

LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERSITY PALACKÉHO V OLMOUCI



**KORELACE PREBIOPTICKÝCH A BIOPTICKÝCH METOD
V DIAGNOSTICE CERVIKÁLNÍCH LÉZÍ**

Disertační práce

MUDr. Vladimír Dvořák

Školitel: Prof. MUDr. Radovan Pilka, Ph.D.

Olomouc 2014

Obsah

Seznam použitých zkratk	3
Poděkování	5
Úvod	6
Současný stav řešené problematiky	8
Prebioptické metody	9
<i>Onkologická cytologie</i>	9
<i>HPV testy</i>	12
<i>Kolposkopie</i>	13
Bioptické metody	19
<i>Biopsie děložního hrdla</i>	19
<i>Konizace a excize</i>	19
Cíle práce	27
Soubor a metodika	28
<i>Onkologická cytologie</i>	28
<i>Kolposkopie</i>	28
<i>Histologické vyšetření</i>	29
Výsledky	31
Diskuze	44
Závěr	48
Literatura	50
Vědecko-výzkumná činnost autora	54
Souhrn	67
Summary	68
Přílohy	69

Seznam použitých zkratek

AGC-FN	žlázové buňky spíše neoplastického původu (atypical glandular cells favour neoplastic)
AGC-NEO	žlázové buňky spíše neoplastického původu (atypical glandular cells favour neoplastic)
AGC-NOS	blíže nespecifikované atypické žlázové buňky (atypical glandular cells not otherwise specified)
AIS	adenokarcinom in situ
ASC-H	atypické dlaždicové buňky, které nevylučují přítomnost HG dlaždicové léze (atypical squamous cells cannot exclude HSIL)
ASC-US	atypické dlaždicové buňky nejasného významu (atypical squamous cells of undetermined significance)
CA	karcinom
CGIN	cervikální glandulární intraepiteliální neoplazie
CIN	cervikální intraepiteliální neoplazie
ČR	Česká republika
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EFC	European federation for Colposcopy
HG	high grade
HPV	lidský papilomavirus (Human Papilomavirus)
HSIL	dlaždicová intraepiteliální léze vysokého stupně (high-grade squamous intraepithelial lesion)
HR HPV	high risk HPV
IFCPC	The International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy
IUD	nitroděložní tělíčko (intrauterine device)
LBC	cytologie v tekutém médiu (liquid based cytology)
LEEP	loop electrosurgical excision procedure
LG	low grade

LLETZ	large loop excision of transformation zone
LSIL	dlaždicová intraepiteliální léze nízkého stupně (low-grade squamous intraepithelial lesion)
mRNA	mediátorová ribonukleová kyselina
MZ ČR	Ministerstvo zdravotnictví České republiky
NETZ	konizace jehlou (Needle Excision of the Transformation Zone)
NILM	bez neoplastických změn a malignit
OC	onkologická cytologie
OE	originální dlaždicový epitel
TZ	transformační zóna
SCJ	skvamokolumnární junkce
SWETZ	konizace pomocí drátku (Straight wire Excision of the Transformation Zone)
VAIN	vaginální intraepiteliální neoplazie
VIN	vulvární intraepiteliální neoplazie
WHO	Světová zdravotnická organizace

Poděkování

Děkuji svému školiteli Prof. MUDr. Radovanovi Pilkovi, Ph.D. za odborné vedení a cenné rady.

Prohlašuji, že jsem disertační práci napsal samostatně s využitím pouze uvedených a řádně citovaných pramenů a literatury a že práce nebyla využita v rámci jiného vysokoškolského studia či k získání jiného nebo stejného titulu.

V Olomouci 16. 5. 2014

.....

Úvod

Karcinom děložního hrdla se v České republice řadí svou incidencí (20 případů na 100 000 žen) po karcinomu prsu a karcinomu děložního těla na přední místa v incidenci zhoubných nádorů u žen, přičemž pouze polovina případů je zachycena v primárně operabilním stadiu. Mortalita je stále vysoká, 7 případů na 100 000 žen [45]. Velké části těchto úmrtí by se dalo zabránit účastí žen v organizovaném screeningu, kdy jsme schopni karcinom děložního hrdla odhalit v časném stadiu onemocnění nebo dokonce ještě před jeho vznikem (těžká dysplazie).

K hlavním screeningovým prebioptickým metodám určeným k detekci karcinomu děložního hrdla patří onkologická cytologie a kolposkopie. Široké využití onkologické cytologie, jakožto jednoduše proveditelného a levného screeningového testu vedlo k velkému poklesu jak incidence, tak mortality u invazivního karcinomu hrdla děložního v zemích s dobře organizovanými screeningovými programy [7, 19, 32]. Toto významné snížení mortality bylo usnadněno kolposkopií, opticky zvětšeným vyšetřením cervixu za pomoci kontrastních roztoků. Diagnostika poskytovaná kolposkopem kontrolovanými biopsiemi z cervixu umožňuje cílenou léčbu pacientek [17]. Následná případná léčba je ablační nebo excizní.

Kolposkopie je subjektivní metoda; jejím cílem je identifikace nemoci, získání reprezentativního vzorku pro histologii a nastavení další léčby [17]. Kolposkopické obrazy jsou dány prostupností světla, okraji, obrysy, vaskulaturou a reakcí na barvení u potenciálně abnormního epitelu [15]. Tyto parametry jsou využívány pro odlišení normálního epitelu od abnormní skvamózní a glandulární neoplázie. Bylo vyvinuto několik kolposkopických kvalifikačních systémů včetně Reidova kolposkopického indexu a dnes nejpoužívanější klasifikace The international federation of cervical pathology and colposcopy (IFCPC) z roku 2011 [5, 23].

Paradigma provádění kolposkopického vyšetření na základě abnormního cytologického nálezu zůstává standardem pro evaluaci cervikální neoplázie. Nedávné rozsáhlé studie, však do určité míry zpochybnily přesnost kolposkopie [1, 2, 13, 14].

Navíc, ačkoliv je kolposkopisty selektivně využívána endocervikální kyretáž, její význam pro zlepšení senzitivity je kontroverzní [14, 20, 28, 33].

Cílem této práce bylo vyhodnocení shody mezi onkogynekologickou cytologií, kolposkopicky zaměřenými biopsiemi a definitivní histopatologií a to v podmínkách Centra ambulantní gynekologie a primární péče v Brně.

Současný stav řešené problematiky

Karcinom děložního hrdla je po karcinomu prsu a děložního těla třetí nejčastější malignitou gynekologických orgánů v České republice. V jeho incidenci jsou v posledních letech náznaky sestupné tendence, ale po řadu dekád se pohybovala okolo 20 případů na 100 000 žen, s mortalitou 7 úmrtí na 100 000 žen za rok, což je 1,5- 2 x více než v zemích západní Evropy [45]. Podíl zde má dosavadní neúplná účast žen v organizovaném screeningovém programu na včasný záchyt tohoto onemocnění. V etiopatogenezi nádorů děložního hrdla hraje hlavní úlohu infekce lidským papilomavirem (HPV). Z klinického hlediska se HPV dělí na základě onkogenního potenciálu na high risk (16, 18, 26, 31, 33, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 a 82) o low risk genotypy (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, a 81). Mezi další predisponující faktory patří časná koitarché, více sexuálních partnerů, nízký socioekonomický status, multiparita, nepřímo dlouhodobé užívání hormonální antikoncepce, poruchy buněčné i humorální imunity, nutriční stav, kouření cigaret, genitální infekce [43]. Z histologického hlediska se karcinom hrdla děložního dělí na spinocelulární karcinom, který se vyskytuje v 80 – 90 %, dále pak adenokarcinom (10 – 15 %), který se vyskytuje spíše u mladších žen a je u něho slabší vazba na socioekonomické a sexuální faktory, lokalizován bývá častěji v kanálu děložního hrdla. Spíše výjimečně se vyskytují nonepiteliální nádory - sarkomy, lymfomy a melanomy [44]. V diagnostice karcinomu děložního hrdla má nezastupitelnou úlohu onkologická cytologie, kolposkopie a HPV testace. K realizaci invazivního nádoru je nezbytně nutné dlouhodobé působení predisponujících faktorů, jež snižují kompetenci individuální imunitní obrany organismu.

Prebioptické metody

Onkologická cytologie

Onkologická cytologie je metodou vysoce specifickou (97 %), avšak málo senzitivní (60 % při jednorázovém odběru). Slouží k časně detekci a následně léčbě lézí předcházejících karcinom děložního hrdla [10]. Jako odběrové nástroje se používají cervikální broom nebo častěji kombinace špátle a kartáčku. Odběr by měl postihnout celou transformační zónu, nátěr nanášíme na podložní sklo a neprodleně fixujeme. V současné době se pro klasifikaci onkologické cytologie v České republice používá klasifikace přijatá v Bethesdě v roce 2001 [34]. Hodnotí se kvalita stěru, interpretace cytologického nálezu, součástí je závěr cytologa a doporučení. (Tab. 1 a 2)

Zhodnocení kvality stěru

- dostatečná pro hodnocení (obsahuje buňky exocervixu, endocervixu a z transformační zóny)
- dostatečná pro hodnocení, bez endocervikálních buněk
- nedostatečná pro hodnocení - stěr nehodnocený (poškozený preparát, špatná fixace) nebo nehodnotitelný (těžký zánět aj.)

Interpretace cytologického nálezu

- zhodnocení hormonálního stavu (je/není v souladu s anamnézou/funkční cytologii nelze hodnotit)
- bez neoplastických intraepiteliálních změn a malignit (NILM)
- zhodnocení přítomnosti mikroorganismů - laktobacilů , kvasinek, trichomonád, aktinomycet, herpetické infekce, chlamydií, koků, smíšené flóry a známek bakteriální vaginózy
- zhodnocení přítomnosti endometriálních buněk u žen nad 40 let věku, do 40 let se neuvádějí
- popis jiných nenádorových změn - atrofie, reaktivní změny při zánětu, po ozáření, při IUD, metaplazie včetně nezralé, cytolýza, hyperkeratóza, parakeratóza, regenerace, přítomnost žlázových buněk po hysterektomii
- buněčné epiteliální abnormality
- atypické dlaždicové buňky
 - ASC-US (atypické dlaždicové buňky nejasného významu, atypical squamous cells of undetermined significance)
 - ASC-H (atypické dlaždicové buňky, které nevylučují přítomnost HG dlaždicové léze, atypical squamous cells cannot exclude HSIL)
 - LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion)
 - HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion)
 - HSIL s nemožností vyloučit invazi
 - dlaždicobuněčný karcinom
- atypické žlázové buňky
 - AGC-NOS (blíže nespecifikované atypické žlázové buňky, atypical glandular cells not otherwise specified)
 - AGC-NEO, AGC-FN (žlázové buňky spíše neoplastického původu, atypical glandular cells favour neoplastic)
 - AIS (adenokarcinom in situ, endocervical adenocarcinoma in situ)
 - adenokarcinom (endocervikální, endometriální, extrauterinní nebo blíže nespecifikovaný)
- zhodnocení přítomnosti jiných maligních elementů - metastáz z jiných primárních zdrojů

Závěrečné hodnocení stěru

- nález normální, benigní - bez neoplastických intraepiteliálních změn a malignit (NILM)
- exfoliované endometriální buňky
- buněčné epiteliální abnormality dlaždicových buněk a/nebo žlázových buněk
- neepiteliální malignita

Doporučení cytopatologa

- při nedostatečném stěru je doporučena kontrola za 3 měsíce, je-li příčinou zánět, pak po jeho léčbě
- Atrofie s atypii: zvážít kontrolní stěr po přípravě estrogenu nebo test HPV
- NILM je důvodem ke kontrole za 12 měsíců, u těhotných po šestinedělí
- ASC-US je nutné zkontrolovat za 3-6 měsíců, případně doplnit HPV test u žen starších

30 let

- ASC-H je nutné zkontrolovat za 3 měsíce nebo provést kolposkopické vyšetření a bioptické ověření
- LSIL je možné zkontrolovat za 3-6 měsíců
- HSIL vždy vyžaduje provedení kolposkopie a bioptické ověření
- dlaždicobuněčný karcinom je důvodem k okamžitému kolposkopickému vyšetření a bioptickému ověření
- AGC-NOS je možné zkontrolovat za 3 měsíce, před kontrolou je vhodná léčba pravděpodobného zánětu, možné je již po prvním nálezu referovat k expertnímu kolposkopickému vyšetření, popřípadě doplnit HPV test
- AGC-NEO vyžaduje provedení kolposkopického vyšetření a bioptického ověření
- AIS, adenokarcinom jsou důvodem k okamžitému kolposkopickému vyšetření a bioptickému ověření

Tabulka číslo 1: Hodnocení onkologické cytologie

Doporučení cytologa nejsou závazná, k expertnímu kolposkopickému vyšetření je pacientku možné odeslat při jakémkoliv cytologickém nálezu. Doporučení cytologa však nelze ignorovat bez dokumentovaného odůvodnění.

Výsledek	Percentuální zastoupení (%)
NILM	94,06
ASC-US	3,01
ASC-H	0,42
LSIL	1,58
HSIL	0,33
HSIL - nelze vyloučit invazi	0,01
Dlaždicobuněčný karcinom	0,01
AGC-NOS	0,26
AGC-NEO	0,03
AIS	<0,01
Invazivní adenokarcinom	<0,01
Ostatní maligní nádory	<0,01
Jiné	0,28
Celkem	100

Tabulka číslo 2: Frekvence jednotlivých cytologických stěrů

Bethesda 2001	Očekávaný histologický nález
NILM	normální nález, reaktivní změny
ASC-US, ASC-H	není histologický korelát
LSIL	CIN 1
AGC-NOS	reaktivní změny žlázových buněk
AGC-NEO	dysplazie žlázových buněk (CGIN) až adenokarcinom in situ (AIS)*
HSIL	CIN 2, CIN 3
HSIL - nelze vyloučit invazi	CIN 3 nebo invaze
invazivní karcinom	Invazivní karcinom

* až v polovině případů se však prokáže dlaždicobuněčná CIN

Tabulka číslo 3: Korelace systému Bethesda a histologického nálezu

Cytologie v tekutém médiu (LBC-liquid based cytology) se odebírá plastovým nástrojem, jehož koncová část se ponoří do nádoby s tekutým médiem, v laboratoři se pak materiál odstředí a v tenké vrstvě se nanese na podložní sklo. Preparát neobsahuje příměsi krve a zánětlivé buňky, rozvrstvení je stejnoměrné, díky čemuž je méně preparátů nehodnotitelných. Větší senzitivita vůči konvenčním stěrům však nebyla pro detekci HG lézí prokázána, jsou zde i vyšší náklady na vyšetření [9].

HPV testy

Vzhledem k vysoké prevalenci infekce u žen mladších 30 let má význam test provádět až po 30. roce života pacientky. Pozitivita HR HPV totiž představuje významný rizikový faktor pro rozvoj karcinomu děložního hrdla. U žen po 35. roce života je senzitivita HPV testu pro HG léze 95 %, specificita 93 % [12].

V současnosti se k průkazu přítomnosti virové DNA využívá dvou metod. Jednak metody založené na přímé hybridizaci, jednak metody založené na polymerázové řetězové reakci. Test vykazuje vysokou negativní prediktivní hodnotu (97-99 %). Senzitivita a specificita u HG lézí je také vysoká. V klinické praxi lze test s úspěchem využít jako třídící kritérium u hraničních cytologických nálezů a u nálezů ASC-US, ASC-H a AGC-NOS. Na základě positivity či negativity pak volíme více či méně radikální postup. Přínosná je testace i u žen, které podstoupily chirurgické ošetření čípku pro prekancerózu, kdy se vyšetření provádí za 6 – 12 měsíců po výkonu [3].

Testy druhé generace jsou založeny na amplifikaci transkriptů, umožňují detekci mRNA virů HPV z kohorty vysokého rizika přímo v genomu cervikálních epiteliálních buněk. Testy mají stejnou senzitivitu jako detekce virové DNA, ale významně vyšší specifitu [24]. Prokazují transformaci epiteliálních buněk, řízenou virem.

Kolposkopie

Kolposkopie je zobrazovací vyšetřovací metoda cervixu a anogenitální krajiny využívající binokulární aspekci s osvitem a zvětšením objektu. Je součástí komplexního gynekologického vyšetření a preventivní prohlídky gynekologa v ČR. Úkolem kolposkopie je zhodnocení přítomnosti léze, odhad stupně její závažnosti, posouzení jejího rozsahu, případně identifikace suspektních míst k cílenému bioptickému odběru [38]. Cílem kolposkopie a úvahy s ní spojené je stratifikace rizika. Management ošetření lézí má eradikovat nebo alespoň snížit riziko maligního zvratu. Dělí se dle erudice vyšetřujícího na základní a expertní, dle využití chemických roztoků na nativní a rozšířenou. Během rozšířené kolposkopie se na čípek aplikuje 3-5% roztok kyseliny octové. Ta působí edém epitelu, hlavně cylindrického a abnormálního. Dochází k reverzibilní koagulaci epiteliálních a stromálních cytokeratinů, což se projeví zbělením. V normálním epitelu s rozptýlenými jádry dochází v intermediální vrstvě jen k malé precipitaci. Mírné zbělení provází i fyziologickou dlaždicovou metaplázií. V okrcích CIN (cervikální intraepiteliální neoplazie) se vysráží nukleoprotein neoplastických buněk a překrývá podložní stroma, odražené světlo je bílé. Při LG lézí musí kyselina octová proniknout do dolní poloviny epitelu a zbělení je opožděné. HG léze naproti tomu skýtá konstantní odezvu markantního zbělení. Odeznívá pomalu, jak je kyselina pufrována a nukleoprotein se již nesráží [15]. Dalším chemickým roztokem používaným při kolposkopii je Lugolův roztok (Schillerův test). Jod v něm obsažený barví glykogen přítomný v dlaždicových buňkách dohněda. Cylindrické buňky glykogen neobsahují, proto se nebarví. Atypické a reaktivní léze se barví dožluta (hořčicová). Jestliže chceme lépe zviditelnit cévní vzorce, použijeme zelený filtr.

Současná kolposkopická terminologie využívá klasifikaci schválenou v Rio de Janeiro v roce 2011, která nahradila klasifikaci z Barcelony 2002 [39] (Tab. 4).

Názvosloví kolposkopie IFPC 2011

Schváleno na Světovém kongresu Rio de Janeiro 5.7.2011

Kolposkopická terminologie pro cervix uteri

Souhrnné posouzení		<ul style="list-style-type: none"> • Adekvátní Inadekvátní pro..... (např. překrytí zánětem, krví, jizvou) • Znázornění skvamokolumnární junkce (hranice epitelů) : zcela přehledná částečně viditelná není viditelná • Transformační zóna typu 1, 2, 3 	
Normální kolposkopické nálezy		<p>Originální dlaždicový epitel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vyzrálý • atrofický <p>Cylindrický (žlázový) epitel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ektopie <p>Metaplastický dlaždicový epitel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nabothovy cysty (ovula) • ústí krypt (žlázek) <p>Deciduóza v graviditě</p>	
Abnormální kolposkopické nálezy	Základní hodnocení	<p>Lokalizace léze: uvnitř nebo vně transformační zóny, lokalizace podle ciferníku hodin</p> <p>Rozsah léze: počet kvadrantů cervixu pokrytých lézí, plocha léze, vyjádřená v procentech povrchu cervixu</p>	
	Stupeň 1 (lehké)	tenká vrstva bílého epitelu nepravidelné, geografické okraje	jemná mozaika jemné tečkování
	Stupeň 2 (těžké)	densní bílý epitel rychlé zblednutí po octové kyselině lemovaná ústí krypt (žlázek)	hrubá mozaika, hrubé tečkování ostré okraje další, vymezené okraje (léze v lézi - Inner border sign) zbrázděný povrch (Ridge sign)
	Nespecifické	leukoplakie (keratóza, hyperkeratóza), eroze reakce po Lugolu (Schillerův test): jód pozitivní/negativní	
Nálezy suspektní z invaze		Atypické cévy Přídavná znamení: fragilní cévy, nepravidelný povrch, exofytická léze, nekróza, ulcerace (nekrotická), makroskopicky zřejmý tumor	
Různé nálezy		kongenitální transformační zóna Kondylom polyp (ektocervixu / endocervixu) Záněť	Stenóza kongenitální anomálie důsledky léčby endometrióza

Tabulka číslo 4: Názvosloví kolposkopie IFPC 2011

I. Normální kolposkopické nálezy

A. Originální dlaždicový epitel

Originální dlaždicový epitel (OE) je hladký, růžový epitel přítomný na děložním čípku a v pochvě. Bílé světlo se kombinuje s příměsí červené z hlouběji umístěných krevních kapilár ve výslednou růžovou barvu. Pod epitelem mohou být přítomny cévy, a to vlásenkové a síťové kapiláry. Po aplikaci roztoku kyseliny octové OE nezbělá, po aplikaci Lugolova roztoku zhnědne.

B. Cylindrický epitel

Cylindrický epitel je jednořadý epitel, který produkuje hlen. Nachází se mezi endometriem a originálním dlaždicovým epitelem, případně epitelem metaplastickým. Má červenou barvu a po aplikaci roztoku kyseliny octové hrozíčkovitou strukturu. Může se vyskytovat v endocervixu, na exocervixu, někdy i v pochvě. Jestliže pokrývá exocervix, je označován jako ektopie, cylindrický epitel vznikající lacerací po porodu se nazývá ektropium, při lokalizaci v pochvě pak vaginální adenóza.

C. Transformační zóna

Transformační zóna (TZ) je oblast mezi originálním dlaždicovým epitelem a cylindrickým epitelem s různými stupni vyzrání metaplazie. Po aplikaci roztoku kyseliny octové se barví lehce dočervena, po aplikaci Lugolova roztoku lehce dohněda. Mohou zde být přítomna otevřená ústí žlázových krypt, ovula Nabothi (což jsou oblitérovane žlázové krypty naplněné vazkým sekretem) nebo okrsky cylindrického epitelu. (Obr. 1., 2.)

Rozlišujeme tři typy TZ. U typu 1 je TZ umístěna na exocervixu a viditelná v celém rozsahu, TZ typu 2 má endocervikální komponentu, ale ta je také plně viditelná. U typu 3 je TZ s endocervikální komponentou, kterou v celém rozsahu vizualizovat nelze.

Linie, kde se setkává vícevrstevnatý nerohovějící dlaždicový epitel a epitel cylindrický se nazývá skvamokolumnární junkce (SCJ). Její umístění se v průběhu života ženy mění v závislosti na hormonální aktivitě.

Postnatální přeměna jednoho buněčného epitelu v epitel jiný se nazývá metaplazie. Dochází k ní na základě vystavení ektopicky umístěného cylindrického epitelu vnějším agresivním vlivům. Ten je pak nahrazován odolnějším epitelem dlaždicovým. Zdrojem této přeměny jsou rezervní buňky ze subcelulární vrstvy endocervikálních buněk.

II. Abnormální kolposkopické nálezy

D. Bílý epitel

Po aplikaci roztoku kyseliny octové se barví bíle vzhledem k vysoké hustotě buněčných jader. Obecně platí, že čím je léze závažnější, tím sytější je zbarvení, rychleji vzniká a déle přetrvává, často mívá matný povrch. U low-grade lézí totiž musí kyselina octová proniknout do distální třetiny epitelu, což způsobí pomalejší nástup zbledání. Mezi acetopozitivní epitelové změny patří CIN, projevy HPV infekce, nezralá dlaždicová metaplazie, hojení a regenerace epitelu, kongenitální TZ, zánět, adenokarcinom in situ, invazivní adenokarcinom, invazivní dlaždicobuněčný karcinom. (Obr. 3., 4.)

E. Tečkování

Tečkováním označujeme v kolposkopickém obraze změnu, kdy se kapiláry zobrazují jako tečky. Low-grade léze mají tečkování jemnější, high-grade léze hrubší s většími interkapilárními vzdálenostmi. (Obr. 5.)

F. Mozaika

Jako mozaiku v kolposkopii označujeme novotvorbu cév, která vykazuje pravoúhlé vzorování podobné mozaice. Low-grade léze mají políčkování jemnější, high-grade léze mají políčka hrubší, větší a nepravidelnější. (Obr. 5., 6.) Mozaika odpovídá průběhu spojovacích kapilár probíhajících paralelně s povrchem.

G. Jodnegativní zóna

Jódnegativní zóna představuje okrasek epitelu, který se po aplikaci Lugolova roztoku nebarví. Může se jednat o nezralou metaplazii, atrofii, erozi, zánět, keratózu, úplná jodnegativita s hořčicově žlutavým zbarvením je suspektní z high-grade léze.

H. Atypické cévy

Atypické cévy jsou nepravidelné, se změnami v průběhu, změnami kalibru, přirovnávají se ke špagetám, vývrtkám, kořenům zázvoru, širokým vlásenkám atd. (obr. 7.) Jedná se o novotvořené cévy vznikající jako důsledek zvýšených metabolických nároků proliferaující nádorové tkáně [35].

Kolposkopické rozlišení low-grade a high-grade lézí dlaždicového epitelu (Tab. 5)

Parametr	Low-grade léze	High-grade léze
Povrch a okraje	hladký povrch, nepravidelné okraje	hladký povrch, ostré okraje
Zbělení po aplikaci roztoku kyseliny octové	mírné zbělení, později nastupuje, rychle mizí	výrazné zbělení, sytý ústřicově bílý odstín, rychle nastupuje, pomalu mizí
Reakce s Lugolovým roztokem	mírná, často kropenatá, částečná jodpozitivita	jodnegativita, žlutá barva
Cévní vzorce	jemné tečkování, jemná pravidelná mozaika	hrubé tečkování, hrubá mozaika

Tabulka číslo 5: Kolposkopické rozlišení low-grade a high-grade lézí dlaždicového epitelu

Většina low-grade lézí je spíše projevem HPV infekce než prekancerózou. Zahrnují CIN 1 a změny asociované s HPV infekcí (kondylomy). Povrch bývá plochý, okraje nerovné, mapovité, zpeřené nebo vločkovité. Po aplikaci roztoku kyseliny octové se barví do běla či růžově běla, někdy se odstín popisuje jako lesklý či sněhově bílý. Nastupuje pomalu a rychle mizí. Po aplikaci Lugolova roztoku se barví nespecificky, přes žlutou k hnědé. Cévní vzorce jsou jemné a pravidelné, vyskytuje se jemné tečkování a jemná mozaika [40].

High-grade léze zahrnují CIN2 a CIN3. Tyto léze často progredují v invazivní karcinom, u CIN3 v rozmezí 12-70 % [26]. Povrch léze může být plochý, vyvýšený či s reliéfem, okraje jsou ostré, může docházet k odlupování epitelu od stromatu (peeling). Po aplikaci roztoku kyseliny octové se barví šedavě bíle, barva je přirovnávána k ústřicově bílé. Barevná změna nastupuje rychle a dlouho přetrvává. Cévní vzorce jsou hrubé a nepravidelné s velkými interkapilárními vzdálenostmi. Patří sem hrubé tečkování, hrubá mozaika, políčka mozaiky s centrální tečkou, atypické cévy.

III. Kolposkopické jevy naznačující invazivní karcinom

Mezi kolposkopické znaky invazivního karcinomu patří nepravidelný povrch, eroze, ulcerace, sytý bílý epitel, nepravidelné hrubé tečkování a mozaika, atypické cévy, nekróza, keratóza, fragilita tkáně, drolivost, olupování či kontaktní krvácení. Typický je exofytický nebo endofytický růst. (obr. 8.)

IV. Nedostatečná kolposkopie

Při nedostatečné kolposkopii nejsme schopni plně nebo dokonce vůbec vizualizovat děložní hrdlo případně celou transformační zónu. Při nedostatečné kolposkopii nelze zcela vyloučit přítomnost invazivního karcinomu.

V. Různé kolposkopické jevy

Mezi různé kolposkopické nálezy řadíme kondylomata, keratózu, eroze, zánět, atrofii, deciduózu, polypy a endometriózu.

Bioptické metody

Biopsie děložního hrdla

Nejčastěji se používá punch biopsie z děložního hrdla. Vzorek se odebírá pomocí bioptických kleští, ideálně pod kolposkopickou kontrolou. Odběr se provádí z nejméně suspektního místa, většinou nevyžaduje anestezii a je možné jej provádět ambulantně. Riziko selhání pro diagnózu karcinomu se uvádí 2 % [11, 31].

Konizace a excize

Před každým excizním výkonem by měl být posouzen typ transformační zóny a na základě toho pak zvolena vhodná excizní metoda. Minimální hloubka preparátu by měla být 6 mm, laterálně by měl řez přesahovat alespoň 2 mm od okraje léze. Excize by měla odstranit celou transformační zónu, preparát by měl být získán v jednom kuse a měl by být orientován a vypnut na podložku řeznou plochou. Po provedení výkonu následuje výběrově (selektivně) cervikální kyretáž nebo cytobrush. Endocervikální kyretáž v kombinaci s kolposkopicky cílenou biopsií umožňuje histologické zhodnocení jak ektocervixu, tak endocervixu, bez nutnosti odstranění velkého množství cervikální tkáně. Abrazie musí být systematická a měla by postihnout celou plochu v ose cervikálního kanálu. Poté se ranná plocha ošetří pomocí koagulace, případně aplikací lokálních hemostyptik. Existuje několik technik excizních výkonů v závislosti na typu transformační zóny [30].

- Konizace kličkou je vhodná u TZ 1, někdy i u TZ 2. Dochází k miskovitému vytnutí léze, řez se provádí kaudo-kraniálně nebo latero-laterálně.
- Při konizaci cowboy hat se na předchozí výkon navazuje výkonem identickým, jen s menší kličkou. Provádí se u lézí s endocervikální komponentou.
- U všech typů transformační zóny můžeme použít konizaci praporkem. Začíná se přiložením praporku u čísla 12 a pozvolným otáčením je vytnuta celá transformační zóna.
- U všech typů TZ můžeme použít i konizační jehlu (NETZ) případně metodu „rovného drátku“ (SWETZ). Využívá se spíše pro hlubší excize, pro rozsáhlejší výkony a pro asymetrické léze. Začíná se mělkým obkroužením léze, konus se následně postupně preparuje.
- U konizace skalpelem (cold knife) je vhodné užití vasokonstričních preparátů. Při správném provedení a užití koagulace bez sutury není zhoršeno hojení a ani

nebyl prokázán vyšší výskyt negativních dopadů na případnou graviditu ve srovnání s ostatními metodami. Vzhledem k absenci termického poškození se jedná o metodu vhodnou při opakovaných výkonech. Dnes se však využívá jen vzácně, a to prakticky jen u glandulárních lézí.

- Konizace laserem kombinuje výhody excizních a destrukčních výkonů. Výkon vyžaduje kolposkopickou kontrolu, postup je obdobný jako při konizaci jehlou. V posledních desetiletích byl téměř vytlačen elektroexcizními metodami jako LLETZ, SWETZ a NETZ.
- U adenolézí a u endocervikálně uložených dlaždicobuněčných lézí provádíme cylindrickou disekci stejným způsobem jako u konizace jehlou, baze se může odstříhnout nůžkami.

Histologická klasifikace dělí prekancerózy na dlaždicobuněčné a žlázové. Prekancerózou dlaždicobuněčného karcinomu je cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN). Je definována jako přítomnost dysplazie, tzn. porucha vyžívání a cytologické abnormality buněk. Podle rozsahu dysplastických změn se dělí do tří stupňů. U CIN1 (mírný stupeň dysplazie) jsou změny přítomny v dolní 1/3 epitelu, u CIN 2 (dysplazie střední) v dolních 2/3 epitelu a u CIN 3 (těžká dysplazie) přesahují 2/3 epitelu. CIN 1 se řadí k low-grade lézím (LSIL), zbylé kategorie pak k high-grade lézím (HSIL). Riziko vývoje jednotlivých kategorií CIN v invazivní karcinom ukazuje tabulka číslo 6 (Tab. 6) [26].

Kategorie	Regrese (%)	Perzistence (%)	Progrese v CIN 3 (%)	Progrese v invazivní karcinom (%)
CIN 1	57	32	11	1
CIN 2	43	35	22	5
CIN 3	32	56		> 12

Tabulka číslo 6: Riziko vývoje kategorií CIN v invazivní karcinom

Prekurzorem invazivního adenokarcinomu je glandulární intraepiteliální neoplazie (CGIN) a adenokarcinom in situ (AIS). Buňky vykazují jaderné atypie, úbytek hlenu a zvýšený počet mitóz. Pro odlišení morfologických lézí s onkogenním potenciálem tenkého dlaždicového epitelu, jaký bývá fyziologicky u nezralé

dlaždicobuněčné metaplazie a při atrofii, a zejména pak u morfoloických změn, jež se jeví jako CIN2 (VAIN2, VIN2 atd.), je indikováno v tomto doporučení užití biomarkeru p16 INK4a , indikátoru léze asociované s infekcí HPV. Pro zpřesnění proliferačního potenciálu lézí je doporučováno imunohistochemické stanovení biomarkerem ki-67. Jeho exprese narůstá ze závažnosti dysplastických změn [6,]. Protilátky proti endoteliálním proteinům, jako např. Faktor VIII – antigen se váží z endotelu krevních i lymfatických cév a představují tak užitečný nástroj pro detekci lymfovaskulární invaze u cervikálního karcinomu. Pro selektivnější vyhodnocení krevních cév je doporučován CD 31. Pro detekci lymfovaskulární invaze je možné provést imunohistochemické vyšetření nově popsaných lymfendoteliálních proteinů (např. podoplanin) [4, 25].

Kolposkopie	Cytologie	Histopatologie
normální, nesuspektní	NILM	dlaždicový epitel, cylindrický epitel, metaplázie
LG léze	LSIL	CIN 1, kondylom
HG léze	HSIL	CIN 2, CIN 3
Adenoléze	AIS	CGIN, AIS
suspektní karcinom	suspektní karcinom	dlaždicobuněčný karcinom, adenokarcinom
různé a nedostatečné	zánětlivé a reaktivní změny	zánět, endometrióza, polyp

Tabulka číslo 7: Korelace kolposkopického, cytologického a histopatologického nálezu

V přehledu byl podán nástin prebiopických vyšetřovacích metod a na ně navazující diagnostiky, směřujících k detekci, verifikaci a pak eradikaci předstupňů s onkogenním potenciálem tak, jak je zamýšlí národní program prevence karcinomu děložního cervixu. Základem screeningu, vyhledávání bezpříznačných ohrožení, je pokrytí populace dospělých žen. Základní podmínkou pro další postup je kompetence odborných specialistů. Jde zejména o minimalizaci výkonů nadměrných a zbytečných (overtreatment) včetně jejich důsledků a také o správné provedení výkonů nezbytných pro ověření a léčbu cervikálních lézí.

V odbornostech, které se problematikou zabývají, došlo ke zřetelnému sblížení terminologií, jejich zjemnění a zjednodušení k prospěchu pacientek i dalšího

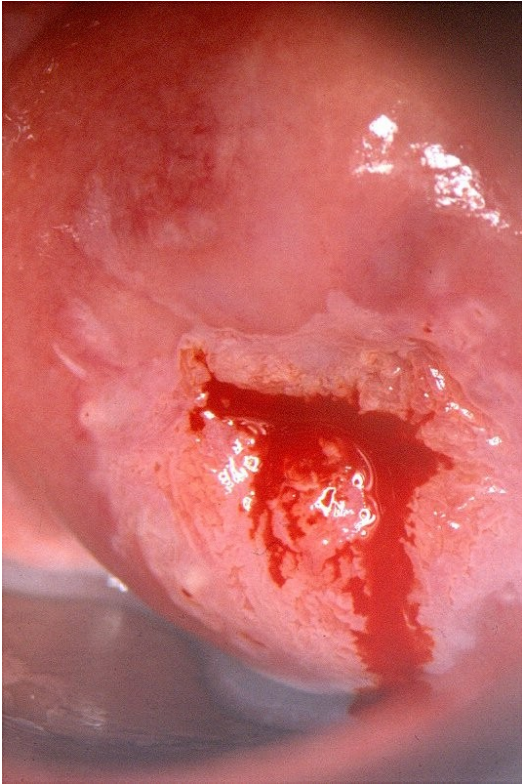
výzkumu, a to na základě lepšího poznání etiologie i patogeneze lézí. Užívání těchto pojmů ve vzájemné komunikaci laboratoří, klinicky působících specialistů i morfologů je pro udržení kvalit screeningového programu závazné.



Obrázek číslo 1: Transformační zóna 1, normální nález



Obrázek číslo 2: Transformační zóna 3



Obrázek číslo 3: Bílý epitel, CIN 1



Obrázek číslo 4: Bílý epitel, CIN 3



Obrázek číslo 5: Hrubé tečkování, hrubá mozaika, CIN 3



Obrázek číslo 6: Hrubá mozaika, Hrubé tečkování, CIN 3



Obrázek číslo 7: Atypické cévy, Invazivní karcinom



Obrázek číslo 8: Invazivní karcinom

Cíle práce

Cíl č. 1: Zhodnotit míru korelace prebioptických vyšetřovacích metod (onkologická cytologie, kolposkopie) u pacientek, které byly indikovány ke konizaci, s konečnou histologickou diagnózou (konus).

Cíl č. 2: Vysvětlit nejčastější příčiny diskrepance mezi výsledky prebioptických vyšetření a finální histologickou diagnózou.

Cíl č. 3: Navrhnout doporučení, jak zkvalitnit management o pacientky se suspektními cervikálními lézemi zachycenými při screeningu.

Soubor a metodika

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

Onkologická cytologie

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

Nátěry z děložního čípku byly po odběru fixované lihobenzinem po dobu minimálně 5 minut nebo komerčně dodávaným fixačním sprejem. Dále byly obarveny podle Papanicolaou (Polychrom Papanicolaou EA 50, Harrisův hematoxylin) podle standardizovaného laboratorního protokolu v barvicím automatu COT 20 Medite a montovány folií Cover slipper film Tissue Tec Sakura SCA.

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

Kolposkopie

Všechna vyšetření byla provedena v Centru ambulantní gynekologie a primární péče, vyšetření prováděli dva lékaři s licencí kolposkopické expertízy. Vyšetření a hodnocení byla prováděna v souladu s mezinárodními doporučeními (IFCPC, EFC) [5]. Kolposkopické nálezy byly rozděleny na kategorii závažnosti 0 (low

grade léze) a 1 (high grade léze, suspektní invaze). Z hodnocení byly vyňaty pacientky s transformační zónou 3 (TZ3). Junkční zóna je v takových případech zcela nebo částečně nepřehledná a kolposkopický nález se nedá spolehlivě hodnotit.

Histologické vyšetření

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

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

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

Výsledky

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

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

Kategorie závažnosti 0 byla v kolposkopických nálezech zastoupena ve 12,8 % (n=204), kategorie závažnosti 1 v 87,2 % (n=1391). V 17,1 % (n=330) se jednalo o transformační zónu TZ3, proto nebyl kolposkopický nález v těchto případech hodnocen.

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

Zastoupení jednotlivých výsledků onkologické cytologie, kolposkopie a definitivní histologie uvádí tabulka číslo 9 a graf č. 1.

Korelaci výsledků onkologické cytologie s výsledky definitivní histologie uvádí schéma č. 1. Senzitivita cytologie při predikci závažného histologického nálezu v konizátu byla 59 % (falešná negativita 41 %) a specificita 89 % (falešná pozitivita 11 %). Shody mezi cytologií a definitivní histologií bylo dosaženo u 1199 pacientek (62,3%). Míra shody stanovovaná pomocí Cohenova kappa byla 0,207 ($p < 0,0001$, 95%CI=0,176-0,238). Pozitivní předpovědní hodnota cytologie byla 98% a negativní předpovědní hodnota 22%.

Zastoupení jednotlivých výsledků onkologické cytologie versus histologie ve sledovaném souboru uvádí tabulka č. 10.

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

Zastoupení jednotlivých výsledků kolposkopie versus histologie ve sledovaném souboru uvádí tabulka č.11.

Korelaci výsledků onkologické cytologie s výsledky kolposkopie v celém souboru uvádí schéma č.3. Senzitivita cytologie při predikci závažného kolposkopického nálezu v celém souboru byla 62 % (falešná negativita 38 %) a specifická 79 % (falešná pozitivita 21 %). Shody mezi onkologickou cytologií a kolposkopií bylo dosaženo u 1022 pacientek (64,1%). Míra shody stanovovaná pomocí Cohenova kappa byla 0,202 ($p < 0,0001$, 95%CI=0,165-0,239).

Korelaci výsledků onkologické cytologie s výsledky kolposkopie v souboru pacientek s histologií bez CIN a CIN1 uvádí schéma č.4. U skupiny pacientek s histologickým nálezem kategorie 0 (bez CIN a CIN1) byla specifická cytologie při predikci závažného kolposkopického nálezu 91 % a negativní předpovědní hodnota 100%. Shody mezi onkologickou cytologií a kolposkopií bylo dosaženo u 92 pacientek (91,1%).

Korelaci výsledků onkologické cytologie s výsledky kolposkopie v souboru pacientek s histologií CIN 2, CIN3, AIS a invazivní karcinom uvádí schéma č.5. U skupiny pacientek s histologickým nálezem kategorie 1 (CIN 2, CIN 3, AIS, invazivní karcinom) byla senzitivita cytologie při predikci kolposkopického nálezu 62% (falešná negativita 38%) a specifická 67% (falešná pozitivita 33%). Shody mezi onkologickou cytologií a kolposkopií bylo dosaženo u 930 pacientek (62,2%). Míra shody stanovovaná pomocí Cohenova kappa byla 0,089 ($p < 0,0001$, 95%CI=0,056-0,122). Pozitivní předpovědní hodnota cytologie při predikci závažného kolposkopického nálezu byla 96% a negativní předpovědní hodnota 12%.

Podrobný rozbor nálezů u jednotlivých pacientek s invazivním karcinomem děložního hrdla uvádí tabulka č. 12.

Statistics

věk		
N		1925
Mean		34,8
Median		33,0
Std. Deviation		9,8
Minimum		15
Maximum		76
Percentiles	25	27
	50	33
	75	40

Tabulka číslo 8

Věkové rozložení pacientek ve sledovaném souboru (n = 1925)

Do souboru byly zařazeny jen pacientky referovány do centra onkologické prevence na základě abnormního cytologického nálezu, u kterých byla provedena konizace

		n %	
CYTOLOGIE		1925	
	0	899	46,7%
	normální	0	0,0%
	ASC-US	548	28,5%
	LSIL	217	11,3%
	AGC-NOS	134	7,0%
1	1026	53,3%	
	ASC-H	307	15,9%
	HSIL	686	35,6%
	AGC-FN	33	1,7%

		n %	
KOLPOSKOPIE		1595	
	0	204	12,8%
	normální	0	0,0%
	low grade	204	12,8%
1	1391	87,2%	
	high grade	1381	86,6%
	susp. invaze	10	0,6%

		n %	
HISTOLOGIE		1925	
	0	224	11,6%
	bez CIN	80	4,2%
	CIN 1	144	7,5%
1	1701	88,4%	
	CIN 2	611	31,7%
	CIN 3	1062	55,2%
	AIS	9	0,5%
	invaz. CA	19	1,0%

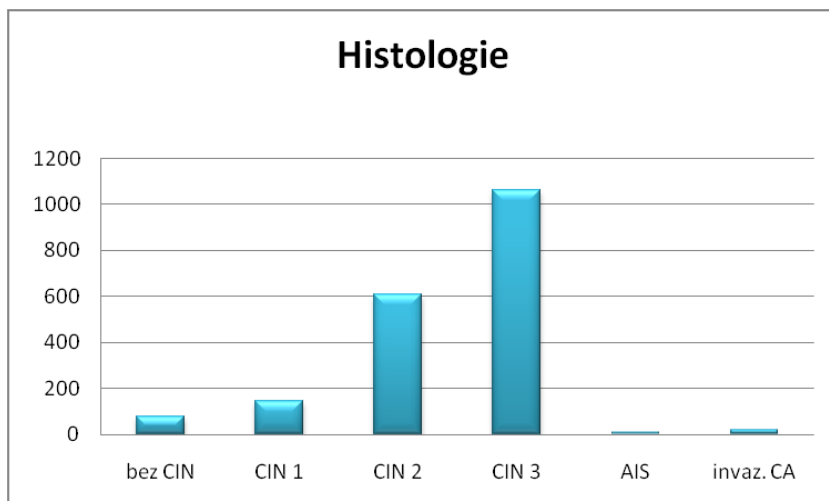
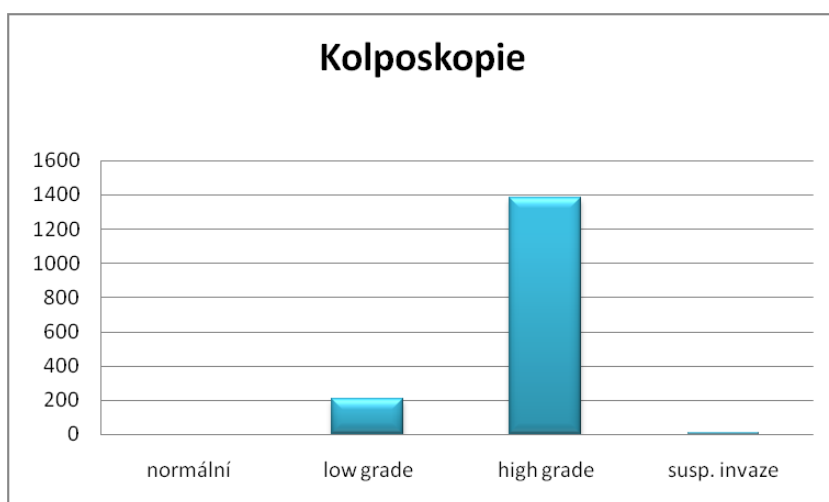
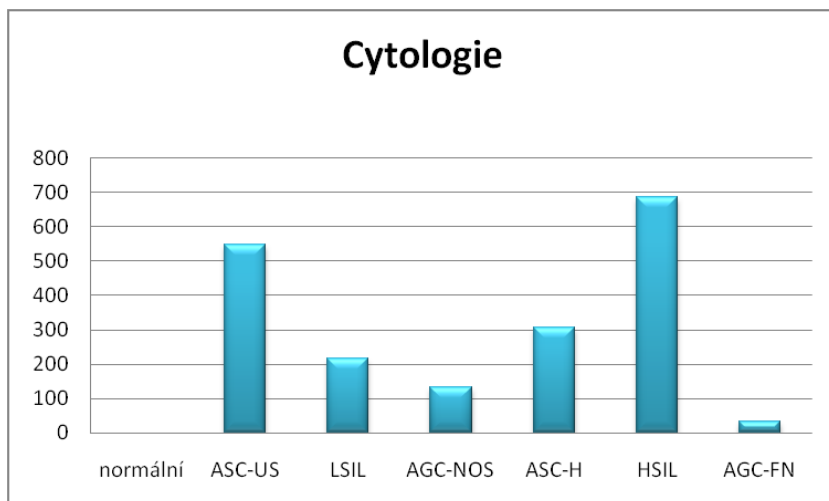
Tabulka číslo 9

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

Onkologická cytologie (n = 1925)

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

Definitivní histologie (n = 1925)



Graf číslo 1

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

Onkologická cytologie (n = 1925)

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

Definitivní histologie (n = 1925)

		KONUS		Celkem
		+	-	
CYTOLOGIE	+	1001	25	1026
	-	700	199	899
Celkem		1701	224	1925

chí-kvadrát test $p < 0,0001$

míra shody:

Cohenovo kappa **0,207** 95% CI: 0,176 0,238

(mírná shoda) $p < 0,0001$

Shodují se v 62,3 % případů.

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

			KONUS		Total
			1	0	
CYTOLOGIE	1	Count	1001	25	1026
		% of Total	52,0%	1,3%	53,3%
	0	Count	700	199	899
		% of Total	36,4%	10,3%	46,7%
Total		Count	1701	224	1925
		% of Total	88,4%	11,6%	100,0%

Schéma číslo 1

Korelace výsledků onkologické cytologie (CYTOLOGIE) s výsledky definitivní histologie (KONUS)

Onkologická cytologie: skupina označená znaménkem „mínus“ (normální, ASC-US, LSIL, AGC-NOS) vs. skupina označená znaménkem „plus“ (ASC-H, HSIL, AGC-FN)

Histologie: skupina označená znaménkem „mínus“ (bez CIN, CIN1) vs. skupina označená znaménkem „plus“ (CIN2, CIN3, AIS, invazivní karcinom).

CYTOLOGIE* KONUS Crosstabulation

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

Tabulka číslo 10

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

		KONUS		Celkem
		+	-	
KOLPOSKOPIE	+	1391	0	1391
	-	103	101	204
Celkem		1494	101	1595

chí-kvadrát test p < 0,0001

míra shody:

Cohenovo kappa **0,631** 95% CI: 0,566 0,696

(dobrá shoda) p < 0,0001

Shodují se v 93,5 % případů.

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

			KONUS		Total
			1	0	
KOLPOSKOPIE	1	Count	1391	0	1391
		% of Total	87,2%	,0%	87,2%
	0	Count	103	101	204
		% of Total	6,5%	6,3%	12,8%
Total		Count	1494	101	1595
		% of Total	93,7%	6,3%	100,0%

Schéma číslo 2

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

Kolposkopie: skupina označená znaménkem „mínus“ (normální, low grade) vs. skupina označená znaménkem „plus“ (high grade, susp. invaze)

Histologie: skupina označená znaménkem „mínus“ (bez CIN, CIN1) vs. skupina označená znaménkem „plus“ (CIN2, CIN3, AIS, invazivní karcinom).

KOLPOSKOPIE* KONUS Crosstabulation

			KONUS						Total
			bezCIN	CIN 1	CIN 2	CIN 3	AIS	invaz. CA	
KOLPOSKOPIE	low grade	Count	20	81	88	15	0	0	204
		% within KOLPOSKOPIE	9,8%	39,7%	43,1%	7,4%	,0%	,0%	100,0%
	high grade	Count	0	0	454	915	6	6	1381
		% within KOLPOSKOPIE	,0%	,0%	32,9%	66,3%	,4%	,4%	100,0%
	susp. invaze	Count	0	0	0	0	0	10	10
		% within KOLPOSKOPIE	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%	100,0%
Total	Count	20	81	542	930	6	16	1595	
	% within KOLPOSKOPIE	1,3%	5,1%	34,0%	58,3%	,4%	1,0%	100,0%	

Tabulka číslo 11

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

		KOLPOSKOPIE		Celkem
		+	-	
CYTOLOGIE	+	861	43	904
	-	530	161	691
Celkem		1391	204	1595

chí-kvadrát test p < 0,0001

míra shody:

Cohenovo kappa **0,202** 95% CI: 0,165 0,239

(mírná shoda) p < 0,0001

Shodují se v 64,1 % případů.

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

			KOLPOSKOPIE		Total
			1	0	
CYTOLOGIE	1	Count	861	43	904
		% of Total	54,0%	2,7%	56,7%
	0	Count	530	161	691
		% of Total	33,2%	10,1%	43,3%
Total		Count	1391	204	1595
		% of Total	87,2%	12,8%	100,0%

Schéma číslo 3

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

Onkologická cytologie: skupina označená znaménkem „mínus“ (normální, ASC-US, LSIL, AGC-NOS) vs. skupina označená znaménkem „plus“ (ASC-H, HSIL, AGC-FN)

Kolposkopie: skupina označená znaménkem „mínus“ (normální, low grade) vs. skupina označená znaménkem „plus“ (high grade, susp. invaze)

Pacientky s histologií = 0:

		KOLPOSKOPIE		Celkem
		+	-	
CYTOLOGIE	+	0	9	9
	-	0	92	92
Celkem		0	101	101

chí-kvadrát test nelze

míra shody:

Cohenovo kappa nelze

Shodují se v 91,1 % případů.

		%	95% CI	
Senzitivita	nelze			
Specificita	0,911	91,1	85,5	96,6
Falešná pozitivita	0,089	8,9	3,4	14,5
Falešná negativita	nelze			
Přesnost	0,911	91,1	85,5	96,6
Pozitivní prediktivní hodnota	0,000	0,0	0,0	2,8
Negativní prediktivní hodnota	1,000	100,0	96,8	100,0

			KOLPOS KOPIE	Total
			0	
CYTOLOGIE	1	Count	9	9
		% of Total	8,9%	8,9%
0		Count	92	92
		% of Total	91,1%	91,1%
Total		Count	101	101
		% of Total	100,0%	100,0%

Schéma číslo 4

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

Onkologická cytologie: skupina označená znaménkem „mínus“ (normální, ASC-US, LSIL, AGC-NOS) vs. skupina označená znaménkem „plus“ (ASC-H, HSIL, AGC-FN)

Kolposkopie: skupina označená znaménkem „mínus“ (normální, low grade) vs. skupina označená znaménkem „plus“ (high grade, susp. invaze)

Pro pacientky s histologií = 1:

		KOLPOSKOPIE		Celkem
		+	-	
CYTOLOGIE	+	861	34	895
	-	530	69	599
Celkem		1391	103	1494

chí-kvadrát test $p < 0,0001$

míra shody:

Cohenovo kappa **0,089** 95% CI: 0,056 0,122

(mírná shoda) $p < 0,0001$

Shodují se v 62,2 % případů.

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

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

Schéma číslo 5

Korelace výsledků onkologické cytologie (CYTOLOGIE) s kolposkopickými nálezy ve skupině patientek s histologií CIN 2, CIN3, AIS a invazivní karcinom (n = 1494), vyloučena skupina patientek s TZ3 (junkční zóna částečně nebo zcela nepřehledná)

Onkologická cytologie: skupina označená znaménkem „mínus“ (normální, ASC-US, LSIL, AGC-NOS) vs. skupina označená znaménkem „plus“ (ASC-H, HSIL, AGC-FN)

Kolposkopie: skupina označená znaménkem „mínus“ (normální, low grade) vs. skupina označená znaménkem „plus“ (high grade, susp. invaze)

Pacientka	CYTOLOGIE						KOLPOSKOPIE						KONUS							
	negativní	ASC - US	LSIL	AGC - NOS	ASC - H	HSIL	AGC - FN	normální nález	LOW GRADE léze	HIGH GRADE léze	susp. invaze	TZ - 1	TZ - 2	TZ - 3	bez CIN	CIN - 1	CIN - 2	CIN - 3	AIIS	invazivní CA
1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
5	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
6	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
7	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
8	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
9	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
10	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
11	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
12	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
13	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
14	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
15	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
16	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
17	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
18	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
19	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1

Tabulka číslo 12 Podrobný rozbor jednotlivých pacientek s invazivním karcinomem děložního hrdla (n=19)

Diskuze

Kolposkopie, onkologická cytologie a histologie jsou používány pro stanovení léčebného postupu u žen s podezřením na neoplázii děložního hrdla. Námi prezentované výsledky ukazují, že onkologická cytologie a kolposkopie mají i v centru s velkou koncentrací suspektních případů a i při cytologických a histopatologických vyšetřeních prováděných v certifikovaných laboratořích svá omezení.

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

Podobné výsledky udávají i další studie. Evropská doporučení pro zajištění kvality ve screeningu cervikálního karcinomu z roku 2008, udávají senzitivitu v organizovaném screeningu pro CIN 1cca 52 % [18]. Metaanalýza autorů Cuzick a kol. uvádí senzitivitu 53 % a specificitu 96 % [12]. Owens ve své práci srovnává jednotlivé cytologické nálezy a zastoupení odpovídajících histologických výsledků, přehled výsledků zobrazuje tabulka č. 13 (Tab. č. 134) [27]. Podobných výsledků dosáhl i Wentzen a Hoekstra, viz tabulky č. 14 a 15 (Tab. č. 14 a 15) [16, 41].

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

Tabulka číslo 13

Korelace výsledků onkologické cytologie a histologie (biopsie, konus, hysterektomie, endocervikální kyretáž) [27]

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

Tabulka číslo 14

Korelace výsledků onkologické cytologie a histologie [41]

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

Tabulka. číslo 15

Korelace výsledků onkologické cytologie a histologie (konus) [16]

V Massadově studii byla falešná negativita zjištěna dokonce v 61 % [21]. Ve všech uvedených studiích byla senzitivita nejvyšší u nejzávažnějších histologických nálezů. Pinto et al. uvádějí na souboru 1601 pacientek shodu mezi cytologií a histopatologií v 53,3% případů. Nízkou míru shody vysvětlují větším počtem hodnotících patologů a různým způsobem zpracování a odběru materiálu na onkologickou cytologii [29]. Naše i literární údaje tak podtrhují význam akreditací cytologických laboratoří, stálou kontrolu jejich kvality, stejně jako důležité místo expertního patologa v organizování systematického celoplošného screeningu karcinomu hrdla děložního. Vyšetření onkologické cytologie by i přes nízkou senzitivitu mělo nadále zůstat screeningovou metodou. V případě abnormního nálezu je však třeba pacientku referovat k expertní kolposkopii, která je schopna závažné histologické léze odhalit s mnohem vyšší senzitivitou i specificitou.

Senzitivita kolposkopie při predikci závažného histologického nálezu v konizátu byla v našem souboru 93 % (falešná negativita 7 %) a specificita dokonce

100 %. Závislost kolposkopie a histologických nálezů sledovala studie Massada a kol. [22]. Histologické nálezy však byly hodnoceny z biopsie nikoliv z konizátu a kolposkopický nálezn měl predikovat přesnou histologickou diagnózu. Přesné shody bylo dosaženo pouze ve 37 %. Pokud za shodu byla považována i chyba maximálně o jeden stupeň, pak byla senzitivita 75 %, a senzitivita kolposkopie při predikci jakékoliv histologické léze byla 89 %. Tato hodnota se již blíží našim výsledkům, jelikož kolposkopické i histologické nálezy byly rozčleněny do dvou stupňů (závažné, nezávažné), což považujeme z klinického hlediska za vyhovující. Podobné výsledky uvádějí ve své studii Stoler et al. [24]. Navíc, stejná skupina publikovala názor, že CIN 2 je obtížně definovatelná entita, tvořící směs změn označitelných jako CIN 1 nebo CIN 3, a má tak větší tendenci regredovat než CIN 3 [8]. Přesnost kolposkopie narůstá, pokud jsou CIN 2 a CIN3/AIS sloučeny do jedné kategorie, jakožto jedna entita nebo „high grade“ onemocnění. Je pravděpodobné, že malé CIN 3 léze zavzaté do větších CIN 2-3 lézí mohou částečně vysvětlovat zlepšení senzitivity, jestliže je high-grade léze seskupena jako CIN 2-3/AIS. Ponechání kategorie CIN 2 má praktický význam v tom, že umožňuje zachycení klinicky zřejmé, ale kolposkopicky ne zcela evidentní CIN 3 léze.

U závažných nálezů nebyl prokázán vliv zkušeností vyšetřujícího na zvyšování senzitivity kolposkopie [2]. V jedné publikované studii kolposkopista nebyl schopen pomocí Reidova kolposkopického indexu detekovat CIN 2-3 na očekávaných úrovních [13]. Je nutné zdůraznit, že normální kolposkopický nálezn se v našem souboru pacientek nevyskytoval, do kategorie 0 byly zařazeny kolposkopické nálezy, které predikovaly low-grade léze. V Massadově práci byla kolposkopie prováděna méně zkušenými lékaři (rezidenty), v našem souboru naopak vždy zkušeným certifikovaným odborníkem a v tomto spatřujeme příčinu vyšší senzitivity kolposkopie v naší studii. Shody mezi kolposkopií a cytologií bylo v celém souboru dosaženo v 64%, zatímco u low-grade lézí až v 91,1%. Vysoká falešná negativita cytologických vyšetření u high grade lézí, dosahující úrovně 36,4% vysvětluje nízkou míru shody (62%) mezi kolposkopií a cytologií v této skupině. Jsme přesvědčeni, že expertní kolposkopie je vhodnou metodou pro detekci všech prekanceróz děložního hrdla. Navíc tato prebioptická metoda umožní snížit počet zbytečných invazivních zákroků, což je významné zejména u žen s neukončenými reprodukčními plány. Problém zůstává u případů s částečně nebo zcela nepřehlednou transformační zónou typu TZ3. Zde jsme

často prakticky odkázáni jen na onkologickou cytologii, HPV testaci nebo využití biomolekulárních markerů. Senzitivita cytologie při predikci závažného kolposkopického nálezu byla 62 % (falešná negativita 38 %) a specificita 79 % (falešná pozitivita 21 %). U skupiny pacientek s histologickým nálezem kategorie 1 (CIN 2, CIN 3, AIS, invazivní karcinom) byla senzitivita cytologie při predikci závažného kolposkopického nálezu stejná 62 %, ale specificita byla nižší 67 %. Onkologická cytologie tudíž často nemusí korelovat s kolposkopickým nálezem a proto je vhodné každý výrazně abnormní nález (cytologický i kolposkopický) ověřit biopticky. K podobnému závěru dospěl i Szurkus (n = 104). Ten hodnotil korelaci onkologické cytologie a kolposkopie v závislosti na konečné histologické diagnóze. Celkem 59 % žen s high grade onkologickou cytologií a normální nebo jen low grade kolposkopií mělo histologicky střední nebo těžkou dysplazii [37].

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

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

Závěr

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

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

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

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

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

Cíl č. 1: Samotná onkologická cytologie neumožňuje přesně odhadnout závažnost cervikální léze. Velká část high grade lézí je detekována u pacientek s jen lehce abnormním výsledkem onkologické cytologie. Kolposkopie je výrazně senzitivnější než onkologická cytologie a umožňuje predikci závažnosti cervikální léze s vyšší jistotou. Její využití je ale limitováno přehledností junkční zóny.

Cíl č. 2: Možné příčiny nesrovnalostí onkologické cytologie jsou: nedostatečné množství buněčného materiálu ve stěru, pozdní fixace, přehlédnutí okrsku těžce dysplastických buněk při hodnocení nátěru, podhodnocení stupně atypie buněk hodnotící osobou, nadhodnocení jen lehce dysplastických buněk, záměnou metaplazie či reaktivních změn za buněčné atypie.

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

Cíl č. 3: Vyhodnocování cervikální cytologie v laboratořích s dostatečným počtem hodnocených vzorků, které se periodicky podrobují internímu a externímu auditu. Maximální snaha o to, aby co možná největší procento pacientek s abnormními výsledky onkologické cytologie mohl vidět expert v kolposkopii. V případě limitovaných možností kolposkopie využití dalších diagnostických metod - zejména HPV testace

Literatura

1. Baum ME, Rader JS, Gibb RK, McAlister RP, Powell MA, Mutch DG, Gao F, Wright JD: Colposcopic accuracy of obstetrics and gynecology residents. *Gynecologic oncology* (2006) 103(3):966-970.
2. Bekkers RL, van de Nieuwenhof HP, Neesham DE, Hendriks JH, Tan J, Quinn MA: Does experience in colposcopy improve identification of high grade abnormalities? *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* (2008) 141(1):75-78.
3. Berkhof, J., Bogaards, J.A.: Vaccination against human papillomavirus types 16 and 18: the impact on cervical cancer. *Future Oncol* 2010;6(12):1817-21.
4. Birner, P., Obermair, A., Schindl, M., et al.: Selective immunohistochemical staining of blood and lymphatic vessels reveals independent prognostic influence of blood and lymphatic vessel invasion in early-stage cervical cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7(1):93-7.
5. Bornstein J, Bentley J, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M, Strander B et al: 2011 colposcopic terminology of the international federation for cervical pathology and colposcopy. *Obstetrics and gynecology* (2012) 120(1):166-172.
6. Bulten, J., van der Laak, J.A., Gemmink, J.H., et al.: MIB1, a promising marker for the classification of cervical intraepithelial neoplasia. *J Pathol* 1996;178(3):268-73.
7. Cantor SB, Cardenas-Turanzas M, Cox DD, Atkinson EN, Nogueras-Gonzalez GM, Beck JR, Follen M, Benedet JL: Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting. *Obstetrics and gynecology* (2008) 111(1):7-14.
8. Castle PE, Stoler MH, Solomon D, Schiffman M: The relationship of community biopsy-diagnosed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathology-reviewed diagnoses: An alts report. *American journal of clinical pathology* (2007) 127(5):805-815.
9. Celik, C., Gezginc, K., Toy, H., et al.: A comparison of liquid-based cytology with conventional cytology. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;100(2):163-6.
10. Costa, M.J., Grimes, C., Tackett, E., et al.: Cervicovaginal cytology in an indigent population. Comparison of results for 1964, 1981 and 1989. *Acta Cytol* 1991;35(1):51-6.
11. Costa, S., Nuzzo, M.D., Rubino, A., et al.: Independent determinants of inaccuracy of colposcopically directed punch biopsy of the cervix. *Gynecol Oncol* 2003;90(1):57-63.
12. Cuzick, J., Clavel, C., Petry, K.U., et al.: Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119(5):1095-1101.

13. Ferris DG, Litaker MS, Group A: Prediction of cervical histologic results using an abbreviated reid colposcopic index during alts. *American journal of obstetrics and gynecology* (2006) 194(3):704-710.
14. Gage JC, Hanson VW, Abbey K, Dippery S, Gardner S, Kubota J, Schiffman M, Solomon D, Jeronimo J, Group ALTS: Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstetrics and gynecology* (2006) 108(2):264-272.
15. Herbeck, G., Ondruš, J., Dvořák, V., Mortakis, A.: *Atlas kolposkopie*. Praha2011.
16. Hoekstra AV, Kosinski A, Huh WK: Hormonal contraception and false-positive cervical cytology: Is there an association? *Journal of lower genital tract disease* (2006) 10(2):102-106.
17. Jeronimo J, Massad LS, Castle PE, Wacholder S, Schiffman M, National Institutes of Health -American Society for C, Cervical Pathology Research G: Interobserver agreement in the evaluation of digitized cervical images. *Obstetrics and gynecology* (2007) 110(4):833-840.
18. Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D, Anttila A, Nieminen P, Prendiville W: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: Recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology* (2008) 19(6):342-354.
19. Kitchener HC, Castle PE, Cox JT: Chapter 7: Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine* (2006) 24 Suppl 3(S3/63-70).
20. Massad LS, Jeronimo J, Schiffman M, National Institutes of Health/American Society for C, Cervical Pathology Research G: Interobserver agreement in the assessment of components of colposcopic grading. *Obstetrics and gynecology* (2008) 111(6):1279-1284.
21. Massad LS, Collins YC, Meyer PM: Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the bethesda system. *Gynecologic oncology* (2001) 82(3):516-522.
22. Massad LS, Collins YC: Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology. *Gynecologic oncology* (2003) 89(3):424-428.
23. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R: Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: A meta-analysis. *Obstetrics and gynecology* (1998) 91(4):626-631.
24. Monsonego, J., Hudgens, M.G., Zerat, L., et al.: Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study. *Int J Cancer* 2011;129(3):691-701.
25. Obermair, A., Wanner, C., Bilgi, S., et al.: The influence of vascular space involvement on the prognosis of patients with stage IB cervical carcinoma: correlation of results from hematoxylin and eosin staining with results from immunostaining for factor VIII-related antigen. *Cancer* 1998;82(4):689-96.
26. Ostor, A.G.: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12(2):186-92.

27. Owens CL, Moats DR, Burroughs FH, Gustafson KS: "Low-grade squamous intraepithelial lesion, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion" is a distinct cytologic category: Histologic outcomes and hpv prevalence. *American journal of clinical pathology* (2007) 128(3):398-403.
28. Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL, Huang MN, Wu LY, Zhang X, Qiao YL: Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia ii or worse. *American journal of obstetrics and gynecology* (2004) 191(2):430-434.
29. Pinto AP, Guedes GB, Tuon FF, Maia HF, Collaco LM: Cervical cancer screening program of parana: Cytohistological correlation results after five years. *Diagnostic cytopathology* (2005) 33(4):279-283.
30. Rob, L.: Onkologická prevence v gynekologii. *Moderní gynekologie a porodnictví* 2003:612-694.
31. Rokyta, Z.: Diagnostic reliability of prebiopic methods in the prediction of a histological basis of cervical lesions and its correlation with accuracy of colposcopically directed biopsy in patients with cervical neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21(5):484-6.
32. Sigurdsson K, Sigvaldason H: Effectiveness of cervical cancer screening in iceland, 1964-2002: A study on trends in incidence and mortality and the effect of risk factors. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* (2006) 85(3):343-349.
33. Solomon D, Stoler M, Jeronimo J, Khan M, Castle P, Schiffman M: Diagnostic utility of endocervical curettage in women undergoing colposcopy for equivocal or low-grade cytologic abnormalities. *Obstetrics and gynecology* (2007) 110(2 Pt 1):288-295.
34. Solomon, D., Davey, D., Kurman, R., et al.: The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287(16):2114-9.
35. Stafl, A., Mattingly, R.F.: Angiogenesis of cervical neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121(6):845-52.
36. Stoler MH, Vichnin MD, Ferenczy A, Ferris DG, Perez G, Paavonen J, Joura EA, Djursing H, Sigurdsson K, Jefferson L, Alvarez F et al: The accuracy of colposcopic biopsy: Analyses from the placebo arm of the gardasil clinical trials. *International journal of cancer Journal international du cancer* (2011) 128(6):1354-1362.
37. Szurkus DC, Harrison TA: Loop excision for high-grade squamous intraepithelial lesion on cytology: Correlation with colposcopic and histologic findings. *American journal of obstetrics and gynecology* (2003) 188(5):1180-1182.
38. Turyna, R., Sláma, J.: *Kolposkopie děložního hrdla*. Praha: Galén; 2010.
39. Walker, P., Dexeus, S., De Palo, G., et al.: International terminology of colposcopy: an updated report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2003;101(1):175-7.

40. Waxman, A.G.: Low-grade squamous intraepithelial lesion. Apgar BS, Brotzman GL, Spitzer M, eds. Colposcopy:principles and practice: An integrated textbook and atlas. Philadelphia: Saunders; 2002:255-235.
41. Wentzensen N, Bergeron C, Cas F, Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M: Triage of women with ascus and lsil cytology: Use of qualitative assessment of p16ink4a positive cells to identify patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Cancer (2007) 111(1):58-66.
42. Wentzensen N, Zuna RE, Sherman ME, Gold MA, Schiffman M, Dunn ST, Jeronimo J, Zhang R, Walker J, Wang SS: Accuracy of cervical specimens obtained for biomarker studies in women with cin3. Gynecologic oncology (2009) 115(3):493-496.
43. WHO: Human papillomavirus infection and cervical cancer. In: www.who.int/vaccine_research/diseases/hpv/en/; 2004.
44. WHO: Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon 2005.
45. www.svod.cz.

Vědecko-výzkumná činnost autora

Původní vědecké publikace in extenso v daném oboru uveřejněné v časopisech s IF (IF celkem: 11,285)

1. A phase II dose-ranging study of mirabegron in patients with overactive bladder. Chapple CR, Dvorak V, Radziszewski P, Van Kerrebroeck P, Wyndaele JJ, Bosman B, Boerrigter P, Drogendijk T, Ridder A, Van Der Putten-Slob I, Yamaguchi O; On behalf of the Dragon Investigator Group., *Int Urogynecol J*. 2013 Mar 8. (2012 IF 2,169)
2. Ulrich LS., Naessen T., Elia D., Goldstein JA., Eugster-Hausmann M., et al. Dvorak, V., Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10 microg in postmenopausal women with vaginal atrophy. VAG-1748 trial investigators. *Climacteric*. 2010 Jun;13(3), p. 228-37. (IF 1,938)
3. One-year endometrial safety evaluation of a continuous combined transdermal matrix patch delivering low-dose estradiol-norethisterone acetate in postmenopausal women. Samsioe G, Dvorak V, Genazzani AR, Hamann B, Heikkinen J, Mueck AO, Suzin J, Kawakami FT, Ferreira A, Sun D, Arguinzoniz M., *Maturitas*. 2007 Jun 20;57(2):171-81. (IF 2,023)
4. Morphological variations of scar-related and spontaneous endometriosis of the skin and superficial soft tissue: a study of 71 cases with emphasis on atypical features and types of müllerian differentiations. Kazakov DV, Ondic O, Zamecnik M, Shelekhova KV, Mukensnabl P, Hes O, Dvorak V, Michal M., *J Am Acad Dermatol*. 2007 Jul;57(1):134-46. (IF 2,904)
5. Mixed germ cell sex cord-stromal tumors of the testis and ovary. Morphological, immunohistochemical, and molecular genetic study of seven cases. Michal M, Vanecek T, Sima R, Mukensnabl P, Hes O, Kazakov DV, Matoska J, Zuntova A, Dvorak V, Talerman A., *Virchows Arch*. 2006 May;448(5):612-22. (IF 2,251)

Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech

- 1.** Prebioptické a bioptické metody při screeningu a diagnostice karcinomu děložního hrdla, Dvořák, V., Pilka, R., Lubušský, M., Langová, K., Česká gynekologie, schváleno k tisku
- 2.** Systémová enzymoterapie v léčbě recidivující vulvovaginální kandidózy (Systemic enzyme therapy in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis), Unzeitig V, Dvořák V., Hlaváčková O, Malík T., Nový J., Stará A., Skřivánek A., Štěpán J., Ceska Gynekol. 2013 ;77(2):187-194
- 3.** Epidemiologie genitálních bradavic mezi ženami v České republice. Fait T, Dvořák V, Skřivánek A, Rokyta Z, Pilka R., Ceska Gynekol. 2012 Aug;77(4):360-3. Czech.

Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech

1. Prebioptická a bioptické metody při screeningu a diagnostice karcinomu děložního hrdla, Dvořák V., Pilka, R., Čes. Gynek. 2014, 79, č. 2 s. 88-97
2. Standard a nadstandard v gynekologii a porodnictví. Roztocil A, Dvořák V., Ceska Gynekol. 2011 Dec;76(6):415-7.
3. Genitální bradavice a HPV vakcinace. Pilka R, Dvořák V, Fait T., Ceska Gynekol. 2011 Dec;76(6):468-70.
4. Centralizace gynekologicko-porodnické péče. Roztocil A, Dvořák V., Ceska Gynekol. 2012 Feb;77(1):3-4. Czech.
5. Screening karcinomu děložního hrdla – současný stav. Dvořák V, Ondrus J., Ceska Gynekol. 2010 Feb;75(1):65-8. Review.
6. České programy screeningu zhoubných nádorů v roce 2010. Májek O, Danes J, Zavoral M, Dvořák V, Suchánek S, Seifert B, Kozený P, Pánová S, Dusek L., Klin Onkol. 2010;23(5):343-53.
7. Screening karcinomu děložního hrdla – teoretické předpoklady. Ondrus J, Dvořák V., Ceska Gynekol. 2010 Feb;75(1):62-4. Review.
8. Doporučený postup k vyšetřování obětí sexuální agrese při poskytování péče obětem znásilnění a sexuálního zneužívání Recommendations for examination of victims of sexual aggression in providing care of victims of violence and sexual abuse. Kovár P, Cepický P, Dvořák V., Ceska Gynekol. 2009 Aug;74(4):309-11.
9. Doporučený postup vaginální estrogenní terapie, Líbalová Z, Burdová M, Cepický P, Dvořák V, Fait T, Feyereisl J, Havránková A, Hlavácková O, Horcicka L, Chmel R, Jeníček J, Kostál M, Pastor Z, Sláma J., Ceska Gynekol. 2008 Jan;73(1):62-3.
10. Doporučení k intrauterinnímu systému s levonorgestrem (LNG-IUS). Cepický P, Cibula D, Dvořák V, Fait T, Hlavácková O, Líbalová Z, Kostál M, Nový J, Rokyta Z, Unzeitig V, Uzel R., Ceska Gynekol. 2007 Apr;72(2):149-50.
11. Doporučení k diagnóze a léčbě premenstruačního syndromu (PMS). Cepický P, Cibula D, Dvořák K, Dvořák V, Fait T, Fanta M, Líbalová Z, Nový J, Pecená M, Raboch J, Pastor Z, Rotta L, Roztocil A, Zivný J., Ceska Gynekol. 2006 Sep;71(5):423-4.
12. Doporučení k předpisu gestagenní antikoncepce. Cepický P, Cibula D, Dvořák K, Dvořák V, Fait T, Fanta M, Koryntová D, Kost'ál M, Líbalová Z, Rokyta Z, Uzel R., Ceska Gynekol. 2006 Sep;71(5):421-3.
13. Doporučení pro léčbu závislosti na tabáku. Králíková E, Býma S, Cífková R, Ceska R, Dvořák V, Hamanová J, Horký K, Hradec J, Keller O, Konstacký S, Kos S, Kostrica R, Kunesová M, Kvapil M, Langrová K, Mayer O, Petrů V, Popov P, Raboch J, Rosolová H, Roztocil K, Sucharda P, Vorlíček J, Widimský J. Cas Lek Cesk. 2005;144(5):327-33

- 14.** Doporučení k diagnóze a léčbě pánevního zánětu. Cepický P, Dvůrák K, Dvůrák V, Feyereisl J, Halaska M, Hlavácková O, Holub Z, Líbalová Z, Masata J, Rob L, Rokyta Z., Ceska Gynekol. 2004 Nov;69(6):517-8..
- 15.** Doporučení k diagnóze a léčbě vulvovaginitidy. Cepický P, Bouda J, Cernoch J, Dvůrák K, Dvůrák V, Hlavácková O, Holub Z, Horejsí J, Janků P, Misinger I, Kuzel D, Rob L, Stará A, Unzeitig V., Ceska Gynekol. 2002 Mar;67(2):97-100.
- 16.** Doporučení k diagnóze a léčbě poruch menstruačního cyklu. Cepický P, Dvůrák K, Dvůrák V, Fait T, Feyereisl J, Hlavácková O, Horský J, Horejsí J, Kost'ál M, Mardesic T, Podrouzek P, Rztocil A, Ventruba P, Zivný J., Ceska Gynekol. 2002 May;67(3):168-71.
- 17.** Doporučení k péči o prsa Cepický P, Danes J, Dvůrák V, Holub Z, Kolarík D, Kudela M, Nový J, Pavlista D, Strnad P, Svoboda B, Safár P, Vachousek J., Ceska Gynekol. 2002 Jul;67(4):220-1..
- 18.** Doporučení k diagnóze a léčbě močové inkontinence u žen. Martan A, Cepický P, Dvůrák V, Feyereisl J, Halaska M, Holub Z, Huvar I, Krahulec P, Lippert P, Masata J, Stará A, Svoboda B, Zmrhal J., Ceska Gynekol. 2002 Sep;67(5):305-6..
- 19.** Doporučení k předpisu intrauterinní antikoncepce Cepický P, Dvůrák K, Dvůrák V, Fait T, Holub Z, Horejsí J, Líbalová Z, Lippert P, Rokyta Z, Skrivánek A, Srácek J, Unzeitig V, Uzel R, Zivný J., Ceska Gynekol. 2001 May;66(3):190-2..
- 20.** Doporučení pro diagnózu a léčbu premenstruačního syndromu. Cepický P, Dvůrák K, Dvůrák V, Fanta M, Horejsí J, Líbalová Z, Nový J, Pecená M, Raboch J Jr, Rotta L, Rztocil A, Zivný J., Ceska Gynekol. 2001 May;66(3):189-90.
- 21.** Doporučení k předpisu postkoitální kontracepce. Cepický P, Cibula D, Dvůrák K, Dvůrák V, Holub Z, Horejsí J, Kopecký P, Rokyta Z, Unzeitig V, Uzel R, Zivný J., Ceska Gynekol. 2001 Sep;66(5):381-2.
- 22.** Doporučení k předpisu kombinované hormonální antikoncepce. Cepický P, Cibula D, Dvůrák K, Dvůrák V, Horejsí J, Kostál M, Malík V, Paseka J, Rokyta Z, Unzeitig V, Uzel R, Zeman S, Zivný J., Ceska Gynekol. 2000 Jul;65(4):279-82.

Kapitoly v monografiích

- 1.** Herbeck, G., Ondruš, J., Dvořák, V., Mortakis, A.: Atlas kolposkopie. Praha2011, 514 stran.

Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech

1. Dvořák V., „Praktické rady ke zlepšení spolupráce registrujícího gynekologa a pracoviště kolposkopecké expertízy, 6 th Congress of the European Federation for colposcopy and cervical pathology, Praha, 5.9.2014
2. Dvořák V., „HPV College – presentation of the project“, 6 th Congress of the European Federation for colposcopy and cervical pathology, Praha, 5. 9. 2014
3. Dvořák V., „Odpovědi na otázky účastníků doškolovacího semináře, týkající se screeningu karcinomu děložního hrdla a managementu cervikálních lézí“, odborný seminář, Plzeň, 25. 1. 2014
4. Dvořák V., „Změny úhrad v roce 2014“, odborný seminář, Ústí nad Labem, 22. 4. 2014
5. Dvořák V., „Perspektiva úhrad zdravotní péče v gynekologických ambulancích, 24. 10. 2013, Praha, Podzimní roadshow 2013
6. Dvořák V., „Prekancerózy děložního hrdla, kolposkopie, diagnostika a léčba, předatestační kurz Olomouc, 18. 10. 2013
7. Dvořák V., „Stav cervikálního screeningu v ČR a význam adresného zvaní, odborný seminář Praha, 5. 12. 2013
8. Dvořák V., „Condylomata accuminata – aktuální informace“, XXXIII. Kaňkův pražský onkologický den, Praha, 7. 12. 2013
9. Dvořák V., Vakcinace proti HPV. Víme proti čemu očkujeme?, Brno, Roadshow MSD, 31.1.2013
10. Dvořák V., Ekonomická, právní a finanční situace v gyn.ambulancích v roce 2013, Zlín, Odborný seminář ČLK Zlín a Gedeon Richter marketing ČR, 8.2. 2013
11. Dvořák V., Kazuistika- třicetiletá pacientka s těžkou prekancerózou děložního hrdla, Praha, předkongresové sympozium Kongresu primární péče, 28.2.2013
12. Dvořák V., Modern directions in diagnostics and treatment of cervix diseases - Chair person: V. Dvorak, Outpatient treatment of high grade cervical lesions under local anasthesia, Moscow, All Russian Congress, Ambulatory-Polyclinic Care as the Epicenter of Woman's Health, 12.-15.3.2013
13. Dvořák V., Condylomata accuminata- banalita nebo závažný problém?, Olomouc, 49. doškolovací seminář SSG ČR ve spolupráci s firmou Bayer , 12.-14.4.2013
14. Dvořák V., Onemocnění asociovaná s HPV, Brno, XXXVII. Brněnské onkologické dny, 19.4.2013
15. Dvořák V., Kazuistiky ne vždy se myslí na vše, SPLDD, Příklady vzniku onemocnění způsobených HPV, kterým se dalo předejít prevencí, Brno, 13.5.2013
16. Dvořák V., Nová kolposkopická nomenklatura, Ústí nad Labem, Regionální

odborný lékařský seminář, 7.9.2012

17. Dvořák V., Vakcinace proti HPV. Víme proti čemu očkujeme?, Ústí nad Labem, Regionální odborný lékařský seminář, 7.9.2012
18. Dvořák V., Jsou nějaké novinky v očkování proti HPV?, Milovy, 47. Doškolovací seminář SSG ČR, 15.9.2012
19. Dvořák V., Vaccination against HPV. Do we know what are we vaccinating against?, Moskva, XIII. Russian national forum Mother and child, 27.9.2012
20. Dvořák V., High grade SIL- diagnosis and treatment, Moskva, XIII. Russian national forum Mother and child, 27.9.2012
21. Dvořák V., Onemocnění asociovaná s HPV, Liberec, X. Český pediatrický kongres, 4.10.2012
22. Dvořák V., Low grade SIL, High grade SIL- diagnosis and treatment, Management of glandular lesions, Ošetření cervikálních lézí lege artis, Brno, Předatestační kurz Gynekologie a porodnictví 2012 – LF MU Brno, 5.10.2012
23. Dvořák V., Mýty a omyly v HPV očkování, Hradec Králové, Roadshow MSD, 16.10.2012
24. Dvořák V., LLETZ, Paříž, 1er Congrès - Chirurgie ambulatoire en gynécologie, 19.10.2012
25. Dvořák V., Quality control in France and Europe: France versus Europe, Paříž, 1er Congrès - Chirurgie ambulatoire en gynécologie, 19.10.2012
26. Dvořák V., 24.10.2012 Praha, Roadshow MSD, Mýty a omyly v HPV očkování
27. Dvořák V., Mýty a omyly v HPV očkování, Hradec Králové, Roadshow MSD, 25.10.2012
28. Dvořák V., Jak postupovat při abnormních cytologických nálezech a při patologiích endometria, Zlín, Odborný seminář České lékařské komory Zlín a Gedeon Richter marketing ČR, 2.11.2012
29. Dvořák V., Mýty a omyly v HPV očkování, Brno, Roadshow MSD, 14.11.2012
30. Dvořák V., Informační zázemí screeningu karcinomu děložního hrdla v ČR- stav v roce 2012, Praha, 6. konference Sekce kolposkopie a cervikální patologie ČGPS ČLS JEP ve spolupráci se Sekcí ambulantní gynekologie ČGPS ČLS JEP a Sdružením soukromých gynekologů ČR, 7.-9-12.2012
31. Dvořák V., Zkušenosti se systémem DySIS, Praha, 6. konference Sekce kolposkopie a cervikální patologie ČGPS ČLS JEP ve spolupráci se Sekcí ambulantní gynekologie ČGPS ČLS JEP a Sdružením soukromých gynekologů ČR, 7.-9-12.2012
32. Dvořák V., Nová kolposkopická nomenklatura, Zlín, 27.4.2012
33. Dvořák V., Standard a nadstandard v ambulantní péči, Brno Celostátní konference ČGPS ČLS JEP a SSG ČR, 18.-20.5.2012
34. Dvořák V., Problematika HPVinfekce u žen, Praha, XXX. kongres ČLS JEP,

Pohlavně přenosné nemoci: historie, současnost a perspektivy, 13.6.2012

35. Dvořák V., Ošetření cervikálních lézí lege artis, Banská Bystrica, VIII.celoštátné bienále Sekcie pre cervikálnu patológiu a kolposkopiu na tému prevencia, diagnostika a liečba premalígných a malígných ochorení dolnej časti genitálneho traktu, 23.6.2012
36. Dvořák V., Hexaminolevulinate (HAL) photodynamic therapy (PDT) – safety study for a treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN), Praha, EUROGIN 2012, 11.7.2012
37. Dvořák V., High grade SIL, Low grade SIL, Disparity between cytology, colposcopy and histology, Dubrovnik, 8/2012
38. Dvořák V., Disparity between cytology, colposcopy and histology, Low- grade SIL, Moskva, MSD Russia Lecture Series, 23.3.2011
39. Dvořák V., Vakcinace proti HPV. Víme proti čemu očkujeme, Olomouc , Jarní roadshow, ?, 13.4.2011
40. Dvořák V., Celostátní konference SSG ČR a ČGPS ČLS JEP, See and treat – PRO, Hradec Králové, 3.-5.6.2011
41. Dvořák V., Celostátní konference SSG ČR a ČGPS ČLS JEP, Workshop 4 – Cervikální patologie kazuistiky, spoluautor: MUDr. Jiří Ondruš, M.I.A.C. , doc.MUDr.Radovan Pilka, CSc., Hradec Králové, 3.-5.6.2011
42. Dvořák V., Celostátní konference SSG ČR a ČGPS ČLS JEP, Vakcinace proti HPV. Víme proti čemu očkujeme?, Hradec Králové, 3.-5.6.2011
43. Dvořák V., 14th World Congress of cervical Pathology and Colposcopy – IFCPC, VAIN – ablative versus excisional treatment, Rio de Janeiro, 4.-7.7.2011
44. Dvořák V., 14th World Congress of cervical Pathology and Colposcopy – IFCPC, Persistent LSIL, Rio de Janeiro, 4.-7.7.2011
45. Dvořák V., Úloha gynekologie dětí a dospívajících v ochraně budoucího mateřství, Vakcinace proti HPV. Víme proti čemu očkujeme?, Brno, XXIV. kongres ČLS JEP, 20.10.2011
46. Dvořák V., Vakcinace proti HPV. Víme proti čemu očkujeme?, Jihlava, Speakers forum , 12.11.2011
47. Dvořák V., Informační zázemí screeningu karcinomu děložního hrdla v ČR- stav v roce 2011, Praha, 6. konference Sekce kolposkopie a cervikální patologie ČGPS ČLS JEP ve spolupráci se Sekcí ambulantní gynekologie ČGPS ČLS JEP a Sdružením soukromých gynekologů ČR, 9.-11.12.2011
48. Dvořák V., Aktuality k očkování proti HPV asociovaným onemocněním, Praha, 6. konference Sekce kolposkopie a cervikální patologie ČGPS ČLS JEP ve spolupráci se Sekcí ambulantní gynekologie ČGPS ČLS JEP a Sdružením soukromých gynekologů ČR, 9.-11.12.2011
49. Dvořák V., Nová kolposkopická nomenklatura, Praha, 6. konference Sekce kolposkopie a cervikální patologie ČGPS ČLS JEP ve spolupráci se Sekcí ambulantní gynekologie ČGPS ČLS JEP a Sdružením soukromých gynekologů ČR,

9.-11.12.2011

50. Dvořák V., „Karcinom děložního hrdla a další onemocnění způsobená lidskými papilomaviry“ Praha, Kurz SPL ČR, 30. 1. 2010
51. Dvořák V., „Karcinom děložního hrdla a další onemocnění způsobená lidskými papilomaviry“ , Brno , Kurz SPL ČR, 13. 2. 2010
52. Dvořák V., „High Grade Sil – Diagnosis and Treatment“, Bojnice, XI. kongres Sekcie gynekologickej endoskopie SGPS, 23. – 24. 4. 2010
53. Dvořák V., „Ošetření cervikálních lézí lege artis“, Bratislava Konferencia s medzinárodnou účasťou pri príležitosti 100. výročia narodenia Prof. MUDr. Ernesta Dlhoša, DrSc., 14. 5. 2010
54. Dvořák V., „Stav organizovaného screeningu karcinomu děložního hrdla v ČR – analýza dat národního programu“, Karlovy Vary , Celostátní konference SSG ČR a ČGPS ČLS JEP, 4. 6. 2010
55. Dvořák V., „Pohled gynekologa na očkování proti HPV“, Praha, Tisková konference, 15. 9. 2010
56. Dvořák V., „Screening karcinomu hrdla děložního, první výsledky a perspektivy mezioborové spolupráce gynekologa a praktického lékaře“, Olomouc , Mezioborový doškolovací seminář , 16. 9. 2010
57. Dvořák V., „Organizovaný screening karcinomu děložního hrdla v ČR – data a první zkušenosti“, Martin , XVII. Kongres Slovenskej gynekologicko – porodníckej spoločnosti SLS“, 30. 9. 2010,
58. Dvořák V., „Low-risk HPV types associated lesions: A trivial or serious problem?“, Polsko, Krakov , 12th Congress of the International College of Out-patient Gynecology and 9th Congress of the Polish Society of Colposcopy and Cervical Pathophysiology, 16.10. 2010
59. Dvořák V.: Doporučené postupy péče o pacientku s abnormálním výsledkem cervikovaginální cytologie – USA versus ČR, Brno, 15.1.2009
60. Dvořák V.: Update on the Quadrivalent HPV Vaccines - making the right choice, Bulharsko, 5. – 7. 3. 2009
61. Dvořák V.: Léze asociované s low risk typy HPV: banalita nebo závažný problém?, Bratislava, 21. – 23.5. 2009
62. Dvořák V.: Rakovina děložního hrdla a onemocnění způsobená HPV, Praha 24.7. 2009
63. Dvořák V.: Contraceptive Health Research Of Informed Choice Experience, Praha, 26.8. 2009
64. Dvořák V.: Low-risk HPV types associated lesions: A trivial or serious problem?, Polsko – Krakov, 16.10. 2009
65. Dvořák V.: Karcinom děložního hrdla a možnosti jeho eradikace, Brno, 21.10 2009
66. Dvořák V.: Vakcíny proti HPV víme, proti čemu očkujeme?, Brno, 22.10. 2009

67. Dvořák V.: Mirena a krvácení: cervikální dysplazie a karcinom, cervicitis a endometritis, Praha, 31.10. 2009
68. Dvořák V., Dušek L.: Vývoj a stav informačního zázemí screeningu karcinomu děložního hrdla v ČR, Praha, 12.12. 2009
69. Dvořák V., Andres P., Klimeš D., Brabec P., Májek O., Dušek L.: Smluvní a technologické zázemí sběru dat pro národní program screeningu karcinomu děložního hrdla ČR, Praha, 12.12. 2009
70. Dvořák V., „Doporučené postupy péče o pacientku s abnormálním výsledkem cervikovaginální cytologie – USA versus ČR“, Brno, 15.1.2009
71. Dvořák V., „Update on the Quadrivalent HPV Vaccines - making the right choice“, Bulharsko , 5. – 7. 3. 2009
72. Dvořák V., „Léze asociované s low risk typy HPV: banalita nebo závažný problém?“, Bratislava, XVI. kongres SGPS SLS, 22.5. 2009
73. Dvořák V., „Rakovina děložního hrdla a onemocnění způsobená HPV“, Praha , Seminář MZ ČR 24.7. 2009
74. Dvořák V., „Karcinom děložního hrdla a možnosti jeho eradikace“, Brno , XX. kongres ČLS JEP, 21.10 2009
75. Dvořák V., „Úloha porodní asistentky v primární péči o fyziologickou těhotnou“, Jihlava , Nemocnice Jihlava - 1.konference porodních asistentek, 5.11.2009
76. Dvořák V., „Vývoj a stav informačního zázemí screeningu karcinomu děložního hrdla v ČR“, Praha , 3. konference Sekce kolposkopie a cervikální patologie ČGPS ČLS JEP, 12.12.2009
77. Dvořák V., „Smluvní a technologické zázemí sběru dat pro národní program screeningu karcinomu děložního hrdla ČR“, Praha , 3. konference Sekce kolposkopie a cervikální patologie ČGPS ČLS JEP, 12.12. 2009,
78. Dvořák V., „Value of Quadrivalent Vaccine: Making the right decision“ , Local Kypr , University program meeting , 12. 4. 2008
79. Dvořák V., „Genitální léze asociované s low risk typy HPV: banalita nebo závažný problém?“ , Hradec Králové , Celostátní konference ČGPS ČLS JEP a SSG ČR, 6/2008,
80. Dvořák V., „Aktuální pohled na prevenci gynekologických malignit a benigních lézí asociovaných, s HPV“ , Brno, 26. 6. 2008
81. Dvořák V., „HPV Vaccines – making the right choice“, Varšava ,Meeting Polish Society of Gynecology, 5. 9. 2008
82. Dvořák V., „Update on the Quadrivalent HPV Vaccines – making the right choice“ , Bulharsko Nessebar , 14th National Conference of Gynaecological Oncology, 19. 9. 2008
83. Dvořák V., „Kondylomata“, Brno, Podzimní roadshow SSG ČR, 25. 9. 2008
84. Dvořák V., „Karcinom děložního hrdla a možnosti jeho eradikace“, Znojmo ,

Mezinárodní onkologický kongres 2008, 21.11. 2008

85. Dvořák V., „Doporučené postupy managementu abnormních výsledků cervikovaginální cytologie – srovnání ČR a USA“, Praha , 2. konference Sekce kolposkopie a cervikální patologie ČGPS ČLS JEP, 13. 12. 2008
86. Dvořák V., Odborný seminář HPV a karcinom děložního hrdla - je možné se chránit?, Pohled CGPSCLSJEP na HPV vakcinaci, 18.1.2007
87. Dvořák V., „Pohled ČGPS ČLS JEP na HPV vakcinaci“, Praha, Odborný seminář ČLS JEP HPV a karcinom děložního hrdla 18. 1. 2007
88. Dvořák V., „Možnosti snížení incidence karcinomu děložního hrdla v ČR – screening versus vakcína?“, Průhonice , XXX. doškolovací seminář SSG ČR 27. 1. 2007
89. Dvořák V., „Onkologická prevence“, Praha, Celostátní konference porodních asistentek a sester, LEVRET , 3. 2. 2007
90. Dvořák V., „Prekancerózy hrdla děložního“, Brno , Krajská konference Sdružení porodních asistentek , 24. 3 . 2007
91. Dvořák V., „Management of glandular lesions“, Mexico City, International Course „Colposcopia Avanzada en la Practica Medica, CMEGO 29. – 31. 3. 2007,
92. Dvořák V., „Karcinom děložního hrdla a možnosti jeho eradikace“, Brno, Odborný seminář OSPDL ČLS JEP– Gynekologie pro pediatriy 12. 5. 2007
93. Dvořák V., „Prevence karcinomu děložního hrdla včera, dnes a zítra“ , Praha , Celostátní konference SSG ČR a ČGPS ČLS JEP, 25. 5. 2007
94. Dvořák V., „Lékařské pochybení jako kauza vzniku invazivního karcinomu děložního hrdla“, Praha, Celostátní konference SSG ČR a ČGPS ČLS JEP , 27. 5. 2007
95. Dvořák V., „Co očekávají od transdermální kontracepce uživatelky a gynekologové“, Poprad, XIV. kongres Slovenské gynekologicko porodnické společnosti , 31.5.-2.6.2007,
96. Dvořák V., „High Grade Sil Diagnosis and Treatment“ , Cancun , XII. World Congress Cervical Patology & Colposcopy , 5. – 9. 6. 2007
97. Dvořák V., „Karcinom děložního hrdla a možnosti jeho eradikace“ , Brno, Klub privátních gynekologů , 27. 6. 2007
98. Dvořák V., „Nové perspektivy prevence karcinomu děložního hrdla“, Zámek Zbiroh , Doškolovací seminář SSG ČR , 17. 8. 2007
99. Dvořák V., „Discrepancy between cytology, colposcopy and histology“ , Greece Athens , 9th Congress ICOG & 5th Congress HSCCP, 18.-20.10.2007
100. Dvořák V., „Management cervikálních lézí, doporučené postupy a kontroverze“, Praha , konference Sekce cervikální patologie a kolposkopie ČGPS ČLS JEP, 14.-15.12.2007
101. Dvořák V.: Management of glandular lesions, Praha , VIIIth Congress of

International College of Gynaecological Imaging (ICGI), 7. – 9. 9. 2006

102. Dvořák V.: Prevence karcinomu děložního hrdla, Zámek Valtice , Jihomoravský krajský seminář, 22. 9. 2006
103. Dvořák V.: Současný pohled na diagnostiku a terapii suspektních lézí děložního hrdla, Jihlav, XXX. Seminář gynekologů a porodníků Vysočiny – Prekancerózy v gynekologii, 23. 11. 2006
104. Dvořák V.: The System in Eastern Countries, Paříž, 8th European Meeting Days of the FG, 12. – 14. 10. 2006
105. Dvořák V.: Pohled ČGPS ČLS JEP na HPV vakcinaci, Praha, XXVII. Kaňkův pražský onkologický den gynekologů, 15. 12. 2006

Granty

Určení pohlaví plodu a počtu cév pupečníku v 1. trimestru těhotenství při screeningu Downova syndromu, Resortní program výzkumu a vývoje MZ III na léta 2010 – 2015, podání žádosti o udělení účelové podpory IGA MZ ČR v roce 2009.

Souhrn

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

Typ studie: Retrospektivní studie.

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

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

Výsledky: Celkem 1925 pacientek s abnormním cytologickým nálezem podstoupilo v centru ambulantní péče v Brně kolposkopické vyšetření s následnou konizací. Výsledky onkologické cytologie byly srovnány s kolposkopickými nálezy a výsledky histologického vyšetření tkání po konizaci hrdla děložního. Shoda mezi cytologií a histopatologickým vyšetřením byla u 1199 (62,3%) pacientek. Shoda mezi kolposkopickou diagnózou a cervikální patologií byla u 1492 (93,5%) pacientek. Shoda mezi kolposkopií a cytologií byla u 1022 (64,1%) pacientek. Falešná negativita cytologických výsledků u high grade lézí byla až ve 36,4%.

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

KLÍČOVÁ SLOVA

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

Summary

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

Design: Retrospective study.

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

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

Results: One thousand nine hundred and twenty five patients screened by cytology, submitted to colposcopy and subjected to cone biopsy were selected. Cytopathological results were compared with colposcopic findings and results obtained on the basis of histological analyses of cone biopsy specimen. Agreement of cytology and histopathological diagnosis was in 1199 patients (62,3%). Agreement of colposcopic diagnosis and cervical pathology was matched in 1492 (93,5%). Agreement of colposcopy and cytology was found in 1022 patients (64,1%). False negatives of cytology in high grade lesions were in 36,4%.

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

KEYWORDS

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

Přílohy