

Prebioptické metody při screeningu karcinomu děložního hrdla

Prebioptic methods in the cervical cancer screening

Dvořák V.¹, Pilka R.², Lubušský M.², Langová K.³

¹Centrum ambulantní gynekologie a primární péče, Brno

²Gynekologicko-porodnická klinika FN a LF UP, Olomouc, přednosta prof. MUDr. R. Pilka, Ph.D.

³Ústav lékařské biofyziky LF UP, Olomouc

ABSTRACT

Objective: To evaluate the agreement between Pap smears, colposcopic findings and definitive excisional specimen in patients with abnormal Pap smears.

Design: Retrospective study.

Setting: Center of outpatient gynecology and primary care, Brno; Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital, Olomouc; Department of Medical Biophysics, Palacky University, Olomouc.

Subjects and methods of the study: This retrospective study assessed the correlation between colposcopy and histopathology of woman who had abnormal Pap smears. Colposcopic chart review included participants from 2008 to 2012 who attended colposcopic clinic, center of outpatient gynecology care, Brno.

Results: One thousand nine hundred and twenty five patients screened by cytology, submitted to colposcopy and subjected to cone biopsy were selected.

Cytopathological results were compared with colposcopic findings and results obtained on the basis of histological analyses of cone biopsy specimen. Agreement of cytology and histopathological diagnosis was in 1199 patients (62.3%). Agreement of colposcopic diagnosis and cervical pathology was matched in 1492 (93.5%). Agreement of colposcopy and cytology was found in 1022 pacientek (64.1%). False negatives of cytology in high grade lesions were in 36.4%.

Conclusion: Strength of agreement between colposcopic diagnosis and cervical pathology was found to be very good while for cytology high percentage of false negative results was seen. Expert colposcopists and high quality standard cytopathologic and bioptic laboratories are necessary for nationwide cervical screening programmes.

KEYWORDS

cervical cancer, colposcopy, oncological cytology, histology, CIN, cone biopsy

SOUHRN

Cíl: Vyhodnotit shodu mezi onkologickou cytologií, kolposkopickými nálezy a definitivní histopatologií tkání z konizace u pacientek s abnormní onkologickou cytologií.

Typ studie: Retrospektivní studie.

Název a sídlo pracoviště: Centrum ambulantní gynekologie a primární péče, Brno; Gynekologicko-porodnická klinika FN a LF UP, Olomouc; Ústav lékařské biofyziky, Univerzita Palackého, Olomouc.

Předmět a metoda studie: V této retrospektivní studii hodnotíme korelaci mezi kolposkopií a histopatologií u pacientek s abnormním cytologickým nálezem. Soubor zahrnuje pacientky, které byly vyšetřeny v Centru ambulantní gynekologie v Brně v období od roku 2008 do 2012.

Výsledky: Celkem 1925 pacientek s abnormním cytologickým nálezem podstoupilo v centru ambulantní péče v Brně kolposkopické vyšetření s následnou konizací. Výsledky onkologické cytologie byly srovnány s kolposkopickými nálezy a výsledky histologického vyšetření

tkání po konizaci hrdla děložního. Shoda mezi cytologií a histopatologickým vyšetřením byla u 1199 (62,3 %) pacientek. Shoda mezi kolposkopickou diagnózou a cervikální patologií byla u 1492 (93,5 %) pacientek. Shoda mezi kolposkopií a cytologií byla u 1022 (64,1 %) pacientek. Falešná negativita cytologických výsledků u high grade lézí byla až ve 36,4 %.

Závěr: Míra shody mezi kolposkopickou diagnózou a cervikální patologií byla velmi dobrá, zatímco cytologie vykazovala u high grade lézí vysoké procento falešně negativních výsledků. Pro úspěšný národní celoplošný screening karcinomu hrdla děložního je nezbytné zapojení expertních kolposkopistů a kvalitních akreditovaných cytopatologických a bioptických laboratoří.

KLÍČOVÁ SLOVA

karcinom děložního hrdla, kolposkopie, onkologická cytologie, CIN, konizace

ÚVOD

Karcinom děložního hrdla se v České republice řadí svou incidencí (20 případů na 100 000 žen) po karcinomu prsu a karcinomu děložního těla na přední místa v incidenci zhoubných nádorů u žen, přičemž pouze polovina případů je zachycena v primárně operabilním stadiu. Mortalita je stále vysoká, 7 případů na 100 000 žen [27]. Velké části těchto úmrtí by se dalo zabránit účastí žen v organizovaném screeningu, kdy jsme schopni karcinom děložního hrdla odhalit v časném stadiu onemocnění, nebo dokonce ještě před jeho vznikem (těžká dysplazie).

K hlavním screeningovým prebiopickým metodám určeným k detekci karcinomu děložního hrdla patří onkologická cytologie a kolposkopie. Široké využití onkologické cytologie, jakožto jednoduše proveditelného a levného screeningového testu vedlo k velkému poklesu jak incidence, tak mortality u invazivního karcinomu hrdla děložního v zemích s dobře organizovanými screeningovými programy [4, 13, 21]. Toto významné snížení mortality bylo usnadněno kolposkopií, opticky zvětšeným vyšetřením cervixu za pomoci kontrastních roztoků. Diagnostika poskytovaná kolposkopem kontrolovanými biopsiemi z cervixu umožňuje cílenou léčbu pacientek [11]. Následná případná léčba je ablační nebo excizní.

Kolposkopie je subjektivní metoda, jejímž cílem je identifikace nemoci, získání reprezentativního vzorku pro histologii a nastavení další léčby [11]. Kolposkopické obrazy jsou dány prostupností světla, okraji, obrysy, vaskulaturou a reakcí na barvení u potenciálně abnormního epitelu [9]. Tyto parametry jsou využívány pro odlišení normálního epitelu od abnormní skvamózní a glandulární neoplazie. Bylo vyvinuto několik kolposkopických kvalifikačních systémů včetně Reidova kolposkopického indexu a dnes nejpoužívanější klasifikace The international federation of cervical pathology and colposcopy (IFCPC) z roku 2011 [3, 17].

Paradigma provádění kolposkopického vyšetření na základě abnormního cytologického nálezu zůstává standardem pro evaluaci cervikální neoplazie. Nedávné rozsáhlé studie však do určité míry zpochybnily přesnost kolposkopie [1, 2, 7, 8]. Navíc, ačkoliv je kolposkopie selektivně využívána endocervikální kyretáž, její význam pro zlepšení senzitivity je kontroverzní [8, 12, 16, 20, 22].

Cílem této práce bylo vyhodnocení shody mezi onkogynekologickou cytologií, kolposkopicky zaměřenými biopsiemi a definitivní histopatologií, a to v podmínkách největšího soukromého centra onkologické prevence.

MATERIÁL A METODIKA

V retrospektivní kohortové studii bylo v centru ambulantní péče Brno za období od ledna 2008 do prosince 2012 sledováno celkem 1925 pacientek odeslaných do centra referujícími lékaři pro suspektní cytologické nálezy. Do souboru byly zařazeny jen pacientky referované do centra onkologické prevence na základě abnormního cytologického nálezu, u kterých byla následně provedena konizace. U všech pacientek byly vždy hodnoceny: onkologická cytologie, kolposkopie a histologické vyšetření konizátu.

Onkologická cytologie

Vyšetření byla provedena pouze v laboratořích s akreditací Ministerstva zdravotnictví České republiky (MZ ČR) podle jednotné metodiky dané Věstníkem MZ ČR, částka 07/2007.

Nátěry z děložního čípku byly po odběru fixované lihobenzinem po dobu minimálně pěti minut nebo komerčně dodávaným fixačním sprejem. Dále byly obarveny podle Papanicolaou (Polychrom Papanicolaou EA 50, Harrisův hematoxylin) podle standardizovaného laboratorního protokolu v barvicím automatu COT 20 Medite a montovány fólií Cover slipper film Tissue Tec Sakura SCA.

Nátěry se vyhodnocovaly podle systému Bethesda 2001 ve dvoustupňovém screeningu, s interní kontrolou 10 % negativních nálezů. Všechny suspektní nálezy byly vyhodnoceny patologem s atestací nebo gynekologem se specializovanou způsobilostí. Cytologické nálezy byly rozděleny do dvou kategorií. Do kategorie závažnosti 0 byly zařazeny nálezy ASC-US, LSIL a AGC-NOS, do kategorie závažnosti 1 pak nálezy ASC-H, HSIL a AGC-FN. Normální onkologická cytologie nebyla v souboru přítomna, protože všechny pacientky byly rc

rv ydí hkkv dvěm

Histologické vyšetření

Všechna vyšetření byla provedena v laboratoři Biolab Praha akreditované ČIA č. M8039 podle ČSN EN ISO 15189. Existuje několik různých způsobů histologického zpracování konizátu, používaných většinou v závislosti na způsobu chirurgického výkonu. V současné době neexistuje pro histologické zpracování obecně platné doporučení.

Konizáty byly do laboratoře zaslány fixované v 10% formolu a označené podle popisu klinika, obvykle na č. 12. Konizáty byly změřeny ve třech rozměrech a makroskopicky zhodnoceny, do popisu byly uvedeny viditelné změny. Dále byly přikrojeny ve 2–3mm lamelách kolmých na spojnici obou komísur, operační okraje byly obarveny tuší a horní pysk byl značen podle operační dokumentace. Jednotlivé lamely byly vloženy samostatně do kazet, unikátně číselně označených tak, aby bylo možné rekonstruovat rozsah změn. Lamely byly zpracovány standardní histologickou technikou formalinem fixovaných parafinových bloků, které byly krájeny na mikrotomu na 5μ silné řezy a barveny hematoxylinem eosinem. V případech výraznějších zánětlivých změn nebo nejistotě v hodnocení reaktivních změn resp. koilocytózy resp. mírné dysplazie bylo vyšetření doplněno o imunohistochemický průkaz p16 protilátkou Ventana CINtec p16 Histology a proliferčního markru Ki67 protilátkou Confirm TM anti-Ki-67 (30-9) Rabbit Monoclonal Primary Antibody, podle standardizovaných protokolů. Hodnocení provedl patolog s atestací. V případě maligního nálezu proběhlo druhé čtení na pracovišti. Dysplastické změny byly hodnoceny ve třístupňové škále jako mírná (cervical intraepithelial neoplasia 1, dále jen CIN 1), střední (CIN 2) a těžká (CIN 3) dysplazie. Pro hodnocení stupňů dysplazie, variant a gradingu dlaždicobuněčného karcinomu a glandulárních lézí byla použita WHO Classification of Tumours, Tumours of the Breast and Female Genital Organs, IARC Press Lyon 2003, str. 260–283). Při histologickém hodnocení konizátu byly do kategorie závažnosti 0 zařazeny nálezy bez CIN a CIN 1, do kategorie závažnosti 1 pak CIN 2, CIN 3, AIS a invazivní karcinom.

Data byla uspořádána do kontingenčních tabulek. Míra shody mezi posuzovanými metodami byla měřena pomocí koeficientu Cohenova kappu, u kterého je uvedena hodnota signifikance. Přesnosti klinických metod byly charakterizovány pomocí senzitivity, specifity, falešné pozitivivity, falešné negativity, pozitivní prediktivní hodnoty a negativní prediktivní hodnoty.

VÝSLEDKY

Celkem bylo vyšetřeno 1925 pacientek ve věku 15–76 let (průměr 35 let, medián 33 let).

Kategorie závažnosti 0 byla v nálezech onkologické cytologie zastoupena ve 46,7 % (n = 899), kategorie závažnosti 1 v 53,3 % (n = 1026).

Kategorie závažnosti 0 byla v kolposkopických nálezech zastoupena ve 12,8 % (n = 204), kategorie závažnosti 1 v 87,2 % (n = 1391). V 17,1 % (n = 330) šlo

		n	%
CYTOLOGIE 1925			
0		899	46,7 %
	normální	0	0,0 %
	ASC-US	548	28,5 %
	LSIL	217	11,3 %
	AGC-NOS	134	7,0 %
1		1026	53,3 %
	ASC-H	307	15,9 %
	HSIL	686	35,6 %
	AGC-FN	33	1,7 %
KOLPOSKOPIE 1595			
0		204	12,8 %
	Normální	0	0,0 %
	low grade	204	12,8 %
1		1391	87,2 %
	high grade	1381	86,6 %
	susp. invaze	10	0,6 %
HISTOLOGIE 1925			
0		224	11,6 %
	bez CIN	80	4,2 %
	CIN 1	144	7,5 %
1		1701	88,4 %
	CIN 2	611	31,7 %
	CIN 3	1062	55,2 %
	AIS	9	0,5 %
	invaz. CA	19	1,0 %

Tab. 1 Zastoupení jednotlivých výsledků onkologické cytologie, kolposkopie a definitivní histologie ve sledovaném souboru

Onkologická cytologie (n = 1925)

Kolposkopie (n = 1595) – vyřazena skupina pacientek s TZ3 (junkční zóna částečně nebo zcela nepřehledná)

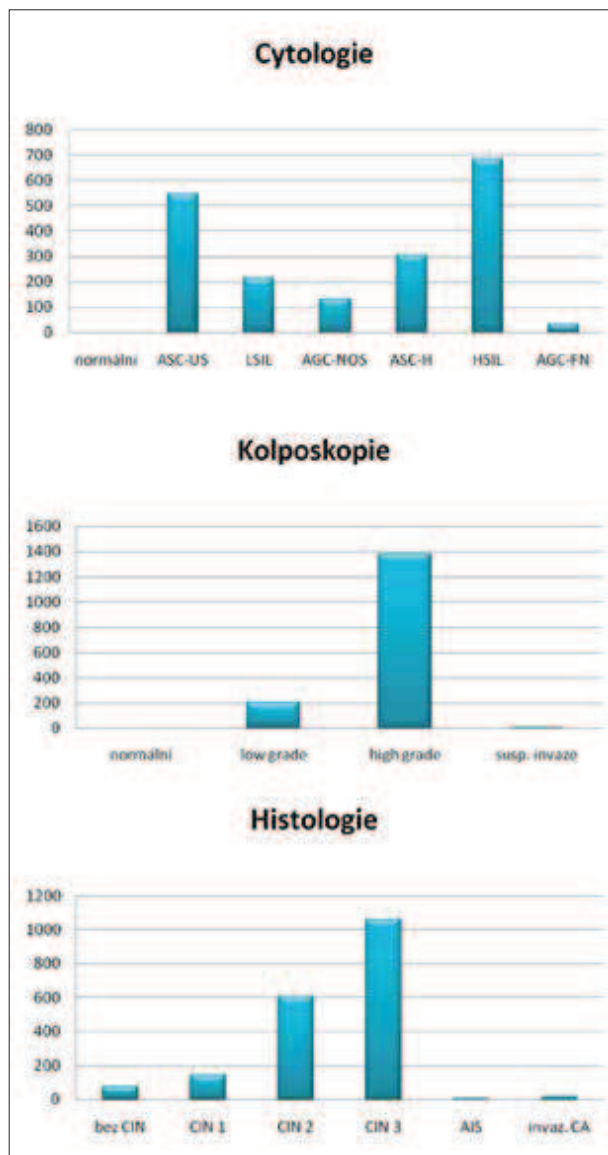
Definitivní histologie (n = 1925)

o transformační zónu TZ3, proto nebyl kolposkopický nálezn v těchto případech hodnocen.

Kategorie závažnosti 0 byla v histopatologických nálezech zastoupena v 11,6 % (n = 224), kategorie závažnosti 1 v 88,4 % (n = 1701).

Zastoupení jednotlivých výsledků onkologické cytologie, kolposkopie a definitivní histologie uvádí tabulka 1 a graf 1.

Korelaci výsledků onkologické cytologie s výsledky definitivní histologie zachycuje schéma 1. Senzitivita cytologie při predikci závažného histologického nálezu v konizátu byla 59 % (falešná negativita 41 %) a specifická 89 % (falešná pozitivita



Graf 1 Zastoupení jednotlivých výsledků onkologické cytologie, kolposkopie a definitivní histologie ve sledovaném souboru
Onkologická cytologie (n = 1925)
Kolposkopie (n = 1595) – vyřazena skupina pacientek s TZ3 (junkční zóna částečně nebo zcela nepřehledná)
Definitivní histologie (n = 1925)

			HISTOLOGIE		Celkem
			pozitivní	negativní	
CYTOLOGIE	pozitivní	Četnost	1001	25	1026
		Procenta	52,0 %	1,3 %	53,3 %
	negativní	Četnost	700	199	899
		Procenta	36,4 %	10,3 %	46,7 %
Total		Četnost	1701	224	1925
		Procenta	88,4 %	11,6 %	100,0 %

chi-kvadrát test $p < 0,001$
míra shody:
Cohenovo kappa **0,207** 95% CI: 0,176 0,238
(mírná shoda) $p < ,0001$
Shodují se v 62,3 % případů.

		%	95% CI	
Senzitivita	0,588	58,8	56,5	61,2
Specifická	0,888	88,8	84,7	93,0
Falešná pozitivita	0,112	11,2	7,0	15,3
Falešná negativita	0,412	41,2	38,8	43,5
Přesnost	0,623	62,3	60,2	64,5
Pozitivní prediktivní hodnota	0,976	97,6	96,6	98,5
Negativní prediktivní hodnota	0,221	22,1	19,4	24,8

Scéma 1 Korelace výsledků onkologické cytologie s výsledky definitivní histologie

Onkologická cytologie: skupina označená jako „negativní“ (ASC-US, LSIL, AGC-NOS) vs. skupina označená jako „pozitivní“ (ASC-H, HSIL, AGC-FN).

Histologie: skupina označená jako „negativní“ (bez CIN, CIN1) vs. skupina označená jako „pozitivní“ (CIN2, CIN3, AIS, invazivní karcinom).

			HISTOLOGIE		Celkem
			pozitivní	negativní	
KOLPOSKOPIE	pozitivní	Četnost	1391	0	1391
		Procenta	87,2 %	0,0 %	87,2 %
	negativní	Četnost	103	101	204
		Procenta	6,5 %	6,3 %	12,8 %
Total		Četnost	1494	101	1595
		Procenta	93,7 %	6,3 %	100,0 %

chi-kvadrát test $p < 0,0001$
míra shody:
Cohenovo kappa **0,631** 95% CI: 0,566 0,696
(dobrá shoda) $p < 0,0001$
Shodují se v 93,5 % případů.

		%	95% CI	
Senzitivita	0,931	93,1	91,8	94,4
Specifická	1,000	100,0	97,1	100,0
Falešná pozitivita	0,000	0,0	0,0	2,9
Falešná negativita	0,069	6,9	5,6	8,2
Přesnost	0,935	93,5	92,3	94,7
Pozitivní prediktivní hodnota	1,000	100,0	99,8	100,0
Negativní prediktivní hodnota	0,495	49,5	42,6	56,4

Scéma 2 Korelace výsledků kolposkopie s výsledky definitivní histologie ve sledovaném souboru (n = 1595), vyřazena skupina pacientek s TZ3 (junkční zóna částečně nebo zcela nepřehledná)

Kolposkopie: skupina označená jako „negativní“ (normální, low grade) vs. skupina označená jako „pozitivní“ (high grade, susp. invaze).

Histologie: skupina označená jako „negativní“ (bez CIN, CIN1) vs. skupina označená jako „pozitivní“ (CIN2, CIN3, AIS, invazivní karcinom).

Tab. 2 Zastoupení jednotlivých výsledků onkologické cytologie vs. histologie ve sledovaném souboru (n = 1925)

			HISTOLOGIE						Celkem
			bez CIN	CIN1	CIN2	CIN3	AIS	invaz. CA	
CYTOLOGIE	ASC-US	Četnost	37	73	149	282	1	6	548
		Procenta	6,8 %	13,3 %	27,2 %	51,5 %	0,2 %	1,1 %	100,0 %
	LSIL	Četnost	31	41	46	98	0	1	217
		Procenta	14,3 %	18,9 %	21,2 %	45,2 %	0,0 %	0,5 %	100,0 %
	AGC-NOS	Četnost	5	12	68	48	1	0	134
		Procenta	3,7 %	9,0 %	50,7 %	35,8 %	0,7 %	0,0 %	100,0 %
	ASC-H	Četnost	6	15	140	144	0	2	307
		Procenta	2,0 %	4,9 %	45,6 %	46,9 %	0,0 %	0,7 %	100,0 %
	HSIL	Četnost	1	3	208	462	4	8	686
		Procenta	0,1 %	0,4 %	30,3 %	67,3 %	0,6 %	1,2 %	100,0 %
	AGC-NOS	Četnost	0	0	0	28	3	2	33
		Procenta	0,0 %	0,0 %	0,0 %	84,8 %	9,1 %	6,1 %	100,0 %
		Četnost	80	144	611	1062	9	19	1925
Celkem		Procenta	4,2 %	7,5 %	31,7 %	55,2 %	0,5 %	1,0 %	100,0 %

11 %). Shody mezi cytologií a definitivní histologií bylo dosaženo u 1199 pacientek (62,3 %). Míra shody stanovovaná pomocí Cohena kappu byla 0,207 ($p < 0,0001$, 95% CI = 0,176–0,238). Pozitivní předpovědní hodnota cytologie byla 98 % a negativní předpovědní hodnota 22 %.

Zastoupení jednotlivých výsledků onkologické cytologie versus histologie ve sledovaném souboru zaznamenává tabulka 2.

Korelaci výsledků kolposkopie s výsledky definitivní histologie uvádí schéma 2. Senzitivita kolposkopie při predikci závažného histologického nálezu v konizátu byla 93 % (falešná negativita 7 %) a specificita 100 %. Shody mezi kolposkopií a definitivní histologií bylo dosaženo u 1492 pacientek (93,5 %). Míra shody stanovovaná pomocí Cohena kappu byla 0,631 ($p < 0,0001$, 95% CI = 0,566–0,696). Pozitivní předpovědní hodnota kolposkopie byla 100 % a negativní předpovědní hodnota 50 %.

Zastoupení jednotlivých výsledků kolposkopie versus histologie ve sledovaném souboru uvádí tabulka 3.

Korelace výsledků onkologické cytologie s výsledky kolposkopie v celém souboru je na schématu 3. Senzitivita cytologie při predikci závažného kolposkopického nálezu v celém souboru byla 62 % (falešná negativita 38 %) a specificita 79 % (falešná pozitivita 21 %). Shody mezi onkologickou cytologií a kolposkopií bylo dosaženo u 1022 pacientek (64,1 %). Míra shody stanovovaná pomocí Cohena kappu byla 0,202 ($p < 0,0001$, 95% CI = 0,165–0,239).

Korelaci výsledků onkologické cytologie s výsledky kolposkopie v souboru pacientek s histologií bez CIN a CIN 1 uvádí schéma 4. U skupiny pacientek s histologickým nálezem kategorie 0 (bez CIN a CIN 1) byla specificita cytologie při predikci závažného kolposkopického nálezu 91 % a negativní předpovědní hodnota 100 %. Shody mezi onkologickou cytologií a kolposkopií bylo dosaženo u 92 pacientek (91,1 %).

			KOLPOSKOPIE		Celkem
			pozitivní	negativní	
CYTOLOGIE	pozitivní	Četnost	861	43	904
		Procenta	54,0 %	2,7 %	56,7 %
	negativní	Četnost	530	161	691
		Procenta	33,2 %	10,1 %	43,3 %
Total		Četnost	1391	204	1595
		Procenta	87,2 %	12,8 %	100,0 %

Cohenovo kappu **0,202** 95% CI: 0,165 0,239
(mírná shoda) $p < 0,0001$
Shodují se v 64,1 % případů.

		%	95% CI	
Senzitivita	0,619	61,9	59,3	64,5
Specificita	0,789	78,9	73,3	84,5
Falešná pozitivita	0,211	21,1	15,5	26,7
Falešná negativita	0,381	38,1	35,5	40,7
Přesnost	0,641	64,1	61,7	66,4
Pozitivní prediktivní hodnota	0,952	95,2	93,9	96,6
Negativní prediktivní hodnota	0,233	23,3	20,1	26,5

Scéma 3 Korelace výsledků onkologické cytologie s kolposkopickými nálezy v celém souboru s hodnotitelnou kolposkopií (n = 1595), vyřazena skupina pacientek s TZ3 (junkční zóna částečně nebo zcela nepřehledná)

Onkologická cytologie: skupina označená jako „negativní“ (normální, ASC-US, LSIL, AGC-NOS) vs. skupina označená jako „pozitivní“ (ASC-H, HSIL, AGC-FN).

Kolposkopie: skupina označená jako „negativní“ (normální, low grade) vs. skupina označená jako „pozitivní“ (high grade, susp. invaze).

Tab. 3 Zastoupení jednotlivých výsledků kolposkopie vs. histologie ve sledovaném souboru (n = 1595), vyřazena skupina pacientek s TZ3 (junkční zóna částečně nebo zcela nepřehledná)

			HISTOLOGIE						Celkem
			bez CIN	CIN1	CIN2	CIN3	AIS	invaz. CA	
Kolposkopie	low grade	Četnost	20	81	88	15	0	0	204
		Procenta	9,8 %	39,7 %	43,1 %	7,4 %	0,0 %	0,0 %	100,0 %
	high grade	Četnost	0	0	454	915	6	6	1381
		Procenta	0,0 %	0,0 %	32,9 %	66,3 %	0,4 %	0,4 %	100,0 %
	susp. invaze	Četnost	0	0	0	0	0	10	10
		Procenta	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	100,0 %	100,0 %
Celkem		Četnost	20	81	542	930	6	16	1595
		Procenta	1,3 %	5,1 %	34,0 %	58,3 %	0,4 %	1,0 %	100,0 %

			KOLPOSKOPIE		Celkem
			pozitivní	negativní	
CYTOLOGIE	pozitivní	Četnost	0	9	9
		Procenta	0,0 %	8,9 %	8,9 %
	negativní	Četnost	0	92	92
		Procenta	0,0 %	91,1 %	91,1 %
Total		Četnost	0	101	101
		Procenta	0,0 %	100,0 %	100,0 %

chi-kvadrát test Nelze
 míra shody:
 Cohenovo kappa Nelze
 Shodují se v 91,1 % případů.

			KOLPOSKOPIE		Celkem
			pozitivní	negativní	
CYTOLOGIE	pozitivní	Četnost	861	34	895
		Procenta	57,6 %	2,3 %	59,9 %
	negativní	Četnost	530	69	599
		Procenta	35,5 %	4,6 %	40,1 %
Total		Četnost	1391	103	1494
		Procenta	93,1 %	6,9 %	100,0 %

chi-kvadrát test p < 0,0001
 míra shody:
 Cohenovo kappa 0,089 95% CI: 0,056 0,122
 (mírná shoda)
 p < 0,0001
 Shodují se v 62,2 % případů.

		%	95% CI	
Senzitivita	nelze			
Specifická	0,911	91,1	85,5	96,6
Falešná pozitivita	0,089	8,9	3,4	14,5

		%	95% CI	
Senzitivita	0,619	61,9	59,3	64,5
Specifická	0,670	67,0	57,9	76,1
Falešná pozitivita	0,330	33,0	23,9	42,1
Falešná negativita	0,381	38,1	35,5	40,7
Přesnost	0,622	62,2	59,8	64,7
Pozitivní prediktivní hodnota	0,962	96,2	94,9	97,5
Negativní prediktivní hodnota	0,115	11,5	9,0	14,1

Scéma 4 Korelace výsledků onkologické cytologie s kolposkopickými nálezy ve skupině pacientek s histologií bez CIN a CIN1 (n = 101), vyřazena skupina pacientek s TZ3 (junkční zóna částečně nebo zcela nepřehledná)

Onkologická cytologie: skupina označená jako „negativní“ (normální, ASC-US, LSIL, AGC-NOS) vs. skupina označená jako „pozitivní“ (ASC-H, HSIL, AGC-FN).

Kolposkopie: skupina označená jako „negativní“ (normální, low grade) vs. skupina označená jako „pozitivní“ (high grade, susp. invaze).

Korelaci výsledků onkologické cytologie s výsledky kolposkopie v souboru pacientek s histologií CIN 2, CIN 3, AIS a invazivní karcinom uvádí schéma 5. U skupiny pacientek s histologickým nálezem kategorie 1 (CIN 2, CIN 3, AIS, invazivní karcinom) byla senzitivita cytologie při predikci kolposkopického nálezu 62 % (falešná negativita 38 %) a specifická 67 % (falešná pozitivita 33 %). Shody mezi onkologickou cytologií a kolposkopií bylo dosaženo u 930 pacientek (62,2 %). Míra shody stanovovaná pomocí Cohenova kappa byla 0,089 (p < 0,0001, 95% CI = 0,056–0,122). Pozitivní před-

Scéma 5 Korelace výsledků onkologické cytologie s kolposkopickými nálezy ve skupině pacientek s histologií CIN2, CIN3, AIS a invazivní karcinom (n = 1494), vyřazena skupina pacientek s TZ3 (junkční zóna částečně nebo zcela nepřehledná)

Onkologická cytologie: skupina označená jako „negativní“ (normální, ASC-US, LSIL, AGC-NOS) vs. skupina označená jako „pozitivní“ (ASC-H, HSIL, AGC-FN).

Kolposkopie: skupina označená jako „negativní“ (normální, low grade) vs. skupina označená jako „pozitivní“ (high grade, susp. invaze).

povědní hodnota cytologie při predikci závažného kolposkopického nálezu byla 96 % a negativní předpovědní hodnota 12 %.

DISKUSE

Kolposkopie, onkologická cytologie a histologie se používají pro stanovení léčebného postupu u žen s podezřením na neoplazii děložního hrdla. Námi prezentované výsledky ukazují, že onkologická cytologie a kolposkopie mají i v centru s velkou koncentrací suspektních případů a i při cytologických

Tab. 4 Korelace výsledků onkologické cytologie a histologie podle Owense et al. (biopsie, konus, hysterektomie, endocervikální kyretáž) [18]

	Bez CIN	CIN1	CIN2, 3
LSIL	52,6	29,6	10,8
ASC-H	51	10	27
HSIL	16,4	10	58,2

Tab. 5 Korelace výsledků onkologické cytologie a histologie podle Wentzensena et al. [20]

	Bez CIN	CIN1	CIN2, 3
LSIL	36,3	56,8	6,8
ASC-US	56,9	29,2	13,8

Tab. 6 Korelace výsledků onkologické cytologie a histologie podle Hoekstra et al. (konus) [19]

	Bez CIN	CIN1	CIN2, 3
LSIL	40	37,8	19
AGC	93	0	7
HSIL	30,5	10,7	57,2

a histopatologických vyšetřeních prováděných v certifikovaných laboratořích svá omezení.

Senzitivita cytologie při predikci závažného histologického nálezu v konizátu byla v našem souboru 59 % (falešná negativita 41 %) a specifická 89 % (falešná pozitivita 11 %). Tyto hodnoty jsou však částečně ovlivněny primárním vyřazením pacientek s normální onkologickou cytologií, vstupním kritériem zařazení do souboru byla abnormní onkologická cytologie. Zařazeny byly jen pacientky, u nichž se následně provedla konizace. Navíc do kategorie 0 byly zařazeny nálezy LSIL, ASC-US a AGC-NOS, které již samy o sobě mohou upozorňovat na závažný histologický nálezu. Shody mezi onkologickou cytologií a histopatologickým výsledkem bylo v naší studii dosaženo v 62,3 %.

Podobné výsledky udávají i další studie. Evropská doporučení pro zajištění kvality ve screeningu cervikálního karcinomu z roku 2008 udávají senzitivitu v organizovaném screeningu pro CIN 1 asi 52 % [12]. Metaanalýza autorů Cuzick a kol. uvádí senzitivitu 53 % a specifickou 96 % [6]. Owens ve své práci srovnává jednotlivé cytologické nálezy a zastoupení odpovídajících histologických výsledků, přehled výsledků zobrazuje tabulka 4 [18]. Podobných výsledků dosáhl i Wentzen a Hoekstra, viz tabulky 5 a 6 [10, 25]. V Massadově studii byla falešná negativita zjištěna dokonce v 61 % [15]. Ve všech uvedených studiích byla senzitivita nejvyšší u nejzávažnějších histologických nálezu. Pinto et

al. uvádějí na souboru 1601 pacientek shodu mezi cytologií a histopatologií v 53,3 % případů. Nízkou míru shody vysvětlují větším počtem hodnotících patologií a různým způsobem zpracování a odběru materiálu na onkologickou cytologii [19]. Naše i literární údaje tak podtrhují význam akreditací cytologických laboratoří, stálou kontrolu jejich kvality, stejně jako důležité místo expertního patologa v organizování systematického celoplošného screeningu karcinomu děložního hrdla. Vyšetření onkologické cytologie by i přes nízkou senzitivitu mělo nadále zůstat screeningovou metodou. V případě abnormního nálezu je však třeba pacientku referovat k expertní kolposkopii, která je schopna závažné histologické léze odhalit s mnohem vyšší senzitivitou i specificitou.

Senzitivita kolposkopie při predikci závažného histologického nálezu v konizátu byla v našem souboru 93 % (falešná negativita 7 %) a specifická dokonce 100 %. Závislost kolposkopie a histologických nálezu sledovala studie Massada a kol. [14]. Histologické nálezy však byly hodnoceny z biopsie, nikoliv z konizátu a kolposkopický nálezu měl predikovat přesnou histologickou diagnózu. Přesné shody bylo dosaženo pouze ve 37 %. Pokud za shodu byla považována i chyba maximálně o jeden stupeň, pak byla senzitivita 75 % a senzitivita kolposkopie při predikci jakékoliv histologické léze byla 89 %. Tato hodnota se již blíží našim výsledkům, jelikož kolposkopické i histologické nálezy byly rozčleněny do dvou stupňů (závažné, nezávažné), což považujeme z klinického hlediska za vyhovující. Podobné výsledky uvádějí ve své studii Stoler et al. [23]. Navíc stejná skupina publikovala názor, že CIN 2 je obtížně definovatelná entita, tvořící směs změn označitelných jako CIN 1 nebo CIN 3, a má tak větší tendenci regresovat než CIN 3 [5]. Přesnost kolposkopie narůstá, pokud jsou CIN 2 a CIN 3/AIS sloučeny do jedné kategorie, jakožto jedna entita nebo „high grade“ onemocnění. Je pravděpodobné, že malé CIN 3 léze zavzaté do větších CIN 2-3 lézí mohou částečně vysvětlovat zlepšení senzitivity, jestliže je high-grade léze seskupena jako CIN 2-3/AIS. Ponechání kategorie CIN 2 má praktický význam v tom, že umožňuje zachycení klinicky zřejmé, ale kolposkopicky ne zcela evidentní CIN 3 léze.

U závažných nálezu nebyl prokázán vliv zkušeností vyšetřujícího na zvyšování senzitivity kolposkopie [2]. V jedné publikované studii kolposkopista nebyl schopen pomocí Reidova kolposkopického indexu detekovat CIN 2-3 na očekávaných úrovních [7]. Je nutné zdůraznit, že normální kolposkopický nálezu se v našem souboru pacientek nevyskytoval, do kategorie 0 byly zařazeny kolposkopické nálezy, které pre-

dikovaly low-grade léze. V Massadově práci byla kolposkopie prováděna méně zkušenými lékaři (rezidenty), v našem souboru naopak vždy zkušeným certifikovaným odborníkem a v tomto patříme příčinu vyšší senzitivity kolposkopie v naší studii. Shody mezi kolposkopií a cytologií bylo v celém souboru dosaženo v 64 %, zatímco u low-grade lézí až v 91,1 %. Vysoká falešná negativita cytologických vyšetření u high grade lézí, dosahující úroveň 36,4 % vysvětluje nízkou míru shody (62 %) mezi kolposkopií a cytologií v této skupině. Jsme přesvědčeni, že expertní kolposkopie je vhodnou metodou pro detekci všech prekanceróz děložního hrdla. Navíc tato prebiopická metoda umožní snížit počet zbytečných invazivních zákroků, což je významné zejména u žen s neukončenými reprodukčními plány. Problém zůstává u případů s částečně nebo zcela nepřehlednou transformační zónou typu TZ3. Ve své práci Wentzensen et al. vyhodnocovali histologii biopsií zaměřených na kolposkopicky nejhorší místo děložního čípku u 74 žen odeslaných k LEEP výkonu [26]. Zjistili, že i u žen s prokázanou CIN 3 byla schopnost kolposkopie identifikovat nejhorší lézi na cervixu limitována. Zde jsme často prakticky odkázáni jen na onkologickou cytologii, HPV testaci nebo využití biomolekulárních markerů. Senzitivita cytologie při predikci závažného kolposkopického nálezu byla 62 % (falešná negativita 38 %) a specificita 79 % (falešná pozitivita 21 %). U skupiny pacientek s histologickým nálezem kategorie 1 (CIN 2, CIN 3, AIS, invazivní karcinom) byla senzitivita cytologie při predikci závažného kolposkopického nálezu stejná, 62 %, ale specificita byla nižší, 67 %. Onkologická cytologie tudíž často nemusí korelovat s kolposkopickým nálezem, a proto je vhodné každý výrazně abnormní náleze (cytologický i kolposkopický) ověřit biopicky. K podobnému závěru dospěl i Szurkus (n = 104). Ten hodnotil korelaci onkologické cytologie a kolposkopie v závislosti na konečné histologické diagnóze. Celkem 59 % žen s high grade onkologickou cytologií a normální nebo jen low grade kolposkopií mělo histologicky střední nebo těžkou dysplazii [24].

V našem souboru se vyskytlo celkem 19 pacientek, u nichž byl diagnostikován invazivní karcinom. Onkologická cytologie u těchto případů byla ASC-US (n = 6), LSIL (n = 1), AGC-NOS (n = 2) ASC-H (n = 2), H-SIL (n = 8) a AGC-FN (n = 2), u kolposkopických nálezů šlo o high-grade lézi (n = 6) a suspektní invazi (n = 10), u tří pacientek byla transformační zóna typu TZ3. Opět se tím potvrzuje skutečnost, že senzitivita onkologické cytologie je nízká a i při relativně nezávažných cytologických nálezech může být konečnou histologickou diagnózou invazivní

karcinom. Proto je vhodné všechny opakovaně abnormální cytologické nálezy ověřit kolposkopicky, ideálně certifikovaným odborníkem v centru onkologické prevence.

Naše studie má určitá omezení. Jde o analýzu studie, která nebyla původně navržena pro vyhodnocení přesnosti kolposkopie. Kolposkopická diagnostika mohla být ovlivněna znalostí výsledku cytologického vyšetření. Byla vyloučena kolposkopická vyšetření, u nichž nebyl k dispozici výsledek histologie. Silnou stránkou naší studie je, že kolposkopické nálezy prováděl expertní kolposkopista, onkologické stěry byly vyšetřovány v certifikované laboratoři a histopatologické nálezy byly odečítány v akreditované laboratoři zkušenými patology.

ZÁVĚR

Samotná onkologická cytologie neumožňuje přesně odhadnout závažnost cervikální léze. Velká část high grade lézí je detekována u pacientek s jen lehce abnormním výsledkem onkologické cytologie. Kolposkopie je výrazně senzitivnější než onkologická cytologie a umožňuje predikci závažnosti cervikální léze s vyšší jistotou. Její využití je ale limitováno přehledností junkční zóny.

Možné příčiny nesrovnalostí onkologické cytologie jsou: nedostatečné množství buněčného materiálu ve stěru, pozdní fixace, přehlédnutí okrsku těžce dyplastických buněk při hodnocení nátěru, podhodnocení stupně atypie buněk hodnotící osobou, nadhodnocení jen lehce dysplastických buněk, záměnou metaplasie či reaktivních změn za buněčné atypie.

Možné příčiny nesrovnalostí kolposkopie jsou: část, popřípadě celá junkční zóna není přehledná, nedostatečný čas od aplikace kyseliny octové ke kolposkopickému hodnocení, přehlédnutí malého okrsku těžce dysplastického epitelu, nerozpoznání cévních atypií, nadhodnocení mírně abnormního nálezu, případně fyziologických změn - metaplasie, těhotenské změny, atrofie.

Navržené doporučení, jak zkvalitnit management o pacientky se suspektními cervikálními lézemi zachycenými při screeningu:

Vyhodnocování cervikální cytologie v laboratořích s dostatečným počtem hodnocených vzorků, které se periodicky podrobují internímu a externímu auditu. Maximální snaha o to, aby co možná největší procento pacientek s abnormními výsledky onkologické cytologie mohl vidět expert v kolposkopii. V případě limitovaných možností kolposkopie využití dalších diagnostických metod - zejména HPV testace.

LITERATURA

1. **Baum, ME., Rader, JS., Gibb, RK., et al.** Colposcopic accuracy of obstetrics and gynecology residents. *Gynecol Oncol*, 2006, 103(3), p. 966–970.
2. **Bekkers, RL., van de Nieuwenhof, HP., Neesham, DE., et al.** Does experience in colposcopy improve identification of high grade abnormalities? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2008, 141(1), p. 75–78.
3. **Bornstein, J., Bentley, J., Bosze, P., et al.** 2011 colposcopic terminology of the international federation for cervical pathology and colposcopy. *Obstet Gynecol*, 2012, 120(1), p. 166–172.
4. **Cantor, SB., Cardenas-Turanzas, M., Cox, DD., et al.** Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting. *Obstet Gynecol*, 2008, 111(1), p. 7–14.
5. **Castle, PE., Stoler, MH., Solomon, D., Schiffman, M.** The relationship of community biopsy-diagnosed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathology-reviewed diagnoses: An alts report. *Amer J Clin Pathol*, 2007, 127(5), p. 805–815.
6. **Cuzick, J., Clavel, C., Petry, KU., et al.** Overview of the european and north american studies on hpv testing in primary cervical cancer screening. *Intern J Cancer*, 2006, 119(5), p. 1095–1101.
7. **Ferris, DG., Litaker, MS., Group, A.** Prediction of cervical histologic results using an abbreviated reid colposcopic index during alts. *Amer J Obstet Gynecol*, 2006, 194(3), p. 704–710.
8. **Gage, JC., Hanson, VW., Abbey, K., et al., Group ALTS.** Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol*, 2006, 108(2), p. 264–272.
9. **Herbeck, G., Ondruš, J., Dvořák, V., Mortakis, A.** Atlas kolposkopie. Praha: Maxdorf, 2011.
10. **Hoekstra, AV., Kosinski, A., Huh, WK.** Hormonal contraception and false-positive cervical cytology: Is there an association? *J Lower genital Tract Dis*, 2006, 10(2), p. 102–106.
11. **Jeronimo, J., Massad, LS., Castle, PE., et al., National Institutes of Health – American Society for C, Cervical Pathology Research G.** Interobserver agreement in the evaluation of digitized cervical images. *Obstet Gynecol*, 2007, 110(4), p. 833–840.
12. **Jordan, J., Arbyn, M., Martin-Hirsch, P., et al.** European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: Recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathology: official journal of the British Society for Clinical Cytology*, 2008, 19(6), p. 342–354.
13. **Kitchener, HC., Castle, PE., Cox, JT.** Chapter 7: Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine*, 2006, 24, Suppl 3, p. 63–70.
14. **Massad, LS., Collins, YC.** Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology. *Gynecol Oncol*, 2003, 89(3), p. 424–428.
15. **Massad, LS., Collins, YC, Meyer, PM.** Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda system. *Gynecol Oncol*, 2001, 82(3), p. 516–522.
16. **Massad, LS., Jeronimo, J., Schiffman, M., National Institutes of Health/American Society for C, Cervical Pathology Research G.** Interobserver agreement in the assessment of components of colposcopic grading. *Obstet Gynecol*, 2008, 111(6), p. 1279–1284.
17. **Mitchell, MF., Schottenfeld, D., Tortolero-Luna, G., et al.** Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: A meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 1998, 91(4), p. 626–631.
18. **Owens, CL., Moats, DR., Burroughs, FH., Gustafson, KS.** „Low-grade squamous intraepithelial lesion, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion“ is a distinct cytologic category: Histologic outcomes and hpv prevalence. *Amer J Clin Pathol*, 2007, 128(3), p. 398–403.
19. **Pinto, AP., Guedes, GB., Tuon, FF., et al.** Cervical cancer screening program of parana: Cytohistological correlation results after five years. *Diagnostic Cytopathol*, 2005, 33(4), p. 279–283.
20. **Pretorius, RG., Zhang, WH., Belinson, JL., et al.** Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia ii or worse. *Amer J Obstet Gynecol*, 2004, 191(2), p. 430–434.
21. **Sigurdsson, K., Sigvaldason, H.** Effectiveness of cervical cancer screening in iceland, 1964–2002: A study on trends in incidence and mortality and the effect of risk factors. *Acta Obstet Gynec Scand*, 2006, 85(3), p. 343–349.
22. **Solomon, D., Stoler, M., Jeronimo, J., et al.** Diagnostic utility of endocervical curettage in women undergoing colposcopy for equivocal or low-grade cytologic abnormalities. *Obstet Gynecol*, 2007, 110(2 Pt 1), p. 288–295.
23. **Stoler, MH., Vichnin, MD., Ferenczy, A., et al.** The accuracy of colposcopic biopsy: Analyses from the placebo arm of the gardasil clinical trials. *Intern J Cancer*, 2011, 128(6), p. 1354–1362.
24. **Szurkus, DC., Harrison, TA.** Loop excision for high-grade squamous intraepithelial lesion on cytology: Correlation with colposcopic and histologic findings. *Amer J Obstet Gynecol*, 2003, 188(5), p. 1180–1182.
25. **Wentzensen, N., Bergeron, C., Cas, F., et al.** Triage of women with ascus and lsil cytology: Use of qualitative assessment of p16ink4a positive cells to identify patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer*, 2007, 111(1), p. 58–66.
26. **Wentzensen, N., Zuna, RE., Sherman, ME., et al.** Accuracy of cervical specimens obtained for biomarker studies in women with cin3. *Gynecol Oncol*, 2009, 115(3), p. 493–496.
27. **www.svod.cz:** In 2013.

MUDr. Vladimír Dvořák

Centrum ambulatní gynekologie a primární péče
Orlí 10
602 00 Brno
e-mail: ssgcr@ti.cz