

## Mlade ženske: tveganje za predrakave spremembe materničnega vratu nizke in visoke stopnje ter obravnava teh sprememb

Špela Smrkolj, Nina Jančar, Biljana Milenkovska

Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva 3, Ljubljana

### Povzetek

V večini evropskih držav se presejanje za raka materničnega vratu (RMV) prične med 25. in 30. letom starosti žensk. V Sloveniji pa se presejanje RMV v Državnem programu ZORA prične že pri 20. letu starosti žensk. V starosti 20–25 let je v Sloveniji s človeškimi papilomavirusi (HPV) v vsakem trenutku okuženih okoli 25 % vseh deklet, nato se s starostjo prevalenca okužb manjša. Cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN) so spremembe na materničnem vratu, ki nastanejo kot posledica okužbe s HPV. Te spremembe so najpogostejše pri ženskah v rodnem obdobju in v nekaterih primerih vodijo v razvoj invazivnega raka materničnega vratu. Zaradi organiziranega presejanja se večja delež porodnic, ki imajo v anamnezi posege na materničnem vratu. Potrebno je redno spremljanje in strokovni razmislek o prednostih in slabostih, ki jih zgodnje zdravljenje CIN prinaša v populacijo slovenskih žensk v rodni dobi.

**Ključne besede:** mlade ženske, predrakave spremembe materničnega vratu, prekomerno zdravljenje

### Uvod

V Sloveniji imamo organizirani populacijski presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu (DP ZORA) že od leta 2003 (1–3). Po priporočilu Sveta Evropske zveze naj se presejanje z brisom materničnega vratu (BMV) ne bi začelo pred 20. letom starosti ženske in ne kasneje kot po 30. letu (4), ponavljajo pa naj ga na 3 do 5 let do 60. ali 65. leta starosti (5). V večini evropskih držav se presejanje prične med 25. in 30. letom starosti žensk (4,5). V Sloveniji pa se presejanje za raka materničnega vratu (RMV) prične že pri 20 let starih ženskah (6). Pri sumu na bolezenske spremembe materničnega vratu odvezamo BMV ali opravimo druge diagnostične postopke ne glede na starost ženske. Tudi mladostnice, ki ne potrebujejo BMV, morajo biti deležne kakovostne preventivne oskrbe, tako glede ugotavljanja nevarnostnih dejavnikov za RMV, kot tudi glede kontracepcije in svetovanja o preprečevanju, odkrivanju in zdravljenju spolno prenosljivih okužb (6).

### Pregledanost ciljne populacije po starostih v DP ZORA

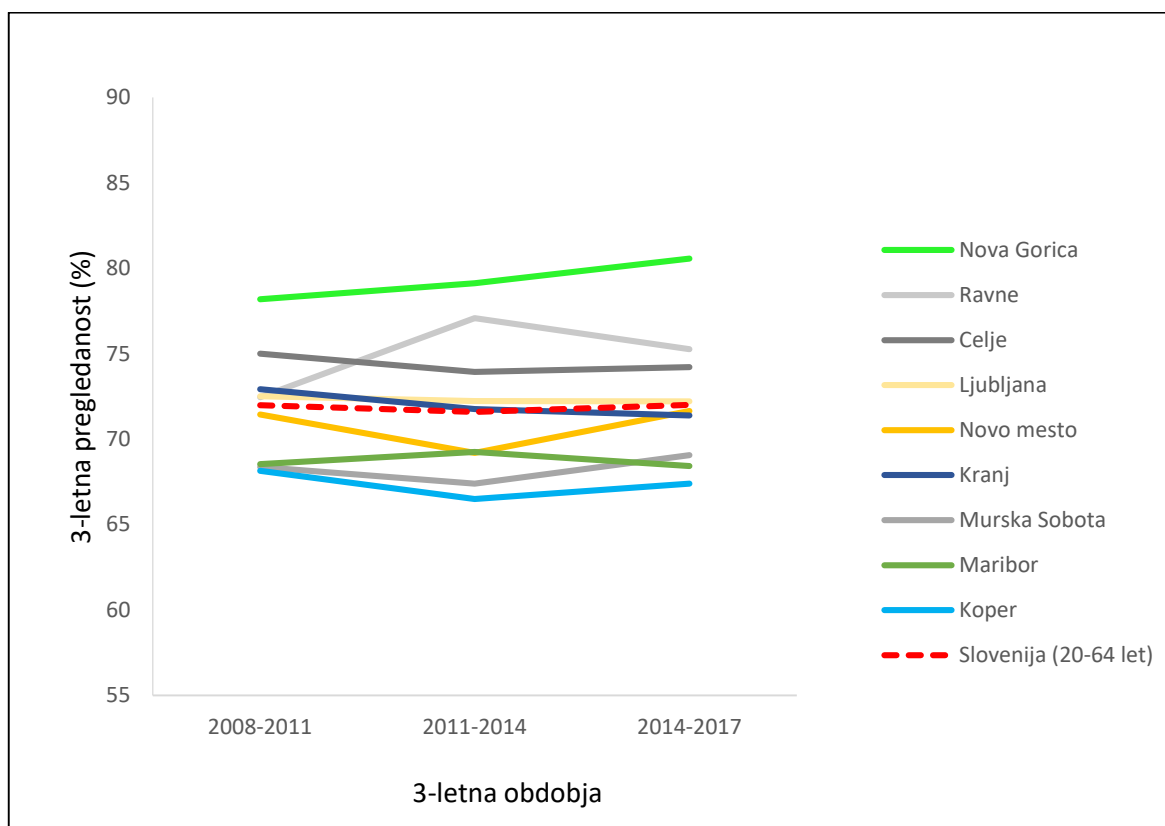
Slovenske ženske so program ZORA dobro sprejele

in več kot 70 % se jih redno udeležuje presejalnih pregledov. Po vzpostavitvi DP ZORA se je incidenca RMV skoraj prepolovila – to je tudi v evropskem merilu odličen uspeh (1–3). Za učinkovito odkrivanje predrakavih sprememb in RMV je nujno, da se ženske redno udeležujejo presejalnih pregledov. V zadnjih petih letih je bilo v Sloveniji v okviru DP ZORA pregledanih nekaj čez 80 % vseh žensk v ciljni skupini, kar nas glede pregledanosti uvršča v sam evropski vrh (1,7).

Pregledanost presega ciljne vrednosti v starostni skupini žensk od 20 do 30 let, ne dosega pa ciljne vrednosti v starostni skupini žensk od 50 do 64 let. Razveseljivo pa je, da se v tej starostni skupini pregledanost počasi povečuje (Slika 1) (7).

### Okužba s človeškimi papilomavirusi v različnih starostnih skupinah žensk

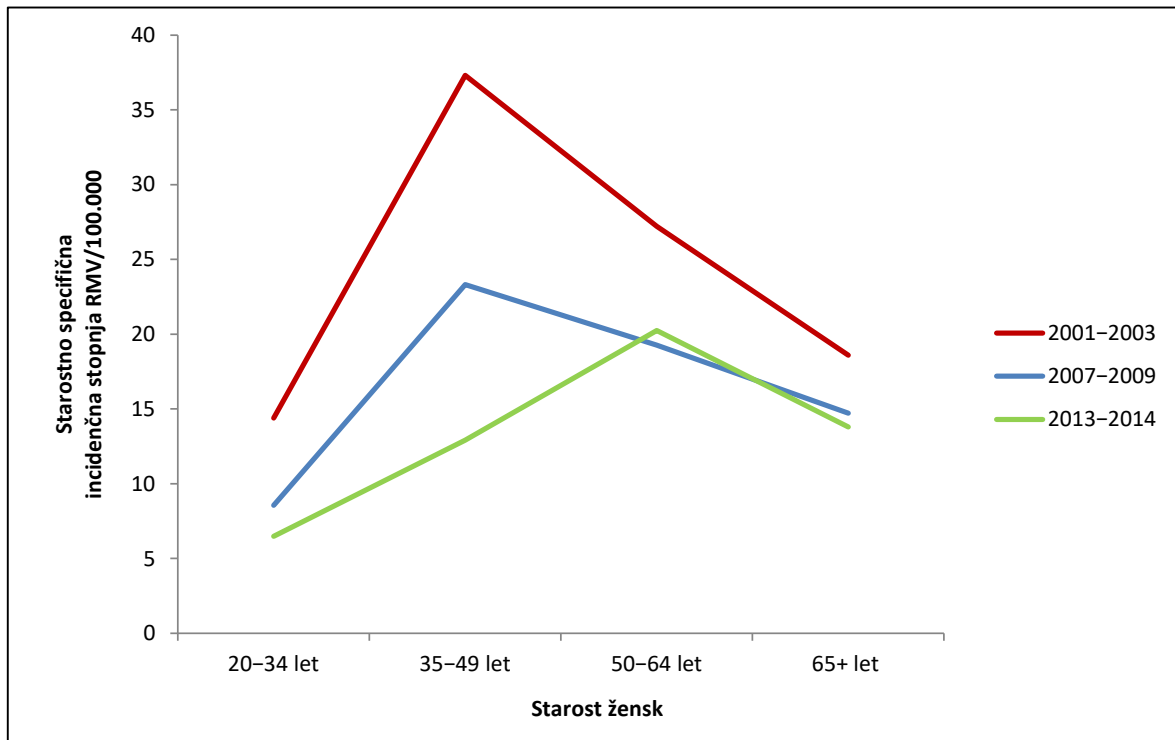
Znano je, da je za nastanek predrakavih sprememb materničnega vratu in RMV potrebna dolgotrajna okužba z visokotveganimi genotipi človeških papilomavirusov (HPV). Okužba s HPV je v populaciji zelo pogosta. Vsaj enkrat v življenju se z visokotveganimi HPV okuži večina spolno aktivnih moških in žensk, večina se okuži v enem do dveh letih po začetku



**Slika 1.** Triletna pregledanost ciljne populacije (%) po starosti v treh triletnih obdobjih (1. julij 2008-30. junij 2011, 1. julij 2011-30. junij 2014, 1. julij 2014-30. junij 2017) (7).

spolnih odnosov (8, 9). V starosti 20–25 let je v Sloveniji v vsakem trenutku okuženih okoli 25 % vseh deklet, nato se s starostjo prevalenca okužb s HPV

manjša, večja pa se incidenca predrakavih sprememb in RMV (Slika 2) (7–9).



**Slika 2.** Starostno specifična incidenčna stopnja raka materničnega vratu (RMV) na 100.000 prebivalk Slovenije za tri obdobja glede na datum diagnoze (2001–2003, 2007–2009 in 2014–2014) (7).

Večina okužb pri ženskah izzveni v enem do dveh letih (več kot 90 %), le redke okužbe vztrajajo in sčasoma postanejo nevarne za razvoj predrakavih sprememb in kasneje RMV. Od okužbe s HPV do razvoja RMV mine v povprečju 10–15 let (8, 9). Postopen in počasen nastanek RMV nam omogoča različne načine preprečevanja RMV: zdrav življenjski slog, vključno z zdravo in varno spolnostjo, cepljenje proti okužbi s HPV in zgodnje odkrivanje in zdravljenje predrakavih sprememb in RMV v okviru organiziranih populacijskih presejalnih programov (Slika 3) (7). Cepljenje je zelo učinkovito in varno, prepreči lahko kar 70–90 % vseh RMV ter predrakavih sprememb materničnega vratu visoke stopnje. Ker pa tudi cepljene ženske lahko zbolijo zaradi okužbe z genotipi HPV, ki jih cepivo ne pokriva, se morajo presejalnih pregledov udeleževati tudi cepljene ženske (2, 3, 7).

### **Predrakave spremembe materničnega vratu pri mladih ženskah in njihova obravnava**

Cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN) so spremembe na materničnem vratu, ki nastanejo kot posledica okužbe s HPV (8, 9). Te spremembe se najpogosteje pojavijo pri ženskah v rodnem obdobju

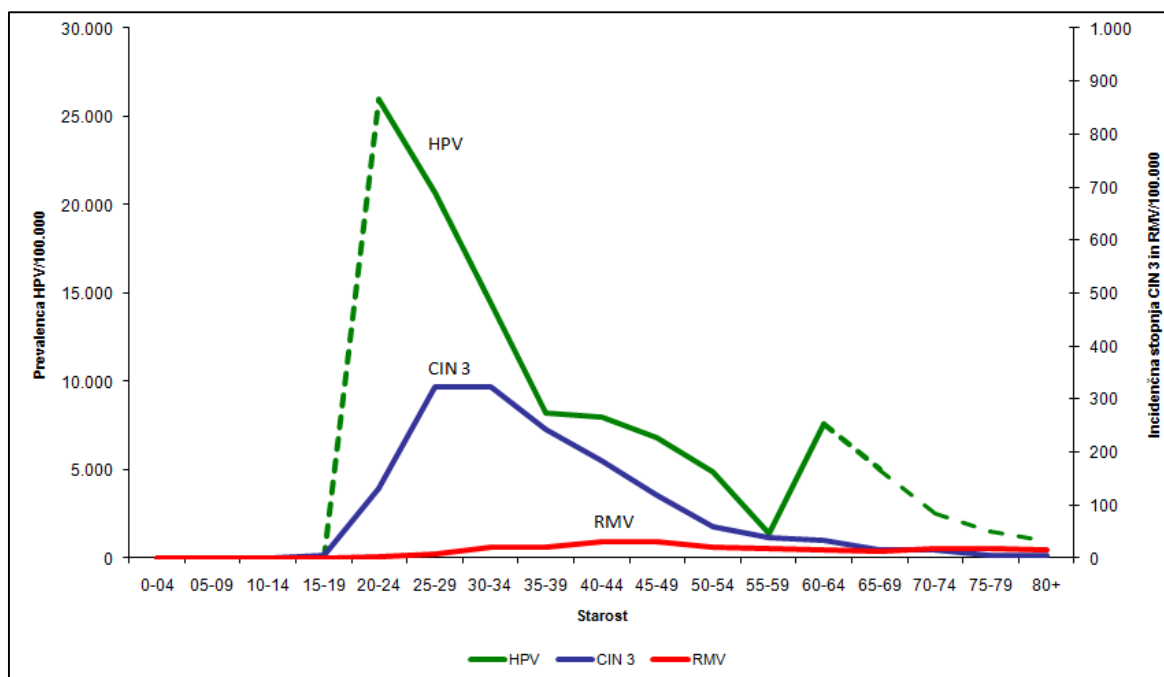
in v nekaterih primerih vodijo v RMV. Letno po podatkih Registra raka RS odkrijemo v Sloveniji okoli 1.000 primerov CIN3 (1092 primerov leta 2016) (1).

Poznamo več stopenj predrakavih sprememb:

- CIN1/PIL nizke stopnje (PIL-NS) – spremembe celic so blage;
- CIN2/PIL visoke stopnje (PIL-VS) – spremembe celic so zmerne;
- CIN3/PIL visoke stopnje (PIL-VS) – spremembe celic so hude;
- AIS – spremembe celic so hude, spremenjene so žlezne celice (8,9).

Obravnava žensk s predrakavimi spremembami je različna glede na stopnjo sprememb:

- Predrakave spremembe nizke stopnje PIL-NS (CIN1) v večini primerov spontano izzvenijo brez zdravljenja v enem do dveh letih, zato se teh sprememb praviloma ne zdravi. Priporočen je kontrolni pregled s triažnim testom HPV. Zdravljenje je priporočeno le, če spremembe PIL-NS vztrajajo ali napredujejo v PIL-VS.



**Slika 3.** Prevalenca okužbe z vsaj enim od visokotveganih HPV in incidenca CIN3 in RMV v Sloveniji, po starostnih skupinah žensk (7).

- Predrakave spremembe visoke stopnje PIL-VS (CIN2 in CIN3) ter AIS se praviloma zdravi. Pri veliki večini teh sprememb je z enostavnim operativnim postopkom možno spremenjeno tkivo v celoti odstraniti, pri čemer se kakovost življenja ženske in pričakovano trajanje življenja ne spremenita, po zdravljenju ženska lahko zanosi, vendar skrajšani maternični vrat lahko poveča tveganje prezgodnjega poroda. Zgodnja diagnoza predrakavih sprememb, dokler so omejene na epitel, omogoča zgodnje zdravljenje ter popolno ozdravitev (10–13).

Po navodilih Smernic za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu, ženske s ploščatoceličnimi ali skvamoznimi intraepitelijskimi lezijami visoke stopnje (PIL-VS; CIN2. in 3. stopnje) običajno zdravimo z ekscizijskimi metodami, najpogosteje z ekscizijo transformacijske cone z diatermijsko zanko (angl. large loop excision of transformation zone, LLETZ) in klasično konizacijo, redkeje pa z lasersko konizacijo (5, 6, 18).

#### Pojavljanje RMV v različnih starostnih skupinah žensk

V zadnjih letih v Sloveniji za RMV zbolijo okoli 120 žensk (7). Za rakom materničnega vratu zbolijo v Sloveniji pomembno manj žensk kot ob uvedbi presejalnega programa leta 2003, v zadnjih letih zboleva-

jo predvsem starejše ženske. Vrh pojavljanja tega raka se je premaknil v starostno skupino žensk starih 50 let in več, to je v obdobje, ko je pregledanost žensk v programu ZORA premajhna (Slika 2) (7).

#### Možne posledice posegov na materničnem vratu pri mladih ženskah

Posegi na materničnem vratu imajo lahko posledice za potek nosečnosti, kar je še posebej pomembno pri ženskah, ki pred posegom še niso rodile. Možni zapleti so spontani splav, prezgodnji porod in nizka porodna teža (6, 11, 18, 19).

V tuji in domači literaturi je že bilo objavljeno, da je po ekscizijskih posegih na materničnem vratu tveganje za prezgodnji porod večje (10-13,18). V Sloveniji je okoli 6 % prezgodnjih porodov. Ti so najpomembnejši dejavnik neonatalne zbolelosti in umrljivosti. Prezgodaj rojeni otroci imajo lahko trajne posledice, še zlasti na centralnem živčnem sistemu in dihalih (19). Nižja kot je gestacijska starost novorojenčka, večje je tveganje perinatalne zbolelosti in umrljivosti (19). Specializirane neonatalne enote so pripomogle k večjemu preživetju novorojenčkov z zelo nizko porodno težo. Skrb za take nedonošenčke predstavlja veliko obremenitev za zdravstveno blagajno, hkrati pa preživi tudi več otrok s hudimi posledicami, kar njihovo zdravljenje še podraži.

Z namenom ugotoviti, kakšno je tveganje za prezgodnji porod po konizaciji v Sloveniji, je bila v letu

2015 narejena analiza vseh porodov enojčkov v obdobju 2003–2012. Iz analize so bili izključeni vsi iatrogeno povzročeni prezgodnji porodi in carski rezi. Od 192.730 porodov, jih je bilo blago prezgodnjih 8.420 (4,4 %), zmerno prezgodnjih 2.250 (1,2 %), zelo prezgodnjih 1.333 (0,7 %) in ekstremno prezgodnjih 603 porodov (0,3 %). Skupno je imelo 4.580 (2,4 %) porodnic v anamnezi konizacijo. V analiziranem obdobju se je spreminjal način konizacije, zato so imele porodnice, ki so rodile v drugi polovici tega obdobja, pogosteje opravljene manj invazivne posege (npr. LLETZ ali lasersko konizacijo). Izsledki te raziskave potrjujejo, da je po konizaciji večje tveganje prezgodnjih porodov (OR od 2,6 do 4,8). Tveganje je povečano za vse prezgodnje porode in vse oblike konizacije. Povečano tveganje prezgodnjih porodov ostaja tudi po novih, manj invazivnih načinih konizacije, vendar je za polovico manjše, kot po klasični konizaciji (18).

### **Problem prekomernega zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu v Sloveniji**

V Sloveniji po priporočilih DP ZORA povabimo ženske na prvi odvzem BMV, ko te dopolnijo dvajset let (2). V ginekoloških ambulantah pa pogosto obravnavamo mladostnice, ki še niso dopolnile dvajset let, imajo pa že redne spolne odnose ter jim ginekologi odvzamejo prvi BMV že pred priporočeno starostjo 20 let. Ker je okužba s HPV v tej starostni dobi žensk pogosta, jih zaradi ponavljajočih patoloških sprememb materničnega vratu začnemo (pre)zgodaj zdraviti (18, 20, 21). Zdravljenje se izkaže pogosto za prekomerno, indikacija za operativni poseg na materničnem vratu se mnogokrat ne ujema s končno histološko diagnozo izrezanega tkiva materničnega vratu. Zato smo leta 2018 na Ginekološki kliniki opravili raziskavo, s katero smo želeli ugotoviti, ali se indikacija za operativni poseg na materničnem vratu ujema s končno histološko diagnozo izrezanega tkiva, in ali je bila metoda zdravljenja ustrezna.

Iz računalniške baze podatkov patohistološkega laboratorija Ginekološke klinike UKC Ljubljana smo zbrali podatke o ekscizijskih posegih na materničnem vratu, ki so bili v tem laboratoriju pregledani od 1. januarja 2014 do 31. decembra 2015. S pomočjo bolnišničnega informacijskega sistema Hipokrat smo nato poiskali podatke o starosti žensk, indikaciji za poseg, histološki diagnozi izrezanega tkiva in morebitne podatke o porodih in splavih žensk. V našo raziskavo je bilo vključenih 1.268 bolnic. V študijskem obdobju je bilo 10 % konizacij, ostali posegi so bili napotni z električno zanko (LLETZ). Pov-

prečna starost žensk, ki so bile vključene v našo raziskavo, je bila  $38,7 \pm 11,3$  let. Najmlajše bolnice so bile stare 20 let, najstarejša pa 77 let. Bolnice brez napotne histološke diagnoze so bile statistično značilno starejše od tistih z diagnozo CIN2 in CIN3. Bolnice z diagnozo RMV so bile tudi statistično značilno starejše od tistih s CIN2. Bolnice brez displazije v napotni diagnozi so bile statistično značilno starejše od tistih z diagnozo CIN2 in CIN3.

Pri 16,4 % bolnic brez histološke diagnoze pred posegom je so bile spremembe v izrezanem tkivu opredeljene kot CIN2 in pri 51,7 % CIN3, pri 2,5 % pa celo kot RMV. 30 % teh bolnic smo zdravili preveč agresivno, saj v končnem histološkem izvidu ni bilo displazije ali PIL-NS, CIN1.

Od žensk, ki so imele pred posegom histološko diagnozo CIN1, jih je bilo kar 66,7 % zdravljenih preveč agresivno. Pri napotni diagnozi CIN2 je bilo 30,5 % bolnic prekomerno zdravljenih. Pri napotni diagnozi CIN3 smo v končni diagnozi pri 4,2 % bolnicah ugotovili RMV, pri 12,2 % je bil konus brez displazije, pri 4 % je bila diagnoza CIN1. Pri 70,9 % žensk je bila končna diagnoza CIN3, skladno z napotno diagnozo. V Tabeli 1 je prikazano ujemanje histološke diagnoze pred posegom s končno diagnozo izrezanega tkiva ob posegu, v Tabeli 2 pa histološka diagnoza CIN2 ali več in manj kot CIN2 glede na rodnost vključenih žensk.

Z opisano raziskavo smo ugotovili, da se pri mladih ženskah za zdravljenje odločamo v večini primerov pravilno, na podlagi predhodne histološke diagnoze. Pri starejših ženskah, ki so že rodile, se občasno odločimo za način, ko v enem posegu postavimo diagnozo in hkrati pozdravimo bolezen. To je sprejemljivo, saj so v večini primerov že zaključile z rojevanjem. Pri napotni diagnozi PIL-NS ali CIN1 smo 66,7 % žensk zdravili preveč agresivno, saj v izrezanem tkivu ni bilo bolezenskih sprememb ali so bile le-te blage stopnje (PIL-NS, CIN1). Pri mladih ženskah moramo biti še posebej previdni, da se izognemo posledicam, ki jih lahko imajo ekscizijski posegi na MV za njihovo reproduktivno zdravje, ki se največkrat kažejo s prezgodnjim porodom. V kolikor je napotna diagnoza PIL-VS, CIN3, pa moramo opraviti ustrezno zdravljenje, saj smo z našo raziskavo ugotovili, da se napotna diagnoza pri 71 % sklada s končno diagnozo, pri 4 % pa pri napotni diagnozi CIN3 najdemo celo RMV. S pravilno izbiro ustreznega načina zdravljenja pri bolnicah s predrakavimi spremembami MV se lahko izognemo škodljivim

posledicam, hkrati pa uspešno preprečimo razvoj RMV.

**Tabela 1.** Ujemanje histološke diagnoze pred posegom s končno diagnozo izrezanega tkiva ob posegu v raziskavi na Ginekološki kliniki leta 2018 (22).

Napotna histološka diagnoza		Histološka diagnoza ob posegu					
		Brez displazije	CIN1	CIN2	CIN3	RMV	VSE
Brez histološke diagnoze	Število	109	35	80	253	12	489
	% na vrstico	22,3	7,2	16,4	51,7	2,5	100,0
RMV	Število	2	0	1	0	13	16
	% na vrstico	12,5	0,0	6,3	0,0	81,3	100,0
Drugo	Število	5	1	0	0	0	6
	% na vrstico	83,3	16,7	0,0	0,0	0,0	100,0
Brez displazije	Število	19	8	7	19	0	53
	% na vrstico	35,8	15,1	13,2	35,8	0,0	100,0
CIN1	Število	26	18	16	6	0	66
	% na vrstico	39,4	27,3	24,2	9,1	0,0	100,0
CIN2	Število	51	21	81	81	2	236
	% na vrstico	21,6	8,9	34,3	34,3	0,8	100,0
CIN3	Število	49	16	35	285	17	402
	% na vrstico	12,2	4,0	8,7	70,9	4,2	100,0
VSE	Število	261	99	220	644	44	1268
	% na vrstico	20,6	7,8	17,4	50,8	3,5	100,0

**Tabela 2.** Histološka diagnoza CIN2 ali več in manj kot CIN2 glede na rodnost vključenih žensk v raziskavi na Ginekološki kliniki leta 2018 (22).

			Ni podatka	Nulipara	Že rodila	VSE
Histološka diagnoza ob posegu	CIN2 ali več	Število	337	168	403	908
		% na stolpec	65,2	78,1	75,2	71,6
	Manj kot CIN2	Število	180	47	133	360
		% na stolpec	34,8	21,9	24,8	28,4
Vse diagnoze		Število	517	215	536	1268
		% na stolpec	100,0	100,0	100,0	100,0

## Zaključki

RMV je eden redkih rakov, ki ga znamo uspešno preprečevati z dvema izjemno učinkovitima javnozdravstvenima pristopoma: cepljenje proti povzročitelju (okužbi s HPV) in zgodnje odkrivanje in zdravljenje predrakavih sprememb MV v okviru državnega presejalnega programa ZORA. Zaradi organiziranega presejanja narašča delež porodnic, ki imajo v anamnezi posege na materničnem vratu.

Potrebno je redno spremljanje in strokovni razmislek o prednostih in slabostih, ki jih zgodnje zdravljenje prinaša v populacijo slovenskih žensk v rodni dobi. S pravilnim ukrepanjem preprečimo razvoj invazivnega RMV in se hkrati izognemo nepotrebni in prekomernemu zdravljenju mladih bolnic ter posledicam za njihovo reproduktivno zdravje.

## Literatura

1. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. [cited 2018 May 3]. Available from: [www.slora..](http://www.slora..)
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. Primic Žakelj M, Uršič Vrščaj M, Pogačnik A, Ivanuš U, editors. Navodila ginekologom za delo v programu ZORA. Posodobitev 2011: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
4. Priporočila Sveta z dne 2. Decembra 2003 o presejalnih pregledih za odkrivanje raka (2003/878/EC), 327 (2003).
5. 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.
6. 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.
7. DP ZORA v slikah 2018. [cited 2018 Nov 10]. Available from: [https://zora.onko-i.si/fileadmin/user\\_upload/dokumenti/lzjava\\_za\\_javnost/2018\\_DP\\_ZORA\\_v\\_slikah.pdf](https://zora.onko-i.si/fileadmin/user_upload/dokumenti/lzjava_za_javnost/2018_DP_ZORA_v_slikah.pdf)
8. Grizzle WE, Srivastava S, Manne U. The biology of incipient, pre-invasive or intraepithelial neoplasia. *Cancer Biomark* 2011;9:21–39.
9. Jančar N, Vrtačnik Bokal E. Predrakave spremembe materničnega vratu. *Med Razgl* 2010;49: 275–284.
10. 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.
11. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1284.
12. Kirn V, Geiger P, Riedel C, Bergauer F, Friese K, Kainer F, et al. Cervical conisation and the risk of preterm delivery: a retrospective matched pair analysis of a German cohort. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291:599–603.
13. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Stasinou SM, Martin-Hirsch P, Bennett P, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;349:g6192.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Takač I, Arko D, Gorišek B, Kodrič T. Loop diathermy conization of the uterine cervix. *Gynaecol Perinatol* 1996;5:133–6.
18. Jančar N, Mihevc Ponikvar N, Tomšič S. Tveganje prezgodnjega poroda po konizaciji: pregled literature in slovenski rezultati. V: Zbornik predavanj, 6. izobraževalni dan programa ZORA. Brdo pri Kranju, 6. november 2015. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2015.
19. Platt MJ. Outcomes in preterm infants. *Public Health* 2014;128:399–403.
20. Kuroki LM, Bergeron LM, Gao F, Thaker PH, Massad LS. See-and-Treat Loop Electrosurgical Excision Procedure for High-Grade Cervical Cytology: Are We Overtreating? *J Low Genit Tract Dis* 2016 Jul;20(3):247–51.
21. Al-Kalbani M, Price J, Thompson G, Ahmad S, Nagar H. Does Cervical Screening in Young Women Aged 20-25 Years Lead to Unnecessary and Harmful Interventions? *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(15):6557–9.
22. Pechkova B. Operativni posegi zaradi predrakavih sprememb materničnega vratu - ujevanje indikacije za poseg s histološkim izvidom izrezanega tkiva. Specialistična naloga. Ljubljana: 2018.