

- atypické cévy
- nižší intenzita a matné zbledání
- žlutavý odstín
- geografická konturace (exofytický nebo endofytický, tj. ulcerativní) tumor

Obecná kolposkopicky nebo i pouhým okem viditelná je tendence k tvorbě ulcerací, loupání okrajů, vulnerability tkáně.

Další varovná znamení invaze pro kolposkopujícího:

- cytologická detekce „nelze vyloučit invazi“, také atypická reparace
- suspektní nález z minibiopsie nebo kyretáž endocervixu (ECC)
- ASC v peri- a postmenopauze, postaktinická dysplazie
- imunosuprese (po transplantaci ledviny, HIV atd.)
- léze CIN výše než 5 mm v endocervixu
- postkoitální krvácení, erosio vera, plošně rozsáhlá CIN

Pokusy kvantifikovat kolposkopické obrazy jen intenzitou zbledání byly neúspěšné. Spolehlivost indexů vypočítaných z kumulace kolposkopických znaků a jim přisouzených

numerických hodnot (Anderson, Burghardt, Reid, Burke, Swedescoré aj.) se osvědčila zejména ve výuce a v praxi začátečníků pro predikci histologického substrátu. *Zásadní však je, aby kolposkopující dokázal:*

- rozlišit abnormální, resp. atypický epitel
- nalézt nejzávažnější okrsek a provést v něm biopsii
- vyloučit invazi a posoudit vyhovující či nevhovující kolposkopický obraz

Kolposkopické domněnky ze „stupně zblélání“ podle nálady vyšetřujícího (nebo obdobně z „prominence“ cévních atypii) jsou nespolehlivé. Takzvaným „zlatým standardem diagnostiky“ je histopatologie, pro léze cervixu zpravidla robustní, v limitovaných případech zpřesněná biomarkery, téměř rovnocennými s detekcí infekce HPV v molekulární biologii.

Kolposkopicky prominující okrsky však nemusí být místem nejzávažnější změny. Také se obvykle nadhodnocují velké plochy LSIL a přehlédnou malé okrsky HSIL. K chybám dochází i při větším počtu biopsií.

Moderní kolposkopie je více než mûstek mezi cytologií a histologií, skýtá informace o cervikální nebo vaginální lézi, které mají diagnostickou, léčebnou, prognostickou a vědeckou hodnotu. Umožňuje supervizi a kontrolu triage, tj. následných kroků po detekci buněčných atypií.

Metodu „see and treat“ (bezprostřední výkon léčby ihned po kolposkopii, bez histopatologické verifikace) smí užít jen expert kolposkopie na specializovaném pracovišti.

Program organizovaného screeningu karcinomu cervixu

Nemůžeme být účinní, nemá-li cytologická detekce pokračování v hodnocení léze a příslušných ošetřeních a/nebo dalším sledování.

Každá ordinace ambulantního specialisty oboru gynekologie v ČR má kolposkop jako součást povinného vybavení. Základní kolposkopie je součástí účtovaných výkonů, je podobná pojmům VIA a VILI Mezinárodní agentury pro výzkum

rakoviny IARC, ale s osvitem a zvětšením objektu, a je k ní u nás kompetentní kterýkoli lékař s licenci pro gynekologii nebo praktikant pod vedením a s garancí gynekologa.

4.2 BEZ KOLPOSKOPIE NENÍ MOŽNO PROVÉST LÉČEBNÝ VÝKON

Kvalitní kolposkopie snížila počet kdysi prováděných konizací děložního hrdla na pouhou pětinu. Kolposkopie v pojetí řady západních zemí je však vyšetřením, k němuž je pacientka předávána, specializací lékařských konzultantů, ale i paramedicínských vysokoškolských pracovníků. Kolposkopické vyšetření je spojeno jak s vysokou cenou, tak s nadměrnými dalšími diagnostickými výkony, především však úzkostí žen a jejich vůle k dalším a dalším ošetřením. Obecný přístup k intraepiteliálním lézím je výstižně podán pravidlem 4D z anglicky psaných učebnic:

- DETECT
- DELINEATE
- DIAGNOSE
- DESTROY

Při postupu lege artis má gynekolog vzít na vědomí informaci o detekci sporné nebo blíže signalizované léze, provést nebo zabezpečit kolposkopii rozšířenou či dožádat v tom směru *expertizu*, vést dokumentaci, informovat podrobně pacientku se záměrem zajistit její spolupráci a vést v patrnosti zpětnou vazbu informací, včetně kopií histologických nálezů s případnými dovětky a návrhy dalších postupů. Nesmí tu jít o vysvětlení vágní nebo pochybovačná, evokující úzkost ze zhoubného onemocnění.

Tím vším je i zahájen *dispenzární dohled*, který by měl být zdvojen, např. dalším dotazováním laboratoře, komunikací (písemnou i ústní) mezi pracovištěm kolposkopické expertizy a ošetřujícím gynekologem. Předpoklady úspěchu rozhodování, tzv. triage, mají svou logistiku.

REJSTŘÍK

A

adenokarcinom in situ 31
 AMPLICOR HPV 26
 APTIMA HPV 27
 ASR-W 19
 atypické epitelie 31

B

Bethesda 2001 22, 30
 biopsie 24, 33, 37

C

cervikální cytologický
 stěr 19
 cervikální
 intraepiteliální
 neoplazie 31
 COBAS 27
 cytologie,
 cervikovaginální 9, 21
 – automatizované hod-
 nocení 19, 25
 – epitelíí sedimentují-
 cích z tekutého media 19
 – exfoliativní 21
 – falešně pozitivní či
 negativní 24
 – omezení 20

D

datábáze screeningu
 karcinomu děložního
 hrdla 54
 dispenzarizace 34, 36

E

epidemiologické studie 39
 epidemiologie
 – nádorů cervixu 12
 – nádorů pochvy 13
 – nádorů řiti 15
 – nádorů vulvy 14
 eradikace prekance-
 rózních lézí 10

F

falešná negativita 48
 fotografie zvětšeného
 cervixu 37

H

high grade
 intraepithelial
 lesion 18, 31
 histologická diagnóza 12
 histologie 10, 37
 histopatologie 30, 33

HPV DNA HC II 26
HPV infekce *viz* lidský
papilomavirus (HPV)

I

incidence ca cervicis 8, 17
INNO-LiPA 26

K

kolposkopie 10, 29
– indikace 30
– přístrojové vybavení 29
– varovná znamení 32
konizace 38
kryokauterizace 10, 48
kyretáž endocervixu 32

L

laboratoř 23
– kontrola kvality 23
– počet vyšetření 23
– standardy práce 48
LBC metoda 24
lidský papilomavirus
(HPV) 18, 26 *viz*
též HPV infekce
liquid-based cytology 20
LLETZ (LEEP) 10, 38, 48
low grade
intraepithelial lesion 31
Lugolův roztok 30

M

Mezinárodní agentura
pro výzkum rakoviny
IARC 16

minibiopsie 35
Monselova pasta 30
morfologická výpověď 23
mortalita ca cervicis 8, 17
MULTIGENE 27
MULTISENS 27

N

Národní onkologický
registr 16
Národní referenční
centrum 52
názvosloví, standar-
dizace 55

O

optický zvýrazňovač 29
overtreatment 10

P

Pap stěr 19, 21,
43 *viz též* cytologie,
cervikovaginální
– omezení efektivity 42
POLARPROBE
(TruScan) 37
pravidlo 4D 34
prediktivní hodnota
screeningového testu 14
prevalence nemoci 11

R

reminder programmes 48
robotická asistence
hodnocení cytologie 20
ROC křivka 16

S

- screening ca cervicis 41
- definice 11
- efektivita 47
- neúspěchy a negativní dopady 41
- oportunistický 47
- teoretické předpoklady 11
- v České republice 49
- výběr metody 49
- screeningové testy 13
- falešná pozitivita 15
- pozitivní 11
- prediktivní hodnota 16
- senzitivita a specifita 15
- screeningový program, organizovaný 46, 48, 57
- databáze 54
- manuál 46

- poznatky z praxe v různých zemích 43
- v posledních dvaceti letech 19
- see and treat 33

T

- test
- HPV DNA 10, 19, 20, 26
- VIA 10, 19
- VILI 10, 19
- triage 33, 34
- tumorózní diatéza 32

V

- vakcinace 8
- věková pyramida 17
- videokolposkop 29

Z

- zvaní žen k vyšetření 54