

Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo –
Slovenskega zdravniškega društva.

Klinični oddelek za ginekologijo, UKC Ljubljana

Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC Maribor

Onkološki inštitut, Ljubljana – DP Zora

Obnovitveni kolposkopski tečaj



Ljubljana, marec 2023 (izdaja zbornika marec 2024)

E-Zbornik

Obnovitveni kolposkopski tečaj

Zbornik

Kraj izdaje: Ljubljana; Leto izdaje 2024

Urednica:	prof. dr. Špela Smrkolj, dr. med.
Recenzentka:	Sonja Bebar, dr. med.
Izdajatelj	Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD ter Onkološki inštitut

Vodja tečaja: prof. dr. Špela Smrkolj, dr. med.

Znanstveni odbor: prof. dr. Špela Smrkolj, dr. med., doc. dr. Urška Ivanuš, dr. med., doc. dr. Matija Barbič, dr. med., prim. Branko Cvjetičanin, dr. med., Dušan Deisinger, dr. med., Ana Pflaum, dr. med., Urška Gašper Oblak, dr. med., dr. Snježana Frković Grazio, dr. med., doc. dr. Nina Jančar, dr. med., prof. dr. Borut Kobal, dr. med., asist. Mateja Lasič, dr. med., mag. Mateja Marčec, dr. med., dr. Leon Meglič, dr. med., Marko Mlinarič, dr. med., doc. dr. Maja Pakiž, dr. med., prof. dr. Mario Poljak, dr. med., asist. Luka Roškar, dr. med., Urška Salobir Gajšek, dr. med., prof. dr. Iztok Takač, dr. med., svetnik, mag. Andrej Zore, dr. med.

Organizacijski odbor: Martina Pečlin, asist. Boštjan Pirš, dr. med., asist. Luka Roškar, dr. med., asist. Luka Kovač, dr. med., prof. dr. Špela Smrkolj, dr. med., doc. dr. Urška Ivanuš, dr. med., asist. Mateja Lasič, dr. med., asist. Vid Janša, dr. med., asist. Tina Kunič, dr. med., mag. Peter Požun, viš.med.teh., dipl. ekon. (UN), Mojca Florjančič, vms, univ. dipl. org. inf., Tine Jerman, mag. družb. inf., Blaž Podobnik, univ. dipl. ing. el., Marija Sabrina Kvartuh, mag. zdrav. in soc. manag., Tina Šercer, mag. zdrav. in soc. manag.

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID 188649219

ISBN 978-961-93998-8-0 (Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD, PDF)

ISBN 978-961-7029-81-9 (Onkološki inštitut, PDF)

Vsebina

<i>Vsebina</i>	3
<i>Sodelujoči</i>	4
<i>Uvodnik</i>	6
Mesto kolposkopije v programu ZORA	
<i>Urška Ivanuš</i>	8
Reorganizacija kolposkopije	
<i>Špela Smrkolj, Urška Gašper Oblak</i>	25
Okužbe s HPV	
<i>Mario Poljak, Lea Hošnjak</i>	29
Terminologija, indikacije za kolposkopski pregled in kako pravilno kolposkopiramo	
<i>Mateja Marčec, Luka Roškar</i>	47
Normalna kolposkopska slika	
<i>Andrej Zore, Špela Smrkolj</i>	55
Algoritem postopkov pri PIL-NS	
<i>Borut Kobal, Luka Kovač</i>	60
Kolposkopija visokotveganih predrakavih sprememb materničnega vratu (PIL-VS)	
<i>Branko Cvjetičanin, Vid Janša, Špela Smrkolj</i>	66
Kolposkopija zgodnjega raka materničnega vratu	
<i>Maja Pakiž, Andraž Dovnik, Andrej Cokan</i>	70
Kolposkopija in žlezne spremembe	
<i>Leon Meglič</i>	75
Kolposkopija v nosečnosti	
<i>Uršula Salobir Gajšek</i>	79
Kolposkopija zunanjega spolovila	
<i>Matija Barbič, Mateja Marčec, Sašo Kostoski</i>	84
Kolposkopija v dobi HPV	
<i>Marko Mlinarič</i>	95
Mednarodna priporočila za presejanje raka materničnega vratu – pot k eliminaciji	
<i>Ana Pflaum, Špela Smrkolj</i>	101
Uvedba HPV presejalnega testa ter izkušnje držav, ki so presejanje s HPV-testom že vpeljale	
<i>Mateja Lasič, Špela Smrkolj</i>	111
Cepljenje proti HPV	
<i>Nina Jančar</i>	120
Sodobno zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu in sledenje	
<i>Iztok Takač, Darja Arko, Andraž Dovnik</i>	125
Pojasnilna dolžnost v ginekološkem dispanzerju in kolposkopski ambulantni	
<i>Dušan Deisinger</i>	145

Sodelujoči

Prof. dr. Darja Arko, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo

Doc. dr. Matija Barbič, dr. med.

Ginekološka klinika, KO za ginekologijo, UKC Ljubljana

Asist. Andrej Cokan, dr. med.,

Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo

Prim. Branko Cvjetičanin, dr. med.

Ginekološka klinika, KO za ginekologijo, UKC Ljubljana

Dušan Deisinger, dr. med.

SB Izola, Oddelek za ginekologijo in porodništvo

Doc. dr. Andraž Dovnik, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo

Urška Gašper Oblak, dr.med.

ZD Ljubljana Moste-Polje

Asist. dr. Lea Hošnjak, univ. dipl. mikrobiol.

Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, MF Ljubljana

Doc. dr. Urška Ivanuš, dr. med.,

Onkološki inštitut Ljubljana, DP Zora

Doc. dr. Nina Jančar, dr.med.,

Ginekološka klinika, KO za reprodukcijo, UKC Ljubljana,

Asist. Vid Janša, dr. med.,

Ginekološka klinika, KO za reprodukcijo, UKC Ljubljana,

Prof. dr. Borut Kobal, dr. med.

Ginekološka klinika, KO za ginekologijo, UKC Ljubljana

Luka Kovač, dr. med.

Ginekološka klinika, KO za ginekologijo, UKC Ljubljana

Sašo Kostoski, dr. med.

Ginekološka klinika, KO za ginekologijo, UKC Ljubljana

Asist. Mateja Lasič, dr. med.,
Ginekološka klinika, KO za ginekologijo, UKC Ljubljana

Mag. Mateja Marčec, dr. med.,
Ginekološko-porodniški oddelek, SB Ptuj

Doc. dr. Leon Meglič, dr. med.
Ginekološka klinika, KO za ginekologijo, UKC Ljubljana

Marko Mlinarič, dr. med.
Ginekološka ambulanta Zagorje

Doc. dr. Maja Pakiž, dr. med.
Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo

Ana Pflaum, dr. med.
Ginekološka klinika, KO za ginekologijo, UKC Ljubljana

Prof. dr. Mario Poljak, dr. med.
Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, MF Ljubljana

Asist. Luka Roškar, dr. med.,
Ginekološko-porodniški oddelek, SB Murska Sobota

Prim. dr. Uršula Salobir Gajšek, dr. med.
Ginekološko-porodniški oddelek, SB Celje

Prof. dr. Špela Smrkolj, dr. med.
Ginekološka klinika, KO za ginekologijo, UKC Ljubljana,

Prof. dr. Iztok Takač, dr. med., svetnik,
Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo

Mag. Andrej Zore, dr. med.
Ginekološka klinika, KO za ginekologijo, UKC Ljubljana

Uvodnik

Spoštovane kolegice in kolegi,

Veseli me, da ste se odzvali vabilu na naš Obnovitveni kolposkopski tečaj, ki je že od leta 2015 odobren s strani Evropskega združenja za kolposkopijo (EFC) kot osnovni tečaj kolposkopije, ki ustreza vsem strogim zahtevam EFC za podelitev tega naziva.

Kolposkopija je zelo pomemben del presejalnih programov raka materničnega vratu. Vloga in pomen kakovostne kolposkopske obravnave bosta še izrazitejši v bližnji prihodnosti, ko bodo na preizkušnji podaljšani intervali in HPV problematika v triažnem in presejalnem pomenu. Te spremembe sicer veliko obetajo, a hkrati zahtevajo pogoje za kakovostno opravljanje kolposkopske dejavnosti, ki se v Sloveniji vse prepočasi uveljavljajo.

Kljub jasnim strokovnim in z zakonodajo opredeljenim ciljem državnega programa ZORA je ostajalo področje kolposkopije v Sloveniji dolga leta neurejeno, zato je postalo nujno, da se področje uredi.

Po predhodnih posvetih in s širokim strinjanjem ginekologov so bile januarja 2022 sprejete Programske smernice državnega programa ZORA, ki opisujejo izhodišča za reorganizacijo kolposkopije.

Registracijo kolposkopskih izvidov, vpogled v te izvide, nato pa tudi analizo podatkov pa bo omogočil nov informacijski sistem državnega programa ZORA, t.i. Zorica, ki je v pripravi in ga ginekologi nestrpno pričakujemo.

Za dobre rezultate presejanja na predrakave spremembe materničnega vratu je potrebno poleg dobre organizacije tudi nenehno spremljanje učinkovitosti in varnosti presejanja, pri čemer morajo

biti v spremljanje vključene vse diagnostične preiskave, med katerimi je kolposkopija ena od ključnih.

Zaradi subjektivnosti kolposkopije in skromnih napovednih vrednosti, je kolposkopska dejavnost potrebna sprotne evaluacije, spremljanje in izboljševanje zastavljenih kazalcev kakovosti pa je verjetno ena od pomembnejših lastnosti slehernega kolposkopista. Nesporo in znano je dejstvo, da se kakovost preiskave izboljšuje s številom opravljenih kolposkopij in kontinuiranim izobraževanjem.

Obnovitveni kolposkopski tečaj je namenjen vsem tistim, ki se šele podajajo na pota kolposkopske diagnostike, kakor tudi že izkušenim kolposkopistom, ki imajo v prenatrpanem delovnem ritmu redko priložnost poglobljanja in obnavljanja slikovnih impresij v kratkem času.

Želim vam prijetno druženje v času tečaja in veliko zadovoljstva pri kolposkopskem prakticiranju.

Špela Smrkolj

1. Breme raka materničnega vratu

a) V svetu

Rak materničnega vratu (RMV) je v svetu četrti najpogostejši ženski rak, letno zbolijo okoli 570.000 žensk in umre okoli 310.000 žensk. Večina zbolelih in umrlih (okrog 85 %) je iz manj razvitih svetovnih področij (1). Največje breme tega raka je vzhodni in južni Afriki, kjer starostno standardizirana incidenčna stopnja (svetovni standard) presega 40/100.000 žensk, najmanjša pa Avstraliji/Novi Zelandiji in zahodni Aziji, kjer je ta stopnja 6,0-4,1/100.000 žensk. Še večje so razlike v umrljivosti; v nekaterih predelih Afrike za rakom materničnega vratu umre okoli 30/100.000 žensk, medtem ko v severni Ameriki in Avstraliji/novi Zelandiji manj kot 2/100.000.

b) V Evropi

V Evropi, zlasti v državah, ki so uspešne pri njegovem obvladovanju, je RMV bistveno redkejša bolezen, letno zbolijo okoli 60.000 žensk in umre okoli 25.000 žensk (1). Največje breme tega raka je v centralno-vzhodni Evropi, kjer je peti najpogostejši rak pri ženskah in drugi najpogostejši rak med mladimi ženskami starimi 15-44 let. V drugih predelih Evrope se RMV ne umešča več med 10 najpogostejših rakov pri ženskah, a je še vedno 3. ali 4. najpogostejši rak med mladimi ženskami. Starostno standardizirana incidenčna stopnja RMV (svetovni standard) je največja je v centralno-vzhodni Evropi (16,0/100.000) in najmanjša v zahodni Evropi (6,8/100.000). Starostno standardizirana umrljivostna stopnja RMV (svetovni standard) je največja je v centralno-vzhodni Evropi (6,1/100.000), v drugih delih Evrope je 2,1 ali 2,2/100.000.

c) V Sloveniji

V Sloveniji se rak materničnega vratu ne umešča več med pogoste rake. V zadnjih letih letno zbolijo letno okoli 100-120 žensk in umre 40-50 žensk (2). Najnižja starostno standardizirana incidenčna stopnja RMV (svetovni standard) je bila zabeležena v letu 2014 in je bila 6,8/100.000, najnižja umrljivostna stopnja pa 1,9/100.000 v letu 2013. **S temi rezultati se Slovenija umešča med države z najmanjšo incidenco RMV in umrljivostjo zaradi RMV.**

V preteklosti temu ni bilo tako. Rak materničnega vratu je bil v obdobju 1962-1965, ob vzpostavitvi Registra raka RS, drugi najpogostejši rak pri ženskah. V letu 1962 je bila zabeležena največja registrirana incidenca RMV v Sloveniji – z 286 novimi primeri RMV je bila starostno standardizirana incidenčna stopnja RMV (svetovni standard) 27,5/100.000, kar je primerljivo z incidenco RMV v Afriki danes. Za umrljivost so podatki na voljo od leta 1985 dalje, ko je bila starostno standardizirana umrljivostna stopnja (svetovni standard) 7,7/100.000. Zmanjšanje incidence RMV v Sloveniji je posledica učinkovitega odkrivanja in zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu v okviru programa ZORA, zmanjšanje umrljivosti bolnic z RMV pa odkrivanja rakov v zgodnejših stadijih in bolj učinkovito zdravljenje. Nedavna evropska raziskava objavljena leta 2015 je pokazala, da so največje stopnje RMV na 100.000 žensk v preteklosti zabeležili v Romuniji, Nemčiji, na Danskem in v Sloveniji (25–35), najmanjše pa v Španiji, Belgiji, na Nizozemskem in na Malti (3). Od držav z organiziranimi populacijskimi programi se je incidenčna stopnja RMV glede na zgodovinsko največjo stopnjo najbolj zmanjšala na Danskem (-17,7) in v Sloveniji (-15,7) (3).

Spremembe v bremenu RMV po uvedbi DP ZORA

Po uvedbi programa ZORA leta 2003, se je incidenca RMV skoraj prepolovila. V zadnjih letih v Sloveniji (tako kot v drugih evropskih državah s kakovostnimi presejalnimi programi) **zbolevajo predvsem ženske, ki se programa ZORA ne udeležujejo redno. Pri njih je rak odkrit praviloma v napredovalem stadiju, ki je kljub sodobnemu zdravljenju slabše ozdravljiv, kar se na populacijski ravni že kaže v zmanjšanem preživetju. Pri ženskah, ki se udeležujejo presejanja, rake odkrivamo v nižjih stadijih.** V letih 2011-2015 je bilo kar 77 % RMV, ki so bili odkriti v okviru presejanja, ob diagnozi v začetnem stadiju (FIGO I), medtem, ko so bili raki, odkriti izven presejanja, ob diagnozi v začetnem stadiju le v 27 %. Pregled zgodovine BMV iz Registra ZORA pri bolnicah, ki so dobile diagnozo RMV v letih 2014 in 2015, je pokazal, da je med njimi čedalje več tistih žensk, ki se niso udeleževale presejalnega programa in so prišle na pregled zaradi kliničnih težav ali po daljšem premoru med presejalnimi pregledi. V povprečju gre za starejše ženske, ki imajo ob diagnozi tudi bolj razširjeno bolezen.

2. Presejanje za RMV v Evropi

a) Z organiziranimi populacijskimi presejalnimi programi je možno preprečiti do 80 % RMV

Čeprav je RMV v svetu pogost, pa je eden redkih rakov, ki ga je mogoče preprečiti s pravočasnim odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb. Zato je **v državah z dolgoletno tradicijo organiziranih presejalnih programov incidenca RMV praviloma majhna.** Kakovostno organizirani populacijski presejalni pro-

grami, ki temeljijo na rednih, tri do petletnih citoloških pregledih brisov materničnega vratu (BMV), omogočajo **zmanjšati incidenco RMV do 80 %** (4). Zmanjšanje incidence, umrljivosti in stroškovna učinkovitost programov se med državami zelo razlikujejo, najboljše rezultate dosegajo organizirani, populacijski presejalni programi (3). Bistveno za uspeh programov sta visoka udeležba ciljne skupine žensk in kakovost vseh postopkov, kar je mogoče doseči le z organiziranimi populacijskimi programi. Povsod tam, kjer nista bila izpolnjena oba ali vsaj eden od teh pogojev, do bistvenega zmanjšanja incidence RMV ni prišlo, kljub razširjenemu priložnostnem, spontanem presejanju (4).

b) Jasna mednarodna priporočila in smernice

Prve presejalne programe so v šestdesetih letih prejšnjega stoletja uvedli na Finskem, v delu Norveške in na Nizozemskem (4). Leta 2003 je Svet Evropske zveze sprejel **Priporočila o presejanju za raka v Evropski zvezi** (5). Kot presejalni test za RMV so priporočili citološki bris (test PAP), ki naj ga začno uporabljati pri ženskah, starih od 20–30 let, ponavljajo pa naj ga na 3–5 let do 60. ali 65. leta starosti. Poudarili so, da je na vseh ravneh presejanja treba zagotoviti čim večjo kakovost, kar je mogoče udejanjiti le v organiziranih populacijskih programih; priložnostno presejanje naj bi čim bolj omejili. Zagotoviti je treba tudi spremljanje posameznih žensk in njihovih izvidov, ki nastanejo pri presejanju, v diagnostiki in zdravljenju. Zbirajo naj se v centralnem presejalnem registru zato, da se sproti ugotavlja, ali program dosega zastavljene kratkoročne in dolgoročne cilje. Konec leta 2022 je Svet Evropske zveze sprejel **Nova priporočila o presejanju za raka**, kjer je državam članicam priporočil presojo in odločitev glede uvedbe presejanja s testom HPV pri ženskah starih 30 do 65 let, na vsakih 5 let ali več (28).

Leta 2008 so izšle prenovljene **Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za RMV** (6). Te ponovno poudarjajo, da sta na populacijski ravni za uspeh presejalnega programa pomembni visoka udeležba ciljne skupine žensk, kakovost vseh postopkov in redno spremljanje, kar je mogoče doseči le z organiziranim programom.

Leta 2015 so izšle **Dopolnitve Evropskih smernic (Dopolnitve 2015)**, ki temeljijo na novih dokazih o učinkovitosti in varnosti uporabe klinično preverjenih testov HPV v organiziranih presejalnih programih in uvedbi cepljenja proti HPV (7). Državam priporočajo uvedbo nacionalnega programa cepljenja proti HPV, državam z organiziranimi presejalnimi programi pa presojo ali bi uvedba presejanja s testom HPV pri ženskah ustrezne starosti izboljšala rezultate programa brez povzročanja dodatne škode iz naslova prekomerne diagnostike in zdravljenja.

Leta 2017 je izšlo **Drugo poročilo o presejalnih programih v Evropi**, ki opisuje kako države članice upoštevajo Priporočila o presejanju za raka v Evropski zvezi (8). Ugotovili so, da v 22 evropskih državah že izvajajo organizirano populacijsko presejanje za RMV, ali pa ga načrtujejo. Glede na priporočila evropskih smernic

so v večini držav prenehali s presejanjem žensk mlajših od 25 let in podaljšali presejalni interval na 3-5 let. Slovenija in Češka sta edini državi, ki izvajata organizirano presejanje izven priporočene starostne meje 25(30)-64(69) let. Nekatere države postopno uvajajo organizirano presejanje s testom HPV za starejše ženske, na primer na Danskem, Finskem, Švedskem, Portugalskem, v Italiji in Romuniji. Nizozemska je prva v Evropi uvedla presejanje s testom HPV na ravni cele države, vključno s testom HPV doma za neodzivnice. Vse več je dokazov za upravičenost presejanja tudi po 64. letu starosti. V nekaterih državah preverjajo »izstopni test HPV«, ki ga naredijo ženskam na zadnjem pregledu pred izstopom iz presejanja. Zaradi večje negativne napovedni vrednosti testa HPV v primerjavi z BMV, negativen izvid tega testa nudi ženski večjo varnost, da ne bo zbolela in, da presejanja ne potrebuje več. V presejalne programe vstopajo prve generacije cepljenih deklic, zaenkrat posebnih presejalnih shem za cepljenje države še ne uvajajo, preverjajo pa različne možnosti. V nekaterih država se še vedno izvaja dvojno presejanje s testom HPV in BMV (kotestiranje), ki ga Evropske smernice izrecno odsvetujejo, saj ženskam ne prinaša dodatne varnosti.

3. Državni presejalni program ZORA

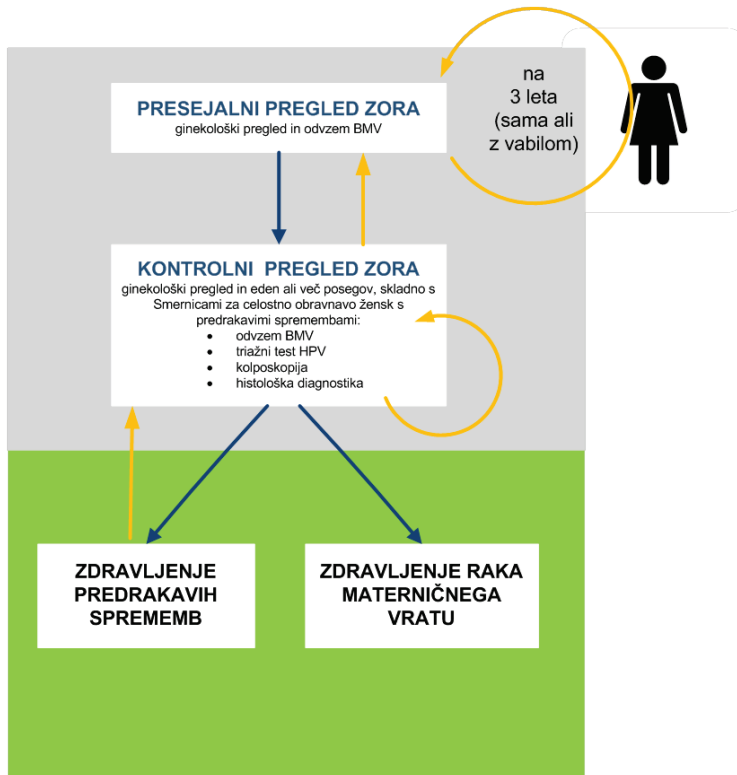
Slovenija je ena izmed držav v Evropske Zvezi, ki ima organizirano populacijsko presejanje za RMV v skladu s Priporočilom sveta Evropske zveze in Evropskih smernic. **Državni presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu ZORA** (program ZORA) je namenjen ženskam med 20. in 64. letom starosti, ki naj bi se vsake tri leta udeležile rednega presejalnega pregleda z odvzemom BMV pri svojem izbranem ginekologu (9, 10).

a) Vzpostavitev in vodenje programa ZORA

Redno spremljanje podatkov Registra raka Republike Slovenije (RRRS) o incidenti RMV, tj. številu novih primerov te bolezni pri nas, je omogočilo spoznanje, da se je število novih primerov konec devetdesetih let 20. stoletja v Sloveniji vztrajno večalo in da smo bili po incidenci v zgornji tretjini lestvice evropskih držav. To je bila spodbuda, da se je na Onkološkem inštitutu Ljubljana v sodelovanju z Ministrstvom za zdravje in Zavodom za zdravstveno zavarovanje pred okoli 20 leti začelo načrtovati organizirani presejalni program in ga preveriti v pilotski študiji. Izkušnje drugih in številne raziskave so dokazovale, da le tak pristop lahko zveča učinkovitost dotlej priložnostnega presejanja, uveljavljenega pri nas več desetletij. Z uvedbo presejalnega programa na državni ravni leta 2003 je bil na Onkološkem inštitutu Ljubljana vzpostavljen tudi koordinacijski center s centralnim informacijskim sistemom, Register ZORA. V Registru ZORA se iz citoloških in histoloških laboratorijev mesečno zbirajo podatki o izvidih brisov materničnega vratu (BMV) in o izvidih histoloških preiskav zaradi cervikalne patologije, od leta 2010 tudi izvidi triažnega testa HPV (11).

b) Pot ženske skozi program ZORA

Povezava izvidov BMV s Centralnim registrom prebivalstva (CRP) in Registrom prostorskih enot omogoča spremljanje stopnje pregledanosti ciljne skupine (ženske stare 20 do 64 let) ter identifikacijo tistih, ki v zadnjih štirih letih nimajo zabeleženega izvida BMV. Tem pošljemo na naslov stalnega prebivališča vabilo na preventivni ginekološki pregled z odvzemom BMV. Letno tako iz Registra ZORA pošljemo okrog 70.000 vabil, manj kot en odstotek vabil se zaradi neustreznega podatka o stalnem prebivališču ali vitalnem stanju v CRP vrne. Zaradi posebnosti primarnega zdravstvenega varstva žensk pri nas (izbrani ginekolog), se ženske namreč na presejalne preglede v določenih intervalih lahko naročijo tudi same oz. jih je po 3 letih od zadnjega pregleda dolžan povabiti izbrani ginekolog (10). Presejalni interval je drugačen za vstopnice v program (mlada dekleta po 20. letu) in ponovne vstopnice (ženske, ki vsaj 5 let ali več niso imele pregledanega BMV) – le te morajo opraviti ob (ponovnem) vstopu v program dva BMV v razmaku enega leta, šele po dveh zaporednih BMV z negativnim izvidom se lahko vključijo v redni, 3-letni presejalni interval. S tovrstnim načinom vabljenja dosegamo v Sloveniji dobro 3-letno pregledanost ciljne populacije, ki je večja od 70 % (12). Ženska nadaljuje pot v programu ZORA glede na presejalni izvid in v skladu s sodobnimi strokovnimi smernicami (slika 1). Malo ogrožene ženske se vrnejo v 3-letni presejalni interval, srednje ogrožene so povabljene na kontrolni pregled z odvzemom BMV in/ali triažnim testom HPV, visoko ogrožene pa so napotene na takojšnjo kolposkopijo.



Slika 1. Pot ženske skozi program ZORA.

c) Zagotavljanje in nadzor kakovosti v programu ZORA

Pomembna naloga koordinacijskega centra od vsega začetka je tudi priprava in izdajanje strokovnih smernic v sodelovanju s strokovnjaki za posamezna področja (9, 13, 14). V začetku je bilo največ pozornosti posvečene ureditvi citopatološke dejavnosti. Citologija je tisto področje v programu ZORA, ki ima najbolj izdelan sistem za zagotavljanje in nadzor kakovosti. Elementi tega sistema so enotna citološka napotnica in izvid s poenoteno terminologijo, centralna registracija podatkov v Registru ZORA, standardi in navodila za delo v citopatoloških laboratorijih, vsakoletna revizija BMV žensk, ki so na novo zbolele za RMV in redna, sistematična izobraževanja. Uvedba teh elementov je nujna tudi na drugih področjih delovanja programa ZORA, kot sta npr. kolposkopija in histopatologija, katerih kakovost je skupaj z uvedbo triažnega testa HPV v obravnavo žensk s predrakavimi spremembami pomembna za to, da lezije ne bodo ostale neprepoznane in da bo nepotrebne invazivne diagnostike čim manj. Glede na to, da mora posameznim spremembam slediti tudi pravilno ukrepanje ginekologa, so bile v času delovanja programa večkrat posodobljene smernice za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami, zadnjič leta 2011 (13). Prenovljene smerni-

ce priporočajo triažni test HPV, ki je z dodatnimi indikacijami v letu 2011 postal del diagnostičnega postopka pri ženskah z izbranimi indikacijami. Poleg tega pa nove Smernice že vključujejo dodatne celične spremembe v brisu, kot jih vsebuje klasifikacija po Bethesda.

d) Prenova informacijskega sistema programa ZORA

V letu 2016 je Onkološki inštitut Ljubljana, nosilec DP ZORA, v sodelovanju z vodji strokovnih skupin DP ZORA ter drugimi strokovnjaki s področja ginekologije, citopatologije, histopatologije, molekularne diagnostike in informatike pripravil koncept prenove informacijskega sistema DP ZORA z novimi funkcionalnostmi (15). Obstoječi informacijski sistem DP ZORA je bil vzpostavljen pred skoraj 20 leti in zaradi zastarelosti ne izpolnjuje več potreb DP ZORA, ciljne populacije in izvajalcev.

Projekt prenove informacijskega sistema programa ZORA predvideva vzpostavitev brezpapirne, elektronske povezave med ginekologi in laboratoriji, ki sodelujejo v DP ZORA, in zadostuje vsem etičnim, strokovnim in zakonskim določilom glede varovanja osebnih in zdravstvenih podatkov ter zagotavlja varno in kakovostno obravnavo žensk. Prenovljena bo baza podatkov, ki se bo lahko povezala v sistem eZdravja. Predvidena je vzpostavitev novih povezav z zunanjimi bazami podatkov, kot so Elektronski register cepljenih oseb in informacijski sistem Zavoda za zdravstveno zavarovanje. Vsi izvajalci DP ZORA bodo povezani v ekrog, kar bo omogočilo brezpapirno naročanje preiskav in posredovanje e-izvidov. Osebni ginekolog bo sproti obveščen o izvidih njegovih opredeljenih žensk na sekundarni ali terciarni ravni. Ginekologi in laboratoriji bodo lahko preverili predhodne izvide ženske v obravnavi, če bodo te podatke potrebovali za odločitev o diagnozi ali nadaljnji obravnavi. V dogovoru s ključnimi strokovnjaki bodo standardizirani tako izvidi s področja cervikalne patologije kot kolposkopski izvidi. Prešli bomo na prenovljen sistem vabljenja žensk na presejalne preglede in pisno obveščanje žensk o presejalnih izvidih. Nov informacijski sistem bo ginekologe sproti opozarjal na zamujene kontrolne preglede ali zdravljenja; sedaj jim Register ZORA ta podatek posreduje le enkrat letno. Sodoben, visoko parametriran procesni koncept bo omogočil lažje spreminjanje vnaprej dogovorjenih parametrov brez dodatnega programiranja, kar za nosilca DP ZORA pomeni hitrejše prilagajanje sistema spremembam in manjše stroške nadgrajevanja in vzdrževanja. Nov informacijski sistem DP ZORA bo prinesel pomembne prednosti za ženske, za izvajalce DP ZORA, za nosilca DP ZORA in za državo. Zagotavljal bo bolj varno in kakovostno obravnavo žensk, enako in bolj kakovostno informiranost in obravnavo v skladu s sodobnimi smernicami, večjo sledljivost postopkov obravnav in manj napačnih obravnav. V prispevku so opisana tudi izhodišča, nujna za prenovo informacijskega sistema DP ZORA in predvidena časovnica.

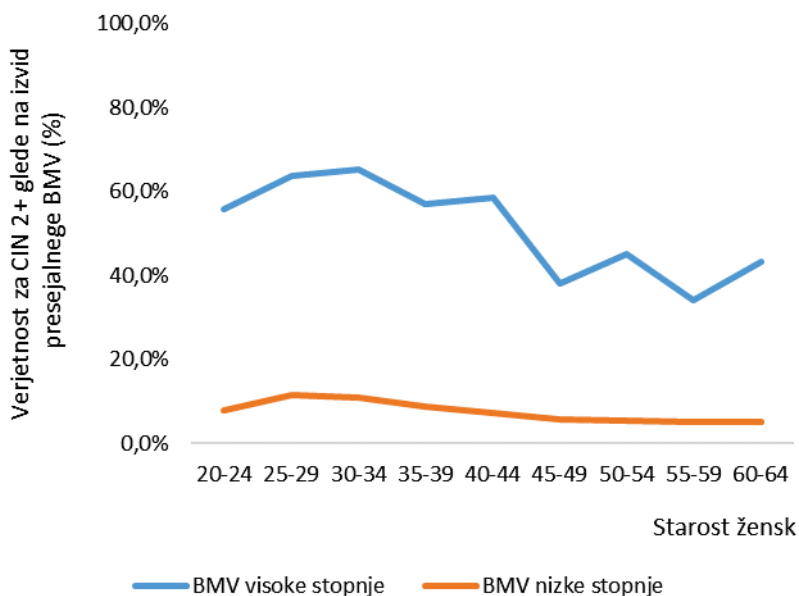
Zaradi vse večje zahteve po kakovosti kolposkopije, je v okviru projekta prenove informacijskega sistema DP ZORA predvidena standardizacija in informatizacija

kolposkopskih izvidov na ravni cele Slovenije. Izvide se bo v informacijski sistem vnašalo sproti, takoj po avtorizaciji bodo dostopni v informacijskem sistemu, kjer bodo na voljo za vpogled s strani osebnega ginekologa in drugih zdravnikov, ki obravnavajo žensko ali njene vzorce, obenem pa tudi za analize z namenom spremljanja kakovosti kolposkopije v Sloveniji. Nov informacijski sistem predvideva elektronski, standardiziran kolposkopski izvid z enotnim naborom podatkov za celo Slovenijo in s centralno registracijo kolposkopskih izvidov.

4. Vloga kolposkopije v programu ZORA

a) Verjetnost za CIN2+ glede na presejalni citološki izvid

Analiza podatkov programa ZORA za leto 2013 je pokazala, da so imele v tem letu ženske s presejalno diagnozo BMV visoke stopnje 54,3-odstotno verjetnost, da bo pri njih v enem letu in pol po presejalnem izvidu BMV odkrit PIL-VS/CIN 2+ in 42,8-odstotno verjetnost, da bo odkrit PIL-VS/CIN3+. Pri ženskah s presejalno diagnozo BMV nizke stopnje je bila verjetnost za PIL-VS/CIN 2+ 8,3-odstotna in za PI-VS/CIN3+ 4,9-odstotna. BMV nizke stopnje vključuje vse tiste citološke izvide, ki v skladu strokovnimi smernicami priporočajo kontrolni pregled čez pol leta (APC-N in PIL-NS), BMV visoke stopnje pa narekujejo kolposkopijo (vsi preostali presejalni izvidi BMV). Verjetnost za PIL-VS je povezana s starostjo žensk, največja je pri ženskah med 25 in 35 letom, nato se zmanjšuje (**slika 2**).



Slika 2: Verjetnost za PIL-VS/CIN2+ v enem letu in pol po presejalni diagnozi visoke (modra črta) in nizke stopnje (rdeča črta) za BMV odvzete v letu 2013. Vir podatkov o izvidih BMV in PIL-VS/CIN 2 je Register ZORA, vir podatkov o PIL-VS/CIN 3 in RMV je Register raka RS.

b) Razlogi za neujemanje med citološkim in histološkim izvidom

Ujemanje med citološkimi in histopatološkimi izvidi preverjamo iz dveh razlogov (16-18):

- Da zagotovimo pravočasno in ustrezno obravnavo pacientke z neujemajočimi izvidi: takojšnji ponovni pregled BMV in tkivnega vzorca lahko razreši, zakaj se izvida ne ujemata. Razrešijo se napake pri ocenjevanju BMV ali tkivnega vzorca, po drugi strani pa je potrditev neujemanja tudi po ponovnem pregledu obeh vzorcev lahko signal ginekologu, da ponovi kolposkopijo (še posebej pri patološkem izvidu BMV visoke stopnje (BMV VS) ob negativnem histopatološkem izvidu). V Sloveniji neujemanja zaznajo praviloma v laboratorijih, ker na napotnici dobijo tudi predhodno citološko diagnozo. Če neujemanje zazna ginekolog je priporočljivo, da pokliče v citološki ali histopatološki laboratorij in razloge razišče. Podatke o ponovnem pregledu hranijo laboratoriji.
- Da nadziramo in spodbujamo izboljševanje kakovosti dela v laboratorijih (tako citoloških kot histopatoloških): z retrospektivnimi študijami

ujemanja histopatoloških in citoloških diagnoz ter ponovnim pregledom neujemajočih preparatov. Rezultati tovrstnih analiz služijo predvsem kot povratna informacija laboratorijem o kakovosti njihovega dela in lahko identificirajo tista področja, kjer je smiselno dodatno izobraževanje ali dodatni notranji nadzor kakovosti dela v laboratoriju.

Razlogi za neujemanje citoloških in histopatoloških izvidov so različni in jih delimo v dve glavni skupini:

- napake pri vzorčenju (odvzemu BMV med ginekološkim pregledom ali odvzemu tkivnega vzorca med kolposkopijo) in
- napake pri ocenjevanju (precenjena ali podcenjena ocena BMV ali tkivnega vzorca).

Tuje študije kažejo, da je najbolj pogost razlog za neujemanje citološkega in histopatološkega izvida napaka pri vzorčenju (angl. sampling error). V do sedaj največji študiji ujemanja med citološkimi in histopatološkimi izvidi so ugotovili, da je bila napaka pri vzorčenju razlog za 85 % vseh napačno pozitivnih izvidov BMV (BMV pozitiven, histopatološki izvid negativen) in za 95 % vseh napačno negativnih izvidov BMV (BMV negativen, histopatološki izvid pozitiven). Podobno kažejo tudi druge študije in zdi se, da kljub napredku v tehnologiji BMV (tekočinska citologija, avtomatizirano presejanje s pomočjo računalniškega programa, triažni test HPV ipd.) delež napačnega vzorčenja BMV ali tkivnega vzorca ostaja približno enak (18, 19). Do napake pri vzorčenju lahko pride pri odvzemu BMV (v analizi ujemanja se šteje tak BMV kot napačno negativen) ali pri odvzemu tkivnega vzorca za histopatološki pregled (v analizi ujemanja se šteje tak BMV kot napačno pozitiven). Napaka pri ocenjevanju vzorca (angl. interpretation error) je manj pogosta (15 % vseh napačno pozitivnih BMV in 5 % vseh napačno negativnih BMV) in je lahko posledica napačne ocene BMV ali napačne ocene tkivnega vzorca.

Analiza ujemanja med citološkimi in histološkimi izvidi v letu 2013 v Sloveniji

Iz podatkov Registra ZORA smo izračunali odstotek ujemanja citoloških izvidov BMV odvzetih v letu 2013 s histopatološkimi za Slovenijo in jih predstavili na 5. izobraževalnem dnevu DP ZORA. V letu 2013 je 211.866 žensk imelo vsaj en izvid BMV v registru ZORA (ne glede na starost ženske in razlog odvzema BMV), od tega jih je 5,5 % imelo vsaj en izvid patološki (20). Zaradi BMV visoke stopnje je bilo na kolposkopijo napotenih 1,2 % žensk. Pri ženskah, ki so bile zaradi ponavljajočih se izvidov nizke stopnje, pozitivnega triažnega testa HPV napotene na kolposkopijo in je bila pri njih opravljena biopsija, je bila verjetnost, da so na biopsiji odkrili PIL-VS/CIN 2+ 33,5 %. Verjetnost, da so pri ženski z BMV visoke stopnje ob biopsiji odkrili PIL-VS/CIN2+ je bila 63,8 %. Verjetnost za neujemanje izvidov visoke stopnje pri ženskah z biopsijo (BMV visoke stopnje brez CIN 2+ ali CIN 2+ brez BMV visoke stopnje) je bila 24,6 %. Odstotek žensk, ki so pred diagnozo PIL-VS/CIN 2+ imele samo negativen izvid BMV (stopnja napačno negativnih BMV med ženskami s CIN 2+), se je med laboratoriji pomembno razlikoval in

je znašal od 3,1 % do 13,1 %, slovensko povprečje je bilo 7,1 %. Od vseh žensk z negativnim izvidom BMV jih je imelo poseg 1,1 %, pri teh ženskah je bil PIL-VS/CIN 2+ izjemno redek (< 0,1 % vseh žensk z negativnim izvidom BMV). Slovenski rezultati ujemanja med citološkimi in histopatološkimi izvidi so primerljivi s tujimi, kot drugod po svetu pa se med laboratoriji nakazujejo razlike v ocenjevanju BMV. Za zagotavljanje ustrezne obravnave žensk je smiselno ponovno oceniti citološki in histopatološki vzorec takoj, ko se ugotovi, da se izvida ne ujemata. Pri tem so lahko v pomoč multidisciplinarni konziliji za ženske z neujemajočimi izvidi, na katerih se ginekolog, citolog in patolog posvetujejo o nadaljnji obravnavi žensk z neujemajočimi izvidi.

c) Umeščenost kolposkopije v slovenske strokovne smernice

Na podlagi izvidov in v skladu s sodobnimi strokovnimi smernicami iz leta 2011 lahko ženske v programu ZORA v grobem razvrstimo v tri skupine glede na tveganje, da že imajo ali da bodo v obdobju do treh let (še pred naslednjim presejalnim pregledom) zbolele za CIN 2+ in zato rabile zdravljenje (ženske z majhnim, srednjim in velikim tveganjem). Glede na tveganje so v novih smernicah v grobem priporočeni trije različni ukrepi (vrnitev ženske v redno presejanje, kontrolni pregled čez 6–12 mesecev ali takojšnja kolposkopija) (13).

Ženske z majhnim tveganjem se lahko varno vrnejo v 3-letni presejalni interval. Sem sodijo ženske:

- z negativnim izvidom presejalnega BMV (normalen izvid ali neneoplastične spremembe z izjemo hiper/parakeratoze);
- z negativnim izvidom triažnega testa HPV po presejalni diagnozi APC-N in PIL-NS 35+ in negativnim ali APC-N izvidom kontrolnega BMV.
- Pozor, ženske s histološko potrjenim PIL-NS, po zdravljenju CIN in ženske s presejalno diagnozo AŽC-N (ki so imele triažni test HPV) morajo imeti dva zaporedna negativna izvida triažnega testa HPV in/ali BMV, da se lahko varno vrnejo v 3-letno presejanje.

Ženske s srednjim tveganjem so povabljene na kontrolni pregled čez 6–12 mesecev. V to skupino spadajo ženske, pri katerih je verjetnost, da že imajo CIN 2+ sicer majhna, obstaja pa večje tveganje, da bodo zbolele še pred naslednjim presejalnim pregledom. Zato je pri teh ženskah priporočena predčasna kontrola pri ginekologu. V skladu s slovenskimi smernicami so to ženske:

- s presejalno diagnozo APC-N ali PIL-NS;
- s presejalno diagnozo neneoplastična sprememba – hiperkeratoza ali parakeratoza;
- s histološko potrjenim PIL-NS;
- po zdravljenju CIN;
- s pozitivnim izvidom triažnega testa HPV po presejalni diagnozi APC-N ali PIL-NS 35+ in negativnim izvidom kontrolnega BMV ali ali APC-N izvidom kontrolnega BMV (samo pri presejalni diagnozi PIL-NS 35+).

Ženske z velikim tveganjem so povabljene na takojšnjo kolposkopijo. Pri ženskah, pri katerih obstaja dovolj velika verjetnost, da že imajo CIN 2+, je indicirana takojšnja kolposkopija. To so ženske, ki imajo:

- *v presejalnem brisu patološke spremembe celic visoke stopnje: APC-VS, PIL-VS, kakršne koli patološke spremembe žleznih celic (vključno z AŽC-N) ali karcinomske celice v BMV (P-CA, A-CA);*
- *pozitiven izvid triažnega testa HPV vsaj 6 mesecev po presejalni diagnozi APC-N ali PIL-NS 35+, če imajo ob tem tudi patološki izvid kontrolnega BMV (APC-N oziroma PIL-NS ali več); po presejalni diagnozi AŽC-N in negativnem histološkem izvidu; vsaj 12 mesecev po histološko potrjenem PIL-NS; vsaj 12 mesecev po zdravljenju CIN (ali patološki izvid kontrolnega BMV kadarkoli na kontrolnem pregledu); kadarkoli dva zaporedna pozitivna izvida testa HPV v razmaku vsaj 6 mesecev;*
- *negativen izvid triažnega testa HPV, a patološki izvid kontrolnega BMV (APC-N ali več pri ženskah po zdravljenju CIN; PIL-NS ali več pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N ali PIL-NS 35+.);*
- *dva zaporedna neuporabna izvida BMV.*

d) Spremembe na področju kolposkopije po uvedbi triažnega testa HPV

Po uvedbi triaže s testom HPV pri ženskah s patološkimi BMV nizke stopnje, je na kolposkopijo napotenih manj žensk iz te skupine, so pa te bolj ogrožene. Rezultati analize podatkov registra ZORA pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N kažejo, da je v skladu s priporočili novih smernic na takojšnjo kolposkopijo po prvem kontrolnem pregledu napotenih skoraj polovica žensk manj kot v skladu s starimi smernicami (17,7 % žensk v primerjavi s 30,5 %), vendar se pri njih odkrije približno enako CIN 2+ (81,6 % v primerjavi s 82,4 %) (21).

Uvedba triažnega testa HPV v spremljanje žensk po zdravljenju CIN je po eni strani skrajšala čas spremljanja večine žensk z 10 let (kontrolni BMV vsako leto) na 2 leti (dvakrat negativen izvid triažnega testa HPV in hkrati BMV), po drugi strani pa povečala verjetnost kolposkopskega pregleda v prvih dveh letih po zdravljenju (ženska v skladu s smernicami rabi kolposkopijo tudi če je kontrolni BMV negativen, a je triažni test HPV pozitiven).

Poseben problem pri uporabi testa HPV predstavljajo HPV-pozitivne ženske z negativnim izvidom BMV in brez CIN 2+. Čeprav imajo HPV-pozitivne ženske z negativnim BMV veliko manjše tveganje, da imajo ali bodo v prihodnjih nekaj letih zbolele za RMV kot ženske z obema pozitivnima testoma (5-letno kumulativno tveganje za CIN 3+ je okoli 6 % in 12 %), je to tveganje še vedno preveliko, da bi te ženske lahko varno vrnili v presejanje (22). Še posebej je težavna obravnavanje žensk z dolgotrajno okužbo brez CIN. Dolgotrajna okužba je praviloma sicer produktivna, vendar bo okoli 2–3 % žensk s to okužbo tudi po sedmih letih vztrajanja okužbe še vedno imela normalne citološke in histološke izvide (23). To vnaša v obravnavo ženske v kolposkopski ambulanti velike težave, saj se

lahko zgodi, čeprav redko, da ima ženska več zaporedno pozitivnih testov HPV, pri tem pa nima patološkega izvida BMV in je tudi kolposkopski izvid normalen. Obravnava takih žensk je težavna in le dobra kolposkopska diagnostika lahko prepreči prekomerno diagnostiko in zdravljenje. Za vrnitev ženske z dolgotrajno okužbo v presejanje je ključnega pomena zelo kakovostna kolposkopska diagnostika z visoko negativno napovedno vrednostjo. V Sloveniji se ženske ne vrnejo v presejanje, dokler se okužba s HPV ne očisti. V praksi dva zaporedno pozitivna testa HPV pri isti ženski še ne pomenita, da gre za dolgotrajno okužbo, saj gre lahko za novo okužbo z drugim ali istim genotipom. Ni redko, da si partnerja »podajata« okužbo in znano je, da okužbe, ki se hitro očistijo, pogosto ne povzročijo imunosti na okužbo z istim genotipom, zato se lahko ženska večkrat okuži z istim genotipom HPV, vendar gre pri tem za večkratne prehodne okužbe in ne vztrajanje ene same okužbe.

Čakanje pa je za ženske stresno in je lahko tudi zelo dolgotrajno, saj lahko od okužbe do CIN visoke stopnje mine tudi več let, celo 10 in več. Ta problem HPV-pozitivnih žensk z negativnim BMV je prisoten tako v primarnem presejanju s HPV kot v triaži. Strokovnjaki zato iščejo nove možnosti za triažo HPV-pozitivnih žensk z negativnim izvidom BMV na tiste z večjim (dolgotrajna okužba) in manjšim tveganjem (prehodna okužba). Najbolj raziskana metoda je uporaba genotipizacije, ki je namenjena prepoznavi žensk, okuženih s HPV 16 in 18, ter bolj intenzivni obravnavi v tem primeru (24). V zadnjem času se je razmahnilo raziskovanje novih triažnih metod, ki naj bi med HPV-pozitivnimi ženskami prepoznale tiste z dolgotrajno in/ali transformirajočo okužbo. Kot najbolj obetavne tovrstne metode se kažejo analiza metilacije virusne ali človeške DNK in imunohistokemično barvanje p16^{INK4a}. Strokovnjaki upajo, da bodo nove metode omogočile učinkovito triažo HPV-pozitivnih žensk na tiste, ki rabijo takojšnjo kolposkopsko diagnostiko, in tiste, ki se lahko varno vrnejo v presejanje.

e) Vstop cepljenih deklic v presejanje

Poseben izziv predstavlja vstop deklet cepljenih proti okužbi s HPV v presejalni program (25). Slovenski nacionalni program cepljenja proti HPV poteka od leta 2009. Vanj so vključene deklice v 6. razredu osnovne šole in šolajoče se zamudnice, ki se niso cepile po programu. Od leta 2021 so v nacionalni program cepljenja proti HPV vključeni tudi dečki. Cepljenje je brezplačno, ni pa obvezno. Cepljenje je dostopno tudi starejšim ženskam in moškim, vendar za njih ni brezplačno. Podatki Nacionalnega inštituta za javno zdravje kažejo, da je po nacionalnem programu cepljenih le okoli polovica vseh deklic. V DP ZORA bodo v naslednjih letih začela vstopati dekleta, cepljena proti HPV v okviru nacionalnega programa cepljenja. Ta dekleta bodo imela pomembno manjšo verjetnost, da bodo zbolela za predrakavo spremembo materničnega vratu visoke stopnje ali RMV kot necepljene vrstnice. Čeprav bodo cepljena dekleta imela manjše tveganje, pa bodo še vedno zbolevala – predvsem zaradi okužb z nevarnejšimi HPV, ki jih cepiva ne pokrivajo. Zaradi povezave med naravnim potekom bolezni in

genotipom HPV, ki bolezen povzroča, pričakujemo, da bodo predrakave spremembe pri cepljenih dekletih v primerjavi z necepljenimi imele večjo verjetnost za nazadovanje ter manjšo verjetnost za napredovanje v RMV, zaradi česar se lahko ob neustrezni presejalni politiki posebno pri mladih ženskah poveča odkrivanje in zdravljenje klinično nepomembnih predrakavih sprememb (tudi visoke stopnje) in s tem povezanimi neželjeni učinki zdravljenja, kot je na primer povečano tveganje za prezgodnji porod. Vse to bo spremenilo razmerje med koristmi in škodo, ki jo lahko povzročimo s presejanjem.

Do nadaljnjega cepljena dekleta presejamo in obravnavamo enako kot necepljena.

f) Prenova presejalne politike programa ZORA

Podobno kot v drugih državah z organiziranimi presejalnimi programi za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu tudi v Sloveniji načrtujemo presojo obstoječe presejalne politike Državnega presejalnega programa ZORA in izvedbo pilotnega projekta pod okriljem programa ZORA, v katerem bomo preverili pristope za uvedbo presajanja s HPV. Na podlagi mednarodnih rezultatov, evropskih priporočil ter rezultatov slovenskega pilotnega projekta bomo do leta 2026 prilagodili presejalno politiko v programu ZORA s ciljem, da bomo slovenskim ženskam še naprej zagotavljali najboljšo možno preventivo pred rakom materničnega vratu.

5. Zaključek

Breme RMV je v Sloveniji v primerjavi z drugimi evropskimi državami majhno, predvsem zaradi učinkovitega odkrivanja in zdravljenja predrakavih sprememb v okviru presejalnega programa ZORA. Temu ni bilo vedno tako, saj se zgodovinsko gledano Slovenija umešča med evropske države z največjo registrirano incidenco RMV v preteklosti. Za ohranjanje majhnega bremena RMV je nujno nadaljevati preventivne ukrepe kot sta presejanje in cepljenje proti HPV. V naslednjih letih bomo tudi proučili kako v Slovenijo uvesti presejanje s testom HPV in postopoma, na podlagi mednarodnih rezultatov, evropskih priporočil ter rezultatov slovenskega pilotnega projekta, ki bo potekal pod okriljem programa ZORA, prilagodili presejalno politiko v programu ZORA s ciljem, da bomo slovenskim ženskam še naprej zagotavljali najboljšo možno preventivo pred rakom materničnega vratu.

Kolposkopija še naprej ostaja zelo pomemben del presejalnih programov. Zaradi uvedbe novih pristopov v primarni in sekundarni preventivi RMV (cepljenja proti HPV in uporabe testa HPV v presejalnih programih) se že in se bo tudi v bodoče spreminjala potreba po kolposkopiji, spreminjala pa se bo tudi ogroženost žensk, ki bodo napotene na kolposkopski pregled. Sodobni ukrepi v presejalnih programih so usmerjeni v čim boljše triažo žensk že pred napotitvijo v kolposkopsko ambulanto, zaradi česar lahko pričakujemo, da bodo v prihodnje v kol-

poskopsko ambulantno napotene po eni strani ženske z večjim tveganjem za predrakave ali rakave spremembo materničnega vratu, po drugi strani pa bodo lezije, ki jih bodo odkrivali kolposkopisti čedalje manjše (26). Napovedi iz raziskav in simulacij presejanja s testom HPV, ki so se potrdili tudi v praksi, kažejo, da se ob uvedbi presejanja s testom HPV število kolposkopij in biopsij poveča, predvsem na račun večje občutljivosti testa HPV v primerjavi z BMV (27). Pričakujemo lahko, da se bo v prihodnje zahtevnost kolposkopije večala, kar pomeni, da se bo še povečala potreba po zagotavljanju in nadzoru nad kakovostjo kolposkopije v organiziranih presejalnih programih. Do nadaljnega cepljena dekleta presejamo in obravnavamo enako kot necepljena.

Zaradi vse večje zahteve po kakovosti kolposkopije, je v okviru projekta prenove informacijskega sistema DP ZORA predvidena standardizacija in informatizacija kolposkopskih izvidov na ravni cele Slovenije. Izvide se bo v informacijski sistem vnašalo sproti, takoj po avtorizaciji bodo dostopni v informacijskem sistemu, kjer bodo na voljo za vpogled s strani osebnega ginekologa in drugih zdravnikov, ki obravnavajo žensko ali njene vzorce, obenem pa tudi za analize z namenom spremljanja kakovosti kolposkopije v Sloveniji.

Literatura

1. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, Bray F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e191-e203. Erratum in: *Lancet Glob Health*. 2022;10(1):e41.
2. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. *Epidemiologija in register raka*. Onkološki inštitut Ljubljana. www.slora.si (03. 05. 2018).
3. Elfström KM, Arnheim-Dahlström L, von Karsa L, Dillner J. Cervical cancer screening in Europe: Quality assurance and organisation of programmes. *Eur J Cancer*. 2015;51(8):950-68.
4. International Agency for Research on Cancer. Cervix cancer screening. IARC handbooks of cancer prevention. Vol. 10. Lyon, France: IARC Press; 2005: 1–302.
5. Council of the European Union. Council Recommendation of 2 December on Cancer Screening. *Off J Eur Union* 2003; 878: 34–8.
6. Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al. eds. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2008.
7. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H et al. eds. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd edition - Supplements. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2015.
8. Basu P, Ponti A, Anttila A, Ronco G, Senore C, Vale DB, Segnan N, Tomatis M, Soerjomataram I, Primic Žakelj M, Dillner J, Elfström KM, Lönnberg S, Sankaranarayanan R. Status of implementation and organization of cancer screening in The European Union Member States-Summary results from the second European screening report. *Int J Cancer*. 2018 Jan 1;142(1):44-56.
9. Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni (Ur. l. RS, št. 19/1998, 47/1998, 26/2000, 67/2001, 33/2002, 37/2003, 117/2004, 31/2005, 83/2007 in 22/2009).
10. Primic Žakelj M, Uršič Vrščaj M, Pogačnik A, Ivanuš U, editors. Navodila ginekologom za delo v programu ZORA. Posodobitev 2011: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.

11. Primic-Žakelj M, Zadnik V, Pogačnik A, Uršič-Vrščaj M. Presejanje za raka materničnega vratu v Sloveniji in državni program ZORA. *Radiol Oncol* 2006; 40, Suppl. 1: S143–S148.
12. Primic-Žakelj M, Ivanuš U. 10 let delovanja programa ZORA. Zbornik 4 izobraževalnega dne programa ZORA; 2013 26. april 2013; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana.
13. Uršič Vrščaj M, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Posodobitev 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
14. Pogačnik A, Strojan Fležar M, Repše-Fokter A, Snój V, Kirbiš Srebotnik I, Primic-Žakelj M. Navodila za citološke izvide brisov materničnega vratu–klasifikacija po Bethesda. Posodobitev 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
15. Ivanuš U, Primic-Žakelj M, Florjančič M, Jerman T, Kuster M, Pogačnik A, Kloboves Prevodnik V, Smrkolj Š, Gašper Oblak U, Strojan Fležar M, Pižem J, Frkovič Grazio S. Nove funkcionalnosti prenovljenega informacijskega sistema DP ZORA. Zbornik 7. izobraževalnega dne programa ZORA; 2017; 17. maj 2017; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana.
16. Wiener HG, Klinkhamer P, Schenk U, Arbyn M, Bulten J, Bergeron C, Herbert A. European guidelines for quality assurance in cervical screening: recommendations for cytology laboratories. *Cytopathology* 2007; 18: 67–78.
17. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al., editors. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2 ed. Luxembourg: Office of Official Publications of the European Union, European Communities; 2008.
18. Crothers BA, Jones BA, Cahill LA, Moriarty AT, Mody DR, Tench WD, Souers RJ. Quality improvement opportunities in gynecologic cytologic histopathologic correlations. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 199–213.
19. Jones BA, Novis DA. Cervical biopsy cytology correlation. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 523–531.
20. Snój V, Ivanuš U, Pogačnik A, Primic-Žakelj M. Ujemanje citoloških in histopatoloških izvidov: slovenski rezultati. Zbornik 6. izobraževalnega dne programa ZORA; 2014; 15. oktobra 2014; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana.
21. Ivanuš U. Uvedba triažnega testa HPV v program ZORA: ocena prednosti in slabosti javnozdravstvene intervencije. Specialistična naloga. Onkološki inštitut Ljubljana 2013.
22. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *The lancet oncology*. 2011;12(7):663-72.
23. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(5):315-24.
24. Cuzick J, Bergeron C, von Knebel Doeberitz M, Gravitt P, Jeronimo J, Lorincz AT, et al. New technologies and procedures for cervical cancer screening. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F107-16.
25. Ivanuš U, Primic-Žakelj M. Novi izzivi v presejanju za raka materničnega vratu: izhodišča za presojo prenove presejalne politike DP ZORA. Zbornik 7. izobraževalnega dne programa ZORA; 2017; 17. maj 2017; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana.
26. Mlinarič M. Kolposkopija v dobi HPV. Zbornik obnovenega kolposkopskega tečaja; 21. marec 2014; Ljubljana: Ginekološka klinika UKC Ljubljana
27. Lew JB, Simms KT, Smith MA, Hall M, Kang YJ, Xu XM, Caruana M, Velentz LS, Bessell T, Saville M, Hammond I, Canfell K. Primary HPV testing versus cytology-based cervical screening in women in

Australia vaccinated for HPV and unvaccinated: effectiveness and economic assessment for the National Cervical Screening Program. *Lancet Public Health*. 2017 Feb;2(2): e96-e107.

28. Svet Evropske unije. Priporočilo Sveta o krepitvi preprečevanja z zgodnjim odkrivanjem: nov pristop EU k presejanju raka z dne 9. 12. 2022. Dostopno na:
<https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-14770-2022-INIT/sl/pdf>

Izhodišča

Kolposkopska preiskava je **usmerjena diagnostična preiskava**, ki zahteva celovitost znanj na področju zgodnjega odkrivanja in zdravljenja predstopenj raka materničnega vratu. Izvid kolposkopske preiskave **odloča o tem, ali bo ženska s patološkim izvidom presejalnega testa zdravljena ali ne**. S pravočasnim odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb materničnega vratu lahko preprečimo nastanek raka materničnega vratu.

Kolposkopska preiskava je v veliki meri **subjektivna vizualna preiskava** in zato **podvržena razlikam v ocenjevanju** enakih morfoloških sprememb med različnimi ocenjevalci, zato zahteva stalno spremljanje kakovosti postopkov, evaluacijo in interdisciplinaren pristop ginekologa kolposkopista, citologa in patologa. Pri ustrezni organizaciji te dejavnosti mora biti v ospredju kakovost in varnost bolnikov, spremljanje / preprečevanje nepotrebnega zdravljenja in tudi agresivne diagnostike. Regulirane čakalne dobe, dobra seznanjenost bolnic in dnevna ambulantna oskrba bolnic so imperativi dobre kolposkopske prakse.

Slaba kakovost kolposkopske preiskave lahko po eni strani vodi v prekomerno diagnostiko in zdravljenje, ki nepotrebno obremenjuje ženske, kolposkopske ambulante, laboratorije in zdravstveno blagajno. Po drugi strani slaba kakovost kolposkopije lahko zaradi spregledanih in nezdravljenih sprememb materničnega vratu vodi do raka materničnega vratu pri ženskah, pri katerih bi bolezen lahko preprečili.

Kolposkopska dejavnost je strokovno ter zakonsko umeščena in opredeljena v sledečih dokumentih:

- Pravilnik o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka (Ur. l. RS, št. 57/18 in 68/19);
- Navodila ginekologom za delo v programu ZORA (posodobitev 2011);
- Programske smernice ZORA, poglavje 4: Opis postopkov programa ZORA na področju ginekološke obravnave sprememb materničnega vratu;
- Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu (v veljavi od 1. oktobra 2011);
- Postopki za odkrivanje in obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu (v veljavi od 1. oktobra 2011).

Kljub jasnim strokovnim in z zakonodajo opredeljenim ciljem državnega programa ZORA je ostajalo področje kolposkopije v Sloveniji dolga leta **neurejeno**, zato je postalo nujno, da se področje uredi.

Reorganizacija kolposkopije v Sloveniji

V Sloveniji kolposkopsko preiskavo potrebuje okoli 3 % žensk, ki se udeležijo presejanja. Nekatero od teh žensk bodo zdravljene in bodo kolposkopsko preiskavo potrebovale tudi v obdobju spremljanja po zdravljenju.

Žal trenutno še zmeraj nihče v Sloveniji, ne državni program ZORA, ne ZZS, ne zdravstveni zavodi, nimajo celovitih podatkov o tem:

- kdo vse izvaja kolposkopijo v Sloveniji;
- koliko kolposkopij je narejenih letno;
- kolikšni so letni stroški kolposkopij na državni ravni;
- katere ženske so imele to preiskavo;
- kakšna je bila indikacija in
- kakšna je kakovost preiskave.

Razlog za neurejenosti je v tem, da se kolposkopska preiskava **ne beleži v Registru ZORA** (edina neregistrirana od vseh preiskav programa ZORA) in da **šifriranje storitve za obračun ZZS ni transparentno**: na različnih ravneh zdravstvenega varstva se kolposkopska preiskava različno, predvsem pa nepregledno šifrira in je tudi **različno ovrednotena**. Standardi Združenja za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo (ZGO–SZD) obstajajo, a so zastareli in potrebni prenove, sočasno pa nihče ne nadzira, ali se standardi tudi upoštevajo. Različni kolposkopisti in ustanove uporabljajo **različne zapise in obrazce za kolposkopski izvid in različno terminologijo**.

DP ZORA v okviru svojega celostnega delovanja predvideva kot pomemben del interdisciplinarnega tima tudi **kolposkopske centre**, kar je opredeljeno v Uradnem listu Republike Slovenije (Pravilnik o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka (Uradni list RS, št. 57/18 in 68/19)) ter publikacijah in uradnih dokumentih DP ZORA.

Po predhodnih posvetih in s širokim strinjanjem ginekologov so bile januarja 2022 sprejete Programske smernice državnega programa ZORA, ki opisujejo izhodišča za reorganizacijo kolposkopije.

Programske smernice torej predvidevajo:

- registracijo kolposkopistov v DP ZORA; pogoj je opravljena specializacija iz ginekologije in porodništva, nato pa vsakih pet let opravljeno usposabljanje s področja kolposkopije
- kolposkopijo lahko še zmeraj opravlja ginekolog na katerikoli ravni zdravstvenega varstva

- plačilo in beleženje storitev naj bo enotno ne glede na raven zdravstvenega varstva
- ustanovitev kolposkopskih centrov, ki izvajajo tudi multidisciplinarne obravnave pacientk v indiciranih primerih

Izhodišča za obračunavanje kolposkopije in drugih diagnostičnih posegov za odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu bodo v soglasju z delovno skupino ginekologov vseh ravni zdravstvenega varstva predstavljena ZZZS.

Načela, ki jim želimo slediti pri dogovoru z ZZZS, so predvsem:

- pregledno beleženje in plačevanje – že iz obračuna naj bo razvidno, katera preiskava je bila opravljena
- enaka cena storitve ne glede na mesto obravnave pacientke
- plačilo diagnostičnih postopkov za odkrivanje predrakavih sprememb naj bo zagotovljeno iz obveznega zdravstvenega zavarovanja

Poleg storitev, ki jih opravljamo in beležimo že sedaj, je potrebno ovrednotiti multidisciplinarno obravnavo pacientk - t.j. njihove dokumentacije in konziliarne kolposkopije. S tem bodo postavljeni tudi finančni pogoji za obračun multidisciplinarnih obravnav in torej delovanje kolposkopskih centrov.

Registracijo kolposkopskih izvidov, vpogled v te izvide, nato pa tudi analizo podatkov pa bo omogočil nov informacijski sistem državnega programa ZORA, t.i. Zorica, ki je v pripravi in ga ginekologi nestrno pričakujemo.

Zaključki

Za dobre rezultate presejanja na predrakave spremembe materničnega vratu je potrebno poleg dobre organizacije tudi nenehno spremljanje učinkovitosti in varnosti presejanja, pri čemer morajo biti v spremljanje vključene vse diagnostične preiskave, med katerimi je kolposkopija ena od ključnih. Sprejete programske smernice DP ZORA so zaveza, da se to tudi uresniči.

Literatura

1. Pravilnika o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka. Uradni list RS, št. 57/18 in 68/19 (30.9.2020). Pridobljeno s https://www.pef.uni-lj.si/fileadmin/Datoteke/Knjiznica/Datoteke/apa_citiranje.pdf.
2. Primic-Žakelj M, Zadnik V, Pogačnik A, Uršič-Vrščaj M. Presejanje za raka materničnega vratu v Sloveniji in državni program ZORA. Radiol Oncol 2006; 40, Suppl. 1: S143–S148.
3. Uršič-Vrščaj M, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Posodobitev 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
4. Primic-Žakelj M, Uršič-Vrščaj M, Pogačnik A, Ivanuš U, editors. Navodila ginekologom za delo v programu ZORA. Posodobitev 2011: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.

5. Ivanuš U, Primic Žakelj M, Florjančič M, Jerman T, Kuster M, Pogačnik A, Kloboves Prevodnik V, Smrkolj Š, Gašper Oblak U, Strojan Fležar M, Pižem J, Frkovič Grazio S. Nove funkcionalnosti prenovljenega informacijskega sistema DP ZORA. Zbornik 7. izobraževalnega dne programa ZORA; 2017; 17. maj 2017; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana.
6. Ivanuš U, Primic Žakelj M. Novi izzivi v presejanju za raka materničnega vratu: izhodišča za presojo prenove presejalne politike DP ZORA. Zbornik 7. izobraževalnega dne programa ZORA; 2017; 17. maj 2017; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana.
7. Kloboves Prevodnik V, Poljak M, Ošterbenk Valenčak A, Varl J, Strojjan Fležar M, Smrkolj Š, Gašper Oblak U, Meglič L, Primic Žakelj M, Ivanuš U. Umestitev tekočinske citologije v program ZORA: predstavitev pilotne raziskave. Zbornik 9. izobraževalnega dne programa ZORA; 2019; 12. November 2019; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana.
8. Ivanuš U. Mesto kolposkopije v program ZORA. In: Smrkolj Š, ed. Obnovitveni kolposkopski tečaj (zbornik); 2019; Ljubljana (Slovenia).

V tem preglednem članku predstavljamo razvrščanje in splošne lastnosti HPV, zgradbo in pomnoževanje HPV, molekularno patogenezo in imunologijo okužbe s HPV ter osnovni koncept mikrobiološke diagnostike okužbe s HPV. Določenih delno prekrivajočih tem, ki so že bile podrobno opisane v zbornikih predhodnih kolposkopskih tečajev ali izobraževalnih dni programa ZORA, nismo ponovno obravnavali.

Razvrščanje in splošne lastnosti HPV

Virusi iz družine *Papillomaviridae* ali papilomavirusi (PV) so zelo heterogena in široko razprostranjena skupina DNA-virusov, ki povzročajo različne novotvorbe pri ljudeh in živalih. Do leta 2000 so bili ti virusi taksonomsko uvrščeni v družino *Papovaviridae*, ki je bila nato razdeljena na dve družini: *Papillomaviridae* in *Poliomaviridae*. Ime papiloma izhaja iz latinske besede *papilla* (bradavica) in *oma* (tumor). Na podlagi skladnosti nukleotidnih zaporedij PV razvrščamo v različne virusne genotipe, ki predstavljajo tudi osnovno taksonomsko enoto pri njihovi klasifikaciji. PV najdemo pri večini sesalcev in ptičev, nekaterih plazilcih in ribah. Nekateri, predvsem evolucijsko nižji, sesalci imajo samo en za vrsto značilen genotip, medtem ko je raznolikost PV pri opicah in ljudeh mnogo večja. Skupino genotipov PV, ki so pomembni v humani medicini, imenujemo človeški papilomavirusi (angl. *human papillomaviruses*, HPV).

Kot novi genotip PV opredelimo vsak virusni izolat, katerega nukleotidno zaporedje gena L1 se za več kot 10 % razlikuje od gena L1 vseh predhodno opredeljenih genotipov PV. V primeru, ko je neskladnost med dvema zaporedjema gena L1 med 2 in 10 %, je to virusni podtip. Če je razlika manjša od 2 %, novi virus opredelimo kot podtipsko (genetsko) različico enakega genotipa PV. Genotipe PV razvrščamo v rodove, od katerih jih je 23 označenih z grškimi črkami alfa-omega. Ker je število novoodkritih virusov presežilo število črk v grški abecedi, preostale rodove označujemo z grškimi črkami *delta-rho*, ki imajo dodano predpono *dya*. Skladnost nukleotidnih zaporedij v celotnem genu L1 med različnimi rodovi PV je manjša od 60 %. Virusne vrste znotraj posameznega rodu izkazujejo 60–70 % nukleotidno skladnost v genu L1, medtem ko genotipi znotraj posamezne vrste izkazujejo 71–89 % nukleotidno skladnost v genu L1. Za večino genotipov HPV, uvrščenih v eno vrsto, velja, da imajo podobne biološke

lastnosti, to je tropizem za specifična tkiva in/ali organe ter podoben tumorski potencial.

Tradicionalno so genomska zaporedja PV pridobivali iz epitelnih novotvorb s pomočjo klasičnih tehnik kloniranja, ki so primerne predvsem za opredeljevanje genotipov HPV, ki so v kliničnih vzorcih prisotni v zelo visokih koncentracijah. Z napredovanjem molekularne biologije in razvojem tehnik kot so PCR, podvojevanje celotnega genoma s pomočjo tehnike kotalečega se kroga (angl. rolling circle amplification) in globoko sekveniranje so za identifikacijo novih PV začeli uporabljati tudi te metode. Uporaba novejših metod je pripeljala do identifikacije in karakterizacije številnih novih PV, ki so v kliničnih vzorcih praviloma prisotni v zelo nizkih koncentracijah.

Odkrivanje novih genotipov HPV spremljajo v Referenčnem centru za HPV (Human papillomavirus Reference Center, Karolinska Institutet) v Stockholmu (Švedska), kjer določajo tudi zaporedne številke novo opredeljenih genotipov HPV. Genotipi HPV so (na žalost) oštevilčeni popolnoma naključno, glede na vrstni red osamitve, in ne glede na biološke lastnosti virusov ali njihovo genomsko podobnost. Tako npr. genotip HPV16 oz. krajše HPV-16, predstavlja šestnajsti po vrsti odkriti genotip HPV. Kljub temu da zadnji opredeljen genotip HPV nosi ime HPV229, je bilo do marca 2023 popolnoma opredeljenih 223 različnih genotipov HPV, saj je šest genotipov bilo naknadno uvrščenih med podtipove že opredeljenih genotipov HPV. Dodatno po podatkih nedavno objavljenih raziskav obstaja še več kot 800 potencialno novih genotipov, ki čakajo na dokončno molekularno in filogenetsko opredelitev. V zadnjih desetih letih je naša raziskovalna skupina odkrila in dokončno opredelila 12 novih uradno priznanih genotipov HPV, in sicer HPV-120, HPV-125, HPV-150, HPV-151, HPV-159, HPV-174, HPV-179, HPV-184, HPV-199, HPV-204, HPV-209, HPV-210 in delno opredelila več kot 100 kandidatnih izolatov za nove genotipe HPV. Za opredelitev in uradno priznanje novega genotipa HPV je še vedno potrebno celotni genom izolata HPV (lahko tudi po delih) vklonirati v plazmidne vektorje in mu določiti nukleotidno zaporedje oz. za PV značilna genomska področja.

Odkrivanje in potrjevanje novih živalskih PV naj bi spremljali v Referenčnem centru za živalske papilomaviruse (*Animal Papillomavirus Reference Center*) v Tucsonu (ZDA), ustanovljenem leta 2019. Vsak novi genotip živalskih PV je označen s kratico rodu in vrsto živali, pri kateri je bil osamljen, ter z zaporedno številko osamitve (npr. kratici FdPV1 in FdPV2 označujeta PV, odkrita pri domači mački – *Felis domesticus*). Do marca 2023 je bilo popolnoma opredeljenih 226 živalskih PV pri 93 živalskih vrstah. Naša raziskovalna skupina je zaenkrat popolnoma opredelila tri nove genotipe PV, MfuPV1-2 in PsuPV1, ki smo jih odkrili pri japonskih makah in sibirskem hrčku.

Z namenom zagotovitve organiziranega in ažurnega vira informacij znanstveni skupnosti, ki se ukvarja z raziskavami na področju PV, je bila ustanovljena prosto dostopna podatkovna baza PaVE (PapillomaVirus Episteme). PaVE trenutno

vsebuje vse referenčne genome PV, več kot 200 celotnih nukleotidnih zaporedij novih genotipov HPV, ki so bila odkriti samo z globokim sekveniranjem in trenutno še niso priznani kot uradni novi genotipi HPV, več kot 150 celotnih nukleotidnih zaporedij podtipskih različic genotipov HPV, več kot 6.000 nukleotidnih zaporedij posameznih genov, regij genoma in virusnih beljakovin ter več kot 90 tridimenzionalnih struktur virusnih beljakovin, ki jih lahko uporabniki brezplačno prenesejo, raziskujejo in analizirajo.

Vse doslej opredeljene genotipe HPV, skupaj z nekaterimi opičjimi PV, uvrščamo v 5 rodov (*Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus*, *Gammapapillomavirus*, *Mupapillomavirus* in *Nupapillomavirus*). Posamezni rodovi HPV izkazujejo dokaj značilen tropizem za določeno vrsto epitela.

Rod *Alpha*-PV združuje klinično najbolj pomembne HPV, ki so povezani z nastankom številnih benignih in malignih sprememb večskladnega ploščatoceličnega epitela kože in sluznic. V rod *Alpha*-PV trenutno uvrščamo 65 genotipov HPV, ki so razvrščeni v 14 virusnih vrst. Približno 40 genotipov HPV iz rodu *Alpha*-PV s tropizmom za epitel sluznic glede na vrsto novotvorb, ki jih povzročajo, delimo na visokorizične in nizkorizične genotipe HPV. Visokorizični genotipi HPV (HPV-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58 in -59) so etiološko dokazano povezani z več kot 99 % primerov raka materničnega vratu, 70-90 % raka zadnjika in nožnice, 40 % raka vulve, 47 % raka penisa ter 25-30 % raka ustnega dela žrela. Nizkorizični genotipi HPV (najpomembnejša sta HPV-6 in HPV-11) so povezani z nastankom vseh primerov anogenitalnih bradavic in papilomov grla. V rod *Alpha*-PV uvrščamo tudi nekatere genotipe HPV (HPV-2, HPV-27 in HPV-57), ki povzročajo predvsem okužbe ploščatoceličnega epitela kože, in so povezani z nastankom navadnih kožnih bradavic in anogenitalnih bradavic.

V rod *Beta*-PV trenutno uvrščamo 54 genotipov HPV, ki so razvrščeni v 5 virusnih vrst in smo jih v preteklosti povezovali predvsem z bolniki z redko dedno boleznijo, imenovano bradavičasta epidermodisplazija (angl. *epidermodysplasia verruciformis*; EV). Viruse iz rodu *Beta*-PV najpogosteje dokažemo v zdravi koži, kjer povzročajo prikrita oz. klinično neznačilna okužba in v dlačnih mešičkih, ki predstavljajo pomemben rezervoar teh virusov, v katerih lahko *Beta*-PV zaključijo svoj življenjski krog. Nedavno je bilo dokazano, da lahko *Beta*-PV okužijo tudi sluznični epitel predela glave in vratu ter požiralnika in kožno-sluznični epitel analnega kanala. *Beta*-PV redko zaznamo v sluznici vaginalnega predela. Pri imunsko oslabljenih osebah lahko *Beta*-PV kot kofaktorji sodelujejo pri nastanku ne-melanomskega raka kože.

V rod *Gamma*-PV je trenutno uvrščenih 100 v celoti molekularno opredeljenih genotipov HPV, ki so razvrščeni v vsaj 27 virusnih vrst. Število novo-odkritih virusov iz rodu *Gamma*-PV se je v zadnjih nekaj letih zelo povečalo in preseгло število genotipov HPV iz rodov *Alpha*-PV in *Beta*-PV. *Gamma*-PV so prisotni v koži, kjer povzročajo dolgotrajne okužbe, lahko tudi doživljenjske, ki so najpogosteje prikrita oz. klinično neznačilne. Vzorci ploščatoceličnega karcinoma kože,

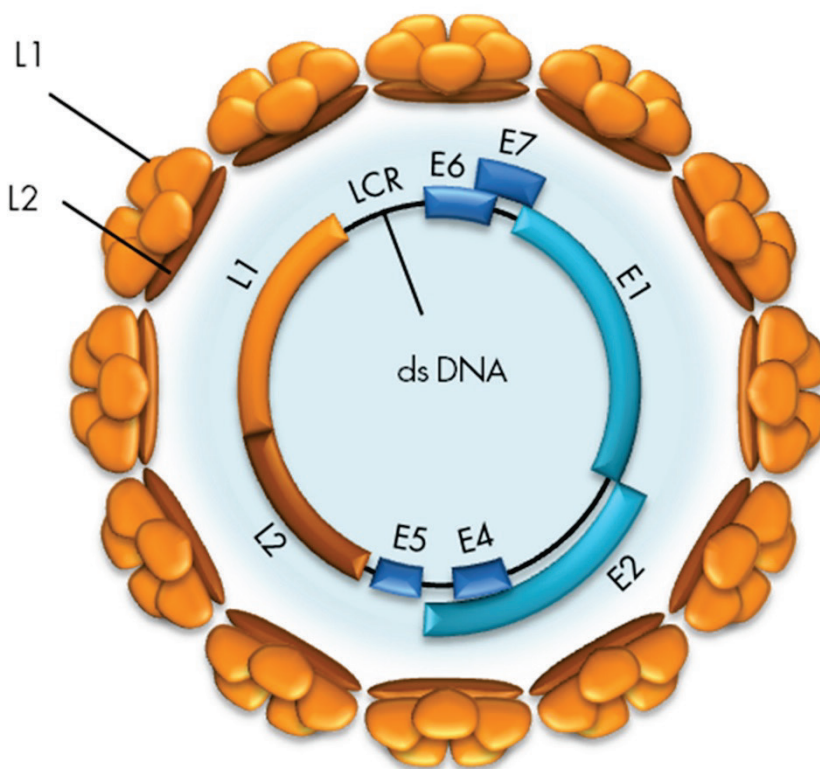
bazalnoceličnega karcinoma kože, aktinične keratoze, seboroične keratoze in keratoakantoma pogosto vsebujejo veliko število različnih genotipov HPV iz rodu *Gamma*-PV. Virusno breme *Gamma*-PV v omenjenih kožnih spremembah je zelo nizko (< 1 virusna kopija/1000 celic), medtem ko je virusno breme istih virusov na površini teh sprememb zelo visoko (do 4.100 virusnih kopij/ μ l). Visoko virusno breme na površini kožnih sprememb nakazuje na produktivno okužbo, ki poteka v bližini omenjenih kožnih sprememb; virusi iz rodu *Gamma*-PV tako najverjetneje niso etiološko povezani z nastankom teh sprememb. Na podlagi novejših dokazov lahko *Gamma*-PV najdemo tudi v sluznici glave in vratu (ustna in nosna votlina ter grlo), penisa, materničnega vratu in vulve ter v kožno-sluzničnem epitelu analnega kanala, ponavadi v klinično neznačilni obliki. Za tovrstne okužbe je značilna odsotnost ali minimalna produkcija zrelih virusnih delcev. Nekatere genotipe iz rodu *Gamma*-PV povezujemo s posameznimi primeri kožnih bradavic tako pri imunsko oslabljenih kot tudi pri imunsko kompetentnih posameznikih.

V rod *Mu*-PV so trenutno uvrščeni trije genotipi HPV (HPV-1, -63 in -204), ki so razvrščeni v tri virusne vrste, medtem ko je v rod *Nu*-PV trenutno uvrščen le en genotip HPV (HPV-41). Viruse iz rodov *Mu*-PV in *Nu*-PV povezujemo z nastankom kožnih bradavic.

Zgradba in pomnoževanje HPV

HPV so majhni DNA-virusi brez ovojnice, ki v premeru merijo približno 55 nm. Dedni material je obdan z dvoplastno beljakovinsko sredico. Virusna sredica (kapsida) ima ikozaedrično simetrijo in je sestavljena iz 72 morfoloških enot, t. i. kapsomer, ki jih sestavljata dva tipa strukturnih beljakovin, in sicer velika (L1) in mala (L2) plaščna beljakovina. Vsaka od 72 kapsomer je sestavljena iz petih beljakovin L1, molekulske mase 54 kDa, ki so navzkrižno povezane z disulfidnimi mostički, in ene, aksialno vstavljene beljakovine L2 (74–80 kDa), ki pomaga oblikovati in vzdrževati strukturo kapsomere.

Virusni genom je krožna, zaprta, dvojnovijačna molekula DNA, velikosti 7,5–8 kbp in molekulske mase $5,2 \times 10^6$ Da (Slika 1). Genom je sestavljen iz kodirajočega in nekodirajočega območja. Kodirajoče območje genoma delimo na zgodnje območje E (angl. *early*) in pozno območje L (angl. *late*).



Slika 1: Organizacija genoma HPV. (Vir: Kocjan BJ, Poljak M. Papilomavirusi. In: Poljak M, Petrovec M, eds. Medicinska virologija. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2011. p. 41-60.)

Območje E vsebuje zapise (gene) za beljakovine, pomembne za uravnavanje podvojevanja virusne DNA, uravnavanje izražanja virusnih genov in interakcijo s celičnimi beljakovinami gostitelja. Večina do sedaj opredeljenih genotipov HPV ima do šest različnih genov E, in sicer E1, E2, E4, E5, E6 in E7. Ti se prepisujejo kot različne bi- ali policistranske molekule mRNA (vsebujejo bralne okvirje za več različnih beljakovin) iz zgodnjega promotorja P1 (HPV-11), ki se nahaja v nekodirajočem območju LCR (angl. *long control region*). Izjema so nizkorizični genotipi HPV, pri katerih se mRNA-beljakovine E7 prepíše posebej, in sicer s promotorja P2 (HPV-11), ki se nahaja v genu E6.

Gena E6 in E7 sta med vsemi območji genoma HPV najbolj raziskana, saj imata najpomembnejšo vlogo v onkogenezi novotvorb, katerih nastanek povezujemo s HPV. Virusni beljakovini E6 in E7 vplivata na številne celične procese, ki lahko vodijo do maligne transformacije s HPV okuženih celic. Med njimi so najpomembnejši spodbujanje oz. vzdrževanje celične proliferacije, zaviranje zaščitnega delovanja celičnih tumor-zavirajočih beljakovin ter indukcija celične nesmrtnosti.

nosti. Onkogeno delovanje beljakovin E6 in E7 je podrobneje opisano v poglavju *Patogeneza in imunost*.

Transformirajoče lastnosti izraža tudi virusna beljakovina E5, za katero domnevamo, da bi lahko sodelovala v začetni stopnji onkogeneze, posredovane s HPV iz rodu *Alpha-PV*. Beljakovina E5 spodbuja receptorje celičnih rastnih dejavnikov EGF (angl. *epidermal growth factor*) in PDGF (angl. *platelet derived growth factor*) ter na ta način povišuje nivo mitogenih dejavnikov, ki spodbujajo celično proliferacijo. Najnovejše raziskave ji pripisujejo tudi pomembno vlogo pri spodbujanju angiogeneze in antiapoptotsko delovanje. Poleg tega E5 omogoča tudi izmikanje HPV imunskemu odgovoru, saj ovira zorenje molekul pglavitnega histokompatibilnostnega kompleksa razreda I (PHK I). Zapis za beljakovino E5 manjka pri večini genotipov HPV iz rodov *Beta-* in *Gamma-PV*.

Virusna beljakovina E1 je pomembna za začetek podvojevanja virusne DNA in vzdrževanje HPV v obliki zunajkromosomskih krožnih DNA-delcev ali episomov. E1 se skupaj z beljakovino E2 veže v bližino mesta začetka podvojevanja virusnega genoma (angl. *origin of replication; ori*), ki se nahaja v nekodirajočem območju LCR in deluje kot encim z ATP-azno in helikazno aktivnostjo.

Beljakovina E2 se veže na značilna zaporedja DNA v nekodirajočem področju LCR in uravnava podvojevanje, segregacijo in izražanje virusnega genoma. Veza E2 je nujna za pritrditev beljakovine E1 na mesto *ori*, ki v naslednjem koraku veže celične beljakovine, potrebne za podvojevanje virusne DNA, vključno z beljakovino RPA (angl. *replication protein A*) in DNA-polimerazo alfafprimazo. Poleg tega je beljakovina E2 potrebna za pritrditev virusnih episomov na mitotске kromosome in njihovo pravilno segregacijo med celično delitvijo. Beljakovina E2 je izjemno pomembna tudi za uravnavanje izražanja virusnih onkogenov. V nizkih koncentracijah E2 spodbuja izražanje E6 in E7, medtem ko v visokih koncentracijah E2 zavira izražanje istih genov, z neposrednim oviranjem vezave celičnih dejavnikov prepisovanja SP1 in TFIID na zgodnji virusni promotor p97 (HPV-16).

Vloga virusne beljakovine E4 še ni povsem znana. Dosedanje raziskave so pokazale, da se E4 veže na citokeratine okuženih celic in na ta način povzroči propad celičnega citoskeleta. Domnevamo, da je porušenje citokeratinske mreže potrebno za lažje izstopanje zrelih virusnih delcev iz okuženih celic.

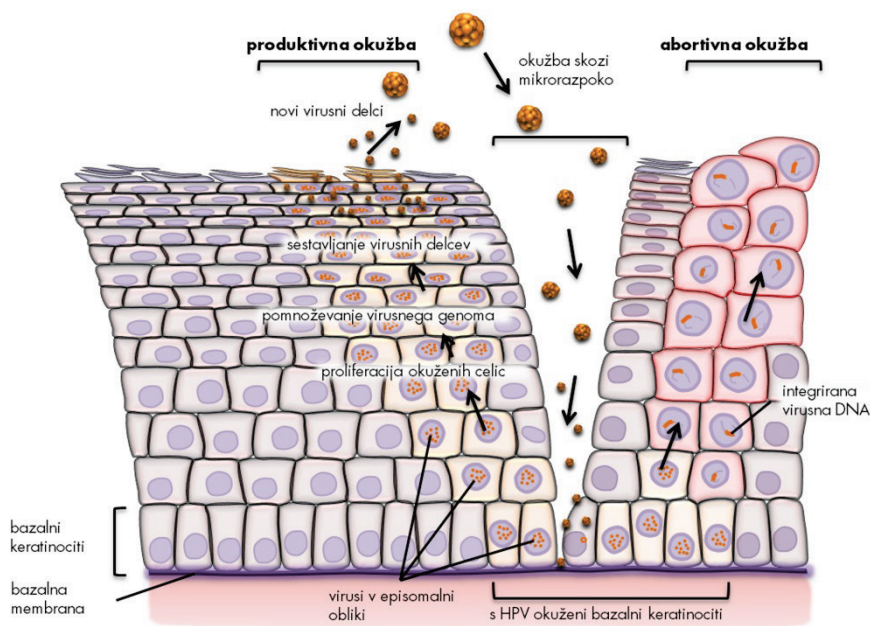
Območje L virusnega genoma vsebuje zapisa za strukturni beljakovini virusne kapside (L1 in L2), ki se prepisujeta kot bi- in/ali policistranske mRNA iz poznega promotorja P3 (HPV-11), ki se nahaja v genu E7. Omenjeni promotor je pomemben tudi za prepis zgodnjih virusnih beljakovin E1, E2 in E4, ki so pomembne za pomnoževanje virusa v diferencirajočih se epitelih celicah (glej *Proces pomnoževanja HPV*). Gen L1 vsebuje zapis za veliko plaščno beljakovino, ki je skupaj z odprtim bralnim okvirjem za beljakovino E1 najbolj ohranjeni del genoma med različnimi genotipi HPV in predstavlja osnovo za klasifikacijo in raziskave evolucijske sorodnosti (H)PV. Beljakovina L1 predstavlja tudi najbolj

imunogeno virusno beljakovino, ki v gostitelju izzove nastanek nevtralizirajočih protiteles, ki so značilna za posamezen genotip HPV. Gen L2 nosi zapis za malo plaščno beljakovino, ki vsebuje visoko ohranjene epitope, ki v gostitelju izzovejo nastanek nevtralizirajočih protiteles, ki ščitijo proti širokemu spektru genotipov HPV. Navzkrižno nevtralizirajoči epitopi so skriti v notranjosti kapside in se razkrijejo šele ob vezavi kapside na gostiteljsko celico.

Nekodirajoče območje LCR ne vsebuje zapisa za virusne beljakovine, ampak zaporedja DNA, pomembna za uravnavanje podvojevanja in prepisovanja virusnega genoma: mesto *ori*, zgodnje virusne promotorje, vezavna mesta za dejavnike prepisovanja, ojačevalce in represorske uravnalne beljakovine. LCR se nahaja med genoma L1 in E6. Pomen drugega nekodirajočega območja, ki se nahaja med genoma E5 in L2, še ni znan.

Molekularna patogeneza okužbe s HPV

Okužba s HPV se prične z vstopom virusa skozi poškodovani epitel kože ali sluznice, najpogosteje skozi mikroskopsko razpoko v epitelu, in z okužbo bazalnih celic večvrstnega ploščatoceličnega epitela (Slika 2). Domnevamo, da so za vezavo virusa na gostiteljsko celico ključni heparan-sulfatni proteoglikani (HSPG), ki se nahajajo na bazalni membrani in površini epitelnih celic. V začetni stopnji okužbe pride do vezave virusne kapside oz. beljakovin L1 na primarno vezavno mesto, ki ga predstavljajo receptorji HSPG na bazalni membrani. V nadaljevanju se kapsida prenese do sekundarnega vezavnega mesta, ki je na površini celic in ki ga prav tako predstavljajo receptorji HSPG. Pri tem pride do konformacijske spremembe, zaradi katere se izpostavi visoko-ohranjeni N-terminalni del beljakovine L2, ki ga v nadaljevanju cepi celični encim furin. Ti dogodki privedejo do nadaljnjih konformacijskih sprememb v kapsidi, ki bodisi zmanjšajo afiniteto kapside do receptorjev HSPG ali pa vodijo do izpostavitve mest, ki so potrebna za vezavo kapside oz. beljakovine L1 na še nepoznane sekundarne receptorje, ki sprožijo endocitozo. HPV vstopa v celico relativno počasi (prve prepise virusnih genov lahko zaznamo šele po 12–24 urah). HPV-16 vstopa v celice s pomočjo klatrinsko posredovane endocitoze. Ta mehanizem vstopa najverjetneje ni univerzalen za vse HPV, tako npr. HPV-31 v celice vstopa s pomočjo kaveolnega endocitotskega sistema, neodvisnega od klatrina. Poleg tega so ugotovili, da se lahko nekateri HPV, ki v celico vstopijo s pomočjo klatrinskega endocitotskega sistema, znotrajcelično prenašajo tudi s kaveosomi. Po vstopu v celico se virusni delci razgradijo v poznih endosomih in/ali lizosomih, virusni genom HPV pa se na še neznan način (najverjetneje s pomočjo beljakovine L2 in mikrotubulov) prenese v jedro bazalnih celic.



Slika 2: Potek okužbe s HPV. (Vir: Kocjan BJ, Poljak M. Papilomavirusi. In: Poljak M, Petrovec M, eds. Medicinska virologija. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2011. p. 41-60.)

V nadaljevanju HPV okužba lahko poteka kot (i) klinično neznačilna, (ii) produktivna ali (iii) nepopolna (transformirajoča, abortivna). Več informacij o kliničnih lastnostih in kliničnem pomenu posameznih vrst HPV okužb lahko najdemo v prispevku Ivanuš U. in Primic Žakelj M., z naslovom Pomen izvida testa HPV v kolposkopski ambulanti, objavljenem v Zborniku kolposkopskega tečaja 2013.

Proces pomnoževanja HPV je natančno uravnan in je odvisen od prisotnosti oz. odsotnosti določenih virusnih beljakovin in stopnje zrelosti epitelnih celic gostitelja. Tako je npr. pomnoževanje HPV v bazalnih epitelnih celicah močno omejeno. Pozneje se sočasno z dozorevanjem okuženih celic povečuje tudi sposobnost pomnoževanja HPV, kompletni virioni pa se sproščajo le iz popolnoma dozorelih celic. V jedrih bazalnih celic se genom HPV nahaja izključno v obliki episomov. Bazalne celice z episomi so nosilke latentne HPV-okužbe in jih histološko ni mogoče razlikovati od neokuženih celic. Kmalu po okužbi bazalnih celic se število kopij virusnega genoma poveča na od 50 do 100 kopij na celico, neodvisno od celičnega cikla. Podvojevanje virusnega genoma nato tesno sledi celičnemu ciklu gostiteljske celice, saj se pri eni celični delitvi virusni genom ponavadi podvoji le enkrat. Ko se HPV nahaja v bazalnem sloju, je sinteza virusnih beljakovin minimalna. V glavnem se sintetizirata beljakovini E6 in E7, poleg minimalne količine drugih virusnih beljakovin, predvsem E1 in E2, ki sta potrebni za začetek podvojevanja virusnega genoma (episoma). S pomočjo beljakovin

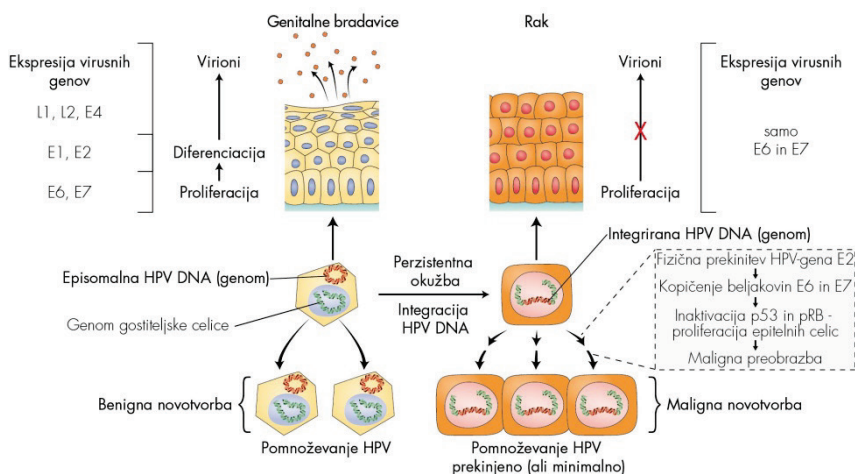
E6 in E7, katerih izražanje spodbuja nizka raven E2 (v tem primeru beljakovina E2 deluje kot aktivator prepisovanja E6 in E7), HPV v nadaljevanju okužbe spremeni celično okolje z namenom, da ustvari pogoje za podvojevanje virusa med potekom diferenciacije okuženih celic v keratinocite. V fizioloških pogojih (to je brez prisotnosti HPV) bazalne celice, ki vstopijo v suprabazalne epitelne sloje, po določenem številu delitev izstopijo iz celičnega cikla in začnejo proces terminalne diferenciacije s ciljem, da vzpostavijo zaščitni keratinski sloj, ki ga normalno zagotavlja koža. Nasprotno se zaradi vpliva beljakovin E6 in E7 ter delno tudi E5 s HPV okužene celice suprabazalnega sloja, preden preidejo v višje sloje epitela, delijo večkrat kot običajno. Ko pridejo v *stratum spinosum*, v njih naraste količina beljakovin HPV, ki so nujne za podvojevanje virusa (E1 in E2). Povišana raven beljakovine E2 zavre izražanje virusnih onkogenov, kar zaustavi proliferacijo epitelnih celic in omogoči njihovo diferenciacijo v keratinocite. Glede na to, da je izražanje genov E6 in E7 zavrto, se beljakovini E1 in E2 vežeta na značilna zaporedja DNA v območju LCR in aktivirata celične beljakovine oz. mehanizme, potrebne za podvojevanje virusne DNA. Predvideva se, da tu podvajanje virusnega genoma poteka po načinu kotalečega se kroga (angl. *rolling circle replication*), tako da v gostiteljskih celicah nastaja na tisoče kopij virusnega genoma. Ko okuženi keratinociti pridejo v zgornje sloje epitela (*stratum granulosum*), podvojevanju virusnega genoma sledi sinteza virusnih beljakovin, ki so potrebne za sestavljanje virionov (L1, L2) oz. njihovo sproščanje (E4) iz gostiteljskih celic. Pri oblikovanju infektivnih virusnih delcev ima pomembno vlogo tudi beljakovina E2, saj povečuje učinkovitost vključitve virusnega genoma v virusno sredico s strani L1 in L2. Virusni delci nastajajo v zelo velikem številu in so sposobni okužiti sosednje celice.

Aktivno pomnoževanje HPV v anogenitalnem področju se klinično največkrat odraža kot benigne, bradavicam podobne, spremembe ali kot cervikalna intraepitelijska neoplazija 1. Stopnje (CIN I), ki s svoje površine sproščajo veliko količino infektivnih virusnih delcev. Okužbo, v kateri virus uspešno zaključi svoj življenjski krog, imenujemo produktivna virusna okužba, same spremembe, ki pri tem nastanejo, pa produktivne spremembe oz. lezije. V produktivnih spremembah je izražanje virusnih genov natančno uravnano. Virusne beljakovine se namreč izražajo v točno določenih časovnih intervalih in v nadzorovanih količinah ter sovpadajo z dozorevanjem gostiteljskih celic. Številni genotipi HPV povzročajo samo to vrsto sprememb, in redko oz. nikoli nastanek malignih sprememb. Dogodki, ki vodijo do nastanka zrelih virusnih delcev v zgornjih plasteh epitela, so skupni tako nizkorizičnim kot tudi visokorizičnim genotipom HPV. Zaradi pomnoževanja HPV v dokončno diferenciranih epitelnih celicah se le-te morfološko spremenijo in začnejo postopoma propadati. Ta citopatski učinek, značilen za HPV, imenujemo koilocitoza. Za koilocite so značilna skrčena, hiperkromna jedra različnih oblik, kromatin je grudast, okoli jeder se pojavlja značilen svetli pas ali halo. Koilocitoza je znak produktivne virusne okužbe, ki se odraža v propadu celic, in je histološko najboljše vidna v zgornji tretjini epitela benignih sprememb, povezanih s HPV.

Rak materničnega vratu je najhujša posledica okužbe s HPV, ki se razvije postopoma, skozi zaporedje relativno dobro poznanih dogodkov, in lahko nastane le pri ženskah, ki so dolgotrajno okužene z enim ali več visokorizičnimi genotipi HPV, najpogosteje s HPV-16 ali HPV-18. Pri teh osebah izguba zaščitnega delovanja celičnih tumor-zavirajočih beljakovin, ki nastane kot posledica nenadzorovanega izražanja (delovanja) virusnih beljakovin E6 in E7, vodi do kopičenja različnih sekundarnih mutacij, ki lahko čez leta privedejo do nastanka raka.

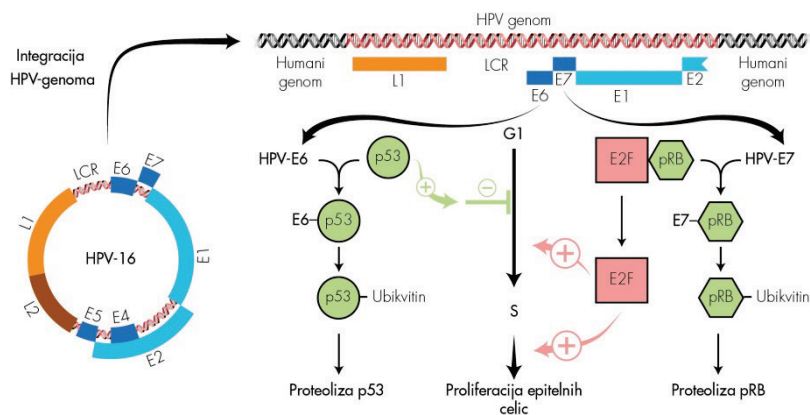
Molekularni model karcinogeneze, posredovane z visokorizičnimi genotipi HPV

Novejša spoznanja o HPV so privedla do razvoja molekularnega modela karcinogeneze, posredovane z visokorizičnimi genotipi HPV. Temelj modela je interakcija virusnih beljakovin z močno kontroliranim spletom celičnih onkogenov in tumor-zavirajočih beljakovin, predvsem p53 in pRB (retinoblastomska beljakovina), ki uravnavajo rast in delitev celic. Model opisuje nastanek malignih novotvorb v treh stopnjah, pri čemer kot vzorčni tumor služi rak materničnega vratu. V prvi stopnji HPV okuži bazalne celice ploščatoceličnega epitela. V drugi stopnji pride do vključevanja (integracije) HPV DNA v genom gostiteljske celice, kar je tudi ključni dogodek v nastanku raka. Do vključevanja virusne DNA v gostiteljev genom pride le v primeru razmeroma redke dolgotrajne (perzistentne) okužbe z visokorizičnimi genotipi HPV (predvsem HPV-16 in -18), saj je ta dogodek pri okužbi z nizkorizičnimi genotipi HPV (npr. HPV-6 in HPV-11) izjemno redek (Slika 3). V tretji stopnji razvoja tumorja imajo poleg HPV (ta deluje kot endogeni karcinogen) pomembno vlogo tudi dodatne karcinogene snovi, kot so cigaretni dim, UV-žarki, obsevanje, najrazličnejši kemični agensi itd., ker povzročajo nastanek številnih sprememb človeškega genoma, ki vodijo v nesmrtnost okuženih celic in na koncu do njihove maligne preobrazbe.



Slika 3: Povzetek ključnih dogodkov v patogenezi anogenitalnih bradavic in raka materničnega vratu. (J. Triglav, 2011. Prirejeno po: Beutner KR, Tying S. Human papilloma virus and human disease. *Am J Med.* 1997; 102: 9–15, Figure 2; Doorbar J. Molecular biology of human papilloma virus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond).* 2006; 110: 525–41, Figure 2, Figure 5.)

Številne raziskave so pokazale, da je fizikalno stanje genoma HPV v benignih in malignih novotvorbah oz. različnih predrakavih spremembah epitela različno (Slika 3). V benignih novotvorbah, kot so genitalne bradavice, je virusna DNA prisotna v obliki episoma, medtem ko je pri večini malignih novotvorb in delu CIN III vsaj del virusne DNA (vedno sta vključena vsaj zapisa za E6 in E7) integriran v genom gostiteljske celice. Genom HPV je vključen tudi pri manjšem deležu CIN I, zato domnevamo, da je virusna integracija najverjetneje zgodnji dogodek v procesu nastanka raka. Mesto v DNA bazalnih celic, na katerem pride do vključevanja genoma HPV, ni specifično. Vgrajeno virusno DNA so našli na različnih kromosomih, vendar pogosto v bližini t. i. krhkih mest, medtem ko se krožni genom virusa pred vključitvijo skoraj vedno prekine na istem mestu, tj. v področju gena E2 (Slika 4). Glede na to, da je beljakovina E2 odgovorna za zaviranje prepisovanja zgodnjih virusnih genov E6 in E7, fizična prekinitev gena E2 vodi do izgube njene biološke vloge. Rezultat tega je povečano in nekontrolirano izražanje oz. kopičenje beljakovin E6 in E7, ki se vežeta na celični tumor-zavirajoči beljakovini p53 in pRB in sodelujeta pri njihovi razgradnji (Slika 4). Do nekontroliranega izražanja virusnih onkogenov redkeje prihaja v primeru, ko gen E2 ni prekinjen, oz. v primeru, ko je vezavno mesto za beljakovino E2 znotraj uravnalnega območja LCR nedostopno oz. metilirano. Ne glede na mehanizem, zmanjševanje fizioloških količin beljakovin p53 in pRB znotraj celice in prekinitev nju-nega tumorsko-zaščitnega delovanja predstavlja ključni dogodek v razvoju raka.



Slika 4: Shematski prikaz molekularnih interakcij med virusnimi beljakovinama E6 in E7 ter celičnimi tumor-zavirajočimi beljakovinama p53 in pRB (J. Triglav, 2011. Prirejeno po: Vousden K. Interactions of human papilloma virus transforming proteins with the products of tumor suppressor genes. *FASEB J.* 1993; 7: 872–9, Figure 1; Lazo PA. The molecular genetics of cervical carcinoma. *Br J Cancer.* 1999; 80: 2008–18, Figure 1.)

Nedavne raziskave so pokazale, da se beljakovina E6 visokorizičnih genotipov HPV v gostiteljskih celicah poveže v tridelni kompleks s celično beljakovino p53 in celično ubikvitinsko ligazo E6AP (angl. *cellular E6AP ubiquitin ligase*) in sproži hitro razgradnjo p53 z od ubikvitina-odvisnim sistemom proteaz oz. s proteasomi. Beljakovina p53 je dejavnik prepisovanja, ki normalno uravnava prepisovanje celičnih beljakovin, ki sodelujejo v nadzoru celičnega cikla na prehodu iz G1- v S-fazo. Njeno izražanje lahko sprožijo različni geno- ali citotoksični dejavniki, ki predstavljajo potencialno nevarnost za celico (najpogosteje so to poškodbe DNA). Po poškodbi celične DNA, ki lahko nastane kot posledica normalnega celičnega pomnoževanja in/ali zaradi izpostavitve celične DNA različnim fizikalnim ali kemijskim agensom, raven p53 naglo naraste (sama beljakovina se aktivira s postranslacijskimi modifikacijami), kar zaustavi celično delitev za tako dolgo, dokler celični popravilni mehanizmi ne popravijo okvarjenih odsekov DNA. Po odpravi poškodb raven p53 upade in celični cikel napreduje v S-fazo, kjer se podvoji popravljena DNA. V primeru, ko so poškodbe celičnega genoma preobsežne ali nepopravljive, p53 sproži proces celične apoptoze. Beljakovino p53 so zaradi te vloge poimenovali varuh človeškega genoma. Nasprotno pa trajno znižana raven beljakovine p53, do katere lahko pride zaradi mutacij ali odsotnosti gena p53, ali pa beljakovino p53 inaktivira HPV-E6, omogoča neovirano delitev celic s poškodovano DNA, kar v končni fazi lahko privede do njihove maligne preobrazbe. Čeprav je osrednja vloga beljakovine HPV-E6 vezana na razgradnjo tumor-zavirajoče beljakovine p53, se ta veže tudi na nekatere ostale celične beljakovine ali uravnava njihovo izražanje. Na ta način se prepreči nespecifični imunski odgovor na okužbo s HPV npr. z oviranjem interferonskega

protivirusnega odziva, signalne poti TLR (angl. *toll-like receptor*) in od p53-neodvisne apoptotske poti (npr. apoptotska signalna pot preko membranskih receptorjev TNF ali mitohondrijskih beljakovin Bak in Bax) ter se spodbudi proliferacija epitelnih celic in nastanek malignih tumorjev (npr. z aktivacijo encima telomeraze oz. njegove katalitične podenote hTERT, kar vodi v nesmrtnost celic, s povzročanjem kromosomalnih aberacij, z oviranjem celične adhezije, z rušenjem medceličnih stikov in celičnega citoskeleta, z oviranjem diferenciacije epitelnih celic ter spodbujanjem angiogeneze).

Čeprav lahko tudi beljakovine E6 nizkorizičnih genotipov HPV tvorijo stabilne komplekse z beljakovino E6AP, ti ne vežejo oz. ne vodijo do razgradnje p53. Zato domnevamo, da so tarča kompleksa E6-E6AP nizkorizičnih HPV nekatere druge, še neznane, celične beljakovine. Nasprotno pa se lahko beljakovine E6 tako nizkorizičnih kot tudi visokorizičnih genotipov HPV vežejo neposredno na p53 ali povzročajo njegovo nestabilnost (npr. z inaktivacijo encima acetiltransferaze p300 in beljakovine CBP) in na ta način dodatno ovirajo njegovo vezavo na značilna zaporedja v celični DNA.

Virusna beljakovina E7 je strukturno in funkcionalno podobna antigenu E1A adenovirusov (Ad EA1) in velikemu antigenu T virusa polioma SV40 (SV40 T-Ag). Vse omenjene beljakovine tvorijo komplekse s celično tumor-zavirajočo beljakovino pRB in sorodnima žepnima beljakovinama (angl. *pocket proteins*) p107 in p130, ki jih tako zavrejo. Po vezavi E7 visokorizičnih genotipov HPV na beljakovino pRB pride do proteolitske razgradnje pRB v celičnih proteasomih. Beljakovina pRB normalno deluje kot zaviralec (represor) družine dejavnikov prepisovanja E2F, ki imajo ključno vlogo v aktivaciji genov, potrebnih za sintezo DNA, in stimulaciji vstopa celice v S-fazo celičnega cikla; z vezavo na E2F beljakovina pRB prepreči izražanje teh genov. Na koncu G1-faze celičnega cikla, ko so izpolnjeni vsi fiziološki pogoji za vstop celice v S-fazo, od ciklina odvisne kinaze fosforilirajo pRB in ga tako inaktivirajo, E2F se odcepi od pRB in aktivira podvojevanje DNA oz. delitev celic. Vezava virusne beljakovine E7 z defosforilirano obliko pRB ima v osnovi enak učinek kot fosforilacija pRB; to je odcepitev E2F od pRB in spodbujanje celične proliferacije. Ta je za razliko od proliferacije, ki poteka fiziološko oz. brez prisotnosti HPV, nekontrolirana in povišana ter tako odpira vrata maligni preobrazbi celice. Inaktivacija pRB z beljakovino E7 visokorizičnih genotipov HPV se odraža v povečanem izražanju njegovega zaviralca – beljakovine p16^{INK4A}. Ugotavljanje povečanega izražanja p16^{INK4A} z imunohistokemično metodo v citoloških in histoloških vzorcih se v zadnjih nekaj letih uporablja tudi v diagnostične namene za dokazovanje s HPV-okuženih celic, ki imajo povišano raven izražanja beljakovine E7 oz. za dokazovanje CIN višjih stopenj in raka materničnega vratu. Beljakovina E7 lahko tvori komplekse tudi z nekaterimi drugimi celičnimi beljakovinami (različni prepisovalni dejavniki, histonske deacetilaze, beljakovine prepisovalnega kompleksa AP1, ciklina A in E, inhibitorja od ciklina odvisnih kinaz p21 in p27), ki so posredno ali neposredno odgovorne za uravnavanje celične proliferacije in preko katerih lahko dodatno spodbuja pom-

noževanje gostiteljskih celic. Podobno kot beljakovina E6 tudi beljakovina E7 povzroča genetsko nestabilnost celičnega genoma, npr. s povzročanjem aneuploidije in preureditve kromosomov, in na ta način pospešuje proces karcinogeneze. Povzročanje genomske nestabilnosti s strani E6 in E7 se smatra za zgodnji dogodek v procesu karcinogeneze, pred integracijo HPV-DNA v celični genom, in je značilno le za visokorizične genotipe HPV. Beljakovina E7 naj bi bila pomembna tudi za vzdrževanje aktiviranega stanja telomeraz in podaljševanje telomer s sistemom ALT (angl. *alternative lengthening of telomeres*). Pomembna dodatna vloga E7 je aktivacija nekaterih celičnih metabolnih encimov (npr. piruvat kinaze in alfa glukozidaze), ki omogočajo hitrejšo izrabo celičnih zalog glikogena, pospešujejo biosintezo in obenem zmanjšujejo potrebo celice po kisiku (značilnost tumorskih celic), ovirajo različne komponente interferonskega protivirusnega odziva in apoptotsko pot *anoikis* – ta pot se sproži v celicah, ki vstopajo v S-fazo celičnega cikla in niso pritrjene na zunajcelični matriks; z oviranjem te poti virusni beljakovini E6 in E7 dodatno usmerjata celice v maligno preobrazbo. Sposobnost vezave s tumor-zavirajočo beljakovino pRB imajo tudi virusne beljakovine E7 nizkorizičnih genotipov HPV, vendar je njihova moč vezave v primerjavi z beljakovinami E7 visokorizičnih HPV približno stokrat manjša.

Z oviranjem normalnega delovanja poglavitnih protitumorskih zaščitnikov naših celic virusni beljakovini E6 in E7 visokorizičnih genotipov HPV omogočata neovirano škodljivo delovanje različnih karcinogenih dejavnikov (E6 in E7 delujeta kot endogena mutagena) in nenadzorovano proliferacijo celic s poškodovano DNA, kar lahko vodi do kopičenja različnih sekundarnih mutacij znotraj ene ali več celic in s tem do velike nagnjenosti k nesmrtnosti in maligni preobrazbi s HPV okuženih celic. Zgodnji genetski dogodki v procesu karcinogeneze, posredovane s HPV, ki so povezani z indukcijo nesmrtnosti, vključujejo delecije na kromosomih 3p, 6q, 10p, 11p, 11q, 13q in 18q, pridobitve (angl. *non-random gains*) na kromosomih 5, 7q, 8q, 9q in 20q ter strukturne spremembe na kromosomih 10, 18 in 20.

Genetske spremembe na kromosomih 3p in 6q vodijo do:

- delecije genov, ki nosijo zapise za tumorje-zavirajoče beljakovine,
- reaktivacije encima telomeraze (npr. zaradi izgube gena za telomerazni represor) in
- izmikanja virusa imunskemu odgovoru (npr. izguba genov za antigene PHK I).

Pozni genetski dogodki v procesu karcinogeneze, ki so povezani z indukcijo celične transformacije (invazije), vključujejo:

- pridobitve na kromosomu 3q, zaradi katerih se poveča število genov za strukturno podenoto hTR-encima telomeraze,
- izgube na kromosomu 11, ki vodijo do delecije genov za nekatere tumorje-zavirajoče beljakovine in

- epigenetske spremembe oz. hipermetilacijo promotorjev za tumor-zavirajoče beljakovine, kot so TSLC1, CDH1, DAPK, FHIT, HIC-1, p16, RAR-beta, RASSF1A in TIMP-2.

Genetske spremembe na gostiteljskih kromosomih vplivajo tudi na nepravilno oz. povečano izražanje celičnih onkogenov, kot so EGF-receptor, c-myc, neu/c-erb-B2, MDM2 in ras, ki tako najverjetneje prispevajo svoj delež k nastanku malignih sprememb. Njihovo povečano izražanje je najpogosteje posledica pomnoževanja kromosomskih odsekov, ki nosijo zapise za te gene.

Imunologija okužbe s HPV

Imunski odgovor na okužbo s HPV je še poln neznank in je v primerjavi z večino ostalih virusov nenavadno slab in počasen, kar nakazuje na to, da so HPV evulcijsko razvili mehanizme, s katerimi se uspešno izmikajo imunskemu odgovoru. Mehanizem imunskega izmikanja HPV temelji predvsem na oviranju učinkovite predstavitve virusnih antigenov. HPV se namreč pomnožujejo le v zgornjih plasteh epitela kože in sluznic, pri čemer ne povzročajo pomembnejše celične lize oz. nekroze tkiv. Za razliko od večine drugih virusov v poteku okužbe s HPV ni viremije. Vse to zmanjšuje količino virusnih antigenov, ki so predstavljeni imunskim celicam, in obenem zagotavlja minimalno količino vnetnih signalov, ki bi lahko aktivirali imunski sistem. Ker je vnetnih citokinov premalo in ker virusni beljakovini E6 in E7 zavirata izražanje genov MIP3 α , IL-8, TLR9, je pomembno motena aktivacija in migracija antigen predstavitevni celic (Langerhansove celice) in posledično aktivacija limfocitov T in B. Poleg tega je izražanje najbolj imunogene beljakovine HPV, tj. velike plaščne beljakovine L1, omejeno le na dokončno diferencirane epitelne celice, ki se nahajajo v zgornjih plasteh epitela. Da bi se izognili hitremu in učinkovitemu imunskemu odgovoru, HPV motijo tudi signalne poti, ki jih sprožata interferona alfa in gama, ter ovirajo izražanje celične beljakovine IRF-1 (angl. *interferon regulatory factor 1*). Le-ta je odgovorna za prepis interferona alfa in beta ter za od interferonov-spodbujeno prepisovanje celičnih genov. HPV v okuženih celicah ovirajo tudi nastajanje polipeptidnih verig molekul PHK I, kar dodatno ovira proces predstavitve virusnih antigenov. Vse skupaj vodi do relativno počasnega celičnega in zlasti humoralnega imunskega odgovora. Po mnenju strokovnjakov se pri večini okuženih v prvih treh mesecih po okužbi najprej pojavi celični imunski odgovor proti virusnima beljakovinama E2 in E6, ki povzroči uspešno regresijo večine novonastalih genitalnih bradavic in CIN I. Humoralni imunski odgovor, za katerega je značilen zelo nizek nivo protivirusnih protiteles anti-HPV, se pojavi le nekaj mesecev kasneje. Ocenjeno je, da je povprečen čas od okužbe s HPV do pojava merljive količine protiteles anti-HPV v serumu (serokonverzije) 12 mesecev. Poleg tega v 18 mesecih po okužbi samo 54–69 % okuženih oseb razvije merljiv nivo protiteles proti virusni beljakovini L1. Večina strokovnjakov je prepričana, da so protitelesa anti-HPV, ki nastanejo po naravni okužbi, značilna za določen genotip HPV in ne ščitijo navzkrižno pred okužbo z drugimi genotipi HPV, za razliko od protiteles anti-HPV,

spodbujenih s cepljenjem proti HPV. Po preboleli okužbi s HPV (merilo je izguba HPV-DNA) nivo protiteles anti-HPV z leti pada; pri pomembnem deležu inicialno anti-HPV-pozitivnih žensk po nekaj letih protitelesa izginejo iz seruma oz. njihova količina pade pod merljivi nivo. Nedavne raziskave so pokazale, da po naravni okužbi nastala protitelesa anti-HPV ne ščitijo popolnoma pred ponovno okužbo z istim genotipom HPV. Zaenkrat ni jasno, ali je ta fenomen povezan s padcem minimalne količine protiteles, ki bi bila potrebna za dolgotrajno zaščito pred ponovno okužbo z istim genotipom skozi čas, ali s kakšnim drugi razlogom.

Osnovni koncept diagnostike okužbe s HPV

HPV dokazujemo skorajda izključno z molekularnimi metodami. Okužbo s HPV je sicer mogoče dokazati tudi z opazovanjem značilnih citopatskih sprememb epitelnih celic s svetlobnim mikroskopom, z opazovanjem virusnih delcev s pomočjo elektronskega mikroskopa ali z dokazovanjem virusnih strukturnih beljakovin z uporabo poliklonskih protiteles z imunohistokemično metodo, vendar se zaradi nizke občutljivosti in nezmožnosti določanja genotipa HPV te metode ne uporabljajo v rutinski diagnostiki okužb s HPV.

Klinični pomen izvida testa HPV v kolposkopski ambulanti, indikacije za uporabo testa HPV v Sloveniji ter problemi povezani z nekritično uporabo ali neuporabo testa HPV so podrobno opisani v prispevku Ivanuš U. in Primic Žakelj M., z naslovom Pomen izvida testa HPV v kolposkopski ambulanti, objavljenem v Zborniku kolposkopskega tečaja 2013. V nadaljevanju bomo na kratko predstavili osnovni koncept HPV-testiranja v primerjavi z drugimi mikrobiološkimi testi, ki jih uporabljamo v medicini.

Smernice, ki narekujejo uporabo testov HPV, temeljijo izključno na uporabi klinično preverjenih testov. Po naših podatkih je bilo na svetovnem tržišču avgusta 2015 vsaj 200 različnih komercialno dostopnih testov HPV in vsaj 90 njihovih različic. Kljub tako velikemu številu testov, smo po nedavnem natančnem pregledu objav v medicinskih časopisih ugotovili, da le zelo omejeno število testov HPV na tržišču (manj kot desetina) zadovoljuje minimalnim kriterijem za varno uporabo v klinične namene za vsaj eno od dogovorjenih kliničnih indikacij. Poleg tega za več kot tri četrtine testov HPV, ki so trenutno komercialno dostopni, kljub obsežnemu pregledu literature, nismo našli niti ene same objave v recenziranih znanstvenih revijah. Enotni zaključek vseh strokovnjakov je, da tako komercialno dostopnih testov HPV kot tistih razvitih v laboratoriju (*angl. in-house tests*), ki niso bili ustrezno klinično preverjeni, ne smemo uporabljati v klinični praksi. Zaradi pomanjkanja predpisov in šibke kontrole na tem področju, se na žalost po vsem svetu v vsakdanji praksi uporabljajo številni testi HPV, ki niso klinično preverjeni. To se na srečo v Sloveniji zaenkrat ne dogaja in močno upamo, da bo tako ostalo tudi v prihodnje.

Podobno kot drugi mikrobiološki testi, ki jih uporabljamo v medicini, mora vsak nov test HPV, ki naj bi ga uporabljali v klinični praksi, izpolnjevati dogovorjene

standarde za klinično specifičnost in občutljivost. Da bi olajšali uvedbo novih komercialno dostopnih testov HPV, so nedavno objavili mednarodna strokovna priporočila o tem, kako ustrezno ovrednotiti novo razvite teste HPV, predvsem za varno uporabo v primarnem presejalnem testiranju za zgodnje odkrivanje raka materničnega vratu ter za druge klinične indikacije. Mednarodna priporočila temeljijo na tem, da morajo testi HPV izpolnjevati vse dogovorjene standarde za klinično občutljivost, klinično specifičnost in znotraj- in med- laboratorijsko ponovljivost, medtem ko se lahko razlikujejo glede na tehnologijo testiranja, stopnjo avtomatizacije, materialne stroške testiranja in sposobnost analize različno velikega števila vzorcev.

HPV-testiranje za boljše prepoznavanje žensk z večjim tveganjem za nastanek raka materničnega vratu se bistveno razlikuje od molekularnega testiranja na druge medicinsko pomembne viruse, ker visoka analitična občutljivost testa ni glavni kriterij za njegovo dobro klinično uporabnost. Kljub temu dejstvu, ima več kot tri četrtine komercialno dostopnih testov HPV, ki se trenutno uporabljajo po svetu, previsoko analitično občutljivost, ki vodi v prekomerno odkrivanje prehodnih klinično neznačilnih in produktivnih okužb, s čimer narašča število nepotrebnih kolposkopij in biopsij, slabo korelacijo testa HPV s histologijo, nepotrebno zdravljenje in posledično v zdravnikovo nezaupanje pozitivnim rezultatom testa HPV.

Druga posebnost testov HPV, v primerjavi z drugimi mikrobiološkimi testi, je, da je za boljše prepoznavanje žensk z večjim tveganjem za nastanek raka materničnega vratu, potrebno uravnesiti in zmanjšati število tarčnih genotipov HPV v testu. Tako je pri načrtovanju novega testa HPV, ki naj bi se uporabljal za dogovorjene klinične indikacije, potrebno zelo dobro pretehtati, kako uskladiti klinično občutljivost s klinično specifičnostjo za odkrivanje predrakavih sprememb. Z vključevanjem HPV genotipov, ki pogosto povzročajo klinično neznačilne okužbe ali predrakave spremembe nizke stopnje in so le redko ali izjemoma povezani z nastankom raka materničnega vratu (npr. HPV-53 ali HPV-66), tvegamo zelo velik padec klinične specifičnosti testa HPV ob zanemarljivi izboljšavi občutljivosti. Prav tako je potrebno imeti v mislih, da ne glede na najvišjo možno analitično občutljivost testa HPV, s katerim izvedemo presejalno testiranje na rak materničnega vratu, negativni izvid ni nikoli popolno zagotovilo za odsotnost bolezni, zaradi mnogih drugih od testa HPV-neodvisnih dejavnikov, kot so npr. nekvalitetno odvzet bris, za bris nedostopna sprememba, zamenjan vzorec, neprimeren transport vzorca, prisotnost bioloških in nebioloških zaviralcev v vzorcu, napaka izvajalca testiranja, zamenjava izvida, neprimerno razumevanje rezultata testa.

Glavni cilji za nadaljnje izboljšave testov HPV so avtomatizacija, boljša klinična občutljivost in višja klinična specifičnost. Raziskave razumevanja mehanizmov patogeneze napredovanja predrakavih sprememb do raka materničnega vratu, ostajajo prednostna naloga, saj bi lahko rezultati takšnih raziskav privedli k

odkritju novih biomarkerjev za CIN3/rak materničnega vratu, ki bi jih lahko uporabili kot nove tarče v obstoječih triažnih testih ali presejalnih programih.

Viri za dodatni študij

- Arbyn M, Ronco G, Anttila A, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012; Suppl 30: F88-F99.
- Castle PE. Abuses in human papillomavirus DNA testing. *Obstet Gynecol*. 2011; 118: 1-3.
- Cubie HA. Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology*. 2013; 445: 21-34.
- Cubie HA, Cuschieri K. Understanding HPV tests and their appropriate applications. *Cytopathology*. 2013; 24: 289-308.
- de Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*. 2013; 445: 2-10.
- Dillner J. Primary human papillomavirus testing in organized cervical screening. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013; 25: 11-6.
- Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012; Suppl 30: F55-F70.
- Ivanuš U, Primic Žakelj M. Pomen izvida testa HPV v kolposkopski ambulanti. In: Smrkolj Š, ed. *Obnovitveni kolposkopski tečaj (zbornik)*; 2013 Mar 29-30; Ljubljana (Slovenia). Ljubljana: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD in Onkološki inštitut; 2013. p. 78-101.
- Kocjan BJ, Poljak M. Papilomavirusi. In: Poljak M, Petrovec M, eds. *Medicinska virologija*. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2011. p. 41-60.
- Luhn P, Wentzensen N. HPV-based tests for cervical cancer screening and management of cervical disease. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2013; 2: 76-85.
- Maglennon GA, McIntosh P, Doorbar J. Persistence of viral DNA in the epithelial basal layer suggests a model for papillomavirus latency following immune regression. *Virology*. 2011; 414: 153-63.
- Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. 2012; Suppl 30: F24-33.
- Poljak M, Cuzick J, Kocjan BJ, et al. Nucleic acid tests for the detection of alpha human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012; Suppl 30: F100-F106.
- Kocjan B, Bzhalava D, Forslund O, Dillner J, Poljak M. Molecular methods for identification and characterization of novel papillomaviruses. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 808-16.
- Arbyn M, Snijders PJ, Meijer CJ, et al. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 817-26.
- Quint W, Jenkins D, Molijn A, et al. One virus, one lesion-individual components of CIN lesions contain a specific HPV type. *J Pathol*. 2012; 227: 62-71.
- Rector A, Van Ranst M. Animal papillomaviruses. *Virology*. 2013; 445: 213-23.
- Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agent Cancer*. 2009; 4: 8.
- Van Doorslaer K, Dillner J. The Launch of an International Animal Papillomavirus Reference Center. *Viruses*. 2019; 11: 55.

Terminologija, indikacije za kolposkopski pregled in kako pravilno kolposkopiramo

Mateja Marčec, Luka Roškar

Uvod

Kolposkopija je diagnostična preiskava, s katero prepoznavamo zgodnje bolezenske spremembe materničnega vratu, nožnice in zunanjšega spolovila. V Republiki Sloveniji je sestavni del preventivnega programa ZORA. Kolposkopijo je leta 1925 prvi uporabil Hans Hinselman in postavil temelje kolposkopske terminologije z opisom patoloških slik, na podlagi patomorfoloških izvidov. Klasifikacijo so revidirali v Grazu leta 1975 in v Rimu leta 1990. Na 11. Svetovnem kongresu junija 2002 v Barceloni, je bila na priporočilo IFCCP (International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy) sprejeta terminologija, ki jo uporabljamo slovenski ginekologi. Ocena stopnje displazije temelji na patohistoloških entitetah, in ločuje ATZ od normalne TZ

Kolposkopska terminologija

Normalni izvid

- ploščati epitelij
- žlezni epitelij
- normalna transformacijska cona (TZ1, 2, 3)

Patološki kolposkopski izvid (ATZ)

- bel epitelij (Be)
- gost bel epitelij (Be*)
- nežen mozaik (Mo)
- grob mozaik (Mo*)
- nežna punktacija (P)
- groba punktacija (P*)
- jod delno pozitivno (J*)
- jod negativno (J-)
- atipično žilje (AŽ)

Kolposkopsko suspekti invazivni karcinom (Ca)

1. Nezadovoljiva kolposkopija

- SCJ ni vidna
- vnetje, atrofija, trauma
- cerviks ni viden

2. Posebne zaznamke

- kondilom (Co)
- keratoza (Ke)
- erozija
- vnetje epitelija (infl)
- atrofija epitelija (atrof)
- deciduoza
- polip

Za ločevanje displazij z nizkim tveganjem –PIL nizke stopnje od displazij z visokim tveganjem –PIL visoke stopnje, pa uporabljamo enostavno in zelo uporabno metodo točkovanja.

Reidova metoda kolposkopskega točkovanja ocenjuje štiri značilnosti :

- robove
- barvo
- žilje
- obarvanost z jodom.

KOLPOSKOPSKI ZNAKI	0 točk	1 točka	2 točki
robovi	- neravni, nerazločni, nejasni - geografsko razvejani robovi - nazobčani kodilomatozna ali mikro papilarna površina robov - satelitske lezije	- gladki in ravni robovi - ostri periferni robovi	- zavihani in valoviti robovi - notranja demarkacija
barva	- svetleča, snežno bela - semi-transparentna	- svetleča zmerno bela	- umazano siva, temna - temna - gosto bela
žilje	- nežne punktacije oz. mozaik - urejeno žile brez dilatacij - majhne interkapilarna dsitance	- odsotnost površinskega žilja po tuširanju z očetno kislino	- večja interkapilarna distanca - dilatirane posamezne žile - grobe punktacije in mozaik
jod	- mahagonij rjavo obarvanje - jod neg. področje nizko rizičnega območja (2<)	- delno obarvanje z jodom - želvi podobno obarvanje (neenakomerno)	- jod neg. obarvanje visoko rizične displazije (> 3/6) - rumenkasto obarvanje
točke	0 – 2 CIN 1	3 -5 CIN 1, 2	6 – 8 CIN 2, 3

Zanesljivost točkovanja in napovedovanja stopnje predrakavih sprememb je 92 - 97%

Reidov kolposkopski indeks je najbolj znan točkovni sistem, oblikovan za poenotenje kolposkopske ocene in napovedi histološke diagnoze.

Strander je razvil nov točkovni sistem, imenovan Swede score, ki vključuje v oceni tudi velikost lezije. V Swede točkovnem sistemu ocenjujemo od 0 do 2 pet značilnosti:

- barvo po tuširanju z očetno kislino
- robove in površino
- žilje
- velikost lezije
- obarvanost z jodom.

SWEDE SCORE	0 točk	1 točka	2 točki
barva po tuširanju z očetno kislino	brez ali transparentna	zabrisana mlečna	izrazita bela lojnato bela
robovi in površina	brez ali difuzni	ostri in nepravilni nazobčani »geografski« sateliti	ostri in pravilni razlika v nivoju
žile	nežne pravilne	odsotne	grobe ali nepravilne
velikost lezije	< 5 mm	5 do 15 mm ali sega v dva kvadranta	> 15 mm ali sega v 3 – 4 kvadrante ali endocervikalno nejasno omejena
barvanje z jodom	rjava	rahlo ali neenakomerno rumena	izrazito rumena

Seštevek točk pri Swede točkovnem sistemu je od 0 do 10. Točke pet in več nakazujejo na vse visoko rizične lezije, ocena osem in več pa je v več kot 90% specifična za visoko rizične lezije (CIN2+). Pri pet in manj točk ni potrebna biopsija, saj je tveganje za rak materničnega vratu nizko, pri pet do sedem točk pa je potrebna biopsija. Pri seštevku točk osem in več ponovno ni potrebna biopsija, saj je bolj učinkovito takojšnje ukrepanje, na primer ekscizija.

Različne terminologije, ki jih uporabljamo pri ocenjevanju sprememb na materničnem vratu temeljijo na razumevanju in poznavanju poteka bolezni. Nova klasifikacija, sprejeta na predlog IFCPC na 14. Svetovnem kongresu (World Congress of Cervical Pathology and Colposcopy) 5. julija 2011 v Rio de Janeiru. Klasifikacija je sodobna in enostavna in omogoča ločevanje normalne TZ in nizko tveganih lezij od visoko tveganih lezij.

KOLPOSKOPSKA TERMINOLOGIJA MATERNIČNEGA VRATU (2011 IFCPC Nomenclature)			
Splošna ocena		ustrezna, neustrezna (razlog: vnetje, brazgotinast cerviks) SCJ vidna: v celoti, delno, nevidna TZ: tip1,2,3	
Normalen kolposkopski izvid		Originalen ploščat epitel: <ul style="list-style-type: none"> • zrel • atrofičen Žlezni epitel: <ul style="list-style-type: none"> • ektopija Metaplastični epitel: <ul style="list-style-type: none"> • ON • žlezna izvodila Deciduoza v nosečnosti	
Abnormalni kolposkopski izvid	Splošna načela	Lokacija lezije: znotraj ali zunaj TZ, lokacija lezije v smeri urinega kazalca Velikost lezije: število kvadrantov, ki jih lezija pokriva, velikost lezije v %	
	Gradus 1 (Minor)	nežen bel epitelij iregularni, geografski robovi	nežen mozaik nežne punktacije
	Gradus 2 (Maior)	gost bel epitelij hiter pojav beline prominentna žlezna izvodila	grob mozaik groba punktacija ostri robovi notranji robovi <i>ridge sign</i> (grebenast znak)
	Nespecifičen izvid	leukoplakija (keratoza, hiperkeratoza), erozija obarvanje z jodom - obarvanost/neobarvanost	
Suspektno za invazijo		atipično žilje dodatni znaki: fragilne žile, nekroza, ulceracija, nepravilna površina, eksofitična rast, tumor	
Razno		kongenitalna TZ kondilom polip(ekto, endocervikalni) vnetje	stenozna kongenitalna anomalija pooperativne spremembe endometrioza

Indikacije za kolposkopsko preiskavo

Kolposkopija je diagnostična preiskava za odkrivanje prekancerov materničnega vratu. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu 2011 opredeljujejo diagnostične postopke pri odkrivanju in zdravljenju prekancerov.

Kolposkopsko preiskavo opravimo:

- pri patoloških izvidih BMV, v skladu s kliničnimi podatki pri posamezni bolnici,
- pri odkrivanju PIL (CIN 1,2,3),
- po zdravljenju prekanceroz,
- pri makroskopsko sumljivi spremembi materničnega vratu ali nožnice,
- pri ženskah z izvencikličnimi, neopredeljenimi krvavitvami ali kontaktnimi krvavitvami,
- pri ženskah z imunosupresivnimi boleznimi AIDS,
- v primeru rizičnega spolnega vedenja,
- pri ponavljajočih se kolpitisih, pruritusu,
- pri makroskopsko vidnih spremembah zunanjega spolovila.

Tehnika kolposkopske preiskave

Preiskavo moramo opravljati po korakih, po predpisanem protokolu, saj se tako izognemo napakam. Preiskovanko pred pregledom seznanimo z razlogi za preiskavo in načinom kolposkopske preiskave. Sledi natančna osebna anamneza in pregled medicinske dokumentacije -citoloških izvidov BMV, rezultati testiranja onkogenih tipov virusa HPV Uporabljamo kolposkop s 6 do 40-kratno povečavo. Vstavimo spekula in si prikažemo maternični vrat ter ocenimo ustreznost kolposkopske preiskave. Ocenjujemo transformacijsko cono (področje med originalno in novo nastalo skvamokolumnarno mejo) TZ tip 1, 2, 3. Maternični vrat (MV) tuširamo s fiziološko raztopino, uporabimo zelen filter in ocenjujemo žilno risbo. Nato MV tuširamo s 3 ali 5% očetno kislino, ki odstrani sluz, prehodno koagulira beljakovine in citokeratin v epitelu ter bolezenske sprememb obarva belo. Ocenjujemo intenzivnost belkaste obarvanosti epitela ter čas do pojava in trajanja beline. Porcijo nato tuširamo z Lugolovo raztopino in ocenjujemo obarvanost z jodom. Opredelimo TZ kot normalno TZ ali kot ATZ in izberemo mesto odščipa. Odščipov je lahko več. Kolposkopsko preiskavo zapišemo v kolposkopski karton.

kih zdravljenja pa je nujna dosledna in ustrezna dokumentacija. Čeprav je preiskava subjektivna, in je njena zanesljivost 86% (občutljivost 80%, specifičnost 60%), omogoča prepoznavo stopnje in obsežnosti predrakave spremembe in ustrezno izbiro zdravljenja. Izkušenos kolposkopista in stalno izobraževanje sta pomembna dejavnika pri preprečevanju raka na materničnem vratu.

Viri

Apgar B.S., Brotzman, G.L., Spitzer, M. Colposcopy, Principle and Practice. Saunders Elsevier; 2008

Burghart E., Girardi, F., Pickel, H.. Colposcopy, Cervical Pathology. Thieme Verlag, Stuttgart, New York; 1998

Bornstein J., Bentley J., Bosze P., Girardi F., Haefner H., Menton, M., Perrotta M., Prendiville M., Russell P., Sideri M., Strander B., Torne A., Walker, P., 2011 I.F.C.P Nomenclature Committee, 14. World Congress of Cervical Pathology and Colposcopy Rio de Janeiro, 5. julij 2011.

Hinselmann H. Verbesserung der Inspektionmöglichkeit von Vulva, Vagina und Portio Munch Med Wochenschrift, 1925;77:1733

Možina A., Uršič-Vrščaj. M., Rakar, S., et al. Kazalniki kakovosti in standardi na področju odkrivanja in zdravljenja prekancerov materničnega vratu, Zdravn. vestn. 2003;72:49-53

Smrkolj Š. Citološke in biopsijske tehnike in kolposkopija v ginekologiji, Med. razgl. 2011; 50(2) 45-54

Smrkolj Š., Jančar N., Možina A., Kodrič T. Kolposkopski karton, Obnovitveni kolposkopski tečaj, zbornik. Ljubljana: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD, 2012; 22-26.

Uršič-Vrščaj M., Primic-Žakelj M., Kirar-Fazarinc I., et al. Navodila za izvajanje programa ZORA 3rd ed., Ljubljana: Onkološki inštitut; 2003.

Uršič-Vrščaj M., et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana:2011, < <http://zora.onko-i.si/>.>

Walkner 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

Strander B., Ellström-Andersson A., Franzén S., Milsom I., Rådborg T. The performance of a new scoring system for colposcopy in detecting high-grade dysplasia in the uterine cervix. Acta Obstet Gynecol Scand. 2005;84(10):1013-7.

Normalna kolposkopska slika

Andrej Zore, Špela Smrkolj

Uvod

Kolposkopijo je leta 1925 uvedel nemški ginekolog Hans Hinselmann in je širšo uporabo v Evropi doživela po 2. svetovni vojni. Kolposkopija je danes še vedno standardna diagnostična metoda pri obravnavi žensk z nenormalnim citološkim brisom materničnega vratu (BMV), saj nam omogoča ugotavljanje predrakavih sprememb in sprejemanje ustreznih odločitev o nadaljnjem zdravljenju. Za uspešno ugotavljanje patoloških kolposkopskih sprememb materničnega vratu je nujno poznavanje normalne kolposkopske slike, ki jo opisujemo v nadaljevanju tega prispevka.

Normalna kolposkopska slika

Kolposkopsko sliko materničnega vratu (cerviksa) določajo:

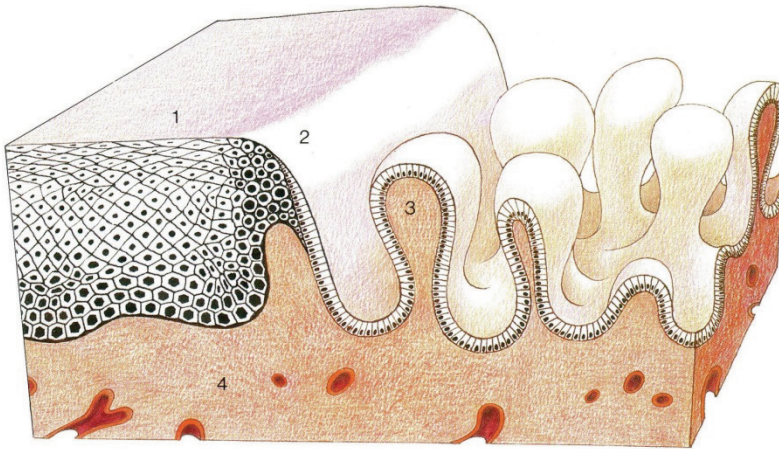
1. Ploščatocelični epitelij ektocerviksa.
2. Visokoprizmatški, cilindričen epitelij endocerviksa.
3. Meja med obema epitelijema, ki jo imenujemo transformacijska cona (TZ) oz. angleško SCJ (squamo-columnar junction).

1. Ploščatoceličen epitelij ektocerviksa je večskladen. Celice bazalnega sloja so ravno omejene proti stromi. Ploščate celice vsebujejo glikogen, zato se po tuširanju s Schilerjevo raztopino joda obarvajo rjavo.

2. Visokoprizmatški, cilindričen epitelij endocerviksa, (v žargonu nepravilno imenovan "žlezni") je enoslojen, meja proti stromi je nagubana, stroma ima papile z žilami. Žile prosevajo rdeče, kar opredelimo makroskopsko kot "eritroplakijo". S kolposkopom vidimo značilno "grozdasto" strukturo visokoprizmatškega epitelija. Govorimo o "ektropiji" visokoprizmatškega epitelija na ektocerviksu. Seveda se lahko za makroskopsko rdečo eritroplakijo, poleg visokoprizmatškega epitelija, skrivajo še tipična ali atipična transformacijska cona, glandularna erozija, razjeda npr. zaradi karcinoma in še kaj.

3. Transformacijsko cono vidimo kot območje "preraščanja" visokoprizmatškega epitelija s ploščatoceličnim epitelijem. Dejansko pa ploščatocelični epitelij ostaja na svojem mestu in ne prerašča visokoprizmatškega epitelija. Na območju transformacijske cone prihaja do metaplazije visokoprizmatškega epitelija v

ploščatoceličnega kar imenujemo **ploščatocelična (skvamozna) metaplazija**. Pri tem se izravna meja epitelijskega proti stromi, papile z žilami se sploščijo. Transformacijska cona je do začetka odraščanja tanka črta med obema epitelijema – primarna SCJ. Kasneje zajema celoten kolobar metaplazije med primarno SCJ in preostalim visokoprizmatskim epitelijem (sekundarna SCJ oz. v žargonu nepravilno imenovana "transformacijska cona" v ožjem pomenu).



Slika 1 prikazuje histološko shemo transformacijske cone. 1 – ploščatoceličen epitelij, 2 – transformacijska cona, 3 – visokoprizmatski epitelij.

Ploščatocelično metaplazijo pospešujejo estrogeni in nizek pH okolja, patološko jo deformirajo okužbe (npr. HPV), poškodbe in drugi vplivi (kemični, IUD?). Ploščatocelična metaplazija je najbolj izrazita med intrauterinim razvojem, odraščanjem in v prvi nosečnosti. V teh obdobjih je tudi najbolj ranljiva za patološke deformacije.

V času intrauterinega razvoja preraste ploščatoceličen epitelij nožnice (oz. urogenitalnega sinusa) visokoprizmatski epitelij cerviksa, (ki je paramezonefritičnega, Muellerjevega porekla), kar vodi do primarne SCJ meje med epitelijema. Meja je na ektocerviksu, sega lahko celo na svod nožnice in je do nastopa odraščanja ozka in tanka.

Med odraščanjem se prične ploščatocelična metaplazija visokoprizmatskega epitelijskega. Ploščatocelična metaplazija ni enakomerna: najbolj izrazita je na vrhu papil, ki so najbolj izpostavljene znižanemu pH. V globini kripti ščiti mukus visokoprizmatski epitelij in je zato ploščatocelična metaplazija kasnejša in počasnejša.

Metaplazija pa ni enakomerna le po globini ampak tudi po površini. Zato se transformacijska cona razširi in zajema območje med primarno mejo med epitelijema (nastalo v času intrauterinega razvoja) in dejansko novo mejo med preos-

talim visokoprizmatskim epitelijem in ploščatoceličnim epitelijem, nastalim z metaplazijo (in ne s "preraščanjem" od primarne SCJ meje). Meja med epitelijema je lahko zvezdaste oz. jezikaste strukture. Metaplastični epitelij lahko pre-raste bazo zvezdaste strukture visokoprizmatskega epitelija. Kadar metaplastični epitelij "obkoli" večji otok visokoprizmatskega epitelija govorimo o "oknih žleznega epitelija", kadar pa so otočki preostalega visokoprizmatskega epitelija manjši pa o "žleznih špranjah". Metaplazija lahko povsem prekrije otoček visokoprizmatskega epitelija, ki se invertira kar vidimo kot "Ovulo Nabothi".

Kolposkopske slike širokih transformacijskih con so raznolike in zelo pisane. Neizkušenega opazovalca zlahka prestrašijo, da jih proglasi za atipične, čeprav so le inačice (variante) normalne, tipične transformacijske cone, ki torej zajema območje med primarno mejo med visokoprizmatskim in ploščatoceličnim epitelijem (primarno SCJ, nastalo v času intrauterinega razvoja) in dejansko novo mejo med epitelijema.

Pri transformacijski coni ocenjujemo vidljivost, velikost, površino, rob, žilje, reakcijo na tuširanje.

Transformacijsko cono vidimo lahko v celoti na ektoceviksu (**TZ 1**), v celoti na ekto- in endocerviksu (**TZ 2**) ali pa je vsaj deloma endocervikalno tako, da je ne vidimo v celoti (**TZ 3**).

Kolposkopija je **zadovoljiva**, kadar vidimo celo območje transformacijske cone. V primerih, ko ne vidimo cele transformacijske cone (npr. kadar sega deloma v cervikalni kanal), pa kolposkopija **ni zadovoljiva**, tudi če je vidni del transformacijske cone normalen.

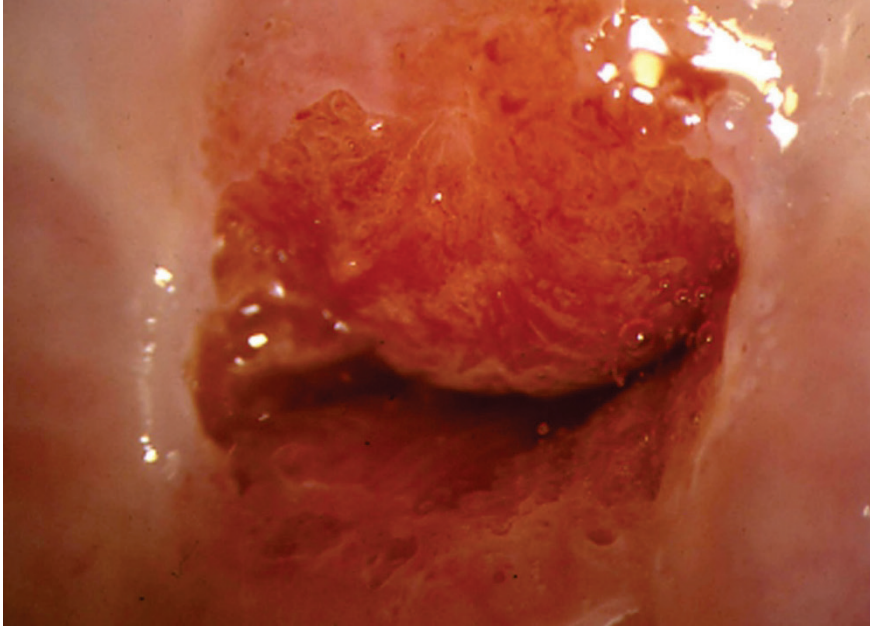
Transformacijska cona je lahko majhna ali velika: **tip I** < 1 cm², **tip II** 1-2 cm², **tip III** 3-4 cm², **tip IV** sega do svoda (forniksa) nožnice.

Končno je transformacijska cona **tipična** (normalna) ali **atipična**.

Metaplastične celice imajo sorazmerno velika jedra in malo citoplazme. Zato metaplastični epitelij ni prosojen ampak je nežno bel. Po tuširanju s 3% očetno kislino se celice dehidrirajo. Citoplazma uplahne, preostala jedra se zgostijo. S kolposkopom vidimo, da je belina izrazitejša, čeprav še vedno rahla, kar opišemo kot **bel epitelij**. Metaplastične celice ne vsebujejo glikogena. Zato se po tuširanju z jodom oz. Schillerjevo raztopino ne obarvajo. Pri metaplaziji se izravna meja epitelija proti stromi, papile z žilami se sploščijo, zato ne vidimo žilnih pojavov. Le pri starih ženskah z atrofičnim epitelijem cerviksa lahko vidimo sploščene žile, ki se enakomerno vejijo, kar opisujemo kot mrežaste ("network") punktacije. Žilne pojave in mejo med epitelijema poudari pri kolposkopiji zeleni filter.

Pri displazijah je belina epitelija izrazitejša in po tuširanju z očetno kislino izrazi-to groba. Stroma s papilami in žilami se ne splošči ampak celo poglobi in deformira. Ozke, poglobljene papile z žilami opisujemo kot razne oblike **punktacij**

(npr. "hairpin", itd). Široke, deformirane papile z žilnimi pleteži pa tvorijo **mozaik**. Z izrazom **levkoplakija** označujemo le bel epitelij, ki je tako grob, da ga vidimo že makroskopsko. Predstavlja lahko hiperkeratozo, kondilom ali displazijo. Ker je tako debel, prekriva žilne fenomene, ki so za oceno morebitne displazije pomembnejši od grobosti oz. debeline samega belega epitelija.



Slika 2 prikazuje normalno kolposkopsko sliko materničnega vratu.

Zaključki

Normalno kolposkopsko sliko materničnega vratu določajo ploščatocelični epitelij ektocerviksa, visokoprizmatski, cilindričen epitelij endocerviksa in meja med obema epitelijema, ki jo imenujemo transformacijska cona. Kolposkopija je zadovoljiva, kadar vidimo celo območje transformacijske cone. Dobro poznavanje normalne kolposkopske slike je nujen pogoj za pravilno ugotavljanje atipičnih kolposkopskih slik.

Literatura

Apgar, B.S., Brotzman, G.L., Spitzer, M. Colposcopy, Principle and Practice. Saunders Elsevier; 2008

Burghart E., Girardi, F., Pickel, H.. Colposcopy, Cervical Pathology. Thieme Verlag, Stuttgart, New York; 1998

Bornstein, J., Bentley, J., Bosze, P., Girardi, F., Haefner, H., Menton, M., Perrotta, M., Prendiville, M., Russell, P., Sideri, M., Strander, B., Torne, A., Walker, P., 2011 I.F.C.P Nomenclature Committee, 14. World Congress of Cervical Pathology and Colposcopy Rio de Janeiro, 5. julij 2011.

Smrkolj,Š. Citološke in biopsijske tehnike in kolposkopija v ginekologiji Med. Razgl.2011; 50(2) 45-54

Uršič-Vrščaj, M., Primic-Žakelj, M., Kirar-Fazarinc, I., et al. Navodila za izvajanje programa ZORA 3rd ed., Ljubljana: Onkološki inštitut; 2003.

Uršič-Vrščaj, M., et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana:2011, < <http://zora.onko-i.si/>.>

Walkner, 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

Algoritem postopkov pri PIL-NS

Borut Kobal, Luka Kovač

Uvod

Od leta 2011 v Sloveniji pri poročanju rezultatov brisov materničnega vratu (BMV) uporabljamo klasifikacijo po Bethesda, ki deli prekurzorje raka materničnega vratu v ploščatocelično neoplazijo nizke stopnje (PIL-NS) in visoke stopnje (PIL-VS). Četrta klasifikacija SZO sedaj povzema citopatološko klasifikacijo dveh kategorij prekurzorjev raka materničnega vratu in dokončno opušča tristopenjsko klasifikacijo iz leta 2003, ki je prekurzorje delila v tri stopnje cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN). Razlogi za spremembe so opisane v poglavju tega zbornika 'Nova klasifikacija tumorjev ženskih reproduktivnih organov Svetovne zdravstvene organizacije'.

CIN 1, ki ga histopatološko potrdimo, na podlagi kakovostne in kolposkopsko vodene biopsije, kot lezijo v bazalnem sloju celic, omejeno na spodnjo tretjino epitela z arhitekturno dezorganizacijo in citološkimi atipijami, tako danes klasificiramo kot del širše skupine PIL-NS (angl. »low grade SIL«, LGSIL), v katero so zajete tudi druge spremembe, povezane z okužbo s HPV. Kliniki bomo morali postopoma sprejeti novo terminologijo v katero je CIN1 obravnavamo kot PIL-NS. Ugotovljeno je, da znotraj citološko opredeljenih PIL-NS lahko tega histološko potrdimo v 40-70%, v primeru atipičnih ploščatih celic pa v 30-50%. V 7% najdemo PIL-NS tudi pri citološko ocenjenih visoko tveganih displazijah (PIL-VS). Zaradi citološke diagnoze PIL-NS v posameznih državah, so njihova priporočila težko primerljiva s tistimi, pri katerih nadaljni postopki izhajajo iz histološko verificiranih PIL-NS. Ne glede na to, je variabilnost v postopkih pri PIL-NS v grobem razdeljena med ekspektativno in takojšnje zdravljenje. Namen tega prispevka je tako opredeliti postopke ob PIL-NS (CIN1) in predstaviti smernice, ki temeljijo na znanostjo potrjenih ugotovitvah.

Naravni razvoj PIL-NS

Visok delež spontane regresije sprememb potrjujejo danes številne raziskave ki jih pregledno navajamo na dnu tega poglavja.

Delež spontane regresije se giblje med 57 in 90 odstotki, odvisno od časa spremljanja,

ki je običajno eno do tri leta in sovпада z analizami spontanega izkoreninjenja HPV okužbe (19.9 meseca). Pomembna elementa v regresiji sprememb predsta-

vljata opustitev kajenja in uporaba bariernih zaščitnih sredstev. Ocenjuje se, da okrog 11 odstotkov PIL-NS napreduje v PIL-VS, delež persistence PIL-NS pa se giblje okrog 15 % po dveh letih spremljanja. Trenutno nimamo na voljo klinično uporabnih bioloških kazalcev, ki bi napovedali napredovanje PIL-NS v PIL-VS. Perzistentna okužba HPV zaenkrat ostaja najpomembnejši dejavnik tveganja za prehod v PIL-VS.

Diagnoza PIL-NS

Diagnozo PIL-NS postavimo na podlagi ciljane biopsije in histološke verifikacije.

Ob tem je nujno treba poudariti probleme povezane s postavitvijo diagnoze:

- Kolposkopska ocena PIL-NS in izbira mesta za biopsijo. Za zanesljivo diagnozo sta najpomembnejša elementa zadovoljiva kolposkopija in ustrezna izkušnost kolposkopista. Kadar ta pogoja nista izpolnjena, lahko pričakujemo PIL-VS tudi med 23 in 55% v eksciziji Tz. Slika 1. Prikaže PIL-NS.
- Analize variabilnosti histopatološke diagnoze so pokazale, da obstaja visoko intra in interopazovalno neskladje pri oceni PIL-NS. Ocenjuje se, da PIL-NS pri ponovnem ekspertnem pregledu potrdimo le v slabi polovici primerov, v približno 10 odstotkih pa potrdimo PIL-VS.

Problem spregledanja PIL-VS ob postavitvi diagnoze PIL-NS je majhen v primeru zadovoljive kolposkopije in kakovostne kolposkopske ocene in z njo ustrezno odvzete biopsije. Možnost diskordance med citološkim PIL-VS in histološkim izvidom PIL-NS je med 5-7%. V primeru zadovoljive kolposkopije in ustrezne kolposkopske ocene menimo, da se prepusti nadaljne postopke referenčnim kolposkopskim centrom. Kiretaža cervikalnega kanala je v takih primerih nepotrebna, saj doprinese k diagnozi PIL-VS le v 2-5%. Pri nezadovoljivi kolposkopiji ali manj kakovostni kolposkopski oceni vdiagnostiki vedno sledimo citološki oceni PIL visoke stopnje, kiretaža cervikalnega kanala je smiselna.

Izhodišča za postopke pri PIL-NS

Ob upoštevanju variabilnosti pri postavitvi histološke diagnoze in ob nejasnem biološkem potencialu sprememb, ki jih na podlagi histološke slike uvrščamo med PIL-NS, ter ob dejstvu, da najmanj dve tretjini sprememb spontano regresirajo, so klinične odločitve težke in se v posameznih zdravstvenih sistemih razlikujejo tudi znotraj sistema. Kljub temu danes prevladuje prepričanje, da PIL-NS lahko spremljamo brez agresivnih postopkov, v kolikor sta izpolnjena kriterija zadovoljive kolposkopije in ustrezne izkušnosti kolposkopista.

Temeljni pristop pri obravnavi nizko tveganih displazij je tako ekspektativen. V pričakovanju izzvenenja okužbe s HPV napravimo triažni test HPV po enem letu, saj po tem obdobju pričakujemo negativen izvid v 70 % primerov. Prisotnost onkogenih HPV po tem obdobju zahteva ponovno kolposkopijo in po pot-

rebi ponovno biopsijo. Ob ponovni potrditvi PIL-NS lahko pričakujemo nadaljnje izzvenevanje HPV okužbe, saj je stopnja spontanega izginotja HPV po dveh letih 90 %. Slednje še posebej velja za mlade ženske, pri katerih je delež okužb s HPV visok. Napredovanje PIL-NS v PIL-VS je tesno povezano z vztrajajočo okužbo s HPV, zato pri pozitivnem izvidu ponovljenega triažnega testa HPV oziroma najkasneje po dveh letih ponudimo zdravljenje PIL-NS. V kolikor ne delamo triažnega HPV testa lahko lahko priporočamo BMV čez eno leto, če je bil pred biopsijo bris APC-N ali PIL-NS. Pri negativnem izvidu ponovljenega BMV, ponovimo BMV še enkrat čez eno leto - če je BMV negativen, nadaljujemo z rednim presejanjem. Pri izvidu ponovljenega BMV po prvem ali drugem letu, ki ni popolnoma negativen, napravimo kolposkopijo in po potrebi ponovno biopsijo, enako ukrepamo pri izvidu ponovljenega BMV APC-VS ali PIL-VS.

Zdravljenje

Zdravimo samo ženske z vztrajajočo PIL-NS in ženske z napredovanjem v PIL-VS, pri čemer triažni test HPV najboljše izpostavi najpomembnejši dejavnik tveganja – vztrajajočo okužbo s HPV. Zdravljenje ob postavitvi diagnoze lahko ponudimo tudi ženskam, ki si zdravljenje, ob polnem razumevanju vseh postopkov želijo; ter ženskam, pri katerih, ne glede na vzrok, ne moremo zagotoviti kvalitetnega sledenja. Optimalno zdravljenje mora zagotoviti visok odstotek ozdravitve ob nizki obolenosti in ustrezni ekonomičnosti. Izbiro tako predstavlja danes laserska evaporacija oziroma elektrofulguracija porcije, medtem ko ekscizijske metode zdravljenja kot prvi izbor pri PIL-NS niso sprejemljive. Po zdravljenju PIL-NS zadostuje citološko sledenje, kolposkopija ni potrebna razen v primeru citoloških sprememb v smeri PIL-VS. Izkoreninjenje visokorizičnih HPV lahko pričakujemo ob koncu prvega leta po zdravljenju (v povprečju 7.7 meseca).

Smernice

S smernicami želimo zajezi prekomerno in nepotrebno zdravljenje žensk ob postavitvi diagnoze, kar še posebej velja za mlade ženske od 20 do 24 let starosti. Ker je pri njih verjetnost napredovanja PIL-NS v PIL-VS majhna, delež okužbe s HPV pa visok,

Pri smernicah upoštevamo, da so PIL-NS posledica sveže okužbe s HPV in jih histološko težko ločimo od drugih oblik okužbe s HPV. Praviloma so zaradi narave spolno prenosljivih okužb najpogostejše pri najstnicah in mladih ženskah, obstaja pa tudi relativna povezava z menjavanjem spolnih partnerjev, kajenjem in neuporabo bariernih zaščitnih metod. Dve tretjini sprememb spontano nazaduje po enem letu, do 90 % pa v treh letih. Tveganje za razvoj PIL-VS je enako kot pri citološko opredeljeni blagi diskariozi. Vsi zgoraj naštetih dejavniki omogočajo konservativen pristop z ustreznim sledenjem PIL-VS do dveh let, ob upoštevanju, da je bil izvid pridobljen po kakovostni in zadovoljivi kolposkopsko vodeni biopsiji.

Z dokazi podprte ugotovitve:

- Prevalenca PIL-NS je soodvisna od prevalece HPV okužbe (Coutlee F, Ratnam S, 2011) in je močno odvisna od starosti in vzorca spolnega vedenja presejane populacije (Bosch FX, Burchell AN, 2008; Howell-Jones R, de Silva N, 2012; Oakeshott P, Aghaizu A, 2012).
- Cin 1 ali PIL-NS ne obstaja kot posebna oblika cervikalne intraepitelijske spremembe brez okužbe s HPV (Zuna RE, Wang SS, 2005).
- Pri spolno aktivnih mladostnicah in mladih ženskah se stopnja spontanega nazadovanja PIL-NS giblje med 60 in 70 % v prvem letu in doseže 90 % po treh letih (Tarkowski TA, Koumans EH, 2004; Schmeink CE, Massuger LF, 2013).
- Ocenjujejo, da približno 10-13 % PIL-NS napreduje v PIL-VS skozi daljše časovno obdobje (povprečje 16,5 mesecev) in da obstaja tesna povezava z vztrajajočo okužbo s HPV, kot tudi s kajenjem (Schaal JP, Mouglin C, 2003; Lee C, Mancuso V, 2003; Bansal N, Wright JD, 2008).
- Določanje onkogenih ali visokotveganih HPV ob postavitvi diagnoze ni smiselno, triažni test HPV pa je najprimernejša oblika sledenja (Meshner D, Szarewski A, 2010; Wright TC, Cox JT, 2003; Jones S, Sykes P, 2004).
- Kolposkopija je v obdobju spremljanja smiselna le ob pozitivnem triažnem testu HPV (Meshner D, Szarewski A, 2010).
- Pri ženskah v starosti od 20 do 24 let je tveganje za PIL-VS zelo nizko (Bernard VB, Watson M, 2012), pri njih lahko priporočamo sledenje s ponovnim BMV (Massad LS, Einstein MH, 2012 ASCCP guidelines), če je bil pred biopsijo bris APC-N ali PIL-NS.
- Metode zdravljenja z izrezom (ekscizijske metode) kot prva izbira pri PIL-NS niso sprejemljive (Roy MC, Mayrand MH, 2004; Elit L, Levine MN, 2011).
- Za destruktivne oblike zdravljenja se primarno odločamo v posameznih primerih, ko ne moremo zagotoviti ustreznega sledenja in ob pogojih zadovoljive kolposkopije (Padilla-Paz LA, Carlson J, 2004).
- Vztrajanje PIL-NS (CIN 1) je v tesni povezavi z vztrajajočo okužbo s HPV in jo pričakujemo po dvoletnem opazovanju pri približno 15 %. Takrat praviloma ponudimo zdravljenje – prednost imajo destruktivne metode (krioterapija, laser ipd.) (Roy MC, Mayrand MH, 2004; Padilla-Paz LA, Carlson J, 2004; Robertson AJ, Anderson JM, 1989; Plummer M, Schiffman M, 2007; Monsonego J, 2004; Stoler MH, Schiffman M, 2001).

Zaključek

Zdravljenje PIL-NS je praviloma ekspektativno, saj imamo z določanjem visokorizičnih HPV, v času sledenja, dovolj občutljiv test za prepoznanje perzistentne

HPV okužbe in s tem večjega tveganja za progres v PIL-VS. Pri zdravljenju je prva izbira uporaba destruktivnih metod – predvsem laserske vaporizacije.

Ostali viri

Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2011. 34 str., graf. prikazi.

Schiffman M, Solomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127(8):946-9.

Scheungraber C, Kleekamp N, Schneider A. Management of low-grade squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *Br J Cancer* 2004; 90(5):975-8. Lee C, Mancuso V, Contant T, Jackson R, Smith-McCune K. Treatment of women with low-grade squamous intraepithelial lesions on cytologic evidence or biopsy results by boardcertified gynecologists. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(3):693-8.

A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(6):1393-400 Schaal JP, Mouglin C. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *Int J Cancer* 2003; 106(3):396-403.

Hudelist G, Manavi M, Pischinger KI, Watkins-Riedel T, Singer CF, Kubista E, Czerwenka KF. Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: different levels of viral integration are correlated with lesion grade. *Gynecol Oncol* 2004; 92(3):873-80.

Kourounis G, Ravazolou P, Michail G. Normal colposcopy following abnormal Pap smear evoking LGSIL: a follow-up study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25(5):623-4.

Jones S, Sykes P, Pather S, Peddie D. Is there a role for colposcopy in the follow-up of treated low grade squamous intraepithelial lesions? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004; 44(6):574-6. Guido R. Guidelines for screening and treatment of cervical disease in the adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004; 17(5):303-11

Cox JT, Schiffman M, Solomon D. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(6):1406-12.

Padilla-Paz LA, Carlson J, Twigg LB, Lonky N, Crum CP, Felix J, Hunter V, Krumholz B, Massad LS, Benedet JL. Evidence supporting the current management guidelines for highgrade squamous intraepithelial lesion cytology. *J Low Genit Tract Dis* 2004; (2):139-46.

Apgar BS, Zoschnick L, Wright TC. The 2001 Bethesda System terminology. *Am Fam Physician* 2003; 68(10):1992-8.

Wright TC, Cox JT, Massad LS, Carlson J, Twigg LB, Wilkinson EJ, et al. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(1):295-304.

Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twigg LB, Wilkinson EJ, et al. .2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002; 287(16):2120-9

Rouzier R. Management of CIN1. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008; 37 Suppl 1:S114-20. Bosch F.X., Burchell A.N., Schiffman M., Giuliano A.R., de Sanjose S., Bruni L., Tortolero-

Luna G., Kjaer S.K., & Munoz N. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*. 2008; 26 Suppl 10, K1-16.

Zuna RE, Wang SS, Rosenthal DL, Jeronimo J, Schiffman M, Solomon D; ALTS Group. Determinants of human papillomavirus-negative, low-grade squamous intraepithelial lesions in the atypical

squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesions triage study (ALTS). *Cancer*. 2005 Oct 25;105(5):253-62.

Gonzales-Bousquet E, Selva L, Sabria J, Pallares L, Almeida L et al. Predictive factors for the detection of CIN II-III in the follow up of women with CIN I. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2010; 31(4): 369-71.

Meshner D, Szarewski A, Cadman L et al. Long-term follow-up of cervical disease in women screened by cytology and HPV testing: results from the HART study. *Br.J.Cancer* 2010;102:1405-10.

Plummer M., Schiffman M., Castle P.E., Maucort-Boulch D., & Wheeler C.M. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis* . 2007; 195: 1582-1589.

Kolposkopija visokotveganih predrakavih sprememb materničnega vratu (PIL-VS)

Branko Cvjetičanin, Vid Janša, Špela Smrkolj

Uvod

Displazije materničnega vratu so tesno povezane s HPV okužbo. Na splošno velja, da v 98% HPV okužba izzveni v 2-3 letih in tako tudi verjetnost nastanka visokotveganih predrakavih sprememb materničnega vratu (ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje, PIL-VS). Približno 10% nizkotveganih predrakavih sprememb materničnega vratu (ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje, PIL-NS) skozi daljše časovno obdobje napreduje v PIL-VS (v povprečju v 16.5 mesecih). V nadaljevanju prispevka opisujemo kolposkopske značilnosti visokotveganih predrakavih sprememb PIL-VS.

PIL-VS

Po podatkih Registra cervikalne patologije ZGO (2006) vsako leto zdravimo 1800 bolnic s CIN 2 in 3, po novem imenovanih s skupnim imenom PIL-VS.

Zanesljivost kolposkopije pri napovedi PIL-VS se po razpoložljivih podatkih literature giblje med 60% - 85%. Po priporočilih angleškega združenja kolposkopistov obstaja minimalni standard kakovosti pri 65% skladnosti kolposkopske diagnoze s histologijo konusa. Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo Slovenije (ZGO-SZD) priporoča 70% zanesljivost.

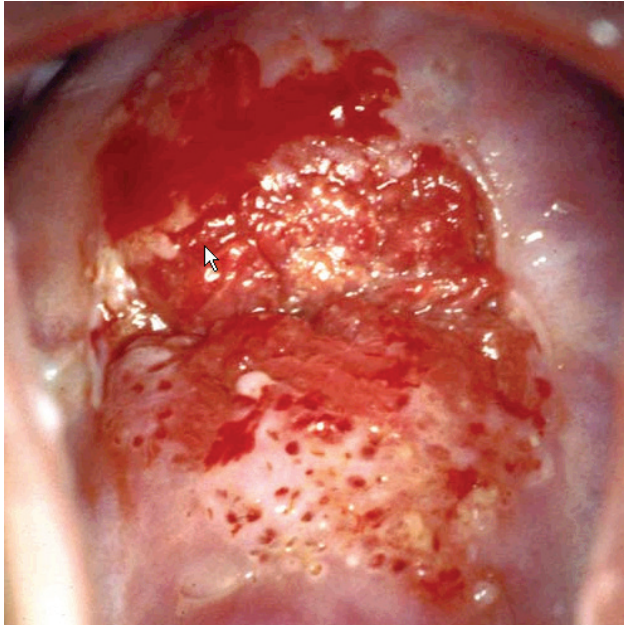
Nekdaj zmerno in hudo displazijo (CIN 2, 3) uvrščamo po novem v skupno kategorijo PIL-VS, saj je zanesljivost histološkega ločevanja med obema skupinama nizka. PIL-VS skladno s 'Smernicami za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu' zdravimo z redkimi izjemami takoj, saj predstavljajo preveliko tveganje za progres v invazivno bolezen (15% - 25%).

Pri kolposkopskem diagnosticiranju PIL-VS se poskušamo ravnati z opredeljevanjem do naslednjih parametrov:

- Žilne spremembe: punktacije, mozaik, atipično žilje
- Interkapilarna razdalja
- Barvni toni
- Površina spremembe
- Zunanje in notranje meje sprememb

- Velikost lezije
- Intenzivnost obarvanja s Schilerjevim reagentom in čas razbarvanja po tuširanju z očetno kislino
- Zadovoljive oz nezadovoljive kolposkopije
- Poznani podatki citopatološkega laboratorija o citološko-histoloških korelacijah in lastni analitični podatki o kolposkopski diagnostiki
- Historične anamneze glede BMV in predhodnih zdravljenj MV

Prehod displazije v intraepitelijski karcinom je kolposkopsko kontinuiran, začetna invazija pa kolposkopsko sliko očitneje spremeni.



Slika 1. prikazuje kolposkopsko sliko PIL-VS.

Reidov kolposkopski indeks: ločevanje PIL-NS in PIL-VS

Gre za sistematično in objektivno metodo kolposkopskega ločevanja različnih stopenj predrakavih sprememb. Natančna uporaba te metode omogoča kolposkopistu tehtnejše prepoznavanje morebitnih intraepitelijskih lezij nizke stopnje, v izjemnih primerih lahko tudi brez biopsije, ali pa mu olajša odločitev glede metod zdravljenja pri intraepitelijskih lezijah visoke stopnje. Prav tako je metoda v dodatno pomoč pri neskladju citoloških, histoloških in kolposkopskih izvidov.

Za mladega kolposkopista je **Reidova metoda** kolposkopskega točkovanja dobrodošla pri samotestiranju oziroma evaluaciji kakovosti. Metoda je enostavna, pri njeni redni uporabi potrebujemo za točkovanje le nekaj minut. Zanesljivost

metode je v rokah izkušenega kolposkopista od 85% do 97%. Natančnejšo opredelitev indeksa glej v poglavju »Terminologija in indikacije za kolposkopski pregled«.

Reidov kolposkopski indeks opisuje štiri znake in jih točkuje od 0 do 2:

1. **Robovi:** karakter robov lezije.
2. **Barva:** opis barve po tuširanju z očetno kislino.
3. **Žilje:** ocena poteka žilja.
4. **Obarvanje z jodom:** značilnosti obarvanja z jodom.

Reidov kolposkopski indeks

0 – 2	verjetno PIL-NS
3 – 5	prekrivajoča se lezija: verjetno PIL-NS ali PIL-VS
6 – 8	verjetno PIL-VS

Postopek:

1. oceni robove (0, 1, 2)
2. oceni barvo (0, 1, 2)
3. oceni žilje (0, 1, 2)
začasno točkovanje < 2 (6), > 3 (6)
4. tuširanje z jodom (0, 1, 2)

Izračunaj Reidov kolposkopski indeks.

Navodila za uporabo točkovanja:

točkovanje se uporablja sekvenčno (vsak znak lahko nakazuje t.i. visoko tvegano displazijo in končno točkovanje). Specifično za Reidov kolposkopski indeks je, da je rizičnost lezije delno določena pred točkovanjem z jodom. Rumeno obarvanje je namreč značilno tako za skvamozno metaplazijo, kakor za visoko tvegane displazije, zato je pri dokončnem točkovanju vedno potrebno določiti rizičnost lezije pred obarvanjem z jodom.

Reidov kolposkopski indeks je shematsko prikazan v prispevku **Terminologija in indikacije za kolposkopski pregled**.

Zaključek

Izkušeni kolposkopist lahko loči spremembe, značilne za visokotvegane displazije materničnega vratu oziroma karcinom. Čeprav je občutljivost kolposkopije zelo visoka, je njena specifičnost kljub vsemu relativno nizka, vendar s stopnjo tveganosti displazije narašča.

Viri

Robertson AJ, Anderson JM, Beck JS, Burnett RA, Howatson SR, Lee FD Observer variability in histopathological reporting of cervical biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1989;42:231-8

Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL triage study. *JAMA* 2001;285:1500-5

Nuovo J, Melnikov J, Willan AR, Chan BK. Treatment outcomes for squamous intraepithelial lesions. *Obstet Gynecol* 2000;68:25-33

Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Wright T, Sarkar A. Cervical human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia: a review. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996;21:17-25

Wright TC, Ferency AF, Kurman RJ. Precancerous lesions of the cervix. In: Kurman RJ, ed. *Blaustein's Pathology of the female Genital Tract*. New York, Springer-Verlag;2002:253-324

Genest DR, Stein L, Cibas E, Sheets E, Fitz JC, Crum CP. A binary system for classifying cervical cancer precursors: criteria, reproducibility, and viral correlates. *Hum Pathol* 1993;24:730-6

Fina BA, Feinstein GI, Sabella V. The pre- and postoperative value of endocervical curettage in the detection of cervical neoplasia and invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 71: 46-9

Ferris DG, Miller MD. Colposcopic accuracy in a residency training program: Defining competency and proficiency. *J Fam Pract* 1993; 36: 515-20.

Davey DD, Woodhouse S, Styer P, Mody D. Atypical epithelial cells and specimen adequacy: a recent laboratory practices of participants in the college of American pathologists interlaboratory comparison. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124

Genest DR, Stein L, Cibas E, Sheets E, Fitz JC, Crum CP. A binary system for classifying cervical cancer precursors: criteria, reproducibility, and viral correlates. *Hum Pathol* 1993;24:730-6

Fina BA, Feinstein GI, Sabella V. The pre- and postoperative value of endocervical curettage in the detection of cervical neoplasia and invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 71: 46-9

Kolposkopija zgodnjega raka materničnega vratu

Maja Pakiž, Andraž Dovnik, Andrej Cokan

Zgodnji rak materničnega vratu je po definiciji organizacije FIGO rak stadija FIGO IA, IB1 in IB2 ter IIA1. FIGO stadij se postavi na podlagi kliničnega pregleda in patološkega pregleda konusa, v kolikor gre za mikroskopsko vidno in potrjeno bolezen brez makroskopsko vidnega tumorja. Stadij IA zajema tumorje z globino invazije do 5 mm, oziroma do 3 mm (IA1) in od 3 do 5 mm (IA2). Tumorji IB1 so vsi, ki so večji od prej naštetega ter vsi klinično vidni tumorji do 2 cm, ki ne prehajajo na okolnja tkiva, tumorji IB2 so veliki med 2 in 4 cm, tumorji IB3 pa so večji od 4 cm. Pri tumorjih IIA1 gre tumorje velikosti do 4 cm, ki se širijo maksimalno v zgornji dve tretjini nožnice, širjenje v parametrije pa ne sme biti prisotno. Zgodnji rak materničnega vratu se najbolj pogosto zdravi z operacijo. Po zadnjih podatkih Registra raka Republike Slovenije za leto 2016 incidenca invazivnih rakov materničnega vratu še vedno pada, skoraj polovica (48,8 %) jih je ob postavljeni diagnozi zgodnjih, torej omejenih na maternični vrat. Glavni dejavniki tveganja so povezani s spolno prenosljivo okužbo z visokorizičnimi HPV, torej zgodnji prvi spolni odnos, število spolnih partnerjev, anamneza drugih spolno prenosljivih bolezni, anamneza predrakavih sprememb in raka na nožnici, spolovilu ali cerviksu ter imunosuprimiranost. Zgodnji rak materničnega vratu je lahko povsem asimptomatski, lahko pa se pokaže z nepravilnimi krvavitvami iz nožnice, še posebej s postkoitalnimi krvavitvami, ali močnejšim, vodenim ali gnojnim izcedkom, ki je sicer nespecifični simptom.

Ob makroskopsko odsotni sliki vidnega tumorja je navadno citološki izvid brisa materničnega vratu, odvzet v preventivnem oziroma presejalnem programu ali zaradi simptomov, patološki in zahteva pregled s kolposkopijo.

Posodobljena kolposkopska terminologija (kolposkopska terminologija Mednarodne zveze za cervikalno patologijo in kolposkopijo) opisuje kolposkopske spremembe kot normalne in nenormalne, le-te so lahko nizke (gradus 1) ali visoke stopnje (gradus 2). Posebej so navedene kolposkopske spremembe, ki so sumljive za invazivno bolezen. Nenormalne kolposkopske spremembe visoke stopnje (gradus 2) so gosto očetno bela področja, ki se hitro obarvajo in s poudarjenimi izvodili žlez, z ostrimi robovi, grobi mozaik in nepravilne punktacije. Najpomembnejša kolposkopska sprememba, sumljiva za invazivno bolezen, pa je atipično žilje. Žile so nepravilnega poteka in oblike, prekinjene v poteku, se nepravilno razvejajo, imajo obliko vijačnice ali harpune, so daleč narazen, različnih premerov (praktičen nasvet, pravilno žilje posnema razvejanost drevesa, vse ostale oblike žilja so sumljive za vsaj PIL VS oziroma za invazijo). Dodatni znaki,

sumljivi za invazijo, so še krhkost žil, nepravilna, negladka površina sprememb, eksofitična rast sprememb, nekroze, razjede in pa seveda makroskopsko viden tumor.

Sama kolposkopija z uporabo očetne kisline ima po podatkih iz literature občutljivost za najdbo CIN2 in več okoli 79 %, specifičnost pa okoli 85 %. Diagnozo invazivnega karcinoma vedno postavimo histološko.

Pri nenormalnih kolposkopskih znakih visoke stopnje (gradus 2) in pri znakih, sumljivih za invazijo, se svetuje biopsija. Za biopsijo sprememb se ne svetuje lokalne analgezije, ker je aplikacija le-te lahko enako boleča kot sama biopsija, anestetik pod epitelom pa lahko tudi spremeni izgled epitela. Lokalni ali sistemski analgetiki navadno niso učinkoviti in se jih zato ne svetuje. V veliki večini primerov je biopsija povezana z minimalnim neugodjem, ki se lahko učinkovito zmanjša še z metodami preusmerjanja pozornosti. Praktičen nasvet iz vsakdanjega dela bi bil, da gospa na primer zakašlja in se v tistem trenutku odvzame biopsija.

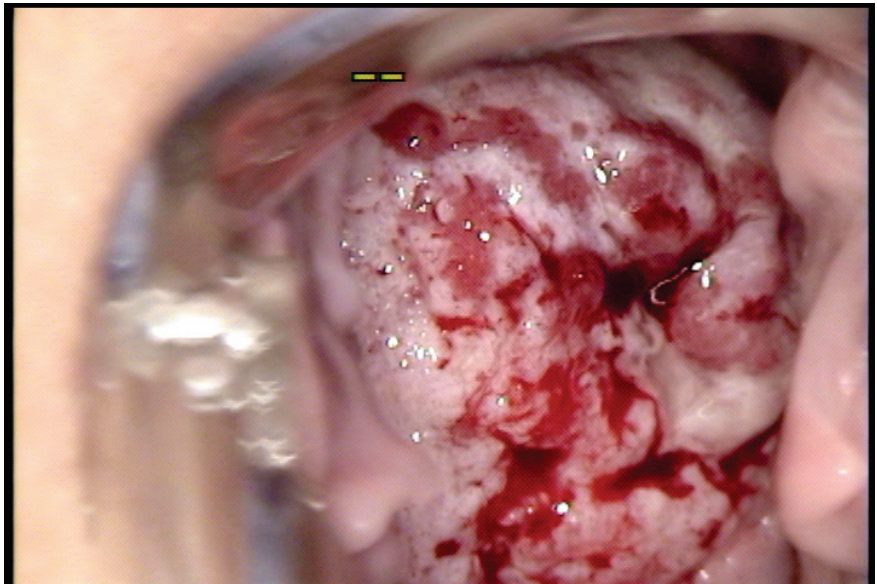
Čeprav je bilo v preteklosti svetovano, da se biopsije naredijo v najmanjšem možnem številu, torej če je le možno samo ena, kolposkopsko vodena, z namenom zmanjšati neudobje bolnice in možnost krvavitve, so kasnejše raziskave pokazale, da se z večjim številom biopsij pomembno poveča občutljivost biopsije za potrditev diagnoze PIL-VS (CIN3) in več (občutljivost ene biopsije je bila ocenjena na 68 %, dveh ali treh pa na 82-83.3%). Pri biopsiji je potrebno še paziti, da se v biopsijski material zajema tudi stroma, sicer patolog ne more oceniti prisotnosti invazije. V primeru, da je sprememba kolposkopsko in/ali citološko visoko sumljiva za invazijo, v biopsiji pa le-ta ni potrjena, je smiselno biopsijo tudi ponoviti pred odločitvijo o zdravljenju. Samo večje število biopsij ni povezano z večjim tveganjem za ponovitev HPV pozitivnih lezij.

Krvavitev po biopsiji je navadno prisotna, vendar v veliki večini primerov minimalna, posebni ukrepi niso potrebni, in se spontano zaustavi, lahko se lokalno uporabi srebrov nitrat (lapis). Večja verjetnost hujše krvavitve je prisotna pri nosečnicah, ženskah na antikoagulantni terapiji ter pri že prisotnem karcinomu. Biopsijo v teh primerih je smiselno izvajati v ustanovi, ki ima možnost aktivnega ukrepanja. Prvi ukrep je predvsem tamponada in aktivno spremljanje krvavitve ter ostali ukrepi, potrebni za vzdrževanje hemodinamske stabilnosti bolnice. Kadar imamo citološko postavljen sum na predrakavo spremembo visoke stopnje ali karcinom in odsotno nenormalno kolposkopsko sliko oziroma transformacijsko cono tip 3, se svetuje narediti ekskohleacijo cervikalnega kanala (ECC). Le-ta je smiselna tudi ob sumu na predvsem žlezne spremembe, saj so pri njih pogostejše multifokalne lezije. ECC poveča občutljivost pregleda za zaznavo predrakavih sprememb in začetnega raka, še posebej pri pomenopavzalnih ženskah. Tudi ekskohleacija cervikalnega kanala se lahko izvede v ambulantni brez lokalne anestezije. Je pa seveda ne izvajamo pri nosečih ženskah.

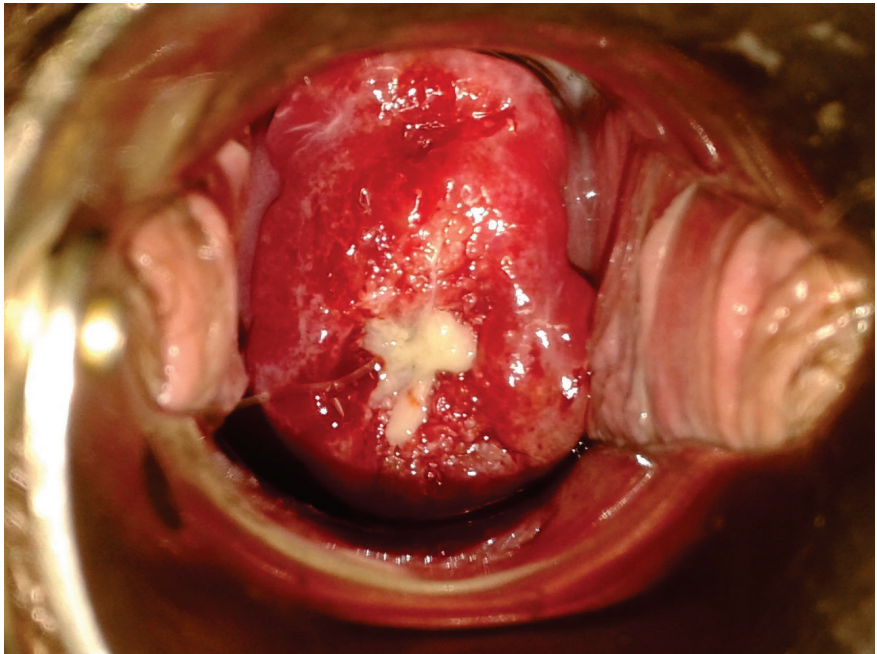
V primeru, da obstaja klinično visok sum na rak materničnega vratu in z biopsijami le-tega ne potrdimo, je potrebno razmišljati o diagnostični konizaciji ali LLETZ. Zgodovinsko gledano se je ob sumu na invazivni karcinom svetovala klasična konizacija, saj je LLETZ lahko povezan s termičnimi poškodbami robov, ki tako niso patološko pregledni, kar lahko posledično zamegli mejo med mikroinvazivnim in invazivnim karcinomom ter med AIS ter invazivnim žleznim karcinomom. Vendar so se kasneje priporočila Ameriškega združenja za kolposkopijo in cervikalno patologijo spremenila (leta 2006) v smislu, da se ne opredeli več vrsta tehnike, saj se je vseeno pokazalo, da v veliki večini primerov klasična konizacija ni bila superiorna LLETZ-u.

Kolposkopske spremembe, ki lahko posnemajo značilnosti pri invazivnem raku, so najpogostejše cervikalni miomi, ki bočijo ektocerviks in se na njih izrazi atipično žilje, kondilomi, polipi, decidualno tkivo v nosečnosti in granulacijsko tkivo po celjenju. V vseh nejasnih primerih se svetuje pregled pri izkušenemu kolposkopistu in seveda biopsija. Še posebej nosečnostne spremembe lahko posnemajo vse nenormalne kolposkopske slike brez prisotnosti predrakavih sprememb ali invazivnega raka.

Kolposkopski pregled materničnega vratu s ciljano biopsijo oziroma več biopsijami je tako zlati standard za postavitve diagnoze invazivnega zgodnjega raka materničnega vratu. Najpomembnejša kolposkopska značilnost, sumljiva za invazivni karcinom, je atipično žilje. Zelo pomembno je vedeti, da v primeru visokega kliničnega in/ali citološkega suma vztrajamo tudi s ponovitvami biopsij, dodamo ECC in diagnostično konizacijo ali LLETZ in se ne zadovoljimo prehitro s prvim negativnim izvidom biopsije, saj se pri 5 do 15 % z invazivnih zgodnjih rakih kolposkopsko sprememb ne vidi.



Slika 1: Kolposkopska slika invazivnega ploščatoceličnega karcinoma materničnega vratu. Prikazane grobe očetno bele lezije s punktacijami, atipičnim žiljem ter krhkim krvavečim žiljem.



Slika 2: Porcija nosečnice z normalno decidualizacijo, ki lahko posnema znake invazivne bolezni.

Literatura:

Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;155(Suppl 1):28–44.

Bornstein J, Bentley J, Bosze P, et al. Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2012; 120:166.

Gage JC, Hanson VW, Abbey K, et al. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol* 2006;108:264.

Wentzensen N, Walker JL, Gold MA, et al. Multiple biopsies and detection of cervical cancer precursors at colposcopy. *J Clin Oncol* 2015;33:83–9.

Diedrich JT, Felix JC, Lonky NM. Contribution of exocervical biopsy, endocervical curettage, and colposcopic grading in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2016;20:52–6.

Arbyn M, Sankarananyanan R, Muwonge R, et al. Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India. *In J Cancer* 2008;123:153

Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *J Low Genit Tract Dis* 2007;11:223–39.

Kolposkopija in žlezne spremembe

Leon Meglič

Uvod

Kolposkopsko ocenjevanje žleznih sprememb je naporno in celo za izkušenega kolposkopista strokovno zelo zahtevno delo. Atipične žlezne celice so za oceno problematične še na nekaj sto-kratni povečavi (citolog), toliko težje pa na nekaj deset-kratni (kolposkopist). Še dobro, da žlezne spremembe, katerih največji del predstavljajo ravno atipične žlezne celice, v brisu materničnega vratu najdemo v manj kot 1%. Še dobro tudi zato, ker so razlike med posameznimi laboratoriji prav tu največje. Da so težave v odkrivanju velike govori tudi dejstvo, da je delež adenokarcinomov med karcinomi materničnega vratu do 20%, prekancerov žleznega izvora pa je med vsemi odkritimi samo 2%!

Nujno je poudariti, da pričakujemo med atipičnimi žleznimi celicami v do 50% PIL-VS (hudo displazijo tipa CIN II ali CIN III) in v do 10% že invazivni karcinom!!

Kolposkopiranje žleznih sprememb

Glavne značilnosti so:

- Nezanesljiva, predvsem pa zelo zahtevna kolposkopija – glej sliko 1.
- Nezanesljiva je tudi citološka ocena žleznih sprememb
- Visoko rizične displazije najdemo v 9% do 54%
- Invazivni karcinom najdemo v 1% do 9%



Slika 1: zrela in nezrela metaplazija, kronični cervicitis, brez displastičnih sprememb.

Endometrijske celice

V tem kontekstu moram omeniti tudi celice endometrija. Te so v brisu materničnega vratu najdejo redko, lahko pa pomenijo progres patologije endometrija, predvsem karcinoma in to še pred nastopom ostalih kliničnih znakov, predvsem krvavitve.

Kolposkopija ne bo dala pravih odgovorov. Nujno je izvesti histeroskopijo z biopsijo prizadeta maternične sluznice. Če patologije v bioptičnem materialu ni, pa je prav, da se odločimo za LLETZ.

Adenokarcinom in situ (AIS)

Še vedno je stvar velikih diskusij, kako pojasniti že zgoraj omenjeni 2% delež žleznihih komponent v prekancerozah. Je razvoj v invazivno obliko res povsem drugačen oz. hitrejši kot pri planocelularni obliki ali gre le za nezanesljivost naših diagnostičnih metod. Nadaljna analiza pokaže, da je v do 70% v teh spremembah tudi komponenta planocelularnih prekanceroz, kar na srečo olajšuje prepoznavo prekanceroze kot tako.

Glavne značilnosti so:

- Adenokarcinom in situ se pojavlja kot multifokalni vzrok v petini vseh primerov

- Razmerje med adenokarcinomom in PIL-VS (CIN III) je 1:50
- V 70% je prisotna tudi ploščatocelična sprememba

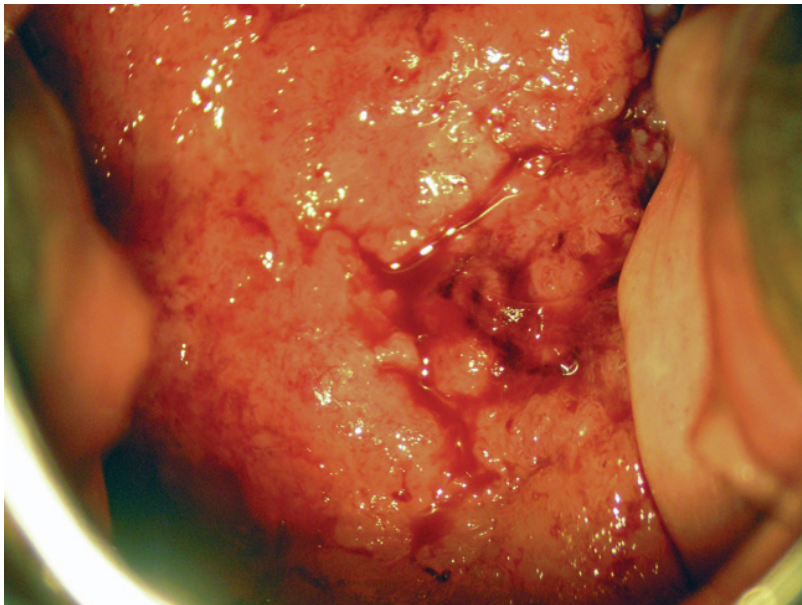
Kolposkopija in kolposkopska slika

Principi kolposkopije ostajajo enaki, vendar:

- Prvi resni problem nastopi, ker je žlezni epitel viden le pri $\frac{2}{3}$ preiskovank.
- Možen je multifokalen vzrok, predvsem pa so pogoste mešane oblike sprememb.
- Zaradi vsega naštetega je priporočeno, da se take bolnice kolposkopsko obravnavajo v referenčnih centrih.

V sami kolposkopski sliki pa vidimo:

- Pogoste so žilne anomalije lasnic in ne vijačnic, ki so značilnost ploščatoceličnih oblik invazije
- Izločanje mukusa je lahko obilno, predvsem pa so vidna izvodila žlez, ki so znotraj atipične transformacijske cone
- Papile se združujejo in dajejo vtis običajne metaplazije
- Ne vidimo punktacij in mozaikov, pač pa rdečino ali bel plak, ki ni povezan s ploščatim epitelijem
- Invazivni karcinom se kaže s papilarno rastjo nad nivojem porcije – glej sliko 2.



Slika 2: invazivni adenokarcinom materničnega vratu.

Zdravljenje

Destruktivske metode zaradi pogosto spregledane težje patologije niso indicirane!!

Primarna metoda zdravljenja adenokarcinoma in situ je klasična konizacija. Izjemoma pri mlajših bolnicah, ki še želijo roditi lahko napravimo velik LLETZ. Pri spremembah, ki so odstranjene v zdravem moramo zaradi možnosti multifokalnega pojavljanja bolnice slediti z brisi na pol leta še vsaj 4 krat. Kadar pa lezija ni **odstranjena v zdravem**, je obvezna rekonizacija ali histerektomija, odvisno od želja bolnice.

Sledenje

Praviloma sledimo bolnice po posegu še vsaj 2 leti z brisi vsakih 6 mesecev, nato pa vsaj enkrat letno še 8 let.

Zaključek

Spremembe žleznega epitelijskega tkiva ne smemo podcenjevati, 20% odkritih karcinomov je žleznega porekla in ta procent se ne spreminja, samo 2% odkritih žleznih prekancerov pa je nujno spremeniti – tudi z boljšo kolposkopijo.

Zahtevnost diagnostike, zdravljenja in sledenja narekuje, da se o posameznih bolnicah konzultiramo tudi z izkušenejšimi kolegi iz referenčnih centrov.

Viri

1. Bulten J, Horvat R, Jordan J, Herbert A, Wiener H, Arbyn M. European guidelines for quality assurance in cervical histopathology. *Acta Oncol.* 2011 Jun;50(5):611-20. Epub 2011 Feb 11.
2. van Niekerk WA, Dunton CJ, Richart RM, Hilgarth M, Kato H, Kaufman RH, Mango LJ, Nozawa S, Robinowitz M. Colposcopy, cervicography, speculoscopy and endoscopy. International Academy of Cytology Task Force summary. *Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: An International Expert Conference and Tutorial.* *Acta Cytol.* 1998 Jan-Feb; 42(1):33-49.
3. 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.* 2008 Dec; 19(6):342-54.
4. Talaat A, Brinkmann D, Dhundee J, Hana Y, Bevan J, Irvine R, Bailey S, Woolas R. Risk of significant gynaecological pathology in women with glandular neoplasia on cervical cytology. *Cytopathology.* 2011 Jul 12. doi: 10.1111/j.1365-2303.2011.00891.x.
5. Ullal A, Roberts M, Bulmer JN, Mathers ME, Wadehra V. The role of cervical cytology and colposcopy in detecting cervical glandular neoplasia. *Cytopathology.* 2009 Dec; 20(6):359-66. Epub 2008 Jun 28.

Povzetek

Kolposkopija je skupaj z biopsijo materničnega vratu tisto orodje, ki nam omogoča slediti dogajanje na materničnem vratu v času nosečnosti, spremembe pri ženskah s patološkim brisom materničnega vratu ali z odkrito predrakavo spremembo materničnega vratu na začetku nosečnosti. Namen je pravočasno odkriti napredovanje bolezni in poiskati invazivno bolezen. Hkrati pa omogoča konzervativen pristop pri obravnavi predrakavih sprememb in odložitev zdravljenja na čas po porodu. Zaradi sprememb vezanih na nosečnost je kolposkopija v tem času zahtevnejša in je pomembno, da jo opravi izkušen kolposkopist, priporočen je konziliaren pristop.

Ključne besede: nosečnost, kolposkopija, biopsija materničnega vratu, predrakave spremembe materničnega vratu, invazivni rak materničnega vratu,

Uvod

Rak materničnega vratu je najpogostejši rak diagnosticiran v času nosečnosti, vendar je redek, incidenca je 1,5 do 12 primerov na 100 000 nosečnosti. PAP bris je v nosečnosti zanesljiv kot presejalna metoda, pri 5% do 8% nosečnic je bris patološki. Obravnava ženske s patološkim brisom v času nosečnosti predstavlja izziv moderne kolposkopije. Kolposkopija v nosečnosti je zahtevna, saj fiziološke variante spremembe na materničnem vratu posnemajo bolezen. Vloga kolposkopista je, da pravilno oceni spremembe, se odloči za biopsijo, najde morebitno invazivno bolezen in sprejme odločitev: konzervativno vodenje ali takojšnje ukrepanje. Invazivna bolezen zahteva multidisciplinaren pristop in odločitev o zdravljenju: kdaj in kakšna terapija.

Fiziološke spremembe materničnega vratu zaradi nosečnosti

Zaradi povišanega nivoja estrogenov v času nosečnosti pride do spremembe strome in epitelija materničnega vratu. V vezivnem tkivu pride do hipertrofije fibromuskularne strome, povečana aktivnosti kolagenaz povzroči razgradnjo kolagena s posledičnim nastankom mukopolisaharidnega gela in povečanjem količine tekočine, kar vodi v povečanje in zmečkanje materničnega vratu. Hkrati pripelje tudi do izvihanja (evertiranja) dela endocervikalnega epitelija navzven. Sam epitelij postane pod vplivom estrogena hiperplasičen in hipersekretoren,

pojavi se polipoidne zadebelitve, poveča se izločanje mukusa, povečana je ožiljenost. Na evertiranem epiteliju nastane nezrela skvamozna metaplazija. Pri 30% nosečnic pride do decidualizacije, od blagega do izrazitega obsega, kar vodi v nastanek erozij na površini metrnice vratu in decidualnih polipov. Posledica erozij in decidualnih polipov so lahko blage krvavitve v nosečnosti.

Vse naštetje značilnosti materničnega vratu v nosečnosti botrujejo k spremembam v sliki PAP brisa, tako pri kolposkopiji, kot tudi v spremenjeni histološki sliki. Interpretacije vseh teh izvidov so zahtevnejše in so zanjo potrebne izkušnje.

Posebnosti kolposkopije v nosečnosti

Lividnost cervikovaginalne mukoze je klinična značilnost nosečnosti, ki je posledica kongestije organov male medenice, posebno venoznega pleteža, govorimo o t. i. Chedwickovem znaku. Zadrževanje tekočine povzroči zmečkanje in povečanje materničnega vratu in nastopa skupaj z lividnostjo. Nožnica je bolj ohlapna, maternični vrat je povečan. Značilna je večja občutljivost in nagnjenost materničnega vratu h krvavitvi ob uvajanju spekula, jemanju brisa in pri biopsiji. Celotno preiskavo moti obilnejša sluz. Preiskava naj bo nežna, kljub dejstvu, da moramo uporabiti najbolj širok spekul.

Učinek oetne kisline je pri kolposkopiranju v nosečnosti večji, bolj izrazit. Privede do burnejše reakcije in lahko zavede kolposkopista, če nima dovolj izkušenj. Običajno uporabljamo 5% raztopino oetne kisline, ker ima mukolitičen učinek in lažje odstranimo sluz.

Obarvanje sluznice z jodovo raztopino (Schillerjev test) je lahko v času nosečnosti bolj intenzivno. Po porodu je zaradi atrofije obarvanje sluznice z jodom slabo, kaže se kot široko jod negativno področje tako materničnega vratu kot nožnice, lahko pride tudi do nežnejšega obarvanja. Vse to je izraziteje prisotno pri doječih materah in izzveni ter se normalizira, ko preneha dojiti.

Prikazati si moramo celoten maternični vrat. Pri obsežnem materničnem vratu moramo kolposkopirati po vseh štirih kvadrantih, da lahko naredimo korektno preiskavo. Videti moramo celotno transformacijsko cono, ta je v času nosečnosti vidna v celoti, kolposkopija je zadovoljiva. Vidna transformacijska cona je posledica izvihanja endocervikalne sluznice navzven, kar se pri večini nosečnic zgodi do 20. tedna nosečnosti. V kolikor kolposkopija ni zadovoljiva, kar je redkeje, jo moramo ponoviti kasneje, čez 6 do 8 tednov, ko pogosto postane zadovoljiva. Spremembe materničnega vratu zaradi nosečnosti velikokrat vodijo do precehitve teže patološke spremembe.

Ektropij žleznega epitelija je izrazit, izrazito papilomatoznega videza, z dolgimi vilusi, z vmesnimi brazdami, govorimo o "gaping-u" in z značilno povečano žilno risbo. Spremembe so izrazitejše pri privesnicah in na sprednji ustni, prehod transformacijske cone enega epitelija v drug je oster.

Skvamozna metaplazija evertiranega žleznega epitelija nastane zaradi kislega okolja v nožnici in se stopnjuje vse do 36. tedna nosečnosti. Tuširanje z očetno kislino povzroči nastanek belega epitelija, ki ga težko ločimo od displastične lezije. Je bolj bled in manj ostrih robov. Povdarjena žilna risba, ki je posledica sprememb vezanih na nosečnost, ob robu doda še sliko nežnih punktacij in nežnega mozaika. Manj ostri robovi sprememb jih ločijo od displastičnih. sprememb, posebno nizkotveganih predrakavih sprememb (NTD - nizkotvegane displazije).

Proliferacija žlez vodi v polipoiden videz, prisotna so širša, izrazitejša žlezna izvodila in nastanejo retencijske ciste. Sluz je obilna, gosta.

Decidualna reakcija povzroči nastanek polipoidnih, tumoroznih, dvignjenih sprememb z izrazito žilno risbo in krvavitvami in nas lahko zavede v smeri predrakave spremembe visoke stopnje ali celo invazivnega raka.

Decidualni polipi so drugačni od običajnih endocervikalnih polipov, ki so gladki, pokriti z žleznim epitelijem ali metaplastičnim skvamoznim epitelijem. Decidualni so na površini rumenobelega, rumenordečega barve zaradi prekrivajočega fibrina, epitelij na površini ni viden, na bazi - s strani je vidna tipična žilna risba.

Visokotvegane predrakave spremembe materničnega vratu (VTD - visokotvegane displazije: ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje (PIL-VS), po stari nomenklaturi: CIN2, CIN3/CIS) zanje so značilne enake spremembe kot izven nosečnosti, le da so še bolj poudarjene, bolj grobe in bolj iregularne. Livičnost materničnega vratu naredi drugačen odtenek v barvah atipične transformacijske cone, ki je lahko zavajajoč. Na drugi strani pa obarvanje z očetno kislino povzroči nastanek ostre omejitve, ostrega roba atipičnega dela transformacijske cone. Posebno pozornost zahtevajo svetlo rožnate spremembe, ki niso lividne in ki značilno reagirajo na očetno kislino, saj so vedno sumljive.

Spremembe žleznega epitelija so redke v času nosečnosti, zanje je značilno, tako kot izven nosečnosti, da je prisotno atipično žilje znotraj žleznega epitelija.

Kdaj kolposkopija

Vodilo, kdaj kolposkopija in kakšna so pravilna ukrepanja, nam podajajo slovenske Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu, ki so bile izdane leta 2011 in vsebujejo tudi priporočila za obravnavo nosečnic s patološkimi izvidi. Kdaj kolposkopija:

- pri nosečnicah s patološkim brisom materničnega vratu
- z biopsijo potrjen PIL-VS v začetku nosečnosti
- v začetku nosečnosti, nato ponovno kolposkopiramo v 24. in 36. tednu nosečnosti, namen preiskave je izključitev progressa in izključitev invazivnega raka materničnega vratu

- zahteva spremljanje s citološkimi brisi, endocervikalni bris je dopusten in kolposkopijo
- kolposkopija in ciljana biopsija, ne glede na višino nosečnosti, je varna; kolposkopsko vodeno biopsijo opravimo običajno na enem mestu, kjer je pričakovana največja sprememba, večkratna zaradi krvavitev odsvetovan; ponovitve biopsije ob spremembi kolposkopske slike v času nosečnosti.
- abrazija cervikalnega kanala ni dovoljena
- diagnostično omejena ekscizija naredimo le pri sumu na invazijo
- opravlja naj jo izkušen kolposkopist, potrebna je konziliarna obravnava
- zdravljenje PIL-VS se odloži po porodu

V času nosečnosti je seznanitev in soglasje nosečnice o kolposkopski preiskavi še pomembnejša, nujna je kakovostna pojasnitev.

Zaključek

Kolposkopija in biopsija materničnega vratu sta v nosečnosti varna postopka. Namena sta dva: na eni strani odkriti maligno bolezen, na drugi pa varno preložitivno operativno zdravljenje prekanceroze po porodu. Epidemiološke študije so pokazale, da v času nosečnosti prekanceroze redko progrediirajo v višjo stopnjo, pod 10%. Značilno je, da lahko prekanceroze odkrite v začetku nosečnosti v 10 do 70 % spontano regresirajo, lahko celo izginejo; persistirajo pa v 25 do 47%, v 3 do 30% lahko pride do progressa bolezni. Napredovanje v invazivni rak materničnega vratu je redek, od 0% do 0,4%.

Skrbna kolposkopija predrakavih sprememb materničnega vratu, posebno v rokah izkušenega kolposkopista ob kakovostni pojasnilni dolžnosti in v soglasju z nosečnico, bo žensko varno pripeljala skozi nosečnost in porod do potrebnega operativnega zdravljenja predrakave spremembe po porodu. V redkem primeru progressa pa do ustreznega zgodnjega zdravljenja.

Literatura

1. Colposcopy in Pregnancy. In: Burghardt E, Pickel H, Girardi F, eds. Colposcopy - cervical pathology: textbook and atlas. 3rd.rev and enl.ed. Stuttgart, New York: Thime; 1998: 204-17.
2. Weismiller DG. Colposcopy in pregnancy. In: Apgar BS, Brotzman GL, Spitzer M. Colposcopy; Principels and practice. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008: 411-36.
3. Randall ME, Fracasso PM, Toita T, Tedjarati SS, Michael H. Managment cervical cancer during pregnancy. In: Principels and practice of gynecologic oncology, 6e. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, a Woltersen Kluwer business; 2013.
4. Berek JS, Hacker NF. Berek & Hacker's Gynecologic oncology, 6e, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, a Woltersen Kluwer business; 2015.
5. Kodrič T. Kolposkopija v nosečnosti. In: Smrkolj Š. Obnovitveni kolposkopski tečaj. Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD, Onkološki inštitut. Ljubljana; 2013.p.58-61.

6. Hunter MI, Monk BJ, Tewari KS. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;3-9.
7. Origoni M, Salvatore S, Perino A, Cucinella G, Candiani M. Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) in pregnancy: the state of the art. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(6):851-60.
8. Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B, Rose GS, Carlson J, McHale M, et al. Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Cancer.* 2004;25;102(4):228–32.
9. Sopracordevole F, Rossi D, Di Giuseppe J, Angelini M, Boschian-Bailo P, Buttignol M, Ciavattini A. Conservative Treatment of Stage IA1 Adenocarcinoma of the Uterine Cervix during Pregnancy: Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2014: 1-5.
10. Ferris DG, Cox JT, Mayeaux Jr EJ. Colposcopy and Pregnancy. In: Mayeaux Jr EJ, Cox JT. *Modern colposcopy: textbook & atlas.* 3rd. Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 2014: 343-75.
11. Uršič-Vrščaj M et al. (skupina za pripravo smernic). Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Onkološki inštitut Ljubljana /strokovna-priporočila-in-smernice/ 2006. <http://zora.onko-i.si/za-stroko>
12. Frega A, Scirpa P, Corosu R, Verrico M, Scarciglia ML et al. Clinical management and follow-up of squamous intraepithelial cervical lesions during pregnancy and postpartum. *Anticancer Res.* 2007;27:2743-6.

Kolposkopija zunanjega splovila

Matija Barbič, Mateja Marčec, Sašo Kostoski

Kljub temu, da je pregled zunanjega splovila del rutinskega ginekološkega pregleda, ga pogosto pregledamo le površno. Več pozornosti pregledu zunanjega spolovila namenimo šele ob navajanju težav, kot so srbenje, bolečine, izcedek, zatrdlina, krvavitev in težave ob uriniranju.

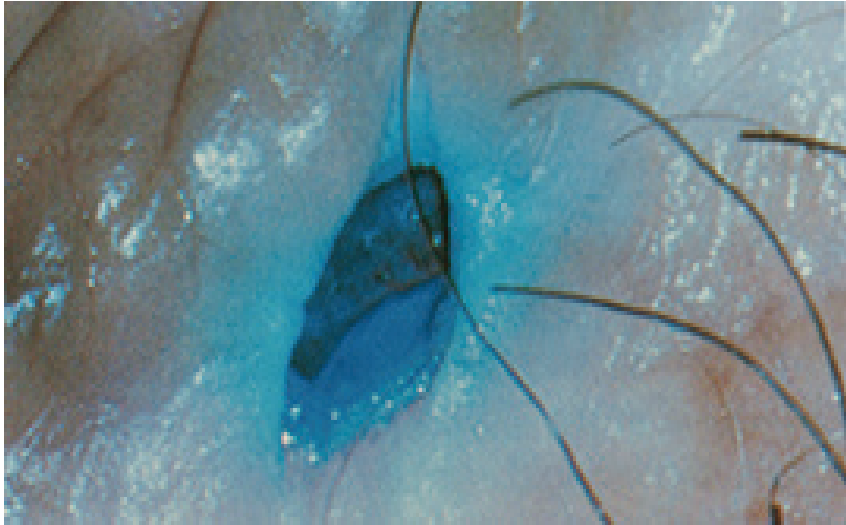
S kolposkopskim pregledom zunanjega spolovila (vulvoskopijo) in nožnice (vaginioskopijo) lahko odkrijemo benigne kot premaligne in maligne spremembe.

Kolposkopija zunanjega spolovila (vulve)

Za dober pregled vulve je zelo pomembna dobra osvetlitev, saj lahko že s prostim očesom odkrijemo spremenjeno obarvanost kože (pigmentacijo), rane (ulkuse) in atrofične spremembe. V pregled moramo zajeti tudi presredek in perianalno regijo.

S kolposkopskim pregledom vulve ni možno pridobiti toliko informacij, kot pri kolposkopiji cerviksa. Vzrok je v histologiji vulve, ki jo pokriva poroženevajoč ploščati epitelij - koža. Najdemo lahko obolenja, ki so specifična samo za vulvo in obolenja, ki jih najdemo tudi na koži drugih regij.

Vulvo začnemo pregledovati s prostim očesom. Pri pregledu vulve si pomagamo prikazati lezije z očetno kislino in povečavo (lupa, kolposkop). Tehnika je podobna kot pri kolposkopiji cerviksa, le, da za zaradi poroženevajočega epitelija uporabljamo 5% očetno kislino in manjšo povečavo. Tuširanje z očetno kislino pri večini sproži neprijeten pekoč občutek, zato je pomembno, da na to preiskovanko opozorimo pred preiskavo. Dobro prepojena gaza ali predloga mora na epitelij učinkovati vsaj 3 do 5 minut. Po zaključeni preiskavi lahko vulvo speremo s fiziološko raztopino. Pri vulvoskopiji ocenjujemo barvo, površino, omejitve sprememb, žilni vzorec in defekt epitelija. Drugo barvilo, ki ga lahko uporabimo za demarkacijo patoloških sprememb, je 1% toluidinsko modrilo (Collinsov test). Po nanosu Toluidinskega modrila, le-tega pustimo učinkovati 2 minuti, nato pa tkivo vulve speremo z 1% očetno kislino. Normalen, keratiniziran epitel vulve se ne obarva, na mestih povečane jedrne aktivnosti pa dobimo intenzivna modra področja, ker se barvilo veže na kromosomski material. Pozitivno reakcijo dobimo v vnetem epiteliju, ulkusih, ragadah, reparativnih procesih, parakeratozi ali neoplastičnih stanjih. Pozitiven toluidinski test je zato nespecifičen, nam pa nakaže polje, kjer je treba opraviti biopsijo (Slika1).

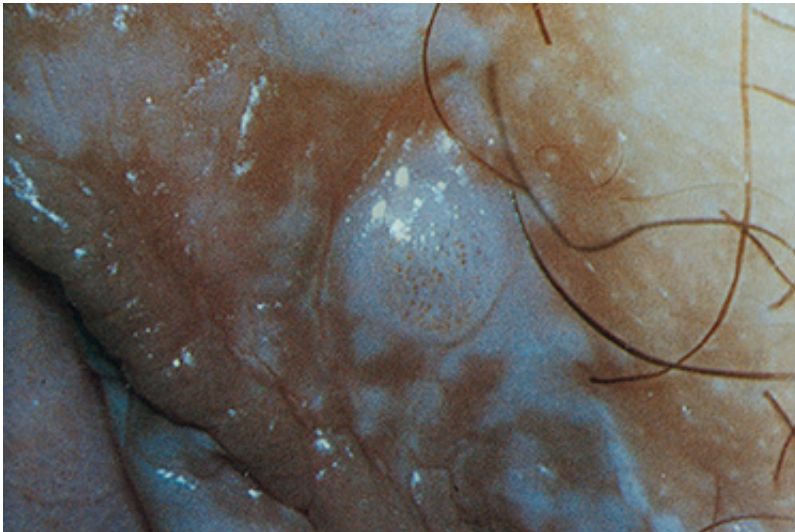


Slika 1. Test z toluidinskim modrilom (Collinsov test).

Po barvi so lezije lahko v odtenkih bele, rdeče ali pa so temno pigmentirane - v odtenkih rjave, le redko so čisto črne.

Na lezijah lahko opazujemo različne intenzitete bele oborine. Sama bela barva brez zadebelitve in spremembe barve ima malo diskriminatorno vrednost in je lahko tudi fiziološka. Levkoplakija (s prostim očesom viden bel epitelij, brez tretiranja z očetno kislino) in bela barva po tuširanju z očetno kislino («očetno bela») sta najpogostejša pojava v patologiji vulve. Vzrok belemu obarvanju je površinski keratin, depigmentacija ali relativna avaskularnost tkiva.

Po drugi strani so spremembe v debelini in barvi kože najpogostejše značilnosti pri VIN in jih najdemo v več kot 80%. Opazujemo lahko tudi fenomen mozaika in punktacij, predvsem na neporaščenih delih. Spremembe lažje opazimo na področjih, kjer je plast keratina tanjša, to je na malih sramnih ustnah in vestibulumu. Za potrditev diagnoze je potrebna biopsija (slika 2).



Slika 2. Bela lezija s punktacijami.

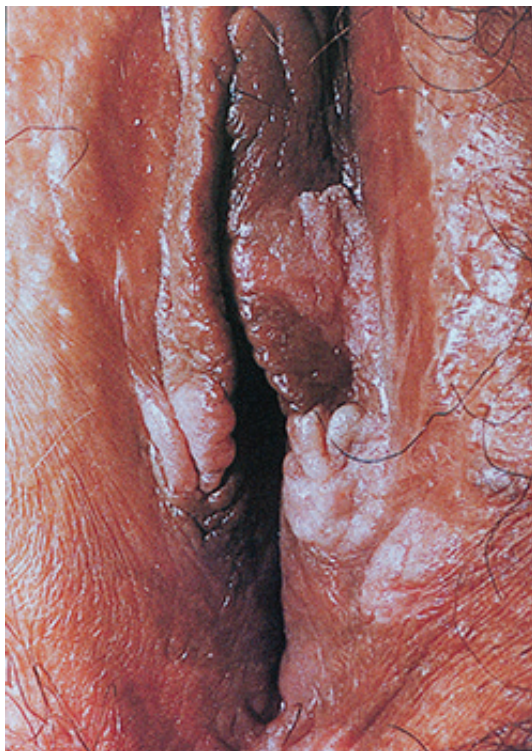
Rdeča barva je posledica odboja svetlobe od žil, ki ležijo v dermisu. Povečana vaskularizacija poudari rdečo barvo, tkivo ima eritematozni izgled (slika 3). Rdeče lezije so posledica lokalnega imunskega odziva, na primer pri kandidozi, alergičnih reakcijah, seboroičnem dermatitisu, psoriasi, folikulitisu, ipd. Difuzne eritematoze so najpogosteje benigne narave, sumljive pa so lokalizirane lezije.



Slika 3. Rdeča lezija

Ob temnih lezijah vulve lahko hitro pomislimo na maligni melanom, vendar je najpogostejša hiperpigmentirana lezija lentigo. Lentigo je benigna sprememba,

kjer so melanociti skoncentrirani v bazalnih slojih celic. Pogosto ga zamenjamo z nevusom. Lezija je v nivoju kože, z nejasnimi robovi. Lezija je lahko sivo-rjave barve, v nivoju kože ali pa je hiperpigmentirana in dvignjena nad nivo kože. Pogosto spontano regredira v 6-12 mesecih, še posebej po biopsiji. Če imajo izrazitejša jedrne atipije jih lahko štejemo med prekanceroze (Slika 4).



Slika 4. Lentigo

Krvne žile so lahko odsotne ali pa vidimo punktacije, mozaik ali atipične vaskularizacije. Sliko mozaika in punktacij vidimo redko, razen na notranji strani malih sramnih ust in vestibulumu (tanek keratinski sloj). Abnormalno žilje običajno vidimo šele, ko gre že za invazivno bolezen.

Za vse lezije vulve velja, da so lahko v nivoju kože ali dvignjene. Formirajo se lahko v mikropapile, mikrokoncilome, viluse, papile ali so hiperkeratotične. Površina je lahko gladka, bolj ali manj hrapava, se lušči. Vidimo lahko razpoke ali celo ulkuse. Po topografiji so lahko le na enem mestu (unifokalne) ali večih (multifokalne). Širijo se lahko na uretro, v vagino in cerviks, perinej in anus (multicentrične).

Z vulvoskopijo lahko opredelimo sumljiva področja in ocenimo težo sprememb, vendar pa jih brez biopsije in histološkega pregleda vzorca ne moremo točno ovrednotiti. Biopsijo moramo obvezno opraviti pri hitro rastočih lezijah, pri

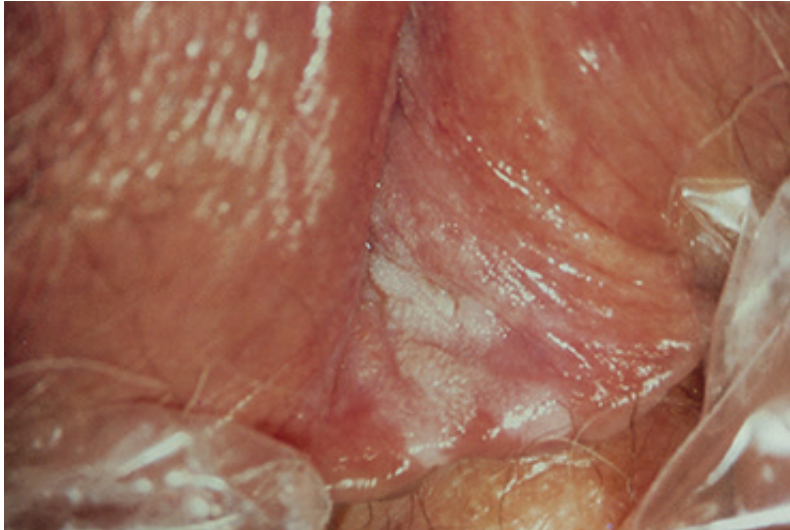
ulkusih, ki se ne zacelijo, krvavečih lezijah in vseh sumljivih spremembah, ne glede na barvo in površinsko konfiguracijo. Opravimo jo tudi pri lezijah, ki smo jih klinično ovrednotili kot benigne, vendar ne reagirajo na predpisano empirično terapijo.

Biopsijo lahko opravimo v lokalni anesteziji z 1 ali 2% lidokainom. Zajema naj globino vsaj 5 mm. Uporabljamo punkcijske inštrumente (npr. Keyesova punkcijska igla) ali biopsijske kleščice, ki jih sicer uporabljamo za biopsijo cerviksa. Pri manjših biopsijah se krvavitev običajno zaustavi sama ali s pritiskom na področje biopsije. Če hemostaza ni zadovoljiva, lahko uporabimo tudi srebrov nitrat (paličice) ali nastavimo hemostatski šiv.

VIN

Vulvarna intraepitelna neoplazija nastane najpogosteje pri ženskah v reproduktivnem obdobju, lahko pa jo najdemo v vseh življenjskih obdobjih. Dejavniki tveganja so podobni kot za PIL-VS (CIN) – zgodnji spolni odnosi, veliko število spolnih partnerjev, HPV infekcija (najpogosteje tip 16) in oslavljen imunski sistem. Pogosto so hkrati prisotni še kondilomi, približno tretjina bolnic po ima hkrati še PIL-VS (CIN) in VAIN. Znano je, da nezdravljen VIN lahko preide v karcinom, vendar je zgodnje tveganje nizko, med 2 – 5%. Nekateri avtorji poročajo do največ 10 %. Za razliko od cerviksa, se namreč na vulvi ne odvijajo aktivni procesi metaplazije, kar dela celice bolj občutljive na morebitne karcinogene učinke. Kljub majhnemu tveganju večina avtorjev VIN šteje za prekancerozo. Pri bolnicah, ki niso bile zdravljene, so v obdobju osmih let zabeležili progres v karcinom v skoraj 88%. Pri zdravljenih pa so zabeležili recidiv in invazivni karcinom v približno 4%. Večja verjetnost za progres je pri starejših in imunsko oslabljenih osebah, medtem ko je pri mladih problem multifokalnost lezij in mutilantnost operacij.

Obstajata dve obliki VIN. Prva se pojavlja pri mladih ženskah, je multifokalna in multicentrična ter povezana z okužbo s HPV. Druga oblika se pojavlja pri starejših pomenopavzalnih ženskah in je ponavadi unifokalna. Bolnice so lahko asimptomatske, približno polovica pa navaja težave kot so srbenje, draženje, bolečine ali vidne spremembe na vulvi. VIN je najpogosteje lokalizirana na spodnjih delih velikih in malih sramnih usten, na presredku, okrog anusa in okrog klitorisa. Lezije so lahko zelo različnega videza. Večinoma so multiple (v 70%), papilarne, dvignjene nad površino kože, zadebeljene. Barve lahko prehajajo od rdeče, bele, rožnate, pa do rjave oz. celo črne. Hiperpigmentiranih lezij je približno tretjina. Površina je gladka ali neravna, lahko spominja na kondilome, ki so sicer pogosto prisotni hkrati z VIN. Mozaik in punktacije lahko vidimo le na malih sramnih ustnah. Lezije so lahko suhe ali vlažne. Debelina epitelija in barvni ton sta najbolj zanesljiva kolposkopska znaka, ki sta povezana z VIN spremembami. Samo nežna belkasta sprememba, brez zadebeljenega epitelija in spremembe tona, je bolj verjetno subklinična HPV infekcija (slika 5).



Slika 5. VIN

Zdravljenje VIN lezij naj bi imelo dva osnovna cilja: kontrolo simptomov in preprečevanje progressa v invazivno obliko. Glede na ugotovitve, da je progres v karcinom redek, je zdravljenje postalo manj radikalno.

Pri konzervativnem zdravljenju uporabljamo 5-fluorouracil (zdravljenje je boleče), kortikosteroidna mazila (zdravljenje je dolgotrajno) ali imunostimulanse.

Destruktivne metode so krioterapija (težko je kontrolirati globino destrukcije), diatermija in laserska vaporizacija, ki se pogosto izkaže kot najboljša izbira.

Z ekscizijskimi tehnikami dosegamo boljše rezultate kot z destruktivnimi. Uporabljamo lokalno ekscizijo, parcialno ekscizijo, »skinning« vulvektomijo, navadno ali radikalno vulvektomijo. Recidivi so običajno v prvih 4 letih. Samo za VIN 3 poročajo o recidivu v 5%. Ozdravitev po prvem zdravljenju katerekoli VIN stopnje lahko pričakujemo pri skoraj 90 % bolnic. Samo opazujemo in ne zdravimo lahko le nizke stopnje VIN (1 in 2), pa še to le pri mlajših ženskah pod 40 let, nekadilkah, brez oslabiljenega imunskega sistema in s kondilomatoznimi ter multifokalnimi lezijami.

Lichen sclerosus

Lichen sclerosus so v preteklosti imenovali kravroza vulve ali atrofična levkoplakija. Gre za specifično bolezen ki jo lahko najdemo tudi izven področja spolovil. Prizadene lahko tako otroke in mlade ženske, večinoma pa se pojavlja v pompenopavzi. Je najpogostejše kronično obolenje vulve. Etiologija bolezni je neznana. Značilen je hud srbež spolovila, zaradi česar se bolnice močno praskajo.

V začetku opazamo ploščate rjave in rahlo rdeče papule, ki se zlivajo v večja območja. Lezije kažejo simetrično razporeditev. Koža je atrofična, zgubana. Pogosto jo opisujejo kot videz cigaretnega papirja ali celofana. Zaradi praskanja so prisotne manjše ranice, rdečina in krvavitev. Pri zelo hudi atrofiji lahko nastanejo celo večje erozije. Pogosto se razširi tudi okrog anusa in daje sliko osmice ali ključavnice. Zaradi atrofije lahko male ustne popolnoma izginejo. Najdemo lahko sinehije, ki povzročajo bolečino in zmanjšajo fizično aktivnost. V kožnih gubah se pogosto razvijejo fisure, predvsem v področju zadnje komisure. Lahko pride tudi do popolne stenoze introitusa. Za potrditev diagnoze je potrebna biopsija in histološki pregled. Pogosto lahko ob lichnu najdemo še pridruženo ploščatocelično hiperplazijo. Približno 5% bolnic so hkrati ugotovili še intraepitelno neoplazijo. Možen je tudi razvoj raka zunanjega splovila, ki pa je redek (4%).

Terapija izbora so lokalni srednje in visoko učinkoviti kortikosteroidi. Bolnicam svetujemo sprva nanos dva do trikrat na dan, do ublažitve simptomov. Aplikacije lahko po umiritvi simptomov zmanjšamo na enkrat dnevno. Terapija običajno traja dva do tri mesece. Ponovitve po prekinitvi terapije so pogoste, vendar simptomi po ponovni uporabi kortikosteroidov hitro izzvenijo. Za vzdrževalno zdravljenje lahko uporabljajo lokalno kortikosteroide enkrat do trikrat na teden, ali pa še redkeje. V preteklosti so za zdravljenje uporabljali testosteronska mazila, vendar so se kortikosteroidi izkazali za bolj učinkovito terapijo. V kolikor ne moremo pruritusa omiliti s kortikosteroidnimi kremami, je druga možnost tudi intradermalna aplikacija steroida ali alkohola. Operativno zdravljenje ni priporočljivo, saj po posegu pogosto pride do izrazitega poslabšanja. Včasih je operacija vseeno potrebna, kot na primer za reševanje stenoz.

Ploščatocelična hiperplazija

Pri ploščatocelični hiperplaziji je epitelij zadebeljen zaradi povečanega sloja suprabazalnih celic, ki dozorevajo z izrazito zadebelitvijo keratinskega sloja (hiperkertatoza) in granularnega sloja. Vzrok bolezni ni znan. Lahko se pojavi v reproduktivni ali pomenopavzalni dobi.

Bolnice tožijo o srbenju spolovila, navajajo pekoč občutek in disparevnijo. Pogosto se praskajo. Ranice, ki ob tem nastanejo, se lahko sekundarno okužijo, zato je izgled spolovila lahko zelo različen, celo pri isti bolnici. Najpogosteje so prizadete velike ustne, interlabialna guba, zunanji del malih labij in klitoris.

Lezije ploščatocelične hiperplazije kolposkopsko izgledajo kot ostro omejena, difuzno razporejena področja privzdignjene zadebelitve kože s keratinizacijo (levkoplakija), brez žilnih fenomenov. Če je hiperkeratoza blago izražena, je vulva sivo-rdečkastega videza, sicer pa so običajno dobro vidni beli plaki oziroma rdeča in bela področja. Lezije se ne barvajo s toluidinskim modrilom. Zadebelitve, fisure in luščenje zahtevajo histološko verifikacijo, saj lahko predstavljajo karcinom. Ploščatocelična hiperplazija ni združena z atipijo celic in ni premali-

gno stanje. Zdravimo jo z lokalno aplikacijo kortikosteroidov, ki dobro blažijo srbenje in vnetje. Ponavadi svetujemo aplikacijo dvakrat na dan v trajanju nekaj tednov.

Rak zunanega spolovila

Rak zunanega spolovila je redek. Šteje približno 4% vseh ginekoloških rakov in manj kot 1% rakov pri ženskah. Njegova incidenca naj bi po podatkih iz Združenih držav Amerike ostala stabilna zadnjih dvajset let, medtem ko se incidenca intraepitelijskih sprememb zunanega spolovila viša. Srednja starost bolnic z invazivnim karcinomom je 65 do 70 let. V Sloveniji opažamo porast števila prijavljenih rakov zunanega spolovila, kar je lahko posledica povečane vestnosti pri poročanju oziroma staranja populacije. Podatka o zdravljenih predrakavih lezijah nimamo.

Tudi rak zunanega spolovila je povezan z okužbo s HPV. Virusno DNA dokažemo pri več kot 80% VIN, medtem kot je pri invazivnih oblikah prisotna le od 30 do 70%. Ta razlika je po mnenju številnih raziskovalcev posledica dveh različnih etioloških skupin. Pri mlajših bolnicah (pod 50 let) nastane invazivna oblika raka preko VIN kot posledica okužbe s HPV. Pri starejših bolnicah (55 do 85 let, povprečno 77 let) redkeje dokažemo HPV okužbo. V anamnezi se pogosto pojavlja predhodni lichen sklerosus in vnetja zunanega spolovila. Tumorji so ponavadi unifokalni, dobro diferencirani in poroženevajoči ploščatocelični karcinomi (slika 6).



Slika 6. Karcinom vulve

Kolposkopija nožnice

Rak nožnice je redka bolezen. Med vsemi ginekološkimi malignomi je raka nožnice 2%. V večini primerov se pojavijo znaki bolezni, kot so krvavkast izcedek iz nožnice ali krvavitev po spolnem odnosu in bolečine. Predrakave spremembe nožnice so običajno asimptomatske. Pri standardnem odvzemu brisa materničnega vratu si del nožnice zakrijemo in tudi po izvleku zrcal je preglednost nožnice zaradi njene širine in globokih gub težavna. Večjo pozornost pregledu nožnice običajno namenimo šele ob patoloških citoloških izvidih brisa cerviksa, še posebej, če je ta brez patoloških sprememb. Večje tveganje za rak oz. predrakave spremembe imajo tudi ženske, ki jim je bila odstranjena maternica oz. maternični vrat. Natančen pregled nožnice je umesten tudi pri ženskah, ki so že zdravile zaradi prekanceroze materničnega vratu oziroma smo jim diagnosticirali lezijo na vulvi ali cerviksu, povezano s HPV okužbo. V to skupino spadajo še bolnice, ki so že zdravile zaradi predrakave ali rakave bolezni nožnice, saj so spremembe na nožnici pogosto multifokalne.

Za pregled uporabimo največja možna zrcala, s katerimi si lahko dobro razpremo nožnico. Ob tem poskušajmo biti čim bolj nežni, da bolnici ne povzročimo prevelikega neugodja. Kot pri pregledu vulve tudi za nožnico potrebujemo dobro, fokusirano osvetlitev. Nožnico pregledamo postopno s prostim očesom, povečavo, pomagamo si lahko tudi z 3 ali 5 % očetno kislino in obvezno Lugolovo raztopino (50% razredčitev). Ne smemo pozabiti na palpacijo vagine, ki nam lahko razkrije trše površine. Večina sprememb nastane v zgornji tretjini. Vse vidne spremembe moramo biopsirati. Poseg pogosto opravimo v splošni anesteziji, saj je sama lokalna anestezija nožnice prav tako neprijetna kot biopsija. Pri starejših bolnicah z vaginalno stenozo tudi pregled priporočajo v splošni anesteziji.

Zdrava nožnica se obarva temno rjavo le, če celice vsebujejo dovolj glikogena, na kar pa vpliva estrogen. Pri pomenopavzalnih ženskah zato pred pregledom priporočamo estrogenski test. Podobno kot pri spremembah vulve ocenjujemo tudi pri spremembah nožnice omejenost, površino, nivo, debelino in žilje v spremembah.

VAIN

Vaginalna intraepitelna neoplazija je bolj pogosta pri bolnicah, ki so se predhodno zdravile zaradi cervikalne ali vulvarne neoplazije. Ocenjujejo, da zajema približno 0,4% vseh neoplazij spodnjega genitalnega trakta. Incidenca se povečuje, predvsem pri mlajših ženskah, kar odgovarja povečani incidenci okužb s HPV. Bele lezije po aplikaciji očetne kisline najdemo pogosto v bližini cerviksa in vulve – torej na krnu nožnice, forniksah ali na spodnjem delu vagine. Ocenjujejo, da približno 2,5% žensk, ki so imele PIL-VS (CIN), razvije tudi VAIN. Glede na stopnjo displazije ločimo blago VAIN 1, zmerno VAIN 2 in hudo VAIN 3 obliko. Kolposkopski izgled VAIN je podoben PIL-VS (CIN). Večinoma se pojavlja v zgor-

nji tretjini nožnice in je multifokalna, pri starejših lahko tudi le na enem mestu. Pred nanosom očetne kisline so področja z VAIN blago privzdignjena, drobno zrnata, roza ali bele barve, ostro omejena. Oblika in meje lezije so reliefne. Po aplikaciji očetne kisline se žarišča VAIN intenzivneje belo obarvajo. Prisotne so grobe papilarne punktacije, mozaik se vidi zelo redko. VAIN spremembe se ne obarvajo z jodom ali pa se obarvajo zelo rahlo (svetlo rumeno, rumeno rjavo), zato je uporaba Lugolove raztopine najpomembnejši del pregleda. Začetni karcinomi pogosto rastejo v območju VAIN in se kažejo kot jasne erozije, ulkusi ali tumorji. Običajno je prisotno tudi atipično žilje.

Erozije in ulkusi lahko nastanejo tudi ob poškodbi nožnice s tamponi, pesarji, pri uvajanju zrcal ali pri infekcijah. Najpogostejša infekcija, ki povzroča ulkuse je infekcija s HSV.

Pogosto nas lahko zavedejo tudi spremembe vaginalne sluznice zaradi okužbe s HPV. Te spremembe lahko vidimo že pred nanosom očetne kisline kot hiperplastične lehe s tipičnim videzom koničastih ali ploščatih kondilomov. Robovi so diskretni, širijo se v vaginalne gube, na površini imajo mikropapile in izrastke. Kondilomi se z Lugolovo raztopino dobro obarvajo. Omeniti je potrebno še atrofijo vulve, ki lahko predstavlja diagnostični problem, posebej, če so prisotni klinični znaki kot npr. pikčaste krvavirve.

VAIN napredujev karcinom v približno 2 do 5 %. Maligni potencial VAIN je manjši kot pri PIL-VS (CIN). Seveda je težko ovrednotiti, kateri VAIN nosi ta potencial. Hkrati pa je znano, da približno 80% VAIN sponatno regredira. Regresija je pogostejša pri nižji stopnji displazije. Pri zdravljenju VAIN bi zato morali biti bolj konzervativni in zdraviti le z biopsijo potrjeno VAIN 2 in VAIN 3, saj prinaša veliko obolevnost. Zdravimo z lokalno destrukcijo (krioterapija, laserska vaporizacija, elektrokoagulacija) ali kiruško ekscizijo, ki je običajno lokalna. Redko je indicirana vaginektomija. Zelo redko se uporablja tudi lokalna kemoterapija s 5-fluorouracilom.

Literatura

Omahen A, Barbič M. Kolposkopija vulve in vagine. Prvi slovenski kongres o cervikalni patologiji s kolposkopskim tečajem, Zbornik, 2006.

Bebar S. Epidemiologija raka zunanjega spolovila v Sloveniji. Drugi slovenski kongres o cervikalni patologiji z mednarodno udeležbo in kolposkopskim tečajem, Zbornik, 2006.

Uršič Vrščaj M, Vakselj A, Stržinar V, Bebar S, Baškovič M, Djurišič A. Karcinogeneza raka zunanjega spolovila. Drugi slovenski kongres o cervikalni patologiji z mednarodno udeležbo in kolposkopskim tečajem, Zbornik, 2006.

www.asccp.org

Kesić V. Kolposkopija i bolesti donjeg genitalnog sistema žene. Zavod za udžbenike in nastavna sredstva. Beograd, 2000.

Apgar BS, Brotzman GL, Spitzer M. Colposcopy, Principles and Practice. Saunders Elsevier, 2008.

DiSaia PJ, Creasman WT. Clinical Gynecologic Oncology. Preinvasive Disease of the Vagina and Vulva and Related Disorders. Mosby Elsevier, 2007.

Heller DS, Wallach RC. Vulvar Disease . A Clinicopathological Approach. Informa Healthcare USA, Inc., 2007.

Izvelek

Kolposkopija je pomembna diagnostična metoda v obravnavi pacientke s sumom na predrakave/rakave spremembe na materničnem vratu. V pomoč pri obravnavi pacientke s tovrstnimi spremembami so nam citološki brisi materničnega vratu in rezultati testiranja na visokorizične tipe humanih papiloma virusov.

Ključne besede: HPV, kolposkopija, predrakave spremembe na materničnem vratu, rak materničnega vratu

Uvod

Odkrivanje predrakavih sprememb na materničnem vratu (MV) in preprečitev nastanka raka materničnega vratu (RMV) je pomemben cilj vseh ginekologov. V Sloveniji delujemo v okviru preventivnega programa ZORA. Aktivnosti, ki jih s tem namenom izvajamo v ginekoloških ambulantah so: odvzemi citoloških brisov materničnega vratu (BMV), jemanje brisov za določitev visokorizičnih tipov HPV (VR-HPV), kolposkopiranje in biopsiranje ugotovljenih sprememb za histološko analizo.

Od uvedbe testiranja na VR-HPV se je spremenilo število kolposkopij, prav tako pa tudi, vsaj v večini primerov, razširjenost in velikost lezij, ki jih diagnosticiramo.

Cilj ginekologa je pojasniti ali gre za nevarno spremembo, ki jo je potrebno zdraviti, ali so dovolj le kontrolni pregledi. Z vidika naših pacientk nenormalen izvid pomeni velik stres. Kontrolni pregledi in dodatne preiskave lahko stres še povečajo ali pa ga odpravijo. Posebna kategorija so HPV pozitivne pacientke, ki se počutijo zelo stigmatizirane. Informacije, ki jih dobijo iz medmrežja in od zdravstvenih delavcev in sodelavcev pa so pogosto nasprotujoče.

Preventivni program in rezultati

Groba incidenčna stopnja RMV je bila leta 1962–32.1, 1998–20.4, 2001–19.7, 2003–20.7, 2010–13.7, 2012–11.4, 2013–11.7. Leta 2013 smo tako zabeležili 122 novih primerov raka na materničnem vratu². Ne samo organizirano aktivno presejanje pacientk med 20. in 64. letom starosti v okviru državnega programa

ZORA, temveč tudi dobro in angažirano delo ginekoloških timov, citologov in patologov, je privedlo do bistvenega znižanja incidence RMV. Pomemben del dela ginekologa je tudi strokovna in dobra kolposkopija s ciljno biopsijo.

Triažni test na VR-HPV se v Sloveniji uporablja od leta 1998, 2006 je bil vključen v Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami na materničnem vratu, od leta 2010 pa je triažni test hc2 plačan iz zdravstvenega zavarovanja.

Zanesljivost kolposkopije

V letih 1980, ko so v kolposkopskih ambulantah pregledovali predvsem, kar se velikosti tiče, večje spremembe CIN3+, naj bi bila zanesljivost kolposkopije 90%. Zadnji pregledni članki pa govorijo o 50 – 60% zanesljivosti, saj kolposkopiramo, ko so spremembe navadno še zelo majhne. Kolposkopije in kolposkopsko vodene biopsije so ugotovile CIN2+ spremembe v dveh tretjinah primerov. Zanesljivost je bila večja, če sta bili narejene dve biopsiji ali več in ne le ena.

Pri pacientkah s patološkim BMV in negativno kolposkopijo ter biopsijo, je potrebno imeti v mislih, da je verjetno smiselno kolposkopijo ponoviti po določenem času kljub morebitnem negativnem brisu na visokorizične tipe HPV. ,

Samo preiskavo je potrebno izvesti z ustrežno opremo, ob upoštevanju določenih postopkov in ji nameniti ustrežno količino časa. Smiselno je rezultate kolposkopije evidentirati v obliki skice, še boljša pa je fotodokumentacija.

Indikacije za kolposkopijo po Smernicah glede na HPV izvid3

V Smernicah je še stara klasifikacija CIN 1 – 3, zato navajam ta imena. Po novi klasifikaciji svetovne zdravstvene organizacije (WHO) kategorijo cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN) nadomesti ploščatocelična intraepitelijska lezija (PIL) z dvema kategorijama ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke in visoke stopnje (PIL-NS in PIL-VS). Trenutno naši kolegi patohistologi uporabljajo obe klasifikaciji, staro napišejo v oklepaju. ,

1. Izvid BMV je APC-N, po šestih mesecih opravimo BMV in testiranje na HPV:

- Negativen BMV in pozitivnem HPV: kontrola HPV po enem letu, če je HPV še vedno pozitiven sledi kolposkopija.
- BMV je APC-N in HPV pozitiven: opravimo kolposkopijo in morebitno biopsijo.
- Ob negativni kolposkopiji in morebitni biopsiji, HPV ponovimo čez eno leto. V primeru pozitivnega HPV kolposkopijo ponovimo.
- BMV slabši kot APC-N: opravimo kolposkopijo ne glede na izvid HPV.

2. Izvid BMV: PIL nizke stopnje (PIL-NS, BD) pri ženskah starejših od 35 let. Po šestih mesecih opravimo BMV in testiranje na HPV.

- BMV negativen ali APC-N, HPV pozitiven: kontrola HPV po enem letu in v primeru pozitivnega HPV opravimo kolposkopijo in morebitno biopsijo.
- Pri BMV PIL-NS (BD) ali več, ne glede na izvid HPV opravimo kolposkopijo in morebitno biopsijo.
- Ob negativni kolposkopiji in morebitni biopsiji, HPV ponovimo čez eno leto. V primeru pozitivnega HPV kolposkopijo ponovimo.

3. Histološki izvid CIN 1: HPV odzvamemo čez eno leto.

- HPV pozitiven, opravimo kolposkopijo in biopsijo, nadaljnji ukrepi glede na histološki izvid.
- HPV negativen, ponovimo HPV po enem letu in v primeru pozitivnega izvida opravimo kolposkopijo in morebitno biopsijo.

4. Histološki izvid CIN 2,3

- Kolposkopija in v primeru zadovoljive kolposkopije lahko naredimo ekscizijo ali v posebnih primerih destrukcijo. CIN 2 lahko spremljamo do dve leti brez LLETZ.

5. Bris – nenormalne žlezne spremembe: AŽC - N, AŽC – VN, AIS

- Kolposkopija in abrazija CK negativna, sledi revizija BMV – v primeru skladanja, odzvamemo HPV in v primeru pozitivnega izvida kolposkopija v referenčnem centru.

6. Sledenje po laserski terapiji, krioterapiji, LLETZ narejenih zaradi sprememb CIN: (negativni robovi pri CIN 2,3 ali negativni/pozitivni robovi CIN 1 ali stanje robov ni znano)

- Kolposkopijo naredimo, če kontrolni BMV po šestih mesecih ni normalen
- Eno leto od posega - patološki BMV ali pozitiven HPV: kolposkopija
- Dve leti od posega - patološki BMV ali pozitiven HPV: kolposkopija
- Pri pozitivnih robovih pri posegu, po šestih mesecih BMV APC-N ali PIL-NS (BD) naredimo kolposkopijo

Značilnost kolposkopije v času HPV testiranj

Pred uvedbo testiranja HPV je bila indikacija za kolposkopijo patološki BMV, makroskopsko sumljiva lezija na MV, sumljiv anamnestičen podatek (kontaktna krvavitev, sumljivi izcedki) in podobno. Od uvedbe testiranj na HPV se je pojavila nova indikacija, kolposkopija ob pozitivnem testu na VR-HPV. BMV je ob tem lahko patološki ali pa tudi ne.

Lezije na MV, ki jih ugotavljamo so največkrat manjše kot pred uvedbo HPV testiranj in tako postaja kolposkopija zahtevnejša. Pozitiven izvid HPV nam je v pomoč, saj z večjo verjetnostjo pričakujemo, da so spremembe prisotne – le

najti jih je potrebno. Obstaja nevarnost, da nas preslepi negativen HPV, saj so opisani primeri HPV negativnih RMV .

Izvid HPV, ki ga dobimo v okviru programa ZORA ugotavlja prisotnost ali odsotnost VR-HPV. Ponovno pozitiven izvid ne pojasni ali gre za perzistentno okužbo z istim virusom ali novo okužbo z drugim onkogenim virusom.

Večina piscev člankov se strinja, da je testiranje na HPV ugodno vplivalo na diagnostične zadrege, triažo in samo kolposkopijo. ,

Presejanje pacientk se je včasih izvajalo zgolj s preventivnimi BMV, sedaj s kombinacijo BMV in testiranjem na VR-HPV ob omenjenih indikacijah. Pri neodzivnih v rednem programu presejanja ZORA trenutno poteka pilotski projekt z samoodvzemom brisa na VR-HPV. Pacientke s pozitivnim izvidom naj bi bile povabljene na nadaljnjo obravnavo.

V ZDA so opravili analizo 256.648 žensk v programu presejanja, ki so imele v roku enega leta narejeno tudi biopsijo. Analiza vseh možnosti presejanja (BMV, VR-HPV in kombinacija obeh) je pokazala, da obstaja določena nevarnost pri testiranju zgolj s HPV. Tako je bilo sočasno testiranje z BMV in VR-HPV bolj senzitivno za diagnostiko CIN3+ kot samostojen pozitiven test na VR-HPV ali samostojen pozitiven BMV. Pozitiven BMV je bil bolj specifičen za diagnozo CIN3+ kot samo pozitiven VR-HPV ali sočasno testiranje z BMV in VR-HPV. V omenjeni analizi bi zgolj z samostojnim testiranjem na VR-HPV spregledali 19% žensk z RMV .

Kolposkopijo je potrebno opraviti skrbno in v skladu s pravili dobre prakse tako pri HPV pozitivni kot tudi negativni pacientki.

Zaključek

Kolposkopija je pomembna diagnostična metoda, ki jo izvajamo v vsakodnevni ginekološki praksi. Izvajati jo je treba v skladu s pravili dobre medicinske prakse – po tehničnih priporočilih in z ustrezno tehnično opremo. Nameniti ji je potrebno zadostno količino časa.

Rezultat preiskave in naše nadaljnje odločitve so kombinacija tako izvida BMV, HPV kot kolposkopije. Zavedati se moramo omejitve vsake od njih in se v primeru nejasnega izvida posvetovati z bolj izkušenim kolegom.

Pomembno se je s pacientko pogovoriti o postopkih in morebitnih ukrepih. Le motivirana in informirana pacientka bo sodelovala in ne bo prihajalo do nepotrebni zamud, vabljenja in neodzivnosti – kar vse vodi v izgubo časa, med katerim se lezije lahko slabšajo.

Uporabljene kratice

AIS - endocervikalni adenokarcinom in situ
APC-N - Atipične ploščate celice, neopredeljene
APC-VS - atipične ploščate celice, pri katerih ni mogoče izključiti ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje (PIL-VS)
AŽC-N - atipične žlezne celice, neopredeljene
AŽC-VN - atipične žlezne celice, verjetno neoplastične
BD - blaga diskarioza (PIL-NS)
BMV - bris materničnega vratu
CIN - cervikalna intraepitelijska neoplazija
CK - cervikalni kanal
hc2 - Hybrid Capture 2
HPV - humani papilomski virusi
LLETZ - angl. Large Loop Excision of the Transformation Zone
MV - maternični vrat
PIL-NS - ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje
PIL-VS - ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje
RVM – rak materničnega vratu
VR-HPV - visokorizični tipi HPV
ZORA - program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb na materničnem vratu

Literatura

Groba incidenca RMV od 1960 do 2010. <http://www.slora.si/groba-stopnja>

DP ZORA v slikah, Onkološki inštitut Ljubljana, januar 2015, dostopno na http://zora.onko-i.si/fileadmin/user_upload/dokumenti/Izjava_za_javnost/2015_DP_ZORA_v_slikah_koncna.pdf

Poljak M, Brenčič A, Seme K, Vince M, Marin IJ. Comparative Evaluation of First- and Second-Generation Digene Hybrid Capture Assays for Detection of Human Papillomaviruses Associated with High or Intermediate Risk for Cervical Cancer. *J Clin Microbiol.* 1999 March; 37(3): 796–797.

Uršič-Vrščaj M e tal. (skupina za pripravo smernic). Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Onkološki inštitut Ljubljana 2006. <http://zora.onko-i.si/za-stroko/strokovna-priporocila-in-smernice/>

Aneks št. 1 k splošnemu dogovoru za pogodbeno leto 2010. Dostopno na http://www.zzzs.si/zzzs/info/egradiva.nsf/splosni_dogovor?OpenView

Pretorius RG, Belinson JL. Colposcopy. *Minerva Ginecol* 2012; 64(2): 173 - 80.

Gage JC, Hanson VW, Abbey K, Dippery S, Gardner S, Kubota J, et al. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol* 2006; 108(2): 264-72.

Meshor D, Tristram A, Castanon A, Beer H, Ashman S, Fielder H, et al. Single negative colposcopy: is it enough to rule out high-grade disease?. *J Med Screen.* 2011; 18(3): 160-1.

Malila N, Leinonen M, Kotaniemi-Talonen L, Laurila P, Tarkkanen J, Hakama M. The HPV test has similar sensitivity but more overdiagnosis than the Pap test-a randomised health services study on cervical cancer screening in Finland. *Int J Cancer.* 2013; 132(9): 2141 - 7

Smrkolj Š. Citološke in biopsijske tehnike ter kolposkopija ginekologiji. Medicinski razgledi 2011; 50 (1): 45 - 54

Frković Grazio S. Nova klasifikacija tumorjev ženskih reproduktivnih organov Svetovne zdravstvene organizacije. IN Smrkolj Š (ur). Obnovitveni kolposkopski tečaj 2015; Ljubljana. Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD in Onkološki inštitut Ljubljana. Zbornik - Obnovitveni kolposkopski tečaj 2015: 60-71

Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (eds). WHO classification of tumours of female reproductive organs, 4th ed. Lyon: IARC; 2014.

Jančar N, Vrtačnik Bokal E, Poljak M. Razporeditev genotipov človeških virusov papiloma pri bolnicah z rakom materničnega vratu in cervikalno intraepitelijsko neoplazijo tretje stopnje (CIN 3) v Sloveniji. Onkologija 2011; 15(2): 93 - 7

Petry KU, Luyten A, Scherbring S. Accuracy of colposcopy management to detect CIN3 and invasive cancer in women with abnormal screening tests: Results from a primary HPV screening project from 2006 to 2011 in Wolfsburg, Germany. Gynecologic Oncology 2013; 128: 282 - 7

Wright TC, Stoler MH, Sharma A, Zhang G, Behrens C, Wright TL, ATHENA (Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics). Study Group Evaluation of HPV-16 and HPV-18 Genotyping for the Triage of Women With High-Risk HPV+ Cytology- Negative Results. Am J Clin Pathol 2011; 136: 578 - 86

Blatt AJ, Kennedy R, Luff RD, Austin RM, Rabin DS. Comparison of Cervical Cancer Screening Results Among 256,648 Women in Multiple Clinical Practices. Cancer Cytopathol. 2015;123(5):282-8.

Mednarodna priporočila za presejanje raka materničnega vratu – pot k eliminaciji

Ana Pflaum, Špela Smrkolj

Povzetek

Rak materničnega vratu (RMV) je četrti najpogostejši rak pri ženskah, povezan s trajno okužbo s HPV. S preventivnimi ukrepi lahko uspešno preprečujemo širjenje okužb in z njimi povezanih rakavih sprememb. Svetovna zdravstvena organizacija je leta 2020 sprejela globalno strategijo za eliminacijo RMV, katere cilj je doseči incidenco 4 novih primerov na 100 000 žensk na leto, in leto kasneje objavila Smernice za presejanje RMV, ki predvidevajo presejanje z uporabo testa HPV z začetkom presejanja pri 30 letih za splošno populacijo in pri 25 letih za ženske s HIV. Tudi Evropska komisija je prepoznala potrebo po prenovi Priporočil na področju presejanja za predrakave in rakave spremembe iz leta 2003. Kljub temu, da je že od leta 2015 priporočeno presejanje s testi HPV, je v večini evropskih držav še vedno uveljavljeno presejanje s citološkimi testi. Raziskave so pokazale, da je negativen test HPV zaradi večje občutljivosti testa povezan z zmanjšano verjetnostjo za razvoj RMV v naslednjih šestih letih. Cepljenje proti HPV je prvi steber preventive proti RMV in pomembno zmanjša incidenco širjenja okužb, s konceptom FASTER, ki vključuje hkratno cepljenje in presejanje na HPV pri ženskah med 23. in 26. letom starosti, pa bi pričakovano uspešnost preprečevanja RMV še povečali. Na podlagi natančnega pregleda najnovejših dognanj na področju je skupina strokovnjakov oblikovala Predlog glede presejanja za RMV, ki predvideva presejanje s testi za okužbo s HPV pri ženskah med 30 in 65 leti starosti vsaj enkrat vsakih 5 let, upoštevajoč cepilni status.

Uvod

Rak materničnega vratu (RMV) je četrti najpogostejši rak pri ženskah. V Sloveniji je incidenca leta 2020 znašala 10/100 000 žensk, leta 2019 je zaradi RMV v Sloveniji umrlo 60 žensk. V svetovnem merilu je leta 2020 zbolelo približno 604 000 žensk, umrlo pa jih je 342 000.

Okužba s človeškim papilomavirusom (HPV) je nujen, a ne zadosten pogoj za nastanek RMV. Gre za zelo pogosto spolno prenosljivo okužbo, vsaj enkrat v življenju je okuženih več kot 90% ljudi. Večina okužb sicer spontano izzveni, v določenih primerih pa se okužba kronificira in povzroči sprva predrakave in nato rakave spremembe. Več kot 50% takšnih okužb povzročata serotipa HPV-16 in

HPV-18. Zaradi oslabiljenega imunskega sistema imajo ženske, okužene z virusom HIV, šestkrat večjo verjetnost, da se pri njih razvije RMV.

S prevetivnimi ukrepi lahko uspešno zaviramo tako širjenje okužb s HPV kot nastanek patoloških sprememb, ki bi vodile v RMV. Primarna preventiva vključuje cepljenje deklic in dečkov proti HPV ter spolno vzgojo, sekundarna preventiva pa vključuje presejanje žensk za predrakave spremembe.

Cilj: eliminacija raka materničnega vratu

Svetovna zdravstvena organizacija je leta 2020 sprejeta globalno strategijo za eliminacijo RMV, ki prevede razširjen pristop in specifične ukrepe v različnih življenjskih obdobjih. Cilj strategije je doseči incidenco največ 4 primerov RMV na 100 000 žensk na leto. Da bi to dosegli, moramo do leta 2030 doseči cilj 90-70-90:

- 90% precepljenost proti HPV med deklicami do starosti 15 let,
- 70% žensk do 35. in ponovno do 45. leta, redno vključenih v presejalne programe za RMV,
- 90% žensk z dokazano predrakavo ali rakavo spremembo ustrezno zdravljenih.

Pomen in uspešnost presejalnih programov

Presejalno testiranje pomeni testiranje ciljne skupine populacije, ki je asimptomatska, z namenom prepoznavanja predrakavih in rakavih stanj v fazi, ko je z ustreznim ukrepanjem možno učinkovito zmanjšati smrtnost in obolevnost, povezano z rakom.

Popoln program presejalnega testiranja bi natančno ločil obolele posameznike od zdravih, žal pa je to v resničnosti nemogoče doseči. Presejalna testiranja nam omogočajo le določanje ogroženosti posameznika, da zbolí, saj so omejena z občutljivostjo in s specifičnostjo diagnostičnih testov.

Testiranje poteka na večinoma zdravih ljudeh, ki so s tem izpostavljeni neprijetnim diagnostičnim posegom, posledicam lažno-pozitivnih ali lažno-negativnih rezultatov in posledicam prekomerne diagnostike in/ali zdravljenja. Oblikovanje programov presejalnih testiranj mora zato vedno temeljiti na dobrem razmerju med dobrobitjo in tveganji.

Wilson & Jungnerjeva vodila

Wilson in Jungner sta v ta namen že leta 1968 oblikovala 10 vodil za preverjanje primernosti presejalnega programa za izboljšanje javnega zdravja, ki so v uporabi še danes.

Vodila predvidevajo, da mora biti bolezen, za katero je predvideno presejanje, pomemben javnozdravstveni problem in imeti latentno ali zgodnjo simptomat-

sko fazo, ki jo je možno odkrivati. Test za odkrivanje bolezni mora biti preprost, varen, natančen, validiran in dosegljiv; natančno mora biti opredeljeno ukrepanje ob pozitivnih in negativnih rezultatih. Presejalno testiranje je smiselno le v primeru, ko za bolezensko stanje obstaja zdravljenje in ima to dokazano korist v zgodnji fazi, v primerjavi z zdravljenjem v kasnejših fazah.

Presejalno testiranje mora temeljiti na visokokakovostnih randomiziranih kontroliranih raziskavah, ki zagotavljajo učinkovitost v zniževanju smrtnosti in obolevnosti, poleg tega morajo koristi presejanja odtehtati morebitno telesno in psihološko škodo posameznikov, udeleženi v presejalnih testiranjih.

Cena presejalnih programov naj bi finančno vzdržna in dosegljiva znotraj dostopnih sredstev.

Vključenost v presejalne programe

Za uspeh presejalnega programa je poleg kakovosti izvajanja testiranj, testov in izvajanja diagnostike ter vseh nadaljnjih ukrepov ključna dobra promocija, ki zajame vso ciljno populacijo in jo uspešno vključi v program. Široka dostopnost do informacij o bolezni in poteku presejanja vodi v boljšo zdravstveno pismenost in viša delež posameznikov, ki se z obveščnim pristankom vključijo v program.

Nadzor kakovosti presejalnega programa

Za optimizacijo razmerja med koristmi in potencialnimi tveganji presejalnega testiranja je pomembno izvajanje nenehnega nadzora kakovosti, ki vključuje štiri sklope dejavnosti:

- Preverjanje kakovosti izvajanja presejalnih testov med posameznimi izvajalci,
- Letno spremljanje uspešnosti presejalnega programa na nacionalnem in mednarodnem nivoju,
- Ocenjevanje izidov presejalnega programa v daljših časovnih obdobjih (npr. vsakih 5 let) z namenom opredelitve doseganja vnaprej določenih ciljev,
- Preverjanje novih znanstvenih dognanj na področju bolezni, za katero se izvaja presejalni program, z namenom optimizacije programa presejalnega testiranja v skladu z dokazi podprto medicino.

Za zagotavljanje ustreznega nadzornega sistema je potrebno opredeliti vse procese znotraj presejalnega programa, razviti potrebne kazalnike kakovosti, natančno in redno zbirati potrebne podatke in izvajati potrebne popravke v procesih, ki ob nadzoru teh standardov ne dosegaajo.

Evropska priporočila za presejanje raka materničnega vratu iz leta 2008 z dopolnitvami iz leta 2015

Za nastanek RMV je nujen, a ne zadosten pogoj okužba z visokorizičnim tipom HPV. V Evropskih smernicah za presejanje RMV je tako že od leta 2008, predvsem pa od dopolnitve leta 2015 izhodišče za presejanje okužba s HPV, pomembno pa tudi poudarjanje cepljenja proti okužbi s HPV.

Cepivo proti HPV je zelo učinkovito in varno. V Sloveniji so registrirane 3 vrste cepiv (dvovalentno proti HPV 16 in 18, štirivalentno dodatno proti 6 in 11, ter devetvalentno dodatno proti 31, 33, 45, 52 in 58), v nacionalnem programu cepljenja cepimo deklice in od leta 2021 tudi dečke v 6. razredu osnovne šole. Glede na to, da gre za spolno prenosljivo okužbo, je najbolj smiselno cepljenje v času pred nastopom spolne aktivnosti, priporoča pa se tudi kasneje.

Testi HPV so v Sloveniji trenutno v uporabi kot triažni testi. So bolj občutljivi za predrakave spremembe visoke stopnje in imajo večjo negativno napovedno vrednost. Zaradi visoke prekuženosti s HPV v mladi populaciji bi prezgodnje testiranje s testi HPV v tej starostni skupini ob nekritični uporabi lahko vodilo v prekomerno odkrivanje in prekomerno zdravljenje sprememb, ki bi sicer spontano izzvenele.

Evropske smernice za presejanje RMV iz leta 2008, z dopolnitvami iz leta 2015, predvidevajo presejanje z ustreznim, klinično potrjenim testom HPV po priporočilih, oziroma odsvetujejo presejanje z dvema testoma ali presejanje s testom HPV pri ženskah, mlajših od 30-35 let. V primeru, da ženska test HPV zavrne, se lahko izvede test PAP. Presejanje s testom HPV naj bi se izvajalo po 35. letu in ne pred 30. letom, zgornja starostna meja pa ostaja kot pri priporočilih za testiranje s testom PAP, torej 60-65 let. Predviden presejalni interval pri testu HPV je vsaj 5 let, lahko daljši. V primeru pozitivnega testa HPV mora presejalni program predvideti ustrezne protokole spremljanja, potreben je takojšnja triaža s testom PAP (lahko iz istega tekočinskega vzorca) in v primeru pozitivnega izvida napotitev na kolposkopijo. Izvajalcu presejalnega testiranja mora biti znan cepilni status ženske, poleg tega morajo biti ti podatki dostopni tudi v registru. Smernice iz leta 2015 testu PAP tako pripisujejo dvojno vlogo – pri nekaterih posameznikah bi se uporabljal le še kot diagnostični test, medtem ko bi pri drugih še vedno ostal presejalni test.

Strategija eliminacije raka materničnega vratu

Maja 2018 je Svetovna zdravstvena organizacija pozvala k skupnemu boju proti RMV in spodbudila 194 držav k pripravi načrtov, ki bi pripomogli k njegovi eliminaciji. Avgusta 2020 je »World Health Assembly« izdala resolucijo za eliminacijo RMV in povzela strategije za doseg tega cilja.

V evropskem načrtu je predvideno spodbujanje in zagotavljanje dostopa tako do zgodnjih preventivnih ukrepov, kot je cepljenje proti HPV, kot do organizira-

nega presejanja med ženskami. Zaželen je multidisciplinaren pristop k promociji in izvajanju presejalnega programa in zagotavljanje vključenosti vseh populacijskih skupin, tudi slabše zastopanih, kot so manjšine, begunci, migranti, osebe s HIV in druge.

Načrt vključuje pet strateških osi, in sicer:

- krepitev zdravstvene politike za kakovostno in koordinirano oskrbo,
- izobraževanje zdravstvenega osebja za kakovostno oskrbo,
- z dokazi podprte komunikacijske strategije za zmanjševanje neskladnosti,
- krepitev zbiranja podatkov, nadzora, spremljanja in ocenjevanja za preverjanje uspešnosti,
- odgovorno uvajanje novosti za pospeševanje eliminacije RMV kot javnozdravstvenega problema.

Države naj bi te pristope uporabljale znotraj vseh treh glavnih stebrov načrta za eliminacijo bolezni, ki so:

- povišanje stopnje precepljenosti proti HPV,
- organizirano presejanje in zdravljenje predrakavih sprememb,
- dostopnost do kakovostnega zdravljenja rakavih sprememb in paliativne oskrbe.

Priporočila svetovne zdravstvene organizacije

Leta 2021 je Svetovna zdravstvena organizacija objavila nove Smernice za presejanje RMV, pripravljene v sklopu strategije za eliminacijo RMV, ki so veljavne v svetovnem merilu in dopuščajo možnost prilagoditev posameznih držav glede na specifične značilnosti populacije in zmožnosti organiziranja državnega organiziranega presejanja.

Posodobljene smernice so bile pripravljene v treh ključnih korakih: pregled sedanjih smernic in priporočil za posodobitev ali pripravo na novo, priprava PICO vprašanj (Population, Intervention, Comparator in Outcome) in izvedba sistematičnih pregledov literature s področja ter preverjanje dokazov z metodo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) za pripravo priporočil z EtD tabelami (Evidence-to-Decision).

Smernice Svetovne zdravstvene organizacije so zastavljene po dveh principih – presejaj in preveri (test and triage) ali pa presejaj in zdravi (test and treat), posamezne države pa nato oblikujejo presejalni program glede na populacijsko strukturo.

Posodobljene smernice:

- Za primarno presejanje se priporoča uporaba HPV DNA testa namesto citološke preiskave ali vizualne ocene.

- HPV DNA testiranje se priporoča kot primarno testiranje z ali brez dodatnega triažnega testa pri splošni populaciji, ter s triažnim testom pri ženskah s HIV.
- V presejalnem programu, ki vključuje le presejanje in zdravljenje, se ob pozitivnem HPV DNA testu priporoča takojšnje zdravljenje.
- V presejalnem testu, ki vključuje presejanje, triažiranje in zdravljenje, se ob pozitivnem HPV DNA testu priporoča delno genotipizacijo, vizualno oceno, kolposkopijo ali citološko preiskavo kot triažni test.
- Ob uporabi HPV DNA testa za presejanje se priporoča ali odvzem vzorca pri izvajalcu zdravstvene dejavnosti ali samostojen odvzem.
- Priporoča se začetek rednega presejanja za RMV s testom HPV DNA v starosti 30 let pri ženskah v splošni populaciji.
- Priporoča se začetek rednega presejanja za RMV s testom HPV DNA v starosti 25 let pri ženskah s HIV.
- Po 50. letu se priporoča zaključek rednega presejanja po dveh zaporednih negativnih izvidih presejanja v rednih predvidenih časovnih intervalih.
- Priporoča se prednostno presejanje žensk med 30. in 49. letom starosti v splošni populaciji, kadar sredstva dopuščajo tudi presejanje žensk med 50. in 65. letom, prednostno, če še nikoli prej niso bile testirane.
- Priporoča se prednostno presejanje žensk med 25. in 49. letom starosti v populaciji žensk s HIV, kadar sredstva dopuščajo tudi presejanje žensk med 50. in 65. letom, prednostno, če še nikoli prej niso bile testirane.
- Priporoča se redno spremljanje vsakih 5-10 let s testom HPV DNA v splošni populaciji žensk.
- Priporoča se redno spremljanje vsakih 3-5 let s testom HPV DNA v populaciji žensk s HIV.
- V primeru, da testiranje s testom HPV DNA ni dostopno, se priporoča primarno presejanje s citološko preiskavo ali vizualno oceno vsaka 3 leta.
- Pri ženskah v splošni populaciji, ki so bile na testu HPV DNA pozitivne, na triažnem testu pa negativne, se priporoča ponovno HPV DNA testiranje čez 2 leti. V primeru negativnega brisa se priporoča vrnitev v redni presejalni program.
- Pri ženskah s HIV, ki so bile na testu HPV DNA pozitivne, na triažnem testu pa negativne, se priporoča ponovno HPV DNA testiranje čez 1 leto. V primeru negativnega brisa se priporoča vrnitev v redni presejalni program.
- Pri ženskah, ki so bile na citološkem testu pozitivne, na triažnem testu s kolposkopijo pa negativne, se priporoča HPV DNA test čez 1 leto. V primeru, da je negativen, se priporoča vrnitev v redni presejalni program.

- Pri ženskah v splošni populaciji, ki so bile zdravljene zaradi histološko potrjenega CIN 2, CIN 3 ali adenokarcinoma in situ, ali zdravljene zaradi pozitivnega presejalnega testa, se priporoča HPV DNA test čez 1 leto. V primeru negativnega brisa se priporoča vrnitev v redni presejalni program.
- Pri ženskah s HIV, ki so bile zdravljene zaradi histološko potrjenega CIN 2, CIN 3 ali adenokarcinoma in situ, ali zdravljene zaradi pozitivnega presejalnega testa, se priporoča HPV DNA test čez 1 leto. V primeru negativnega brisa se priporoča ponovni HPV DNA test čez 1 leto. V primeru ponovno negativnega brisa se priporoča vrnitev v redni presejalni program.
- Priporoča se uporaba HPV DNA testa ne glede na teste, uporabljene v prejšnjih presejalnih testiranjih. V primeru, da je HPV DNA test nedosegljiv za splošno rabo, se priporoča uporaba citoloških testov ali vizualnih ocen.

Dodane smernice:

- Ob odločitvi za zdravljenje tako žensk v splošni populaciji kot žensk s HIV se priporoča čimprejšnji začetek zdravljenja vsaj v 6 mesecih v izogib izgubi ženske v sledenju. V primeru, da začetek zdravljenja v tem časovnem okviru ni mogoč, se pred zdravljenjem priporoča ponovna ocena.
- V primeru histološko potrjenega adenokarcinoma in situ se priporoča zdravljenje z LLETZ ali konizacijo.

Nova evropska priporočila

Evropska komisija je februarja 2021 predstavila »Europe's Beating Cancer Plan«, del katerega je tudi izboljšanje zgodnjega odkrivanja predrakavih in rakavih sprememb. Septembra 2022 je v sklopu načrta izdala Predlog za prenovo priporočil na področju presejanja za predrakave in rakave spremembe, ki bi nadomestile priporočila iz leta 2003.

Smisel preнове je predvsem v izboljšanju števila in kakovosti presejanj, ki bi tako pokrivala večje število bolezni in večje število ciljnih skupin. Poudarek je na enaki dostopnosti do presejanja, zagotavljanju primerne in časovno ustrezne diagnostike ter zdravljenja, psihološki podpori in oskrbi po končanem zdravljenju. Prav tako predlog vključuje sistemski nadzor nad presejalnimi programi preko »European Cancer Information System« in »Cancer Inequalities Registry«.

Algoritem priprave novih priporočil

Evropska komisija je pooblastila SAPEA za pripravo uradne znanstvene opredelitve in poročila pregleda dokazov o presejanju za rakava obolenja v Evropski uniji.

Glavni vprašanji ob začetku priprave poročila glede RMV sta bili, kako bi lahko izboljšali presejalne programe za raka v EU in, katere znanstvene elemente in dobre prakse je potrebno upoštevati pri optimizaciji presejanja za rakave bolezni in zgodnjo diagnostiko v EU.

Na strokovnih delavnicah je so vodilni strokovnjaki iz EU, ZDA, Kanade in Izraela sodelovali pri iskanju odgovorov na zastavljena vprašanja z vnaprej pripravljenimi predavanji iz svojih strokovnih področij in diskusijami na podlagi pregledov literature, ki jih je vnaprej pripravila Univerza iz Cardiffa. Pregledi literature so vključevali zadnje randomizirane in druge kontrolirane raziskave na področju zastavljenih znanstvenih vprašanj.

Opravljena je bila dvojno slepa strokovna recenzija. Poročilo SAPEA je objavljeno skupaj s tremi preglednimi članki in tremi poročili strokovnih delavnic, dostopno je na njihovi spletni strani.

Povzetek poročila sapea

Presejanje s testi HPV in triažno citologijo ali kolposkopijo je v Evropski Uniji priporočeno že od leta 2015, a ni vključeno v presejalne programe v vseh državah. Rezultati študij so pokazali, da je negativen test HPV povezan z zmanjšano verjetnostjo za razvoj RMV (karcinom in-situ ali CIN-3) v naslednjih šestih letih, negativen citološki test le v naslednjih treh letih. Štiri večje evropske randomizirane raziskave so pokazale tudi, da ima presejanje s testi HPV večjo občutljivost in je s tem 60-70 % bolj zaščitno v primerjavi z do sedaj uveljavljenim citološkim testiranjem, s čimer bi se interval presejanja z uporabo testov HPV lahko varno podaljšal na vsaj 5 let. Obenem se je v eni od raziskav izkazalo, da so vse ženske s trajno okužbo s HPV razvile predrakave spremembe, medtem ko pri ženskah, pri katerih je okužba izzvenela, niso ugotavljali pojava teh sprememb. Presejanje s HPV testom je manj smiselno le v državah z zelo visoko precepljenostjo proti HPV, saj bi tam test HPV zaznal tudi seve, ki bi z zelo majhno verjetnostjo vodili v RMV, zato bi v taki populaciji presejanje vodilo v prekomerno diagnostiko.

Cepljenje proti HPV je dostopno že od začetka tisočletja in v državah EU, razen Romuniji, vključeno v nacionalne programe cepljenja. Ob uvedbi cepljenja se je incidenca okužb s HPV in s tem incidenca pojava RMV v cepljeni populaciji pomembno zmanjšala.

Strategija za eliminacijo RMV Svetovne zdravstvene organizacije iz leta 2020 predvideva doseg cilja s skupnim učinkom cepljenja, presejanja in zdravljenja. Landyjev model je pokazal, da bi v odsotnosti cepljenja s testi HPV na vsakih pet do šest let preprečili 69% RMV, s presejanjem s citološkimi testi pa 64%. Ob odsotnosti presejanja pa bi samo cepljenje lahko preprečilo kar 70% RMV. Kombinacija cepljenja in dveh testov HPV (pri 30. in 45. letih) bi jih preprečilo 88%. S tem modelom so pokazali, da bi v cepljeni populaciji zadoščali že štirje preventivni pregledi, brez upoštevanja čredne imunosti, ki bi odstotek povišala še v splošni populaciji.

Koncept FASTER predvideva hitrejšo dosego cilja Strategije s hkratnim cepljenjem in presejanjem na HPV pri ženskah med 23. in 26. letom starosti, saj je pričakovana uspešnost preprečevanja pojava RMV ob negativnem testu HPV 83-90%, v primeru pozitivnega testa HPV pa je predvideno spremljanje do negativnega testa, po katerem se pričakuje majhna verjetnost pojava bolezni, ali spremljanje s citološkimi testi.

Osnutek prenovljenih priporočil sveta evropske komisije

Trenutna priporočila za presejanje za rakava obolenja Sveta Evropske komisije so stara skoraj 20 let in so bila ključna za začetek in uspešno izvajanje organiziranega presejanja za rakava obolenja v Evropski Uniji. Leta 2017 so strokovnjaki v poročilu o Priporočilih in »European Guide on Quality Improvement in Comprehensive Cancer Control« izpostavili številne izzive, med drugim dejstvo, da Priporočila ne temeljijo na izsledkih najnovejših raziskav.

Predlog novih priporočil vsebuje številne novosti, na področju RMV so to:

- Podpora celotnega programa presejanja v sklopu »Europe's Beating Cancer Plan«,
- Podpora razvoja s strani EU podprte sheme presejanja, ki bi do leta 2025 zagotovila možnost presejanja 90% populacije, ki je predvidena za presejanje za raka prsi, materničnega vratu in debelega črevesja,
- Redno sistematsko spremljanje presejalnih programov in primerjava razlik znotraj evropskega informacijskega sistema za spremljanje raka in »Cancer Inequalities Registry«,
- Izmenjava podatkov o presejanju za rakava obolenja,
- Redno posodabljanje priporočil za presejanje za raka prsi, materničnega vratu in debelega črevesja,
- Prednostno presejanje za RMV z uporabo testov HPV pri ženskah, starih od 30 do 65 let namesto citoloških brisov pri ženskah, starih od 20 do 30 let ter spodbujanje eradikacije HPV s cepljenjem deklíc pred 15 letom,
- Upoštevanje zadnjih znanstvenih dognanj in inovativnih tehnologij za uporabo v presejalnih programih z namenom zmanjšanja invazivnosti presejalnih testiranj.

Zaključek

Na področju presejanja za RMV je v zadnjih nekaj letih prišlo do korenitih sprememb. Na pobudo Svetovne zdravstvene organizacije so se v svetovnem merilu izoblikovale nove smernice in priporočila za prenavo presejalnih programov. Za Slovenijo sta najpomembnejša dokumenta Smernice za presejanje za RMV Svetovne zdravstvene organizacije in Predlog za prenavo priporočil za presejanje za predrakava in rakava obolenja Sveta Evropske komisije. Glavna sprememba vključuje prehod na presejanje z uporabo HPV testa v petletnih intervalih name-

sto citologije v triletnih intervalih, spremembo starostne meje začetka presejanja na 30 let ter večjo promocijo cepljenja proti HPV.

Literatura

1. Arbyn M, Herbert A, Schenck U, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening: Recommendations for Collecting Samples for Conventional and Liquid-Based Cytology. Vol 18.; 2007. doi:10.1111/j.1365-2303.2007.00464.x
2. Council of European Commission. Proposal for a Council Recommendation on strengthening prevention through early detection: A new EU approach on cancer screening replacing Council Recommendation 2003/878/EC. Published online 2022.
3. Europe 's Beating Cancer Plan : One year on. 2022;(February).
4. European Commission Group of Chief Scientific Advisors. Improving Cancer Screening in the European Union.; 2022. doi:10.2777/052716
5. EU EC. Communication from the Commission to the European Parliament and the Council - Europe's Beating Cancer Plan. COM(2021) 44 Final. Published online 2021. https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/eu_cancer-plan_en_0.pdf
6. European Commission Group of Chief Scientific Advisors. Improving Cancer Screening in the European Union.; 2022. doi:10.26356/cancerscreening
7. Ivanuš U, Žakelj MP. Novi izzivi v presejanju za raka materničnega vratu : izhodišča za presojo prenove presejalne politike DP ZORA. Zb Pred - 7 Izobr dan programa ZORA. Published online 2017.
8. L. von Karsa, Arbyn M, Vuyst H De, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening - Second Edition Supplements.; 2015. doi:10.2875/93363
9. Putting Research, Innovation and New Technologies At the Service of Cancer Prevention and Care Action Progress Indicator(S). 2022;(January 2022).
10. The Council of the European Union. Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening. Off J Eur Union. 2003;(L327):34-38.
11. World Health Organization. Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem and Its Associated Goals and Targets for the Period 2020 – 2030. Vol 2.; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>
12. World Health Organization (WHO). Guideline For Screening and Treatment of Cervical Pre-Cancer Lesions for Cervical Cancer Prevention.; 2021.
13. World Health Organization (WHO). A Short Guide to Cancer Screening. Vol 1.; 2022.
14. WHO Regional. Roadmap to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem in the WHO European Region Draft for the Seventy- second Regional Committee for Europe. Published online 2022.

Uvedba HPV presejalnega testa ter izkušnje držav, ki so presejanje s HPV-testom že vpeljale

Mateja Lasič, Špela Smrkolj

Povzetek: V številnih državah z organiziranim populacijskim presejanjem za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu posodabljaajo presejalne politike. Spremembe presejalnih programov sledijo priporočilom Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu ter globalni strategiji Svetovne zdravstvene organizacije. Ključno novost predstavlja uvedba HPV-testa kot presejalnega testa, pri čemer med državami obstajajo razlike glede dolžine intervala presejanja ter starostne skupine, v okviru katere izvajajo presejanje s HPV-testom. Te razlike so posledica lokalnih razmer, zmožnosti in predhodnih izkušenj presejalnih programov v posameznih državah, zlasti pomemben dejavnik pri odločanju pa predstavlja precepljenost populacije proti HPV. Prvi rezultati držav, ki so presejanje s HPV-testom že uvedle, potrjujejo ključne in že predvidene prednosti takšnega presejanja ter sočasno opozarjajo na izzive, s katerimi so se soočali ob prehodu na nov presejalni sistem.

Ključne besede: Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu, sprememba presejalne politike, presejalni HPV-test, rezultati držav s HPV presejanjem.

Uvod

Rak materničnega vratu (RMV) predstavlja posebnost med malignomi, saj je prvi rak, pri katerem lahko govorimo o eliminaciji bolezni (1). K temu sta pripomogli dve ključni dejstvi:

- obsežno znanje o njegovem sicer nezadostnem, vendar pa nujnem kancerogenu - človeškem papilomavirusu (*angl. Human Papillomavirus - HPV*) (2, 3) ter
- sodobni ukrepi preventivnega zdravstvenega varstva - učinkovito in varno cepljenje, organizirano in kakovostno presejanje ter minimalno invazivne metode zdravljenja predrakavih sprememb (4).

Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je v letu 2020 pozvala vse države sveta h globalni eliminaciji RMV, pri čemer naj bi bil zadan cilj incidenca RMV 4/100.000 žensk, ki naj bi jo dosegli z implementacijo t.i. strategije 90-70-90 (5).

Strategijo SZO so jasno podprla tudi evropska strokovna združenja in organizacije, pri čemer naj bi do leta 2030 vse evropske države dosegle (1):

- vsaj 90-% precepljenost proti HPV dekliv do 15. leta starosti (in tudi precepljenost dečkov, če je to stroškovno učinkovito);
- vsaj 70-% pregledanost žensk v ciljni starostni skupini (z možnostjo samoodvzema HPV-testa pri neodzivnicah) v organiziranih presejalnih programih;
- ustrezno obravnavo in zdravljenje več kot 90 % žensk s pozitivnim presejalnim testom.

Eliminacijo RMV sta v Evropi do leta 2018 dosegli Malta in Švica, Slovenija je bila po starostno standardizirani incidenčni stopnji RMV glede na svetovni standard med evropskimi državami na 12. mestu (1). Drugo in tretje merilo strategije 90-70-90 po podatkih Državnega presejalnega programa ZORA v Sloveniji že dosegamo, precepljenost pa je vsa leta cepljenja manj kot 60-odstotna (6).

Dopolnjene Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu iz leta 2015 predvidevajo in priporočajo sledeče (7):

- uporabo samo enega presejalnega testa;
- uporabo HPV-testa kot presejalni test v organiziranih populacijskih programih s pričetkom v starosti 35 let in več (vendar ne pred 30. letom) in zgornjo mejo 60 ali 65 let;
- izven starostnih meja za presejanje s HPV-testom se kot presejalni test svetuje citologija;
- presejalni interval pri HPV presejalnem testu naj bo vsaj 5 let, glede na starost in anamnezo lahko tudi do 10 let;
- v primeru pozitivnega HPV presejalnega testa se kot triažni test svetuje citologija;
- glede na izvid triažnega testa s citologijo se ženske napoti na kontrolno testiranje ali kolposkopijo; kontrolno testiranje naj se ne opravi prej kot po 6–12 mesecih;
- v primeru pozitivnega presejalnega HPV-testa in negativne triaže s citologijo ponuja algoritem tri možnosti: ponovitev HPV-testa, ponovitev citologije ali ponovitev HPV-testa s citološko triažo.

V številnih evropskih državah z organiziranim populacijskim presejanjem posodablja presejalne politike z uvajanjem HPV presejalnega testa (8), saj je nabor študij in metaanaliz pokazal, da ima HPV presejalni test večjo občutljivost za odkrivanje CIN2+ lezij kot presejanje s citologijo (7-9), kar dopušča daljši presejalni interval (8). Prednost HPV presejalnega testa je tudi večja negativna napovedna vrednosti, objektivnost HPV-testa z zelo nizko intra- in interobzervacijsko variabilnostjo ter možnost samoodvzema brisa (8).

Pomanjkljivost HPV-testa v primerjavi s citologijo je od starosti odvisna manjša specifičnost, saj HPV-test zazna tudi prehodne okužbe s HPV, ki nimajo kance-

rogenega potenciala (8). To pomeni, da lahko pri HPV presejalnem testu pričakujemo več pozitivnih rezultatov kot v primeru presejanja s citologijo, zlasti pri ženskah, mlajših od 30 let, ko je HPV okužba najpogostejša. Posledica uvedbe HPV presejalnega testa bi tako lahko bilo večje število pozitivnih presejalnih testov s posledično večjim številom kontrolnih brisov in koploskopskih obravnav, zlasti pri ženskah, mlajših od 35 let. Da bi zmanjšali število napotitev na kolposkopijo, je potrebno pozitivne presejalne teste ustrezno triažirati (8). Izkazalo se je, da je pozitivna napovedna vrednost kolposkopije podobna kot pri presejanju s citologijo, če kot triažni test pri HPV pozitivnih ženskah uporabimo citologijo (7). Kot triažno metodo je možno uporabiti tudi HPV genotipizacijo (delno ali razširjeno), imunohistokemično barvanje na p16 in teste metilacije določenih genov (človeških ali virusnih) (8).

Odločitve glede sprememb presejalne politike (v kateri starostni skupini žensk bomo uporabljali HPV-test kot presejalni test, kakšen bo časovni interval presejanja in kako bomo obravnavali pozitivne rezultate HPV presejalnega testa) morajo temeljiti na stopnji precepljenosti proti HPV in posledične prevalence HPV v populaciji (7, 8).

Implementacija HPV presejalnega testa in prvi rezultati nove presejalne politike

Kljub vsem sodobnim ukrepom ter možnostim preprečevanja in zdravljenja predrakavih sprememb MV se starostno standardizirana incidenčna stopnja RMV med evropskimi državami močno razlikuje. V letu 2018 je po podatkih mednarodne agencije za raziskovanje raka (*International Agency for Research of Cancer*) (1) razpon starostno standardizirane incidenčne stopnje RMV glede na svetovni standard v evropskih državah znašal od 3.5 do 25/ 100.000 žensk, pri čemer je bila v državah severne, južne in zahodne Evrope incidenčna stopnja RMV nižja od 10/100.000 žensk, v državah centralno-vzhodne Evrope pa v povprečju 16/100.000 žensk. Takšne razlike v incidenci RMV evropskih držav so odraz raznolikosti organizacije in financiranja zdravstvenih sistemov v posameznih državah, ter raznolikosti strategij, ukrepov in dostopnosti na vseh treh ravneh preventivnega zdravstvenega varstva (strategije ozaveščanja; strategije cepljenja proti HPV - oportunistično cepljenje ali cepljenje kot del nacionalnega programa cepljenja; organizacije presejalnega programa - oportunistično presejanje ali organizirani populacijski programi presejanja; strategije zdravljenja predrakavih in zgodnjih rakavih sprememb) (1, 8).

Cilje Svetovne zdravstvene organizacije in priporočila Evropskih smernic evropske države implementirajo z različnimi pristopi, katerih izbor temelji na lokalnih razmerah in zmožnostih ter predhodnih izkušnjah. V nadaljevanju so predstavljeni različni modeli nekaterih evropskih držav in Avstralije, ki so že implementirale ali so v procesu implementacije presejanja s HPV-testom (značilnosti so povzete v Tabeli 1).

Nizozemska

Nizozemska je ena izmed prvih držav, ki je implementirala presejanje s HPV-testom.

Organizirano populacijsko presejanje za predrakave in zgodnje rakave spremembe MV s citološkim brisom MV je bilo na Nizozemskem vzpostavljeno že leta 1970. Od leta 2017 pa se kot presejalni test v vseh starostnih skupinah uporablja HPV-test (10–14). V presejalni program so vabljene ženske v starostnem obdobju 30–60 let (oz 65 let, če je bil zadnji HPV-test pozitiven), možen je samoodvzem HPV brisa. V primeru negativnega presejalnega HPV-testa je interval presejanja 5 let (do 40. leta starosti) in 10 let (po 40. letu starosti). V primeru pozitivnega presejalnega HPV-testa se kot triažni test uporablja citologija. V primeru pozitivnega triažnega testa (torej izvid APC-N in več) sledi napotitev na kolposkopijo (15, 16). Cepljenje proti HPV je bilo vključeno v nacionalni program cepljenja v letu 2010.

Prvi rezultati nove presejalne politike s HPV presejalnim testom so za leta 2017–2020 pokazali, da se je število neposrednih napotitev na kolposkopijo zaradi večje senzitivnosti HPV-testa pričakovano povečalo (iz 0,9 % na 3 % v letu 2017 in 2,9 % v letu 2020), vendar so s HPV presejalnim testom odkrili več CIN2+ lezij (iz 1 % na 1,3 % v letu 2017 in 1,2 % v letu 2020) (17, 18). Število napotitev na kolposkopijo se je povečalo predvsem na račun lezij CIN1 ali manj (18). Na podlagi mikrosimulacijskega modela so predvideli, da bi se število napotitev na kolposkopijo lahko zmanjšalo s posodobitvijo algoritma in sicer z uvedbo delne genotipizacije na prisotnost genotipov HPV 16 in 18, pri čemer bi v primeru citološkega triažnega izvida APC-VS/PIL-VS/AŽC/AIS (ne glede na genotip HPV) ali APC-N/PIL-NS (prisoten HPV 16/18) sledila neposredna napotitev na kolposkopijo, v primeru negativnega citološkega triažnega izvida ali izvida APC-N/PIL-NS (vendar drugi genotipi, ne-HPV 16/18) pa citološka kontrola (19). Ne glede na povečano število kolposkopksi obravnav se je presejanje s HPV-testom izkazalo za stroškovno učinkovitejši model (20).

2.2 Danska

Danska je vzpostavila organizirano populacijsko presejanje za predrakave in zgodnje rakave spremembe MV s citološkim brisom MV v letu 2006 (11–13). V presejalni program so vabljene ženske v starostnem obdobju 23–64 let, možen je tudi samoodvzem HPV brisa. Z implementacijo HPV-testa kot presejalnega testa so pričeli v letu 2019, od januarja 2021 pa poteka nacionalna fazna implementacija nove presejalne politike s kompleksnejšim algoritmom presejanja, kjer je vrsta presejalnega testa odvisna od starostnega obdobja in sicer v starostni skupini 23–29 let je primarni presejalni test citologija; v skupini 30–59 let je presejalni test pri polovici žensk HPV-test in pri drugi polovici žensk citologija (razporeditev v eno ali drugo skupino temelji na podlagi lihega oz sodega števila datuma rojstva); v starostni skupini 60–64 let pa je presejalni test HPV-

test. V starostni skupini 60–64 let je triažni test vedno citologija; v primeru da je presejalni test citologija (ne glede na starostno skupino), je triažni test vedno HPV-test; v skupini 30–59 let, pri katerih je presejalni test HPV test, je triaža dvojna: triaža s citologijo in imunocitologijo ali triaža s citologijo in delno genotipizacijo (določitev prisotnosti HPV 16 / 18) ali triaža s citologijo in razširjeno genotipizacijo (vrsta dvojne triaže se razlikuje glede na regijo). V primeru negativnega presejalnega izvida HPV-testa je presejalni interval 5 let, v primeru negativnega presejalnega izvida s citologijo pa je interval presejanja 3 leta (do 50. leta starosti) oz. 5 let (v starosti 50–59 let) (21, 22). Cepljenje proti HPV je bilo vključeno v nacionalni program cepljenja v letu 2009.

Prvi rezultati študij implementacije presejanja s HPV-testom na Danskem so pokazali, da je napotitev na kolposkopijo bila ponovno pričakovano pogostejša pri ženskah presejanih s HPV-testom (3,8 %) kot v skupini, presejani s citologijo (2,1 %), ravno tako pa so odkrili več CIN3+ lezij v primeru presejanja s HPV-testom (1% v primeru presejanja s HPV-testom in 0,7 % v primeru presejanja s citologijo) (23). Najnovejši rezultati fazne nacionalne implementacije za leto 2021 so bili predstavljeni na mednarodni multidisciplinarni HPV konferenci EUROGIN aprila 2022 v Dusseldorfu (21), kjer so ponovno poročali o večji napotitvi na kolposkopijo ali kontrolni bris (9,5 % naptitev v primeru presejanja s HPV testom napram 3,2 % v primeru primarnega presejanja s citologijo), pri čemer je bil večji delež napotitev predvsem na račun precej večjega števila kontrolnih brisov (in ne na račun večjega števila kolposkopij, kot so pokazali rezultati na Nizozemskem). Pri presejanju s HPV-testom so ponovno odkrili več CIN2+ lezij ob sočasno manj primerov CIN1 in nižjih stopenj lezij. Izpostavili so tudi, da je število neuporabnih brisov pri presejanju s HPV-testom bilo precej manjše kot pri presejanju s citologijo (0,06 % napram 0,34 %) ter čas do izvida pri presejanju s HPV-testom krajši (22).

2.3 Združeno kraljestvo Velike Britanije in Severne Irske

Združeno kraljestvo je pričelo z organiziranim populacijskim presejanjem v letu 1988 (10–13, 24). Implementacija nove presejalne politike s HPV presejalnim testom se je pričela v letih 2018–2020 (v Walesu leta 2018; nato v Angliji, Škotski in Severni Irski v letih 2019–2020). V presejalni program so vabljene ženske v starostnem obdobju 25–64 let, možen je tudi samoodvzem brisa za test HPV. Kot presejalni test se v vseh starostnih skupinah uporablja HPV-test. V primeru negativnega presejalnega HPV-testa je interval presejanja 3 leta (v starostni skupini 25–49 let) in 5 let (v starostni skupini 50–64 let). V primeru pozitivnega HPV presejalnega testa se kot triažni test uporablja citologija. V primeru katerekoli nenormalnega izvida citologije ob pozitivnem HPV presejalnem testu, se žensko napoti na kolposkopijo, v primeru negativne citologije pa se čez 12 mesecev ponovi HPV-test. Če je HPV-test trikrat zapored pozitiven, se odvzame bris za citologijo in žensko napoti na kolposkopijo. Če se na katerikoli predhodni

stopnji HPV-test negativizira, se žensko vrne nazaj v presejanje. Cepljenje proti HPV je bilo vključeno v nacionalni program cepljenja v letu 2008 (25, 26).

Že pred pričetkom nacionalne implementacije presejanja s HPV-testom je bila v letu 2013 zasnovana večja pilotna študija, ki je ravno tako potrdila večjo senzitivnost testa HPV v primerjavi s presejanjem s citologijo (s presejanjem s HPV-testom je bilo zaznanih 50 % več CIN2+ lezij, 40 % več CIN3+ lezij in 30% več primerov RMV). Delež neposrednih napotitev na kolposkopijo je bil 7 %, pri čemer menijo, da je ta delež začasen in se bo med ostalim znižal tudi na račun vstopanja dobro precepljenih kohort deklet v program presejanja (27).

2.4 Avstralija

Avstralija je pričela z organiziranim populacijskim presejanjem za predrakave in zgodnje rakave spremembe MV leta 1991 (24, 28–30). Od leta 2017 se kot presejalni test v vseh starostnih skupinah uporablja HPV-test z delno genotipizacijo. V primeru negativnega presejalnega HPV-testa je interval presejanja 5 let (oz. 3 leta pri imunsko oslabljenih osebah oz. kadarkoli pri simptomatskih ženskah). V primeru pozitivnega presejalnega HPV-testa se kot triažni test uporablja citologija. V presejalni program so vabljene ženske v starostnem obdobju 25–74 let, možen je samoodzem brisa za test HPV. Cepljenje proti HPV je bilo vključeno v nacionalni program cepljenja v letu 2007.

Avstralija je ena izmed prvih držav, ki je pričela s presejanjem s HPV-testom in potrdila, da je presejanje s HPV-testom pri preprečevanju RMV bolj učinkovito kot presejanje s citologijo. Najnovejša nacionalna opazovalna raziskava, objavljena v februarju 2022 (31), je pokazala, da je bil RMV pri okužbi s HPV 16 / 18 prisoten v 0,98 % (456 od 46 330 žensk), od tega je bilo pri 0,32 % žensk (89 od 28 003 žensk) takšnih, ki je imelo prisotno okužbo s HPV 16 / 18 in negativen citološki izvid. Torej ženske s prisotno okužbo z genotipom HPV 16 / 18 predstavljajo (ne glede na izvid citološkega brisa) skupino z visokim tveganjem za razvoj ali že prisoten RMV in je potrebno takšne ženske napotiti takoj na kolposkopijo. Na drugi strani ženske, ki imajo prisotno okužbo s HPV, ki niso genotip 16 ali 18, predstavljajo skupino z vmesnim tveganjem in takšne ženske lahko ponovno testiramo čez 12 mesecev (krajši interval ni potreben). Sam delež neposrednih napotitev na kolposkopijo je znašal 3,5 %, kar je manj kot v drugih državah, saj je precepljenost proti HPV v Avstraliji izjemno visoka. Posledica zelo visoke precepljenosti je tudi ta, da je lahko pričetek presejanja s HPV-testom pod 30. letom starosti in da se tudi v skupini, mlajši od 30 let, kot presejalni test uporablja HPV-test. Čeprav so prednosti HPV presejalnega testa znanstveno potrjene, so avstralski strokovnjaki vseeno ugotavljali, da so ženske in zdravstveni delavci bili zaskrbljeni, ker se je interval med presejalnimi testi podaljšal in začetek presejanja zamaknil. Strokovnjaki zato poudarjajo, da je potrebna zgodnja in izdatna komunikacija z zdravstvenimi delavci in javnostjo ter vladnimi in nevladnimi organizacijami (32).

Zaključek

Zgodnji rezultati držav, ki so implementirale presejanje s HPV-testom, potrjujejo pričakovane koristi HPV presejalnega testa (predvsem pomembna korist je večja detekcija CIN 2+ lezij) ter pričakovane izzive oz. posledice uvedbe HPV presejalnega testa (izziv strategije triaže pozitivnih HPV presejalnih testov, obravnave večjega števila kolposkopskih in kontrolnih pregledov, določitev časovnega intervala kontrolnih pregledov). Države s prvimi izsledki ravno tako opozarjajo na pomen zgodnje komunikacije in izobraževanja tako zdravstvenih delavcev kot splošne javnosti.

Ključni dejavnik pri odločanju predstavlja precepljenost proti HPV, saj lahko v primeru visoke precepljenosti uporabljamo presejanje s HPV testom v vseh starostnih skupinah, v daljših presejalnih intervalih ter zajamemo populacijo v večjem starostnem obdobju.

	EU smernice	NL	DK	GB	AUS
Leto vzpostavitve presejalnega programa	2008, posodobljene 2015	1970	2006	1998	1991
Leto uvedbe presejanja s hpv-testom		2017	2019	2018–2020	2017
Presejalni test	kot presejalni test se svetuje HPV-test	HPV-test	23–29 let citologija 30–59 let HPV-test / citologija 60–64 let HPV-test	HPV-test	HP-test
Starostna skupina Presejanja	35 (30)–60/65 let	30–60 let	23–64 let	25–64 let	25–74 let
Interval presejanja	5–10 let	5 let (pred 40. letom) 10 let (po 40. letu)	3 leta (citologija) 5 let (HPV-test)	3 leta (25–49 let) 5 let (50–60 let)	5 let
Triažni test	citologija	citologija	HPV-test ali citologija (dvojna triaža)	citologija	citologija
Samoodvzem brisa		možen	možen	možen	možen
Leto uvedbe cepljenja proti hpv		2010	2009	2008	2007

Tabela 1: Priporočila Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu iz leta 2015 (7) in značilnosti presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb MV v različnih državah.

Literatura

1. Arbyn M, Gultekin M, Morice P, Nieminen P, Cruickshank M, Poortmans P, et al. The European response to the WHO call to eliminate cervical cancer as a public health problem. *Int J Cancer*. 2021;148(2):277–84.
2. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology*. 2009 Feb 20;384(2):260-5.

3. Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González A, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/1-10.
4. Ivanuš U, Jerman T, Florjančič M. Poročilo o rezultatih programa ZORA v pandemskem letu 2020. In Ivanuš U, Primic Žakelj M, ur. 11. izobraževalni dan programa Zora. Zbornik; Virtualni kongres: Onkološki inštitut Ljubljana; 2021.
5. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: WHO; 2020 (citirano 1.11.2022). Dostopno na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>.
6. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Okužbe s HPV in cepljenje mladostnic in mladostnikov (citirano 11.12.2022). Dostopno na: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/predstavitev_za_starse_2021_2022.pdf.
7. von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S, Anttila A. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res*. 2015 Jun 30;1:22–31.
8. Kyrgiou M, Arbyn M, Bergeron C, Bosch FX, Dillner J, Jit M, Kim J, Poljak M, Nieminen P, Sasieni P, Kesic V, Cuzick J, Gultekin M. Cervical screening: ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) and the European Federation of Colposcopy (EFC). *Br J Cancer*. 2020 Aug;123(4):510-517.
9. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, Giorgi-Rossi P, Berkhof J, Peto J, Meijer CJ; International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014 Feb 8;383(9916):524-32.
10. Liverani CA, Di Giuseppe J, Giannella L, Delli Carpini G, Ciavattini A. Cervical Cancer Screening Guidelines in the Postvaccination Era: Review of the Literature. *J Oncol*. 2020 Nov 5;2020:8887672.
11. Maver PJ, Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. *Clin Microbiol Infect*. 2020 May;26(5):579-583.
12. Altobelli E, Rapacchietta L, Profeta VF, Fagnano R. HPV-vaccination and cancer cervical screening in 53 WHO European Countries: An update on prevention programs according to income level. *Cancer Med*. 2019 May;8(5):2524-2534.
13. Chrysostomou AC, Stylianou DC, Constantinidou A, Kostrikis LG. Cervical Cancer Screening Programs in Europe: The Transition Towards HPV Vaccination and Population-Based HPV Testing. *Viruses*. 2018 Dec 19;10(12):729.
14. Dutch National Institute for Public Health and the Environment. Cervical Cancer Screening Programme (citirano 11.12.2022). Dostopno na: [cervical-screening-programme_NL](https://www.rivm.nl/documenten/framework-for-execution-of-cervical-cancer-screening-programme_NL).
15. Dutch National Institute for Public Health and the Environment. Framework for the Execution of Cervical Cancer Screening (citirano 11.12.2022). Dostopno na: <https://www.rivm.nl/documenten/framework-for-execution-of-cervical-cancer-population-screening>.
16. Holtzer-Goor, KM at al. Primary hrHPV population screening for cervical cancer in the Netherlands. The newsletter on HPV (citirano 11.12.2022). Dostopno na: <https://www.hpvworld.com/articles/primary-hrhpv-population-screening-for-cervical-cancer-in-the-netherlands/>.
17. Dutch National Institute for Public Health and the Environment. National Monitoring of the Cervical Cancer Screening Programme in the Netherlands 2020 (citirano 11.12.2022). Dostopno na: <https://iknl.nl/getmedia/743751ef-1913-40a1-832d-38d1ad94015f/National-monitoring-of-C2%A0cervical-cancer-screening-in-the-Netherlands-2020.pdf>.

18. Van Dijk, S. Experiences with organized national HPV-primary screening since 2017 in The Netherlands. EUROGIN – International multidisciplinary HPV Congress, Dusseldorf, April 2022.
19. Kaljouw S, Jansen EEL, Aitken CA, Harrijvan LM, Naber SK, de Kok IMCM. Reducing unnecessary referrals for colposcopy in hrHPV-positive women within the Dutch cervical cancer screening programme: A modelling study. *Gynecol Oncol.* 2021 Mar;160(3):713-720.
20. Jansen E, Naber SK, Aitken CA, de Koning HJ, van Ballegooijen M, de Kok I. Cost-effectiveness of HPV-based cervical screening based on first year results in the Netherlands: a modelling study. *BJOG.* 2021 Feb;128(3):573-582.
21. Afdeling for Folkeundersøgelser. Cervical cancer screening (citirano 11.12.2022). Dostopno na: <https://www.kraeftscreening.rm.dk/english/cervical-cancer/>.
22. Bonde, J. National Danish Steering Group for Cervical Cancer Screening NSLS. Large scale data comparing current cytology to HPV screening combining cytology and extended HPV genotyping triage. EUROGIN – International multidisciplinary HPV Congress, Dusseldorf, April 2022.
23. Thomsen LT, Kjær SK, Munk C, Frederiksen K, Ørnkov D, Waldstrøm M. Clinical Performance of Human Papillomavirus (HPV) Testing versus Cytology for Cervical Cancer Screening: Results of a Large Danish Implementation Study. *Clin Epidemiol.* 2020 Feb 21;12:203-213.
24. Wang W, Arcà E, Sinha A, Hartl K, Houwing N, Kothari S. Cervical cancer screening guidelines and screening practices in 11 countries: A systematic literature review. *Prev Med Rep.* 2022 May 8;28:101813.
25. NHS cervical screening (CSP) programme UK (citirano 11.12.2022). Dostopno na: <https://www.gov.uk/health-and-social-care/population-screening-programmes-cervical>.
26. Cervical screening care pathway UK (citirano 11.12.2022). Dostopno na: <https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-care-pathway/cervical-screening-care-pathway#flowchart-part-1-sample-taking-and-hpv-testing-and-cytology-triage>.
27. Rebolj M, Rimmer J, Denton K, Tidy J, Mathews C, Ellis K, Smith J, Evans C, Giles T, Frew V, Tyler X, Sargent A, Parker J, Holbrook M, Hunt K, Tidbury P, Levine T, Smith D, Patnick J, Stubbs R, Moss S, Kitchener H. Primary cervical screening with high risk human papillomavirus testing: observational study. *BMJ.* 2019 Feb 6;364:l240.
28. Australian Government, Department Health and Aged Care. National Cervical Screening Program (citirano 11.12.2022). Dostopno na: <https://www.health.gov.au/initiatives-and-programs/national-cervical-screening-program>.
29. Cancer Council Australia, Cervical Cancer Screening (citirano 11.12.2022). Dostopno na: https://www.cancer.org.au/clinical-guidelines/cervical-cancer-screening/?title=Guidelines:Cervical_cancer/Screening.
30. Australian Government, Department Health and Aged Care. Important changes to the National Cervical Screening Program's Clinical Guidelines pathway for women at intermediate risk (citirano 11.12.2022). Dostopno na: <https://www.health.gov.au/news/important-changes-to-the-national-cervical-screening-programs-clinical-guidelines-pathway-for-women-at-intermediate-risk>.
31. Smith MA, Sherrah M, Sultana F, Castle PE, Arbyn M, Gertig D, Caruana M, Wrede CD, Saville M, Canfell K. National experience in the first two years of primary human papillomavirus (HPV) cervical screening in an HPV vaccinated population in Australia: observational study. *BMJ.* 2022 Mar 30;376:e068582.
32. Smith M, Hammond I, Saville M. Lessons from the renewal of the National Cervical Screening Program in Australia. *Public Health Res Pract.* 2019;29(2):e2921914.

Izveček

Okužbe s človeškimi papilomavirusi (Human papillomavirus – HPV) so najpogostejše virusne spolno prenosljive okužbe pri ženskah in moških. Mladi se s temi virusi lahko okužijo že kmalu po začetku spolnih aktivnosti. HPV povzročajo benigne in maligne spremembe kože in sluznic spolovil, zadnjika in orofarinksa. Po okužbi z nizkorizičnimi genotipi lahko pride do nastanka papilomov grla, genitalnih bradavic, nizkorizičnih displazij materničnega vratu, nožnice in zunanjega spolovila. Dolgotrajna okužba z visokorizičnimi genotipi lahko vodi v nastanek predrakavih sprememb materničnega vratu, nožnice, zunanjega spolovila, zadnjika ter po več letih do razvoja raka materničnega vratu, nožnice zunanjega spolovila, zadnjika in nekaterih rakov v ustni votlini ter grlu. Okužbe s HPV najbolj učinkovito preprečujemo s cepljenjem proti HPV pred prvim spolnim odnosom. Cepljenje proti HPV je v Sloveniji na voljo že vrsto let. Od leta 2009 je vključeno v nacionalni program cepljenja. Sprva smo po programu cepili le deklice, od šolskega leta 2021/2022 pa cepimo cele generacije mladostnikov v šestem razredu; deklice in dečke.

Uvod

Človeški papilomavirusi (angl. Human papillomavirus - HPV) povzročajo benigne in maligne spremembe kože in sluznic. Spekter sprememb, ki jih povzročajo, je zelo širok in obsega poleg benignih, predrakavih in malignih sprememb ženskih spolovil še rak penisa, predrakave spremembe in rak anusa ter rak orofarinksa. Z nastankom benignih novotvorb, med katerimi so najpogostejše genitalne bradavice, so povezani nizkorizični genotipi HPV (HPV genotipi: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 in 89). Z nastankom malignih novotvorb, med katerimi je najpogostejši rak materničnega vratu (RMV) pa so povezani visokorizični genotipi HPV (HPV genotipi: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 in 68) (1).

Okužbe s HPV

Okužbe s HPV so v veliki večini primerov prehodne, s povprečnim trajanjem od 6 do 12 mesecev. Ocenjujejo, da se večina spolno aktivnih, vsaj enkrat v življenju okuži s HPV, največ okužb je v starostni skupini 20 – 25 let. Prenos virusa se običajno zgodi med spolnim odnosom, dovolj pa je zgolj stik s kožo ali sluznico okužene osebe. Večina okužb je brez kliničnih znakov okužbe, zato lahko pride

do prenosa okužbe, tudi če oseba nima izraženih nobenih znakov za okužbo s HPV. Najpogostejši dejavniki tveganja za okužbo so: zgodnji začetek spolnih odnosov, večje število spolnih partnerjev in nezaščiteni spolni odnosi (brez kondoma) (2).

Preprečevanje okužb s HPV

Okužbe s HPV preprečujemo enako, kot ostale spolno prenosljive okužbe, z varno spolnostjo. Manjše, ko je skupno število spolnih partnerjev, manjša je verjetnost za prenos okužbe. Uporaba kondoma pri vsakem spolnem odnosu zmanjša možnost prenosa okužbe, vendar zaščita ni popolna, saj se HPV lahko nahajajo tudi na delu spolovil, ki ni pokrit s kondomom. V primarni preventivi pa je sedaj najbolj učinkovito cepljenje proti okužbi s HPV. To cepljenje je v Sloveniji že od leta 2009 vključeno v državni program cepljenja za deklice v 6. razredu osnovne šole. Zaradi mladoletnosti je potrebna privolitev staršev. Precepljenost s cepivom proti HPV je v Sloveniji prenizka, da bi nudila zadostno zaščito deklicam in mladim ženskam, saj je vsa leta cepljenja od manj kot 50 % do slabih 60 %, še najnižja je v Osrednjeslovenski regiji.

Cepiva proti okužbi s HPV

V Sloveniji sta bili do sedaj v uporabi predvsem dve cepivi proti HPV. Sprva se je uporabljalo 4-valentno, ki je zaščitilo pred okužbo z genotipi HPV 6, 11, 16 in 18 (3). Sedaj je v uporabi 9-valentno cepivo, ki ščiti pred okužbo s HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 in 58. Ker ima dodane virusom podobne delce še petih visokorizičnih genotipov, nudi še boljšo zaščito pred predrakavimi spremembami in rakom, ki jih lahko povzročijo ti genotipi (4). Na tržišču je še dvovalentno cepivo, ki zaščiti pred okužbo s HPV 16 in 18, vendar ga pri nas skoraj nismo uporabljali. V Sloveniji je bilo leta 2009 cepljenje proti okužbi s HPV vključeno v nacionalni program cepljenja in sicer za deklice v 6. razredu osnovne šole. Cepljenje se izvaja v okviru sistematskega pregleda, je neobvezno, zanj deklice potrebujejo privolitev staršev. Sprva so bile slovenske deklice cepljene s 4-valentnim, že nekaj let pa so cepljene z 9-valentnim cepivom.

Cepivo je bilo sprva namenjeno dekletom in ženskam, kasneje pa so ugotovili, da preprečuje genitalne bradavice in predrakave in rakave spremembe zadnjika pri moških (4). V nekaterih sosednjih državah in po svetu cepijo poleg deklic tudi dečke in tako dosežejo še večjo učinkovitost cepljenja, saj gre za preprečevanje okužb, ki so spolno prenosljive. Pri nas je bilo do leta 2021 možno samoplačniško cepljenje dečkov od 9. leta starosti dalje. V nekaterih občinah v Sloveniji so že pred letom 2021 financirali tudi cepljenje dečkov in dosegali zavidljivo stopnjo precepljenosti. Več let so potekala prizadevanja, da bi v Sloveniji, poleg deklic, po nacionalnem programu cepili tudi dečke. S šolskim letom 2021/2022 smo tako dosegli pomembno novost v nacionalnem programu cepljenja in od sedaj cepimo cele generacije mladostnikov v 6. razredu; deklice in dečke. Dekli-

ce, ki so bile v 6. razredu od šolskega leta 2009/10 dalje in se iz kakršnih koli razlogov niso cepile, so zamudnice. Zamudnice, deklice rojene leta 1998 ali kasneje, se lahko brezplačno cepijo v pristojnem šolskem dispanzerju in pri ostalih izvajalcih cepljenja v javni mreži. Prav tako so zamudniki vsi tisti dečki, ki se v lanskem šolskem letu niso cepili proti HPV. Po 15. letu starosti ne potrebujejo več privolitve staršev. Razlika pa je v številu odmerkov cepiva. Po 15. letu starosti za učinkovito zaščito potrebujejo 3 odmerke, pred to starostjo pa zadostujeta 2 odmerka cepiva (5). Cepljenje je najbolj učinkovito pred prvim spolnim odnosom, vendar pa se je smiselno cepiti tudi kasneje.

Cepivo ščiti zgolj pred okužbo z genotipi HPV, ki jih vsebuje cepivo. Zato je potrebno pri cepljenih osebah še naprej izvajati previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa spolno prenosljivih bolezni. Učinkovitost cepiva ni 100-odstotna, ker cepivo ne ščiti pred vsemi genotipi HPV. Ne zaščiti tudi pred okužbami s HPV, že prisotnimi v času cepljenja, zato ostajajo redni ginekološki pregledi ključnega pomena in jih je potrebno še naprej izvajati v skladu s slovenskimi priporočili in smernicami (6, 7).

Predrakave spremembe materničnega vratu in zgodnji RMV so običajno brez simptomov, zato ima pri odkrivanju le-teh izjemen pomen državni presejalni program za zgodnje odkrivanje RMV (ZORA). Zaradi visokega odstotka mladih žensk, ki še niso rodile, v populaciji žensk z nizkotveganimi spremembami materničnega (PAP izvidi PIL-NS) in ker vemo, da večina teh sprememb spontano nazaduje, ravnamo pri takih spremembah bolj konzervativno (6). Te nizkotvegane displazije spremljamo ali pa zdravimo z destruktivnimi metodami (najpogosteje z lasersko evaporizacijo ali krioterapijo). Zaradi relativno visokega potenciala visokotveganih sprememb (PIL-VS) za napredovanje v RMV, ravnamo pri teh spremembah drugače. Te spremembe zdravimo z ekscizijskimi metodami, največkrat z električno zanko (ekscizija transformacijske cone z veliko diatermijsko zanko – angl. large loop excision of the transformation zone - LLETZ), redkeje s klasično konizacijo (6). Pri mladih ženskah in zadovoljivi kolposkopiji lahko za zdravljenje uporabimo destruktivske metode, ki ne skrajšajo materničnega vratu. Znano je namreč, da se po zdravljenju sprememb na materničnem vratu poveča tveganje za pozni splav in prezgodnji porod (8).

Zaradi virusne etiologije in počasnega razvoja preko predrakavih sprememb je RMV eden redkih oblik raka, ki bi ga lahko izkoreninili s preventivnim cepljenjem proti HPV za vse deklice in s presejalnimi programi za vse ženske (9). V Sloveniji že dosegamo dva cilja, ki vodita k eliminaciji raka materničnega vratu. Vsaj 70 % žensk hodi na presejalne preglede in vsaj 90 % žensk s predrakavimi spremembami in zgodnjim rakom materničnega vratu je pravočasno in ustrezno zdravljenih. Truditi se moramo, da bomo dosegli še tretji cilj. To je vsaj 90 % precepljenost deklic proti okužbi s HPV pred začetkom spolnih odnosov. Sedaj, ko cepimo tudi dečke, upamo, da bomo to še lažje dosegli.

Cepljenje proti HPV v času pandemije s COVID-19

Pri preprečevanju okužb s HPV je pomembno, da mlade informiramo o spremembah spolovil in rakih, ki jih povzročajo HPV ter jim nudimo ustrezno izobraževanje o varni spolnosti in cepljenju proti HPV. Še bolj pomembno je, da tudi njihovi starši dobijo ustrezne informacije o pogostosti in posledicah boleznih, ki jih povzročijo okužbe s HPV in o pomembnih prednostih, ki jih prinaša preventivno cepljenje proti okužbi s HPV za njihove otroke. Za odkrivanje sprememb materničnega vratu imamo zelo dobro razvit in učinkovit presejalni program ZORA, za odkrivanje predrakavih in rakavih sprememb na drugih delih ženskih in moških spolovil, orofarinksa ter zadnjika nimamo na voljo presejalnih programov. Z vidika preventivne medicine je vsako bolezen bolje preprečiti kot zdraviti, saj ima lahko zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu resne posledice za reproduktivno zdravje mladih žensk, ker vodi v povišano tveganje za prezgodnji porod. Genitalne bradavice imajo lahko zelo negativen vpliv na samopodobo mladih fantov in deklet, jih je zahtevno zdraviti in se rade ponavljajo. Predrakave spremembe in rak zadnjika so v zadnjih letih v porastu, zdravljenje je zahtevno in lahko zelo mutilantno.

V času epidemije s COVID-19 ni bilo možno organizirati informativnih sestankov za starše šestošolcev, ni bilo informativnih izobraževanj zamudnic o možnostih brezplačnega cepljenja ter tudi ni bilo možno organizirati izobraževanj o možnostih samoplačniškega cepljenja. V marsikaterih dispanzerjih niso mogli izvesti sistematskih pregledov in cepljenja z vsemi potrebnimi odmerki cepiva proti HPV. V času epidemije s COVID-19 je bilo tudi težje priti do zdravnikov in ginekologov. Prav zaradi tega menimo, da je primarna preventiva bolezni, ki se jih da preprečiti s cepljenjem še toliko bolj pomembna.

Literatura

1. Walboomers JM, Jakobs MV, Manos MM, et al. Human papiloma virus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of Pathology*. 1999; 189 (1): 12–9.
2. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998; 338 (7): 423–8.
3. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent genital diseases. *N Engl J Med*. 2007; 356 (19): 1928–43.
4. Signorelli C, Odone A, Ciorba V, et al. Human papillomavirus 9-valent vaccine for cancer prevention: a systematic review of the available evidence. *Epidemiol Infect*. 2017; 145 (10): 1962–82.
5. Markowitz LE, Drolet M, Perez N, et al. Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: Systematic review of data from national immunization programs. *Vaccine*. 2018; 36 (32 Pt A): 4806–15.
6. Uršič Vrščaj M, Rakar S, Možina A, in sod. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakaviimi spremembami materničnega vratu, Ljubljana 2011. Onkološki inštitut Ljubljana.

7. Ivanuš U, Florjančič M, Jerman T. Poročilo o rezultatih programa ZORA v letu 2018 in načrti za prihodnost. Zbornik predavanj, 9. izobraževalni dan programa ZORA. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2019. p. 7–23.
8. Jančar N, Mihevc Ponikvar B, Tomšič S. Cold-knife conisation and large loop excision of transformation zone significantly increase the risk for spontaneous preterm birth: a population-based cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 203: 245–9.
9. Hall MT, Simms KT, Lew JB, et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *Lancet Public Health.* 2019; 4 (1): e19–e27.

Sodobno zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu in sledenje

Iztok Takač, Darja Arko, Andraž Dovnik

Uvod

Predrakave spremembe materničnega vratu (MV) lahko vodijo v razvoj invazivnega raka materničnega vratu (RMV). Zdravljenje invazivnega RMV je zahtevno in obsežno, pušča pa trajne in neugodne telesne in psihične posledice. (1-5)

Odkrivanje in zdravljenje predrakavih sprememb MV s presejanjem je pripomoglo k zmanjšani pojavnosti invazivnega RMV in zmanjšani umrljivosti zaradi te bolezni. (6, 7)

Navedeni ugodni učinki niso odvisni od uporabe naprednih tehnoloških postopkov in jih lahko opazujemo tudi v deželah z omejenimi viri. Kot pri vsakem posegu moramo tudi v primeru zdravljenja predrakavih sprememb MV učinke in posledice posega primerjati z neugodnimi telesnimi in psihičnimi posledicami tega zdravljenja. Nepravočasno in nepravilno zdravljenje predrakavih sprememb MV sta ena izmed pomembnih dejavnikov razvoja invazivnega RMV.(8)

Popolna diagnoza predrakavih sprememb MV temelji na citoloških, kolposkopskih in histoloških preiskavah.(9) Kot dodatna metoda se uporablja testiranje na visokorizične tipe virusov humanega papiloma (HPV), s čimer lahko zmanjšamo število nepotrebnih posegov.(10, 11)

Zdravljenje predrakavih sprememb MV temelji na dejstvu, da z njim preprečimo razvoj obolelega tkiva v transformacijski coni v invazivno obliko RMV.

Spremembe nizke stopnje (PIL nizke stopnje, CIN 1) obravnavamo konservativno, saj lahko spontano izginejo. V dveh letih spontano izgine več kot 60 % teh sprememb.(12)

Zdravljenje priporočamo, kadar je nepravilnost prisotna več kot dve leti ali kadar sprememba napreduje v stopnji in velikosti.

V primeru sprememb visoke stopnje (PIL visoke stopnje, CIN 2 in 3) obstaja večja možnost razvoja invazivnega RMV, zato jih je potrebno zdraviti. McCredie in sod. so v raziskavi, v kateri je sodelovalo 736 bolnic s CIN 3, ugotavljali pogostnost razvoja invazivnega RMV po zdravljenju (593 bolnic) in brez njega (147 bolnic). V 30 letih po primernem zdravljenju CIN 3 se je invazivni RMV pojavil le pri 0,7 % bolnic, v skupini bolnic, ki niso bile deležne ustreznega zdravljenja, pa v

31,3 %.(13) Med bolnicami slednje skupine, ki so imele CIN 3 prisotno še 24 mesecev po ugotovitvi diagnoze, pa se je invazivni RMV v 30 letih pojavil kar v 50,3 %. V letu 2005 smo v slovenskih bolnišnicah zdravili 467 bolnic s CIN 1, 587 s CIN 2 in 1204 s CIN 3.(14) V letu 2010 smo v Sloveniji zabeležili 957 novih primerov CIN 3 in CIS (carcinoma in situ), kar predstavlja incidenco te bolezni 92,5 na 100.000 žensk. (15)

Pri obravnavi bolnic s spremembami visoke stopnje imamo na razpolago različne načine in tehnike zdravljenja. Strokovnjaki so izdelali tudi natančne smernice, ki omogočajo pravilno izbiro ustreznega zdravljenja za posamezno bolnico.(16-18)

Konservativno zdravljenje predrakavih sprememb MV

Imunomodulacija

Konservativno zdravljenje predrakavih sprememb MV predstavlja zdravljenje z nekaterimi zdravili (medikamenti), ki se je doslej uporabljalo v raziskovalne namene. Sem sodijo predvsem oblikovalci (modulatorji) imunskega odziva, kot so imikvimod in interferoni (86). Z uporabo imikvimoda v dozi 6,25 mg so dosegli ozdravitev v 75 %.(19) Po injiciranju interferona alfa 2b se poveča koncentracija citokinov tudi v krvi. (20) Učinkovitost uporabe interferona pri zdravljenju CIN je okoli 53 %.(21) Novejše raziskave poročajo tudi o uporabi preparata TG4001, ki se aplicira subkutano in katerega učinkovitost znaša 48 %.(22)

Fotodinamično zdravljenje

Predstavlja uporabo svetlobne energije na MV po predhodni ekspoziciji z heksilaminolevulinatom (HAL). Tovrstno zdravljenje je učinkovito v do 70 %, je pa tudi nekoliko cenejše od konizacije in ima manjšo perinatalno obolevnost kot konizacija.(23)

Fotodinamično zdravljenje lahko kombiniramo tudi z elektrodiatermijsko ekscizijo, pri čemer dosežemo popolno ozdravitev v 98,1 %.(24)

Ablativne tehnike zdravljenja predrakavih sprememb MV

Z ablativnimi (destruktivnimi) tehnikami uničimo tkivo MV. Med tovrstne posege prištevamo krioterapijo, hladno koagulacijo, elektrokoagulacijsko diatermijo in lasersko evaporizacijo. Glavna pomajkljivost teh posegov je, da ne omogočajo histopatološke preiskave.

Ablativne tehnike so primerne za uporabo le pri ektocervikalnih spremembah s povsem vidno transformacijsko cono. Majhne lokalizirane spremembe CIN 1 in 2 lahko zdravimo s krioterapijo ali elektrokoagulacijsko diatermijo. Sprememb, ki segajo v cervikalni kanal, s temi tehnikami ne moremo zanesljivo uničiti.

Krioterapija

Krioterapija omogoča zamrzovanje epitelija MV z uporabo kriokirurških tipal. Z njimi dosežemo temperaturo okoli -20°C , kar omogoča uničenje tkiva. Nizke temperature povzročijo kristalizacijo znotrajcelične tekočine, kar privede do propada celic. Na razpolago so različna kriokirurška tipala, ki uporabljajo ogljikov dioksid ali dušikov oksid. Večina klinikov uporablja tehniko dvojnega zamrzovanja (3 minute zamrzovanja, 5 minut odtaljevanja, 3 minute zamrzovanja). Po uporabi tega načina lahko ugotovimo prisotnost preostale (rezidualne) bolezni v 5–18 %. Na učinkovitost krioterapije vplivajo dosežena temperatura tipala, čas zamrzovanja, vrsta tipala, oblika materničnega vratu ter velikost in stopnja CIN. Ozdravitev po krioterapiji je možna v 70–88 %.(25) Najpomembnejša prednost krioterapije je njena enostavna uporaba, zato se pogosto izvaja tudi na primarnem nivoju.(26) Najpogostejši in najpomembnejši zaplet krioterapije je infekcija. Krvavitve po posegu so izredno redke.(27) Stenoza materničnega vratu je redek zaplet, medtem ko je zoženje materničnega vratu pogostejše. Krioterapijo smo v letu 2005 uporabili v Sloveniji pri 36 bolnicah, kar predstavlja 1,6 % vseh bolnic, zdravljenih zaradi CIN.14

Hladna koagulacija

Priporočene temperature pri tehniki hladne koagulacije se gibljejo med 100 in 120°C . Pogoj za uporabo te tehnike je, da transformacijska cona pred tem ni bila zdravljena z nobenim posegom. Učinkovitost metode je med 87 in 97 %.(28) Najpogostejši zapleti hladne koagulacije so bolečine med posegom, po operaciji pa krvavitve in izcedek iz nožnice. Ponovitve bolezni nastopijo najpogosteje v času od 2 do 12 let po posegu.(29)

Elektrokoagulacijska diatermija

Elektrokoagulacijska diatermija uporablja visokofrekventni izmenični tok v posebnih oblikah elektromagnetnega valovanja. Električni tok uporabljamo kontinuirano ali periodično v trajanju 2–3 sekund, kar povzroči koagulacijo tkiva. Učinkovitost metode je okoli 98 %.(30) Poleg visoke učinkovitosti, enostavnosti in nizkih stroškov so njene prednosti predvsem še možnost uničenja obsežnih in globokih sprememb ter možnost uničenja sprememb, ki segajo v cervikalni kanal. Najpogostejši zapleti so krvavitve, infekcija in stenoza MV.

Laserska evaporizacija

Za zdravljenje CIN se najpogosteje uporablja laser s CO₂, ki proizvaja žarke valovne dolžine 10,6 μm , ki so sestavni del infrardečega spektra. Laserski žarki uničujejo tkivo z evaporizacijo in koagulacijo. Posebno koristni so pri zdravljenju sprememb, ki se z MV širijo na oboke nožnice.(31) Podobno kot pri ostalih ablativnih tehnikah je potrebno tudi z laserjem zdraviti celotno transformacijsko cono. Uspešnost zdravljenja z laserjem znaša od 87 do 96 %. Po laserski evapori-

zaciji so ugotovili odsotnost HPV pri 79,4 % bolnic.(32) Med posegom so možne bolečine, najpogostejši zapleti po posegu pa obsegajo izcedek iz nožnice, pelvično vnetje in krvavitve. V Sloveniji je bila v letu 2005 laserska evaporizacija uporabljena pri 230 bolnicah, kar predstavlja 9,9 % vseh bolnic s CIN.14

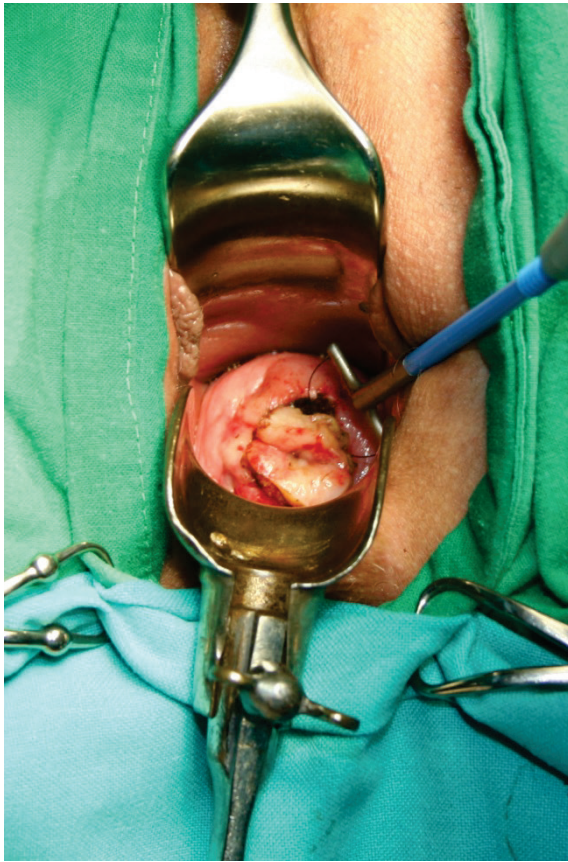
Ekscizijske tehnike zdravljenja predrakavih sprememb MV

Ekscizijske (izrezovalne) tehnike omogočajo izrez tkiva MV, ki ga lahko histopatološko pregledamo. Med ekscizijske posege prištevamo ekscizijo z diatermijsko zanko, konizacijo s skalpelom, konizacijo s harmoničnim skalpelom, lasersko konizacijo in histerektomijo.

Ekscizija z diatermijsko zanko

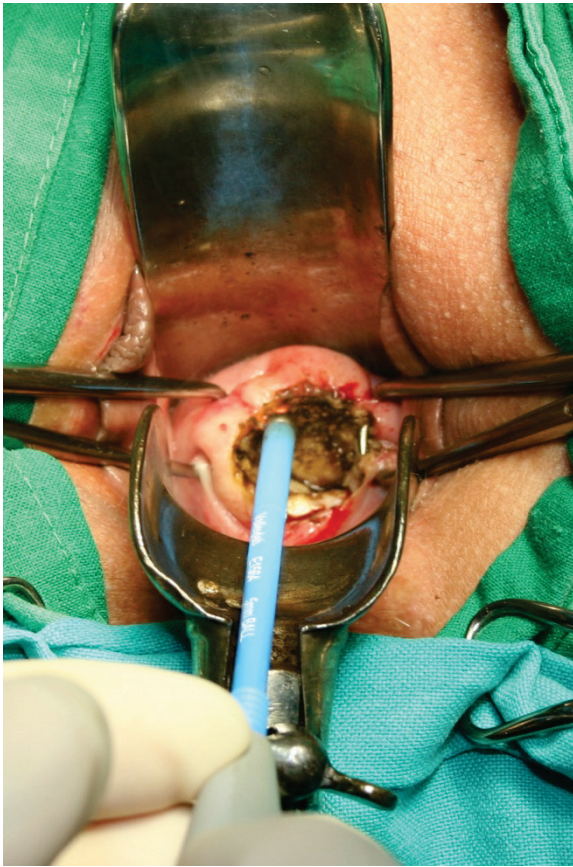
Ekscizija z diatermijsko zanko (angl. large loop excision of the transformation zone - LLETZ) je trenutno najpogosteje uporabljena tehnika za zdravljenje predrakavih sprememb MV. Z njo imamo dolgoletne pozitivne izkušnje tudi v Sloveniji.(33) V letu 2005 je bila uporabljena v Sloveniji v 1078 primerih (46,5 % vseh bolnic s CIN).14

Poseg prične s infiltracijo lokalnega anestetika, ki mu lahko dodamo sredstva za lokalno krčenje žil. Sledi izrez tkiva z diatermijsko zanko (Slika 1).



Slika 1. Izrez tkiva materničnega vratu z diatermijsko zanko.

Nato s pomočjo kroglične elektrode skoaguliramo ležišče konusa, kakor tudi robove na materničnem vratu (Slika 2). Poseg omogoča izrezanje celotne transformacijske cone z ohranitvijo tkiva za histopatološko preiskavo. Lahko se izvaja tudi v primerih, ko je možno lokalno uničenje tkiva, kakor tudi tedaj, ko bi bila potrebna konizacija.(34) Poseg se izvaja ambulantno in združuje vse prednosti, ki jih imajo ablativne tehnike pred klasično konizacijo (majhna obolevnost in uporaba lokalne anestezije). Možne so tudi različne izvedbe pridobivanja ustreznih histopatoloških vzorcev.(35) Ponovitve bolezni nastopajo v 3 do 5 %.(36) Po eksciziji z diatermijsko zanko so ugotovili odsotnost HPV pri 92,7 % bolnic.(37) Prisotnost neoplastičnih sprememb v endocervikalnih kriptah poveča tveganje za ponovni poseg zaradi rezidualne neoplazije za 2,67-krat. (38) Po tem posegu sta neposredna in dolgoročna obolevnost majhni, neugodni vplivi na možnost zanositve, potek nosečnosti in poroda pa niso pogosti.(39) Po posegu LLETZ nastopajo hujše krvavitve, ki zatevajo revizijo, v 6,8 do 8,8 %.(40)

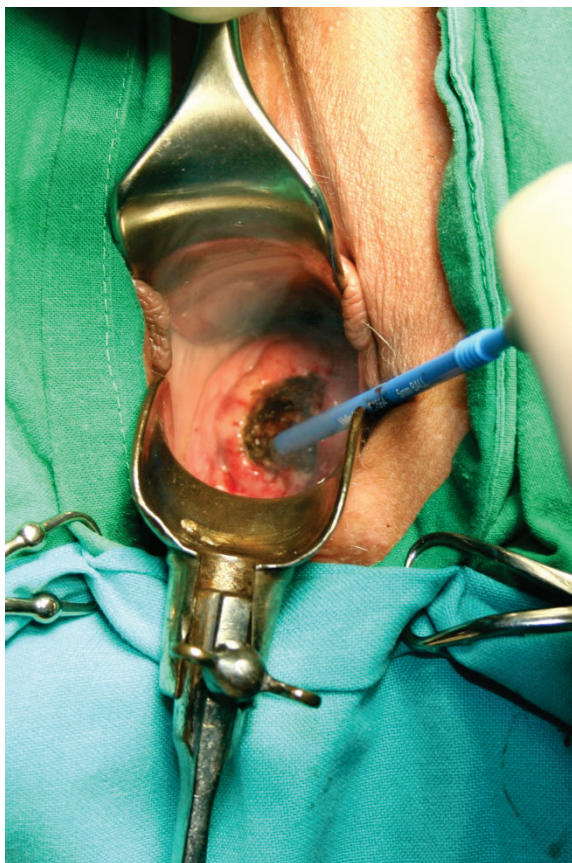


Slika 2. Koagulacija robov z monopolarno elektrodo.

Konizacija s skalpelom

Konizacija s skalpelom se izvaja pri sumu na mikroinvazivni RMV, v primeru okultnega invazivnega RMV, suma na žlezne spremembe, nepopolno vidne transformacijske cone pri ženskah z visoko stopnjo PIL, neujemanju citoloških in kolposkopskih izvidov ter v primeru prisotnosti CIN po predhodnem zdravljenju transformacijske cone MV. Konizacija s skalpelom je indicirana tudi pri bolnicah po 45. letu starosti.(41) Obstajajo različni načini pokritja defekta, ki nastane po konizaciji ter zaustavljanja krvavitve.(42) Defekt lahko pokrijemo s krožnim šivom po Sturmdorfu. S tem tudi zaustavimo krvavitev. Pri tehniki konizacije po Scottu pa defekta ne pokrivamo, pač pa le elektrokoaguliramo ležišče konusa in s tem zaustavimo krvavitev (Slika 3). Šivanje materničnega vratu je namreč povezano s povečano izgubo krvi, stenozo materničnega vratu in nezadovoljivo kolposkopijo.(43) Konus je lahko širok in plitek ali pa je ozek in globok, kar zavisi od lokacije in velikosti spremembe. Nepopolno izrezanje sprememb v konusih je prisotno v 5–50 %. Po konizaciji s skalpelom so ugotovili odsotnost HPV pri

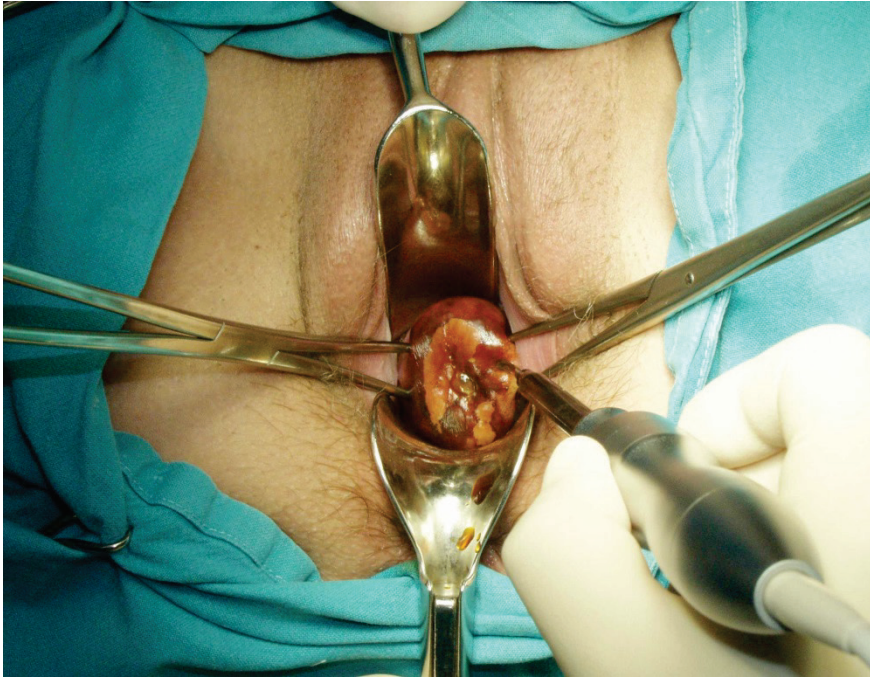
100,0 % bolnic.(32) Najpogostejši zapleti po konizaciji s skalpelom so krvavitve, izcedek iz nožnice in stenoza MV.(44) Konizacija in rekonizacija sta bili v letu 2005 izvršeni v Sloveniji pri 888 bolnicah (38,3 % vseh bolnic s CIN).14 Konizacija je tudi metoda izbora pri zdravljenju večine mikroinvazivnih rakov MV.(45)



Slika 3. Koagulacija ležišča konusa.

Konizacija s harmoničnim skalpelom

Pri tej tehniki konizacije se namesto skalpela uporablja harmonični skalpel, ki na tkivo prenaša visokofrekventno ultrazvočno valovanje.(46) Prednost uporabe harmoničnega skalpela je minimalna poškodba tkiva, manjša krvavitev in odsotnost dima, ki se sicer sprošča pri elektrokoagulaciji. Zaradi majhne poškodbe tkiva je histopatološka ocena robov konusa zanesljivejša.(47) Edina slabost metode je relativno visoka nabavna cena ultrazvočnega generatorja (Slika 4).



Slika 4. Konizacija s harmoničnim skalpelom.

Laserska konizacija

Laserska konizacija je relativno draga in zamudna. Konus izrežemo s pomočjo laserskega žarka. Navadno se izvaja v lokalni anesteziji z uporabo lokalnih vazopresorjev. Omogoča pridobitev vzorca za histopatološko preiskavo, na katerem lahko ocenimo stopnjo spremembe in popolnost odstranitve. Po obliki lahko izrežemo cilindrični ali konični del MV. Metoda se uporablja tudi pri zdravljenju perzistentnih CIN in njihovih ponovitev.(48) Pri laserski konizaciji se običajno odstrani večji volumen tkiva MV kot pri eksciziji z diatermijsko zanko.(49) Zato je laserska konizacija primernejša metoda od ekscizije z diatermijsko zanko v primeru potrebe po ponovni eksciziji CIN.(50)

Histerektomija

V poštev pride pri bolnicah s CIN, pri katerih so prisotne tudi motnje menstruacije, zdrs (prolaps) maternice ali miomi, kakor tudi v primerih adenokarcinoma in situ po zaključeni reprodukciji. Maternico najpogosteje odstranimo z vaginalno histerektomijo, lahko pa tudi z laparoskopsko asistirano vaginalno histerektomijo (LAVH) ali abdominalno histerektomijo. Po odstranitvi maternice zaradi CIN so potrebne redne citološke kontrole krna nožnice, saj se pri teh bolnicah lahko v njem pogosteje razvije vaginalna intraepitelijska neoplazija (VAIN), še

posebej, če je pri njih prisotna okužba s HPV.(51) Histerektomija je bila v letu 2005 narejena v Sloveniji pri 87 bolnicah (3,8 % vseh bolnic s CIN).14

Obvladovanje bolečine po zdravljenju predrakavih sprememb MV

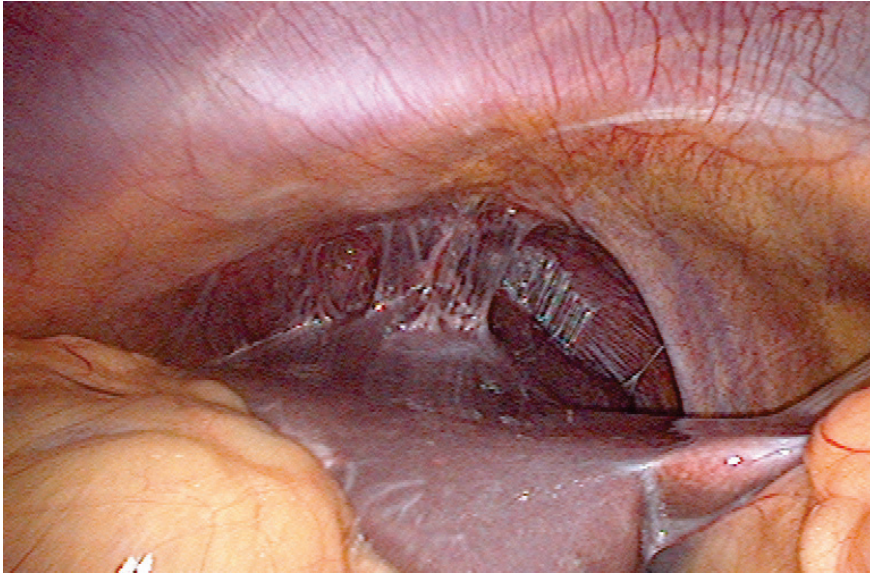
Angleške NHS smernice svetujejo uporabo analgetikov pred laserskimi in ekscizijskimi tehnikami zdravljenja predrakavih sprememb MV.(52) V ta namen se lahko uporablja infiltracija MV z anestetikom (ki mu lahko dodamo adrenalin), oralni analgetiki (nesteroidna protivnetna zdravila), inhalacijska analgezija (plinska mešanica izoflurana in dezoflurana), pršilo z lignokainom ali kokainom, lokalna aplikacija benzokainskega gela in lignokainsko-prilokainske kreme ter transkutana električna stimulacija živcev (TENS).

Zapleti zdravljenja in rezidualna bolezen

Pregled 29 raziskav, v katerih so avtorji poročali o zapletih zdravljenja in pogostnosti rezidualne bolezni po zdravljenju predrakavih sprememb MV z različnimi tehnikami (laserska ablacija, laserska konizacija, ekscizija z diatermijsko zanko (LLETZ), konizacija s skalpelom ali krioterapija) je pokazal, da med različnimi tehnikami ni značilne razlike v pogostnosti zapletov zdravljenja, kakor tudi ne v pogostnosti rezidualne bolezni po zdravljenju.(53) Krvavitev iz MV je manjša po uporabi vazopresina, ki se dodaja lokalnemu anestetiku. Po konizaciji s skalpelom ali laserjem se krvavitev zmanjša po uporabi traneksamske kisline. Zanimivo je, da ima hemostatsko šivanje neugoden vpliv na izgubo krvi, stenozo MV in zadovoljivost kolposkopije.(54)

Med hujše zaplete po konizaciji sodi vnetna bolezen v mednici ali trebušni votlini. Lahko se razvije tuboovarijski absces, pelveoperitonis, difuzni peritonitis in perihepatitis (Slika 5).

Globina konusa pod 10 mm je lahko dejavnik tveganja povečane pogostnosti rezidualne bolezni, medtem ko tega za volumen konusa ne moremo trditi.(55) Glavni napovedni dejavnik rezidualne bolezni je poleg stanja robov še prisotnost HPV, ki jo ugotavljamo 6 mesecev po posegu.(56)



Slika 5. Perihepatitis po konizaciji.

Vpliv zdravljenja predrakavih sprememb MV na nosečnost

Bolnice, zdravljenje zaradi CIN z ekscizijskimi tehnikami, imajo v kasnejših nosečnostih povečano tveganje za predčasni porod in nizko porodno težo.(57, 58) Po konizaciji s skalpelom ali laserjem obstaja povečano tveganje za perinatalno umrljivost, predčasni porod in ekstremno nizko porodno težo novorojencev. Tudi najpogosteje uporabljena tehnika ekscizije z diatermijsko zanko ni povsem brez posledic za kasnejšo nosečnost. Povečuje namreč tveganje za prezgodnji porod pred 37. tednom nosečnosti in nizko porodno težo.(59) Laserska ablacija in krioterapija pa nimata neugodnih vplivov na kasnejšo nosečnost.

Zanimivo je, da uporaba različnih tehnik zdravljenja predrakavih sprememb MV ne vpliva na pogostnost uporabe oploditve z biomedicinsko pomočjo.(60) Po ekscizijskih tehnikah zdravljenja CIN tudi niso ugotovili sprememb v razporeditvi kolagena v regeneriranem tkivu MV.(61) Ugotovili so, da je regeneracija MV v 6 mesecih po eksciziji odvisna od deleža volumna izrezanega konusa glede na preostalo tkivo MV. (62) Večji ko je konus in manjše ko je preostalo tkivo MV, manjša je stopnja regeneracije MV.

Sledenje po zdravljenju

Konizacija predstavlja standardno metodo zdravljenja visokorizičnih displazij materničnega vratu.(63,64) Namen konizacije, LLETZ, krioterapije in laserske ablacije je odstranitev neoplastičnega tkiva materničnega vratu v celoti. Vendar se lahko tudi po operativnem posegu CIN ponovno pojavi, bodisi kot preostala

CIN ali pa nastane na novo. V prvem primeru gre najpogosteje za nepopolno izrezane ali uničene otočke CIN na površini materničnega vratu ali v globini cervikalnega kanala (kar označujemo kot preostalo ali rezidualno neoplazijo in jo v večini primerov ugotovimo v prvih dveh letih po zdravljenju), v drugem primeru pa gre za dejanski ponovni nastanek (recidiv) CIN v predhodno ozdravljenem tkivu (ugotovimo ga več kot tri leta po zdravljenju).

Glede na naravo in obseg bolezni kirurške tehnike, s katerimi zdravimo predra-kave spremembe na materničnem vratu, obsegajo destrukcijske in ekscizijske metode.(54) Zadnja meta-analiza 29 raziskav je obravnavala sedem različnih kirurških tehnik. Ugotovili so podobno učinkovitost posameznih metod glede na pogostnost rezidualne bolezni in pooperativnih zapletov.(43)

V preteklosti so številne raziskovalne skupine ugotovljale pogostnost pozitivnih kirurških robov po konizaciji. Slednja je bila v meta-analizi 66 raziskav iz leta 2007 opredeljena kot 23,0 %. Visokorizične displazije so se po zdravljenju pojavile pri 3 % žensk s popolno ekscizijo v primerjavi z 18 % z nepopolno ekscizijo.(65) V nedavni kitajski raziskavi na skupini 145 bolnic s pozitivnimi kirurškimi robovi po primarni konizaciji so kar pri 47 (34,2 %) bolnicah po dodatni konizaciji ugotovili rezidualno visokotvegano displazijo.66 Raziskave sicer navajajo skupno pogostnost rezidualne in recidivne neoplazije po kirurškem zdravljenju viskokrizičnih displazij med 5 in 12 %.(67-70) Rezidualna neoplazija se pojavlja tudi v 3-4 % primerov ko so kirurški robovi negativni, torej v primeru navidezne odstranitve lezije.(71,72)

Dejavniki, ki so najpogosteje povezani s preostalo neoplazijo in recidivom, so stanje kirurških robov konusa, širjenje CIN v kripte cervikalnega kanala in število mitoz.(73) Status robov je primeren napovedni dejavnik ponovitve bolezni, ni pa neodvisen.(65) Nedavna retrospektivna analiza kot neodvisni napovedni dejavnik rezidualne in recidivne bolezni navaja stanje robov, gradus bolezni, vrsto transformacijske cone ter okužbo s humanimi virusi papiloma (HPV) 6 in 12 mesecev po operaciji.(74) Že dolgo je znano, da je učinkovito zdravljenje CIN povezano z odstranitvijo visokorizičnih sevov HPV pri operaciji.(75) Zato predstavlja prisotnost okužbe s HPV po operaciji pogoj za nastanek nove ali nadaljnji razvoj še prisotne CIN.

Ženske, ki so bile zdravljene zaradi CIN, imajo petkrat večje tveganje za nastanek raka materničnega vratu kot zdrave ženske. Tveganje ostaja povečano še vsaj 20 let po zdravljenju CIN.(76) Pri več kot polovici bolnic z invazivnim rakom materničnega vratu, ki so bile pred tem zdravljene zaradi CIN, so ugotovili, da niso hodile na kontrolne ginekološke preglede. Pozitivni robovi histopatoloških preparatov pa še ne pomenijo, da je rezidualna neoplazija pri bolnici še vedno prisotna. Pri teh bolnicah sta potrebna poostren nadzor in spremljanje.(77)

Za sledenje bolnic je bilo predlaganih več različnih protokolov, ki so vključevali citološki pregled brisa materničnega vratu, testiranje HPV in kolposkopijo, posamično ali v kombinaciji, v 3-mesečnih do enoletnih presledkih. Testiranje

HPV je bolj občutljivo in podobno specifično kot citološki pregled brisa in omogoči hitrejšo diagnozo ponovitve bolezni ali vztrajajoče bolezni.(78) Protokoli sledenja bolnic po konizaciji do sedaj še niso bili predmet randomiziranih raziskav.(79) Novejša raziskava navaja 81 % občutljivost citologije za ugotovitev visokorizične displazije po konizaciji v primerjavi s 95 % občutljivostjo testa HPV.(80)

Slovenske smernice iz leta 2011 priporočajo pri odsotnosti displastičnih sprememb v robovih konusa (negativni robovi) ali pri CIN 1 v robovih konusa testiranje s citološkim pregledom brisa materničnega vratu po 6 mesecih. Če je negativen, ga ponovimo čez 6 mesecev in tedaj naredimo še test HPV. Če sta oba negativna, ju ponovimo čez 12 mesecev, nato pa čez 3 leta (če sta oba izvida negativna). V primeru patoloških BMV in prisotnosti HPV je potrebno narediti kolposkopijo. Novejše smernice priporočajo kombinirano testiranje s citološkim pregledom brisa materničnega vratu in testiranjem HPV 12 in 24 mesecev po zdravljenju (2B).(79) V kolikor sta oba testa negativna, se lahko žensko vrne v triletno presejanje (2B). Če je kateri izmed testov pozitiven, se priporoča kolposkopija z abrazijo cervikalnega kanala (2B). V kolikor sta oba testa negativna, se priporoča rutinsko testiranje še 20 let, tudi če s tem presežemo starostno mejo 65 let (3). Ponovna konizacija samo na osnovi pozitivnega testa HPV je nesprejemljiva (2E).(79)

Slovenske Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami na materničnem vratu so priporočale pri bolnicah po zdravljenju CIN s prisotnimi spremembami CIN 2 ali 3 v robovih konusa odvzem kontrolnega BMV po šestih mesecih ali pa takoj ponovna ekscizija preostale spremembe in/ali abrazija CK. Če je BMV normalen, ga ponovimo čez 6 mesecev, tedaj določimo tudi HPV. Pri patološkem BMV naredimo kolposkopijo in ev. biopsijo. V primeru prisotne CIN 1 v robovih konusa in pri odsotnosti displastičnih sprememb v robovih konusa zadošča kontrolni BMV, ki ga odvezemo 6 mesecev po zdravljenju. Če je negativen, ga ponovimo čez 6 mesecev in tedaj naredimo še test HPV. Če sta oba negativna, ju ponovimo čez 12 mesecev, nato pa čez 3 leta. V primeru patoloških BMV in prisotnosti HPV je potrebno narediti kolposkopijo.

V kolikor je visokorizična displazija prisotna v kirurškem robu, se priporoča citološki pregled brisa materničnega vratu 4-6 mesecev po konizaciji. Sprejemljiva je tudi ponovna diagnostična konizacija (2B).79 Če je BMV normalen, ga ponovimo čez 6 mesecev, tedaj določimo tudi HPV. Pri patološkem BMV naredimo kolposkopijo in ev. biopsijo. V kolikor sta oba testa negativna ju ponovimo čez 12 mesecev, nato pa čez tri leta.(81)

Novejše ameriške smernice iz leta 2020 priporočajo zdravljenje CIN 3 pri vseh bolnicah, konzervativna obravnava teh bolnic z opazovanjem ni sprejemljiva.82 Pri bolnicah s histološko potrjeno lezijo CIN 2 je priporočeno zdravljenje, razen če je skrb za bodoče nosečnosti večja od skrbi za razvoj raka. V primeru CIN 2 spremljanje ni sprejemljivo v primeru nezadovoljive kolposkopije in v primeru

CIN 2 v endocervikalnem kanalu.(82) Pri bolnicah, mlajših od 25 let, je opazovanje ustrezen pristop, pri starosti 25 let ali več pa je možno opazovanje, če je skrb za bodoče nosečnosti večja od skrbi za razvoj raka. V primeru sledenja je pri mlajših od 25 let priporočeno sledenje na 6 mesecev s kolposkopijo in citologijo materničnega vratu, pri starejših od 25 let pa s kolposkopijo in določanjem prisotnosti humanih papilomavirusov (HPV) visokega tveganja.(82) V primeru razvoja CIN 3 ali vztrajanja CIN 2 v obdobju dveh let se priporoča zdravljenje spremembe.(82) V primeru CIN 1 ali manj pri dveh zaporednih kontrolah se interval sedenja podaljša na eno leto.(82)

Ameriške smernice v primeru potrebe po zdravljenju priporočajo ekscizijsko zdravljenje, sprejemljive so tudi ablativne tehnike. Druge vrste zdravljenja, kot so terapevtska cepiva in lokalno zdravljenje, so izven kliničnih raziskav nesprejemljive.(82) Po kriterijih Svetovne zdravstvene organizacije ablativno zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu ni sprejemljivo, če lezija pokriva več kot 75 % transformacijske cone in če lezija sega v cervikalni kanal.(83) Tovrstno zdravljenje je nesprejemljivo tudi ob sumu na invazivno rakavo obolenje, po predhodnem zdravljenju CIN 2+ (CIN 2, CIN 3 ali invazivnega raka), v primeru CIN 2+, diagnosticiranega v biopsiji endocervikalnega kanala, v primeru nezadovoljive biopsije in nepopolno vizualizirane transformacijske cone ali nevidnega zgornjega roba lezije.(82) Stopnja ponovitev bolezni po ekscizijskem zdravljenju je 26,6 % po konizaciji s široko zanko in 31,0 % po krioterapiji.(84) Cochranova meta analiza ni prikazala razlik v stopnji ponovitev med različnimi tehnikami zdravljenja, je pa konizacija s široko zanko omogočila najbolj zanesljiv vzorec za histološko preiskavo.(85)

Zaključek

Predrakave spremembe MV predstavljajo nevarnost za zdravje žensk, saj lahko napredujejo v invazivni RMV. Zato moramo, predvsem višje stopnje CIN, ustrezno zdraviti. Pri tem lahko uporabimo različne metode in tehnike, katerih vsaka ima določene prednosti in tudi slabosti. Ne tako redki so tudi zapleti po posegih, predvsem krvavitve. Najpogosteje uporabljamo ekscizijske tehnike, ki omogočajo histopatološko analizo vzorca, odstranjenega z operacijo. Po posegu je potrebno nadaljnje spremljanje bolnic, saj so možne tudi ponovitve bolezni. V tem primeru je potrebno ponovno zdravljenje.

Prihodnost obravnave višjih stopenj displazije materničnega vratu se usmerja v bolj individualno obravnavo. Kirurško zdravljenje ni potrebno pri vseh CIN 2 in CIN 3. Predvsem zmerna displazija materničnega vratu (CIN 2) ima sicer visoko stopnjo spontane regresije, ki se po podatkih literature giblje med 41,8 in 77,3 %. (87-90) Meta analiza 36 raziskav, v katero je bilo vključenih 3160 bolnic (sedem randomiziranih raziskav, 16 prospektivnih kohort in 13 retrospektivnih kohort), je po 24 mesecih opazovanja prikazala 50 % stopnjo regresije, 32 % sprememb je vztrajalo, 18 % pa napredovalo v CIN 3+ (CIN 3 ali invazivni

rak). (87) 29 raziskav je kot napredovanje spremembe definiralo CIN 3 ali slabše, preostalih 7 raziskav pa zaznane visoko tvegane citološke spremembe. (87) Regresijo je 25 raziskav definiralo kot normalno histologijo oz. citologijo ob koncu sledenja, 17 raziskav je regresijo definiralo kot histološko verificiran CIN 1 oz. citološki PIL–NS ali APC–N, 6 raziskav pa je upoštevalo obe definiciji regresije. (87)

Večina regresij se je zgodila v prvem letu sledenja. Stopnja regresije je bila zlasti visoka v skupini bolnic, mlajših od 30 let, kjer je znašala 60 %. (86) Vsaj polovica CIN 2 lezij torej regredira v dveh letih, manj kot ena petina pa napreduje v višje stopnje sprememb. (87) Od 1000 žensk, mlajših od 30 let, 600 žensk doživi regresijo spremembe, 230 ostane nespremenjenih in 110 jih v dveh letih aktivnega spremljanja napreduje. (87) Velika večina sprememb, ki napredujejo, napreduje v CIN 3. V celotni kohorti 3160 žensk je bil ob koncu sledenja RMV prisoten pri 15 (0,5 %), od teh pri 13 ženskah v stadiju FIGO IA1, le dve sta imeli bolj napredovalo bolezen (0,06 %). (87) Avtorji te velike analize so zaključili, da je pri mlajših ženskah stopnja nazadovanja sprememb visoka in je v tej skupini upravičeno aktivno sledenje. (87)

Trenutno ni nobenih prospektivno validiranih prognostičnih biomarkerjev, na podlagi katerih bi lahko določili katere CIN 2 bodo napredovale v višje stopnje in katere regredirale v nižje stopnje spremembe. Raziskave se v zadnjem času osredotočajo na analizo metilacije HPV in gostiteljskih genov, ter analizo vaginalnega mikrobioma.

Literatura

1. Grizzle WE, Srivastava S, Manne U. The biology of incipient, pre-invasive or intraepithelial neoplasia. *Cancer Biomark* 2011; 9: 21–39.
2. Rakar S. Surgical treatment of invasive cervical cancer. *Tumori* 2001; 87: S21.
3. Rakar S, Kovačič J, Čavič M, Štolfa A, Gergolet M. Cervical carcinoma in young women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 55: 19–20.
4. Kovačič J, Čavič M, Omahen A, Rakar S, Tomaževič T, Novak F. The treatment of invasive carcinoma of the cervix at the Department of Gynecology and Obstetrics in Ljubljana. *Eur J Gynaecol Oncol* 1980; 1: 65–71.
5. Čavič M, Rakar S, Tomaževič T, Omahen A, Kovačič J. Results of surgical treatment of cervical carcinoma. *Jugosl Ginekologija* 1978; 18: 131–9.
6. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Takač I, Bebar S, Šubic Z, Kodrič T, Smrkolj Š. Clinical audit of patients with cervical cancer in Slovenia. Data analysis from 2003-2006. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29: 628–32.
7. Takač I, Uršič-Vrščaj M, Repše-Fokter A, Kodrič T, Rakar S, Možina A, Smrkolj Š, Primic-Žakelj M, Stržinar V, Vakselj A, Arko D. Clinicopathological characteristics of cervical cancer between 2003 and 2005, after the introduction of a national cancer screening program in Slovenia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 140: 82–9.
8. Smrkolj Š, Rakar S, Možina A, Eržen M. Evaluation of causes of increased incidence of cervical cancer in Slovenia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 117: 213–21.

9. Smrkolj Š. Citološke in biopsijske tehnike ter kolposkopija v ginekologiji. *Med Razgl* 2011; 50: 45–54.
10. Vrtačnik-Bokal E, Rakar S, Jančar N, Možina A, Poljak M. Role of human papillomavirus testing in reducing the number of surgical treatments for precancerous cervical lesions. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26: 427–30.
11. van Hamont D, Bekkers RL, Massuger LF, Melchers WJ. Detection, management, and follow-up of pre-malignant cervical lesions and the role for human papillomavirus. *Rev Med Virol* 2008; 18: 117–32.
12. Rouzier R. Management of CIN1. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008; 37 (Suppl 1): S114–20.
13. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DC. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 425–34.
14. Deisinger D. Kazalci kakovosti pri zdravljenju prekanceroz materničnega vratu v Sloveniji. V: Možina A, ur. Zbornik pravadanj 2. Slovenskega kongresa o cervikalni patologiji z mednarodno udeležbo in kolposkopskim tečajem, Portorož, 7. 3. – 10. 3. 2007. Ljubljana: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo, 2007: 150–4.
15. Primic Žakelj M, Bračko M, Hočevar M, Krajc M, Pompe-Kirn V, Strojman P, Zadnik V, Zakotnik B, Žagar T. Rak v Sloveniji 2008. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2013: 55–61.
16. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo. Slovensko zdravniško društvo, Ljubljana 2010.
17. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 340–5.
18. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 463: Cervical cancer in adolescents: screening, evaluation, and management. *Obstet Gynecol* 2010 16 (2 Pt 1): 469–72.
19. Polterauer S, Grimm C, Natter C, Rahhal J, Hefler L, Reinthaller A, Speiser P. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. Chicago: Congress of the American Society of Clinical Oncology 2011; Abstract #5041.
20. Misson DR, Abdalla DR, Borges AM, Shimba DS, Adad SJ, Michelin MA, Murta EF. Cytokine serum levels in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade II-III treated with intralesional interferon- α 2b. *Tumori* 2011; 97: 578–84.
21. Sikorski M, Bobek M, Zrubek H, Marcinkiewicz J. Dynamics of selected MHC class I and II molecule expression in the course of HPV positive CIN treatment with the use of human recombinant IFN-gamma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 299–307.
22. Brun JL, Dalstein V, Leveque J, Mathevet P, Raulic P, Baldauf JJ, Scholl S, Huynh B, Douvier S, Riethmuller D, Clavel C, Birembaut P, Calenda V, Baudin M, Bory JP. Regression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia with TG4001 targeted immunotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 169.e1–8.
23. Soergel P, Makowski L, Makowski E, Schippert C, Hertel H, Hillemanns P. Treatment of high grade cervical intraepithelial neoplasia by photodynamic therapy using hexylaminolevulinate may be costeffective compared to conisation procedures due to decreased pregnancy-related morbidity. *Lasers Surg Med* 2011; 43: 713–20.

24. Choi MC, Jung SG, Park H, Lee SY, Lee C, Hwang YY, Kim SJ. Photodynamic therapy for management of cervical intraepithelial neoplasia II and III in young patients and obstetric outcomes. *Lasers Surg Med* 2013; 45: 564–72.
25. Luciani S, Gonzales M, Munoz S, Jeronimo J, Robles S. Effectiveness of cryotherapy treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101: 172–7.
26. Nene BM, Hiremath PS, Kane S, Fayette JM, Shastri SS, Sankaranarayanan R. Effectiveness, safety, and acceptability of cryotherapy by midwives for cervical intraepithelial neoplasia in Maharashtra, India. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 103: 232–6.
27. Pierce JG Jr, Bright S. Performance of a colposcopic examination, a loop electrosurgical procedure, and cryotherapy of the cervix. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013; 40: 731–57.
28. Grubišić G, Vukosavić-Cimić B, Kraljević Z, Pirkić A, Grbavac I, Bolanca I. Cytologic follow-up in patients with CIN treated by LLETZ, Cold knife Conization and Semm's cold coagulation. *Coll Antropol* 2010; 34: 13–7.
29. Zawislak A, Price JH, McClelland HR, Storey RG, Caughley L. Efficacy of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) treatment by cold coagulation. *Ulster Med J* 2003; 72: 10–5.
30. Chanen W. Electrocoagulation diathermy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1995; 9: 157–72.
31. Kim HS, Park NH, Park IA, Park JH, Chung HH, Kim JW, Song YS, Kang SB. Risk factors for recurrence of vaginal intraepithelial neoplasia in the vaginal vault after laser vaporization. *Lasers Surg Med* 2009; 41: 196–202.
32. Jančar N, Rakar S, Poljak M, Fujs K, Kocjan BJ, Vrtačnik-Bokal E. Efficiency of three surgical procedures in eliminating high-risk human papillomavirus infection in women with precancerous cervical lesions. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006; 27: 239–42.
33. Takač I, Arko D, Gorišek B, Kodrič T. Loop diathermy conization of the uterine cervix. *Gynaecol Perinatol* 1996; 5: 133–6.
34. Suwannarurk K, Bhamarapravati S, Thaweekul Y, Mairaing K, Poomtavorn Y, Pattaraarchachai J. The accuracy of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia diagnosis with loop electrosurgical excisional procedure under colposcopic vision. *J Gynecol Oncol* 2009; 20: 35–8.
35. Rivoire WA, Monego HI, Dos Reis R, Binda MA, Magno V, Tavares EB, Hammes LS, Capp E, Edelweiss MI. Comparison of loop electrosurgical conization with one or two passes in high-grade cervical intraepithelial neoplasias. *Gynecol Obstet Invest* 2009; 67: 228–35.
36. Stasinou SM, Valasoulis G, Kyrgiou M, Malamou-Mitsi V, Bilirakis E, Pappa L, Deligeoroglou E, Nasioutziki M, Founta C, Daponte A, Koliopoulos G, Loufopoulos A, Karakitsos P, Paraskevidis E. Large loop excision of the transformation zone and cervical intraepithelial neoplasia: a 22-year experience. *Anticancer Res* 2012; 32: 4141–5.
37. Arko D, Dovnik A, Fokter N, Takač I. Prospektivna raziskava povezave med okužbo materničnega vratu in sekundarno krvavitvijo po eksciziji transformacijske cone z električno zanko (LLETZ). *Acta Medico-biotechnica* 2011; 4: 45–50.
38. Kodampur M, Kopeika J, Mehra G, Pepera T, Menon P. Endocervical crypt involvement by high-grade cervical intraepithelial neoplasia after large loop excision of transformation zone: Do we need a different follow-up strategy? *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39: 280–6.
39. Duesing N, Schwarz J, Choschzick M, Jaenicke F, Gieseck F, Issa R, Mahner S, Woelber L. Assessment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with colposcopic biopsy and efficacy of loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286: 1549–54.

40. Shin JW, Rho HS, Park CY. Factors influencing the choice between cold knife conization and loop electrosurgical excisional procedure for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35: 126–30.
41. Kos L, Lukanovič A. Konizacija. V: Kos L, Lukanovič A. Tehnika vaginalne kirurgije. Ljubljana: Klinični center, Ginekološka klinika, 2000: 167–71.
42. Takač I, Gorišek B. Cold knife conization and loop excision for cervical intraepithelial neoplasia. *Tumori* 1999; 85: 243–6.
43. Martin-Hirsch PP, Bryant A. Interventions for preventing blood loss during the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD001421.
44. Smrkolj Š, Košir Pogačnik R, Rakar S. Mikroinvazivni karcinom materničnega vratu. *Zdrav Vestn* 2011; 80: 483–8.
45. Konno R, Akahira J, Igarashi T, Yamakawa H, Sato S, Yajima A. Conization of the cervix using harmonic scalpel. *Tohoku J Exp Med* 1999; 189: 171–8.
46. Akahira J, Konno R, Moriya T, Yamakawa H, Igarashi T, Ito K, Sato S, Yajima A. Conization by harmonic scalpel for cervical intraepithelial neoplasia: a clinicopathological study. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50: 264–8.
47. Fambrini M, Penna C, Pieralli A, Fallani MG, Andersson KL, Lozza V, Scarselli G, Marchionni M. CO2 laser cylindrical excision or standard re-conization for persistent-recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia (HG-CIN) in women of fertile age. *Anticancer Res* 2008; 28: 3871–5.
48. González Bosquet E, Torres A, Busquets M, Esteva C, Muñoz-Almagro C, Laila JM. Prognostic factors for the development of vaginal intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29: 43–5.
49. Phadnis SV, Atilade A, Young MP, Evans H, Walker PG. The volume perspective: a comparison of two excisional treatments for cervical intraepithelial neoplasia (laser versus LLETZ). *BJOG* 2010; 117: 615–9.
50. Bowring J, Tulloch I, Phadnis SV, Young MP, Evans H, Walker P. Secondary excision for cervical intraepithelial neoplasia: an evaluation of two treatment methods. *J Obstet Gynaecol* 2010; 30: 511–4.
51. Guzej Z, Lovšin B. Vpliv zdravljenja cervikalne intraepitelijske neoplazije na trajanje poznejše nosečnosti in pogostost prezgodnjega poroda v SLO - rezultati raziskave za obdobje 2003–2004. *Onkologija* 2007; 11: 63–5.
52. Gajjar K, Martin-Hirsch PP, Bryant A. Pain relief for women with cervical intraepithelial neoplasia undergoing colposcopy treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD006120.
53. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD001318.
54. Martin-Hirsch PP, Keep SL, Bryant A. Interventions for preventing blood loss during the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 6: CD001421.
55. Papoutsis D, Rodolakis A, Antonakou A, Sindos M, Mesogitis S, Sotiropoulou M, Sakellaropoulos G, Antsaklis A. Cervical cone measurements and residual disease in LLETZ conisation for cervical intraepithelial neoplasia. *In Vivo* 2011; 25: 691–5.
56. Mo LZ, Song HL, Wang JL, He Q, Qiu ZC, Li F. Pap Smear Combined with HPV Testing: A Reasonable Tool for Women with High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Treated by LEEP. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 4297–302.

57. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Paraskevaidis E. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a1284.
58. Bindas A, Novak-Antolič Ž. Porodniški izid po konzervativni terapiji intraepitelijskih ali zgodnjih invazivnih lezij materničnega vratu: pregled podatkov za Slovenijo od leta 2002 do 2005. *Zdrav Vestn* 2009; 78: 241–6.
59. Jakobsson M, Gissler M, Tiitinen A, Paavonen J, Tapper AM. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and subsequent IVF deliveries. *Hum Reprod* 2008; 23: 2252–5.
60. Sun XG, Ma SQ, Zhang JX, Wu M. Predictors and clinical significance of the positive cone margin in cervical intraepithelial neoplasia III patients. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 367–72.
61. Phadnis SV, Atilade A, Bowring J, Kyrgiou M, Young MP, Evans H, Paraskevaidis E, Walker P. Regeneration of cervix after excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia: a study of collagen distribution. *BJOG* 2011; 118: 1585–91.
62. Papoutsis D, Rodolakis A, Mesogitis S, Sotiropoulou M, Antsaklis A. Regeneration of uterine cervix at 6 months after large loop excision of the transformation zone for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2012; 119: 678–84.
63. Prendiville W. The treatment of CIN: what are the risks? *Cytopathology* 2009; 20: 145–53.
64. Takač I, Arko D, Gorišek B, Kodrič T, Repše-Fokker A. Možnosti zdravljenja predrakastih sprememb materničnega vratu. *Zdrav Vestn* 2009; 78: 43–8.
65. Ghaem-Maghami S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8: 985–93.
66. Fu Y, Chen C, Feng S, Cheng X, Wang X, Xie X, et al. Residual disease and risk factors in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia and positive margins after initial conization. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 851–6.
67. Takac I. Human papillomavirus infection in patients with residual or recurrent cervical intraepithelial neoplasia. *Tumori* 2008; 94: 83–6.
68. Baloglu A, Uysal D, Bezircioglu I, Bicer M, Inci A. Residual and recurrent disease rates following LEEP treatment in high-grade cervical intraepithelial lesions. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 282: 69–73.
69. Tropé A, Jonassen CM, Sjøborg KD, Nygård M, Dahl FA, Alfsen GC, et al. Role of high-risk human papillomavirus (HPV) mRNA testing in the prediction of residual disease after conisation for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2011; 123: 257–62.
70. Ryu A, Nam K, Kwak J, Kim J, Jeon S. Early human papillomavirus testing predicts residual/recurrent disease after LEEP. *J Gynecol Oncol* 2012; 23: 217–25.
71. Verguts J, Bronselaer B, Donders G, Arbyn M, Van Eldere J, Drijkoningen M, et al. Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conisation. *BJOG* 2006; 113: 1303–7.
72. Miyoshi Y, Miyatake T, Ueda Y, Morimoto A, Yokoyama T, Matsuzaki S, et al. Prediction, based on resection margins, of long-term outcome of cervical intraepithelial neoplasia 3 treated by Shimodaira-Taniguchi conization. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285: 1427–32.
73. Maluf PJ, Adad SJ, Murta EF. Outcome after conization for cervical intraepithelial neoplasia grade III: relation with surgical margins, extension to the crypts and mitoses. *Tumori* 2004; 90: 473–7.
74. Del Mistro A, Matteucci M, Insacco EA, Onnis G, Da Re F, Baboci L, et al. Long-Term Clinical Outcome after Treatment for High-Grade Cervical Lesions: A Retrospective Monoinstitutional Cohort Study. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 984528.

75. Jain S, Tseng CJ, Horng SG, Soong YK, Pao CC. Negative predictive value of human papillomavirus test following conization of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 177-80.
76. Kalliala I, Dyba T, Nieminen P, Hakulinen T, Anttila A. Mortality in a long-term follow-up after treatment of CIN. *Int J Cancer* 2010; 126: 224-31.
77. Ostojić DV, Vrdoljak-Mozetic D, Stemberger-Papić S, Finderle A, Eminović S. Cervical cytology and HPV test in follow-up after conisation or LLETZ. *Coll Antropol* 2010; 34: 219-24.
78. Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, Berkhof J, Ket JC, Helmerhorst TJ, et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 500-7.
79. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 829-46.
80. Gosvig CF, Huusom LD, Deltour I, Andersen KK, Duun-Henriksen AK, Madsen EM, et al. Role of human papillomavirus testing and cytology in follow-up after conization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94: 405-11.
81. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-Year Risk of Recurrence After Treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: Performance of HPV and Pap Cotesting in Posttreatment Management. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17: 78-84.
82. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al; 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020 Apr;24(2):102-131. doi: 10.1097/LGT.0000000000000525. Erratum in: *J Low Genit Tract Dis* 2020; 24(4): 427.
83. WHO Guidelines: Use of Cryotherapy for Cervical Intraepithelial Neoplasia. Geneva: World Health Organization; 2011. [citirano 20. 2. 2022] Dostopno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138476/>.
84. D'Alessandro P, Arduino B, Borgo M, Saccone G, Venturella R, Di Cello A, Zullo F. Loop Electrosurgical Excision Procedure versus Cryotherapy in the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gynecol Minim Invasive Ther* 2018; 7(4): 145-51.
85. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (12): CD001318.
86. Cokan A, Pakiž M, Serdinšek T, Dovnik A, Kodrič T, Repše Fokter A, Kavalarič R, But I. Comparison of Conservative Treatment of Cervical Intraepithelial Lesions with Imiquimod with Standard Excisional Technique Using LLETZ: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2021 Dec 10;10(24):5777. doi: 10.3390/jcm10245777. PMID: 34945073; PMCID: PMC8706260.
87. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;360:k499
88. Skorstengaard M, Lynge E, Suhr J, Napolitano G. Conservative management of women with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in Denmark: a cohort study. *BJOG*. 2020 May;127(6):729-736. doi: 10.1111/1471-0528.16081. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31880054; PMCID: PMC7383715.
89. Hong DK, Kim SA, Lim KT, Lee KH, Kim TJ, So KA. Clinical outcome of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy: A 10-year experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019 May;236:173-176. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.03.023. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30933887.

90. Tjandraprawira KD, Olaitan A, Petrie A, Wilkinson N, Rosenthal AN. Comparison of Expectant and Excisional/Ablative Management of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 (CIN2) in the Era of HPV Testing. *Obstet Gynecol Int.* 2022 Mar 24;2022:7955290. doi: 10.1155/2022/7955290. PMID: 35371262; PMCID: PMC8970964.

Pojasnilna dolžnost v ginekološkem dispanzerju in kolposkopski ambulanti

Dušan Deisinger

Uvod

Evropsko združenje za ginekologijo in porodništvo (EBCOG) postavlja pravilno in natančno informiranost pacientk na prvo mesto, takoj za definicijo določenega bolezenskega stanja.

K pojasnilni dolžnosti so zavezani vsi zdravstveni delavci, ki v procesu zdravljenja sodelujejo, seveda v okviru svojih pristojnosti.

Že leta 2003 smo o predlogih za standarde in kazalce kakovosti pri kolposkopiji in nadzoru bolnic s predrakavimi spremembami materničnega vratu na prvo mesto postavili »natančno in pravilno informiranost žensk«. Če želimo še zmanjšati pojavnost raka materničnega vratu, moramo privabiti na preventivni ginekološki pregled čim več žena.

Naša pojasnilna dolžnost se torej prične že pred ginekološkim pregledom. Z raznimi akcijami in nastopi strokovnjakov v medijih, objavami v tisku in spletu skušamo pojasniti pomen preventivnih ginekoloških pregledov. V primeru patologije materničnega vratu imamo namreč enkratno priložnost, da z enostavnim nebolečim, a hkrati strokovnim ukrepom (ginekološki pregled, bris PAP, odvzem HPV, kolposkopija, biopsija), pridemo do zelenega rezultata, to pa je pravočasno odkritje patoloških sprememb materničnega vratu že v stopnji predrakavih sprememb.

Če je bolezen odkrita v stadiju predstopnje, je tudi zdravljenje bistveno bolj enostavno, a hkrati učinkovito, z manj možnimi zapleti ob in po samem posegu ter manjšimi posledicami za nadaljnje reproduktivno zdravje.

Zakonodaja

20. člen zakona o pacientovih pravicah govori o obveščenosti pacienta in pojasnilni dolžnosti. V 4-ih točkah so navedene pravice pacientov do samostojnega odločanja o zdravju in sodelovanja v procesu zdravljenja in na kakšen način mora zdravnik odgovoren za zdravljenje, pojasniti pacientom njegovo zdravstveno stanje in ukrepe, ki jih namerava opraviti.

Uradni list RS št. 15/2008, 20.čl. (obveščenosť pacienta in pojasnilna dolžnost)

1. Pacient ima pravico, da je zaradi uresničevanja pravice do samostojnega odločanja o zdravju in pravice do sodelovanja v procesu zdravljenja obveščeno o:

- svojem zdravstvenem stanju in verjetnem razvoju ter posledicah bolezni ali poškodbe,
- cilju, vrsti, načinu izvedbe, verjetnosti uspeha ter pričakovanih koristih in izvidu predlaganega medicinskega posega oz. predlaganega zdravljenja,
- možnih tveganjih, stranskih učinkih, negativnih posledicah in drugih neprijetnosti predlaganega medicinskega posega oz. predlaganega zdravljenja, vključno s posledicami njegove opustitve,
- morebitnih drugih možnosti zdravljenja,
- postopkih in načinov zdravljenja, ki v RS niso dosegljivi ali niso pravice iz obveznega zdravstvenega zavarovanja.

2. Pojasnila iz prejšnjega odstavka mora zdravnik, odgovoren za zdravljenje, pojasniti pacientu v neposrednem stiku, obzirno, na pacientu razumljiv način oz. skladno z individualnimi sposobnostmi sprejemanja informacij, v celoti in pravočasno. Za operativni ali drug medicinski poseg, povezan z večjim tveganjem ali večjo obremenitvijo, pacientu da razumljiva ustna in pisna pojasnila zdravnik, ki bo opravil medicinski poseg, če to ni možno pa drug zdravnik, ki je usposobljen za tak medicinski poseg.

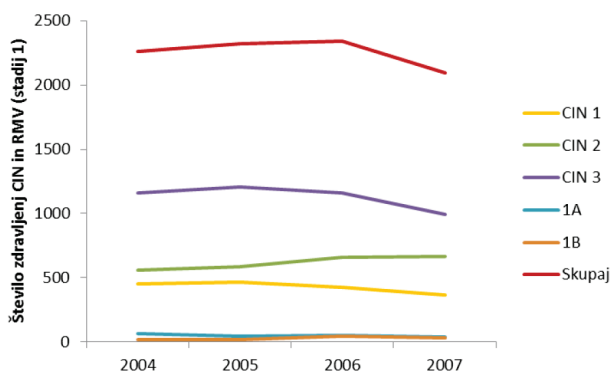
3. Pacient ima pravico do sprotnega in podrobnega obveščanja o poteku zdravljenja ter po koncu medicinskega posega oz. zdravljenja pravico do obveščenoosti rezultatov zdravljenja oz. morebitnih zapletih.

4. Pacient, ki ni sposoben odločanja o sebi, uresničuje pravice po tem členu v skladu z možnostmi, ki jih dopušča njegova sposobnost razumevanja.

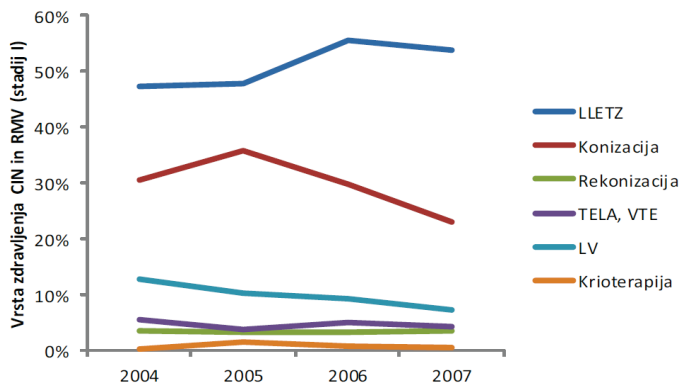
Leta 2005 smo v analizi kazalcev kakovosti zapisali, da v vseh pogledih dosegamo najmanj 75 ali več odstotno uspešnost, le v postavki natančne informiranosti žena ter zbiranju ter spremljanju podatkov smo le polovično uspešni. Od takrat je minilo kar nekaj let in v tem času je popolnoma zaživel program ZORA, izdane so bile številne brošure, ki ozaveščajo naše ženske in dekleta, da se odzovejo na preventivne preglede.

Izboljšala se je kakovost citoloških laboratorijev, uvedeno je triažno testiranje na humane papiloma viruse, izdelane in prenovljene so smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavami spremembami materničnega vratu. Da bi preverili pravilnost in uspešnost naših postopkov, ugotovili kako v republiki Slovenij zdravimo, se primerjali med seboj in z ostalimi državami, smo vpeljali : "Register cervikalne patologije". Podatke smo zaradi neenotnih računalniških programov zbirali anketno od leta 2001 do leta 2007. Podatke so posredovali vsi ginekološki porodniški oddelki v Sloveniji. Poleg predstavitve na kolposkopskih tečajih so bili

zbrani podatki predstavljeni tudi v Zborniku predavanj 5. izobraževalnega dne programa ZORA, leta 2014.



Slika 1. Število zdravljenj CIN (1–3) in RMV (stadija 1A in 1B) po koledarskih letih. Vir podatkov: vprašalnik Registra cervikalne patologije.



Slika 2. Tehnike zdravljenja CIN in stadija I RMV v odstotkih. Vir podatkov: vprašalnik Registra cervikalne patologije.

Ginekološki pregled , odvzem BMV (brisa materničnega vratu), BMV-TT (triažni test HPV)

Pojasnilna dolžnost ginekologa oz. ginekologinje je, da ženski na njej razumljiv način pojasni pomen **ginekološkega pregleda**, predvidene diagnostične postopke, morebitno zdravljenje, možne zaplete in posledice posega ali zdravljenja ter celovito pojasni pridobljene izvide. Vse pridobljene izvide je potrebno vestno zapisati v ginekološki karton ženske. Posebej je potrebno pacientki razložiti kdaj in kako bo izvedela za izvid in zakaj mora priti na kontrolni pregled. Posebne pozornosti naj bodo deležne mlade ženske, ki prihajajo na ginekološki pregled in

odvzem brisa materničnega vratu prvič ter še posebej ženske, ki so na pregled vabljeni ali niso hodile na redne preglede, še posebej, če so v naši ambulanti prvič. Prijazen prvi kontakt in ženski primerna razlaga o pomenu preventivnih ginekoloških pregledov ali ugotovljene prisotne patologije, je bistvenega pomena, da nam bo zaupala tudi v bodoče in bo prišla na redno ali vabljeni kontrolo.

Test PAP je še vedno osnovna presejalna metoda pri odkrivanju patoloških sprememb materničnega vratu.

Pravilna in predvsem na primeren način mora biti podana tudi informacija o pomenu okužbe s humanim papiloma virusom (**HPV**). Ker okužba sodi med spolno prenosljive bolezni, je zelo pomembno, da ženske ne prestrašimo, je ne ožigosamo ter s tem morda zaradi sramu, ne odvrnemo od nadaljnjih preiskav. Potrebno je poudariti, da je prekuženost s HPV v spolno aktivni populaciji zelo visoka (skoraj 80%). Okužba je najpogostejša pri 20-ih letih. Povečano tveganje za okužbo s HPV predstavljajo:

- zgodnji spolni odnosi pred 15.letom starosti,
- večje število spolnih partnerjev,
- kajenje,
- druge bolezni, ki zmanjšujejo odpornost organizma (klamidia, HIV, ...).

Pojasniti moramo tudi kakšne so poti prenosa okužbe, zakaj so mlade osebe bolj ranljiva populacija, da okužba ne povzroča simptomov in da se kljub okužbi pri večini bolezni ne bo nikoli razvila. Do 90% okužba s HPV izzveni v 12-ih do 24-ih mesecih. Le v 5 do 10% okužba ostane trajna in le takrat obstaja nevarnost za nastanek predrakavih sprememb v naslednjih 10 do 15 -ih letih.

V primeru potrebe po odvzemu brisa oz. kužnine za določanje patogenih humanih papiloma virusov, nam bo v pomoč obrazec s privolitvijo za odvzem HPV. Ob prvem odvzemu HPV smo dolžni podpisati obrazec priložiti napotnici, zgornji del s pojasnili pa lahko pacientka vzame s seboj. Pred odvzemom brisa materničnega vratu – triažni test HPV je potrebno razložiti postopek odvzema brisa, kam material pošiljamo, kdaj bomo izvid pridobili in način sporočanja izvida, kakšni bodo postopki v bodoče in možnosti zdravljenja. Pomembno je, da pacientke ne prestrašimo in tako odvrnemo od nadaljnjih kontrol in eventualnega nadaljnega zdravljenja. Še enkrat se prepričajte ali je pojasnila resnično razumela. Vse zabeleške in izvide vestno beležimo v ginekološki karton.

Kolposkopija in biopsija

V primeru, da se v ginekološkem dispanzerju odločimo za kolposkopijo in imamo na razpolago ustrezen kolposkop, je potrebno pojasniti potek pregleda ter njegov namen in pomen.

Kolposkopija je diagnostična metoda, kjer si s pomočjo optičnega instrumenta – kolposkopa, ki omogoča optično povečavo približamo strukture v nožnici in na

materničnem vratu. Z njegovo pomočjo odkrivamo prisotne patološke spremembe, hkrati pa nam omogoča tudi določene diagnostične in terapevtske posege.

Za morebitne posege (biopsija, destrukcija tkiva) moramo pridobiti ustno in pisno soglasje pacientke. Dolžni smo razložiti na kakšen način bomo to storili, kaj bomo s tem pridobili, kakšni so možni zapleti in možne posledice.

V primeru opravljene biopsije razložimo, kdaj bomo dobili rezultate. Po dobljenih izvidih bolnico povabimo na kontrolo in ji ob tem razložimo, kaj nam ti izvidi pomenijo, ali je potrebno zdravljenje, morda dodatna diagnostika ali le kontrolni pregled. V primeru, da je potrebno zdravljenje, podamo celotno informacijo o možnih načinih zdravljenja, njenih posledicah in možnih zapletih. V kolikor je pacientka še v rodnem obdobju, razložimo kaj pomeni takšno zdravljenje za njeno nadaljnjo reproduktivno življenje.

Vsa naša opažanja, preglede in izvide vestno beležimo v kolposkopski karton.

V veliko pomoč nam je nova zloženka, za kolposkopski pregled s pojasnilnim obrazcem na zadnji strani.

Zaključek

Za naše delo v ginekološki ambulanti so nam v veliko pomoč:

- Navodila ginekologom za delo v programu ZORA (2011).
- Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavami spremembami materničnega vratu (2011).
- Smernice za obravnavo bolnic za rakom materničnega vratu v Sloveniji (2012)«.
- Zloženka : »Kaj morate vedeti o HPV«(ZORA 2017)
- Zloženka : »Kolposkopska preiskava« (ZORA 2018)

Končna odločitev pa je v rokah specialista ginekologa v soglasju z bolnico in njenim privolenjem o nadaljnjih kontrolah, diagnostiki in zdravljenju.

Natančna, predvsem pa razumljiva informacija o normalnem oziroma patološkem brisu materničnega vratu, o CIN, o HPV itd., je pogoj za uspešno ozaveščenost žensk o koristnosti rednih ginekoloških pregledov in le tako jih je mogoče pridobiti za sodelovanje, s tem pa povečati možnost za uspešno preventivo in zdravljenje.

Viri

1. Uršič Vrščaj M, Možina A, Rakar S. Predlogi za standarde in kazalce kakovosti pri kolposkopiji. Zbornik maj 2003.
2. Zakon o pacientovih pravicah. Uradni list republike Slovenije. ISSN 1318-0576/2008.

3. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Prenovljena izdaja 2011.
4. Smernice za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu v Sloveniji ,2012.
5. Primc Žakelj M, Uršič Vrščaj M,Pogačnik A,Ivanuš U. Navodila ginekologom za delo v programu ZORA-posodobitev 2011,Ljubljana: Onkološki inštitut,2011.
6. Smrkolj Š. Citološke in biopsijske tehnike ter kolposkopija v ginekologiji. Med Razgl 2011; 50: 45-54.
7. Deisinger D,Takač I,Koren J,Ivanuš U,Smrkolj Š.Zbornik predavanj,5.izobraževalni dan programa ZORA-2014;77-81.
8. Deisinger D.Zbornik,Obnovitveni kolposkopski tečaj,marec 2013;126-129.
9. Državni Program ZORA;Pojasnilo o triažnem testiranju HPV in zapisovnju izvidov v Registru ZORA.
10. Državni program ZORA:Kaj morate vedeti o HPV (2017)
11. Državni program ZORA:Kolposkopska preiskava (2018)



GARDASIL® 9
[9-valentno cepivo proti humanim papilomavirusom, rekombinantno]

EDINO CEPIVO PROTI HPV, KI VKLJUČUJE 9 TIPOV HPV⁶

POMAGAJTE SVOJIM PACIENTOM PRI ZAŠČITI PRED RAKOM IN BOLEZNIMI, KI JIH POVZROČA 9 TIPOV HPV¹⁻⁵

Širši obseg kritija bolezni zaradi več tipov HPV (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 in 58)⁶

Pomagajte pri zaščiti pred več tipi HPV, ki povzročajo:¹⁻⁵

~90%
primerov raka materničnega vratu¹

~90%
primerov genitalnih bradavic²

~90%
primerov raka zunanjega spolovila^{3,a}

~85%
primerov vaginalnega raka^{4,a}

~90% do 95%
primerov analnega raka^{5,a}

^a Vsi primeri raka zunanjega spolovila, vaginalnega in analnega raka niso povzročeni s HPV. S HPV je povezanih približno 30 % raka zunanjega spolovila, od 70 do 75 % vaginalnega raka in od 85 do 90 % analnega raka.^{3,4,5}

SKRAŠEN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

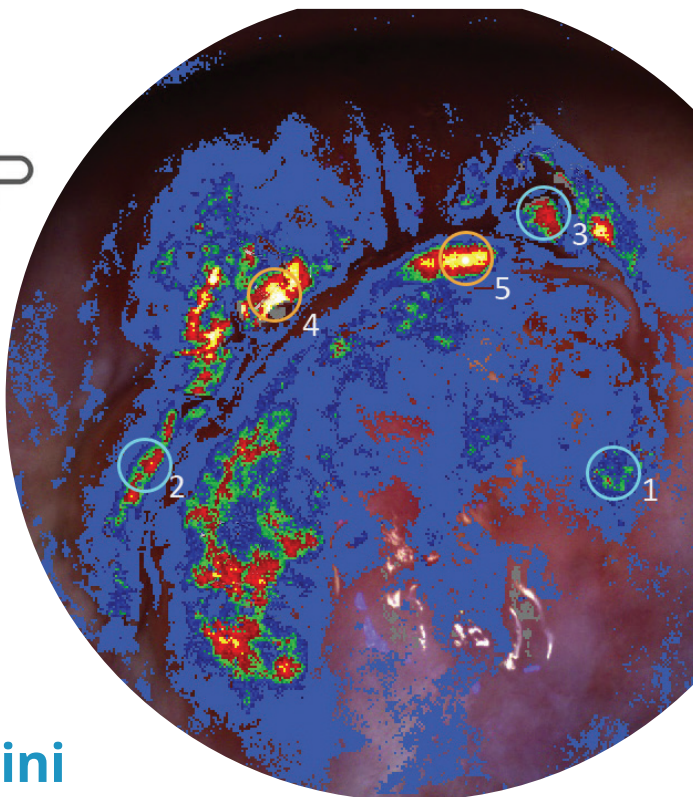
Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila!
Ime zdravila: GARDASIL 9 suspenzija za injiciranje, GARDASIL 9 suspenzija za injiciranje v napolnjeni injicirski brizgi devetvalentno cepivo (rekombinantno, adsorbirano) proti humanim papilomavirusom. **Sestava:** 1 odmerek (0,5 ml) vsebuje približno 30/40/60/60/20/20/20/20/20 µg L1 proteina humanega papilomavirusa tipa 6/11/16/18/31/33/45/52/58. L1 protein kolli motno streljajna krvi je pridobiljen s tehnologijo rekombinantne DNA na celicah kulture iz izvazov in adsorbiran na amorfni aluminijev hidrokisulfat sulfat kot adjuvans (0,5 miligrama). **Terapevtske indikacije:** Cepivo Gardasil 9 je indicirano za aktivno imunizacijo osebe od 9. leta starosti dalje proti predrakavim lezijam in raku materničnega vratu, vulve, nožnice in anusa, ki jih povzročajo tipi HPV, vsebovani v cepivu, in genitalnim bradavicam (Condyloma acuminata), ki jih povzročajo specifični tipi HPV. Cepivo Gardasil 9 je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili. **Sklepi glede uporabe:** Pri posameznikih od 9. do vključno 14. leta starosti ob prejemu prve injekcije so cepivo Gardasil 9 lahko aplicira v skladu z 2-odmernim shemo cepljenja. Drugi odmerki cepiva je treba aplicirati med 5. in 13. mesecem po prejemu prvega odmerka. Če je drugi odmek cepiva apliciran prej kot v 5 mesecih po prejemu prvega odmerka, je treba vedno aplicirati še tretji odmek. Cepivo Gardasil 9 se lahko aplicira v skladu s 3-odmernim shemo cepljenja (0., 2. in 6. mesec). Drugi odmek cepiva je treba aplicirati vsaj 1 mesec po prejemu prvega odmerka in tretji odmek vsaj 3 mesece po prejemu drugega odmerka. Vse tri odmerke cepiva je treba dati v obdobju 1 leta. Pri posameznikih, starih 15 let ali več ob prejemu prve injekcije, je treba cepivo Gardasil 9 aplicirati v skladu s 3-odmernim shemo cepljenja (0., 2. in 6. mesec). Drugi odmek cepiva je treba aplicirati vsaj 1 mesec po prejemu prvega odmerka in tretji odmek vsaj 3 mesece po prejemu drugega odmerka. Vse tri odmerke cepiva je treba dati v obdobju 1 leta. Varnost in učinkovitost cepiva Gardasil 9 pri otrocih, mlajših od 12 let nista bili dokazani. Cepivo je treba aplicirati intramuskularno. Cepivo Gardasil 9 se ne sme injicirati intravaskularno, subkutano ali intradermalno. Cepiva se v sili injicirajo brizgi ne sme mešati z nobenimi drugimi cepivi ali raztopini. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na zdravilne učinkovine ali kateri koli pomožni snov. Osebe s preobčutljivostjo na prethodno uporabo cepiva Gardasil 9 ali cepiva Gardasil 9/4/2, ne sme prejeli cepiva Gardasil 9. **Povzrokej posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Z namenom izboljšanja sledljivosti bolezenskih zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. Tako kot pri vseh cepivih, ki se jih injicira, je treba vedno zagotoviti, da bosta v primeru neželene analitične reakcije po aplikaciji cepiva na voljo ustrezno zdraviljenje in nadzor. Po katerikoli koli cepljenju ali celo pred njim se lahko pojavijo **simptomi** (medlečina), včasih povezana s padcem. Spremljati je lahko več nevroloških znakov, kot so prehodne motnje vida, parastezije ali tonično-klonični gibi udov med okrevanjem. Zato je treba cepilne osebe po cepljenju opazovati približno 15 minut. Pri osebah, ki imajo **akutno hudo bolezen**, **zvišano telesno temperaturo**, je treba cepljenje odložiti. Tako kot velja za vsa cepiva, tudi cepivo Gardasil 9 **morata** ne bo **zaščitilo** vseh cepljenih oseb. Cepivo **ni** je pred boleznimi, ki jih povzročajo tipi HPV, proti katerim je cepivo namenjeno. Zato je treba **previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa spolno prenosljivih bolezni** še naprej izvajati. Cepivo je namenjeno **samo za profilaktično uporabo** in nima učinka na aktivno okužbo s HPV ali na potrjeno klinično bolezen. Pri osebah, ki so v času cepljenja že okužene z določeni tipovi HPV, ki ga cepivo vsebuje, cepivo Gardasil 9 ne prepreči sprememb, ki nastanejo zaradi tega tipa HPV. Cepljenje ni nadomestilo za redne presejalne teste materničnega vratu. Ker učinkovitost nobenega cepiva ni 100-odstotna in ker cepivo Gardasil 9 ne ščiti pred vsemi tipi HPV, vključno s HPV, prisotnimi v času cepljenja, redni presejalni pregledi materničnega vratu ostajajo ključnega pomena in jih je treba izvajati v skladu z lokalnimi priporočili. Pri osebah z **okvarjeno imunsko odzivnostjo** zaradi agresivnega imunsupresivnega zdravljenja, genetske okvare, okužbe z virusom humane imunске pomanjklivosti (HIV) ali drugih vzrokov odziva na cepljenje morda ne bo došen. Pri osebah s **transfuzijsko anemijo** ali kateri koli motnjo streljajna krvi je potrebna previdnost, saj se po dajanju cepiva v mišico lahko pojavi krvavitev. Podatkov o varnosti, imunogenosti ali učinkovitosti, ki bi podpirali zamenljivost cepiva Gardasil 9 z devetvalentnim ali štirivalentnim cepivo proti HPV, ni na voljo. **Uporaba z drugimi cepivi:** S cepivom Gardasil 9 se lahko cepi sočasno s kombiniranim obnovenim cepivom proti davici (d) in tetanusu (T) ter oslovskemu kašlju (acellularno, komponentno cepivo) (ap) in/ali otroški obnovenim (inaktivirano cepivo) (OPV) cepiva (dTap, dT-IPV, dTap-IPV) in pri tem ne pride do nobenih pomembnih navzkrižij med odzivi profiteles na katero koli komponento katerega koli cepiva. **Uporaba z hormonskimi kontraceptivi:** da uporaba hormonskih kontraceptivov ni vplivala na tipsko specifične imunске odzive na cepivo Gardasil 9. Cepljenje s cepivom Gardasil 9 je treba odložiti do konca **poslednosti**, v obdobju **dojenja** pa se ga lahko uporablja. **Povzrokej varnostnega profila cepiva:** V 7 kliničnih preskušanjih je cepivo Gardasil 9 skupno prejelo 15.776 oseb (10.495 oseb starih od 16 do 26 let, in 5.281 mladostnikov starih od 9 do 15 let). Le malo oseb (0,1 %) je uporabo preklopi zaradi neželenih učinkov. Varnostni profil cepiva Gardasil 9 v kliničnih preskušanjih, kjer je cepivo Gardasil 9 prejelo 640 oseb, starih 27 do 45 let, in 570 oseb, starih 16 do 26 let, je primerljivo med oboima starostnima skupinama. Najpogostejše opazeni neželeni učinki cepiva Gardasil 9 so bili neželeni učinki na mestu injiciranja in glavoboli. Ti neželeni učinki so bili po navadi blagi ali zmerni. V enem izmed kliničnih preskušanj, v katerem je bilo vključenih 1.053 zdravilnih mladostnikov, starih od 11 do 15 let, so pri sočasnem cepljenju s prvim odmerkom cepiva Gardasil 9 in obnovitvenim odmerkom kombiniranega cepiva proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju in otroški obnovenim (inaktivirano cepivo) (OPV) cepiva opazili več primerov neželenih učinkov na mestu injiciranja (otekanje, pordelost), glavobola in zvišane telesne temperature. Razlike so bile < 10 %, v večini primerov pa je šlo za neželenne učinke blage do zmerno težke narave. **Ostali pogosti neželeni učinki** so bili: zelo pogosti (> 1/10): glavobol, na mestu injiciranja: bolečina, otekanje, eritem, pogosti (> 1/100 do < 1/10): omotica, navzea, zvišana telesna temperatura, utrujenost, na mestu injiciranja: srbenje, hematomi. Ostali pomembni neželeni učinki so bili: analitične reakcije (pogostost: neznan), sinkopa, ki jo včasih spremljajo tonično-klonični gibi (odbojni). **Prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila glede popolne informacije o neželenih učinkih.** Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da **popočajo** o katerikoli **domnevnem neželenem učinku zdravila** na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenska ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazpi.si, spletna stran: www.jazpi.si. **Redni predpisovalca/izdajca:** Predpisovanje in izdaja zdravila je na recept, zdravilo pa se uporablja samo v javnih zdravstvenih zavodih ter pri pravnih in fizičnih osebah, ki opravljajo zdravstveno dejavnost. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 EN Haarlem, Nizozemska. **Datum prvega besedila:** 29. aprila 2012. **Samo za strokovno javnost.**

PRED PREDPISOVANJEM, PROSIMO, PREBERITE CELOTEN POVZETEK ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, KI GA DOBITE PRI NAŠIH STROKOVNIH SODELAVCIH ALI NA SEDEŽU DRUŽBE!

References: 1. de Sanjose S, Quint WGI, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1048-1056. 2. Garland SM, Steven M, Sings HL, et al. Natural history of genital warts: analysis of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis.* 2006;193(9):905-914. 3. de Sanjose S, Alemany L, Ordi J, et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer.* 2013;49(16):3450-3461. 4. Alemany L, Saunier M, Tinoco L, et al. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. *Eur J Cancer.* 2014;50(16):2846-2854. 5. Alemany L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I, et al. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int J Cancer.* 2015;136(1):98-107. 6. Povzetek glavnih značilnosti zdravila GARDASIL 9.

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana, telefon: 01/520 42 01, faks: 01/520 43 50
Pripravljeno v Sloveniji, februar 2023. SI-GSL-00066 EXP. DATE: 02/2025. Samo za strokovno javnost.





DYSIS je edini VIDEOKOLPOSKOP z računališko podprto diagnostiko materničnega vratu

VIŠJA DETEKCIJA CIN2+ LEZIJ

OB RAČUNALNIŠKO VODENEM ODVZEMU BIOPSIJ*

*Vir: DeNardis et al, *Int J Womens Health*. 2017; 9: 717-725.

dysismedical.com

Zastopa in prodja: Medip d.o.o.,
Leskoškova c. 9E, Ljubljana,
info@medip.si, +386(0)41 889-196



VITOM® – Alternative Colposcopic Imaging

- 7.5 to 15x magnification
- For use with endoscopic camera systems
- Direct image documentation possible
- Can be expanded for assessment of the endocervix

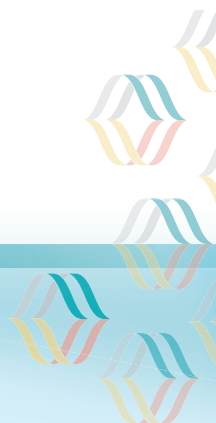
KARL STORZ SE & Co. KG, Dr.-Karl-Storz-Straße 34, 78532 Tuttlingen/Germany
www.karlstorz.com

STORZ
KARL STORZ – ENDOSKOPE





mediline



Prodaja in servis specializirane laboratorijske opreme, potrošnih materialov in diagnostičnih reagentov.



- Mikrobiologija
- Molekularna biologija
- Celična biologija
- Analitika
- Laboratorijska diagnostika
- Sekvenciranje naslednje generacije (NGS)
- Avtomatizacija
- Bioinformacijske rešitve ...

www.mediline.si

Mediline, mešana trgovska družba, d.o.o., Perovo 30, p.p. 5, SI-1241 Kamnik, Slovenija
T +386 (0)1 830 80 40, F +386 (0)1 830 80 70/63, info@mediline.si



Roche Cervical Cancer Solutions

Know now *what the next steps are to protect her from cervical cancer*



if she is at risk for cervical cancer

Screening with the cobas® HPV test to provide screening accuracy for all high-risk HPV genotypes and minimize the chance of false negatives



if she is progressing toward cervical cancer

Introducing a biomarker-based triage test to identify transforming HPV infection CINtec® PLUS Cytology



if she has cervical precancer

Diagnosing with CINtec® Histology adds objectivity to cervical biopsy and improves diagnostic agreement and consistency



For health care professionals only

Roche d.o.o. / ODG Diagnostics / Ulica grada Vukovara 269a, 10000 Zagreb / 00385 1 46 28 360 / 00385 1 46 60 125 / www.roche.hr / Oct 2021 PM26 / MC-HR-00756

