Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Krzysztof Bereza

Znaczenie mikrokolpohysteroskopii w diagnostyce i kwalifikacji terapeutycznej śródnabłonkowej neoplazji i raka wczesnoinwazyjnego szyjki macicy.

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab.med. Antoni Basta

Pracę wykonano w Katedrze i Klinice Ginekologii i Onkologii
Kierownik jednostki: Prof. dr hab.med. Antoni Basta

Kraków, 2008

mojemu nauczycielowi

Prof.dr hab.med. Antoniemu Baście

z wyrazami wdzięczności

SPIS TREŚCI

1.0 WSTĘP……6

1.1 Epidemiologia CIN i raka szyjki macicy……..6
1.2 Etiopatogeneza CIN i raka szyjki macicy……7
1.3 Metody diagnostyczne stosowane w ocenie szyjki macicy……13

1.3.1 Cytologia……13
1.3.2 Kolposkopia……16
1.3.3 Ocena histologiczne……19

1.4 Postępowanie w CIN i raku wczesnoinwazyjnym szyjki macicy…….21
1.5 Miejsce MCH w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym w CIN i raku wczesnoinwazyjnym szyjki macicy…….22

2.0 UZASADNIENIE ORAZ CEL PRACY..……25
3.0 MATERIAŁ I METODY…….....27

3.1 Charakterystyka materiału klinicznego…….27
3.2 Badanie cytologiczne……32
3.3 Badanie kolposkopowe…….33
3.4 Badanie mikrokolpohysteroskopowe (MCH)……34
3.5 Kwalifikacja terapeutyczna…….37
3.6 Analiza statystyczna……..39

4.0 WYNIKI...……41

4.1 Wyniki postępowania diagnostycznego w grupie A……...41
4.1.1 Badanie cytologiczne kobiet grupy A……41
4.1.2 Badanie kolposkopowe kobiet grupy A…… 42
4.1.3 Badania mikrokolpohysteroskopowe kobiet grupy A…… 51
4.2 Wyniki postępowania diagnostycznego w grupie B……..61
4.2.1 Badanie cytologiczne kobiet grupy B…… 61
4.2.2 Badanie kolposkopowe kobiet grupy B…… 61
4.2.3 Badanie mikrokolpohysteroskopowe kobiet grupy B…… 68
4.3 Wyniki postępowania diagnostycznego diagnostycznego w grupie C……..75
4.3.1 Badanie kolposkopowe szyjki macicy kobiet grupy C jako weryfikacja prawidłowych wyników badania cytologicznego…… 75
4.3.2 Badania mikrokolpohysteroskopowe kobiet grupy C jako weryfikacja prawidłowych wyników badania cytologicznego…… 77

4.4 Wyniki badania histologicznego …… 78
4.4.1 Wyniki badania histologicznego wycinków celowanych szyjki macicy pobranych z tarczy części pochwowej pod kontrolą kolposkopii u kobiet grupy A……78
4.4.2 Wyniki badania histologicznego wycinków celowanych szyjki macicy pobranych z nabłonka kanału szyjki pod kontrolą MCH u kobiet grupy A…… 83
4.4.3 Wyniki badania histologicznego wycinków celowanych szyjki macicy pobranych z tarczy części pochwowej pod kontrolą kolposkopii u kobiet grupy B…… 88
4.4.4 Wyniki badania histologicznego wycinków celowanych szyjki macicy pobranych z nabłonka kanału szyjki pod kontrolą MCH u kobiet grupy B……91
4.5 Wyniki oceny topografii CIN i raka wczesnoiwazyjnego szyjki macicy według oceny kolposkopowej i MCH w grupie A i B…… 97
4.6 Kwalifikacja do zabiegu operacyjnego w zależności od stopnia zaawansowania CIN i raka oraz ich lokalizacji w obrębie szyjki macicy u kobiet grupy A…… 99
4.7 Kwalifikacja do zabiegu operacyjnego w zależności od stopnia zaawansowania CIN i raka oraz ich lokalizacji i dodatkowych wskazań u kobiet grupy B…… 103
4.8 Wyniki badania histologicznego preparatów operacyjnych…… 104
4.9 Wyniki oceny zgodności rozpoznania przedterapeutycznego i ostatecznego106
4.9.1 Ocena zgodności w grupie A……106
4.9.2 Ocena zgodności w grupie B……107
4.10 Wyniki badań kontrolnych po oszczędzającym chirurgicznym leczeniu szyjki macicy u kobiet grupy A……108

5.0 OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA…… 111
6.0 WNIOSKI ……120
STRESZCZENIE……121
ABSTRAKT……132
BIBLIOGRAFIA……141
WYKAZ TABEL ……149
WYKAZ RYCIN……151

Podziękowania

W sposób szczególny pragnę podziękować mojemu promotorowi Profesorowi dr hab. med. Antoniemu Baście, dzięki któremu ta praca mogła powstać, za inspirację, cenne wskazówki, dobre rady oraz poświęcony czas.

Gorąco dziękuję mojej Kochanej Lili za nieustające wsparcie, zrozumienie i obecność w trudnych chwilach.

Dziękuję moim dzieciom.

Serdeczne słowa podziękowania kieruję na ręce moich Rodziców za wychowanie, wiarę we mnie i podtrzymywanie motywacji.

1.0 WSTĘP

1.1 Epidemiologia CIN i raka szyjki macicy

Rak szyjki macicy jest trzecim co do częstości występowania nowotworem złośliwym u kobiet, a drugim u kobiet do 44 roku życia. Każdego roku na świecie zapada na raka szyjki macicy około 493 tysięcy kobiet, a umiera z jego powodu przeszło 300 tysięcy (78,82). W 80% przypadków nowotwór ten dotyczy kobiet zamieszkujących kraje rozwijające się. Rak szyjki macicy zajmuje 1 miejsce wśród wszystkich nowotworów u kobiet zamieszkujących te kraje. Najwyższy współczynnik zachorowalności tj. liczba nowych zachorowań na 100 tys./rok dotyczy kobiet z krajów Latynoamerykańskich - 33,5/100 tys., z Wschodniej Afryki - 31,0/100 tys. i Południowo-Wschodniej Azji powyżej 35,8/100 tys., a najniższy tj. poniżej 9,3/100 tys. dotyczy kobiet zamieszkujących niektóre kraje Europy (Finlandię, Hiszpanię, Włochy) oraz Australię, Chiny i Zachodnią Azję. Najwyższa śmiertelność z powodu tego nowotworu występuje u kobiet mieszkających na Haiti (48,9/100 tys.); w Boliwii (30,4/100 tys.) oraz w Paragwaju (26,1/100 tys.), a najniższa w Syrii (1,0/100 tys.), Australii i Szwajcarii (po 1,7/100 tys.).

Polska należy do krajów o średnio-wysokim współczynniku zachorowalności na raka tego narządu. Według danych Centrum Onkologii w roku 2004 zachorowało na raka szyjki macicy 3345 kobiet z czego 1819 zmarło (87). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 11,9, a umieralności 5,9. Według tych danych nowotwory złośliwe szyjki macicy stanowią 8 % wszystkich nowotworów u kobiet i są przyczyną 5% zgonów. Według danych WHO standaryzowany współczynnik zachorowalności w populacji kobiet polskich jest nieco wyższy i wynosi 18,4, a umieralności 7,8. Według tych danych

zachorowalność na raka szyjki macicy plasuje się na 3 miejscu, a umieralność na 4, spośród wszystkich nowotworów złośliwych u kobiet (78).

Zachorowalność na raka szyjki macicy wzrasta wraz z wiekiem począwszy od 30 roku życia i największa liczba zachorowań na ten nowotwór przypada w przedziale wieku od 45 do 59 roku życia. Powyżej 60 roku życia krzywa zachorowalności systematycznie się obniża. Natomiast umieralność z powodu tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem i jest najwyższa pomiędzy 75 a 85 rokiem życia.

Wśród 19 krajów Europy, które uczestniczyły w badaniu Eurocare, Polska zajmuje ostatnie miejsce pod względem 5-letnich przeżyć kobiet z rakiem szyjki macicy. Odsetek względnych 5-letnich przeżyć kobiet z rakiem szyjki macicy w Polsce wynosi 49,1%.

Ogromne znaczenie dla obniżenia zachorowalności i umieralności mają badania profilaktyczne raka szyjki macicy oparte na aktywnym skriningu cytologicznym. W latach 60-tych ubiegłego stulecia standaryzowany współczynnik zachorowalności w Polsce wynosił 28,7, w Finlandii 27,9, a umieralność w Polsce 10,8 i 10,3 w Finlandii. Finlandia wprowadziła aktywny skrining cytologiczny w kierunku raka szyjki macicy i obecnie standaryzowany współczynnik zachorowalności w tym kraju wynosi 4,3, a umieralność 1,8. W Polsce odpowiednie wartości tych parametrów to 17,4 i 7,8.

1.2 Etiopatogeneza CIN i raka szyjki macicy

Wieloetapowy rozwój raka szyjki macicy i zwykle jego wolny przebieg oraz łatwość prowadzenia bezpośrednich kolposkopowo-cytologicznych i histologicznych obserwacji tego procesu sprawia, że szyjka macicy jest jednym z najlepszych modeli do obserwacji procesów karcinogenezy.

Część pochwowa szyjki macicy pokryta jest nabłonkiem wielowarstwowym płaskim, natomiast kanał szyjki wyściela jednowarstwowy, walcowaty nabłonek wydzielniczy. Strefa połączeń obu tych nabłonków jest zlokalizowana w okolicy ujścia zewnętrznego szyjki macicy (*gap junction, strefa transformacji, strefa przekształceń*). Jednak granica między nabłonkiem płaskim i walcowatym szyjki macicy zmienia się w życiu osobniczy kobiety w zależności od warunków hormonalnych i wieku. Lokalizacja strefy połączeń tych nabłonków może ulec zmianie na skutek zabiegów diagnostycznych oraz postępowania terapeutycznego w obrębie tego narządu. Według Madeja granica międzynabłonkowa tylko w ok. 15% przypadków znajduje się w miejscu anatomicznego ujścia zewnętrznego szyjki macicy (49,100,101,149). Najczęściej jest ona przemieszczona różnie daleko na powierzchnię tarczy części pochwowej szyjki albo wnika wgłąb kanału szyjki macicy. U dziewczynek i nieródek granica międzynabłonkowa jest ostra i nabłonki stykają się bezpośrednio. U kobiet w okresie prokreacyjnym te dwa nabłonki zwykle rozdziela strefa przekształceń tzw. strefa transformacji. W okresie menopauzy granica połączeń obu nabłonków przesuwa się różnie głęboko do wnętrza kanału szyjki. Wówczas możliwość oceny kolposkopowej tego najbardziej aktywnego obszaru pod względem intensywności zachodzących procesów odtwórczych jest utrudniona.

Komórki rezerwowe biorące udział w procesie transformacji (*metaplazji płaskonabłonkowej*) w trakcie dojrzewania i różnicowania są bardzo wrażliwe na różne egzo- i endogenne czynniki, które mogą zaburzyć ten fizjologiczny mechanizm, dając początek procesowi karcinogenezy.

Proces karcinogenezy w obrębie szyjki macicy jest dość dobrze poznany. Czynnikiem inicjującym ten proces jest przewlekłe zakażenie wirusem ludzkiego brodawczaka (*HPV*) o wysokim potencjale onkogennym (10,11,16,53,64).

Obok czynnika inicjującego proces nowotworzenia, jakim jest przewlekłe zakażenie HPV do czynników ryzyka rozwoju raka szyjki macicy należą: wiek, wczesne rozpoczęcie współżycia płciowego, współżycie z wieloma partnerami, długotrwałe palenie tytoniu, wieloletnie stosowanie środków antykoncepcyjnych zwłaszcza przez kobiety nałogowo palące tytoń, niedobór niektórych składników diety zwłaszcza antyoksydantów, a szczególnie retinolu i ß-karotenu oraz Vit A i E, przewlekłe i nawracające zakażenia spowodowane przez HSV 2 (*herpes simplex virus*), Chlamydia trachomatis, wirusem Epsteina-Barra oraz przewlekłe zakażenia bakteryjne (1,4,11,15,16,18,103).

Najlepiej poznany jest udział zakażenia wirusem HPV o wysokim potencjale onkogennym w inicjowaniu procesów nowotworzenia w obrębie tego narządu. Pod względem genomu HPV jest heterogenną grupą wirusów. Około 30 typów wirusa HPV wykazuje powinowactwo do nabłonków dolnego odcinka narządu płciowego kobiety. Wyróżniamy dwie grupy wirusów: o niskiem potencjale onkogennym (*HPV typ: 6,11,34,42,43,44 i.t.d.*) oraz o wysokim potencjale onkogennym (*HPV typ: 16,18,31,33,35,39, i.t.d.*). Na związek infekcji HPV w inicjowaniu procesu karcinogenezy w obrębie nabłonka szyjki macicy wskazuje podobny model epidemiologiczny infekcji HPV oraz CIN i raka (17,21,22,35,53,78,83,93,103,108). Średnia wieku kobiet z subkliniczną infekcją HPV jest o kilka lat niższa od średniej wieku kobiet z CIN, co związane jest z czasem potrzebnym do zmiany genomu komórki. Podobne są również czynniki ryzyka. Infekcja HPV w wyższym odsetku dotyczy kobiet, które wcześnie rozpoczęły współżycie płciowe, które utrzymywały kontakty z wieloma partnerami, kobiet z defektami immunologicznymi i stosującymi środki antykoncepcyjne. Z powodu niemożności namnażania i wzrostu HPV w hodowli „in vitro" niemożliwe jest śledzenie jego ewentualnego działania onkogennego w eksperymencie. Dlatego dane na temat związku infekcji HPV z procesem karcynogenezy są wynikiem wieloletnich analiz epidemiologicznych i obserwacji klinicznych. Wg. Basty infekca HPV w

93,3 % przypadków towarzyszy CIN u kobiet bardzo młodych tj. poniżej 25 roku życia (10,11). Syrjanen zidentyfikował obecność HPV w 100 % przypadków CIN u kobiet do 20 roku życia (150). W badaniach własnych Basta wykazał, że ryzyko względne wystąpienia CIN i raka inwazyjnego przy współistnieniu HPV wzrasta kilkanaście razy w porównaniu do kobiet u których nie stwierdzono infekcji HPV. Wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania CIN rośnie odsetek infekcji HPV o wysokim potencjale onkogennym (typ 16,18), towarzyszących tym zmianom. Porównawcze badania spektrofotometryczne jąder komórek dysplastycznych i rakowych z wynikami hybrydyzacji, potwierdziły korelację między infekcją HPV typ 16 i 18, a aneuploidalną zawartością chromosomów. HPV infekując niedojrzałe jeszcze komórki metaplastyczne może zaburzać ich proces dojrzewania i różnicowania. Obecność HPV typ 16/18 oraz ich transkryptorów E6 i E7obserwuje się w ponad 80 % przypadków raka szyjki macicy, co sugeruje ich bezpośredni udział w karcinogenezie. Geny E6 i E7 wirusa HPV kodują białka-onkoproteiny. W większości zmian przednowotworowych wirusowe DNA występują w formie pozachromosomalnej. Integracja wirusowego DNA z genomem komórki gospodarza następuje zwykle w obrębie otwartych ramek odczytu E1 i E2 i zaburza regulację promotorów HPV (16,53). Prowadzi to do wzrostu ekspresji genów E6 i E7. Rolą tych genów jest sterowanie procesem transformacji komórki zakażonej przez wirus. W badaniach „in vitro" potwierdzono, że onkoproteina E6 wiąże się z białkiem p53 (*komórkowym inhibitorem karcinogenezy*) inaktywując go. Onkoproteina E6 aktywuje także telomerazę, enzym odpowiadzialny za syntezę powtarzających się krótkich sekwencji DNA w końcowych odcinkach chromosomu, co umożliwia niekontrolowany podział komórek. Natomiast onkoproteina E7, mając duże powinowactwo do białka hamującego rozwój retinoblastoma (pRB), powoduje rozbicie kompleksu pRB-E2F, uwalniając czynnik transkrypcyjny E2F. Ekspersja jednego lub obu genów wirusa E6 i E7,

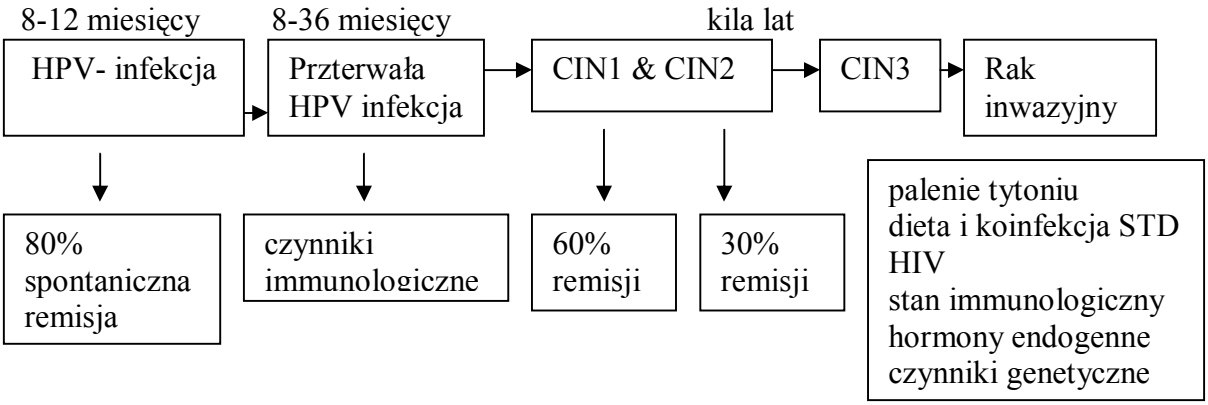
może doprowadzić do zaburzenia regulacji cyklu komórkowego i zainicjować proces neoplazji śródnabłonkowej.

Mimo, że obecność infekcji HPV wydaje się być konieczna do rozpoczęcia procesu karcinogenezy, to jednak najprawdopodobniej jest niewystarczająca do rozwoju raka inwazyjnego. Powyższą tezę potwierdzają liczne obserwacje epidemiologiczne, kliniczne i wirusologiczne (22,33,49,64,82,112,122). Okres od zainfekowania wirusem HPV do inicjacji procesu nowotworzenia jest różnie długi. Nie każdy potwierdzony przypadek obecności HPV o wysokim potencjale onkogennym prowadzi do rozwoju procesu nowotworowego. Możliwa jest remisja CIN z towarzyszącą infekcją HPV 16/18. Jako kofaktory procesu karcinogenezy wymienia się nałogowe palenie tytoniu, niedobór czynników oksydoredukcyjnych oraz inne towarzyszące infekcje, zwłaszcza przewlekłe. Na proces karcinogenezy wpływa również stan immunologiczny organizmu oraz pewne uwarunkowania genetyczne. Wczesne rozpoczęcie współżycia płciowego i współżycie z wieloma partnerami zwiększa szansę zakażenia wirusem HPV o wysokim potencjale onkogennym. Wirus HPV jest przenoszony drogą płciową i wykazuje tropizm głównie do komórek warstwy podstawnej nabłonka oraz niezróżnicowanych komórek rezerwowych, które mają zasadnicze znaczenie w procesie metaplazji płaskonabłonkowej (137). Prawidłowa ciąża i poród raczej nie zwiększają bezpośrednio ryzyka rozwoju raka szyjki macicy. Jeśli częściej obserwuje się raka szyjki macicy u wieloródek to jest to najprawdopodobniej związek pośredni. W przypadku zmian gruczołowych szyjki macicy na pierwszy plan wśród czynników ryzyka w procesie karcinogenezy wysuwa się przewlekłe zakażenie HPV typ 18 i 16 oraz długotrwałe stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych (2,83,90,98,103,108,122,125,129,144,151).

Proces neoplazji śródnabłonkowej zwykle rozpoczyna się w obrębie strefy przekształceń, rzadziej w obrębie pierwotnego nabłonka paraepidermoidalnego tarczy części pochwowej szyjki jak i walcowatego wyścielającego kanał szyjki (132,133).

Rozwój procesu karcinogenezy szyjki macicy jest procesem wieloetapowym i rozciągniętym w czasie. Poprzedzają go stany przedrakowe, chociaż opisywane są przypadki (Madej) tzw. jednofazowego wzrostu raka („*dramat w jednym akcie*") (100). Na obecnym etapie można zasugerować model procesu karcinogenezy w obrębie tego narządu. Jest to model otwarty i w miarę nowych danych na ten temat będzie uzupełniany.

Model procesu karcinogenezy w obrębie szyjki macicy:



W warunkach prawidłowych strefa transformacji jest obszarem wielkiej aktywności fizjologicznych zjawisk wzrostu, dojrzewania i różnicowania komórek rezerwowych. W obszarze tym powstaje około 90 % przypadków raka płaskonabłonkowego szyjki macicy (49,131,149). Rak gruczołowy i gruczołowo-płaskonabłonkowy szyjki macicy, stanowią wg. różnych autorów od kilku do kilkunastu procent wszystkich nowotworów nabłonkowych szyjki macicy (2,83,98,108,125,151). Postać gruczołowa raka szyjki jest najczęściej jednoogniskowa występuje w polu gruczołowym, zajmując przeważnie jednocześnie nabłonek powierzchni kanału oraz gruczołów położonych głębiej. Wewnątrzkanałowe

postacie raka szyjki macicy nastręczają najwięcej trudności diagnostycznych i dlatego rozpoznawane są najczęściej w wyższych stadiach zaawansowania.

1.3 Metody diagnostyczne stosowane w ocenie szyjki macicy

1.3.1 Cytologia

Wprowadzenie badania cytologicznego przez Dr Georege Nicholas Papanicolaou w latach 40-tych ubiegłego wieku niewątpliwie przyczyniło się do częstszego wykrywania stanów przednowotworowych i wcześniejszych postaci raka szyjki macicy (118). W efekcie to osiągnięcie diagnostyczne doprowadziło do systematycznego zmniejszenia śmiertelności z powodu tego nowotworu(1,64,94). Fakty te nie są dzisiaj przez nikogo kwestionowane (91,92).

W wyniku postępu i coraz lepszego poznania biologii raka szyjki macicy, jego etiopatogenezy oraz dla lepszego porozumiewania się pomiędzy ginekologiem, cytologiem i histopatologiem wprowadzono w 1988 roku klasyfikację opracowaną w Narodowym Instytucie Raka w Bethesda (USA) (80,81,105). Klasyfikacja ta została zmodyfikowana w 2001 roku (145,159).

Nieprawidłowości komórek nabłonka płaskiego odpowiadające stanom przedrakowym i rakowi szyjki macicy wg. klasyfikacji Bethesda z 2001 roku to:

- Atypowe komórki płaskonabłonkowe

- o nieokreślonym znaczeniu (*ASC-US*)

- nie można wykluczyć dysplazji dużego stopnia (*ASC-H*)

- Zmiany śródnabłonkowe małego stopnia (*LSIL – low grade squamous intraepithelial lisions*) zawierają zmiany morfologiczne spowodowane infekcją HPV i charakterystyczne dla dysplazji małego stopnia
- Zmiany śródnabłonkowe dużego stopnia (*HSIL – high grade squamous intraepithelial lisions*) zawierają zmiany charakterystyczne dla dysplazji średniego stopnia, dużego stopnia i raka in situ

Rak płaskonabłonkowy

Czułość badania cytologicznego w wykrywaniu nieprawidłowości komórek w nabłonku wielowarstwowym płaskim szyjki macicy wynosi od 83-92,8 % (8,17,29,35,41,64). Nieprawidłowości komórek nabłonka gruczołowego wg. klasyfikacja Betesda to:

- Atypowe komórki:

- endocerwikalne o nieokreślonym znaczeniu (*NOS*)
- endometrialne o nieokreślonym znaczeniu (*NOS*)
- gruczołowe o nieokreślonym znaczeniu (*NOS*)

- Atypowe komórki

- endocerwikalne, prawdopodobnie nowotworowe
- gruczołowe, prawdopodobnie nowotworowe

- Rak gruczołowy wewnątrzszyjkowy in situ

Autorzy klasyfikacji rozmazów cytologicznych wg systemu Bethesda wyodrębnili grupę atypowych komórek płaskonabłonkowych (*ASC-US*), czyli komórek nieprawidłowych, w których zmiany nie upoważniają jeszcze cytologa do określenia ich komórkami dysplastycznymi, ale które już nie są komórkami prawidłowymi. W ramach tej grupy wyodrębniono jeszcze podgrupę tj: atypowe komórki, w których obecnie nie można wykluczyć zmian śródnabłonkowych dużego stopnia (*ASC-H*). Kobiety z takimi zmianami

powinny podlegać ścisłej obserwacji i dalszej diagnostyce. W klasyfikacji Papanicolaou grupa komórek określana jako nieprawidłowe, ale która jeszcze nie spełniają definicji „dysplastyczne", została sklasyfikowana w II grupie, co uspakajało klinicystę i nie obligowało do dalszej diagnostyki.

W grupie zmian śródnabłonkowych niskiego stopnia (*LSIL*) sklasyfikowano zmiany morfologiczne charakterystyczne dla infekcji HPV jak i zmiany typowe dla dysplazji małego stopnia. Faktycznie cytolog nierzadko ma trudności w zróżnicowaniu tych zmian, podobnie jak kolposkopista, a nawet czasami histopatolog. Aktualnie uważa się, że zmiany komórkowe charakterystyczne dla dysplazji małego stopnia są dalszym etapem rozwoju zmian morfologicznych związanych infekcją HPV. Można natomiast mieć wątpliwości czy zmiany morfologiczne charakterystyczne dla dysplazji średniego stopnia winny być sklasyfikowane w jednej grupie ze zmianami charakterystycznymi dla dysplazji dużego stopnia i raka „in situ", jako śródnabłonkowe zmiany dużego stopnia (*HSIL*). Wiadomo bowiem, że zmiany o typie dysplazji średniego stopnia są niestabilne i w około 30 % przypadków ulegają samoistnej remisji, co niezwykle rzadko obserwuje się w przypadku dysplazji dużego stopnia i raka in situ (49,59,97,122). Wielu klinicystów uważa nawet, że znakomita większość obserwowanej remisji dysplazji dużego stopnia i raka „in situ" nie jest wynikiem faktycznej remisji, ale efektem „zabrania" całej zmiany wraz z wycinkiem do badania histologicznego. Jednak względy bezpieczeństwa tj. usunięcie dysplazji średniego stopnia, a więc uniknięcia ich progresji mogą uzasadniać sklasyfikowanie zmian typowych dla dysplazji średniego stopnia w grupie zmian cytologicznych HSIL.

W nieprawidłowościach komórek nabłonka gruczołowego autorzy systemu Bethesda uwzględnili punkt wyjścia tych komórek i zalecają aby określać czy pochodzą z komórek gruczołowych endocervix czy z komórek endometrium. W przypadku gdy jest to niemożliwe należy używać terminu atypowe komórki gruczołowe (*AGC*). Wyodrębnienie atypowych

komórek gruczołowych endocervicalnych i endometrialnych jest niezwykle zasadne. Prowadzone obserwacje kliniczne tych zmian przez okres 3 lat w Klinice Ginekologii i Onkologii CM UJ (praca doktorska Dr med. Ingi Ludwin), wykazały że nieprawidłowe komórki endocervicalne i gruczołowe w dalszej obserwacji okazują się być w 14,3 % zmianami gruczołowymi dużego stopnia.

Czułość badania cytologicznego w wykrywaniu nieprawidłowości komórek gruczołowych jest znacznie niższa niż płaskonabłonkowych i wynosi od 50-60% (2,98,125). Tak więc skrining cytologiczny okazuje się być mało skuteczny w profilaktyce raka gruczołowego szyjki macicy.

1.3.2 Kolposkopia

Badanie kolposkopowe to druga obok cytologicznego równorzędna metoda wykrywcza zmian w obrębie szyjki macicy. Kolposkopia po raz pierwszy na świecie została wprowadzona do oceny szyjki macicy przez Hansa Hinselmanna w 1925 roku. W Polsce badanie to zostało wprowadzone do praktyki ginekologicznej w Klinice Ginekologii i Położnictwa, kierowanej przez profesora Stefana Schwarza. Technikę tę w mistrzowski sposób opanował i jest jej niekwestionowanym ekspertem Profesor Jan Madej, którego śmiało można nazwać „Ojcem Polskiej Kolposkopii". Wprowadził on wiele nowych elementów przydatnych w badaniu kolposkopowym, co doprowadziło do pogłębienia wiedzy na temat patofizjologii zmian szyjki macicy. Jest też autorem oryginalnego podziału i klasyfikacji obrazów kolposkopowych (100,101). Jest to klasyfikacja prosta i na ten okres odpowiadała danym na temat patofizjologii szyjki macicy. Uzyskana wiedza na ten temat, a szczególnie dane dotyczące morfogenezy raka szyjki macicy były powodem opracowania przez Międzynarodową Federację Patologii Szyjki Macicy i Kolposkopii nowego podziału obrazów

kolposkopowych (156). Został on zaakceptowany przez IFCPC podczas XIII Światowego Kongresu Patofizjologii Szyjki Macicy i Kolposkopii w Barcelonie w 2002 roku.

Klasyfikacja obrazów kolposkopowych wg. IFCPC z 2002 roku :

I . Obrazy prawidłowe :

1. pierwotny nabłonek wielowarstwowy płaski
2. nabłonek walcowaty
3. typowa strefa transformacji

II . Nieprawidłowe obrazy kolposkopowe sugerujące śródnabłonkowe zmiany płaskonabłonkowe :

1. płaskie zbielenie nabłonka po kwasie octowym,
2. gęste (intensywne) zbielenie nabłonka po kwasie octowym (odmiana zbielenia *),
3. delikatna mozaika (zwykła mozaika *),
4. gruba mozaika (odmiana mozaiki *),
5. delikatne punkcikowanie (punkcikowanie zwykłe *),
6. grube punkcikowanie (odmiana punkcikowania *),
7. częściowo dodatnia próba jodowa (nabłonek jodojasny *)
8. obrazy jodonegatywne
9. naczynia atypowe

---

*odpowiednik w terminologii obrazów kolposkopowych wg Madeja.

III . Kolposkopowe obrazy nasuwające podejrzenie inwazji

IV . Kolposkopia niesatysfakcjonująca

Autorzy tej klasyfikacji wyodrębnili obrazy kolposkopowe, które mogłyby odpowiadać zmianom o charakterze LSIL, a więc infekcji HPV i dysplazji małego stopnia oraz zmianom o charakterze dysplazji średniego stopnia, dużego i zmianom inwazyjnym.

Kolposkopia pozwalałaby więc nie tylko zlokalizować zmianę na tarczy części pochwowej szyjki macicy, a także przewidywać rozpoznanie histopatologiczne.

Ocena kolposkopowa zmian śródnabłonkowych nabłonka gruczołowego jest znacznie utrudniona, ponieważ nie ma charakterystycznych obrazów kolposkopowych dla śródnabłonkowej neoplazji w nabłonku gruczołowym. Przy współistnieniu zmian gruczołowych i płaskonabłonkowych szyjki macicy uzyskujemy obrazy kolposkopowe typowe dla CIN (110). CIS i AIS współistnieją ze sobą od kilku do 33 % przypadków (21,22,31,33,49,59,61,64,78,82,83).

Cytologia i kolposkopia znalazły stałe i niekwestionowane miejsce w diagnostyce środnabłonkowej neoplazji (CIN) i wczesnoinwazyjnego raka szyjki macicy (Ca IA). W opinii niektórych ośrodków, do których należy także Klinika Ginekologii i Onkologii CM UJ w Krakowie, kolposkopia winna być składową każdego badania ginekologicznego. Przy obecnym stanie wiedzy w przypadku nieprawidłowego obrazu cytologicznego, niedopuszczalne jest pobieranie wycinków z tarczy części pochwowej szyjki bez użycia kolposkopii. Zastosowanie kolposkopii do weryfikacji nieprawidłowych wyników rozmazów szyjkowych jest obecnie powszechnie uznaną metodą postępowania diagnostycznego. Jednak takie postępowanie nie w pełni wykorzystuje możliwości metody. Odsetek fałszywie negatywnych obrazów cytologicznych jest stosunkowo wysoki i sięga od kilku nawet do 20 %. Stąd stosowanie obu metod tj. cytologii i kolopskopii pozwala na radykalne zmniejszenie odsetka fałszywie ujemnych wyników badania cytologicznego (3,6,7,8,15,19,23,25,28,44,47,51,57,63). Wartość kolposkopii w diagnostyce zmian płaskonabłonkowych tj. CIN i Ca Ia jest co najmniej równorzędna, a nawet wyższa niż cytologii. Potwierdzają to wyniki badań, dotyczące oceny trafności rozpoznania cytologicznego i kolposkopowego z wynikami badania histologicznego (8,23,44,57,63).

Łączne stosowanie obu tych metod wykrywczych pozwala zwiększyć trafność rozpoznania przedterapeutycznego do blisko 100 %.

1.3.3 Ocena histologiczna

Rozpoznanie zmian przednowotworowych i raka w obrębie szyjki macicy ustala się wyłącznie w oparciu o wynik badania histopatologicznego, na podstawie którego można dopiero wdrożyć postępowanie terapeutyczne. Wykładnikami histopatologicznymi stanów przedrakowych szyjki macicy, mającymi swe charakterystyczne obrazy w badaniu kolposkopowym i cytologicznym są zaburzenia w dojrzewaniu komórek w obrębie nabłonka wielowarstwowego płaskiego, anomalia jądrowe i zatarcie warstwowości nabłonka wraz z aktywnością mitotyczną o różnie nasilonej intensywności, które obecnie określa się zgodnie z terminologią Richarta (133,134) terminem wewnątrznabłonkowej neoplazji szyjki macicy (*Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN*). Zmiany te są ograniczone do nabłonka, nie przekraczają granicy błony podstawnej. Ze względu na nasilenie tych zmian zostały podzielone na CIN 1, który odpowiada lekkiej dysplazji, CIN 2 – umiarkowanej dysplazji i CIN 3- ciężkiej dysplazji i rakowi „in situ" (*CIS*).

Terminologia Richarta dotycząca zmian śródnabłonkowych została oficjalnie uznana za obowiązującą przez WHO w roku 1975 (126). U podstaw sklasyfikowania wg. Richarta zmian śródnabłónkowych w obrębie nabłonka wielowarstwowego płaskiego była idea połączenia w jednej grupie CIN 3 zmian charakterystycznych dla dysplazji dużego stopnia i raka „in situ". Zmiany te w obrazie cytologicznym a nawet histologicznym są nierzadko trudne do ścisłego rozgraniczenia, a w obrazie kolposkopowym są identyczne. Ograniczenie procesu neoplazji do śródbłonka pozwala w obu tych stanach zastosować te same kryteria do

kwalifikacji terapeutycznej, co dodatkowo uzasadnia zaszeregowanie obu tych zmian w jednej grupie CIN 3. FIGO akceptując tę klasyfikację jednocześnie w klinicznym podziale raka wyróżnia Ca w stopniu O tj. raka „in situ" (12,14,47,49,61,105,114,126,161).

Natomiast jako stadium przedrakowe w raku gruczołowym Międzynardowe Towarzystwo Patologów Ginekologicznych wyodrębniło dysplazję gruczołową szyjki macicy (*Cervical Glandular Dysplazja – CGD*), zwaną inaczej atypową hyperplazję (*atypical hyperplasia*). Terminologia ta jest rozpowszechniana głównie w USA. Natomiast w Europie stosuje się podobnie jak dla zmian płaskonabłonkowych określenie śródnabłonkowa gruczołowa neoplazja (*Cervical Glandular Intraepithelial Neoplasia–CGIN*). Wyodrębniono 2 grupy tych zmian tj. niskiego stopnia śródnabłonkowa gruczołowa neoplazja (*Low Grade Cervical Glandular Intraepithelial Neoplasia–LCGIN*) i wysokiego stopnia śródnabłonkowa gruczołowa neoplazja (*High Grade Cervical Glandular Interaepithelial Neoplasia–HCGIN*)(2,21,22,31).

Zmiany o charakterze CIN i raka inwazyjnego płaskonabłonkowego są zlokalizowane głównie na tarczy części pochwowej w obrębie strefy regeneracji oraz w okolicy ujścia zewnętrznego i dystalnym odcinku kanału szyjki. Natomiast bardzo rzadko w proksymalnym odcinku kanału szyjki (9,28,127). Zmiany o charakterze CGIN i raka gruczołowego w dużej części przypadków są zlokalizowane w obrębie endocervix. Dane literatury (2,83,98,108,125,151) oraz obserwacje własne wskazują, że obok płaskonabłonkowej postaci raka szyjki macicy coraz częściej rozpoznajemy raka gruczołowego o tej lokalizacji. Obserwowany wzrost częstości występowania raka gruczołowego szyjki macicy, niektórzy wiążą z coraz powszechniejszym stosowaniem przez kobiety i to bardzo młode hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Dane te jednak nie są wystarczająco udokumentowane (90,93). Poglądy na temat czy jest to wzrost bezwzględny czy też względny, będący wynikiem skutecznej profilaktyki zmian płaskonabłonkowych w obrębie

szyjki macicy są bardzo sprzeczne. Wyjaśnienia także wymagają obserwacje, że AIS jest wykrywany 12 razy rzadziej niż Adenocarcinoma invasivum. CIN 1 i CIN 2 wykrywa się częściej niż CIN 3, a LG CGIN rzadziej niż HG CGIN (21,133). Najprawdopodobniej wynika to z trudności diagnostycznych zmian gruczołowych o niskim stopniu zaawansowania.

1.4 Postępowanie w CIN i raku wczesnoinwazyjnym szyjki macicy

Właściwie przeprowadzone postępowanie diagnostyczne powinno umożliwić ustalenie stopnia zaawansowania procesu karcinogenezy w obrębie szyjki macicy. Jest to niezwykle istotne dla klinicysty, aby móc podjąć właściwe i skuteczne postępowanie terapeutyczne.

Rozwój wiedzy dotyczącej raka szyjki macicy i jego biologii w ciągu ostatnich lat, szczególnie w zakresie patofizjologii wczesnoinwazyjnych stadiów nowotworu modyfikuje postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne. Już w 1947 roku Mestwerdt wykazał, że niektóre przypadki raka szyjki macicy z tzw. inwazją mikroskopową tj. gdy objętość ogniska raka nie przekracza 500 mm 3 mogą być leczone oszczędzającymi metodami operacyjnymi (110). W 1960 roku FIGO wprowadziła w swej klasyfikacji pojęcie raka wczesnoinwazyjnego. Od tej pory klasyfikacja w odniesieniu do raka wczesnoinwazyjnego była kilkakrotnie modyfikowa. Ostatecznie w zależności od głębokość naciekania oraz średnicy zmiany wydzielono w obrębie raka wczesnoinwazyjnego zmianę w stopniu Ca IA1 tj. ognisko raka z inwazją podścieliska do 3 mm głębokości i średnicy do 7 mm oraz Ca IA2 to ognisko raka o średnicy do 7 mm i głębokości inwazji 3 do 5 mm. Większa liczba ognisk z wczesną inwazyją, znalezienie komórek rakowych w świetle przestrzeni naczyniowych nie zmienia klasyfikacji, lecz narzuca odmienny bardziej radykalny sposób postępowania terapeutycznego (12,14,22,23,24,29,32,33,37,38,39,40,49).

W zmianach bardziej zaawansowanych do ustalenia stopnia klinicznego zaawansowania obok oceny cytologicznej, kolposkopowej i histologicznej konieczne jest wykonanie badania ginekologicznego dwuręcznego, ocena przymacicz badaniem per rectum, a czasem także histeroskopia, cystoskopia, rektoskopia, urografia oraz tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny miednicy małej.

Raki wczesnoinwazyjne stanowią według różnych autorów od 4,5 do 9 % wszystkich raków szyjki macicy (24,32,38,40). Rak „in situ" i rak wczesnoinwazyjny szyjki macicy określane są jako postacie przedkliniczne raka szyjki macicy (59,61). Są one zwykle bezobjawowe i mogą być rozpoznane tylko na podstawie badania histopatologicznego materiału pobranego pod kontrolą kolposkopu lub preparatu operacyjnego tj . stożka konizacyjnego lub wyciętej szyjki macicy.

Materiał tkankowy z szyjki macicy do oceny histologicznej uzyskać można w wyniku biopsji i abrazji kanału szyjki, a także poprzez wycięcie odpowiedniego kształtu fragmentu szyjki macicy zawierającego strefę transformacji oraz część kanału szyjki macicy. Do procedur polegających na wycięciu fragmentu tkankowego należą konizacja tzw. konizacja „zimnym nożem", konizacja laserowa, wycięcie pętlą elektryczną–LEEP (*Loop Electrosurgical Excisional Procedure*) (3,7,19,23,28,52,54,74,106).

1.5 Miejsce MCH w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym w CIN i raku wczesnoinwazyjnym szyjki macicy

W ostatnich latach w Europie Zachodniej coraz częściej wprowadza się do diagnostyki zmian śródnabłonkowych i raka wczesnoinwazyjnego szyjki macicy mikrokolpohysteroskopię (*MCH*) dla oceny nabłonka błony śluzowej kanału szyjki

(45,62,65,147,152). W Polsce oprócz ośrodka krakowskiego ta metoda jest dotychczas prawie niestosowana.

Poszerzenie przedterapeutycznego postępowania diagnostycznego w obrębie szyjki macicy o badanie mikrokolpohisteroskopowe, pozwala na przyżyciową obserwacje struktur komórkowych „in vivo" po ich wybarwieniu, określenie dokładnej topografii zmian i ich zasięgu w kanale szyjki, co umożliwi stosowanie optymalnego postępowania terapeutycznego.

Przesuwająca się wraz z wiekiem pacjentek granica międzynabłonkowa w głąb kanału szyjki macicy sprawia, że kolposkopowa ocena szyjki w tych przypadkach jest niesatysfakcjonująca („*unsatysfactory colposcopy"*). Ocena nabłonka kanału szyjki macicy opiera się wówczas na wynikach badania rozmazów komórkowych pobranych metoda aspiracyjną lub spiralną szpatułką z kanału szyjki macicy. Niestety wyniki badań cytologicznych od kilku do kilkunastu procent są fałszywie negatywne, a w przypadkach wczesnych zmian gruczołowych nawet do 50 %.

Należy także wziąć pod uwagę fakt, że w ostatnich latach odnotowano wzrost częstości wykrywania zmian śródnabłonkowych (CIN) i wczesnoinwazyjnych (Ca IA) szyjki macicy u kobiet młodych w okresie prokreacji tj. przed zakończeniem swoich planów macierzyńskich. Obliguje to do stosowania coraz bardziej precyzyjnych metod diagnostycznych. Dokładna ocena stopnia zaawansowania oraz lokalizacji i zasięgu zmian śródnabłonkowych i wczesnych postaci raka daje szansę na wdrożenie bardziej oszczędzających metod leczenia, z zachowaniem zdolności rozrodu. Aby konizacji nadać walor nie tylko diagnostyczny ale i terapeutyczny, zabieg należy poprzedzić dokładną oceną śluzówki kanału szyjki macicy. Poszerzenie tzw. konsylium przedterapeutycznego o badanie mikrokolpohysteroskopowe (*MCH*) pozwoli zapewne w większym stopniu zrealizować ten cel.

Ta endoskopowa metoda obserwacji nabłonka kanału szyjki macicy z zastosowaniem wysokich zakresów powiększeń została zapoczątkowana we wczesnych latach 80-tych ubiegłego wieku przez Hamou (65,66,67,68,69,70). Barwienie przyżyciowe komórek nabłonkowych „in situ", pozwala na ocenę struktury jądra komórkowego. Obserwowana w badaniu mikrokolpohysteroskopowym wielkość i rozkład jąder komórkowych nabłonka wielowarstwowego płaskiego czy też gruczołowego, po ich przyżyciowym wybarwieniu, umożliwia wytypowanie miejsc do pobrania wycinka do badania histopatologicznego pod kontrolą MCH.

Ocena kontaktowa nabłonków pozwala także na wyraźne oddzielenie rejonu jodopozytywnego od jodonegatywnego. Jodopozytywne nabłonki płaskie znajdują się bezpośrednio obok jodonegatywnych albo graniczą z nabłonkami walcowatymi z jednym lub dwoma rzędami komórek metaplazji między nimi. Posiadając odpowiednie doświadczenie i wiedzę z zakresu morfologii komórek można przy 60–150 krotnym powiększeniu rozróżnić czy ma się do czynienia z zaburzenia stosunku objętości jądra do objętości cytoplazmy, czy też z poważniejszymi zaburzeniami struktury jądra komórkowego.

Obrazy MCH nabłonków szyjki macicy klasyfikuje się według Hamou (65,70,73) na 3 stopnie:

- stopień 0 : obrazy prawidłowe
- stopień I : zmiany dystroficzne
- stopień II : ciężkie nieprawidłowości jądrowe

Takie postępowanie diagnostyczne daje większą szansę wyboru miejsca najbardziej podejrzanego do pobrania wycinka do badania histologicznego, także z kanału szyjki macicy, które byłoby zgodne z ostatecznym badaniem histologicznym usuniętej części szyjki macicy.

2.0 UZASADNIENNIE I CEL PRACY

Cytologia oraz kolposkopia wraz z badaniem histopatologicznym wycinka pobranego pod kontrolą kolposkopii pozwalają na dość precyzyjne określenie lokalizacji zmiany o charakterze dysplazji i wczesnoinwazyjnego raka w obrębie tarczy części pochwowej szyjki macicy wraz z oceną stopnia zaawansowania tych zmian, co jest istotne dla zaplanowania metody postępowania terapeutycznego. Jednak część zmian śródnabłonkowych i wczesnoiwnazyjych szyjki macicy jest zlokalizowana w kanale szyjki macicy. Lokalizacja tych zmian w dystalnym odcinku kanału szyjki, blisko ujścia zewnętrznego może objawić się w obrazie kolposkopowym w postaci tzw. rąbka zbielenia, określanego inaczej „nalotem brzeżnym" widocznym po zaaplikowaniu 3 % roztworu kwasu octowego. Jednak nie jest możliwe określenie zasięgu tych zmian w kanale szyjki macicy w badaniu kolposkopowym. Natomiast izolowane zmiany w kanale szyjki o charakterze CIN i wczesnoinwazyjnego raka zwykle nie dają żadnych objawów w obrazie kolposkopowym. Topografia tych zmian w obrębie nabłonka błony śluzowej kanału szyjki macicy oraz stopień zaawansowania procesu karcinogenezy są niezwykle ważne dla podjęcia decyzji o zakresie i wyborze techniki leczenia operacyjnego, co ma szczególnie istotne znaczenie dla kobiet młodych, pragnących zachować możliwości prokreacji.

Dotychczasowe obserwacje, niestety w nielicznych ośrodkach klinicznych w Europie wskazują na znaczenie mikrokolpohysteroskopii (MCH) w ocenie nabłonka kanału szyjki macicy.

Stąd celem pracy jest:

1/ ocena roli mikrokolpohysteroskopii (*MCH*) w określeniu topografii CIN i wczesnoinwazyjnej postaci raka szyjki macicy, zlokalizowanych w kanale szyjki oraz przewidywaniu stopnia zaawansowania tych zmian na podstawie wyników badania histopatologicznego wycinków celowanych pobranych pod kontrolą mikrokolpohysteroskopii kontaktowej

2/ określenie w jakim stopniu badanie mikrokolpohysteroskopowe pozwala na ustalenie precyzyjnego rozpoznania przedterapeutycznego i podjęcie optymalnego, a zarazem skutecznego postępowania terapeutycznego

3.0 MATERIAŁ I METODY

3.1 Charakterystyka materiału klinicznego

Materiał pracy stanowi 380 kobiet w wieku od 26 do 60 lat, diagnozowanych i leczonych operacyjnie w Klinice Ginekologii i Onkologii CM UJ w latach 1999-2005. Badanie nad zastosowaniem mikrokolpohysteroskopii przeprowadzono w 3 grupach (Tab.1).

Tabela 1. Zbiorcze zestawienie grupy badanej:

	Grupa A	Grupa B	Grupa C	Ogółem N (%)
n	229	83	68	380
(%)	(60,3)	(21,8)	(17,9)	(100,0)

229 (60,3 %) kobiet (grupa A) to pacjentki skierowane do Kliniki z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego do dalszej diagnostyki i leczenia (Tab.2).

Tabela 2. Wynik badania cytologicznego na podstawie którego skierowano pacjentkę do kliniki (grupa A):

Gr.III Dysplazja średniego stopnia n (%)	Gr. III Dysplazja dużego stopnia n (%)	Gr. IV n (%)	Gr. V n (%)	Ogółem N (%)
47 (20,5)	108 (47,2)	45 (19,7)	29 (12,7)	229 (100)

W tej grupie wykonano powtórną ocenę cytologiczną, a jej wyniki sklasyfikowano według systemu Bethesda . Służyło to standaryzacji wyników rozmazów cytologicznych oraz próbie określenia miejsca pochodzenia komórek. Wyniki tej oceny przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3. Wyniki oceny cytologicznej kobiet grupy A według klasyfikacji Bethesda:

	Zmiany płaskonabłonkowe (1)				Zmiany gruczołowe (2)			Suma (1+2)
	LGSIL	HGSIL	Ca inv.	Ogółem	AGC	Ca	Ogółem	
n	8	184	20	212	8	9	17	229
(%)	(3,5)	(80,3)	(8,7)	(92,6)	(3,5)	(3,9)	(7,4)	(100)

Grupę, obejmującą 83 (21,8%) przypadki (grupa B) stanowiły kobiety skierowane do leczenia operacyjnego z powodu innych zmian tj. mięśniaków macicy, obniżenia narządu rodnego, guzów przydatkowych u których w badaniu cytologicznym w trakcie przygotowania do leczenia operacyjnego wykryto zmiany śródnabłonkowe lub komórki raka (Tab.4).

Tabela 4. Wynik oceny cytologicznej kobiet grupy B według klasyfikacji Bethesda:

	Zmiany płaskonabłonkowe (1)				Zmiany gruczołowe (2)			Suma (1+2)
	LGSIL	HGSIL	Ca	Ogółem	AGC	Ca	Ogółem	
n	16	65	1	82	0	1	1	83
(%)	(19,3)	(78,3)	(1,2)	(98,8)	(0,0)	(1,2)	(1,2)	(100)

Grupę trzecią, liczącą 68 (17,9 %) kobiet (grupa C), stanowią chore u których wykonano zabieg operacyjny usunięcia macicy z powodu innych zmian w obrębie narządu

rodnego, u których wyniki badania cytologicznego wykonane przed zabiegiem operacyjnym były prawidłowe (Tab.5).

Tabela 5. Nieprawidłowości narządu rodnego u kobiet grupy C z powodu których usunięto macicę:

	Mięśniaki macicy	Zmiany przydatkowe	Obniżnie narządu rodnego	Inne zmiany	Ogółem
n	41	13	9	5	68
(%)	(60,3)	(19,1)	(13,2)	(7,4)	(100)

Charakterystykę materiału klinicznego zobrazowano w Tabeli 6A-6C:

Tabela 6. Charakterystyka analizowanego materiału:

A. Wiek kobiet

Grupa n (%)	26-30	31-35	36-40	41-45	46-50	51-55	56-60
A	24	32	43	62	33	26	9
B	0	0	6	14	37	17	9
C	0	0	3	10	31	16	8
OGÓŁEM	24	32	52	86	101	59	26

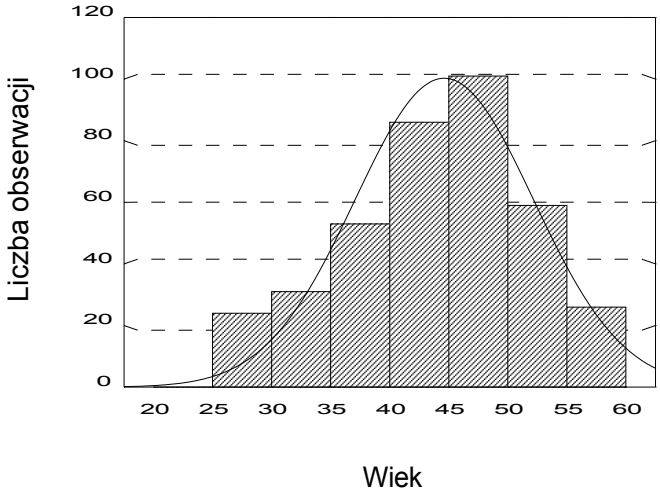
B. Wiek pierwszej miesiączki

Grupa n (%)	<12 r.z.	12-14 r.ż.	15-16 r.ż.	>16 r.ż.
A	31	174	20	4
B	10	64	9	0
C	9	51	8	0
OGÓŁEM	50	289	37	4

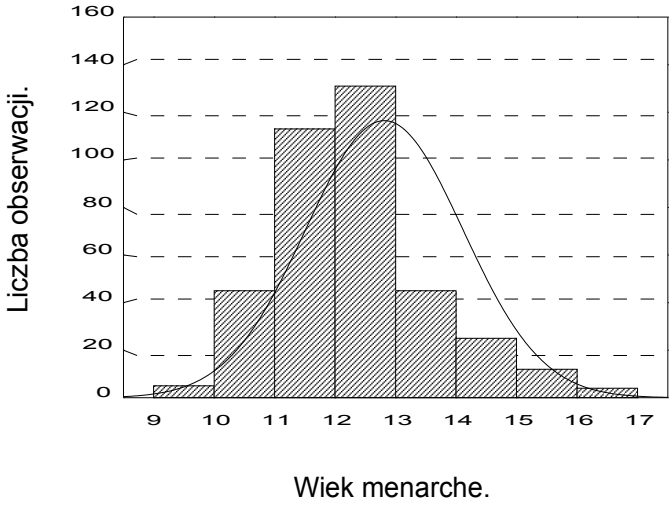
C. Liczba porodów

Grupa n (%)	0	1	2-3	4 i więcej
A	16	52	137	24
B	3	22	55	3
C	3	17	45	3
OGÓŁEM	22	91	237	30

Rozkład wieku badanych pacjentek jest różny od normalnego ($p<001$) (Ryc.1), również wiek wystąpienia pierwszej miesiączki w badanej grupie pacjentek charakteryzował się rozkładem różnym od normalnego ($p<0,001$) (Ryc.2).



Ryc.1. Histogram wieku pacjentek w badanej grupie.



Ryc.2. Histogram wieku wystąpienia menarche w badanej grupie pacjentek.

Mediana wieku kobiet w grupie (A) wynosi 43 lata (IQR=11), a mediana wieku kobiet w którym wystąpiła pierwsza miesiączka 13 lat (IQR=1). W tej grupie pacjentek było 16 (7%) nieródek, 52 (23%) pierworódki oraz 161 (70%) wieloródek. W grupie (B) mediana wieku pacjentek wynosiła 48 lat (IQR=5), mediana wieku wystąpienia menarche 13 lat (IQR=1). W grupie tej 3 (4%) kobiety nigdy nie rodziły, 22 (26%) rodziły tylko raz, a 58 (70%) kobiet było wieloródkami. Mediana wieku kobiet zakwalifikowanych do grupy (C) wynosiła 49 lat (IQR=5,5), mediana wieku wystąpienia menarche w tej grupie wyniosła 13 lat (IQR=1,5). Trzy (4%) pacjentki nigdy nie rodziły, pierworódkami było 17 (25%), wieloródkami 48 (71%) pacjentek.

Używając odpowiednich testów nieparametrycznych z uwagi na charakter i rozkład badanych zmiennych porównano analizowane dane wszystkich trzech grup pacjentek.

Mediana wieku pacjentek w grupie (A) była najniższa i istotnie różniła się zarówno od mediany wieku pacjentek w grupie (B) ($p<0,001$), jak również z grupy (C) ($p<0,001$) (Tab.7). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic w medianie wieku pacjentek

pomiędzy grupami (B) i (C). Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic między medianą wieku wystąpienia menarche w badanych trzech grupach pacjentek (Tab.7).

Analizowane grupy kobiet nie różniły się również pod względem rodności (Tab.7).

Tabela 7. Charakterystyka kliniczna badanych kobiet:

	A (n=229)	B (n=83)	C (n=68)	p
Mediana wieku (IQR*) [lat]	43 (11)	48 (5)	49 (5,5)	<0,001[#]
Mediana wieku menarche (IQR*) [lat]	13 (1)	13 (1)	13 (1,5)	0,948
Rodność nieródki/pierworódki/wieloródki	16 (7%)/52 (23%)/ 161 (70%)	3 (4%)/22 (26%)/58 (70%)	3 (4%)/ 17 (25%)/ 48 (71%)	0,753

*IQR – rozstęp międzykwartylowy; [#]wartość statystycznie istotna

3.2 Badanie cytologiczne

Materiał do badania cytologicznego pobierano z tarczy części pochwowej szyjki macicy przy użyciu szpatułki oraz z kanału przy pomocy szczoteczki i rozprowadzono na odpowiednio opisane szkiełka podstawowe, a następnie utrwalono za pomocą preparatu Cytofix . W dalszym etapie tak sporządzone rozmazy wybarwiano w urządzeniu do automatycznego wybarwiania, a następnie pokrywano szkiełkiem nakrywkowym. W ten sposób przygotowany preparat cytologiczny (preparat komórek rozmazowych) oceniano przy użyciu mikroskopu firmy Olympus w Pracowni Diagnostyki Cytologicznej i Molekularnej

Kliniki Ginekologii i Onkologii CM UJ. Oceny preparatu dokonywało 2 niezależnych cytologów, a wyniki formułowano według klasyfikacji Betesda.

Po uzyskaniu wyników badania cytologicznego u wszystkich kobiet grupy A , B i C wykonano ocenę kolposkopową szyjki macicy .

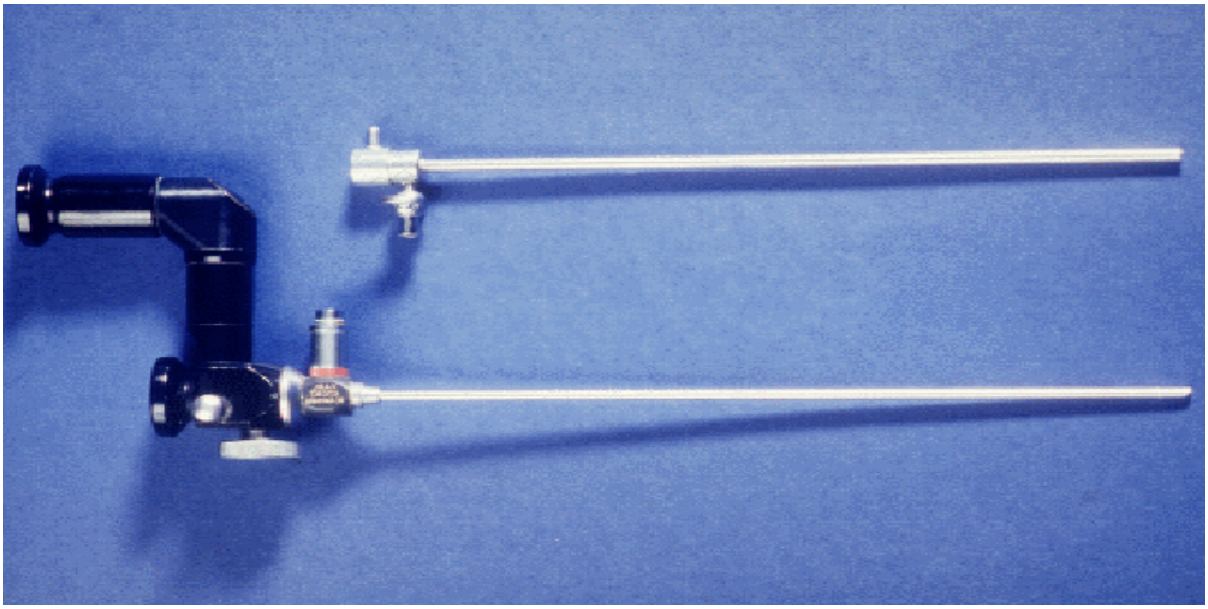
3.3 Badanie kolposkopowe

Badanie kolposkopowe we wszystkich 3 grupach kobiet przeprowadzano przy użyciu kolposkopu firmy Leisegang wyposażonego w tor wizyjny, składający się z kolorowej kamery cyfrowej CCD firmy Sanyo, połączonej złączem typu SVHS z komputerem wyposażonym w kartę graficzną firmy ATI, umożliwiającą przechowywanie obrazu z kamery CCD. Wyniki badania dokumentowano używając klasyfikacji IFCPC i klasyfikacji Madeja. Obrazy kolposkopowe dokumentowano w postaci zdjęć cyfrowych zapisywanych w pamięci komputera.

W tym celu po założeniu wziernika Cusco oceniano nabłonek części pochwowej szyjki macicy oraz pokrywającą go wydzielinę. Następnie usuwano wydzielinę części pochwowej szyjki macicy przy użyciu soli fizjologicznej i oceniano architektonikę nabłonka i podnabłonkowe łożysko naczyniowe. Następnie ocenę nabłonka wykonywano po zakontrastowaniu jej 3 % roztworem kwasu octowego, a także płynem Lugola (próba Schillera).

3.4 Badanie mikrokolpohysteroskopowe (MCH)

Badanie mikrokolpohysteroskopowe wykonywano przy użyciu hysteroskopu Hamou I z podwójnym torem wizyjnym (Ryc.3), umożliwiającym ocenę panoramiczną i kontaktową błony śluzowej kanału szyjki macicy po przyżyciowym zabarwieniu komórek „in situ" atramentem Watermanna i 1% roztworem błękitu metylenowego. Hysteroskop Hamou I posiada 30 stopniową optykę Hopkinsa oraz dwa okulary, dzięki którym możliwe jest uzyskiwanie od 60- do 150-krotnego powiększenia obrazu powierzchni błony śluzowej kanału szyjki macicy. Cienką optykę (średnica 3 mm) histeroskopu Hamou I wprowadzano do kanału szyjki pod kontrolą wzroku, po uprzednim uwidocznieniu części pochwowej szyjki macicy przy pomocy wziernika Cusco.



Ryc.3. Mikrokolpohysteroskop Hamou I firmy Storz wraz z osłoną diagnostyczną.

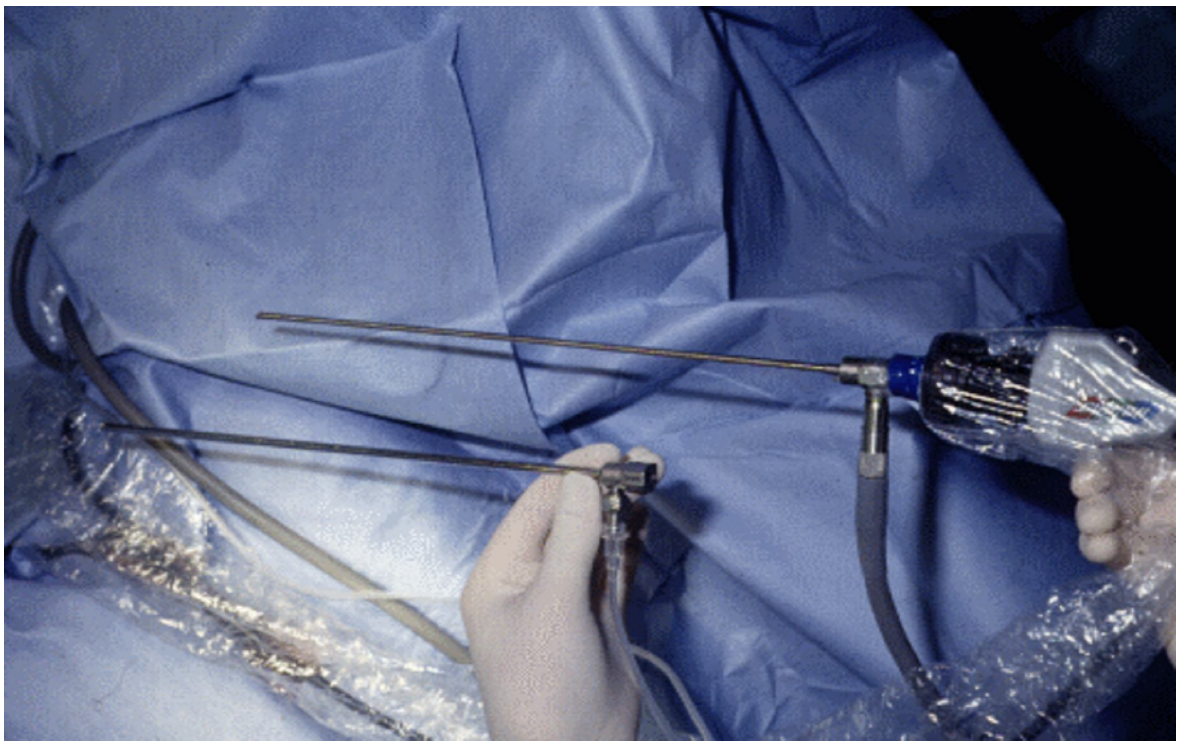
Celem poszerzenia kanału szyjki przez osłonę diagnostyczną hysteroskopu z urządzenia do insuflacji firmy Storz podawano medium gazowe (CO 2) z regulowanym zakresem ciśnień i manometryczną kontrolą szybkości przepływu w granicach 10-15 ml

gazu/min. Powierzchnię błony śluzowej kanału szyjki macicy uwidaczniano przy użyciu źródła światła zimnego, halogenowego lub ksenonowego o mocy od 200 do 250 Watt. Zastosowanie toru wizyjnego z cyfrowej kamery endoskopowej firmy Storz pozwalało na oglądanie obrazu na monitorze medycznym firmy Sony.

W pierwszej kolejności po wprowadzeniu histeroskopu dokonywano panoramicznej oceny części pochwowej szyjki macicy, stosując 20-krotne powiększenie. Następnie przy użyciu spiralnie zwiniętego gazika nasączonego środkiem kontrastującym, wybarwiano jądra komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego atramentem Watermana, pozostawiając go w kanale szyjki przez około 30 sekund. Komórki nabłonka gruczołowego wybarwiano przy pomocy 1-2% roztworu błękitu metylenowego. Innym sposobem aplikacji środków kontrastujących jest podanie ich ze strzykawki przez cienki, giętki wenflon. Tak wybarwione nabłonki oceniano techniką kontaktową tj. poprzez zbliżenie końcówki optyki hysteroskopu Hamou I do powierzchni nabłonka błony śluzowej kanału szyjki. Końcówka optyki histeroskopu musi pozostawać w stałym kontakcie z powierzchnią nabłonka. Histeroskop ustawia się w tym celu pod kątem 30 stopni, obracając jego końcówką płynnym ruchem kabla światłowodowego. Manewrowanie optyką odbywało się bardzo delikatnie i płynnie, aby nie powodować uszkodzenia powierzchni nabłonkowej. Intensywność i stopień klarowności śluzu szyjkowego zależą od fazy cyklu miesiączkowego, stąd u kobiet miesiączkujących badanie wykonywano między 9 a 13 dniem cyklu. W tym okresie, ze względu na szerokość kanału szyjki macicy istnieją największe szanse na dokładną i jak najmniej traumatyczną ocenę nabłonków. Powiększenie 60-150-krotne powierzchni nabłonka kanału szyjki macicy przy pomocy mikrokolpohysteroskopii kontaktowej pozwalało na ocenę komórek nabłonka błony śluzowej kanału szyjki, a szczególnie morfologii ich jąder oraz na wstępne różnicowanie nabłonka prawidłowego od patologicznego.

U kobiet grupy A i B tj. po nieprawidłowym wyniku badania cytologicznego ocenę mikrokolpohysteroskopową nabłonka kanału szyjki macicy przeprowadzano po badaniu kolposkopowym, a przed procedurą pobrania wycinków do badania histologicznego, wykorzystując do tego celu znieczulenie dożylne w trakcie którego pobierano wycinki z obszarów zlokalizowanych badaniem kolpokopowym na tarczy części pochwowej i błony śluzowej kanału szyjki z obszarów zlokalizowanych badaniem mikrokolpohysteroskopowym (Ryc.4). Następnie we wszystkich przypadkach wykonano wyłyżeczkowanie kanału szyjki macicy, a uzyskany materiał także przesyłano do badania histologicznego.

W grupie C w której wyniki badania cytologicznego były prawidłowe ocenę mikrokolpohysteroskopową błony śluzowej kanału szyjki wykonywano po wprowadzeniu pacjentki w znieczulenie ogólne lub przewodowe tuż przed rozpoczęciem zabiegu operacyjnego, a wyniki tej oceny porównywano z wynikami badania histologicznego preparatu operacyjnego.



Ryc.4. Badanie mikrokolpohysteroskopowe poprzedzające pobranie wycinków do weryfikacji histologicznej.

Uwidoczniono także granicę międzynabłonkową w przypadku jej lokalizacji w kanale szyjki. Topografię zmian patologicznych w kanale szyjki w stosunku do płaszczyzny tarczy części pochwowej określono przy użyciu cerwikometru. Z obszarów podejrzanych o proces karcinogenezy w trakcie badania endoskopowego, pobierano przy pomocy mikrokleszczyków, pod kontrolą wzroku wycinki, które następnie badano histopatologicznie. Nieprawidłowe obrazy nabłonka błony śluzowej kanału szyjki zlokalizowane przy pomocy MCH dokumentowano fotograficznie.

Pobrane wycinki z obszarów podejrzanych w badaniu MCH jak i materiał uzyskany poprzez wyłyżeczkowanie kanału szyjki macicy poddano badaniu histopatologicznemu w Katedrze Patomorfologii CM UJ (Kierownik Prof. dr hab. med. Jerzy Stachura).

3.5 Kwalifikacja terapeutyczna

W grupie A w przypadku rozpoznania zmian o charakterze CIN i Ca IA postępowanie terapeutyczne zależało od stopnia zaawansowania zmian, ich lokalizacji, współistnienia innych nieprawidłowości w obrębie narządu rodnego, wieku kobiet i chęci dalszej prokreacji.

W przypadku zmian o charakterze CIN 1 i CIN 2 zlokalizowanych na tarczy części pochwowej szyjki macicy, w obrębie ujścia zewnętrznego kanału szyjki czy też w obrębie nabłonka błony śluzowej kanału szyjki po wygojeniu rany po wycinku i po wyłyżeczkowaniu, zwłaszcza u kobiet młodych wykonano powtórną ocenie cytologiczną i mikrokolpohysteroskopową nabłonka kanału szyjki. Przy ujemnym wyniku obu tych badań przeprowadzano okresowe kontrole cytologiczno-kolposkopowe. W przypadkach utrzymywania się zmian zlokalizowanych na tarczy części pochwowej szyjki powyżej 1 roku lub ich nawrotu wykonywano zabieg wycięcia zmiany pętlą elektryczną wysokiej częstotliwości (*LEEP*). Natomiast w przypadku utrzymywania się tych zmian w obrębie błony

śluzowej kanału szyjki wykonywano konizację „zimnym nożem", dostosowując wysokość wycinanego stożka tkankowego do zasięgu zmian w obrębie endocervix.

W CIN 3 zlokalizowanym na tarczy części pochwowej i przy niepodejrzanym wyniku badania mikrokolpohysteroskopowego śluzówki kanału szyjki i histologicznego wyskrobin z kanału szyjki wykonano zabieg LEEP, zwłaszcza u kobiet młodych, pragnących rodzić. W pozostałych przypadkach, w których zmiana była zlokalizowana na tarczy i/lub w odcinku 1/2 dystalnym kanału szyjki wykonywano zabieg konizacji, polegający na wycięciu zmiany w kształcie stożka, a w przypadku lokalizacji zmiany w 1/2 odcinku proksymalnym kanału szyjki zabieg konizacji w kształcie trapezu.

W przypadkach zmian gruczołowych dużego stopnia u kobiet młodych wykonano konizację w formie trapezu, a u kobiet po okresie prokreacji proste wycięcie macicy.

Zmiany o charakterze Ca IA1 i nieliczne przypadki Ca IA2 zlokalizowane na tarczy części pochwowej u kobiet młodych pragnących zachować zdolność prokreacji kwalifikowano do konizacji chirurgicznej. W niektórych przypadkach, gdy zmianom wczesnoinwazyjnym towarzyszyły zmiany o charakterze CIN w obrębie nabłonka końcowego odcinka kanału szyjki macicy także wykonywano konizację. Pozostałe przypadki zmian wczesnoinwazyjnych tj. Ca IA 2 u kobiet młodych, pragnących zachować narząd rodny kwalifikowano do trachelectomi radykalnej wraz z laparoskopowym usunięciem węzłów chłonnych miednicznych. Przypadki zmian wczesnoinwazyjnych Ca IA u kobiet po okresie prokreacji kwalifikowano do umiarkowanego rozszerzonego usunięcia macicy modo Piver 2.

Na podstawie przeprowadzonego postępowania diagnostycznego, potwierdzonego wynikiem badania histopatologicznego materiału operacyjnego określono topografię zmian o charakterze CIN i raka wczesnoinwazyjnego w obrębie szyjki macicy, uwzględniając także ich postać histologiczną.

Oceniono zgodność oceny cytologicznej, kolposkopowej i mikrokolpohysteroskopowej z wynikami badań histopatologicznych materiału pobranego pod kontrolą mikrokolpohysteroskopu i kolposkopu. Porównano także zgodność oceny histopatologicznej materiału pobranego pod kontrolą mikrokolpohysteroskopu z badaniem histopatologicznym wyskrobin z kanału szyjki macicy i materiału operacyjnego.

Na podstawie wyników badania histopatologicznego materiału operacyjnego oraz pooperacyjnych kontrolnych badań cytologicznych, mikrokolpohysteroskopowych i kolposkopowych poczyniono próbę ustalenia wartości oceny mikrokolpohysteroskopowej nabłonka błony śluzowej kanału szyjki macicy i jej znaczenia w kwalifikacji terapeutycznej w przypadkach CIN i raka wczesnoinwazyjnego szyjki macicy.

3.6 Analiza statystyczna

Do określenia rozkładu danych klinicznych użyto testu Shapiro-Wilka. Następnie w celu porównania danych klinicznych trzech grup pacjentek użyto jednoczynnikowej analizy wariancji (ANOVA). W przypadku, gdy badane zmienne nie spełniły założenia rozkładu normalnego, co oceniono testem Lavrenc`a, do testowania hipotez użyta zastała ANOVA rang Kruskala-Wallisa.

Celem testowania hipotezy badawczej użyto jednoczynnikowej analizy wariancji (ANOVA) rang Kruskala-Wallisa ponieważ analizowane zmienne były kodowane i miały charakter skokowy.

Do analizy związku między badanymi zmiennymi użyto testu korelacji Spearmana, określając współczynnik korelacji [R]. Porównano osobno w grupach: zgodność wyniku badania cytologicznego z wynikiem badania histologicznego wycinka celowanego, zgodność

oceny kolposkopowej z wynikiem badania histologicznego wycinka celowanego, zgodność oceny mikrokolpohysteroskopowej z wynikiem badania histologicznego wycinka celowanego ze śluzówki kanału szyjki macicy, zgodność oceny mikrokolpohystreoskopowej z wynikiem badania histologicznego wyskrobin z kanału szyjki macicy oraz zgodność wyniku histologicznego wycinka celowanego z wynikiem histologicznym preparatu operacyjnego.

Poziom istotności statystycznej przy porównywaniu wartości zmiennych został wyznaczony na poziomie $p<0,001$. Obliczeń dokonano przy pomocy pakietu statystycznego STATISTICA (data analysis software system), version 8.0. firmy StatSoft, Inc. (2007).

4.0 WYNIKI

4.1 Wyniki postępowania diagnostycznego

4.1.1. Badanie cytologiczne kobiet grupy A:

Powtórne badanie cytologiczne ocenione wg. systemu Bethesda kobiet grupy A skierowanych do Poradni Ginekologii Onkologicznej przy Klinice Ginekologii i Onkologii CM UJ, celem weryfikacji wyników badania cytologicznego, dalszej diagnostyki i leczenia z powodu nieprawidłowych rozmazów cytologicznych wykazało: w 8 przypadkach LSIL, w 171 HSIL, w 31 przypadkach obecność licznych komórek raka płaskonabłonkowego oraz u 19 pacjentek zmiany gruczołowe z czego w 8 przypadkach sklasyfikowane jako AGC i w 11 przypadkach stwierdzono obecność nielicznych komórek raka gruczołowego szyjki macicy (Tab.8). Powtórne badanie cytologiczne u wszystkich pacjentek skierowanych do poradni wykonano celem standaryzacji wyników oraz ujednolicenia klasyfikacji wg. systemu Bethesda.

Tabela 8. Wyniki oceny cytologicznej kobiet grupy A:

Zmiany płaskonabłonkowe n (%)				Zmiany gruczołowe n (%)			Suma N(%)
LGSIL	HGSIL	Ca	Ogółem	AGC	Ca	Ogółem	
8 (3,5)	184 (80,3)	20 (8,7)	212 (92,6)	8 (3,5)	9 (3,9)	17 (7,4)	229 (100)

4.1.2 Badanie kolposkopowe kobiet grupy A:

Obrazy kolposkopowe kobiet grupy A zestawiono w Tabeli 9.

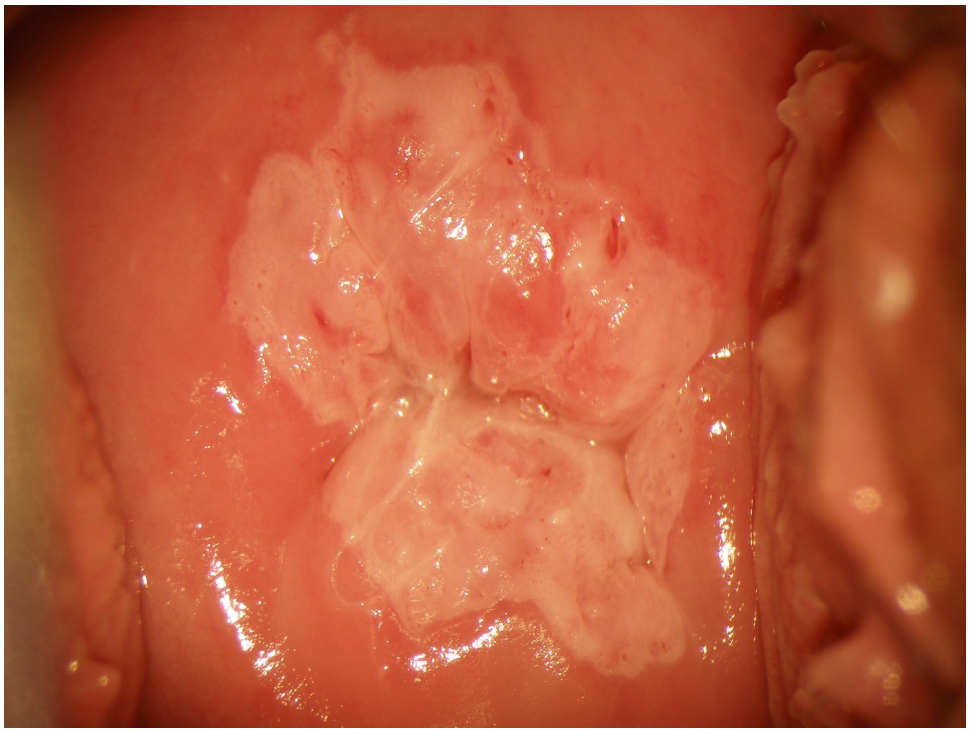
Tabela 9. Obrazy kolposkopowe szyjki macicy wg klasyfikacji IFCPC u kobiet grupy A:

Obrazy kolposkopowe	n	%
Wtórny nabłonek wielowarstwowy płaski	8	3,5
Ektopia gruczołowa	4	1,7
Typowa strefa transformacji	6	4,4
Płaskie zbielenie nabłonka po kw. octowym -leukoplakia prosta*	22	9,6
Gęste zbielenie nabłonka po kw. octowym -odmiana leukoplakii*	95	41,5
Dyskretna mozaika -mozaika prosta*	51	22,3
Gruba mozaika -odmiana mozaiki*	37	16,2
Dyskretne punkcikowanie -punkcikowanie zwykłe*	42	18,3
Grube punkcikowanie -odmiana punkcikowania*	15	6,6
Obszary jodojasne	113	49,3
Obszary jodonegatywne	48	21,0
Naczynia atypowe	25	10,9
Nieregularna powierzchnia nabłonka	8	3,5

* terminologia klasyfikacji obrazów kolposkopowych wg.Madeja

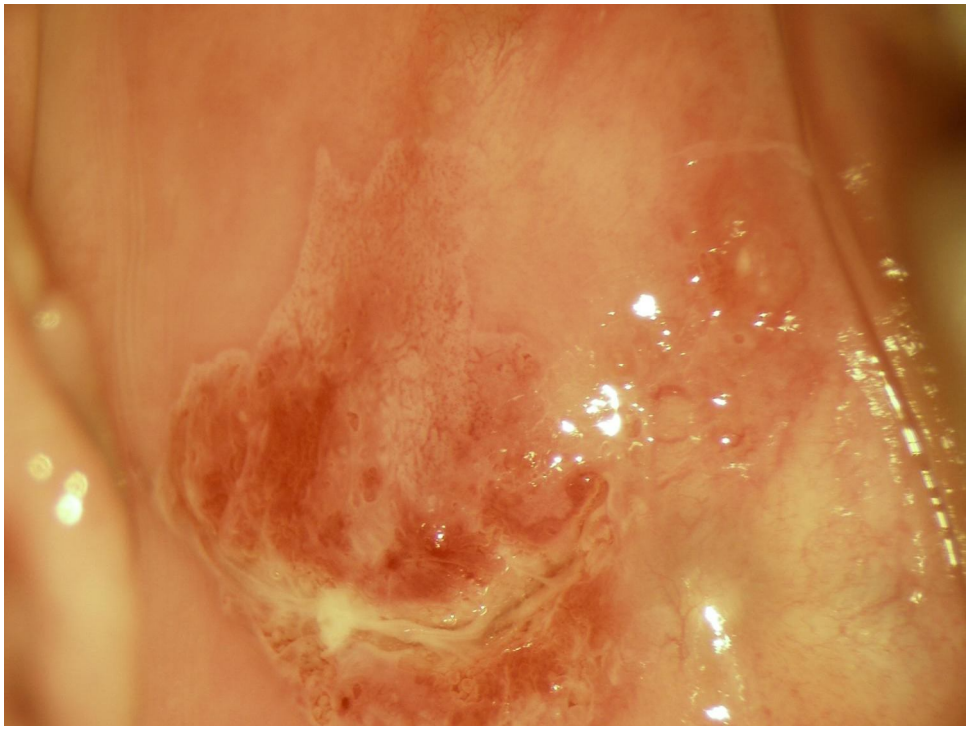
U 166 kobiet uwidoczniono granicę międzynabłonkową, a w 63 przypadkach nie udało się uwidocznić w pełni granicy międzynabłonkowej pomiędzy nabłonkiem płaskim a gruczołowym.

W 12 przypadkach obraz kolposkopowy nasuwał podejrzenie CIN 1. W tej grupie stwierdzono obrazy płaskiego zbielenia nabłonka po próbie z kwasem octowym oraz nabłonek jodojasny po próbie Schillera. Zmianom tym w 5 przypadkach towarzyszły obrazy dyskretnej mozaiki i w 3 przypadkach dyskretne punkcikowanie, a u 4 kobiet występował zarówno obraz dyskretnej mozaika jak i dyskretnego punkcikowania (Ryc.5 ,6, 7, 8).



Ryc. 5. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie z kwasem octowym. Wokół ujścia płaskie zbielenia nabłonka z obrazem dyskretnego punkcikowania i mozaiki. Histologicznie: CIN 1.

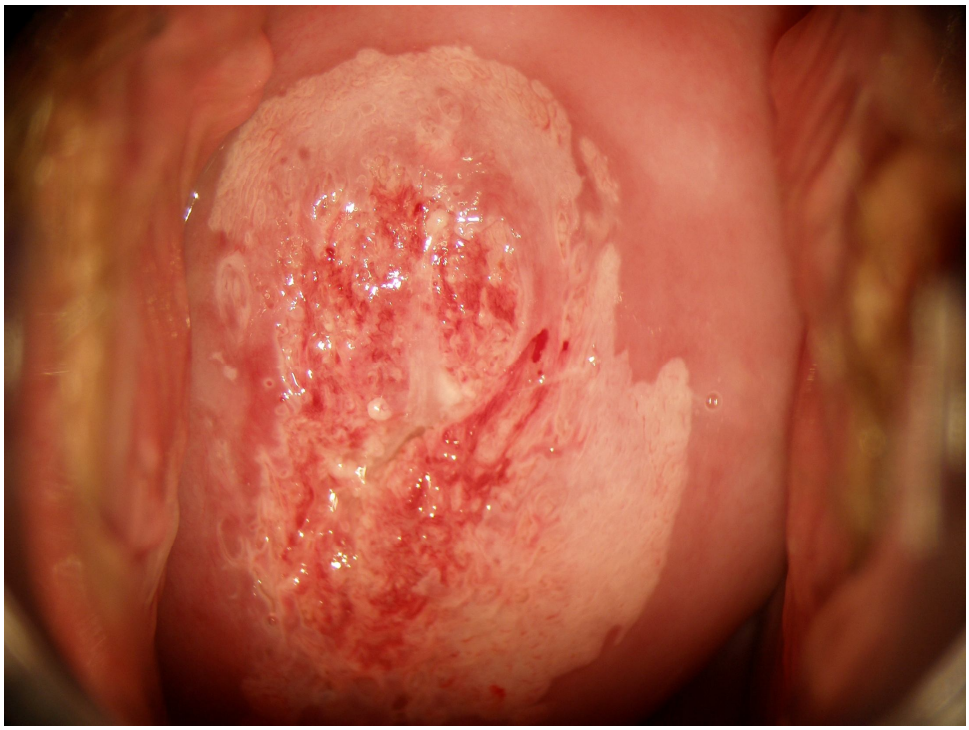
Ryc.6. Kolpofotografia tarczy części pochwowej szyjki macicy po próbie z kwasem octowym. Na przedniej wardze widoczne płaskie zbielenie nabłonka. Histologicznie: CIN 1.



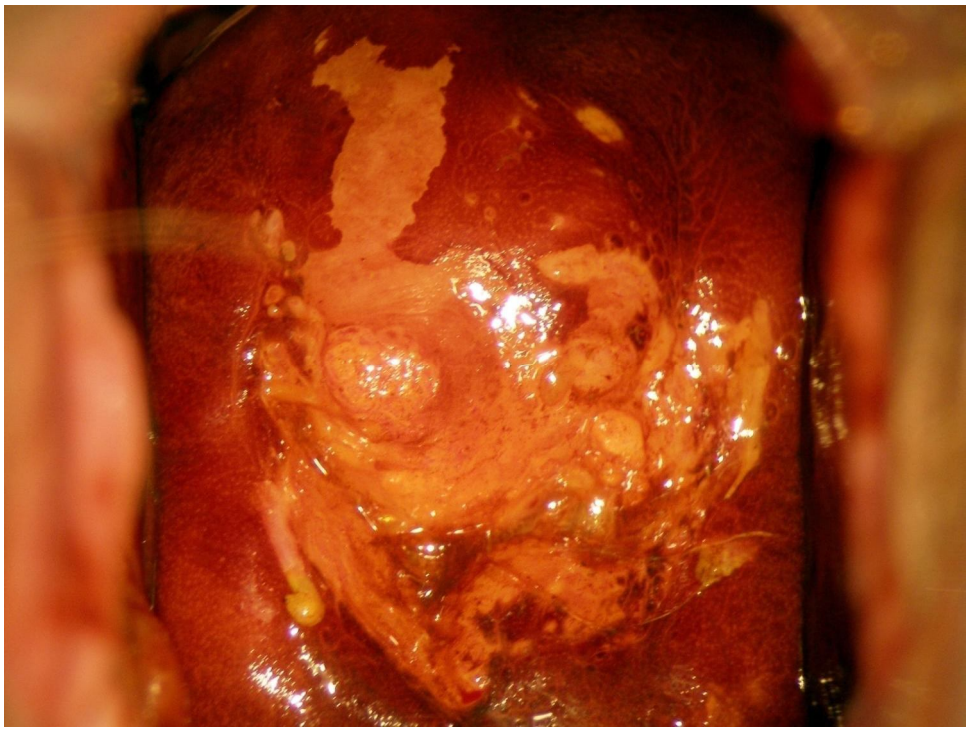
Ryc.7. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie z kwasem octowym. Płaskie zbielenie nabłonka z obrazem dyskretnej mozaiki. Histologicznie: CIN1.

Ryc.8. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie z kwasem octowym. Płaskie zbielenie nabłonka z obrazem dyskretnej mozaiki. Histologicznie: CIN 1.

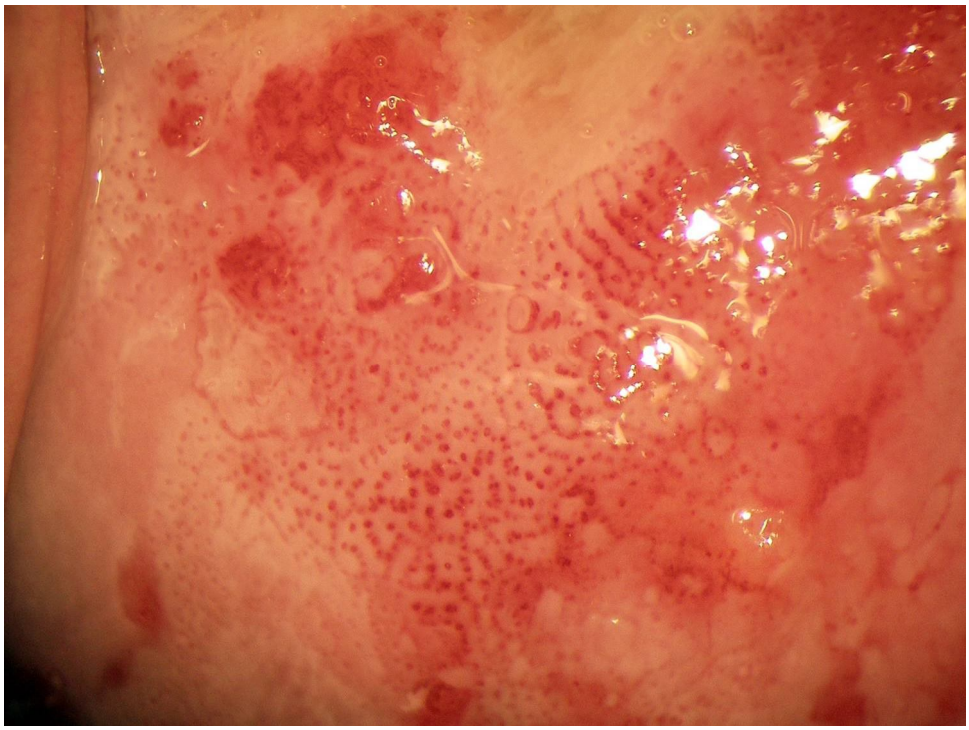
Obrazy kolposkopowe nasuwające podejrzenie CIN 2 lub CIN 3 stwierdzono łącznie u 159 kobiet. W 84 przypadkach stwierdzono obraz gęstego zbielenie nabłonka, w 6 grube punkcikowanie, w 21 grubą mozaikę oraz w 48 przypadkach obrazy mieszane (Ryc.9, 10, 11, 12, 13). Obrazom tym towarzyszyło w 40 przypadkach płaskie zbielenie nabłonka, w 42 dyskretna mozaika i w 32 dyskretne punkcikowanie, w 99 przypadkach obszary jodojasne po próbie Schillera. Ponadto w 48 przypadkach obszary jodonegatywne i w 8 przypadkach naczynia patologiczne I stopnia (naczynia kleksowate, o typie szpilek do włosów i naczynia twistujące) (Ryc.14).



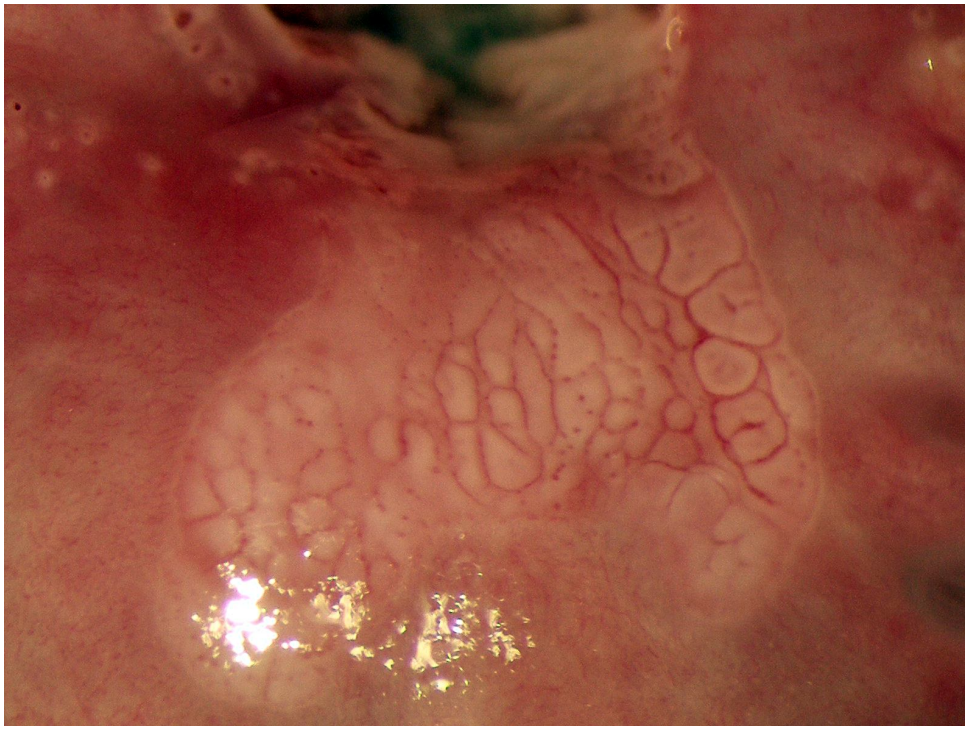
Ryc.9. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie z kwasem octowym.
Gęste zbielenie nabłonka z obrazem grubej mozaiki. Histologicznie: CIN 2.



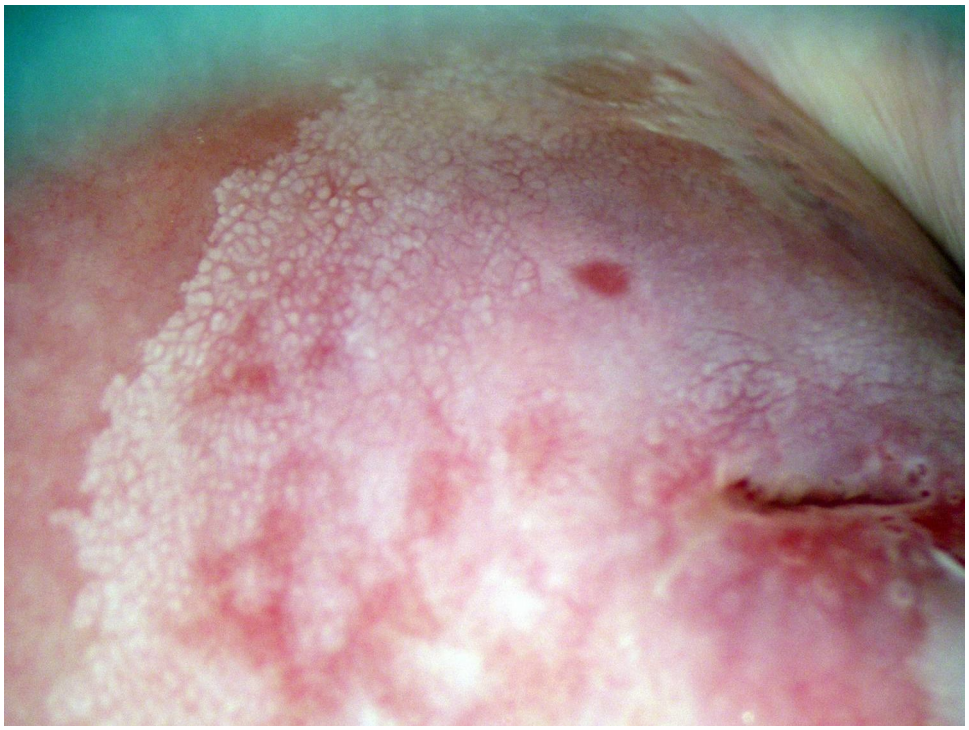
Ryc.10. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie Schillera . Nabłonek jodojasny wnikający do ujścia zewnętrznego. Histologicznie: CIN 2.



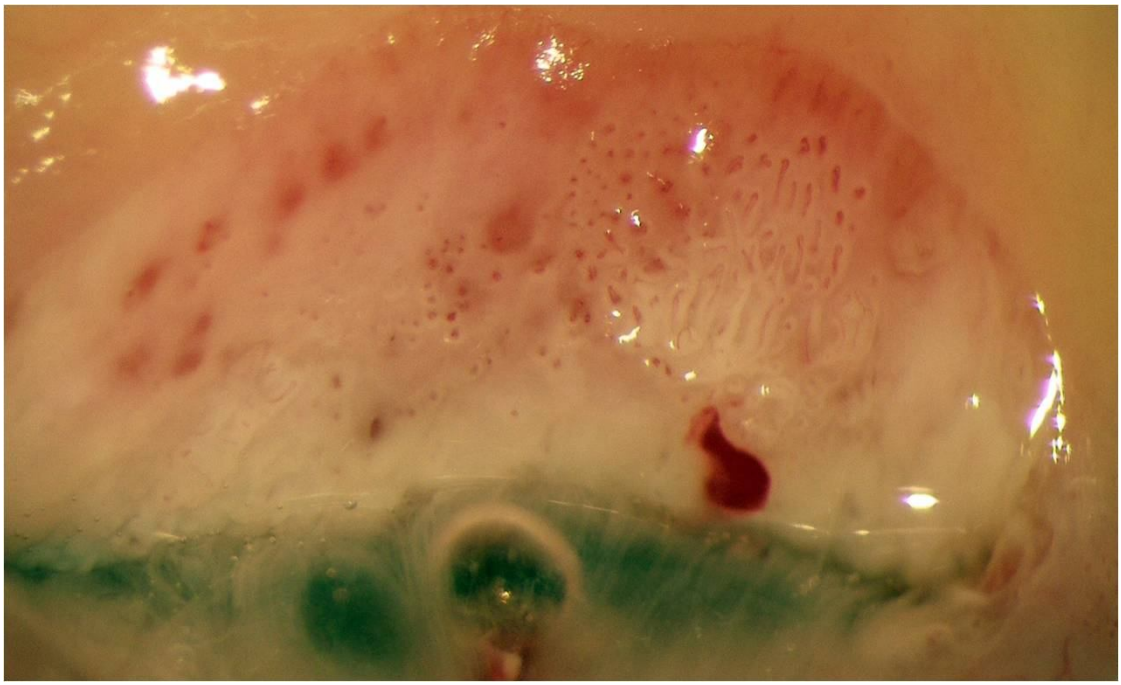
Ryc.11. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie z kwasem octowym. Gęste zbielenie nabłonka z obrazem grubego punkcikowania. Histologicznie: CIN 3.



Ryc.12. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie z kwasem octowym. Gęste zbielenie nabłonka z obrazem grubej mozaiki. Histologicznie: CIN 3.

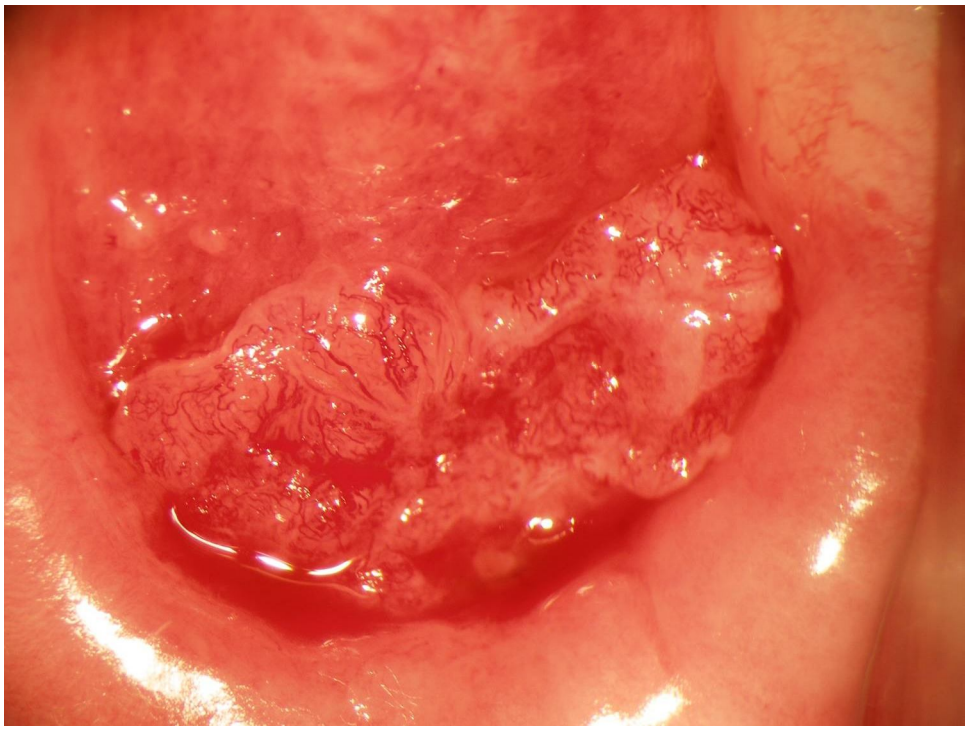


Ryc.13. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie z kwasem octowym. Gęste zbielenie nabłonka z obrazem grubej mozaiki. Histologicznie: CIN 3.

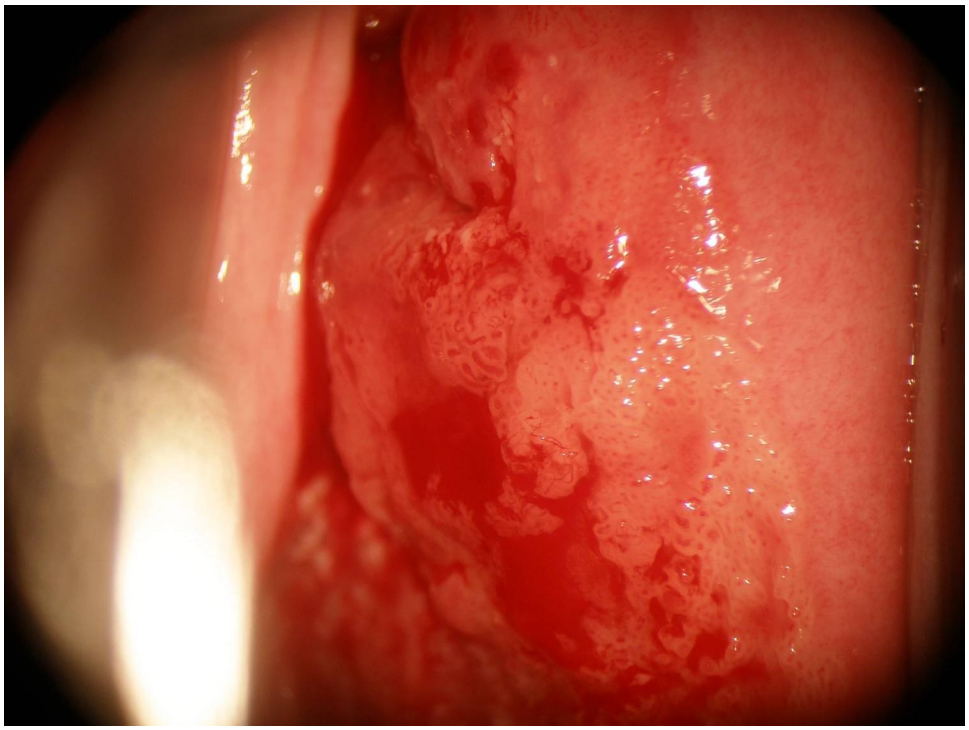


Ryc.14. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie octowej. Zbielenie nabłonka z obrazem grubego punkcikowania oraz naczyniami patologicznymi I stopnia (kleksowate i szpilki do włosów). Histologicznie: CIN 3.

U 40 kobiet wykryto obrazy kolposkopowe nasuwające podejrzenie inwazji. W tej grupie w 11 przypadkach występowało intensywne (gęste) zbielenie nabłonka po próbie z kwasem octowym, w 9 gruba mozaika, u 2 grube punkcikowanie, a w 8 nieregularna powierzchnia nabłonka i w 7 obrazy mieszane . Zmianom tym w 3 przypadkach towarzyszyły naczynia patologiczne I stopnia oraz w 14 naczynia patologiczne II stopnia tj. rurki endotelialne, wydłużone włośniczki i naczynia wężowate (Ryc.15, 16). Ponadto u 10 kobiet występowało również wyraźne płaskie zbielenie nabłonka, u 4 dyskretna mozaika, u 7 dyskretne punkcikowanie i u 14 obszary jodojasne.



Ryc.15. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie z kwasem octowym. Gęste zbielenie nabłonka, nierówna powierzchnia nabłonka , naczynia patologiczne II stopnia. Histologicznie: Ca IB.



Ryc.16. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie z kwasem octowym. Gęste zbielenie nabłonka , nierówna powierzchnia nabłonka , naczynia patologiczne II stopnia. Histologicznie: Ca IB.

W 18 przypadkach obrazy kolposkopowe nie budziły podejrzeń śródnabłonkowej neoplazji ani też raka.

4.1.3 Badania mikrokolpohysteroskopowe kobiet grupy A:

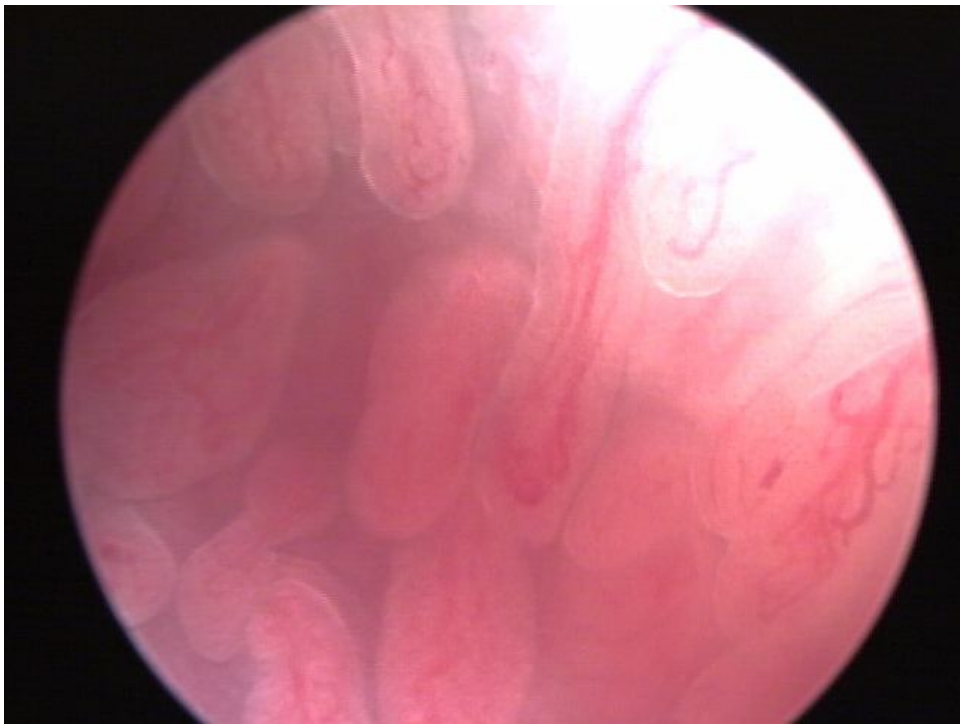
Zgodnie z podaną metodyką u wszystkich kobiet grupy A wykonano badania mikrokolpohysteroskopowe (MCH) nabłonka kanału szyjki macicy (Tab.10).

Tabela 10. Wyniki oceny MCH błony śluzowej kanału szyjki macicy wg. klasyfikacji Hamou u kobiet grupy A:

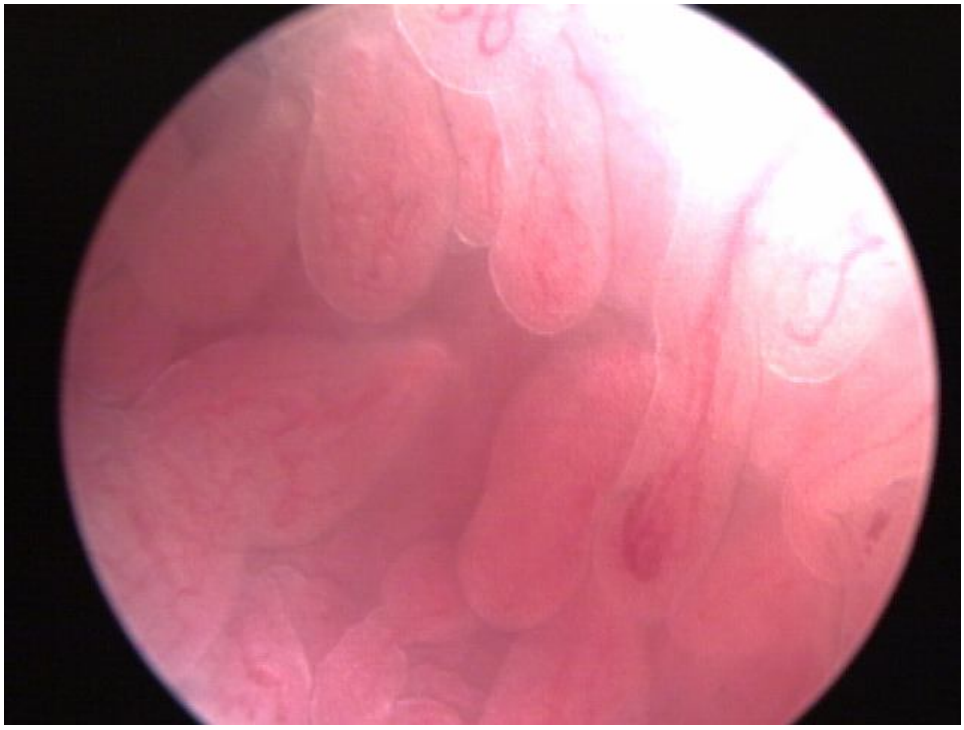
Ocena MCH	n	%
Stopień O	188	82,1
Stopień I	22	9,6
Stopień II	19	8,3
Razem	229	100,0

W pierwszym etapie przeprowadzono ocenę panoramiczną, bez środków kontrastujących w powiększeniu 20x, uwidaczniając brodawki błony śluzowej kanału szyjki z łożyskiem naczyń końcowych (Ryc.17, 18).

W 63 przypadkach niewidocznej w obrazie kolposkopowym granicy międzynabłonkowej granicę tą zlokalizowano przy pomocy MCH panoramicznej.
W 49 (77,8 %) przypadkach była ona zlokalizowana w 1/2 części dystalnej i w 14 (22,2 %) przypadkach powyżej 1/2 części dystalnej kanału szyjki macicy.

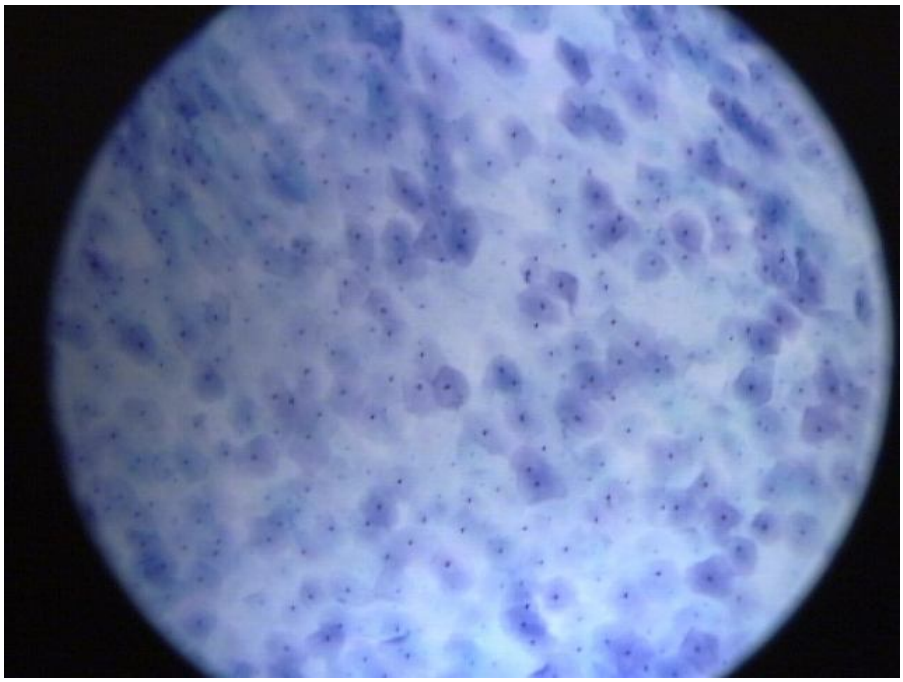


Ryc.17. Obrazy nabłonka gruczołowego kanału szyjki macicy w ocenie panoramicznej (powiększenie 20x, bez środków kontrastujących) - widoczne brodawki kanału szyjki z łożyskiem naczyń końcowych.

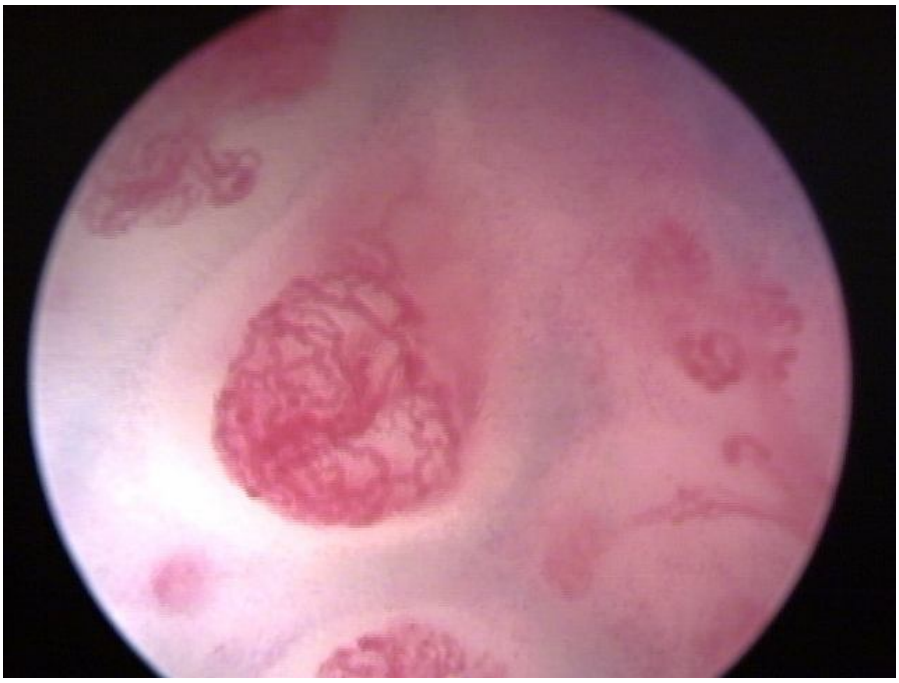


Ryc.18. Obrazy nabłonka gruczołowego szyjki macicy w ocenie panoramicznej (powiększenie 20x, bez środków kontrastujących) - widoczne brodawki kanału szyjki z łożyskiem naczyń końcowych.

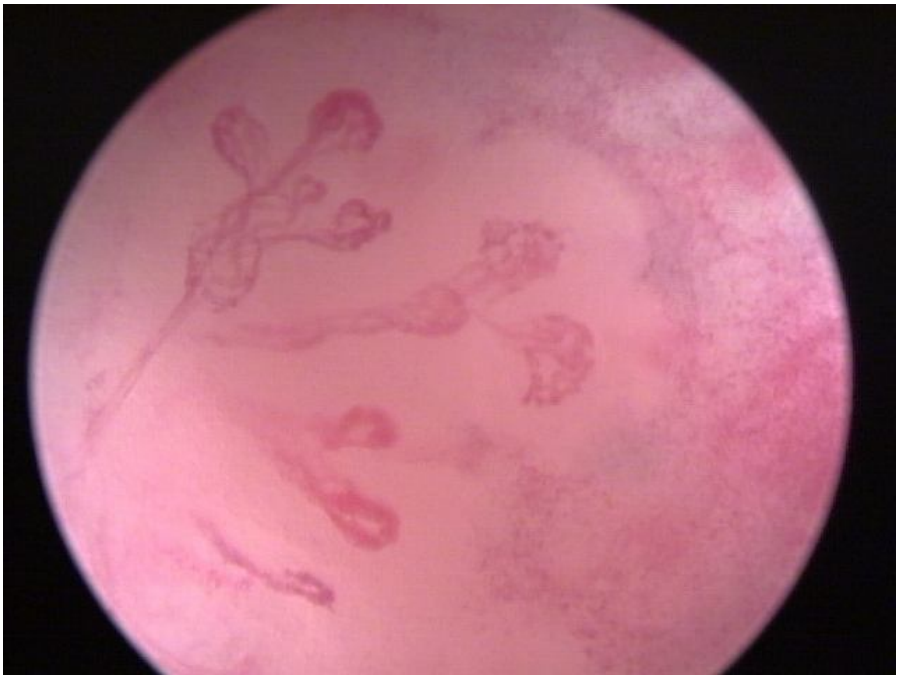
Po przyżyciowym wybarwieniu (atrament Watermanna, błękit metylenowy) nabłonka błony śluzowej kanału szyjki macicy poddano go następnie ocenie kontaktowej. W 188 (82,1 %) przypadkach nie stwierdzono obecności zmian nieprawidłowych w obrębie błony śluzowej kanału szyjki i zakwalifikowano je do 0 stopnia wg. Hamou (Ryc.19, 20, 21, 22).



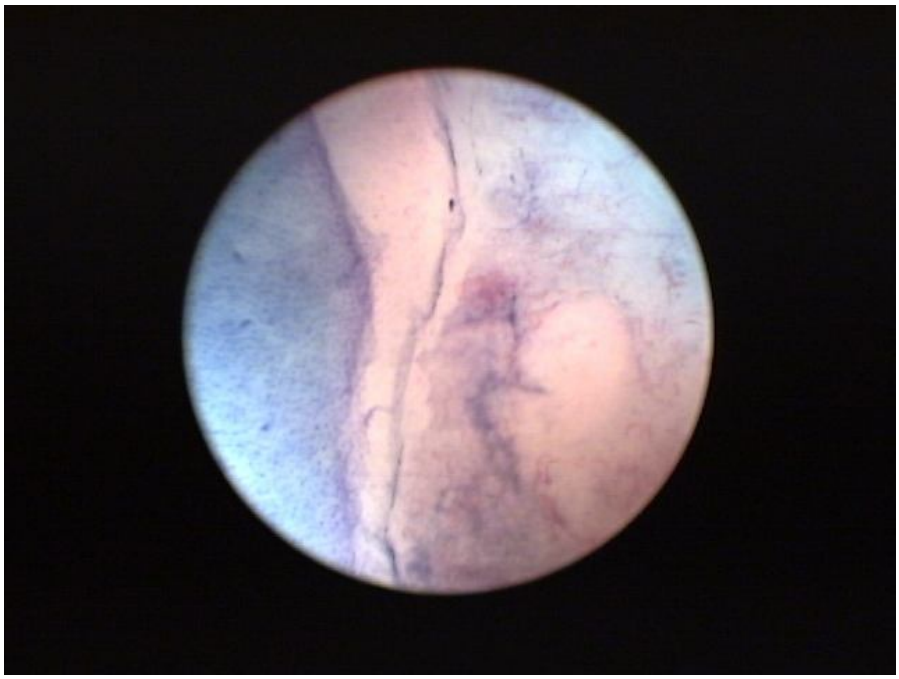
Ryc.19. Obraz nabłonka wielowarstwowego płaskiego błony śluzowej szyjki macicy w badaniu kontaktowym (powiększenie 60x, barwienie atramentem Watermanna) - widoczne regularnie ułożone, jednorodnie wybarwione jądra komórkowe o jednakowej wielkości.



Ryc.20. Obraz śluzówki kanału szyjki macicy pokrytej nabłonkiem walcowatym w badaniu kontaktowym (powiększenie 120x, bez środków kontrastujących) - widoczne brodawki nabłonka z łożyskiem naczyń końcowych.

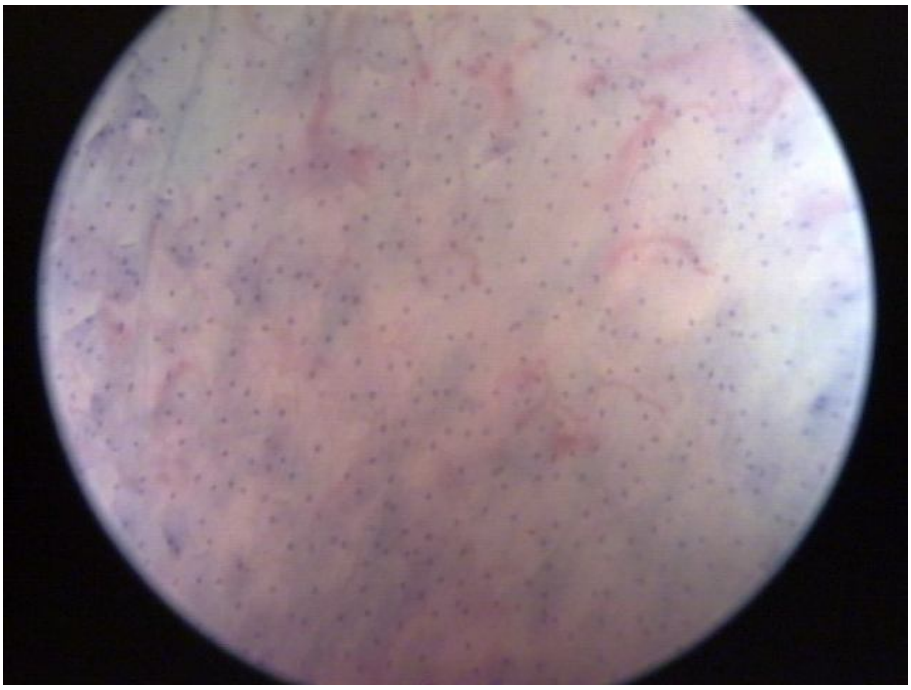


Ryc.21. Obraz śluzówki kanału szyjki macicy pokrytej nabłonkiem walcowatym w badaniu kontaktowym (powiększenie 60x, barwienie błękitem metylenowym) - widoczne brodawki śluzówki pokryte jedną warstwą nabłonka walcowatego.

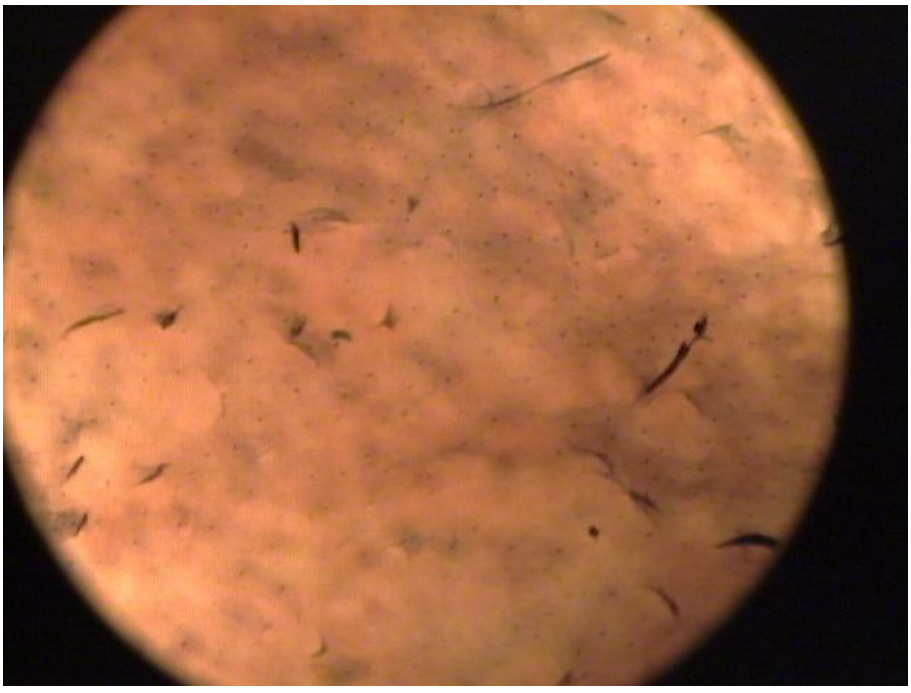


Ryc.22. Obraz mikrokolpohysteroskopowy nabłonka kanału szyjki macicy w badaniu kontaktowym. Widoczna granica pomiędzy nabłonkiem wielowarstwowym płaskim a walcowatym zlokalizowana w kanale szyjki macicy (powiększenie 60x, barwienie atramentem Watermanna).

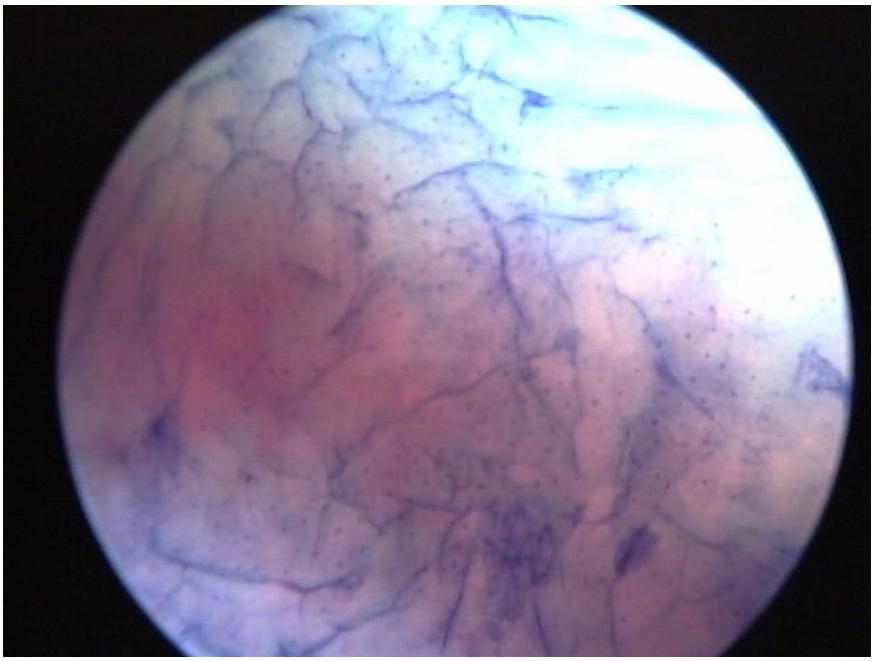
W pozostałych 41 przypadkach w MCH kontaktowej stwierdzono nieprawidłowości w obrębie nabłonka błony śluzowej kanału szyjki w tym w 22 (9,6 %) przypadkach zmiany te zakwalifikowano do I stopnia wg. Hamou, które mogą nasuwać podejrzenie obecności infekcji HPV lub zmian o typie CIN 1 (Ryc.23, 24 , 25) oraz w 19 (8,3 %) przypadkach do II stopnia, a więc zmian podejrzanych o CIN 2, 3 a nawet o zmiany wczesnoinwazjne (Ryc.26, 27, 28). W ten sposób zlokalizowano obszary w obrębie nabłonka kanału szyjki macicy z których pobierano wycinki do badania histologicznego pod kontrolą MCH. Zasięg tych zmian określano przy użyciu cerwikometru, dzieląc kanał szyjki na 1/3 dystalną (okolicę ujścia zewnętrznego) i 1/2 dystalną oraz 1/2 proksymalną część w stosunku do płaszczyzny części pochwowej. Wycinki próbne do badania histologicznego pobierano w sposób celowany przy pomocy mikroszczypców, wprowadzonych przez kanał roboczy osłony MCH pod kontrolą wzroku.



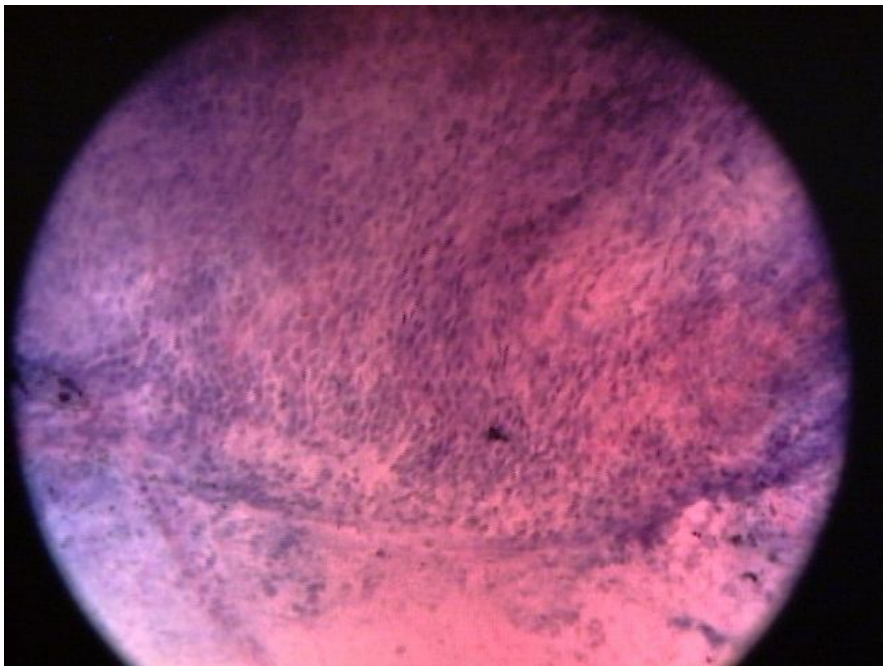
Ryc.23. Obraz mikrokolpohysteroskopowy nabłonka wielowarstwowego płaskiego błony śluzowej kanału szyjki (powiększenie 60x, barwienie atramentem Watermanna) – widoczne nieco nieregularnie ułożone jądra komórkowe z widocznymi przejaśnieniami wokół (stopień I wg. Hamou).



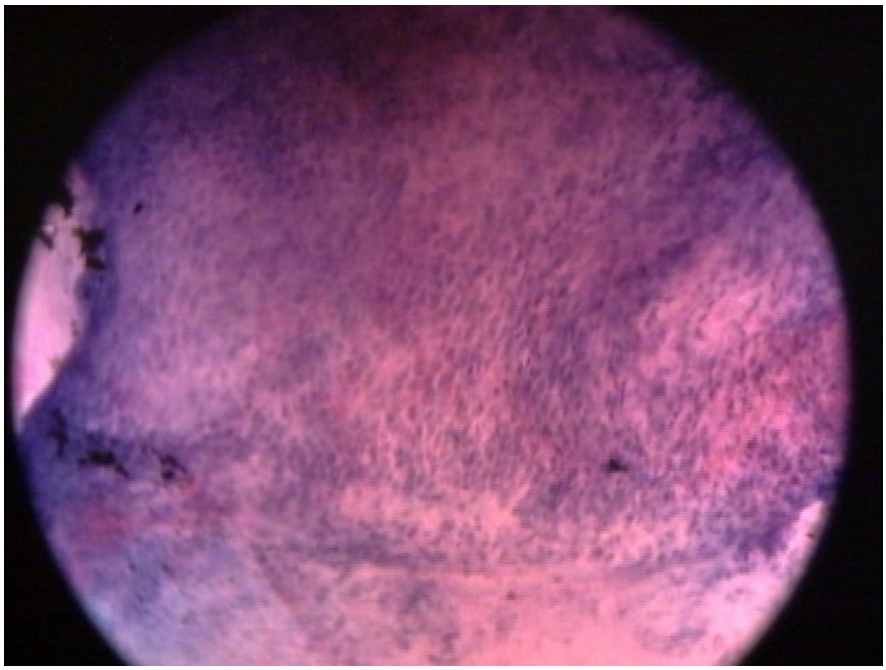
Ryc.24. Obraz mikrokolpohysteroskopowy nabłonka wielowarstwowego płaskiego błony śluzowej kanału szyjki (powiększenie 60x, barwienie płynem Lugola) – widoczne nieco nieregularnie ułożone jądra komórkowe z widocznymi przejaśnieniami („halo") wokół (stopień I wg. Hamou).



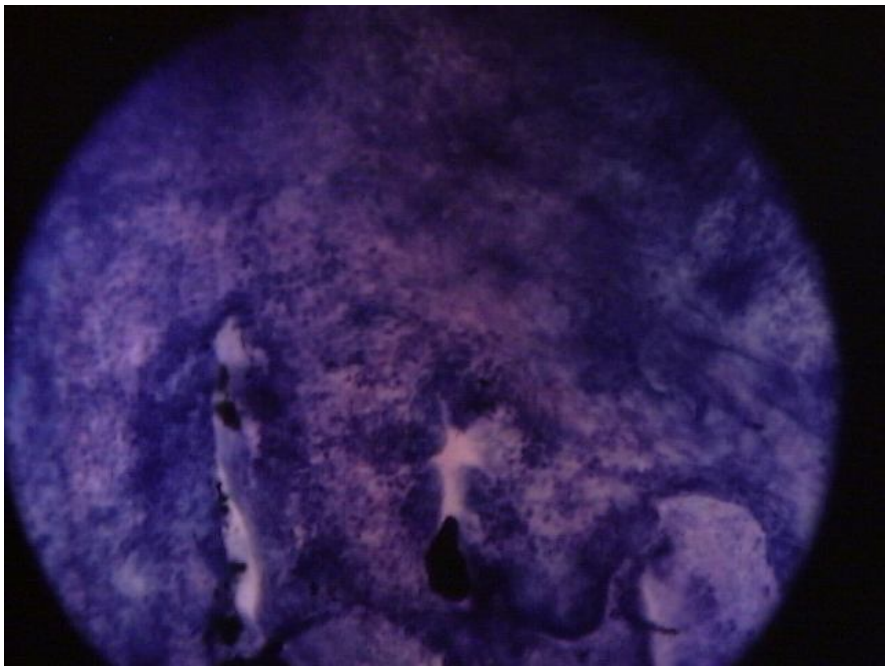
Ryc.25. Obraz mikrokolpohysteroskopowy nabłonka wielowarstwowego płaskiego błony śluzowej kanału szyjki (powiększenie 60x, barwienie atramentem Watermana) – widoczne łatwo złuszczające się komórki, nieco nieregularnie ułożone jądra komórkowe z widocznym „halo" wokół nich (stopień I wg. Hamou).



Ryc.26. Obraz mikrokolpohysteroskopowy nabłonka wielowarstwowego płaskiego błony śluzowej kanału szyjki (powiększenie 60x, barwienie atramentem Watermana) – widoczne hyperchromatyczne, nieregularnie ułożone, powiększone jądra komórkowe oraz zaburzenie stosunku jądro-cytoplazma (stopień II wg. Hamou).



Ryc. 27. Obraz mikrokolpohysteroskopowy nabłonka wielowarstwowego płaskiego błony śluzowej kanału szyjki (powiększenie 60x, barwienie atramentem Watermana) – widoczne hyperchromatyczne , nieregularnie ułożone, powiększone jądra komórkowe oraz zaburzenie stosunku jądro-cytoplazma (stopień II wg. Hamou).



Ryc.28. Obraz mikrokolpohysteroskopowy nabłonka wielowarstwowego płaskiego na granicy z nabłonkiem walcowatym (powiększenie 60x, barwienie atramentem Watermana) – widoczne hyperchromatyczne, nieregularnie ułożone, powiększone jądra komórkowe z wyraźnym zaburzeniem stosunku jądro-cytoplazma (stopień II wg. Hamou).

Lokalizację zmian zidentyfikowanych przy pomocy MCH w obrębie nabłonka błony śluzowej kanału szyjki macicy z których pobrano wycinki do badania histologicznego u kobiet grupy A zobrazowano w Tabeli 11.

Tabela 11. Lokalizacja zmian w obrębie nabłonka błony śluzowej kanału szyjki macicy u kobiet grupy A ustalona na podstawie badania MCH i histologicznego wycinków celowanych:

Lokalizacja zmiany w kanale szyjki	N	%
Do 1/3 dystalnej części kanału szyjki	24	58,5
Do 1/2 długości kanału szyjki	14	34,2
Powyżej 1/2 długości kanału szyjki	3	7,3
Ogółem	41	100,0

W 24 (58,5 %) przypadkach zmiany były zlokalizowane w 1/3 dystalnej długości kanału szyjki macicy, czyli w okolicy nieco powyżej ujścia zewnętrznego kanału szyjki, w 14 (34,2 %) przypadkach nie przekraczały 1/2 dystalnej połowy długości kanału szyjki, a w 3 (7,3 %) znajdowały się powyżej połowy długości kanału szyjki tj. w jej części proksymalnej.

Topografię zmian szyjki macicy w całej grupie A, ustaloną na podstawie badania histologicznego wycinków celowanych pobranych pod kontrolą kolposkopii i MCH zobrazowano w Tabeli 12.

Tabela 12. Topografia zmian w obrębie szyjki macicy u kobiet grupy A:

Lokalizacja zmiany w obrębie szyjki macicy	n	%
Tylko na tarczy części pochwowej	188	82,1
Na tarczy cz. pochw. i w kanale szyjki	25	10,9
Tylko w kanale szyjki macicy	16	7,0
Ogółem	229	100,0

W 188 (82,1 %) przypadkach zmiany o charakterze CIN i wczesnoinwazyjnego raka zlokalizowane były wyłącznie na tarczy części pochwowej szyjki macicy, w 25 (10,9 %) przypadkach zajmowały zarówno nabłonek tarczy części pochwowej jak i nabłonek kanału szyjki macicy, a w 16 (7,0 %) znajdowały się wyłącznie w obrębie endocervix.

4.2.1 Badanie cytologiczne kobiet grupy B:

U pacjentek grupy B skierowanych do leczenia operacyjnego z powodu innych nieprawidłowości narządu rodnego wykonane w toku przygotowania do zabiegu badanie cytologiczne wykazało: w 16 przypadkach LSIL, 63 przypadkach HSIL, w 3 stwierdzono obecność licznych komórek raka płaskonabłonkowego oraz u 1 pacjentki komórki raka gruczołowego (Tab.13).

Tabela 13. Wyniki oceny cytologicznej kobiet grupy B:

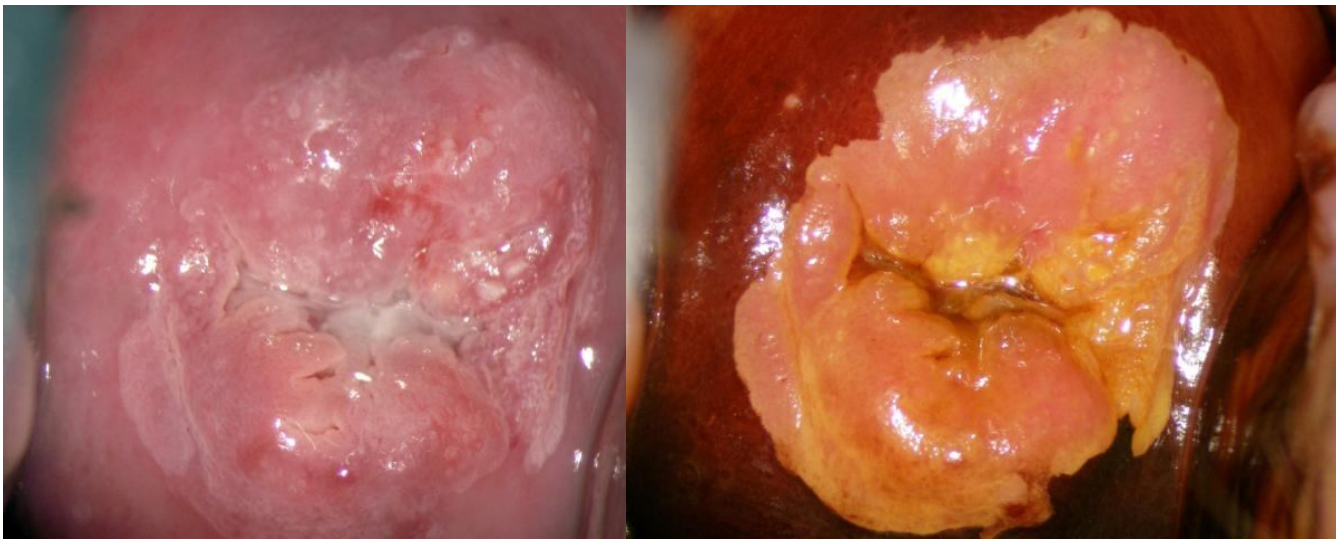
Zmiany płaskonabłonkowe n (%)				Zmiany gruczołowe n (%)			Suma N (%)
LGSIL	HGSIL	Ca	Ogółem	AGC	Ca	Ogółem	
16 (19,3)	65 (78,3)	1 (1,2)	82 (98,8)	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (1,2)	83 (100)

4.2.2 Badanie kolposkopowe kobiet grupy B:

Ocena kolposkopowa kobiet grupy B w 48 (57,8 %) przypadkach pozwoliła na uwidocznienie granicy międzynabłonkowej, a w 35 (42,2 %) przypadkach granica międzynabłonkowa była niewidoczna.

W 19 przypadkach obraz kolposkopowy nasuwał podejrzenie CIN 1. W tej grupie stwierdzono obecność płaskiego zbielenia nabłonka po próbie z kwasem octowym w 8

przypadkach, w 6 dyskretną mozaikę i płaskie zbielenie nabłonka, w 2 płaskie zbielenie nabłonka i dyskretne punkcikowanie i w 3 obrazy mieszane (Tab.14). We wszystkich tych przypadkach po próbie Schillera nabłonek był jodojasny (Ryc.29).



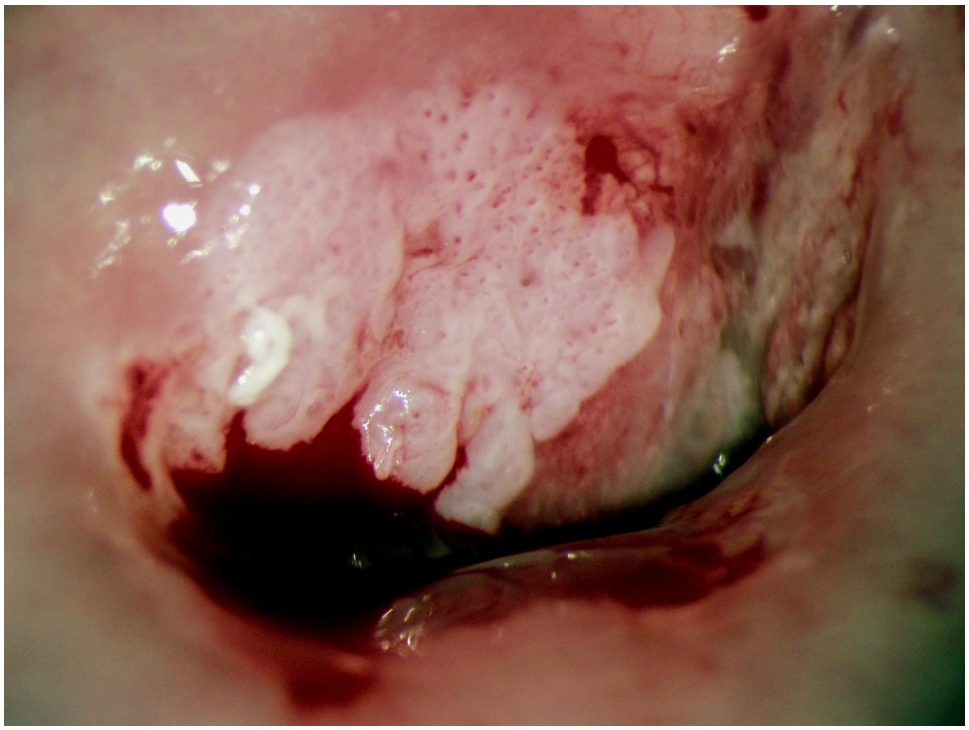
Ryc.29. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie z kwasem octowym. Płaskie zbielenie nabłonka z obrazem dyskretnej mozaiki i dyskretnego punkcikowania (strona lewa). Po próbie Schillera powyższy obszar jodojasny (strona prawa). Histologicznie: CIN 1.

Obrazy kolposkopowe nasuwające podejrzenie CIN 2 lub CIN 3 stwierdzono łącznie u 51 kobiet. W tej grupie u 21 kobiet stwierdzono gęste zbielenie nabłonka po próbie z kwasem octowym, u 12 grubą mozaikę i w 18 przypadkach obrazy mieszane. Zmianom tym w 5 przypadkach towarzyszył nabłonek jodojasny, a w 46 jodonegatywny po próbie Schillera (Ryc.30, 31, 32, 33).

Tabela 14. Obrazy kolposkopowe szyjki macicy wg klasyfikacji IFCPC u kobiet grupy B:

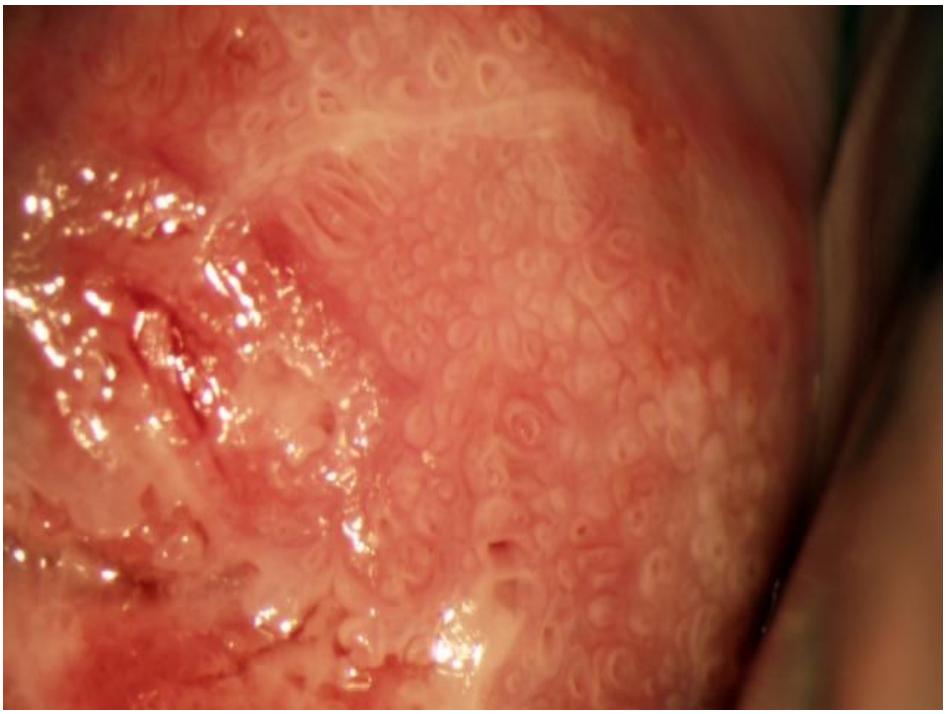
Obrazy kolposkopowe	n	%
Wtórny nabłonek wielowarstwowy płaski	2	2,4
Ektopia gruczołowa	3	3,6
Typowa strefa transformacji	4	4,8
Płaskie zbielenie nabłonka po kw. octowym -leukoplakia prosta*	16	19,3
Gęste zbielenie nabłonka po kw. octowym -odmiana leukoplakii*	25	30,1
Dyskretna mozaika -mozaika prosta*	9	10,8
Gruba mozaika -odmiana punkcikowania*	36	43,4
Dyskretne punkcikowanie	5	6,0
Grube punkcikowanie	22	26,5
Obszary jodojasne	24	28,9
Obszary jodonegatywne	50	60,2
Naczynia atypowe	3	3,6
Nieregularna powierzchnia nabłonka	1	1,2

*terminologia klasyfikacji obrazów kolposkopowych wg. Madeja

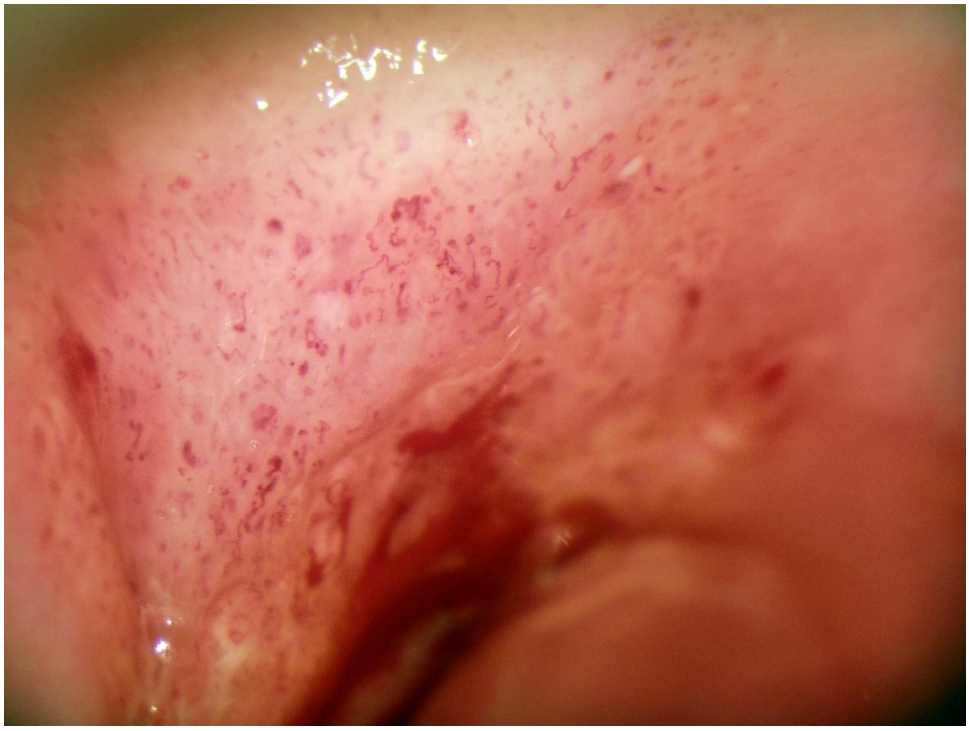


Ryc. 30. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie z kwasem octowym. Gęste zbielenie nabłonka z obrazem grubego punkcikowania. Histologicznie: CIN 3.

Ryc. 31. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie z kwasem octowym. Gęste zbielenie nabłonka z obrazem grubego punkcikowania. Histologicznie: CIN 3.

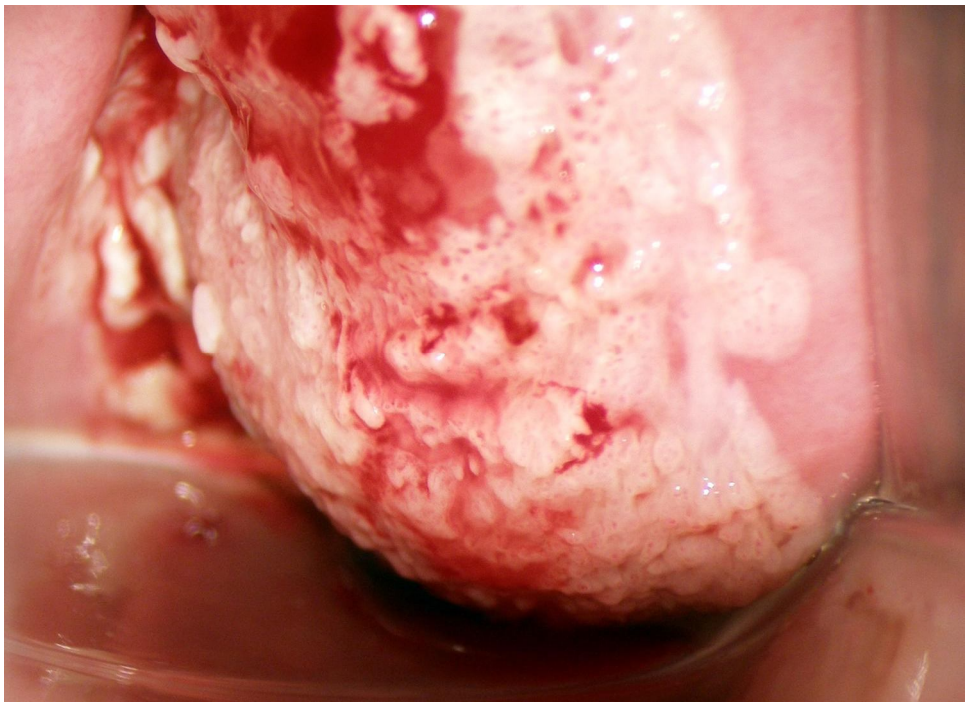


Ryc. 32. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie z kwasem octowym. Gęste zbielenie nabłonka z obrazem grubej mozaiki. Histologicznie: CIN 3.

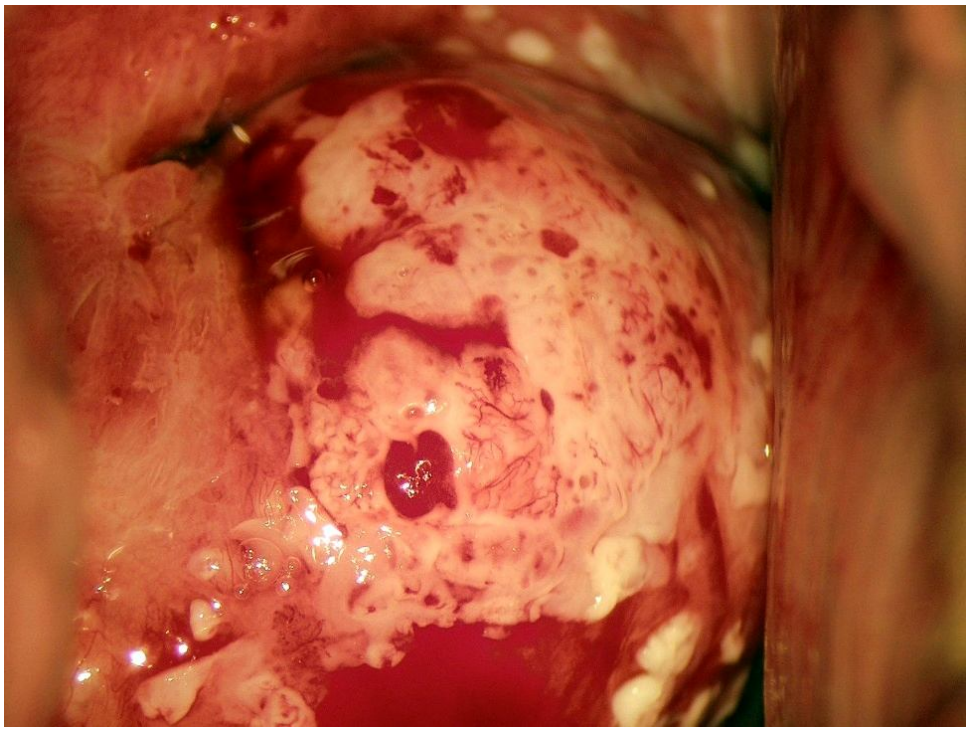


Ryc. 33. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie octowej. Zbielenie nabłonka z obrazem naczyń patologicznych I stopnia (naczynia twistujące). Histologicznie: CIN 3(CIS).

W 4 przypadkach stwierdzono obrazy nasuwające podejrzenie zmiany inwazyjnej (Ryc.34, 35) tj. w 1 nieregularną powierzchnię nabłonka, w 3 intensywne zbielenie nabłonka z obrazem grubej mozaiki. We wszystkich przypadkach próba Schillera była dodatnia. W 3 przypadkach stwierdzono obecność naczyń patologicznych II stopnia.



Ryc. 34. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie octowej. Gęste zbielenie nabłonka z nieregularną powierzchnią nabłonka i naczyniami patologicznymi II stopnia. Histologicznie: Ca IA2.



Ryc. 35. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie octowej . Gęste zbielenie nabłonka, powierzchnia nabłonka wyniosła, naczynia patologiczne II stopnia (rurki endotelialne). Histologicznie: Ca IB.

W 9 przypadkach obraz kolposkopowy nie był podejrzany o śródnabłonkową neoplazję ani raka.

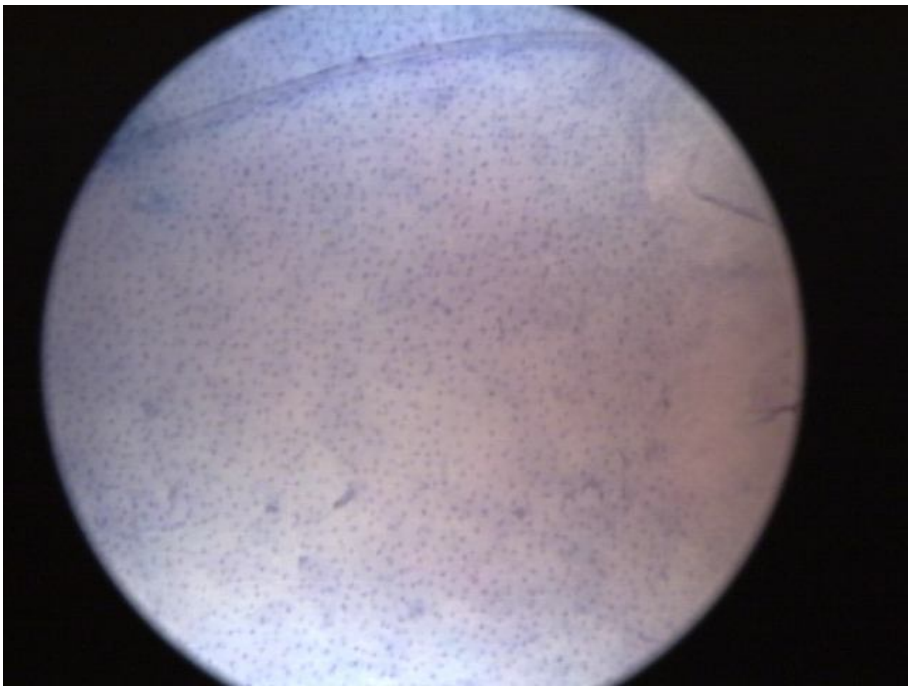
4.2.3 Badanie mikrokolpohysteroskopowe (MCH) kobiet grupy B:

Wyniki oceny MCH nabłonka błony śluzowej kanału szyjki macicy u kobiet grupy B przedstawiono w Tabeli 15.

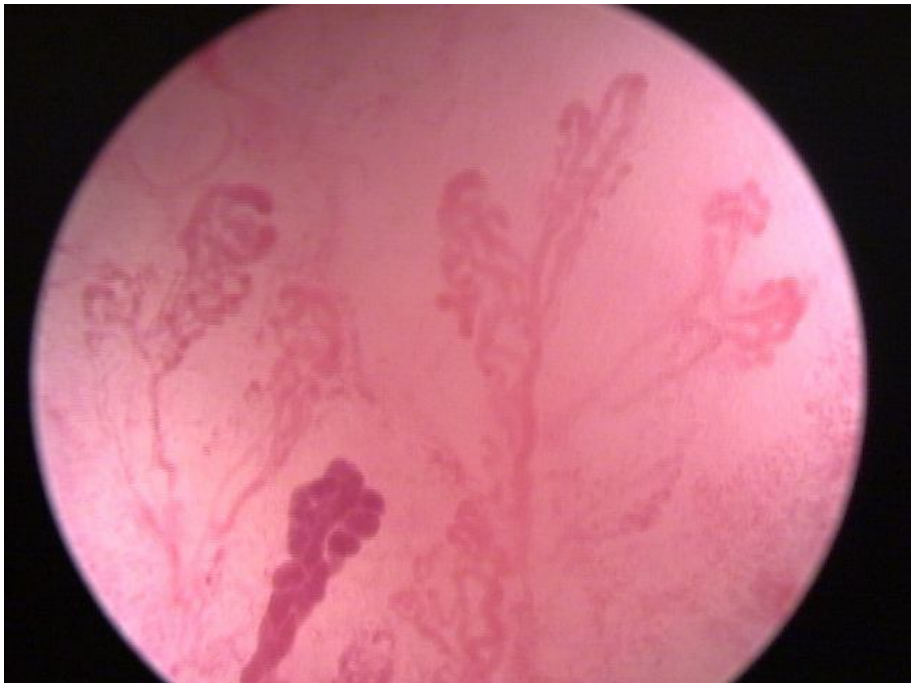
Tabela 15. Obrazy MCH błony śluzowej kanału szyjki macicy wg. klasyfikacji Hamou u kobiet grupy B:

Ocena MCH	n	%
Stopień O	57	68,7
Stopień I	10	12,0
Stopień II	16	19,3
Razem	83	100,0

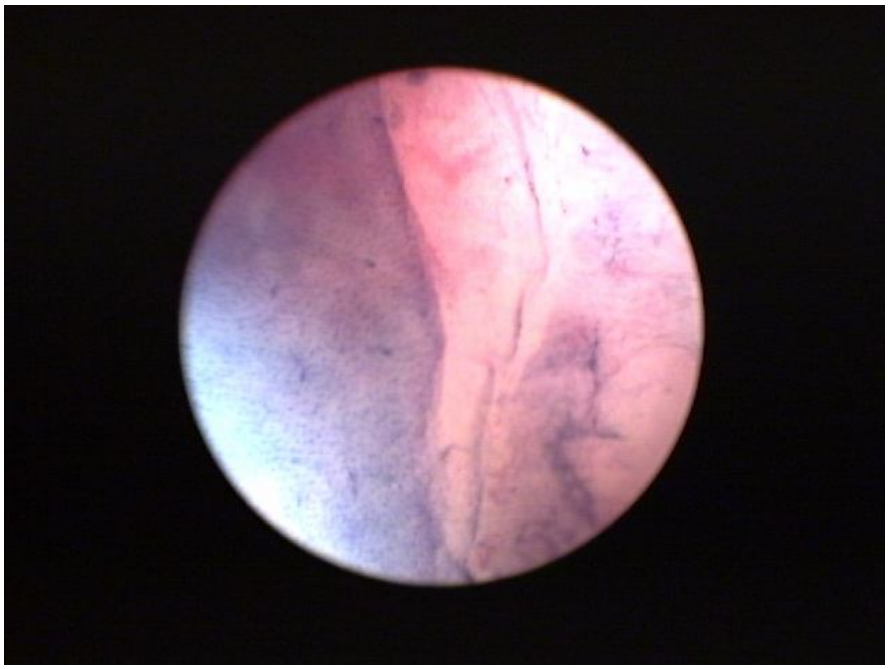
W badaniu MCH w 57 (68,7 %) przypadkach nabłonek błony śluzowej kanału szyjki był niepodejrzany o CIN lub raka i został zakwalifikowany wg. Hamou do stopnia 0 (Ryc. 36, 37, 38, 39).



Ryc. 36. Obraz MCH nabłonka wielowarstwowego płaskiego kanału szyjki macicy (powiększenie 60x, barwienie atramentem Watermanna) - widoczne regularnie ułożone, jednorodnie wybarwione jądra komórkowe o jednakowej wielkości (stopień O wg. Hamou).



Ryc. 37. Obraz MCH błony śluzowej kanału szyjki macicy (powiększenie 120x, bez środków kontrastujących) - widoczne brodawki nabłonka walcowatego z łożyskiem naczyń końcowych.

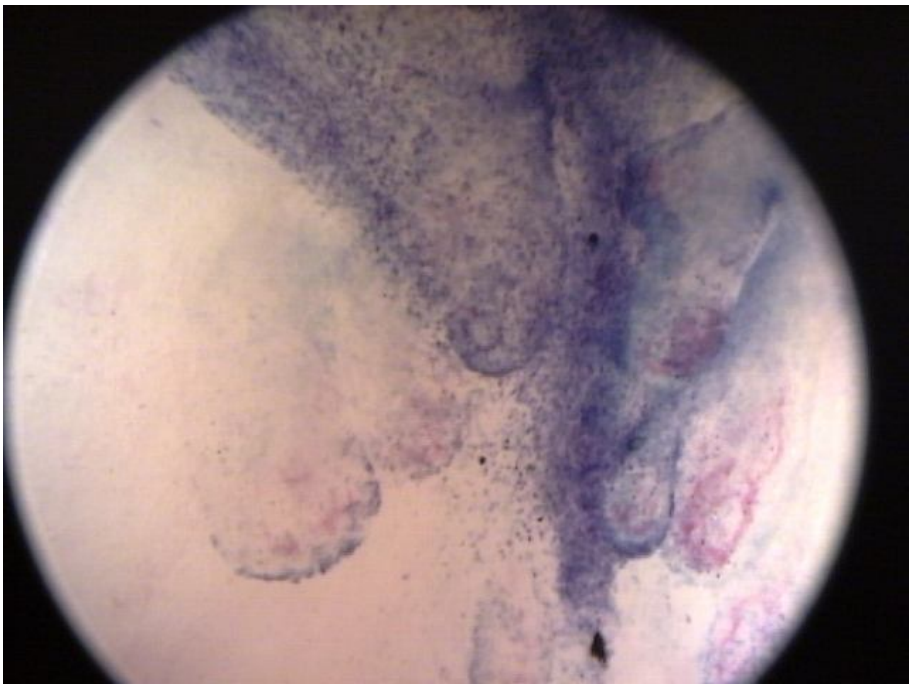


Ryc. 38. Obraz MCH nabłonka błony śluzowej kanału szyjki (powiększenie 60x, barwienie atramentem Watermanna) – widoczna granica międzynabłonkowa zlokalizowana w dystalnym odcinku kanału szyjki macicy (stopień O wg. Hamou).

Ryc. 39. Obraz MCH nabłonka błony śluzowej kanału szyjki macicy (powiększenie 60x, barwienie atramentem Watermanna). Widoczne centralnie brodawki nabłonka gruczołowego z łożyskiem naczyń końcowych i otaczającymi je komórkami młodego nabłonka wtórnego wielowarstwowego płaskiego wybarwionego atramentem Watermana (stopień O wg. Hamou).

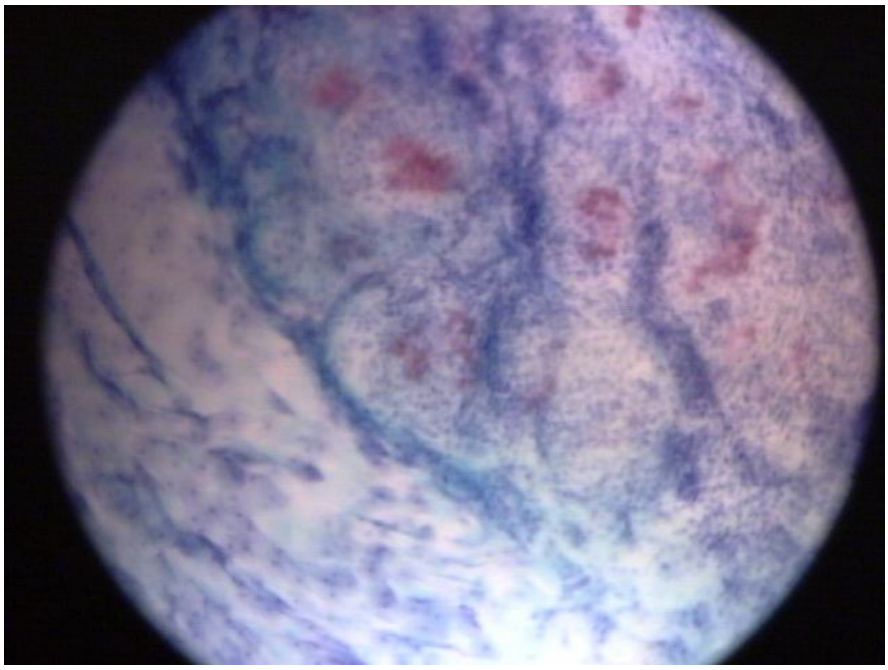
W 26 przypadkach obraz MCH nasuwał podejrzenie obecności zmian śródnabłonkowych w obrębie nabłonka kanału szyjki, w tym w 10 (12,0 %) przypadkach obrazie MCH zmiany te zakwalifikowano do I stopnia, a w 16 (19,3 %) do II stopnia wg Hamou (Ryc.40, 41, 42, 43).

Ryc. 40. Obraz MCH nabłonka błony śluzowej kanału szyjki macicy (powiększenie 60x, barwienie błękitem metylenowym). Widoczne nagromadzenie nadbarwliwych, nieregularnie ułożonych jąder komórek nabłonka walcowatego w dystalnym odcinku kanału szyjki (stopień II wg. Hamou).

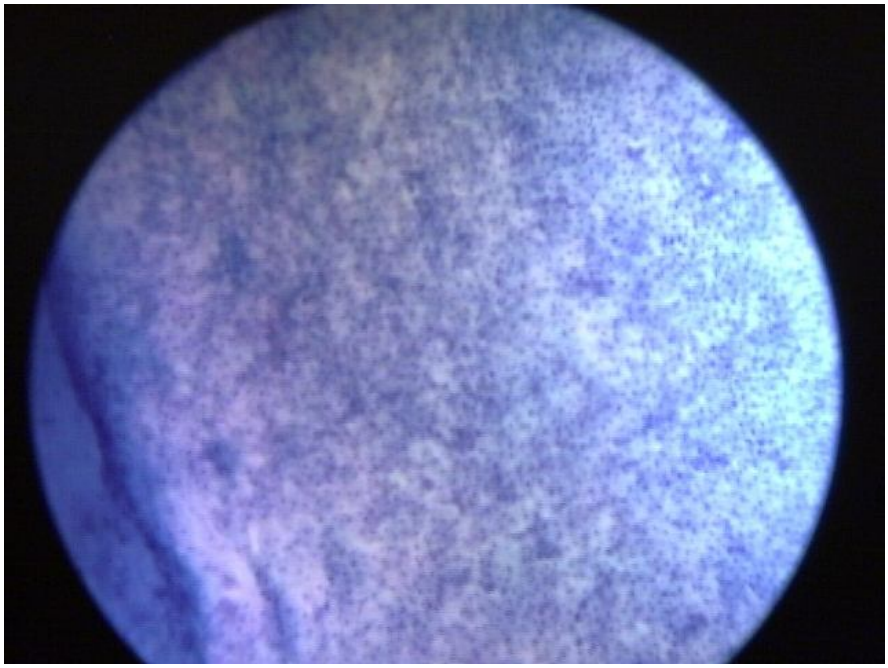


Ryc. 42. Obraz MCH nabłonka błony śluzowej kanału szyjki macicy (powiększenie 60x , barwienie błękitem metylenowym). Widoczne nagromadzenie nadbarwliwych, nieregularnie ułożonych jąder komórek nabłonka walcowatego w dystalnym odcinku kanału szyjki (stopień II wg. Hamou).

.



Ryc. 43. Obraz MCH nabłonka błony śluzowej kanału szyjki macicy (powiększenie 60x , barwienie atramentem Watermanna). Widoczne centralnie brodawki nabłonka gruczołowego z łożyskiem naczyń końcowych i otaczającymi je komórkami nabłonka wtórnego wielowarstwowego płaskiego wybarwionego atramentem Watermanna z nadbarwliwymi nieregularnie ułożonymi jadrami komórkowymi i zaburzonym stosunkiem jądro-cytoplazma zlokalizowane w środkowym odcinku kanału szyjki (stopień II wg. Hamou).



Ryc. 44. Obraz MCH nabłonka błony śluzowej kanału szyjki macicy (powiększenie 60x, barwienie atramentem Watermanna). Widoczna granica międzynabłonkowa zlokalizowana w dystalnym odcinku kanału szyjki macicy z nadbarwliwymi nieregularnie ułożonymi jadrami komórkowymi i zaburzonym stosunkiem jądro-cytoplazma (stopień II wg. Hamou).

Lokalizację zmian w obrębie nabłonka kanału szyjki macicy zobrazowano w Tabeli 16.

Tabela 16. Lokalizacja zmian w obrębie nabłonka kanału szyjki macicy u kobiet grupy B na podstawie badania MCH i histologicznego wycinków celowanych:

Lokalizacja zmiany w kanale szyjki	n	%
Do 1/3 dystalnej kanału szyjki	15	57,7
Do 1/2 długości kanału szyjki	9	34,6
Powyżej 1/2 długości kanału szyjki	2	7,7
Ogółem	26	100,0

W 15 (57,7 %) przypadkach zmiany znajdowały się w 1/3 dystalnym odcinku kanału szyjki macicy czyli w pobliżu ujścia zewnętrznego, w 9 (34,6 %) przypadkach nie przekraczały dystalnej 1/2 długości kanału szyjki, a w 2 (7,7 %) przypadkach były zlokalizowane powyżej 1/2 długości kanału szyjki.

Lokalizację (topografię) zmian o charakterze śródnabłonkowej neoplazji i wczesnoinwazyjnej postaci raka w tej grupie kobiet zobrazowano w Tabeli 17.

Tabela 17. Topografia zmian w obrębie szyjki macicy u kobiet grupy B:

Lokalizacja zmiany w obrębie szyjki macicy	N	%
Tylko na tarczy części pochwowej	57	68,7
Na tarczy cz. pochw. i w kanale szyjki	17	20,5
Tylko w kanale szyjki macicy	9	10,8
Ogółem	83	100,0

Ocena histologiczna wycinków pobranych pod kontrola kolposkopii i MCH u kobiet grupy B wykazała, że w 57 (68,7 %) przypadkach zmiany te były zlokalizowane wyłącznie na tarczy części pochwowej szyjki macicy, w 17 (20,5 %) przypadkach zarówno w obrębie nabłonka tarczy części pochwowej jak i nabłonka kanału szyjki macicy, a w 9 (10,8 %) przypadkach znajdowano je wyłącznie w obrębie endocervix.

4.3 Wyniki postępowania diagnostycznego w grupie C

4.3.1 Badanie kolposkopowe szyjki macicy u kobiet grupy C jako weryfikacja prawidłowych wyników badania cytologicznego:

W 37 przypadkach kobiet grupy C kolposkopia pozwalała na uwidocznienie granicy międzynabłonkowej, a w 31 przypadkach nie udało się uwidocznić granicy międzynabłonkowej pomiędzy nabłonkiem wielowarstwowym płaskim a walcowatym kanału szyjki.

W 4 przypadkach obraz kolposkopowy nasuwał podejrzenie CIN 1, stwierdzono bowiem obecność płaskiego zbielenia nabłonka po próbie z kwasem octowym oraz nabłonek jodojasny po próbie Schillera (Tab.18).

Obrazy kolposkopowe nasuwające podejrzenie CIN 2 lub CIN 3 stwierdzono u 1 kobiety, uwidaczniając u niej gęste zbielenie nabłonka po próbie z kwasem octowym oraz nabłonek jodonegatywny po próbie Schillera, wnikający do kanału szyjki macicy.

Nie stwierdzono obecność obrazów kolposkopowych nasuwających podejrzenie raka inwazjnego.

Tabela 18. Obrazy kolposkopowe szyjki macicy wg klasyfikacji IFCPC u kobiet grupy C :

Obrazy kolposkopowe	n	%
Typowy nabłonek wielowarstwowy płaski	16	23,5
Wtórny nabłonek wielowarstwowy płaski	19	28,0
Ektopia gruczołowa	21	30,9
Typowa strefa transformacji	14	20,6
Płaskie zbielenie nabłonka po kw. octowym -leukoplakia prosta*	5	7,9
Gęste zbielenie nabłonka po kw. octowym -odmiana leukoplakii*	1	1,5
Obszary jodojasne	4	5,9
Obszary jodonegatywne	1	1,5

*terminologia klasyfikacji obrazów kolposkopowych wg. Madeja

4.3.2 Badania mikrokolpohysteroskopowe u kobiet grupy C jako weryfikacja prawidłowych wyników badania cytologicznego:

Wszystkie pacjentki grupy C zostały zakwalifikowane do wycięcia macicy z powodu innych nieprawidłowości narządu rodnego. Dlatego obrazów MCH nabłonka kanału szyjki macicy nie weryfikowano badaniem histologicznym wyskrobin kanału szyjki, lecz porównywano je z wynikami badania histologicznego usuniętej w trakcie zabiegu operacyjnego szyjki macicy.

W 31 przypadkach z niewidoczną granicą międzynbałonkową w badaniu kolposkopowym w badaniu MCH zlokalizowano ją w obrebie kanału szyjki macicy.

W 64 (94,1 %) przypadkach obrazy MCH były prawidłowe (stopień 0 wg Hamou). W grupie 31 przypadków z niewidoczną granica międzynabłonkową w obrazie kolposkopowym w 3 (4,4 %) obraz MCH nasuwał podejrzenie CIN 1 lub obecność infekcji HPV (stopień I wg. Hamou).

Przy widocznej w całości na tarczy granicy międzynabłonkowej w 1 (1,5 %) przypadku stwierdzono w kanale szyjki obrazy MCH, które zakwalifikowano do II stopnia wg. Hamou (Tab.19).

Tabela 19. Obrazy MCH błony śluzowej kanału szyjki macicy wg. klasyfikacji Hamou u kobiet grupy C:

Obrazy MCH	n	%
Stopień O	64	94,1
Stopień I	3	4,4
Stopień II	1	1,5
Razem	68	100,0

4.4 Wyniki badania histologicznego

4.4.1 Wyniki badania histologicznego wycinków celowanych szyjki macicy pobranych z tarczy części pochwowej pod kontrolą kolposkopii u kobiet grupy A:

Ocenę histologiczną wycinków celowanych pobranych z tarczy części pochwowej szyjki macicy pod kontrolą kolposkopii wykonano u 211 kobiet z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego, u których wynik badania kolposkopowego wskazywał na lokalizację zmian na tarczy części pochwowej. W pozostałych 18 przypadkach z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego wobec prawidłowych wyników badania kolposkopowego nie pobierano wycinków z tarczy części pochwowej, poszukując nieprawidłowości nabłonkowych w kanale szyjki macicy w badaniu MCH. W 6 (2,6 %) przypadkach stwierdzono raka w pełni inwazyjnego, raka z wczesną inwazją stwierdzono u 32 (14,0 %) kobiet, CIN 3 u 125 (54,6 %) kobiet, CIN 2 u 39 (17,0 %) oraz CIN 1 u 9 (4,8 %) kobiet (Tab.20).

Tabela 20. Wyniki badania histologicznego wycinków celowanych z tarczy części pochwowej szyjki macicy pobranych pod kontrolą kolposkopii w grupie A:

N (%)	CIN 1 n(%)	CIN 2 n(%)	CIN 3 n(%)	Ca IA n(%)	Ca invasivum n(%)
211 (100)	9 (4,8)	39 (17,0)	125 (54,6)	32 (14,0)	6 (2,6)

Analizę porównawczą wyników badania cytologicznego z wynikami badania histologicznego wycinków celowanych przedstawiono w Tabeli 21.

Tabela 21. Zgodność wyników badania cytologicznego z wynikami badania histologicznego wycinków celowanych w grupie A:

	Wyniki badania histologicznego wycinków celowanych				
Wynik badania cytologicznego	CIN 1	CIN 2	CIN 3	Ca IA+inv.	Razem
HSIL	9	***39***	***112***	22	182
Komórki raka paskonabłonkowego			9^ ***6***(CIS) 3(dysplazja dużego st.)	***11***	20
Komórki raka gruczołowego			4* ***1***(ACIS) 3(CGIN)	***5****	9
Razem	9	39	125	38	211

^ w 6 przypadkach CIS i w 3 przypadkach dysplazja dużego stopnia
* zmiany gruczołowe potwierdzone histologicznie

Spośród 182 kobiet z wynikiem badania cytologicznego HSIL w 151 przypadkach był zgodny z wynikiem badania histologicznego wycinka celowanego pobranego z tarczy części pochwowej szyjki, przy czym w 39 przypadkach stwierdzono obecność CIN 2, a w 112 CIN 3. W 9 przypadkach w wycinku stwierdzono zmiany o typie CIN 1, w 18 przypadkach Ca IA oraz w 4 raka w pełni inwazyjnego.

Na 20 kobiet z cytologicznym podejrzeniem raka inwazyjnego płaskonabłonkowego badanie histologiczne wycinków w 10 przypadkach wykazało raka z wczesną inwazją (Ca IA do 5 mm głębokości naciekania), w 1 przypadku raka w pełni inwazyjnego i w 9 przypadkach CIN 3.

Na 9 kobiet z cytologicznym podejrzeniem raka inwazyjnego gruczołowego badanie histologiczne wycinka w 5 przypadkach wykazało raka gruczołowego, z tym w 4 z początkową inwazją oraz w 1 w pełni inwazyjnego, tak więc było zgodne z wynikiem badania cytologicznego, a w 4 przypadkach CGIN 3, a więc wynik badania cytologicznego był przeszacowany.

W grupie zmian płaskonabłonkowych w 168 (79,6 %) przypadkach wyniki badania cytologicznego były zgodne z wynikami badania histologicznego wycinków celowanych pobranych z tarczy części pochwowej szyjki macicy, a w 34 (16,1 %) przypadkach niezgodne, z czego w 22 przypadkach wyniki badania cytologicznego były przeszacowane, a w 12 niedoszacowane (Tab.21).

Natomiast u 9 kobiet u których w badaniu cytologicznym stwierdzono komórki raka gruczołowego w 6 (66,7 %) przypadkach wynik badania cytologicznego był zgodny z histologicznym, a w 3 (33,3 %) przeszacowany.

Stwierdzono dodatnią korelację wyników badania cytologicznego z wynikami badania histopatologicznego wycinków celowanych pobranych z tarczy części pochwowej szyjki macicy (R=0,373; p<0,001).

Analizę porównawczą wyników badania kolposkopowego z wynikami badania histologicznego wycinków celowanych zobrazowano w Tabeli 22.

Tabela 22. Analiza porównawcza wyników badania kolposkopowego z wynikami badania histologicznego wycinków celowanych w grupie A:

	Wyniki badania histologicznego wycinków celowanych				
Wynik oceny kolposkopowej	CIN 1	CIN 2	CIN 3	Ca IA+inv.	Razem
Podejrzenie CIN 1	***6***	6			12
Podejrzenie CIN 2 + CIN 3	3	***32***	***121***	3	159
Podejrzenie raka inwazyjnego		1	4	***35***	40
Razem	9	39	125	38	211

Spośród 12 kobiet u których badanie kolposkopowe sugerowało obecność CIN 1 badanie histologiczne potwierdziło jego obecność w 6 przypadkach, w 6 przypadkach

wycinki histologiczne kolposkopowo celowane wykazały zmiany o typie CIN 2, czyli wynik badania kolposkopowego był niedoszacowany.

Wśród 159 kobiet, u których w ocenie kolposkopowej podejrzewano obecność CIN 2 lub CIN 3, w 153 przypadkach wynik badania kolposkopowego był zgodny z wynikami badania histologicznego, bowiem w 32 przypadkach stwierdzono CIN 2, a w 121 przypadkach CIN 3. Natomiast w 3 przypadkach stwierdzono CIN 1 i w 3 przypadkach Ca IA.

Wśród 40 kobiet u których w ocenie kolposkopowej podejrzewano inwazję w 35 przypadkach w badaniu histologicznym stwierdzono raka inwazyjnego, w 1 przypadku CIN 2, w 4 przypadkach CIN 3. Tak więc w 35 przypadkach wyniki badania kolposkopowego były zgodne z wynikami badania histologicznego, a w 5 przeszacowane.

Ogółem w 194 (91,9 %) przypadkach grupy A wyniki badania kolposkopowego były zgodne z wynikami badania histologicznego wycinka celowanego, a w 17 (8,1 %) przypadkach wyniki oceny kolposkopowej były niezgodne (Tab.22), z czego w 9 przypadkach niedoszacowane, a w 8 przeszacowane.

Wykazano dodatnią, istotną statystycznie korelację rozpoznania kolposkopowego z badaniem histopatologicznym wycinka celowanego z tarczy części pochwowej szyjki macicy (współczynnik korelacji Spearmana $R=0,829$; $p<0,001$).

Zgodność badania cytologicznego i kolposkopowego łącznie z wynikami badania histologicznego dotyczyła 94,4 % przypadków .

4.4.2 Wyniki badania histologicznego wycinków celowanych szyjki macicy pobranych z nabłonka kanału szyjki pod kontrolą MCH kobiet grupy A:

Spośród 41 przypadków grupy A, u których wynik badania MCH nabłonków kanału szyjki macicy sugerował obecność zmian śródnabłonkowych lub raka wyniki badania histologicznego wycinków celowanych pobranych pod kontrolą MCH w 22 przypadkach sklasyfikowanych badaniem MCH jako zmiany I stopnia wg. Hamou wykazały w 17 przypadkach obecność CIN 1, a więc był zgodny z oceną MCH, a w 5 przypadkach ocena histologiczna wycinka celowanego nie wykazała żadnych zmian, czyli badanie MCH było przeszacowane (Tab.23).

Tabela 23. Wyniki badania histologicznego wycinków celowanych nabłonka kanału szyjki macicy pobranych pod kontrolą MCH w grupie A:

Wycinek celowany HIV	Brak zmian	CIN 1 lub HPV	CIN 2	CIN 3	Ca
41	5	18	11	5	2

W grupie 19 kobiet , u których widoczne w MCH zmiany sklasyfikowano jako zmiany II stopnia wg. Hamou badanie histologiczne wycinków celowanych w 11 przypadkach wykazało obecność CIN 2, w 5 CIN 3 oraz w 2 stwierdzono raka, a więc były zgodne z oceną MCH. Natomiast w 1 przypadku w badaniu histologicznym wycinka rozpoznano zmiany o charakterze CIN 1. Tak więc ocena MCH w tym przypadku była przeszacowana (Tab.24).

Tabela 24. Zgodność wyników badania MCH z wynikiem badania histologicznego wycinków celowanych nabłonka z kanału szyjki w grupie A:

	Wynik badania histologicznego wycinków z błony śluzowej kanału szyjki					
Ocena MCH wg. Hamou	Brak zmian	CIN 1 lub HPV	CIN 2	CIN 3	Ca	Razem
I stopień	5	***17***				22
II stopień		1	***11***	***5***	***2***	19
Razem	5	18	11	5	2	41

Ocena mikrokolpohysteroskopowa (MCH) nabłonka kanału szyjki w 35 (85,4 %) przypadkach była zgodna z wynikami badania histologicznego wycinków celowanych.

Analiza korelacji wyników oceny MCH nabłonka kanału szyjki macicy w podgrupie 41 pacjentek z podejrzeniem zmian patologicznych wykazała istotną statystycznie korelację z wynikami badania histologicznego wycinków celowanych pobranych ze śluzówki kanału szyjki. Współczynnik korelacji Spearmana (R) wynosi 0,854 przy $p<0,001$.

Weryfikacja oceny histologicznej wycinków celowanych pobranych pod kontrolą MCH badaniem histologicznym wyskrobin z kanału szyjki macicy wykazała w 34 (82,9 %) przypadkach zgodność wyników badania histologicznego wycinków celowanych pobranych z błony śluzowej kanału szyjki pod kontrolą MCH z wynikami badania histologicznego wyskrobin, a w 7 (17,1 %) przypadkach brak zgodności. Przy czym w 4 przypadkach wycinki były fałszywie ujemne tj. pobrane ze złego miejsca, a w pozostałych 3 zmiany CIN zostały zabrane w całości z wycinkiem, a więc jest to pozorna niezgodność (Tab.25).

Tabela 25. Zgodność wyników badania histologicznego wycinków pobranych pod kontrolą MCH z kanału szyjki z wynikiem badania histologicznego wyskrobin z kanału szyjki w grupie A:

	Wyniki badania histologicznego wyskrobin z kanału szyjki					
Wynik oceny histologicznej wycinków celowanych MCH	Brak zmian	CIN 1	CIN 2	CIN 3	Ca	Razem
Brak zmian	1^	4*				5
CIN 1 lub HPV	1^	***17***				18
CIN 2, 3 ,	1^		***10***	***5***		16
Ca					***2***	2
Razem	3^	21	10	5	2	41

*wyniki fałszywie ujemne ze względu na pobranie wycinków z niewłaściwego miejsca
^ zmiany zabrane w całości w wycinku celowanym

Natomiast spośród 188 przypadków w których ocena MCH nie wykazała obecności zmian o charakterze CIN lub raka wyniki badania histologicznego wyskrobin z kanału szyjki w 4 przypadkach wykazały obecność CIN 1 (Tab.26).

Tabela 26. Analiza porównawcza niepodejrzanych wyników badania MCH z wynikami badania histologicznego wyskrobin z kanału szyjki macicy w grupie A:

	Wyniki badania histologicznego wyskrobin z kanału szyjki					
Wynik oceny histologicznej wycinków celowanych MCH	Brak zmian	CIN 1	CIN 2	CIN 3	Ca	Razem
Brak zmian	***184***	4				188

Tak więc w 222 (96,9 %) przypadkach wyniki oceny MCH nabłonka kanału szyjki macicy była zgodna z wynikami badania histologicznego wyskrobin z kanału szyjki macicy, a w 7 (3,1 %) niezgodna.

Przeprowadzona analiza korelacji wyników oceny MCH nabłonka błony śluzowej kanału szyjki z wynikiem badania histologicznego wyskrobin ze śluzówki kanału szyjki macicy wykazała, że współczynnik korelacji Spearmana (R) wynosi 0,94 przy $p<0,001$. Na tej podstawie można uznać, że ocena MCH nabłonka błony śluzowej kanału szyjki wykazuje dodatnią, istotną statystycznie korelację z wynikiem badania histologicznego wyskrobin.

4.4.3 Wyniki badania histologicznego wycinków celowanych szyjki macicy pobranych z tarczy części pochwowej pod kontrolą kolposkopii u kobiet grupy B:

Wyniki badania histologicznego wycinków celowanych pobranych z tarczy części pochwowej szyjki macicy zestawiono w Tabeli 27.

W 74 przypadkach z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego, u których wynik badania kolposkopowego wskazywał na lokalizację zmian na tarczy części pochwowej pobrano wycinki celowane do badania histologicznego, które wykazało w 12 (14,5 %) przypadkach CIN 1, w 30 (36,2 %) CIN 2, w 26 (31,3 %) CIN 3 oraz w 6 (7,2 %) Ca IA.

Tabela 27. Wyniki badania histologicznego wycinków celowanych kolposkopowo pobranych z tarczy części pochwowej szyjki macicy w grupie B:

N (%)	CIN 1 n(%)	CIN 2 n(%)	CIN 3 n(%)	Ca IA n(%)	Ca inv. n(%)
74 (100)	12 (16,2)	30 (40,5)	25 (33,8)	7 (9,5)	0 (0,0)

Analizę porównawczą wyników badania cytologicznego z wynikami badania histologicznego wycinków celowanych pobranych z tarczy części pochwowej u kobiet grupy B przedstawiono w Tabeli 28.

Tabela 28. Analiza porównawcza wyników badania cytologicznego z wynikami badania histologicznego wycinków celowanych w grupie B:

	Wyniki badania histologicznego wycinków celowanych					
Wynik badania cytologicznego	Brak zmian	CIN 1	CIN 2	CIN 3	Ca IA+inv.	Razem
LSIL	0	***4***	3			7
HSIL	0	8	***27***	***25***	5*	65
Bardzo liczne komórki raka paskonabłonkowego	0				***1***	1
Komórki raka gruczołowego	0				***1***	1
Razem	0	12	30	25	7	74

*cytologiczny obraz HSIL w którym są obecne komórki raka może dotyczyć raka wczesnoinwazyjnego

Ogółem w 58 (78,4 %) przypadkach wyniki badania cytologicznego były zgodne z wynikami badania histologicznego wycinków celowanych, w 16 (21,6 %) przypadkach niezgodne (Tab.28).

Przeprowadzona analiza korelacji oceny cytologicznej z wynikiem badania histologicznego wycinków celowanych z tarczy części pochwowej wykazała, że współczynnik korelacji Spearmana (R) wynosi 0,375 przy $p<0,001$. Stwierdzono więc dodatnią, istotną stytystycznie korelację rozpoznania cytologicznego z badaniem

histopatologicznym wycinków celowanych pobranych z tarczy części pochwowej szyjki macicy ($p<0,001$).

Natomiast zgodność wyników badania kolposkopowego z wynikami badania histologicznego wycinków celowanych pobranych z tarczy części pochwowej zobrazowano w Tabeli 29.

Tabela 29. Zgodność wyników badania kolposkopowego z wynikami badania histologicznego wycinków celowanych pobranych z tarczy części pochwowej u kobiet grupy B:

	Wyniki badania histologiczny wycinków celowanych					
Wynik oceny kolposkopowej	Brak zmian	CIN 1	CIN 2	CIN 3	Ca	Razem
Podejrzenie CIN 1		***12***	7			19
Podejrzenie CIN 2 + CIN 3			***23***	***25***	3	51
Podejrzenie raka inwazyjnego					***4***	4
Razem	0	12	30	25	7	74

Spośród 19 kobiet u których badanie kolposkopowe sugerowało obecność CIN 1 badanie histologiczne wykazało obecność tej zmiany w 12 przypadkach, a więc było zgodne z oceną kolposkopową. W 7 przypadkach wynik badania histologicznego wykazał zmiany o typie CIN 2, czyli nieco wyższe niż sugerowała to ocena kolposkopowa. Spośród 51 kobiet, u

których w ocenie kolposkopowej podejrzewano obecność CIN 2 lub CIN 3, w 48 przypadkach wynik kolposkopii był zgodny z wynikiem badania histologicznego. Natomiast w 3 przypadkach wynik badania kolposkopowego był niedoszacowany, gdyż w badaniu histologicznym wycinków rozpoznano zmiany o typie Ca IA1.

Wśród 4 kobiet u których w ocenie kolposkopowej podejrzewano inwazję we wszystkich przypadkach w badaniu histologicznym potwierdzono kolposkopowe podejrzenie tej inwazji.

Ogółem w 64 (86,5 %) przypadkach wyniki badania kolposkopowego były zgodne z wynikami badania histologicznego, a w 10 (13,5 %) przypadkach niezgodne.

Przeprowadzona analiza korelacji wyników oceny kolposkopowej z wynikiem badania histologicznego wycinków celowanych wykazała, że współczynnik korelacji Spearmana (R) wynosi 0,756 przy $p<0,001$, a więc ocena kolposkopowa wykazuje dodatnią, istotną statystycznie korelację z wynikiem badania histologicznego wycinków celowanych.

Zgodność badania cytologicznego i kolposkopowego łącznie z wynikami badania histologicznego dotyczyła 91,6 % przypadków.

4.4.4 Wyniki badania histologicznego wycinków celowanych szyjki macicy pobranych z nabłonka kanału szyjki pod kontrolą MCH u kobiet grupy B:

Wyniki badania histologicznego wycinków celowanych MCH ze śluzówki kanału szyjki przedstawiono w Tabeli 30.

Tabela 30. Wyniki badania histologicznego wycinków celowanych nabłonka kanału szyjki macicy pobranych pod kontrolą MCH u kobiet grupy B:

N(%)	Brak zmian n(%)	CIN 1 lub HPV n(%)	CIN 2 n(%)	CIN 3 n(%)	Ca N(%)
26 (100)	3(11,5)	11(42,3)	8(30,8)	4(15,4)	0(0,0)

W 26 przypadkach wyniki badania MCH nabłonka kanału szyjki macicy wskazywały na obecność zmian podejrzanych o CIN lub raka. Spośród 10 kobiet u których badanie MCH sugerowało obecność CIN 1 lub zmiany morfologiczne charakterystyczne dla infekcji HPV, badanie histologiczne wycinków wykazało obecność CIN 1 w 7 przypadkach, a więc potwierdzało ocenę MCH, w 3 przypadkach badanie histologiczne wycinków celowanych nie wykazało żadnych zmian.

Wśród 16 kobiet, u których w ocenie MCH podejrzewano obecność CIN 2, 3 lub raka, w 12 przypadkach ocena MCH była zgodna z wynikiem badania histologicznego (w 9 przypadkach stwierdzono CIN 2 oraz w 3 przypadkach CIN 3). Natomiast u 4 kobiet wynik badania MCH był przeszacowany, gdyż w badaniu histologicznym wycinków stwierdzono zmiany o charakterze CIN 1 (Tab.31).

W pozostałych 57 przypadkach ocena MCH nabłonka kanału szyjki nie wykazała zmian, co zostało potwierdzone w 55 przypadkach badaniem histologicznym wyskrobin z kanału szyjki macicy.

Tabela 31. Analiza porównawcza wyników badania MCH z wynikiem badania histologicznego wycinków pobranych z błony śluzowej kanału szyjki w grupie B:

	Wynik badania histologicznego wycinków z błony śluzowej kanału szyjki					
Ocena MCH wg. Hamou	Brak zmian	CIN 1 lub HPV	CIN 2	CIN 3	Ca	Razem
I stopień	3	***7***			0	10
II stopień		4	***8***	***4***	0	16
Razem	3	11	8	4	0	26

Reasumując w 19 (73,1 %) przypadkach grupy B wyniki badania MCH były zgodne z wynikami badania histologicznego wycinków celowanych pobieranych pod jej kontrolą, a w 7 (26,9 %) niezgodne. Przy czym we wszystkich wynikach niezgodnych badanie MCH było przeszacowane.

Przeprowadzona analiza korelacji wyników oceny MCH z wynikiem badania histologicznego wycinków celowanych pobranych ze śluzówki kanału szyjki macicy wykazała, że współczynnik korelacji Spearmana (R) wynosi 0,76 przy $p<0,001$. Na tej podstawie można uznać, że ocena MCH wykazuje dodatnią, statystycznie istotną korelację z wynikiem badania histologicznego wycinków celowanych pobranych z błony śluzowej kanału szyjki macicy ($p<0,001$).

Weryfikacją oceny histologicznej wycinków celowanych pobranych pod kontrolą MCH była ocena histologiczna wyskrobin z kanału szyjki macicy (Tab.32, 33).

Tabela 32. Wyniki badania histologicznego wyskrobin kanału szyjki macicy w grupie B:

	Wynik badania histologicznego wyskrobin z kanału szyjki macicy					
Grupa N (%)	Brak zmian	CIN 1	CIN 2	CIN 3	Rak	Razem
Grupa B	57 (68,7)	14 (16,9)	8 (9,6)	4 (4,8)	0 (0,0)	83 (100,0)

Tabela 33. Analiza porównawcza niepodejrzanych wyników badania MCH z wynikami badania histologicznego wyskrobin z kanału szyjki macicy w grupie B:

	Wyniki badania histologicznego wyskrobin z kanału szyjki					
Wynik oceny histologicznej wycinków celowanych MCH	Brak zmian	CIN 1	CIN 2	CIN 3	Ca	Razem
Brak zmian	***55***	2				57

Tabela 34. Analiza porównawcza wyników badania MCH z wynikiem badania histologicznego wyskrobin z kanału szyjki w grupie B:

	Wyniki badania histologicznego wyskrobin z kanału szyjki					
Wynik oceny histologicznej wycinków celowanych MCH	Brak zmian	CIN 1	CIN 2	CIN 3	Ca	Razem
Brak zmian		3				3
CIN 1 lub HPV	2*	***9***				11
CIN 2 i 3			***8***	***4***		12
Razem	2	12	8	4	0	26

*zmian zabrana w całości w wycinku

Spośród 57 kobiet grupy B u których wynik badania MCH był negatywny i nie pobierano wycinków do badania histologicznego (Tab.33), badanie histologiczne wyskrobin z kanału szyjki wykazało obecność CIN 1 w 2 przypadkach. Natomiast w 55 (96,5 %) przypadkach było zgodne z ocena MCH.

W 3 przypadkach w których ocena MCH wykazała zmianę I stopnia wg. Hamou, a badanie histologiczne wycinków celowanych było negatywne, badanie histologiczne

wyskrobin we wszystkich tych 3 przypadkach wykazało obecność CIN 1 (Tab.34), czyli wycinki do badania histologicznego zostały pobrane z niewłaściwego miejsca.

Wśród 11 kobiet u których w ocenie wycinków celowanych pobranych pod kontrolą MCH stwierdzono zmiany małego stopnia tj. CIN 1 lub morfologiczne cechy infekcji HPV w badaniu histologicznym wyskrobin w 9 przypadkach stwierdzono CIN 1, natomiast w 2 przypadkach badanie histologiczne wyskrobin było negatywne. W tych 2 przypadkach niezgodność jest pozorna, gdyż zmiana została „zabrana" w całości wraz z wycinkiem. Wśród kobiet, u których w ocenie MCH podejrzewano obecność CIN 2 lub CIN 3 we wszystkich 12 przypadkach wynik badania histologicznego wycinków celowanych pobranych pod kontrolą MCH był zgodny z wynikami badania histologicznego wyskrobin kanału szyjki, gdyż w 8 przypadkach stwierdzono CIN 2, a w 4 przypadkach CIN 3.

Ogółem w 78 (94,0 %) przypadkach wyniki badania MCH były zgodne z wynikami badania histologicznego wyskrobin kanału szyjki macicy, a w 5 (6,0 %) przypadkach niezgodne.

Przeprowadzona analiza korelacji oceny MCH z wynikiem badania histologicznego wyskrobin ze śluzówki kanału szyjki macicy wykazała, że współczynnik korelacji Spearmana (R) wynosi 0,885 przy $p<0,001$, a więc ocena MCH wykazuje dodatnią, istotną statystycznie korelację z wynikami badania histologicznego wyskrobin z kanału szyjki macicy.

4.5 Wyniki oceny topografii CIN i raka wczesnoiwazyjnego szyjki macicy według oceny kolposkopowej i MCH w grupie A i B

Lokalizację ognisk CIN i raka wczesnoiwazyjnego szyjki macicy ustaloną na podstawie badania histologicznego wycinków pobranych pod kontrolą kolposkopii i MCH u kobiet grupy A i B zobrazowano w Tabeli 35.

Tabela 35. Topografia CIN i raka wczesnoinwazyjnego szyjki macicy macicy ustalona na podstawie badania histologicznego wycinków pobranych pod kontrolą kolposkopii i MCH:

	Lokalizacja CIN i raka wczesnoinwazyjnego w obrębie szyjki macicy				Razem
	tarcza części pochwowej szyjki macicy n (%)	tarcza cz.pochw. i okolice ujścia zewnętrznego kanału szyjki macicy do 1/3 długości n (%)	1/2 część dystalna kanału szyjki n (%)	powyżej ½ dystalnej części kanału szyjki macicy n (%)	N (%)
Grupa A	188 (82,1)	24 (10,5)	14 (6,1)	3 (1,3)	229 (100,0)
Grupa B	57 (68,7)	15 (18,1)	9 (10,8)	2 (2,4)	83 (100,0)
Razem	245 (78,5)	39 (12,5)	23 (7,4)	5 (1,6)	312 (100)

Spośród 229 kobiet grupy A w 188 (82,1 %) przypadkach zmiana w całości była zlokalizowana na tarczy części pochwowej szyjki macicy, w 24 (10,5 %) na tarczy części pochwowej i w okolicy ujścia zewnętrznego szyjki macicy nie przekraczając swym zasięgiem 1/3 dystalnej kanału szyjki, w 1 (0,4 %) przypadku zmiana z tarczy sięgała 1/2 dystalnej kanału szyjki macicy, w 13 (5,7 %) przypadkach odnajdowano je wyłącznie w 1/2 dystalnej części kanału szyjki macicy, a w 3 (1,3 %) przypadkach zajmowały również 1/2 proksymalną część kanału szyjki macicy (Tab.35).

Spośród 83 kobiet grupy B w 57 (68,7 %) przypadkach zmiany były zlokalizowane na tarczy części pochwowej szyjki macicy, w 15 (18,1 %) w okolicy ujścia zewnętrznego szyjki macicy nie przekraczając swym zasięgiem 1/3 dystalnej kanału, w 2 (2,4 %) sięgały z tarczy do 1/2 dystalnej kanału szyjki, w 7 (8,4 %) zlokalizowane były wyłącznie w 1/2 dystalnej części kanału oraz w 2 (2,4 %) przypadkach obejmowały śluzówkę kanału szyjki powyżej połowy jego długości (Tab.35).

4.6. Kwalifikacja do zabiegu operacyjnego w zależności od stopnia zaawansowania CIN i raka oraz ich lokalizacji w obrębie szyjki macicy u kobiet grupy A

W Tabeli 36 zobrazowano sposób postępowania terapeutycznego w przypadku CIN stwierdzonego u kobiet grupy A w zależności od stopnia zaawansowania CIN, jej lokalizacji w obrębie szyjki macicy oraz innych dodatkowych wskazań do zabiegu operacyjnego.

W 11 przypadkach CIN 1, stwierdzonego na podstawie badania histologicznego wycinków pobranych z tarczy części pochwowej, przy utrzymujących się ponad 1 roku nieprawidłowych wynikach wymazów cytologicznych wykonano w 6 przypadkach zabieg LEEP oraz w 5 przypadkach konizację, ze względu na lokalizację zmian w okolicy ujścia zewnętrznego szyjki macicy i w dystalnej 1/3 kanału szyjki. W 5 przypadkach CIN 1 zlokalizowanego w 1/2 dystalnym odcinku kanału szyjki wykonano hysterectomie prostą do której wskazaniem były inne zmiany w narządzie rodnym.

W 35 przypadkach zmian o typie CIN 2 przeprowadzono leczenie chirurgiczne oszczędzające, polegające na wycięciu zmiany pętlą elektryczną o wysokiej częstotliwości (LEEP). W tych przypadkach zmiana była zlokalizowana w całości na tarczy części pochwowej szyjki macicy. W 5 przypadkach CIN 2 wykonano konizację stożkową z uwagi na lokalizację tych zmian w 1/3 dystalnej kanału szyjki macicy w okolicach ujścia zewnętrznego oraz w 5 przypadkach konizację trapezową ze względu na lokalizację zmiany w okolicy i powyżej 1/2 odcinka kanału szyjki. W 115 przypadkach zmian o charakterze CIN 3 zlokalizowanych na tarczy części pochwowej szyjki macicy oraz w 10 przypadkach w okolicy ujścia zewnętrznego i w 1/3 dystalnej kanału kobiety poddano konizacji stożkowej, dobierając wysokość stożka indywidualnie do topografii zmian ocenionej w toku badania MCH. W pozostałych 5 przypadkach CIN 3 ze względu na lokalizację zmian w kanale szyjki wykonano

konizację w formie trapezu, gdyż zmiany śródnabłonkowe znajdowały się w okolicy 1/2 dystalnej kanału szyjki i powyżej.

Tabela 36. Kwalifikacja terapeutyczna w przypadkach CIN w zależności od stopnia zaawansowania CIN , jej lokalizacji w obrębie szyjki macicy oraz innych dodatkowych wskazań w grupie A:

Lokalizacja zmiany i jej stopień zaawansowania Grupa A		Postępowanie terapeutyczne				
		LEEP	Konizacja		Hysterectomia prosta	Razem
			Stożkowa	Trapezowa		
Tarcza części pochwowej	CIN 1	6				6
	CIN 2	35				35
	CIN 3		115			115
Okolica ujścia do zewnętrznego do 1/3 dystalnej kanału szyjki	CIN 1		5			5
	CIN 2		5			5
	CIN 3		10			10
1/2 dystalna kanału szyjki	CIN 1				5*	5
	CIN 2			2		2
	CIN 3			5		5
1/2 proksymalna kanału szyjki	CIN 1					0
	CIN 2			3		3
	CIN 3					0
Razem		41	135	10	5	191

*inne dodatkowe wskazania do hysterektomii

W 26 przypadkach z rakiem wczesnoinwazyjnym szyjki macicy (Ca IA1) zlokalizowanym w całości na tarczy części pochwowej oraz w 1 przypadku w okolicy ujścia zewnętrznego w 1/3 dystalnej kanału szyjki wykonano konizację stożkową, ze względu na chęć dalszej prokreacji. U 2 kobiet ze względu na lokalizację w 1/2 dystalnej kanału szyjki konizację trapezową. Natomiast spośród 2 kobiet z Ca IA2 w 1 przypadku w całości zlokalizowanym na tarczy części pochwowej szyjki wykonano konizację, a w drugim zlokalizowanym w 1/3 dystalnym odcinku kanału szyjki trachelectomię wraz z laparoskopową limfadenektomią. W obu przypadkach kobiety te pragnęły zachować możliwości prokreacji. W 7 przypadkach wykonano umiarkowanie rozszerzoną hysterectomię modo Piver 2 (123). Powodem takiej kwalifikacji było rozpoznanie u 6 kobiet raka inwazyjnego w stopniu zaawansowania klinicznego I B1, a w 1 przypadku Ca IA2 u pacjentki, która zakończyła już swoje plany prokreacyjne (Tab.37).

Tabela 37. Kwalifikacja do zabiegu operacyjnego w przypadkach raka szyjki macicy w zależności od jego stopnia zaawansowania i lokalizacji:

Lokalizacja i stopień zaawansowania raka wczesnoinwazyjnego Grupa A		Postępowanie terapeutyczne				
		Konizacja stożkowa	Konizacja trapezowa	Trachelectomia z limfadenectomią	Hysterectomia radykalna m. Piver 2	Razem
Tarcza części pochwowej	Ca IA1	26				26
	Ca IA2	1			1	2
	Ca IB1				4	4
Okolica ujścia zewnętrznego szyjki do 1/3 dystal. kanału sz.	Ca IA1	1				1
	Ca IA2			1		1
	Ca IB1				2	2
1/2 dystalna kanału szyjki	Ca IA1		2			2
	Ca IA2					
	Ca IB1					
1/2 proksymalna kanału szyjki	Ca IA1					
	Ca IA2					
	Ca IB1					
RAZEM		28	2	1	7	38

4.7 Kwalifikacja do zabiegu operacyjnego w zależności od stopnia zaawansowania CIN i raka oraz ich lokalizacji i dodatkowych wskazań u kobiet grupy B

W przypadku wszystkich 76 pacjentek grupy B u których wykryto zmiany przedinwazyjne bez względu na ich lokalizację w szyjce macicy wobec istnienia dodatkowych nieprawidłowości narządu rodnego wykonano proste całkowite wycięcie macicy drogą brzuszną lub pochwową.

W przypadku zmian wczesnoinwazyjnych 7 pacjentek z tej grupy zakwalifikowano do umiarkowanie rozszerzonej hysterectomii modo Piver 2.

W 57 przypadkach zmiany w obrębie szyjki macicy odnajdywano jedynie na tarczy części pochwowej, w 17 przypadkach na tarczy i w kanale szyjki macicy w okolicy ujścia zewnętrznego. W 9 przypadkach występowały wyłącznie izolowane zmiany w obrębie kanału szyjki macicy.

4.8 Wyniki badania histologicznego preparatów operacyjnych

Wyniki badania histologicznego preparatów operacyjnych w poszczególnych grupach przedstawiono w Tabelach 38, 39.

Tabela 38. Wyniki badania histologicznego preparatów operacyjnych w grupie A:

N		Wyniki badania histologicznego preparatów operacyjnych						
		Brak zmian	CIN 1	CIN 2	CIN 3	Ca IA	Ca inv.	Razem
Grupa A	Tarcza	16	13	40	123	31	6	229
	Kanał	192	22	8	5	2	0	229

W grupie A wynik badania histologicznego preparatu operacyjnego wykazał zmiany w obrębie tarczy części pochwowej szyjki macicy o typie CIN 1 w 13 przypadkach, CIN 2 w 40 przypadkach, CIN 3 w 123 przypadkach, Ca IA w 31 przypadkach oraz Ca IB1 w 6 przypadkach. W 16 przypadkach wynik badania histologicznego preparatu operacyjnego w zakresie tarczy części pochwowej szyjki był negatywny, a zmiana była zlokalizowana w obrębie błony śluzowej kanału szyjki.

Wynik badania histologicznego preparatu operacyjnego w obrębie kanału szyjki wykazał zmiany o typie CIN 1 w 22 przypadkach, CIN 2 w 8 przypadkach, CIN 3 w 5 przypadkach, Ca IA w 2 przypadkach. W 192 przypadkach wynik badania histologicznego preparatu operacyjnego w zakresie kanału szyjki był negatywny (Tab.38).

Tabela 39. Wyniki badania histologicznego preparatów operacyjnych w grupie B :

N		Wyniki badania histologicznego preparatów operacyjnych						
		Brak zmian	CIN 1	CIN 2	CIN 3	Ca IA	Ca inv.	Razem
Grupa B	Tarcza	9	11	31	27	4	1	83
	Kanał	60	11	9	3	0	0	83

Wśród 83 kobiet grupy B wynik badania histologicznego preparatu operacyjnego wykazał w obrębie tarczy części pochwowej szyjki macicy zmiany o typie CIN 1 w 11 przypadkach, CIN 2 w 31 przypadkach, CIN 3 w 27 przypadkach, Ca IA w 4 przypadkach oraz w 1 przypadku Ca IB1. W 9 przypadkach wynik badania histologicznego preparatu operacyjnego w zakresie tarczy części pochwowej szyjki był negatywny, a zmiana była zlokalizowana w obrębie błony śluzowej kanału szyjki.

Wynik badania histologicznego preparatu operacyjnego wykazał zmiany w obrębie kanału szyjki o typie CIN 1 w 11 przypadkach, CIN 2 w 9 przypadkach, CIN 3 w 3 przypadkach. W 60 przypadkach wynik badania histologicznego preparatu operacyjnego w zakresie endocervix był negatywny (Tab.39) .

W grupie C nie stwierdzono obecność zmian w badaniu histologicznym szyjki macicy u 64 pacjentek poddanych leczeniu operacyjnemu . W 3 przypadkach stwierdzono zmiany o typie CIN 1 zlokalizowane w pobliżu ujścia zewnętrznego i w dystalnym odcinku kanału szyjki oraz w 1 przypadku o typie CIN 3 zlokalizowanym na tarczy części pochwowej w

okolicy ujścia zewnętrznego. W przypadkach tych badanie kolposkopowe i MCH wskazywało na obecność tych zmian.

4.9 Wyniki oceny zgodności rozpoznania przedterapeutycznego i ostatecznego:

4.9.1 Ocena zgodności w grupie A:

Tabela 40. Zgodność wyników badania histologicznego wycinków kolposkopowo celowanych i wyskrobin z kanału szyjki oraz wycinków kolposkopowo i MCH celowanych z wynikami badania histologicznego preparatu operacyjnego u kobiet grupy A:

Badanie histologiczne	**Badanie histologiczne preparatu operacyjnego**	
	Zgodne n (%)	Niezgodne n (%)
Wycinków kolposkopowo celowanych i wyskrobin kanału szyjki	216 (94,3)	13 (5,7)
Wycinków kolposkopowo i MCH celowanych	209 (91,2)	20 (8,8)

Wyniki badania histologicznego wycinków celowych pobranych pod kontrolą kolposkopii oraz wyskrobin z kanału szyjki ocenione łącznie były zgodne z wynikami badania histologicznego preparatu operacyjnego, czyli ostatecznym rozpoznaniem

histologicznym w 94,3 % przypadków, a zgodność wyników badania histologicznego wycinków celowanych pobranych z tarczy części pochwowej pod kontrolą kolposkopii oraz kanału szyjki pod kontrolą MCH ocenione łącznie z ostatecznym rozpoznaniem histologicznym dotyczyła podobnego odsetka tj. 91,2 % przypadków (Tab.40).

4.9.2 Ocena zgodności w grupie B:

Tabela 41. Zgodność wyników badania histologicznego wycinków kolposkopowo celowanych i wyskrobin z kanału szyjki oraz wycinków kolposkopowo i MCH celowanych z wynikami badania histologicznego preparatu operacyjnego u kobiet grupy B:

Badanie histologiczne	**Badanie histologiczne preparatu operacyjnego**	
	Zgodne n (%)	Niezgodne n (%)
Wycinków kolposkopowo celowanych i wyskrobin kanału szyjki	79 (95,2)	4 (4,8)
Wycinków kolposkopowo i MCH celowanych	77 (92,7)	6 (7,3)

Wyniki badania histologicznego wycinków celowych pobranych pod kontrolą kolposkopii oraz wyskrobin z kanału szyjki ocenione łącznie były zgodne z wynikami

badania histologicznego preparatu operacyjnego, czyli ostatecznym rozpoznaniem histologicznym w grupie B w 79 (95,2 %) przypadkach, a zgodność wyników badania histologicznego wycinków celowanych pobranych z tarczy części pochwowej pod kontrolą kolposkopii oraz kanału szyjki pod kontrolą MCH ocenione łącznie z ostatecznym rozpoznaniem histologicznym dotyczyła podobnego odsetka tj.92,7 % przypadków.

4. 10 Wyniki badań kontrolnych po oszczędzającym chirurgicznym leczeniu szyjki macicy u kobiet grupy A:

U kobiet grupy A u których zastosowano oszczędzające leczenie chirurgiczne po upływie 3 miesięcy wykonano kontrolne badanie cytologiczno-kolposkopowe oraz ocenę nabłonków kanału szyjki macicy przy użyciu MCH.
W Tabeli 42 zobrazowano wyniki tej kontroli.

Tabela 42. Wyniki oceny cytologicznej w 3 miesiące po przeprowadzeniu oszczędzającego leczenia szyjki macicy:

Rodzaj postępowania oszczędzajacego	Prawidłowy n(%)	LSIL n(%)	HSIL n(%)
LEEP	36 (87,8)	5 (12,2)	
Konizacja stożkowa	160 (98,2)	3 (1,8)	
Konizacja trapezowa	12 (100)	0 (0)	
Trachelectomia z limfadaeneectomią	1 (100)	0 (0)	
Razem	209 (96,3)	8 (3,7)	

U 39 kobiet u których wykonano wycięcie zmiany techniką LEEP wynik badania cytologicznego w 3 miesiące po zabiegu operacyjnym w 36 (87,8 %) przypadkach był prawidłowy, natomiast u 5 (12,2 %) pacjentek zidentyfikowano zmiany odpowiadające LSIL. W 3 miesiące po konizacji stożkowej wynik badania cytologicznego był prawidłowy u 160 (98,2 %) pacjentek, natomiast u 3 (1,8 %) w obrazie cytologicznym stwierdzono LSIL. Po konizacji trapezowej i trachelectomii z laparoskopową limfadenektomią w badaniu kontrolnym we wszystkich przypadkach wynik badania cytologicznego był prawidłowy (Tab.42).

Tabela 43. Wyniki oceny kolposkopowej w 3 miesiące po przeprowadzeniu oszczędzającego leczenia szyjki macicy:

Rodzaj postępowania oszczędzajacego	Brak zmian	Podejrzenie CIN 1	Podejrzenie CIN 2 lub CIN 3	Podejrzenie inwazji
LEETZ	37	4		
Konizacja stożkowa	160	3		
Konizacja trapezowa	12			
Trachelectomia z limfadaeneectomią	1			
Razem	210	7		

W 4 przypadkach po LEEP stwierdzono w przeprowadzonym w 3 miesiące po leczeniu badaniu kolposkopowym obrazy podejrzane o CIN 1 oraz w 3 przypadkach po konizacji stożkowej obrazy kolposkopowe podejrzane o CIN 1 (Tab.43).

We wszystkich przypadkach po leczeniu oszczędzającym w toku przeprowadzonego kontrolnego badania MCH nie stwierdzono obrazów śluzówki odtworzonego kanału szyjki macicy podejrzanego o patologię.

5.0 OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA :

Współczesne postępowanie onkologiczne zakłada indywidualizację sposobu leczenia oraz ścisłe przestrzeganie zasady „tak radykalnie jak to jest konieczne i tak oszczędzająco jak to jest możliwe„ (1,14,21,160). Szczególnie jest ono istotne w przypadkach śródnabłonkowej neoplazji i raka wczesnoinwazyjnego szyjki macicy u kobiet młodych, pragnących zachować możliwość prokreacji (8,9,36,40,43,50,60,96). Tym bardziej jest to możliwe im więcej mamy danych na temat procesu karcinogenezy, jego rozwoju w obrębie szyjki macicy oraz możliwości precyzyjnej diagnostyki przedoperacyjnej. Kwalifikacja terapeutyczna we współczesnej onkologii powinna zmierzać do wdrażania takich metod postępowania, które będą zapewniały maksymalną doszczętność w usuwaniu zmienionych nowotworowo tkanek, nie powodując dużego kalectwa związanego z postępowaniem chirurgicznym, a przez to w jak najmniejszym stopniu obniżały jakość życia leczonej kobiety. Wprowadzenie badań profilaktycznych raka szyjki macicy, w tym także w ostatnich latach w Polsce, przyczyniło się do wykrywania coraz wyższego odsetka stanów przednowotworowych i wczesnych tj. przedklinicznych postaci raka szyjki macicy (87). W większości przypadków dotyczą one kobiet młodych tj. w okresie prokreacji (94,103,125). Wczesne postacie raka szyjki macicy, obejmujące Ca in situ i Ca IA, stanowią według różnych autorów od 4,5 do 9 % , a nawet do 20 % wszystkich raków szyjki macicy (14,24,37,40,140,148,149). Stany przedrakowe i postacie wczesnoinwazyjne raka szyjki macicy rozpoznawane są najczęściej w 3 i 4 dekadzie życia, czyli u kobiet w wieku rozrodczym. W naszym materiale spośród 229 kobiet grupy A, skierowanych do poradni przyklinicznej z powodu nieprawidłowych wyników cytologicznych pacjentki do 40 roku życia stanowiły 43,2 % przypadków. Według obserwacji poczynionych w naszej klinice wiek kobiet, w którym rozpoznaje się CIN systematycznie obniża się (8,9,11). Biorąc pod uwagę fakt, że zanim rozwinie się rak inwazyjny proces karcinogenezy

trwa kilka do kilkunastu lat, to wdrożenie badań profilaktycznych sprawia, że te stany wykrywa się wcześniej tj. u młodszych kobiet. Być może ma tu także znaczenie zmiana zachowań seksualnych dziewcząt w ostatnich latach i wynikające z tego częstsze narażenie na zakażenie HPV (16,17,31,35,49). Zmniejszenie ilości powikłań, zachowanie płodności i odpowiedniej jakości życia seksualnego u stosunkowo młodych kobiet leczonych z powodu zmian przednowotworowych i wczesnych postaci raka szyjki macicy stanowi cel, któremu poświęca się obecnie szczególną uwagę planując i prowadząc leczenie tych zmian (13,30,43,46,50). Stąd należy rozważyć takie sposoby leczenia, które byłyby skuteczne a zarazem nie utrudniały zachodzenia w przyszłości w ciążę i umożliwiały jej donoszenie (54,60,71,75,85,86,88,89,95,96,106,114). Ciągle wzrastające w ostatnich czasach koszty hospitalizacji powodują także zwiększone zainteresowanie mniej radykalnymi, a zarazem skutecznymi metodami terapeutycznymi, które można byłoby prowadzić również w warunkach ambulatoryjnych.

Podstawą zastosowania chirurgicznego oszczędzającego, a zarazem skutecznego leczenia jest starannie przeprowadzona kwalifikacja terapeutyczna, opierająca się na precyzyjnej diagnostyce przedoperacyjnej. W okresie gdy wycinki do badania histologicznego pobierano na podstawie wyników badania cytologicznego, zgodność badania histologicznego wycinków z wynikiem badania histologicznego preparatu operacyjnego była bardzo niska i dotyczyła około 40 % (26,29,41,48,52,63,81,92,97,118134,141,159). Stąd w zmianach śródnabłonkowych wykonywano konizację diagnostyczno-terapeutyczną. Jej głównym celem było ustalenie diagnozy tj. stopnia zaawansowania procesu karcinogenezy, a tylko w części przypadków była również wystarczającym postępowaniem terapeutycznym. Rozwój diagnostyki kolposkopowej i możliwość określenia przy jej pomocy lokalizacji zmiany na tarczy części pochwowej szyjki macicy, podejrzanej o najbardziej zaawansowany proces karcinogenezy, zapoczątkował nową erę w diagnostyce zmian przednowotworowych i

wczesnych tj. przedklinicznych postaci raka szyjki macicy, a także pochwy i sromu (3,6,7,8,15,19,23,25,27,28,34,44,48,58,61,100). Wycinek celowany tj. pobrany pod kontrolą kolposkopu do oceny histopatologicznej, na podstawie którego ustala się rozpoznanie przedterapeutyczne w znacznym odsetku wyparł konizację diagnostyczną. Obranie takiej taktyki postępowania diagnostycznego było możliwe dzięki wysokiej zgodności wyników badania histologicznego wycinków celowanych z ostatecznym wynikiem histologicznym preparatu operacyjnego, który w zmianach CIN wynosi od 65 % do 89 % (6,15,23,34,58,61) , a w raku szyjki macicy z wczesną inwazją waha się od 85 % do 99 % (13,15,59,112,140). Ocena kolposkopowo-cytologiczna szyjki macicy oraz histologiczna wycinków celowanych i materiału uzyskanego poprzez wyłyżeczkowanie kanału szyjki według wieloletnich obserwacji poczynionych w Klinice Ginekologii i Onkologii CM UJ pozwala na ustalenie rozpoznania przedterapeutycznego w CIN i Ca IA w przeszło 90 % przypadków zgodnego z wynikiem badania histologicznego preparatu operacyjnego (8,100,101). W analizowanym materiale zgodność ta dotyczyła 94,3 % w grupie A i 95,2 % w grupie B. Tak wysoka zgodność postępowania diagnostycznego z ostatecznym wynikiem badania histologicznego jest możliwa na podstawie wyniku badania histologicznego wycinków celowanych uzupełniona badaniem histologicznym wyskrobin z kanału szyjki macicy (31,38,47,5152,57,79,136). Największy problem w tych przypadkach stanowią zmiany gruczołowe, których odsetek w obrębie szyjki macicy wynosi od kilku do kilkunastu procent (2,83,98,108,125,151). Stosunkowo niski odsetek zmian gruczołowych w naszym materiale wynika z faktu, że w analizowanych grupach kobiet w większości (88,7 %) przypadków stwierdzono zmiany śródnabłonkowe. W tym stopniu zaawansowania zmian trudno jest wykryć badaniem cytologiczno-kolposkopowym zmiany gruczołowe. W analizowanym materiale wynosiły one 0,26 % . Zgodność wyników badania cytologicznego z wynikiem badania histologicznego w przypadkach zmian płaskonabłonkowych wynosi 76,7 % do 89 %,

a wyników badania kolposkopowego 83 % do 92,6 % (8,15,23,29,34,100). Łączne stosowanie obu metod wykrywczych pozwala zwiększyć odsetek wykrywania zmian płaskonabłonkowych do 96 %, a nawet do 100 %. W analizowanym materiale zgodność ta dotyczyła w grupie A 94,4 %, a w grupie B 91,6 % przypadków.

Natomiast zgodność wyników badania cytologicznego z wynikiem badania histologicznego w przypadkach zmian gruczołowych wynosi od 50% do 60 % (83,108,151). Podobnie też ocena kolposkopowa zmian gruczołowych jest niezwykle utrudniona. Nie ma bowiem charakterystycznych obrazów kolposkopowych w przypadkach śródnabłonkowych zmian gruczołowych, przeciwnie do śródnabłonkowych zmian płaskonabonkowych (CIN). Przy współistnieniu śródnabłonkowych zmian płaskonabłonkowych i gruczołowych, co ma miejsce od kilku procent , a według niektórych danych CIS i AIS współistnieją ze sobą nawet w kilkudziesięciu procentach (33-77 %), uzyskamy typowe obrazy kolposkopowe dla CIN . Według Copplesona i wsp.(33) w gruczołowych zmianach śródnabłonkowych w badaniu kolposkopowym obserwuje się obrazy przypominające brodawki jak w ektopii gruczołowej, wykazujące wtórne zmniejszenie przejrzystości po aplikacji 3 % kwasu octowego. Czasem obraz ten jest podobny do strefy transformacji. Należy także uwzględnić fakt, że duża część zmian gruczołowych rozwija się w obrębie błony śluzowej kanału szyjki macicy, co dodatkowo utrudnia ich kolposkopową obserwację. Biorąc pod uwagę wysoki odsetek zgodności wyników badania histologicznego wycinków celowanych, uzupełnionych badaniem histologicznym wyskrobin błony śluzowej kanału szyjki z ostatecznym wynikiem badania histologicznego materiału operacyjnego wynoszący ponad 90 % można by uznać takie postępowanie diagnostyczne za wystarczające do podjęcia decyzji o sposobie postępowania terapeutycznego. Jednak w przypadkach kobiet młodych, pragnących zachować możliwość zajścia w ciążę i jej donoszenia ważnym jest także określenie jak dalece to postępowanie może być oszczędzające, aby mogło być zarazem skutecznym postępowaniem

terapeutycznym. Ramy tego postępowania określa nie tylko stopień zaawansowania zmian przedinwazyjnych oraz wczesnoinwazyjnych postaci raka, ich postać histologiczna ale także wiedza o tym jak daleko sięgają one w głąb kanału szyjki, czyli ich topografia w obrębie endocervix. Im bardziej dokładna jest diagnostyka przedterapeutyczna, pozwalająca na precyzyjne określenie stopnia zaawansowania i lokalizacji zmian, tym lepszy dobór optymalnego postępowania terapeutycznego. Niestety nie możemy ustalić zasięgu zmiany w kanale szyjki na podstawie oceny cytologicznej, kolposkopowej czy histologicznej wyskrobin z kanału szyjki macicy. Wprowadzona w 1980 roku przez Hamou mikrokolpohysteroskopia (*MCH*) panoramiczna, a szczególnie kontaktowa do oceny nabłonków błony śluzowej szyjki macicy, daje nam dodatkowe możliwości diagnostyczne zmian przedinwazyjnych i raka szyjki macicy, szczególnie o lokalizacji wewnątrzkanałowej (65,66,67,68,69). Mikrokolpohysteroskopia kontaktowa dzięki powiększeniu 60- do 150-krotnemu obserwowanej powierzchni nabłonkowej z zastosowaniem barwienia przyżyciowego przy użyciu atramentu Watermana pozwala na uwidocznienie jąder komórkowych nabłonka wielowarstwowego płaskiego, a więc także na przyżyciowa ocenę ich morfologii. Barwienie jąder komórek nabłonka wydzielniczego, walcowatego błękitem metylenowym umożliwia ocenę nabłonka błony śluzowej kanału szyjki (72,73). Tak więc mikrokolpohysteroskopia jest badaniem komplementarnym do kolposkopii, gdyż umożliwia ocenę nabłonków endocervix, co więcej pozwala na ocenę morfologii komórek powierzchniowych tego nabłonka (20,45,46,47,55,56,62,69). W trakcie oceny nabłonków błony śluzowej kanału szyjki przy pomocy MCH uzyskiwane powiększenie obrazu pozwala na identyfikację granicy międzynabłonkowej w przypadku jej lokalizacji w kanale szyjki. Badaniem MCH w analizowanym materiale wykazano taką lokalizację w 33,9 % przypadków. Przy użyciu cerwikometru Souttera dodatkowo można było określić odległości strefy połączeń między nabłonkami wielowarstwowym płaskim i walcowatym oraz wewnątrzkanałowych zmian

przednowotworowych i wczesnoinwazyjnych postaci raka od ujścia zewnętrznego kanału szyjki (147). Badania nasze wykazały, że znakomita większość wewnątrzkanałowych zmian (92,9 % przypadków) jest zlokalizowana w dystalnym 1/2 odcinku kanału szyjki (43 % do 5 mm od ujścia wewnętrznego, 46 % pomiędzy 5 a 10 mm w głąb od ujścia zewnętrznego), a tylko w 7,1 % powyżej tj. w proksymalnej części. Podobne rezultaty uzyskał Guerra (62). Przy czym w analizowanych grupach kobiet naszego materiału w 100 % przypadków zmiany zlokalizowane w 1/3 dystalnym odcinku kanału szyjki współistniały ze zmianami na tarczy części pochwowej.

Podkreślając wartość i zalety metody należy także zwrócić uwagę na pewne trudności w trakcie jej wykonywania. Ryzyko urazu, zwłaszcza przy ocenie nabłonka walcowatego jest często powodem krwawień i utrudnionej oceny. Problemem w kontaktowej ocenie nabłonków jest również obfita wydzielina śluzowa. Można ją częściowo eliminować poprzez częste przecieranie końcówki optyki sterylnym gazikiem nasączonym solą fizjologiczną oraz poszerzanie kanału szyjki macicy przez insuflację dwutlenku węgla pod odpowiednim ciśnieniem (20,45,46,60,69,73,76,109,113).

Porównanie zgodności wyników badania histologicznego wycinków celowanych pobranych pod kontrolą MCH z takimi wynikami wyskrobin z kanału szyjki w naszym materiale nie wykazało istotnych różnic statystycznych. Zgodność ta dotyczyła 96,9 % przypadków w grupie A oraz 94,0 % w grupie B. Dowodzi to wartości oceny MCH.

Stwierdzono także wysoką zgodność wyników badania histologicznego wycinków celowanych pobranych z błony śluzowej kanału szyjki pod kontrolą MCH z ostatecznym rozpoznaniem histologicznym uzyskanym na podstawie badania histologicznego preparatu operacyjnego wynoszącą 91,2 % w grupie A oraz 92,7 % w grupie B. Dexeus (45,46) uzyskał zgodność rozpoznania histologicznych wycinków celowanych pobranych pod kontrolą MCH z wynikami badania histologicznego preparatu operacyjnego w przypadku śródnabłonkowej

neoplazji w 92,4 %, a w przypadkach raka inwazyjnego w 100 % przypadków. Zgodność rozpoznania w oparciu o badanie MCH z rozpoznaniem ostatecznym w badaniach Sharma (138) dotyczyła 84,4 % przypadków.

O przydatności metody świadczy jej wysoka czułość i swoistość. W analizowanym materiale uzyskano czułość na poziomie 86 % w grupie A oraz 87 % w grupie B. Odpowiednio swoistość w badanych grupach wyniosła 92 % i 95 %. Tak więc uzyskane wyniki są porównywalne z wynikami podawanymi przez innych autorów (5,20,45,56,60,62,70,102,107), u których czułość badania MCH wynosi od 91 % do 98 %, swoistość od 65 % do 97 %.

Przedstawione powyżej wartości badania MCH w ocenie nabłonka kanału szyjki tj. wysoka zgodność zarówno z wynikiem badania histologicznego wycinka celowanego śluzówki endocervix i wyskrobin z błony śluzowej kanału szyjki macicy pozwalają na zaniechanie wyłyżeczkowania kanału szyjki macicy. Możliwość ustalenia topografii zmian w obrębie kanału szyjki tj. ich lokalizacji w obrębie błony śluzowej kanału szyjki ułatwia wybór skutecznego sposobu postępowania terapeutycznego.

W przypadkach zmian śródnabłonkowych zlokalizowanych na tarczy części pochwowej ewentualnie w okolicy ujścia zewnętrznego kanału szyjki można usunąć zmianę najmniej inwazyjną techniką tj. przy pomocy pętli elektrycznej o wysokiej częstotliwości (*LEEP*), co miało miejsce w 17,9 % przypadków analizowanego materiału grupy A w której o kwalifikacji terapeutycznej decydowały wyłącznie zmiany w obrębie szyjki macicy.

Natomiast w zmianach o charakterze śródnabłonkowej neoplazji, głównie 3 stopnia dane te pozwalają zaplanować głębokość konizacji oraz jej kształt tj. w formie stożka lub trapezu. Decyduje tu lokalizacja zmiany w obrębie nabłonka błony śluzowej kanału szyjki

oraz jej postać histologiczna. Zmiany gruczołowe, zwłaszcza AIS wymagają szczególnej kwalifikacji terapeutycznej i konieczności usunięcia całej strefy gruczołowej.

Ocena histologiczna usuniętej zmiany wykazała jej nieradykalne wycięcie tylko w 2,4 % przypadków (brak wolnego marginesu histologicznego) i w 3,7 % przypadków obecność zmian rezydualnych, co uwidoczniło badanie cytologiczne wykonane w 3 miesiące po oszczędzającym zabiegu operacyjnym .

W okresie, gdy nie stosowano MCH do oceny nabłonka błony śluzowej kanału szyjki macicy niedoszczętność zabiegu konizacji chirurgicznej stwierdzano w materiale Guerra w 10,3 % przypadków CIN (dodatni margines stożka) , a w grupie gdy kwalifikacje terapeutyczną poprzedzono badaniem MCH tylko w 0,6 % przypadków konizacja był nieskuteczna (26,62).

Osobny problem stanowi stosowanie konizacji chirurgicznej w przypadkach Ca IA1, a głównie Ca IA2. Obok wartości oceny MCH jako badania uzupełniającego ocenę kolposkopową i histologiczną, do podjęcia decyzji o konizacji przydatne jest określenie obecności tzw. niekorzystnych kolposkopowych i histologicznych czynników rokowniczych tj. rozlanego charakteru „guza", obecności naczyń patologicznych II stopnia w obrazie kolposkopowym, obecności komórek nowotworowych w przestrzeniach naczyniowych oraz drobnokomórkowego i niskozróżnicowanego utkania zmiany. Stwierdzenie tych czynników zwiększa ryzyko występowania przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych (12,14,32). Jest to szczególnie istotne w przypadku zmian o typie Ca IA2, gdyż w Ca IA1 raczej nie spotyka się przerzutów do węzłów chłonnych (40,49,59,61,117). Pozwala to na selekcję przypadków z Ca IA2 do leczenia metodą konizacji i radykalnej trachelektomii (42,43,124). Nasze dotychczasowe badania wskazują, że po zabiegu konizacji szanse na zajście w przyszłości w ciążę i jej donoszenie są znacznie wyższe niż po radykalnej

trachelektomii, co potwierdzają również doniesieniach innych autorów (24,30,36,50,60,71,74,85,88,89,95,96).

6.0 WNIOSKI

Na podstawie uzyskanych wyników badań i ich analizy można sformułować następujące wnioski :

1/ Badanie MCH nabłonka błony śluzowej kanału szyjki macicy ma dużą wartość w postępowaniu diagnostycznym, gdyż badanie histologiczne wycinków celowanych pobranych pod kontrolą MCH wykazuje wysoką zgodność z wynikiem badania histologicznego wyskrobin z kanału szyjki macicy i ostatecznym rozpoznaniem histologicznym. Pozwala to na zrezygnowanie z wyłyżeczkowania błony śluzowej kanału szyjki macicy

2/ Badanie MCH pozwala na identyfikację granicy międzynabłonkowej w przypadku jej lokalizacji w kanale szyjki macicy, jak i określenie topografii zmian przed- i nowotworowych o endocervikalnej lokalizacji

3/ Badanie MCH pozwala na precyzyjne zaplanowanie rozległości oszczędzającego leczenia operacyjnego, co ma istotne znaczenie dla skuteczności terapii i przyszłej prokreacji

STRESZCZENIE

Rak szyjki macicy jest trzecim co do częstości występowania nowotworem złośliwym u kobiet, a drugim u kobiet do 44 roku życia. Polska należy do krajów o średnio-wysokim współczynniku zachorowalności na raka tego narządu. Zachorowalność na raka szyjki macicy wzrasta wraz z wiekiem począwszy od 30 roku życia i największa liczba zachorowań na ten nowotwór przypada w przedziale wieku 45 do 59 lat.

Ogromne znaczenie dla obniżenia zachorowalności i umieralności mają badania profilaktyczne raka szyjki macicy oparte na aktywnym skriningu cytologicznym. Wprowadzenie kolposkopii do panela badań wchodzącego w skład tzw. „konsylium przedterapeutycznego" śródnabłonkowej neoplazji i raka szyjki macicy pozwoliło na uzyskanie wiarygodnego rozpoznania histologicznego na podstawie biopsji celowanej szyjki macicy. Ograniczyło to w znacznym stopniu wykonywanie konizacji diagnostycznej.

Cytologia i kolposkopia znalazły stałe i niekwestionowane miejsce w diagnostyce CIN i wczesnoinwazyjnej postaci raka szyjki macicy, przy czym zakres stosowania kolposkopii jest bardzo zróżnicowany. W opinii niektórych ośrodków, do których należy także Klinika Ginekologii i Onkologii CM UJ, kolposkopia winna być składową każdego badania ginekologicznego, a jej wartość w diagnostyce CIN i Ca IA jest co najmniej równorzędna, a nawet wyższa niż cytologii. Ocena kolposkopowo-cytologiczna szyjki macicy oraz histologiczna wycinka celowanego i materiału uzyskanego poprzez wyłyżeczkowanie kanału szyjki macicy pozwala, według wieloletnich obserwacji ośrodka krakowskiego na ustalenie rozpoznania przedterapeutycznego w CIN i Ca IA w przeszło 90 % przypadków zgodnego z wynikiem badania histologicznego preparatu operacyjnego.

Istnieją jednak stany w których możemy mieć trudności z ustaleniem precyzyjnego rozpoznania, a szczególnie z podjęciem decyzji o optymalnym dla pacjentki postępowaniu terapeutycznym. Przesuwająca się wraz z wiekiem kobiet granica międzynabłonkowa tj.

między nabłonkiem wielowarstwowym płaskim, pokrywającym tarczę części pochwowej, a nabłonkiem gruczołowym w głąb kanału szyjki macicy sprawia, że kolposkopowa ocena szyjki w tych przypadkach jest utrudniona. Ocena nabłonka błony śluzowej kanału szyjki macicy u tych kobiet opiera się na wynikach badania rozmazów komórkowych pobranych metodą aspiracyjną lub spiralną szpatułką z kanału szyjki macicy. Niestety wyniki badań cytologicznych od kilku do kilkunastu procent są fałszywie negatywne. W przypadkach zmian gruczołowych w tym wczesnych postaci raka gruczołowego, które najczęściej lokalizują się w kanale szyjki macicy, badanie cytologiczne tylko w około 50 % przypadków jest zgodne z ostatecznym wynikiem badania histologicznego i nie pozwala na określenie w której części nabłonka kanału szyjki są one zlokalizowane.

Należy także wziąć pod uwagę fakt, że w ostatnich latach odnotowano wzrost częstości wykrywania zmian śródnabłonkowych i wczesnoinwazyjnych postaci raka szyjki macicy u kobiet młodych w okresie prokreacji tj. przed zakończeniem planów macierzyńskich. Obliguje to do stosowania coraz bardziej precyzyjnych metod diagnostycznych. Dokładna ocena stopnia zaawansowania oraz lokalizacji i zasięgu zmian daje szansę na wdrożenie bardziej oszczędzających metod leczenia, z zachowaniem zdolności rozrodu. Jest ono szczególnie niezbędne, gdy oczekujemy od konizacji skutecznego postępowania terapeutycznego. Aby konizacji nadać walor nie tylko diagnostyczny ale i terapeutyczny, zabieg należy poprzedzić dokładną oceną nabłonka kanału szyjki macicy. Bardzo pomocny w tej ocenie może być wprowadzony w latach 80 ubiegłego wieku do diagnostyki ginekologicznej przez Hamou mikrokolpohysteroskop z optyką Hopkinsa.

Celem pracy jest:

1/ ocena roli mikrokolpohysteroskopii (MCH) w określeniu topografii CIN i wczesnoinwazyjnej postaci raka szyjki macicy, zlokalizowanych w kanale szyjki oraz w przewidywaniu stopnia zaawansowania tych zmian na podstawie wyników badania

histologicznego wycinków celowanych pobranych pod kontrolą mikrokolpohysteroskopii kontaktowej

2/ określenie w jakim stopniu badanie mikrokolpohystreoskopowe pozwala na ustalenie precyzyjnego rozpoznania przedterapeutycznego i podjęcie optymalnego, a zarazem skutecznego postępowania terapeutycznego

Materiał pracy stanowi 380 pacjentek w wieku do 26 do 60 lat, diagnozowanych i leczonych operacyjnie w Klinice Ginekologii i Onkologii CM UJ w latach 1999-2005. Badanie nad zastosowaniem mikrokolpohysteroskopii przeprowadzono w 3 grupach. Grupa A to 229 (60,3 %) pacjentek skierowanych do kliniki z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego do dalszej diagnostyki i leczenia. Grupa B obejmuje 83 (21,8%) pacjentki skierowane do leczenia operacyjnego z powodu innych zmian tj. mięśniaków macicy, obniżenia narządu rodnego, guzów przydatkowych u których w badaniu cytologicznym w trakcie przygotowania do leczenia operacyjnego wykryto zmiany śródnabłonkowe lub komórki raka. Grupa C obejmuje 68 (17,9 %) pacjentek u których wykonano zabieg operacyjny usunięcia macicy z powodu innych zmian w obrębie narządu rodnego, a u których wyniki badania cytologicznego wykonane przed zabiegiem operacyjnym były prawidłowe.

U wszystkich pacjentek wykonano badanie kolposkopowe nabłonka tarczy części pochwowej oraz mikrokolopohysteroskopowe śluzówki kanału szyjki macicy. W przypadkach pacjentek grupy A i B u których stwierdzano podejrzane obrazy w badaniu kolposkopowym, pobierano wycinki celowane do badania histologicznego z tarczy części pochwowej. We wszystkich przypadkach z niewidoczna granicą międzynabłonkową zlokalizowano ją w obrębie endocervix przy pomocy MCH panoramicznej. Następnie po przyżyciowym wybarwieniu nabłonków szyjki macicy z miejsc podejrzanych badaniem MCH w obrębie śluzówki kanału szyjki pobierano wycinki celowane do badania histologicznego. Zasięg tych zmian określono przy pomocy cerwikometru, dzieląc długość kanału szyjki

macicy na 1/3 dystalną (okolica ujścia zewnętrznego) oraz 1/2 dystalną i 1/2 proksymalną część w stosunku do płaszczyzny części pochwowej. Wycinki próbne pobierano w sposób celowany przy pomocy mikroszczypców, wprowadzanych przez kanał roboczy osłony MCH pod kontrolą wzroku.

W grupie C badanie kolposkopowe i MCH przeprowadzono celem weryfikacji prawidłowych wyników badania cytologicznego.

W przypadkach w których pobierano wycinki do badania histologicznego pod kontrola kolposkopii i MCH oceniono zgodność wyników badania cytologicznego, kolposkopowego i MCH z wynikiem badania histologicznego wycinków. Porównano także zgodność wyników badania histologicznego wycinków celowanych pobranych z błony śluzowej kanału szyjki pod kontrolą MCH z wynikami badania histologicznego wyskrobin z kanału szyjki macicy. Dokonano również porównania wyników badania histologicznego wycinków celowanych z wynikami badania histologicznego preparatu operacyjnego.

Do analizy związku między badanymi zmiennymi użyto testu korelacji Spearmana, określając współczynniik korelacji (R).

Wyniki badania cytologicznego w grupie A były zgodne w 79,6 % przypadków zmian płaskonabłonkowych z wynikami badania histologicznego wycinków. W przypadku zmian gruczołowych zgodność dotyczyła 66,7 % przypadków.

Stwierdzono dodatnią korelację ($R=0,373$; $p<0,001$) wyników badania cytologicznego z wynikami badania histopatologicznego celowanych wycinków pobranych z tarczy części pochwowej szyjki macicy.

Wyniki badania kolposkopowego były zgodne w 91,9 % przypadków z wynikami badania histologicznego wycinków celowanych.

Wykazano dodatnią, istotną statystycznie korelację ($R=0,829$; $p<0,001$)

wyniku badania kolposkopowego z wynikami badania histopatologicznego celowanych wycinków pobranych z tarczy części pochwowej szyjki macicy.

Zgodność wyników badania cytologicznego i kolposkopowego łącznie z wynikami badania histologicznego dotyczyła 94,4 % przypadków.

Ocena mikrokolpohysteroskopowa (MCH) nabłonka kanału szyjki w 85,4 % przypadków była zgodna z wynikami badania histologicznego wycinków celowanych.

W podgrupie 41 pacjentek z podejrzeniem zmian patologicznych w kanale szyjki macicy w badaniu MCH wykazano wysoką zgodność tego badania z wynikami badania histologicznego wycinków celowanych pobranych ze śluzówki kanału szyjki, a współczynnik korelacji Spearmana (R)=0,854 przy $p<0,001$.

Weryfikując wyniki badań histologicznych wycinków celowanych pobranych pod kontrolą MCH z badaniami histologicznymi wyskrobin pobranych z błony śluzowej kanału szyjki macicy wykazano w 82,9 % przypadków ich zgodność. W 7 (17,1 %) przypadkach stwierdzono brak zgodności, przy czym w 4 przypadkach wyniki badania histologicznego wycinków były fałszywie ujemne tj. pobrane ze złego miejsca, a w pozostałych 3 zmiany CIN zostały zabrane w całości z wycinkiem, a więc jest to pozorna niezgodność.

W 96,9 % przypadków wyniki badania histologicznego wycinków pobranych pod kontrolą MCH były zgodne z wynikami badania histologicznego wyskrobin kanału szyjki macicy, a współczynnik korelacji Spearmana (R) wynosi 0,94 przy $p<0,001$.

W 188 (82,1 %) przypadkach zmiany o charakterze CIN i wczesnoinwazyjnego raka zlokalizowane były wyłącznie na tarczy części pochwowej szyjki macicy, w 25 (10,9 %) przypadkach zajmowały zarówno nabłonek tarczy części pochwowej jak i nabłonek kanału szyjki macicy, a w 16 (7,0 %) znajdowały się wyłącznie w obrębie endocervix.

Spośród 41 przypadków wewnątrzkanałowej lokalizacji zmian w 24 (58,5 %) przypadkach zmiany były zlokalizowane w 1/3 dystalnym odcinku kanału szyjki macicy,

czyli w okolicy nieco powyżej ujścia zewnętrznego kanału szyjki, w 14 (34,2 %) przypadkach nie przekraczały 1/2 dystalnej połowy długości kanału szyjki, a w 3 (7,3 %) znajdowały się powyżej połowy długości kanału szyjki tj. w jej części proksymalnej.

Kwalifikację do zabiegu operacyjnego w grupie A przeprowadzono w zależności od stopnia zaawansowania CIN i raka oraz ich lokalizacji w obrębie szyjki macicy.

W 11 przypadkach CIN 1, stwierdzonego na podstawie badania histologicznego wycinków pobranych z tarczy części pochwowej, przy utrzymujących się ponad 1 rok nieprawidłowych wynikach wymazów cytologicznych wykonano w 6 przypadkach zabieg LEETZ oraz w 5 przypadkach konizację, ze względu na lokalizację zmian w okolicy ujścia zewnętrznego szyjki macicy i w dystalnej 1/3 części kanału szyjki. W 5 przypadkach CIN 1 zlokalizowanego w 1/2 dystalnym odcinku kanału szyjki wykonano hysterectomie prostą do której wskazaniem były inne zmiany w narządzie rodnym.

W 35 przypadkach zmian o typie CIN 2 przeprowadzono leczenie chirurgiczne oszczędzające, polegające na wycięciu zmiany pętlą elektryczną o wysokiej częstotliwości (LEEP). W tych przypadkach zmiana była zlokalizowana w całości na tarczy części pochwowej szyjki macicy. W 5 przypadkach CIN 2 wykonano konizację stożkową z uwagi na lokalizację tych zmian w 1/3 dystalnej kanału szyjki macicy w okolicach ujścia zewnętrznego oraz w 5 przypadkach konizację trapezową ze względu na lokalizację zmiany w okolicy i powyżej 1/2 odcinka kanału szyjki.

W 115 przypadkach zmian o charakterze CIN 3 zlokalizowanych na tarczy części pochwowej szyjki macicy oraz w 10 przypadkach w okolicy ujścia zewnętrznego i w 1/3 dystalnym odcinku kanału szyjki wykonano konizację stożkową, dobierając wysokość stożka indywidualnie do topografii zmian ocenionej w toku badania MCH. W pozostałych 5 przypadkach CIN 3 ze względu na lokalizację zmian w wyższych partiach kanału szyjki wykonano konizację w formie trapezu.

W 26 przypadkach z rakiem wczesnoinwazyjnym szyjki macicy (Ca IA1) zlokalizowanym w całości na tarczy części pochwowej oraz w 1 przypadku w okolicy ujścia zewnętrznego tj. w 1/3 dystalnej części kanału szyjki wykonano konizację stożkową, ze względu na chęć dalszej prokreacji. U 2 kobiet w związku z lokalizacją zmiany w 1/2 dystalnej części kanału szyjki wykonano konizację trapezową.

Natomiast spośród 2 kobiet z Ca IA2 w 1 przypadku w całości zlokalizowanym na tarczy części pochwowej szyjki wykonano konizację, a w drugim zlokalizowanym w 1/3 dystalnym odcinku kanału szyjki trachelectomię wraz z laparoskopową limfadenektomią. W obu przypadkach kobiety te pragnęły zachować możliwości prokreacji.

W 7 przypadkach wykonano umiarkowanie rozszerzoną hysterectomię modo Piver 2. Powodem takiej kwalifikacji było rozpoznanie u 6 kobiet raka inwazyjnego w stopniu zaawansowania klinicznego I B1, a w 1 przypadku Ca IA2 u pacjentki, która zakończyła już swoje plany prokreacyjne.

W grupie A wynik badania histologicznego preparatu operacyjnego wykazał zmiany w obrębie tarczy części pochwowej szyjki macicy o typie CIN 1 w 13 przypadkach, CIN 2 w 40 przypadkach, CIN 3 w 123 przypadkach, Ca IA w 31 przypadkach oraz Ca IB1 w 6 przypadkach. W 16 przypadkach wynik badania histologicznego preparatu operacyjnego w zakresie tarczy części pochwowej szyjki był negatywny.

Wynik badania histologicznego preparatu operacyjnego w obrębie kanału szyjki wykazał zmiany o typie CIN 1 w 22 przypadkach, CIN 2 w 8 przypadkach, CIN 3 w 5 przypadkach, Ca IA w 2 przypadkach. W 192 przypadkach wynik badania histologicznego preparatu operacyjnego w zakresie kanału szyjki był negatywny.

Wyniki badania histologicznego wycinków celowych pobranych pod kontrolą kolposkopii oraz wyskrobin z kanału szyjki ocenione łącznie były zgodne z wynikami badania histologicznego preparatu operacyjnego, czyli ostatecznym rozpoznaniem

histologicznym w 94,3 % przypadków, a zgodność wyników badania histologicznego wycinków celowanych pobranych z tarczy części pochwowej pod kontrolą kolposkopii oraz kanału szyjki pod kontrolą MCH ocenione łącznie z ostatecznym rozpoznaniem histologicznym dotyczyła podobnego odsetka tj. 91,2 % przypadków.

U kobiet grupy A u których zastosowano oszczędzające leczenie chirurgiczne po upływie 3 miesięcy wykonano kontrolne badanie cytologiczno-kolposkopowe oraz ocenę nabłonków kanału szyjki macicy przy użyciu MCH. Spośród 39 kobiet u których wykonano wycięcie zmiany techniką LEEP wynik badania cytologicznego w 3 miesiące po zabiegu operacyjnym w 36 (87,8 %) przypadkach był prawidłowy, natomiast u 5 (12,2 %) pacjentek zidentyfikowano zmiany odpowiadające LSIL, z czego w 2 przypadkach stwierdzono w badaniu kolposkopowym zmiany podejrzane o CIN 1. W 3 miesiące po konizacji stożkowej wynik badania cytologicznego był prawidłowy u 160 (98,2 %) pacjentek, natomiast u 3 (1,8 %) w obrazie cytologicznym stwierdzono LSIL, którym w 2 przypadkach towarzyszyły zmiany w obrazie kolposkopowym podejrzane o CIN 1. Po konizacji trapezowej i trachelectomii z laparoskopową limfadenektomią w badaniu kontrolnym we wszystkich przypadkach wynik badania cytologicznego był prawidłowy. Nie stwierdzono nieprawidłowości w badaniu MCH śluzówki kanału szyjki w 3 miesiące po leczeniu oszczędzającym.

Badanie histologiczne wycinków celowanych pobranych w grupie B z tarczy części pochwowej szyjki macicy pod kontrolą kolposkopii wykazało w 12 (14,5 %) przypadkach CIN 1, w 30 (36,2 %) CIN 2, w 26 (31,3 %) CIN 3 oraz w 6 (7,2 %) przypadkach raka z wczesną inwazją (Ca IA).

Wyniki badania cytologicznego były zgodne 78,4 % przypadków z wynikami badania histologicznego wycinków celowanych.

Przeprowadzona analiza wykazała dodatnią korelację (współczynnik korelacji Spearmana (R) wynosi 0,375 przy p<0,001) oceny cytologicznej z wynikiem badania histologicznego wycinków celowanych pobranych z tarczy części pochwowej.

Wyniki badania kolposkopowego były zgodne w 86,5 % przypadków z wynikami badania histologicznego wycinków celowanych (współczynnik korelacji Spearmana (R) wynosi 0,756 przy p<0,001).

Zgodność badania cytologicznego i kolposkopowego łącznie z wynikami badania histologicznego dotyczyła 91,6 % przypadków.

Ocena mikrokolpohysteroskopowa (MCH) nabłonka kanału szyjki w 73,1 % przypadków była zgodna z wynikami badania histologicznego wycinków celowanych, pobieranych pod jej kontrolą (współczynnik korelacji Spearmana (R) wynosi 0,76 przy p<0,001).

Natomiast wyniki badania MCH były zgodne z wynikami badania histologicznego wyskrobin kanału szyjki macicy w 94,0 % przypadków (współczynnik korelacji Spearmana (R) wynosi 0,885 przy p<0,001).

Ocena histologiczna wycinków pobranych pod kontrolą kolposkopii i MCH u kobiet grupy B wykazała, że w 57 (68,7 %) przypadkach zmiany te były zlokalizowane wyłącznie na tarczy części pochwowej szyjki macicy, w 17 (20,5 %) przypadkach zarówno w obrębie nabłonka tarczy części pochwowej jak i nabłonka kanału szyjki macicy, a w 9 (10,8 %) przypadkach znajdowano je wyłącznie w obrębie endocervix.

Spośród 26 przypadków zmian o lokalizacji wewnątrzkanałowej w 15 (57,7 %) znajdowały się w 1/3 dystalnym odcinku kanału szyjki macicy, czyli w pobliżu ujścia zewnętrznego, w 9 (34,6 %) przypadkach nie przekraczały dystalnej 1/2 połowy długości kanału szyjki, a w 2 (7,7 %) przypadkach były zlokalizowane powyżej 1/2 długości kanału szyjki.

U wszystkich 76 pacjentek grupy B u których wykryto zmiany przedinwazyjne bez względu na ich lokalizację w szyjce macicy wobec istnienia dodatkowych nieprawidłowości narządu rodnego wykonano proste całkowite wycięcie macicy drogą brzuszną lub pochwową.

W przypadku zmian wczesno inwazyjnych co miało miejsce u 7 pacjentek tej grupy wykonano umiarkowanie rozszerzone wycięcie macicy modo Piver 2.

Wśród 83 kobiet grupy B wynik badania histologicznego preparatu operacyjnego wykazał w obrębie tarczy części pochwowej szyjki macicy zmiany o typie CIN 1 w 11 przypadkach, CIN 2 w 31 przypadkach, CIN 3 w 27 przypadkach, Ca IA w 4 przypadkach oraz w 1 przypadku Ca IB1. W 9 przypadkach wynik badania histologicznego preparatu operacyjnego w zakresie tarczy części pochwowej szyjki był negatywny.

Wynik badania histologicznego preparatu operacyjnego wykazał zmiany w obrębie kanału szyjki o typie CIN 1 w 11 przypadkach, CIN 2 w 9 przypadkach, CIN 3 w 3 przypadkach. W 60 przypadkach wynik badania histologicznego preparatu operacyjnego w zakresie endocervix był negatywny.

Wyniki badania histologicznego wycinków celowanych z tarczy części pochwowej pobranych pod kontrolą kolposkopii i wyskrobin z kanału szyjki macicy były zgodne z wynikami ostatecznego badania histologicznego preparatu operacyjnego w grupie B w 79 (95,2 %) przypadkach, a zgodność wyników badania histologicznego wycinków celowanych pobranych z tarczy części pochwowej pod kontrolą kolposkopii oraz kanału szyjki pod kontrolą MCH ocenione łącznie z ostatecznym rozpoznaniem histologicznym dotyczyła podobnego odsetka tj. 92,7 % (77 przypadków).

W grupie C w 4 przypadkach obraz kolposkopowy nasuwał podejrzenie CIN 1, u 1 kobiety stwierdzono obrazy kolposkopowe nasuwające podejrzenie CIN 2 lub CIN 3. W 64 (94,1 %) przypadkach obrazy MCH nabłonka kanału szyjki były prawidłowe (stopień 0 wg Hamou), w 3 (4,4 %) przypadkach obraz MCH nasuwał podejrzenie CIN 1 lub obecność

infekcji HPV (stopień I wg. Hamou), w 1 (1,5 %) przypadku stwierdzono w kanale szyjki obrazy MCH, który zakwalifikowano do II stopnia wg. Hamou.

W grupie C w badaniu histologicznym preparatu operacyjnego nie stwierdzono obecność zmian histologicznych w zakresie szyjki macicy u 64 pacjentek poddanych leczeniu z powodu innych nieprawidłowości narządu rodnego. W 3 przypadkach stwierdzono zmiany o typie CIN 1 oraz w 1 przypadku o typie CIN 3, wszystkie zlokalizowane na tarczy części pochwowej w okolicy ujścia zewnętrznego. W przypadkach tych badanie kolposkopowe i MCH wskazywało na obecność zmian w tej lokalizacji.

Na podstawie uzyskanych wyników badań i ich analizy sformułowano następujące wnioski:

1/ Badanie MCH nabłonka błony śluzowej kanału szyjki macicy ma dużą wartość w postępowaniu diagnostycznym, gdyż badanie histologiczne wycinków celowanych pobranych pod kontrolą MCH wykazuje wysoką zgodność z wynikiem badania histologicznego wyskrobin z kanału szyjki macicy i ostatecznym rozpoznaniem histologicznym. Pozwala to na zrezygnowanie z wyłyżeczkowania błony śluzowej kanału szyjki macicy

2/ Badanie MCH pozwala na identyfikację granicy międzynabłonkowej w przypadku jej lokalizacji w kanale szyjki macicy, jak i określenie topografii zmian przed- i nowotworowych o endocervikalnej lokalizacji

3/ Badanie MCH pozwala na precyzyjne zaplanowanie rozległości oszczędzającego leczenia operacyjnego, co ma istotne znaczenie dla skuteczności terapii i przyszłej prokreacji

ABSTRACT

Cervical neoplasia is the third most common malignancy in women, and the second in women younger than 44 years old. Poland is the country with medium/high incidence of cervical cancer. Starting from the age of 30, the incidence of cervical cancer increases with age, and reaches the highest level at 45-59 years.

The great importance in decreasing the incidence as well as mortality of cervical cancer have the profilactic programs based on an active cytologic screening. Introduction of colposcopy to the panel of tests that comprise the 'pre-terapeutic council'of CIN and cervical cancer aided in the achievement of reliable histologic diagnosis based on directed biopsy and has significantly reduced the diagnostic cone biopsy procedures.

Cytology and colposcopy are the unquestionable tools in the management of CIN and early invasive cerviacal cancer. However the indications for usage of the latter are very diverse. In the opinion of a fewgynecological centers, with The Clinic of Gynecology and Oncology among them, colposcopy should be the part of the gynecological examination and its significance in the work-up of CIN and Ca IA is at least equivalent to the pap smear or even higher.The cytological/colposcopic assesment of the cervix together with histologic directed biopsy and the material obtained during endocervical curettage (ECC) allows , based on the long-term observations of cracovian center, to establish the preterapeutical diagnosis of CIN and Ca IA in over 90% of cases, that is in agreement with the histopatological findings of the specimen obtained during surgery.

However, there are situations when the difficulties with the establishment of the precise diagnosis may be encountered as well as with the deision regarding the optimal for the patient therapeutic management in particular.

Observed with the aging the movement of the squamocolumnar (SC) junction, which is formed by a boundary between original squamous and columnar epithelia, into the

endocervical canal is the reason why the colposcopic evaluation is difficult. The assesment of endocervical epithelium is based on the results of the smears that are obtained by means of aspiration method or spiral spatula. Unfortunately the results of cytological tests are false-negative in up to several percent. In cases of glandular lesions, including early neoplasia, that are most commonly localized in endocervical canal, cytologic result is consistent with post-operative histologic findings only in 50% of cases. Furthermore, it does not inform in which part of the endocervical canal the lesion is localized.

It should be taken into account that in recent years, the rate of diagnosis of CIN and early invasive cervical cancer in young women has greatly increased. That is why the more precise diagnostic tools should be applied.

The accurate evaluation of the localization and the extent of disease permits the employment of conservative treatment , especially in young women who want to preserve their reproductive function. It is especially important when the conization is thought to be not only a diagnostic procedure but also an effective therapeutic management of the lesion. In order to do so, the surgery must be preceeded by the assesment of the endocervical epithelium, that can be done with the aid of microcolpohysteroscope with the Hopkins' optics that was first introduced in the 8o-es by Hamou.

The aim of the work is to:

1/ the assesment of the role of MCH in determination of CIN and early invasive cervical cancer topography, localized in endocervical canal as well as the estimated stage of the disease based on histologic results of directed bipsy with the aid of MCH. \\

2/ the assesment of the stage in which the MCH procedure allows the exact, pre-terapeutic diagnosis and the optimal and effective treatment

The tissue samples evaluated in the study were obtained from 380 patients at the age of 26-60, that were hospitalized and subsequently underwent surgery in the Dept of Gynecology and Oncology of Jagiellonian University, Krakow, Poland in years 1999-2005.The patients were MCH procedure has been applied were divided in 3 groups depending on the initial diagnosis: Group A comprised 229 (60,3%) patients who were referred to the hospital due to cytological abnormalities. Group B consists of 83 (21,8%) of patients referred to the Clinic because of uterine myomas, pelvic relaxation and uterine prolapse, adnexal masses – who were found to have cytological abnormalities (CIN or caner cells) of the cervix during presurgical work-up. Group C included 68 (17,9%) patients who underwent hysterectomy due to other indications, whose pre-operative Pap smear results were negative.

Colposcopy and MCH of endocervical canal was performed in all patients. In patients from the group A and B, with abnormalities found in colposcopy, directed biposies were taken. In all cases of unsatisfactory colposcopy, were SC juntion was not seen, it was localised in the endocervix by means of panoramic MCH. Next, after intravital staining of the endocervical epithelia that were found abnormal in MCH, directed biposy were taken. The extent of the lesions has been estimated with the use of cervicometer, that divided the length of the endocervical canal to 1/3 distal (external os area), ½ distal and ½ proximal , related to the vaginal part of the cervix. Guided sample biopses were obtained with the use of micropincers introduced by the canal of the MCH cap under the control of the sight.

In group C, colposcopy and MCH were done in order to verify the normal results of the Pap smear.

In cases were biopses were taken under control of colposcopy and MCH- the agreement between cytologic, colposcopic , MCH and histologic results were assesed. The agreement between histologic results obtained after endocervical MCH guided biopsy vs ECC.lastly histologic results of directed biopses were compared to the postoperative histologic findings.

To analyze the relationship between the variabibles the Spearman correlation test was used.

In group A the results of cytologic tests were in agreement with histologic biopses in 79,6% of planoepithelial lesions. In cese of glandular abnormalities they agreeded in 66.7% of cases. There was a positive correlation between cytologic and histologic results of guided biopses taken from the ectocervix.

Colposcopic results were consistent with the histologic findings of the specimens obtained by the guided biopsy in 91.9%. There was a statistically significant positive correlation ($R=0.829$; $p<0.001$) between the results of colposcopy and the histology of a guided biopsy ectocervical specimen. The accordance of cytology, colposcopy together with the histology of the specimen applied to 94.4% of cases.

MCH analysis of the endocervical epithelium was in 85.4% consistent with the histology results of the biopsy specimen.

In the subgroup of 41 patients suspected of having the lesion in the endocervical canal, MCH analysis revealed high consistency with the histological findings of the endocervical specimen with the Spearman's correlation $R=0.854$ ($p<0.001$).

The verification of the histologic results obtained by the MCH-guided biopsy with the ones after ECC, revealed their consistency in 82.9%. The disrepancy of the results that was found In 7 cases. In 4, the histological findings were false-negative as the biopsy specimen did not come from the desired location.In the remaining 3, CIN lesion has been entirely cut out within the specimen- therefore it may be recognized as an apparent discrepancy.

In 96.9% the histology of the MCH guided biopsy specimens were consistent with the post-ECC histology findings and the Spearman's R was 0.94 ($p<0.001$).

In 188 (82.1%) cases CIN lesions and early invasive cancer were located entirely on the ectocervix, in 25 (10.9%) were found on the ectocervix as well as in the endocervical canal, while in 16 (7.0%) they were sited solely in the latter.

Out of 41 endocervical lesions, In 24 they were localized just above the external cervical os - in 1/3 distal part of the canal, in 14 the lesions did not extend beyond the midway of the canal, while in 3 the were found above the half of it's length- in the proximal part of the canal

Pre-surgical evaluation in group A depended on the grade of CIN/ cancer and the localization of the lesion within the cervix . In 11 cases of CIN1, that was confirmed by a colposcopic-directed biopsy after 12 months of sustained abnormal cytological results, the lesion was excised by means of LEEP in 6 cases, and conization in the remaining 5, due to it's location within the external cervical os and 1/3 distal part of the canal. In 5 cases, where CIN1 was found in ½ distal part, simple hysterectomy was performed but additional pathologies of the uterus were the indications for this type of the surgical procedure.

In 35 patients with CIN2 sparing Loop electrodiathermy excision procedure (LEEP) was done. In these cases, the lesion was entirely localized on the ectocervix.In 5 patients with CIN2, conization was chosen due to it's site in 1/3 distal of the cervix, another 5 underwent trapezoid conization due to the location of the lesion above the midway of the canal.

In 115 patients with CIN 3 localized on the ectocervix and in 10 cases with CIN 3 in the area of the external orifice and in 1/3 distal of the cervix conization was done, with the height of the cone individually matched do to the topography of the changes assessed during MCH. In the last 5 patients with CIN 3 due to the location of the changes in the upper parts of cervical canal trapezoid conization was done.

In 26 cases with early invasive cervical cancer (Ca IA1) fully localized on the ectocervix and in one case in the area of the external orifice i.e. in 1/3 distal of the cervix conization was done, in order to preserve their reproductive function. In 2 women due to the location of the changes in 1/2 distal of the cervix trapezoid conization was done, whereas in the cases of two women with Ca IA2 in the first case, fully located on the ectocervix, conization was done, and in the second, located in 1/3 distal of the cervix, trachelectomy with laparoscopic lymphadenectomy were done. In these two cases, the women wanted to preserve their reproductive functions. In 7 cases, moderately extended hysterectomy modo Piver 2 was done. The reason for this qualification was the recognition of invasive carcinoma in stage I B1

in 6 women, and in 1 case the recognition of Ca IA2 in a patient who did not wish to have more offspring.

In group A the result of postoperative histological findings showed changes on the ectocervix type CIN 1 in 13 cases, CIN 2 in 40 cases, CIN 3 in 123 cases, Ca IA in 31 cases and Ca IB1 in 6 cases. In 16 cases the result of postoperative histological findings on the ectocervix was negative.

The result of postoperative histological findings within the cervical canal showed lesions type CIN 1 in 22 cases, CIN 2 in 8 cases, CIN 3 in 5 cases, Ca IA in 2 cases. In 192 cases, the result of postoperative histologic findings on the ectocervix was negative.

The histological results of directed biopsy under control of colposcopy and the material obtained during endocervical curettage assessed altogether corresponded to the results of postoperative histological findings, that is the final histologic recognition in 94,3 % cases, and the consistence of a the histologic results of directed biopsy taken from ectocervix under the control of colposcopy and from the cervical canal under the control of MCH assessed together with the final histologic recognition referred to a similar percentage, i.e. 91,2 % cases.

In women from group A in which sparing surgical treatment was done, after 3 months a control cytological/colposcopic test and assessment of epithelium of the cervical canal were done, using MCH. Among 39 women who had been subject to a lesion using the LEEP method, the cytological result 3 months after the operation was correct in 36 (87,8 %) cases, whereas in 5 (12,2 %) patients lesions corresponding to LSIL were identified , among which in 2 cases in a colposcopic test lesions indicative of CIN 1 were found. Three months after the conization the cytological result was correct in 160 (98,2 %) patients, whereas in 3 (1,8 %) in the cytological picture LSIL were found, which in 2 cases were accompanied by lesions in the colposcopic picture indicative of CIN 1. After a trapezoid conization and trachelectomy with laparoscopic lymphadenectomy in the control test in every cases the cytological result was correct.

No irregularities were found in the MCH test of endocervical epithelium 3 months after the sparing treatment.

The histological results of directed biopsy taken in group B from ectocervix under the control of colposcopy showed in 12 (14,5 %) cases CIN 1, in 30 (36,2 %) CIN 2, in 26 (31,3 %) CIN 3 and in 6 (7,2 %) cases with early invasive cervical cancer (Ca IA).

The cytological results in 78,4 % cases were consistent with the histological results of directed biopsy.

The analysis which was performed showed a positive correlation (Spearman's correlation R =0,375, p<0,001) of the cytological assessment with the histological results of directed biopsy taken from ectocervix.

The colposcopic results were consistent in 86,5 % cases with the histological results of directed biopsy (Spearman's correlation R =0,756, p<0,001).

The consistence of cytological and colposcopic tests together with the histological results concerned 91,6 % cases.

The MCH assessment of cervical epithelium in 73,1 % cases was consistent with the histological results of directed biopsy, taken under the control of MCH (Spearman's correlation R =0,76, p<0,001). The MCH results were consistent with the histological results of the material obtained during endocervical curettage in 94,0 % cases (Spearman's correlation R =0,885, p<0,001).

The histological results of directed biopsy, taken under the control of colposcopy and MCH in women from group B showed in 57 (68,7 %) cases that these lesions were located only on the ectocervix, in 17 (20,5 %) cases within the epithelium of ectocervix and the epithelium of the cervical canal alike, and in 9 (10,8 %) cases they were found solely within the endocervix.

Among 26 cases of lesions with intracanal localization in 15 (57,7 %) cases the changes were found in 1/3 distal of the cervix, that is in the area of the external orifice, in 9 (34,6 %) cases they did not surpass the distal 1/2 of the cervix, and in 2 (7,7 %) cases they were located above half of the length of the cervix.

In all the 76 patients from group B with preinvasive lesions, regardless of their localization in the cervix, due to the existence of additional irregularities of the reproductive organ a simple total abdominovaginal hysterectomy was performed.

In the case of early invasive lesions, which happened in the cases of 7 patients in this group a moderately extended hysterectomy modo Piver 2 was performed.

Among 83 women from group B the result of postoperative histologic findings showed in the ectocervix, lesions type CIN 1 in 11 cases, CIN 2 in 31 cases, CIN 3 in 27 cases, Ca IA in 4 cases and in 1 case Ca IB1. In 9 cases the result of postoperative histologic findings within the ectocervix was negative, which means that the lesion was removed completely with the directed specimen.

The result of postoperative histologic findings showed in cervical canal lesions type CIN 1 in 11 cases, CIN 2 in 9 cases, CIN 3 in 3 cases. In 60 cases the result of postoperative histologic findings within the ectocervix was negative.

The histological results of directed biopsy from the ectocervix taken under the control of colposcopy and the histological results of the material obtained during the endocervical curettage were consistent with the results of the final histological test of postoperative findings in group B in 79 (95,2 %) cases, and the consistency of the histological results of directed biopsy from the ectocervix taken under the control of colposcopy and the cervical canal under the control of MCH assessed together with the final histological recognition concerned a similar percentage, i.e.. 92,7 % (77 cases).

In group C in 4 cases the colposcopic picture was indicative of CIN 1, in one case colposcopic pictures indicative of CIN 2 or CIN 3 were found. In 64 (94,1 %) cases the pictures MCH of the epithelium of the cervical canal were correct (grade 0, Hamou), in 3 (4,4 %) cases the MCH picture was indicative of CIN 1 or the HPV infection (grade I, Hamou), in 1 (1,5 %) case in the cervical canal the MCH pictures were observed, which were classified as grade II, Hamou.

In group C in the histological test of postoperative findings the presence of histological lesions within the cervix was not observed in 64 patients treated due to other irregularities of the reproductive organ. In 3 cases changes type CIN 1 and in 1 case changes type CIN 3 were found, all of which were located on the ectocervix, in the area of the external orifice. In these cases colposcopic and MCH tests indicated the presence of lesions in this localization.

On the basis of the results of the tests and their analysis the following conclusions were made:

1/ The MCH test of the epithelium of the cervical canal is of great value in diagnostic procedures, because the histological results of directed biopsy, taken under the control of MCH show a high consistency with the histological results of the material obtained during an endocervical curettage and the final histologic recognition, which makes it possible to abandon the excochleation of the uterus.

2/The MCH test makes it possible to identify squamocolumnar junction in the case of its localization in the cervical canal, as well as to define the layout of pre- and tumorous changes with the endocervical localization.

3/ The MCH test makes it possible to plan precisely the extent of sparing surgical treatment , which is vital for the effectiveness of therapy and future reproduction.

BIBLIOGRAFIA

1. Alliance for Cervical Cancer Prevention (ACCP). Planning and Implementing Cervical Cancer Prevention and Contyrol Programs: A Manual for Managers. Seattle: ACCP:2004
2. Anderson EA., Arffmann E. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a clinicopathological study of 36 cases. Gynecol Oncol. 1989;35:1-7
3. Ang MS., KaufmanRH., Adam E., Riddle G., Irwin JF., Reeves KO., Simon TL., Colposcopically directed biopsy and loop excision of the transformation zone : comparison of histologic findings. J Reprod Med 1995;40:167-70
4. AnttilaT., Saikku P., Koskela P. et al. Serotypes of Chlamydia trachomatis and risk for development of cervical squamous cell carcinoma.JAMA 2001:285,47-51
5. Baggish MS., Dorsay JH. Contact hysteroscopic evaluation of the endocervix as an adjuvant to colposcopy . Obstet&Gynecol. 1982;60:107
6. Baldauf JJ.,Dreyfus M., Ritter J.,Philippe E. An analysis of factor involved in the diagnostic accuracy of colposcopically directed biopsy. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 76(%):468-73,1997 May
7. Barker B.,Garcia F., Lozevski J., Warner J., Hatch K. The correlation between colposcopically directed cervical biopsy and LOP electrosurgical excision procedure pathology and and the effect of time on that agrement. Gynecol Oncol 2001:82:22-6
8. Basta A., Loster. A., Pawlina W. Trafność rozpoznania przedterapeutycznego raka wczesnoinwazyjnego szyjki macicy. Gin Pol. 1993;64:12-15
9. Basta A., Madej JG., Pityński K., Sempka A., Jach R. Mikroendocerwikoskopia w diagnostyce śródnabłonkowej neoplazji oraz wczesnoinwazyjnych postaci raka zlokalizowanego obrębie nabłonka kanału szyjki macicy. Gin Pol.1996,67(2):1-7
10. Basta A.Rola infekcji wirusowych w etipatogenezie raka szyjki macicy w Onkologiua Ginekologiczna pod redakcją Janiny Markowskiej, Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner, Wrocław 2002, 425-440
11. Basta.A. Znaczenie infekcji wirusowej (HPV) oraz obniżonego poziomu witaminy A w surowicy krwi, jak i niektórych czynników osobniczych osobniczych środowiskowych środowiskowych morfogenezie raka szyjki macicy. Biblioteka Collegium Medium UJ, Kraków, 1990
12. Beahrs OH., HJensosn DE., Hunter RVT. Et al. Manual for staging of cancer. Wyd. 3 JB Lippincott,Philadelphia 1988,151-153
13. Benedet J., Anderson G. Stage Ia carcinoma of the cervix revisited. Obstet. Gynecol. 1996;87:1052-59
14. Benedet JL.,m Bender H., Jones H 3 rd., Ngan HY., Pecorelli S. FOGO staging classifications and clinical practice guidelines in the managmnet of gynecologiccancers. FOGO Committee on Gynecologic Oncology. Int J Gynaecol Obstet. 20000 Aug;70(2):209-62
15. Benedett JL., Anderson GH., Boyes DA. Colposcopic accuracy in the diagnosis of microinvasive and occult invasive carcinoima of the cervix. Obstetrics&Gynecology. 1985,65(4):557-62
16. Berg M., Stendlund A.Functional interactions between papillomavirus E1 and E2 proteins. J Virol. 1997:71,3853-59
17. Bergeron C., Jeannel D., Poveda J., Cassonet P., Orth G. Human papillomavirus testing in women with mildf cytologic atypia. Obstet Gynecol. 2000;95,821-27
18. Biernat I., Ludwin A., Kolawa W., Jach R.,Kula Kula. Chlamydia trachomatis u kobiet z prawidłowymi rozmazami cytologicznymi i zmianami o charakterze SIL. Twój Mag. Med. 2003. R.8 nr 1 s.75

19. Bonardi R., Cecchini S., Grazzini G., Ciasto S. LOP electrosurgical excision procedure of the transformation zone and colposcopically directed punch biopsy in the diagnosis of the cervical lesions. Obstet Gyunecol 1992;80:1020-2
20. Borsch., Lambrecht E. Die Mikrokolpohysteroskopie (MCH). Geburtst. Frauenhailk. 1991;51:171-77
21. Bręborowicz J., Bręborowicz D. Patologia raka szyjki maciocy w Onkologia Ginekologiczna pod redakcja Janiny Markowskiej, Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner, Wrocław 2002, 445-457
22. Bryan GT., Olesn MR., Robins HI. Historia naturalan I biologia nowotworów w Podręcznik onkologii klinicznej pod redakcja Janusza Pawlęgi, Wydawnictwo Przegląd Lekarski, Kraków 2001, 1-20
23. Burger MP., Hollem H. The reliability of the histologic diagnosis in colposcopically directed biopsies: a plea for LEETZ. Int J Gynecol Cancer 1993;3:385-90
24. Burghard E., Giradi F., Lahouse M. Microinvasive carcinoma of the uterine cervix. Cancer. 1991;67:1037-45
25. Buxton EJ., Luesley DM., Shafi MI., Rollason M. Colposcopically directed punch biopsy: a potentially misleading investigation. Br J Obstet Gynaecol 1991;98:1273-6
26. Buxton EJ., Luesley DM., Wade-Evans T., Jordan A. Residual disease after cone biopsy.: Completeness of excision and follow-up cytology as predictive factors. Obstet Gynecol.. 1987;70:529-32
27. Cararach M., Dexeus S., Sas A. Colposcpy: instrumentation and technique. J Gynecol. Oncol.2005;10:6-10
28. Chappatte OA., Byrne DL., Raju KS., NayagamM., Kenneey A. Histological differences between colposcopic-directed biopsy and loop excision ot the transformation zone(LEETZ): a cause for concern. Gynecol Oncol 1991;43:46-50
29. Chen RJ., Chang DY., Yen ML., Fung Lee E., Chow SN. Huang SC., Hsieh CY. Independent clinical factors which correlate with failures in diagnosin early cervical cancer. Gynecol Oncol 1995;58:356-61
30. Claman AD., Lee N. Factors that relate to complications of cone biopsy. Am J Obste Gynecol. 1974;120:124-128
31. Colposcopy and Programme Management. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. NHSCSP Publication No20 Published by: NHS Cancer Screening Programmes 2004
32. Copeland LJ., Silva EG., Gershenson DM., Norris M., Young DC., Wharton JT. Superficially invasive squamous cell carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol . 45(3):307-1992 Jun
33. Coppleson LW., Brown B., Observations on a model of the biology of carcinoma of the cervix. Am J Obstet Gynecol. 122:127, 1975
34. Costa S., De Nuzzo M., Rubino A., Rambelli V., Marinelli M., Santini D., Cristiani P., Bucchi L. Independent determinants of inaccuracy of colposcopically directed punch biopsy of the cervix. Gynecol Oncol.. 90(1), 57-63, 2003
35. Cox JT., Lorincz AT., Schiffman MH. et al. HPV testing by hybride capture appears to be useful in triaging womenb with cytological diagnosis of ASCUS. Am J Obstet Gynecol. 1995,164:1461-71
36. Cran J. Pregnency outcome after loop electrosurgical excision procedure: a systematic review. Obstet Gynecol. 2003;102:1058-62
37. Creasman WT. New gynecologic cancer staging. Gynecol Oncol 1995;58,2157-58
38. Creasman WT., Fetter BF., Clarke-Pearson DL. Et al. Management of stage Ia carcinoma of thje cervix. Am J Obstet Gynecol 153:164,1985

39. Creasman WT., Parker RT. Microinvasive carcinoma of the cervix . Clin Obstet Gynecol 16:261,1973
40. Creasman WT., Zaino R., Major F. et al. Early invasive carcinoma of the cervix(3 to 5mm invasion): risk factors and prognosis. Am J Obstet Gynecol.1998;178:6205-211
41. Crum CP. Syposium part 1: Should the Bethesda System terminology be used in diagnosyic surgical pathology?:Point. Int J Gynecol Pathol.2003 Jan;22(1):5-12
42. Dargent D., Franzosi F., Asnquer Y. La trachelectomie elargie, risqué do rechute plaidoyer pour un protocole de decision patrgee. Bull Cancer.2002;89:1027-30
43. Dargent D., Matrin X., Sacchetoni A et al. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical cancer patients. Cancer. 2000;88:1877-82
44. Dexeus S., Cusido MT., Cararach M. the colposcopic appearances of invasive lesions of the cervix(squamous cell carcinoma and adenocarcinoma). J Gynecol Oncol. 2005;10:77-80
45. Dexeus S., Fabregas R., Ara C., ojeda J., Cararach M., Labastida R. The Value of microcolpohysteroscopy in the diagnostic assessment of cervical lesions. Cervix. 1993;11:39-43
46. Dexeus S., Labastida R., Ubeda A. Microcolpohysteroscopy: myth or reality? J Low Gen Tract. 1993;11:137-140
47. Dexeus S., Lopez –Marin L., Labastida R., Cararach M. Tradato y Atlas de Patologia Cervical. Ed. Salvat. Barcelona.1989
48. DiSaia PJ., Ceasman WT. Inwazyjny rak szyjki macicy w Ginekologia Onkologiczna wydanie polskie pod redakcją Radzisława J. Sikorskiego, Wydawnictwo Czelej, Lublin 1999, 73-135
49. DiSaia PJ., Ceasman WT. Wczesne etapy nowotworzenia nowotworzeni obrebie szyjki macicy w Ginekologia Onkologiczna wydanie polskie pod redakcją Radzisława J. Sikorskiego, Wydawnictwo Czelej, Lublin 1999,15-52
50. Donath EM., Eberle J., Beyer A., Schindler E. Einfluss der Konisation hinsichtlich Komplikationen in nachfolgenden Schwangerschafts- und Geburtsvarlaufen. Geburtst. Frauenhailk. 1986;46:667-71
51. Drescher Ch., Peters W., Roberts J. Contribution of endocervical curettage in evaluating abnormal cervical cytology. Obste&Gynecol. 1983;62:343
52. Drescher Ch., Roberts DK., Wells MN., Horbelt DV. The value of endocervical curettage in the management of the patient with abnormal cervical cytologic findings. Am J Obstet Gynecol. 1987;156:625-8
53. Duensing S., Lee LY.,, Duensing A. et al. The human papillomavirus type 16 E6 and E7 ocnoproteins cooperate to induce mitotic defects and genomic instability by uncoupling centrosome duplication from the cellk division cycle. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2000;97,10002-7
54. Emerich J. Leczenie operacyjne raka szyjki macicy w Onkologia Ginekologiczna pod redakcją Janiny Markowskiej, Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner, Wrocław 2002, 489-508
55. Fabregas R., Ara C., Cararach M., Dexeus S. Colposcopia versusMCH. Ponencia presentada la III Reunion de la Asociacion Espanola de Patologia Cervical Colposcopia. Mijas. 1990
56. Fenton D., Soutter W., Sharp F., Mann M. Perliminary experience with microcolpohysteroscopicaly controlled cone biopsies. Colpscop Gynaecol Laser Surg. 1984;1(3):167-72
57. FergusonJH., Bron GC. SZurg Gynec. Obstet. 111:603, 1960

58. Florczak K., Emerich J., Staszewski A. Rozszerzenie badania kolposkopowego o przyżyciowe barwienie błękitem toluidyny tarczy szyjki macicy. Ginekologia Praktyczna 2004, 3:37-44
59. Fox H. Histopathology of microcarcinoma of uterine cervix. J Exper Clin Cancer Res 1990,9,267
60. Gilbert l., Saunders N., Sharp F. Microcolpohysteroscopic tailoring of cervical conization. Obstet&Gynecol. 1990;76:101-5
61. Goluda M. Stany przedrakowe i rak mikroinwazyjny szyjki macicy w Onkologia Ginekologiczna pod redakcja Janina Markowskiej . Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner, Wrocław 2002, 458-69
62. Guerra B., Guida G., Falco P., Gabrielli S., et al. Microcolposcopic topographic endocervical assessment before excisional treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol.1996;88(1):77-81
63. Haetley MK, Bury JP, The correlation between the grade of dyscaryosis on cervical smear , grade of cervical intraepithelial neoplasia (CIN)on punch biopsy and the final histological diagnosis on cone biopsies of the cervix. Cytopathology , 1998,9,93-99
64. Hakama M.,m Magnus K., Pettersson F., Storm H., Tulinius H. Effect of organized screening on the risk of cervical cancer in the Nordic countries w Cancer Screening pod red. Miller AB., Chamberlain J., Day NE, Hakama M, Prorok PS.Wyd. UICC Project on Evaluation of Screening for Cancer, Cambridge 1991, 153-62
65. Hamou J. Hysteroscopie et microcolpohysteroscopie. Atlas et Traite.Masson, Paris.1985
66. Hamou J. Microhysteroscopic-a new procedure and its original applications in gynecology. J Reprod Med. 1981;26:375-382
67. Hamou J. Microhysteroscopie: Une nouvelle technique en endoscopie.Les applications. Acta Endoscopica. 1980;10:415
68. Hamou J., Frydman R., Fernandez H., Capella S., Taylor S. Can microcolpohysteroscopy be used to screen cervical lesions? Contacept Fertil Sex. 1997;25(5):358-62
69. Hamou J., Salat-Baroux J., Coupez F., De Brux J. Microhysteroscopy: A new approach to the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol.1984;63:567
70. Hamou J., Taylor P. Panoramic, contact and microcolpohysteroscopy in gynecological practice. Curr Probl Obstet Gynecol. 1982;4:6
71. Haomu J., Infante R., FrydmanR. Evaluation et traitement par electroconisation et laser sous microhysteroscopie des dyspalsies cervicales. Contraception Fertilite Sexualite 1987;15(3):331-36
72. Haomu J., Salat Baroux J., Coupe F. Hysteroscopie et microhysteroscopie. Encyklopedie Med. Chirurg. 1982;72:1710
73. Haomu J., Taylor P. Hysteroscopy, contact hysteroscopy and micro-colpo-hysteroscopy in gynecologic practice. Curr Prob Obstet Gynecol. 1982;6:17
74. Herzog RE. Untersuchungen zum Stellenwert der Konisation bei der Therapie des Carcinoma in situ. Geburtst. Frauenhailk.1985;45:247-50
75. Hilgarth M. Schwangerschaftund Krebs w Geburshilfe-Geburstmedicin.Springer,1995
76. Hunter V., Tseng P. Microcolposcopy vs.cone histology in evaluation of the endocervix in women with inadequate colposcopy or positive endocervical curettage . J Reprod Med. 1989;34:625-28
77. Indman P. Microcolpohysteroscopy: A new approach to the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol. 1985;65:602
78. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and reproductive factors: Collaborative reanalusis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. Int J of Cancer. 2006,119(5),1108-24

79. Jafari K., Sansguiri R. Role of endocervical curettage in colposcopy. Am J of Obstet&Gynecol. 1978 May , 131(1):83-6
80. Jones hW. The Bethesda Ssystem. Cancer. 1995;766(suppl),1914-18
81. Joste NE., Rushing L., Granados R. et al. Bethesda classification of cervicovaginal smears: reproducibility and viral correlates. Hum Patol.1996;27,581-85
82. Kessler II. Cervical epidemiology in historical perspective. J Reprod Med. 12:173,1974
83. Kiviat N. Natuarl history of cervical neoplasia: overview and update. Am J Obstet Gynecol. 1996;175:1099-1104
84. Knapp P. Obraz kliniczny raka szyjki macicy w Onkologia Ginekologiczna pod redakcja Janina Markowskiej . Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner, Wrocław 2002, 419-24
85. Kohn W., Greer B. Making the surgery or the disease: the search for the optimal extent of radical surgical treatment in early invasive cervical cancer. Gynecol Oncol. 1995;57:1-2
86. Koliopuolus G., Sotiriadis A., Kyrgiou M et al. Conservative surgical methods for FIGO stage Ia2 squamous cervical carcinoma and their role in preserving fertility. Gynecol Oncol. 2004;93:469-73
87. Krajowy Rejestr Nowotworów (Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii-2002r): http://148.81.190.231/krn/
88. Kristensen J., Langhoff-Ross J., Kristensen FB. Increased risk of preterm birth in women with cervical conization. Obstet Gynecol. 1993;81:1005-8
89. Kristensen J., Langhoff-Ross J., Wittrup M., Bock JE. Cervical conization and preterm delivery/low birth weight. A systematic review of the literature. Acta Obstet Gynecol Scand. 1993;72:640-4
90. Krivak TC., Rose GS., McBroom JW. Et al. Cervical adenocarcinoma in situ: a systematic review of therapeutic options and predictors of persistent or recurrent disease. Obstet Gynecol Surv. 2001;56:567-75
91. Krupiński L. Cytodiagnostyka ginekologiczna w Ginekologia pod redakcją Rudolfa Klimka, PZWL, Warszawa 1982
92. Krupiński L. Własna modyfikacja metody Papanicolau. Przegląd Metod Akademia Medyczna Krakó 1967
93. Kupryjańczyk J., Siedlecki JA. Molekularna patogeneza nowotworów złośliwych narządu rodnego w Onkologia Ginekologiczna pod redakcja Janina Markowskiej . Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner, Wrocław 2002, 48-66
94. Laara E., Day NE., Hakama N. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries:association with organized screening programmes. Lancet, 1987,i:1247-49
95. Leiman G., Harrison NA., Rubin A. Pregnacy following conization of the cervix. Complications related to cone size. Am J Obstet Gynecol. 1980;136:14-18
96. Leitao M., Chi D. Fertility-sparing options for patients with gynecologic malignancies. Oncologist. 2005;10:613-22
97. Lonky NM., Sadeghi M., Tsadik GW., Petitti D The clinical significance of the poor correlation of cervical dysplasia and cervical malignancy with referral cytologic results. Am J Obstet Gynecol.1999;181,560-66
98. Luesley DM., Jordan A. A retrospective review of adenocarcinoma in situ and glandular atypia of the uterine cervix. Br J Obste Gynecol . 1987;94:699-703
99. Luesley DM., McCrum A., Terry PB., Wade-Evans T., et al. Complications of cone biopsy related to the dimensions of the cone and the influence of prior colposcopic assessment. Br J Obste Gynecol. 1985;92:158-64
100. Madej J. Kolposkopia . Wyd. PZWL, Warszawa 1982
101. Madej J., Madej JG jr. Kolposkopia w Ginekologia pod redakcja Zbigniewa Słomko. PZWL,1997,115-165

102. Marchionni M., Mencaglia L. Microcolpohysteroscopy in the diagnosis and treatment of cervical disease: our experience on 506 cases. Cervix 1983;1:135
103. Markowska J. Epidemiologia i etiopatogeneza raka szyjki macicy w Onkologia Ginekologiczna pod redakcja Janina Markowskiej . Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner, Wrocław 2002, 410-18
104. Massad LS., Halperin CJ., Bitterman P. Correlation between colposcopicaly directed biopsy and cervical cytology. Can Med Assoc J. 1971;105:1307
105. Mc Cluggage WG.,Walsh MY., Thornton CM., Hamilton PW., Date A. et al. Inter- and intra-observer variation in the histopathological reporting of cervical squamous intraepithelial lesions using a modified Bethesda grading system. Br J Obste Gynecol.1998.Feb;105(2):206-10
106. McHale M., Le T., Burger R. et al. Fertility sparing treatment for in situ and early invasive adenocarcinoma of the cervix. Obstet Gynecol.2001;98:726-30
107. Mencaglia L., Branconi F. The microcolposcopy in the diagnosis and management of the cervical intraepithelial neoplasia. Eur J Gynaec Oncol. 1983;4:216
108. Mencaglia L., Perino A. Diagnosis of cervical lesions from human papovavirus. Acta Eur Fertil.1985;16:449
109. Mergiu A., Salat-Baroux J., Hamou J., Cristalli B. Microcolposcopie et cancer micro-invasif cervical. J Gynecol Obstet Biol Reprod.1986;15(8):1118-21
110. Mestwerdt G. Die Fruhdiagnose des Kollumncarcinoms. Gynecol. 1947;69:198-202
111. Mithyell H., Medley G., Gordon I., Giles G Cervical cytology reported as negative and risk of adenocarcinoma of the cervix. Br J Cancer.1995;71,894-897
112. Murphy WM., Colemna SA. The long-term course of carcinoma in situ of the uterine cervix. Cancer 38:957,1976
113. Nava G., Woodman C., Jordan A. An evaluation of the use of the microcolpohysteroscope in the assessment of the extent of endocervical envolvement by cervical intraepithelial neoplasia. Colposc Gynecol Laser Surg.1987;3(4):199-203
114. Ngan H., Benedet J., Jones H et al. Staging classification and clinical practice guidelines for gynecologic cancer by the FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Elsevier 2000;27-40
115. Oster AG. Pandoras box or Ariadnes tread? Definition and prognostic significance of microinvasion in the uterine cervix.Squamous lesions. Pathology Annual. 30 Pt 2:103-36, 195
116. Oster AG., Rome RM., Microinvasive squamous cell carcinoma of the cervix: a clinicopathologic study of 200
117. Panici P., Maneschi F., Dandrea G et al. Early cervical carcinoma: the natural history of lymph node involvement redefined on the basis of thorough parametrectomy and giant section study. Cancer. 2000;88:2267-74
118. Papanicolau GN. Atlas of exfoliative cytology. Harvard University Press,Cambridge 1960
119. Paraskevaidis E., Koliopuolus G., Lolis E et al. Delivery outcomes following loop electrosurgical excision procedure for microinvasive (Ia1) cervical cancer. Gynecol Oncol. 2002;86:10-13
120. Parker M., Oconnor D. Measurement of the endocervical canal extension of the transformation zone on fresh hysterectomy specimens. J L Genital Tract Disease. 2003;7(4):254-58
121. Pasetto N., Piccione E., Sestif F. Role of microcolposcopy in the diagnostic evaluation of cervical pre-invasive lesions. Int J Gynecol Obstet. 1991;34:249-52
122. Peterson O. Spontaneous course of cervical precancerous conditions. Am J Obstet Gynecol 72:1063, 1956

123. Piver M., Rutledge F., Smith P. Five classes of excended hysterectomy for women with cervical cancer.Obstet Gynecol. 1974;44:265
124. Plante M., Renaud M., Francois H. Vaginal radical trachelectomy: an oncologicaly safe fertility preserving surgery. An update of 72 cases and revive of the literature. Gynecol Oncol. 2004;94:614-23
125. Poka R., Juhasz B., Lampe L. Cervical cancer in younger women: apoorer prognosis? Int J Gynecol Obstet. 1994;46:33-37
126. Poulsen HE., Taylor CW., Sobin LH. Hystological typing of female genital tract tumors. International histological classification of tumors No 13. WHO Geneva 1975
127. Przybora I., Plutowa A. Histological topography of carcinoma in situ of the cervix uteri. Cancer. 1959;12:263-77
128. Reed TP., Saade G. Microcolposcopy . When and how to do it. J Reprod Med. 1993;38:725-8
129. Reid B., Coppleson M. Natural history and diagnostic of premalignant cervical disease. Cervix.1976, 27
130. Rekomendacje PTG dotyczące diagnostyki, profilaktyki I wczesnego wykrywania raka szyjki macicy. Ginekologia Polska 2006, 77, 655-59
131. Richart R. A theory of cervical carcinogenesis. Obste Gynecol Surv. 1960;24:874
132. Richart R. et al. Human Pappilomavirus. Acta Cytol. 1998;42:50-57
133. Richart R. Influence of diagnostic and therapeutic procedures on the distribution of cervical intraepithelial neoplasia. Cancer 1966, 19(11),1635-8
134. Richart R., Barron BA. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. Am J Obstet Gynecol. 1969;105:386-91
135. Schneider V. Symposium part 2: Should the Bethesda Sysytem terminology be used in diagnostic surgical pathology?: Counterpoint. Int J Gynecol Pathol.2003 Jan;22(1):13-7
136. Sesti F., Farne C., Mattei M., Piccione E. Role of endoecervical curettage in the diagnostic workup of preinvasive cervical lesions. Int J Gynecol Obstet. 1990;31:153-156
137. Severson J.,. Evans TY., LeeP et al. Human pappilomavirus infections: epidemiology, pathogenesis and therapy. J Cutan Med Surgn. 2001;5:43-60
138. Sharma S., Mittal A. Microcolpohysteroscopy compared with colposcopy in evaluation of abnormal cervical cytology. I J Cancer. 1995;32(3):131-134
139. Sharp F., Cordiner JW. The treatment of CIN: cone biopsy and hysterectomy. Clin Obstet Gynaecol. 1985;12:133-48
140. Shepherd JH. Management of early stage cervical cancer by surgery. In The Cervix edited by Joseph A Jordan, Albert Singer. Blackwell Publishing 2006.
141. Shingleton H., Gore H., Austin J. Outpatient evaluation of patient with atypical Papanicolaou smears: Contribution of endocervical curettage. Am J Obset&Gynecol. 1976;126:122-28
142. Słomska J. Epidemiologia raka szyjki macicy . Część I. Występowanie raka szyjki macicy. Gin Pol. 1969;2:197-203
143. Słomska J. Epidemiologia raka szyjki macicy . Część II. Rak szyjki macicy a czynniki środowiskowe i osobnicze.Gin Pol. 1969;3:299-304
144. Słomska J. Ocena roli niektórych czynników środowiskowych w etiopatogenezie raka szyjki macicy. Nowotwory 1974;4:245-53
145. Solomon D., Davey D., Kurman R. et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA.2002;287:2114-19
146. Soutter W., de Barros A., Fletcher A. et al. Invasive cervical cancer after conservative therapy for CIN. Lancet. 1997;349:978-80

147. Soutter WP., Fenton DW., Gudgeon P., Sharp F., Quantitative microcolpohysteroscopic assessment of the extent of endocervical involvement by cervical intraepithelial neoplasia. B J Obstet&Gynecol. 1984 Jul; 91:712-15
148. Spaczynski M. Epidemiologia nowotworów narządów płciowych w Onkologia Ginekologiczna pod redakcja Marka Spaczyńskiego, Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner , Wrocław 1997, 9-16
149. Strzyżowski P., Kędzia H., Kędzia W., Olejnik M. Rak szyjki macicy w Onkologia Ginekologiczna pod redakcja Marka Spaczyńskiego, Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner , Wrocław 1997, 127-168
150. Syrjanen K. Condylomatous lesions in dysplastic and neoplastic epithelium of the uterine cervix. Surg Gynecol Obstet. 1980;150-158
151. Thomas DB., Ray RM., Parthaisong T. et al. Oral contraceptives and invasive adenocarcinomas and adenosquamous carcinomas of the uterine cervix. Am J Epidemiol. 1996;144:281-289
152. Tseng P., Hunter V., Reed P., Wheeless R. Microcolpohysteroscopy compared with colposcopy in the evaluation of abnormal cervical cytology. Obstet Gynecol .USA.1987;69(4):675-78
153. Urbański K., Klimek M. Radioterapia w raku szyjki macicy w Onkologia Ginekologiczna pod redakcja Janina Markowskiej . Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner, Wrocław 2002, 509-541
154. Vancaillie T. Manual of microcolposcopy. Amsterdam: Elsevier,1988
155. Vancaillie T., Schmidt H., Bonk U., Beller FK. Standardizing microcolposcopy. Assessing the criteria for evaluating the presence and degree of cervical intraepithelial neoplasia. J Reprod Med. 1987;32(10):769-73
156. Walker P., Dexeus S., De Palo G., Barrasso R., Campion M., Girardi F., Jakob C., Roy M. Nomenclature Committee of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy . International terminology of colposcopy: an update report from the International Federation for cervical Pathology and Colposcopy. Obste&Gynecol. 101(1):175-7,2003 Jan
157. West J., Charnock M. The influence the microcolpohysteroscopy on cone biopsy practice. J Obstet Gynecol. 1989;9:323-26
158. Wrigth TC Jr, Cox JT., Massad LS., Carlson J., Twiggs LB., Wilkinson EJ., American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. Am J Obstet Gynecol. 2003 Jul;189(1):295-304
159. Zielinski GD., Snijders PJ., Rozendaal L., Voorhorst FJ., van der Linden HC. et al. HPV presence precedes abnormal cytology in women developing cervical cancer and signals false negative smears. B J of Cancer. 85(3):398-404, 2001 Aug 3.
160. Zieliński J. Nowotwory narządów płciowych kobiety w Onkologia kliniczna . Podręcznik pod red. T. Koszarawskiego. PZWL, Warszawa 2985,539-79

Wykaz tabel

Tabela 1. Zbiorcze zestawienie grupy badanej……27
Tabela 2. Wynik badania cytologicznego na podstawie którego skierowano pacjentkę do kliniki (grupa A)……...27
Tabela 3. Wyniki oceny cytologicznej kobiet grupy A według klasyfikacji Bethesda……28
Tabela 4. Wynik oceny cytologicznej kobiet grupy B według klasyfikacji Bethesda…….28
Tabela 5. Nieprawidłowości narządu rodnego u kobiet grupy C z powodu których usunięto macicę……...29
Tabela 6. Charakterystyka analizowanego materiału……...29
Tabela 7**.** Charakterystyka kliniczna badanych kobiet…….32
Tabela 8. Wyniki oceny cytologicznej kobiet grupy A……41
Tabela 9.Obrazy kolposkopowe szyjki macicy wg klasyfikacji IFCPC u kobiet grupy A…..42
Tabela 10. Wyniki oceny MCH błony śluzowej kanału szyjki macicy wg. klasyfikacji Hamou u kobiet grupy A……...51
Tabela 11. Lokalizacja zmian w obrębie nabłonka błony śluzowej kanału szyjki macicy u kobiet grupy A ustalona na podstawie badania MCH i histologicznego wycinków celowanych……...59
Tabela 12. Topografia zmian w obrębie szyjki macicy u kobiet grupy A……60
Tabela 13. Wyniki oceny cytologicznej kobiet grupy B……...61
Tabela 14.Obrazy kolposkopowe szyjki macicy wg klasyfikacji IFCPC u kobiet grupy B….63
Tabela 15. Obrazy MCH błony śluzowej kanału szyjki macicy wg. klasyfikacji Hamou u kobiet grupy B……...68
Tabela 16. Lokalizacja zmian w obrębie nabłonka kanału szyjki macicy u kobiet grupy B na podstawie badania MCH i histologicznego wycinków celowanych……73
Tabela 17. Topografia zmian w obrębie szyjki macicy u kobiet grupy B……74
Tabela 18.Obrazy kolposkopowe szyjki macicy wg klasyfikacji IFCPC u kobiet grupy C….76
Tabela 19. Obrazy MCH błony śluzowej kanału szyjki macicy wg. klasyfikacji Hamou u kobiet grupy C……...78
Tabela 20. Wyniki badania histologicznego wycinków celowanych z tarczy części pochwowej szyjki macicy pobranych pod kontrolą kolposkopii w grupie A……..79
Tabela 21. Zgodność wyników badania cytologicznego z wynikami badania histologicznego wycinków celowanych w grupie A.....……80
Tabela 22. Analiza porównawcza wyników badania kolposkopowego z wynikami badania histologicznego wycinków celowanych w grupie A.....……..82
Tabela 23. Wyniki badania histologicznego wycinków celowanych nabłonka kanału szyjki macicy pobranych pod kontrolą MCH w grupie A.....……84
Tabela 24. Zgodność wyników badania MCH z wynikiem badania histologicznego wycinków celowanych nabłonka z kanału szyjki w grupie A.....……..85
Tabela 25. Zgodność wyników badania histologicznego wycinków pobranych pod kontrolą MCH z kanału szyjki z wynikiem badania histologicznego wyskrobin z kanału szyjki w grupie A……87
Tabela 26. Analiza porównawcza niepodejrzanych wyników badania MCH z wynikami badania histologicznego wyskrobin z kanału szyjki macicy w grupie A...……..88
Tabela 27. Wyniki badania histologicznego wycinków celowanych kolposkopowo z tarczy części pochwowej szyjki macicy w grupie B……89
Tabela 28. Analiza porównawcza wyników badania cytologicznego z wynikami badania histologicznego wycinków celowanych w grupie B……90

Tabela 29. Zgodność wyników badania kolposkopowego z wynikami badania histologicznego wycinków celowanych u kobiet grupy B……..91
Tabela 30. Wyniki badania histologicznego wycinków celowanych nabłonka kanału szyjki macicy pobranych pod kontrolą MCH u kobiet grupy B……..93
Tabela 31. Analiza porównawcza wyników badania MCH z wynikiem badania histologicznego wycinków pobranych z błony śluzowej kanału szyjki w grupie B…….94
Tabela 32. Wyniki badania histologicznego wyskrobin kanału szyjki macicy w grupie B…..95
Tabela 33. Analiza porównawcza niepodejrzanych wyników badania MCH z wynikami badania histologicznego wyskrobin z kanału szyjki macicy w grupie B……..95
Tabela 34. Analiza porównawcza wyników badania MCH z wynikiem badania histologicznego wyskrobin z kanału szyjki w grupie B……96
Tabela 35. Topografia CIN i raka wczesnoinwazyjnego szyjki macicy macicy ustalona na podstawie badania histologicznego wycinków pobranych pod kontrolą kolposkopii i MCH……98
Tabela 36. Kwalifikacja terapeutyczna w przypadkach CIN w zależności od stopnia zaawansowania CIN , jej lokalizacji w obrębie szyjki macicy oraz innych dodatkowych wskazań w grupie A……101
Tabela 37. Kwalifikacja do zabiegu operacyjnego w przypadkach raka szyjki macicy w zależności od jego stopnia zaawansowania i lokalizacji…….103
Tabela 38. Wyniki badania histologicznego preparatów operacyjnych w grupie A……...105
Tabela 39. Wyniki badania histologicznego preparatów operacyjnych w grupie B……...106
Tabela 40. Zgodność wyników badania histologicznego wycinków kolposkopowo celowanych i wyskrobin z kanału szyjki oraz wycinków kolposkopowo i MCH celowanych z wynikami badania histologicznego preparatu operacyjnego u kobiet grupy A……..107
Tabela 41. Zgodność wyników badania histologicznego wycinków kolposkopowo celowanych i wyskrobin z kanału szyjki oraz wycinków kolposkopowo i MCH celowanych z wynikami badania histologicznego preparatu operacyjnego u kobiet grupy B……..108
Tabela 42. Wyniki oceny cytologicznej w 3 miesiące po przeprowadzeniu oszczędzającego leczenia szyjki macicy……110
Tabela 43. Wyniki oceny kolposkopowej w 3 miesiące po przeprowadzeniu oszczędzającego leczenia szyjki macicy……111

Wykaz rycin

Ryc.1. Histogram wieku pacjentek w badanej grupie……...31
Ryc.2. Histogram wieku wystąpienia menarche w badanej grupie pacjentek……..31
Ryc.3. Mikrokolpohysteroskop Hamou I firmy Storz wraz z osłoną diagnostyczną……...34
Ryc.4. Badanie mikrokolpohysteroskopowe poprzedzające pobranie wycinków do weryfikacji histologicznej……36
Ryc. 5. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie z kwasem octowym. Wokół ujścia płaskie zbielenia nabłonka z obrazem dyskretnego punkcikowania i mozaiki. Histologicznie: CIN 1……...43
Ryc.6. Kolpofotografia tarczy części pochwowej szyjki macicy po próbie z kwasem octowym. Na przedniej wardze widoczne płaskie zbielenie nabłonka. Histologicznie: CIN 1……...44
Ryc.7. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie z kwasem octowym. Płaskie zbielenie nabłonka z obrazem dyskretnej mozaiki. Histologicznie: CIN1……...44
Ryc.8. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie z kwasem octowym. Płaskie zbielenie nabłonka z obrazem dyskretnej mozaiki. Histologicznie CIN 1……...45
Ryc.9. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie z kwasem octowym. Gęste zbielenie nabłonka z obrazem grubej mozaiki. Histologicznie CIN 2……46
Ryc.10. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie Schillera . Nabłonek jodojasny wnikający do ujścia zewnętrznego. Histologicznie CIN 2……46
Ryc.11. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie z kwasem octowym. Gęste zbielenie nabłonka z obrazem grubego punkcikowania. Histologicznie CIN 3……...47
Ryc.12. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie z kwasem octowym. Gęste zbielenie nabłonka z obrazem grubej mozaiki. Histologicznie CIN 3……47
Ryc.13. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie z kwasem octowym. Gęste zbielenie nabłonka z obrazem grubej mozaiki. Histologicznie CIN 2……48
Ryc.14. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie octowej. Zbielenie z obrazem grubego punkcikowania oraz naczyniami patologicznymi I stopnia (kleksowate i szpilki do włosów). Histologicznie CIN 3……48
Ryc.15 Kolpofotografia szyjki macicy po próbie z kwasem octowym. Gęste zbielenie nabłonka , nierówna powierzchnia nabłonka , naczynia patologiczne II stopnia. Histologicznie Ca IB……49
Ryc.16 Kolpofotografia szyjki macicy po próbie z kwasem octowym. Gęste zbielenie nabłonka , nierówna powierzchnia nabłonka , naczynia patologiczne II stopnia. Histologicznie Ca IB……50
Ryc.17. Obrazy nabłonka gruczołowego kanału szyjki macicy w ocenie panoramicznej (powiększenie 20x , bez środków kontrastujących) - widoczne brodawki kanału szyjki z łożyskiem naczyń końcowych……..52
Ryc.18. Obrazy nabłonka gruczołowego szyjki macicy w ocenie panoramicznej (powiększenie 20x , bez środków kontrastujących) - widoczne brodawki kanału szyjki z łożyskiem naczyń końcowych……..52
Ryc.19. Obraz nabłonka wielowarstwowego płaskiego błony śluzowej szyjki macicy w badaniu kontaktowym (powiększenie 60x, barwienie atramentem Watermanna) - widoczne regularnie ułożone, jednorodnie wybarwione jądra komórkowe o jednakowej wielkości…..53
Ryc.20. Obraz śluzówki kanału szyjki macicy pokrytej nabłonkiem walcowatym w badaniu kontaktowym (powiększenie 120x , bez środków kontrastujących) - widoczne brodawki nabłonka z łożyskiem naczyń końcowych ……...54

Ryc.21. Obraz śluzówki kanału szyjki macicy pokrytej nabłonkiem walcowatym w badaniu kontaktowym (powiększenie 60x , barwienie błękitem metylenowym) - widoczne brodawki śluzówki pokryte jedną warstwą nabłonka walcowatego…….54
Ryc.22. Obraz mikrokolpohysteroskopowy nabłonka kanału szyjki macicy w badaniu kontaktowym. Widoczna granica pomiędzy nabłonkiem wielowarstwowym płaskim pozostałych walcowatym zlokalizowana w kanale szyjki macicy (powiększenie 60x, barwienie atramentem Watermanna)……55
Ryc.23. Obraz mikrokolpohysteroskopowy nabłonka wielowarstwowego płaskiego błony śluzowej kanału szyjki (powiększenie 60x , barwienie atramentem Watermanna) – widoczne nieco nieregularnie ułożone jądra komórkowe z widocznymi przejaśnieniami wokół (stopień I wg.
Hamou)……..56
Ryc.24. Obraz mikrokolpohysteroskopowy nabłonka wielowarstwowego płaskiego błony śluzowej kanału szyjki (powiększenie 60x , barwienie płynem Lugola) – widoczne nieco nieregularnie ułożone jądra komórkowe z widocznymi przejaśnieniami („halo”) wokół (stopień I wg.
Hamou)……..56
Ryc.25. Obraz mikrokolpohysteroskopowy nabłonka wielowarstwowego płaskiego błony śluzowej kanału szyjki (powiększenie 60x , barwienie atramentem Watermana) – widoczne łatwo złuszczające się komórki nieco nieregularnie ułożone jądra komórkowe z widocznymi przejaśnieniami wokół (stopień I wg. Hamou)…….57
Ryc.26. Obraz mikrokolpohysteroskopowy nabłonka wielowarstwowego płaskiego błony śluzowej kanału szyjki (powiększenie 60x , barwienie atramentem Watermana) – widoczne hyperchromatyczne , nieregularnie ułożone powiększone jądra komórkowe oraz zaburzenie stosunku jądro-cytoplazma (stopień II wg. Hamou)…….57
Ryc. 27. Obraz mikrokolpohysteroskopowy nabłonka wielowarstwowego płaskiego błony śluzowej kanału szyjki (powiększenie 60x , barwienie atramentem Watermana) – widoczne hyperchromatyczn , nieregularnie ułożone, powiększone jądra komórkowe oraz zaburzenie stosunku jądro-cytoplazma (stopień II wg. Hamou)…….58
Ryc.28. Obraz mikrokolpohysteroskopowy nabłonka wielowarstwowego płaskiego na granicy z nabłonkiem walcowatym (powiększenie 60x, barwienie atramentem Watermana) – widoczne hyperchromatyczne, nieregularnie ułożone, powiększone jądra komórkowe z wyraźnym zaburzeniem stosunku jądro-cytoplazma (stopień II wg. Hamou)……..58
Ryc.29. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie z kwasem octowym. Płaskie zbielenie nabłonka z obrazem dyskretnej mozaiki i dyskretnego punkcikowania. Po próbie Schillera powyższy obszar jodojasny. Histologicznie CIN 1……..62
Ryc. 30. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie z kwasem octowym. Gęste zbielenie nabłonka z obrazem grubego punkcikowania. Histologicznie CIN 3……..64
Ryc. 31. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie z kwasem octowym. Gęste zbielenie nabłonka z obrazem grubego punkcikowania. Histologicznie CIN 3……..64
Ryc. 32. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie z kwasem octowym. Gęste zbielenie nabłonka z obrazem grubej mozaiki. Histologicznie CIN 3…….65
Ryc. 33. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie octowej. Zbielenie z obrazem naczyń patologicznych I stopnia (naczynia twistujące). Histologicznie CIN 3……65
Ryc. 34. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie octowej. Gęste zbielenie nabłonka z nieregularną powierzchnią nabłonka z obrazem naczyń patologicznych II stopnia. Histologicznie Ca IA2……...66
Ryc. 35. Kolpofotografia szyjki macicy po próbie octowej . Gęste zbielenie nabłonka, powierzchnia nabłonka wyniosła, naczynia patologiczne II stopnia (rurki endotelialne). Histologicznie Ca IB…….67

Ryc. 36. Obraz MCH nabłonka wielowarstwowego płaskiego kanału szyjki macicy (powiększenie 60x, barwienie atramentem Watermanna) - widoczne regularnie ułożone, jednorodnie wybarwione jądra komórkowe o jednakowej wielkości (stopień O wg. Hamou)……69
Ryc. 37. Obraz MCH błony śluzowej kanału szyjki macicy (powiększenie 120x, bez środków kontrastujących) - widoczne brodawki nabłonka walcowatego z łożyskiem naczyń końcowych……69
Ryc. 38. Obraz MCH nabłonka błony śluzowej kanału szyjki (powiększenie 60x, barwienie atramentem Watermanna) – widoczna granica międzynabłonkowa zlokalizowana w dystalnym odcinku kanału szyjki macicy (stopień O wg. Hamou)……...70
Ryc. 39. Obraz MCH nabłonka błony śluzowej kanału szyjki macicy (powiększenie 60x, barwienie atramentem Watermanna). Widoczne centralnie brodawki nabłonka gruczołowego z łożyskiem naczyń końcowych i otaczającymi je komórkami młodego nabłonka wtórnego wielowarstwowego płaskiego wybarwionego atramentem Watermana (stopień O wg. Hamou)……70
Ryc. 40. Obraz MCH nabłonka błony śluzowej kanału szyjki macicy (powiększenie 60x, barwienie błękitem metylenowym). Widoczne nagromadzenie nadbarwliwych , nieregularnie ułożonych jąder komórek nabłonka walcowatego w dystalnym odcinku kanału szyjki (stopień II wg. Hamou)……...71
Ryc. 42. Obraz MCH nabłonka błony śluzowej kanału szyjki macicy (powiększenie 60x , barwienie błękitem metylenowym). Widoczne nagromadzenie nadbarwliwych, nieregularnie ułożonych jąder komórek nabłonka walcowatego w dystalnym odcinku kanału szyjki (stopień II wg. Hamou)……...72
Ryc. 43. Obraz MCH nabłonka błony śluzowej kanału szyjki macicy (powiększenie 60x , barwienie atramentem Watermanna). Widoczne centralnie brodawki nabłonka gruczołowego z łożyskiem naczyń końcowych i otaczającymi je komórkami nabłonka wtórnego wielowarstwowego płaskiego wybarwionego atramentem Watermanna z nadbarwliwymi nieregularnie ułożonymi jadrami komórkowymi i zaburzonym stosunkiem jądrowo-cytoplazmatycznym zlokalizowane w srodkowym odcinku kanału szyjki (stopień II wg. Hamou)……..72
Ryc. 44. Obraz MCH nabłonka błony śluzowej kanału szyjki macicy (powiększenie 60x, barwienie atramentem Watermanna). Widoczna granica międzynabłonkowa zlokalizowana w dystalnym odcinku kanału szyjki macicy (stopień II wg. Hamou)……...73