

ZDRUŽENJE ZA  
GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO  
KOLPOSKOPIJO IN CERVICALNO PATOLOGIJO



Smernice za celostno obravnavo žensk s  
predrakavimi spremembami materničnega vratu



# SMERNICE

## ZA CELOSTNO OBRAVNAVO ŽENSK S PREDRAKAVIMI SPREMEMBAMI MATERNIČNEGA VRATU

Januar 2006



## SMERNICE

### ZA CELOSTNO OBRAVNAVO ŽENSK S PREDRAKAVIMI SPREMEBAMI MATERNIČNEGA VRATU

Urednica: Marjetka Uršič Vrščaj

Oblikovanje naslovnice: Saša Vrščaj – gCreators ([www.gCreators.org](http://www.gCreators.org))

Založnik: Združenje za ginekološko onkologijo  
kolposkopijo in cervikalno patologijo  
SPS Ginekološka klinika, Ljubljana, Klinični center

Naklada: 150 izvodov

CIP – Kataložni zapis o publikaciji  
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

618.146-006

SMERNICE za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami

materničnega vratu / (strokovna skupina za pripravo smernic

Marjetka Uršič Vrščaj ... et al.]. – Ljubljana : Združenje za

ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo, 2007

ISBN 978- 961-91679-3-9

1. Uršič-Vrščaj, Marjetka

232187136



Strokovna skupina za pripravo smernic:

**Prof. dr. Marjetka Uršič Vrščaj, dr. med.**

Onkološki inštitut Ljubljana

**Prof. dr. Stelio Rakar, dr. med.**

Klinični center, SPS Ginekološka klinika

**Prim. Andrej Možina, dr. med.**

Klinični center, SPS Ginekološka klinika

**Doc. dr. Borut Kobal, dr. med.**

Klinični center, SPS Ginekološka klinika

**Prof. dr. Iztok Takač, dr. med.**

SB Maribor, Klinični oddelek za ginekologijo in perinatologijo

**Dušan Deisinger, dr. med.**

SB Izola, Oddelek za ginekologijo in porodništvo

Recenzija:

**Doc. dr. Eda Bokal Vrtačnik, dr. med.**

Klinični center, SPS Ginekološka klinika

**Tatjana Kodrič, dr. med.**

Zdravstveni dom Lenart

Pojasnilo:

Vsa priporočila so stopnje soglasja 1 ali 2A, v nasprotnem primeru je to posebej pribeleženo (legenda, str. 16).

Ukrepi v smernicah (algoritmi), ki temeljijo na izvidu "negativen" bris materničnega vratu (BMV) pomenijo uporaben, normalen BMV, v nasprotnem primeru je to posebej pribeleženo.

Smernice so bile sprejete na 6. sestanku Razširjenega strokovnega kolegija za onkologijo, 17. 11. 2006.

Vsebina:	Stran:
Člani strokovne skupine in recenzenti	4
Presejanje za raka materničnega vratu	6
Začetni izvid presejalnega pregleda in osnovne smernice za ukrepanje	8
Algoritem postopkov pri manj uporabnih ali neuporabnih BMV in brisih, spremenjenih zaradi reaktivnih sprememb	9
Algoritem postopkov pri atipičnih ploščatih celicah ali atipični ploščati metaplaziji	10
Algoritem postopkov pri PIL nizke stopnje	11
Algoritem postopkov pri PIL visoke stopnje	12
Algoritem postopkov pri spremembah žlezni celic.	13
Algoritem postopkov pri CIN 1 - nizkorizične displazije	14
Algoritem postopkov pri CIN 2, 3 - visokorizične displazije	15
Algoritmi postopkov sledenja po konizaciji, LLETZ-u, krioterapiji ali laserski ablaciji zaradi CIN	16
Kolposkopija v nosečnosti	17
Pojasnilo k smernicam	18
Literatura	29
Slovar okrajšav	33

Pričujoče smernice vsebujejo priporočila, ki temeljijo na soglasju avtorjev o najsodobnejših ukrepih odkrivanja, zdravljenja in sledenja žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Tokratna priporočila so prenovljena in posodobljena priporočila, ki smo jih z naslovom Priporočila za odkrivanje, zdravljenje in nadzor bolnic s predrakavimi spremembami materničnega vratu objavili leta 2000. Zapisane smernice so priporočila, o nadaljnjih ukrepih odloča ginekolog-inja, ki zdravi bolnico, v skladu s klinično anamnestičnimi podatki in v soglasju z bolnico ter v skladu s sodobnim poznavanjem problema. Končna odločitev je pravica in odgovornost ginekologa-inje, ki bolnico kontrolira in/ali zdravi.



## PRESEJANJE ZA RAKA MATERNIČNEGA VRATU

### Kdaj pričnemo s presejanjem?

- Presejanje za raka materničnega vratu naj se prične, pri spolno aktivnih ženskah, približno tri leta po pričetku vaginalnih spolnih odnosov in ne kasneje kot pri 20. letih.
- Mladostnice morajo biti deležne kakovostne preventivne oskrbe, čeprav ne potrebujejo odvzema BMV, tako glede ugotavljanja nevarnostnih dejavnikov za raka materničnega vratu, kot tudi glede kontracepcije in svetovanja o preprečevanju, odkrivanju in zdravljenju spolno prenosljivih okužb
- Presejanje za raka materničnega vratu naj ne bo edini razlog za pričetek preventivne ginekološke oskrbe žensk.

### Kdaj presejanja ne izvajamo?

- Presejanja ne izvajamo pri ženskah starih več kot 74 let (zgornja starostna meja pasivnega presejanja v DP ZORA), pri katerih ni bila narejena histerektomija in, pri katerih so bili zadnji trije zaporedni BMV negativni (uporabni, normalni) in, pri katerih v zadnjih 10. letih ni bil ugotovljen patološki BMV.

- Pri ženskah, pri katerih presejanje ni potekalo ali je to malo verjetno ali podatki niso dostopni, s presejanjem nadaljujemo.
- Pri ženskah, ki so bile zdravljene zaradi raka materničnega vratu ali imajo suprimiran imunski sistem (HIV+, po transplantaciji organov), s kontrolnimi odvzemi BMV nadaljujemo, dokler to dopušča njihovo splošno zdravstveno stanje in niso prisotna druga življenjsko ogrožajoča stanja.
- Utemeljitev opustitve presejanja, pri ženskah starih več kot 74 let ali zaradi drugih stanj, mora temeljiti na izčrpnem pogovoru in dogovoru z žensko.
- Pri ženskah z življenjsko ogrožajočimi boleznimi, presejanje lahko opustimo.

Test HPV DNA – vključuje določanje visokorizičnih humanih virusov papiloma (HPV), po metodi in kriterijih, kot jih določajo standardi kakovosti na tem področju.

Pojasnilo: vsa priporočila so stopnje soglasja 1 ali 2A, v nasprotnem primeru je to posebej prileženo (legenda, str. 16).



### Histerektomija

- Presejanje po histerektomiji je odvisno od razloga za histerektomijo in od dostopnih podatkov glede predhodnih BMV oz. nevarnostnih dejavnikov (ev. operativni posegi zaradi predrakavih sprememb v preteklosti). Operativno odstranitev celotne maternice, vključno z endocervikalnim delom, je potrebno potrditi iz operativnega zapisa ali z natančnim ginekološkim pregledom.
- Presejanje z vaginalnim citološkim brisom, po popolni odstranitvi maternice (odstranjen tudi endocervikalni del maternice) zaradi benignih bolezni (brez CIN v patohistološkem preparatu) in zadnjih 10 let pred histerektomijo v rednim triletnem programu presejanja, ni potrebno. Pri ženskah, ki so bile v rednem triletnem programu presejanja manj kot 10 let, je 6 mesecev po histerektomiji potrebno odvzeti vaginalni citološki bris. V primeru negativnega citološkega izvida, z odvzemi vaginalnih citoloških brisov ne nadaljujemo.
- Presejanje pri ženskah po t.i. subtotalni histerektomiji (endocervikalni del maternice in situ, ni odstranjen) poteka po dogovorjenih priporočilih za odkrivanje raka materničnega vratu.
- Pri ženskah s CIN, pri katerih je bila s histerektomijo CIN sprememba v celoti odstranjena, odvezamo vaginalni citološki bris po 6. in 18 mesecih. V primeru obeh, zaporednih negativnih izvidih, sledenje bolnice z vaginalnimi citološkimi brisi ni potrebno.

- Pri ženskah s CIN, pri katerih CIN sprememba s histerektomijo ni bila v celoti odstranjena ali nimamo patohistološkega podatka, ukrepamo tako, kot, da cervikalni del maternice ne bi bil odstranjen, to je ponavljamo odvzeme citoloških brisov glede na priporočila za CIN 1 ali CIN 2, 3 (stran 14 - pozitivni kirurških robovi).
- Ženske po histerektomiji zaradi invazivnega raka materničnega vratu kontroliramo z vaginalnim citološkim brisom, glede na priporočila, dokler to dopušča njihovo splošno zdravstveno stanje in niso prisotna druga življenjsko ogrožajoča stanja.

### Interval presejanja

- Po dveh zaporednih letnih negativnih (uporabnih in normalnih) BMV nadaljujemo s presejanjem na tri leta, kot jih določajo priporočila DP ZORA.
- Test HPV DNA v Sloveniji še ni del presejalnega ginekološkega pregleda. Svetovanje in izobraževanje o HPV, glede pomena pri nastanku predrakavih sprememb in raka materničnega vratu, je zelo pomembno.

Pojasnilo: vsa priporočila so stopnje soglasja 1 ali 2A, v nasprotnem primeru je to posebej pribeleženo (legenda, str. 16)..



## ZAČETNI IZVID PREGLEDA ZARADI PRESEJANJA IN OSNOVNE SMERNICE ZA UKREPANJE

Makroskopsko očitna maligna lezija cerviksa \_\_\_\_\_ biopsija

Makroskopsko sumljiva maligna lezija cerviksa \_\_\_\_\_ Kolposkopija in ev. biopsija

BMV uporaben, normalen \_\_\_\_\_ priporočila o presejanju

BMV neuporaben, manj uporaben ali spremenjen zaradi reaktivnih sprememb \_\_\_\_\_ ponoviti BMV glede na priporočila

Atipične ploščate celice, metaplastične ploščate celice \_\_\_\_\_ ukrepati glede na priporočila

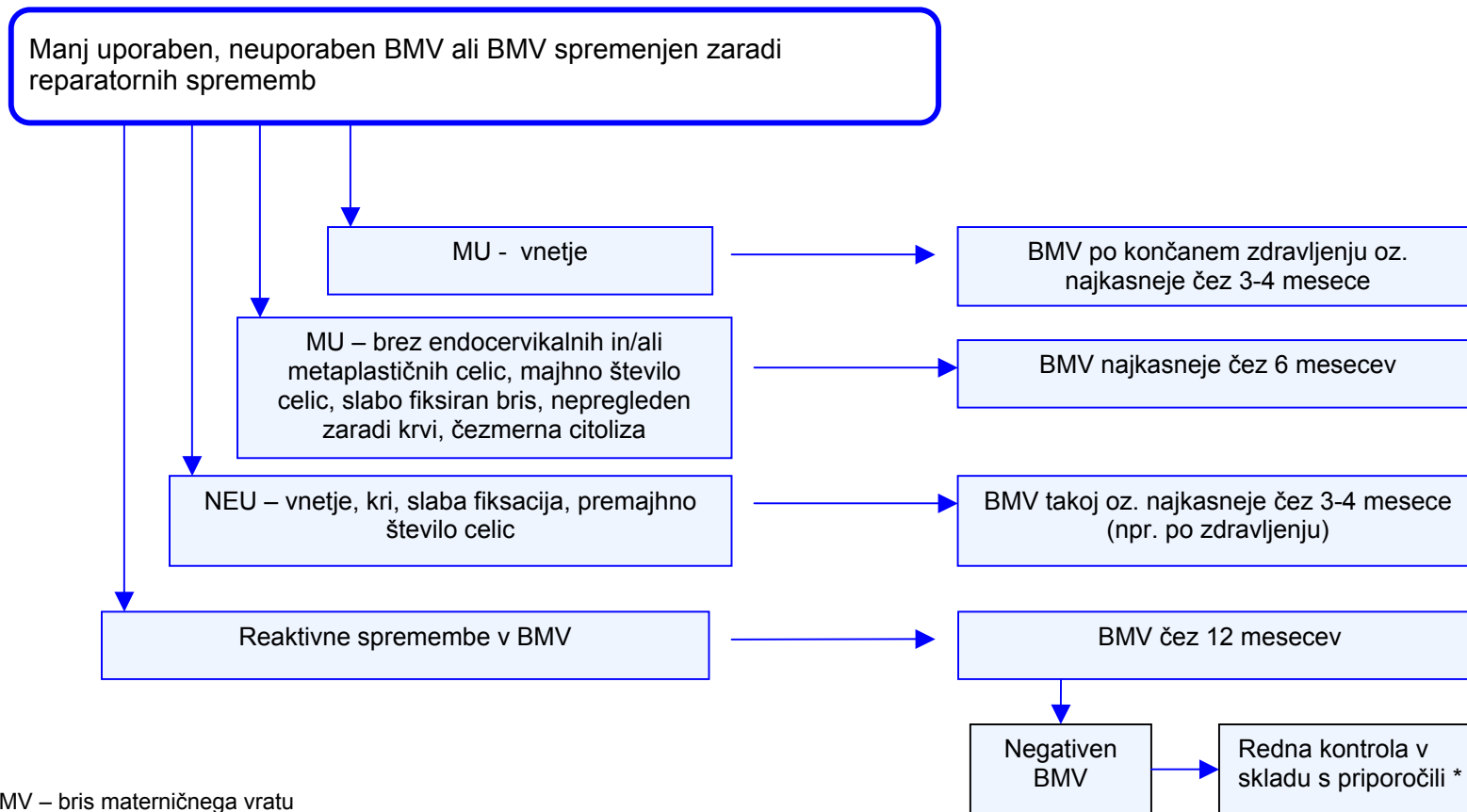
PIL nizke stopnje \_\_\_\_\_ ukrepati glede na priporočila

PIL visoke stopnje \_\_\_\_\_ ukrepati glede na priporočila

Atipične žlezne celice, in situ adenokarcinom \_\_\_\_\_ ukrepati glede na priporočila



## ALGORITEM POSTOPKOV PRI MANJ UPORABNIH ALI NEUPORABNIH BRISIH MATERNIČNEGA VRATU IN BRISIH SPREMENJENIH ZARADI REAKTIVNIH SPREMEMB



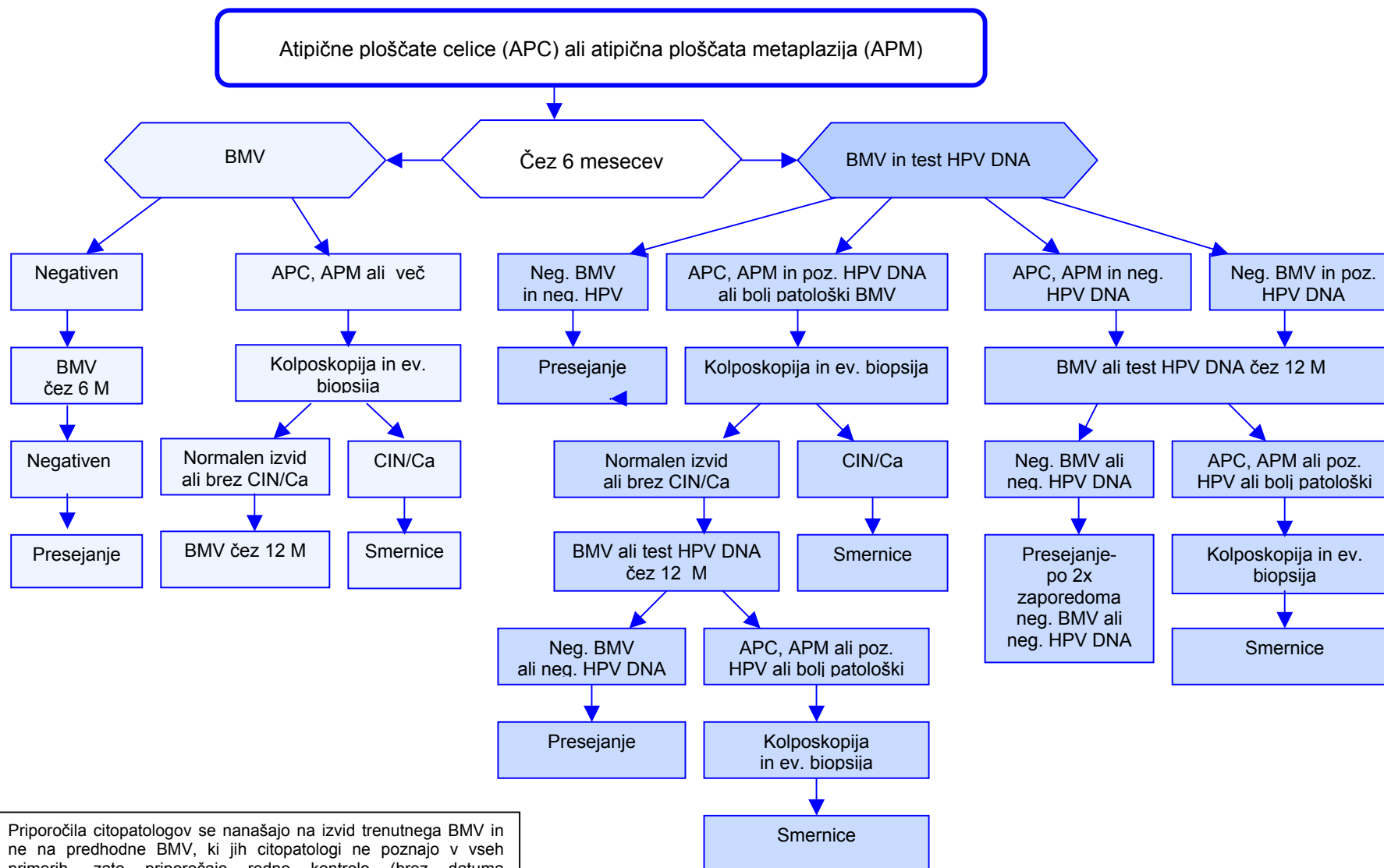
BMV – bris materničnega vratu  
MU – manj uporaben BMV  
NEU – neuporaben BMV

Dopolnilo: po treh zaporednih MU, NEU BMV ali reaktivnih spremembah v BMV je potrebna kolposkopija. Odvzem BMV na tri leta priporočamo po dveh, letnih, zaporednih negativnih BMV (uporaben in normalen BMV).

\* - Priporočila citopatologov se nanašajo na izvid trenutnega BMV in ne na predhodne BMV, ki jih citopatologi ne poznajo v vseh primerih, zato priporočajo redno kontrolo (brez datuma naslednjega BMV) v skladu s priporočili. Redni kontrolni BMV določi ginekolog, glede na predhodne BMV in v skladu s smernicami!



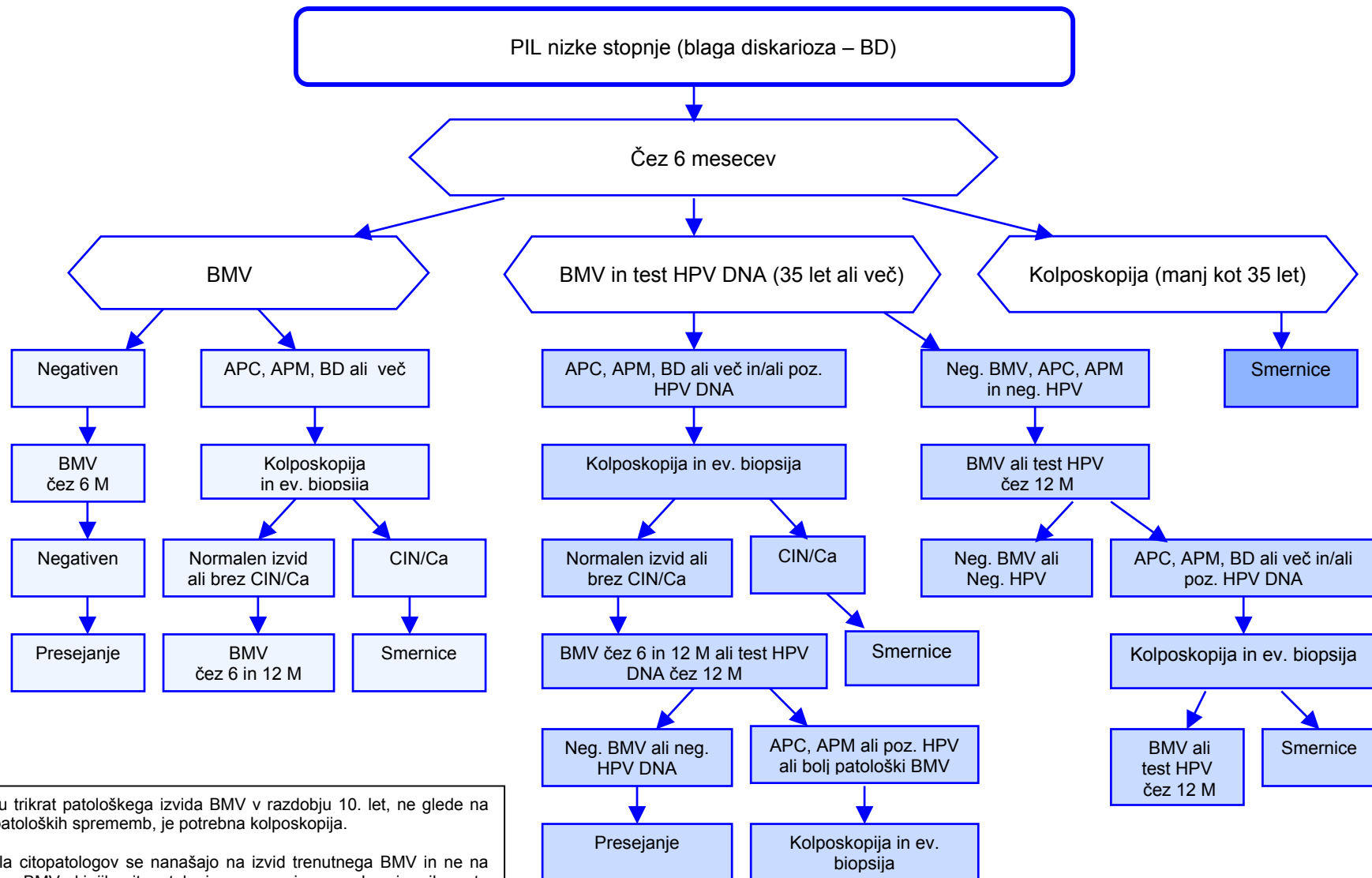
## ALGORITEM POSTOPKOV PRI ATIPIČNIH PLOŠČATIH CELICAH ALI ATIPIČNI PLOŠČATI METAPLAZIJ



Priporočila citopatologov se nanašajo na izvid trenutnega BMV in ne na predhodne BMV, ki jih citopatologi ne poznajo v vseh primerih, zato priporočajo redno kontrolo (brez datuma naslednjega BMV) v skladu s priporočili. Redni kontrolni BMV določi ginekolog, glede na predhodne BMV in v skladu s smernicami!

Pojasnilo: vsa priporočila so stopnje soglasja 1 ali 2A, v nasprotnem primeru je to posebej prabeleženo (legenda, str. 16).

## ALGORITEM POSTOPKOV PRI PIL NIZKE STOPNJE



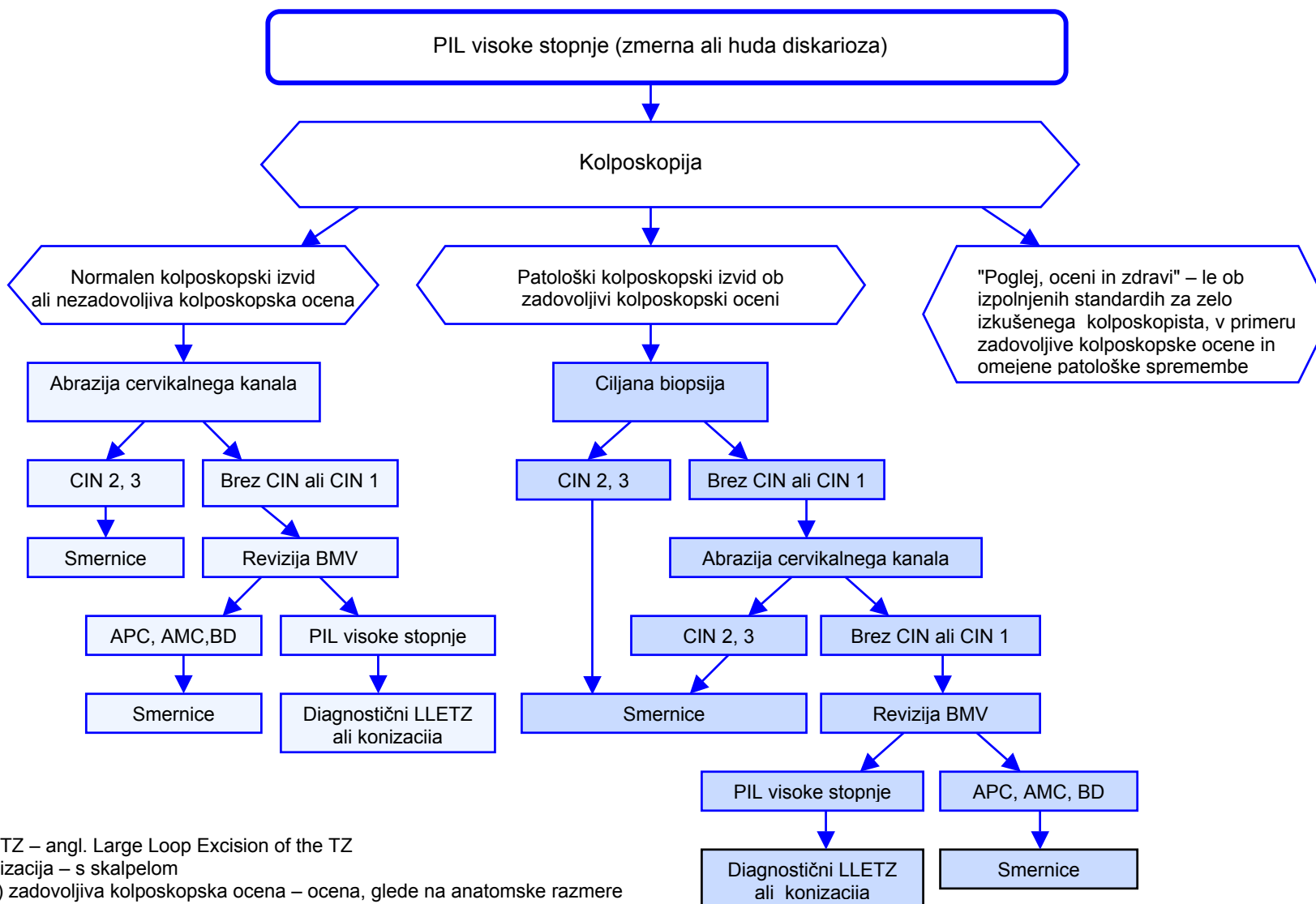
V primeru trikrat patološkega izvida BMV v razdobju 10. let, ne glede na stopnjo patoloških sprememb, je potrebna kolposkopija.

Priporočila citopatologov se nanašajo na izvid trenutnega BMV in ne na predhodne BMV, ki jih citopatologi ne poznajo v vseh primerih, zato priporočajo redno kontrolo (brez datuma naslednjega BMV) v skladu s priporočili. Redni kontrolni BMV določi ginekolog, glede na predhodne BMV in v skladu s smernicami!

Pojasnilo: vsa priporočila so stopnje soglasja 1 ali 2A, v nasprotnem primeru je to posebej pribeleženo (legenda, str. 16).



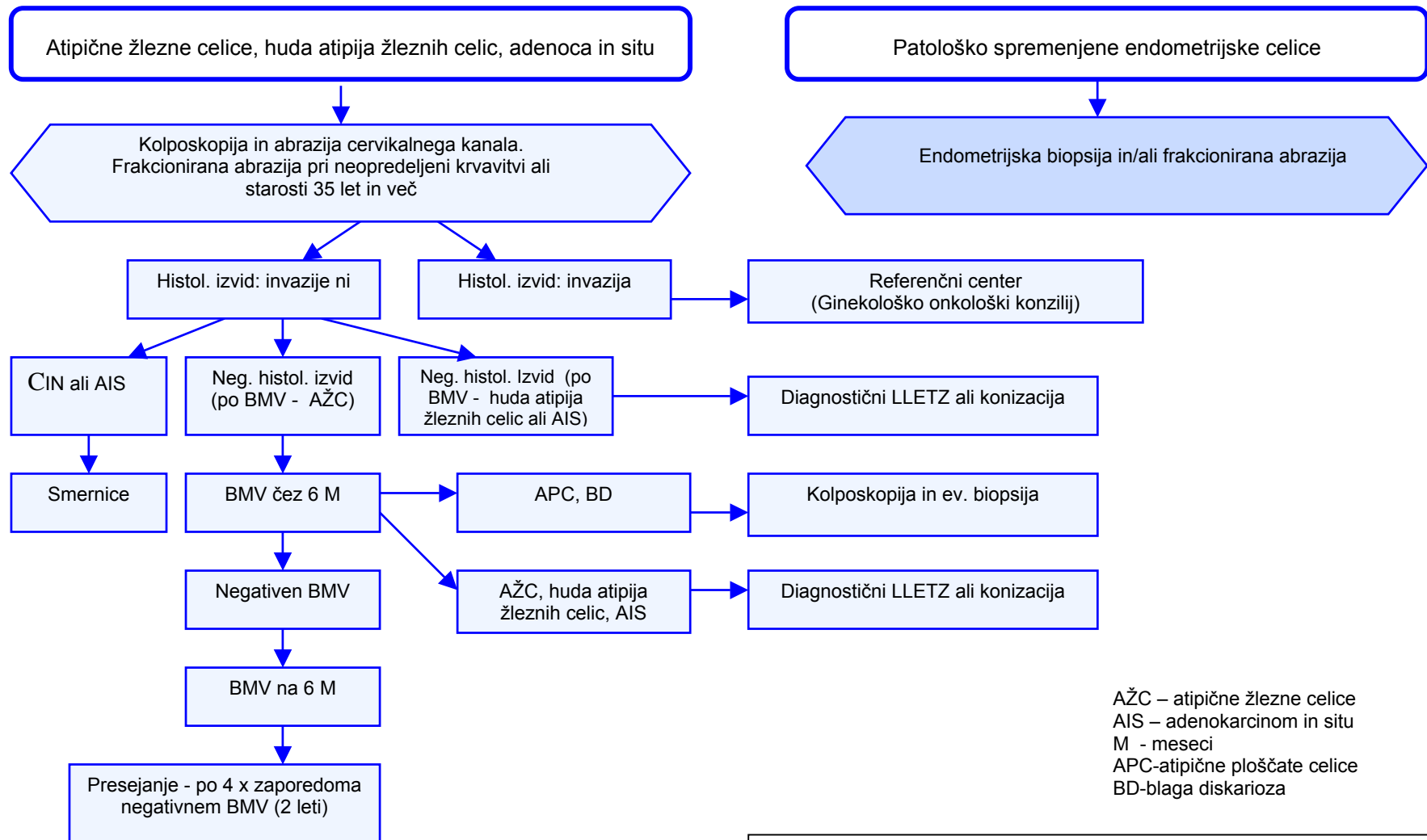
## ALGORITEM POSTOPKOV PRI PIL VISOKE STOPNJE



LLETZ – angl. Large Loop Excision of the TZ  
 Konizacija – s skalpelom  
 (Ne) zadovoljliva kolposkopska ocena – ocena, glede na anatomske razmere

Pojasnilo: vsa priporočila so stopnje soglasja 1 ali 2A, v nasprotnem primeru je to posebej pribeleženo, (legenda, str. 16).

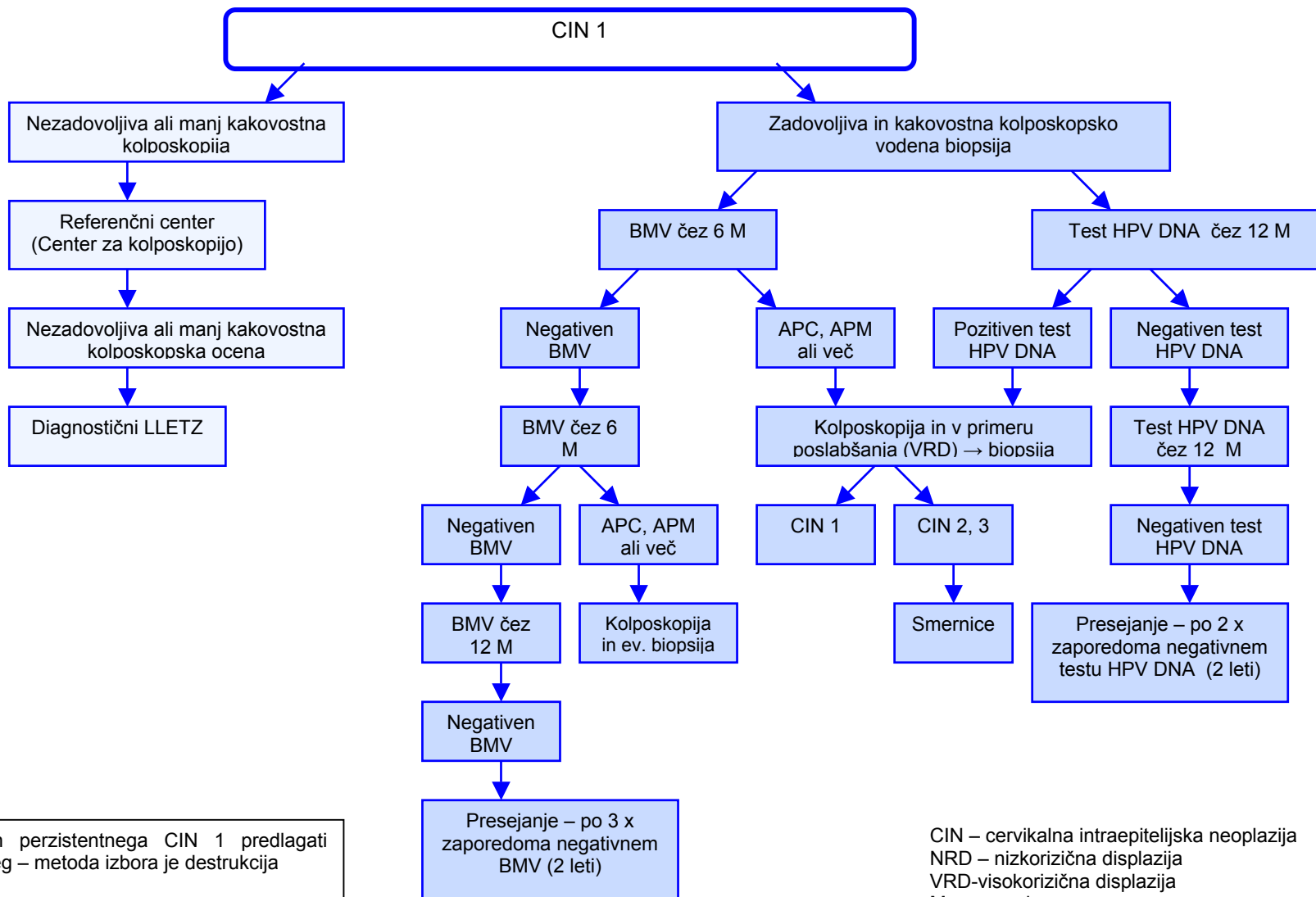
## ALGORITEM POSTOPKOV PRI SPREMEMBAH ŽLEZNIH CELIC



Pojasnilo: vsa priporočila so stopnje soglasja 1 ali 2A, v nasprotnem primeru je to posebej prabeleženo (legenda, str. 16).



## ALGORITEM POSTOPKOV PRI CIN 1 – NIZKORIZIČNA DISPLAZIJA



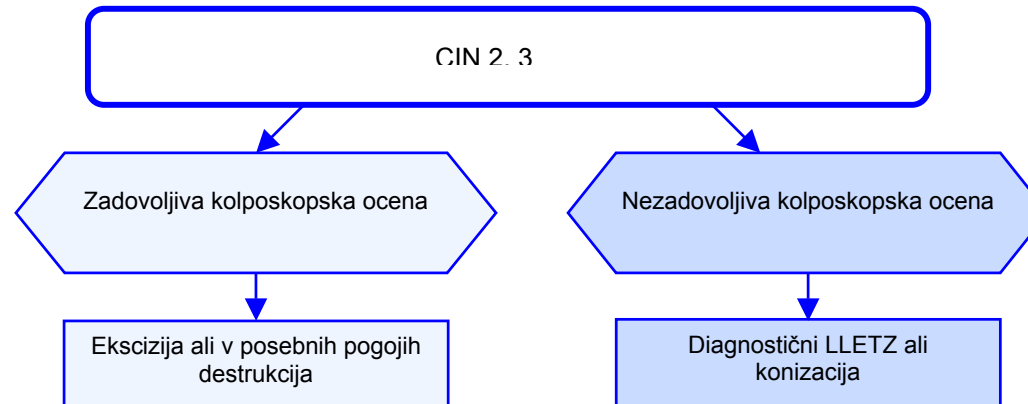
Po dveh letih perzistentnega CIN 1 predlagati operativni poseg – metoda izbora je destrukcija

Pojasnilo: vsa priporočila so stopnje soglasja 1 ali 2A, v nasprotnem primeru je to posebej pribeleženo, (legenda, str. 16).

CIN – cervikalna intraepitelijska neoplazija  
NRD – nizkorizična displazija  
VRD-visokorizična displazija  
M – meseci  
Ostale okrajšave v slovarju, str. 31



## ALGORITEM POSTOPKOV PRI CIN 2, 3 - VISOKORIZIČNA DISPLAZIJA

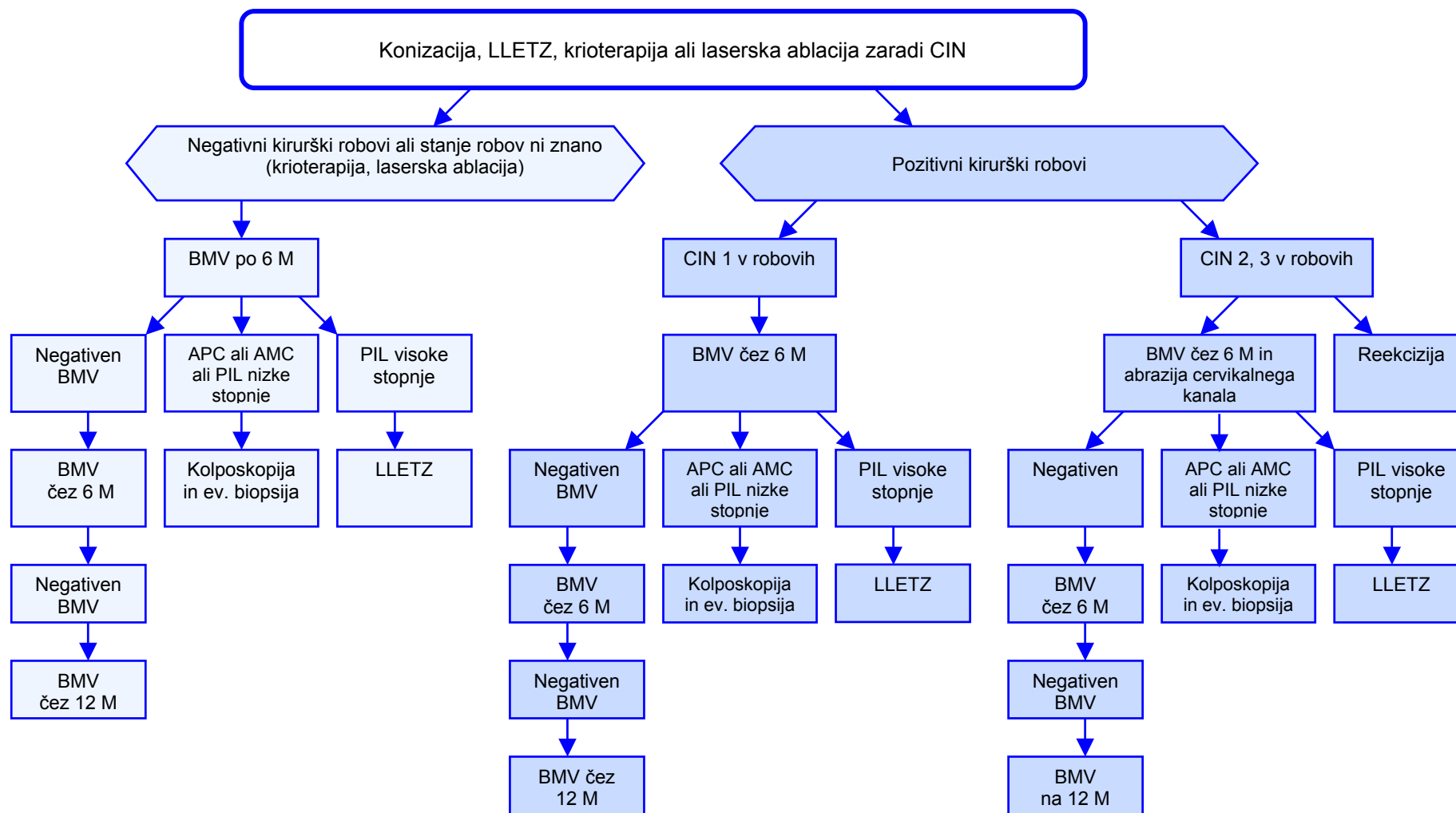


V primeru opravljenega LLETZ –a in slučajno odkritem AIS v patohistološkem preparatu (okultni AIS), ki je odstranjen v zdravem, dodatno kirurško zdravljenje ni potrebno.

Pojasnilo: vsa priporočila so stopnje soglasja 1 ali 2A. V nasprotnem primeru je to posebej pribeleženo (legenda, str. 16) .



## ALGORITMI POSTOPKOV SLEDENJA PO KONIZACIJI, LLETZ-u, KRIOTERAPIJI ALI LASERSKI ABLACIJI ZARADI CIN



Po zdravljenju CIN 1 in zaporednih, negativnih BMV, 2 leti, vrnitev v presejanje.  
 Po zdravljenju CIN 2, 3 in zaporednih, negativnih BMV, 10 let, vrnitev v presejanje.  
 Test HPV DNA, v kombinaciji z BMV, značilno izboljša odkrivanje rezidualnih/recidivnih CIN, zato ga priporočamo pri izbrano rizičnih bolnicah.  
 Pojasnilo: vsa priporočila so stopnje soglasja 1 ali 2A, v nasprotnem primeru je to posebej prabeleženo (legenda, str. 16)

CIN – cerviko-intraepitelna neoplazija  
 M - meseci





## KOLPOSKOPIJA V NOSEČNOSTI

Priporočila za kolposkopijo in sledenje po kolposkopiji so enaka splošnim, s poudarkom na:

- Abrazija cervikalnega kanala ni sprejemljiva metoda
- Biopsija cerviksa je primerna metoda
- Zdravljenje CIN lahko odložimo po porodu
- Pri ugotovljenem CIN 2, 3 na začetku nosečnosti, ponovimo kolposkopijo v 24. in 36. tednu nosečnosti, da izključimo progres oz. raka materničnega vratu
- Priporočljiv je posvet z izkušenim kolposkopistom
- Diagnostično omejena ekscizija je priporočljiva le pri sumu na invazijo
- Pojasnilna dolžnost in soglasje nosečnice sta pomemben del kolposkopije in celotne obravnave

Pojasnilo: vsa priporočila so stopnje soglasja 1 ali 2A, v nasprotnem primeru je to posebej pribeleženo (legenda, str. 16).



## Pojasnilo k smernicam

### Sistem ocenjevanja soglasja

- 1:** Poenoteno soglasje, ki temelji na z dokazi podprtimi ugotovitvami najvišje ravni, da so priporočila primerna.
- 2A:** Poenoteno soglasje, ki temelji na z dokazi podprtimi ugotovitvami nižje ravni, vključno s kliničnimi izkušnjami, da so priporočila primerna.
- 2B:** Neenotno soglasje (vendar brez pomembnejšega razhajanja mnenj), ki temelji na z dokazi podprtimi ugotovitvami nižje ravni, vključno s kliničnimi izkušnjami, da so priporočila primerna.
- 3:** Ni pomembnejšega razhajanja mnenj, da so priporočila primerna.

## Uvod

V zadnjih letih za rakom materničnega vratu (RMV) zbolijo nekaj manj kot 200 žensk, umre pa 50-60 žensk. Po zadnjih podatkih Registra raka za Slovenijo je leta 2002 zbolelo 198 žensk, kar nas še vedno uvršča v vrh med evropskimi državami (1). Leta 2003 smo v Sloveniji pričeli z državnim programom organiziranega presejanja za RMV, imenovanim DP ZORA, katerega cilj je doseči zmanjšanje obolenja in umrljivosti za RMV v Sloveniji. Citološki pregled celic v brisu materničnega vratu (BMV) je še vedno edina oblika za zgodnje odkrivanje raka materničnega vratu. Namen smernic je podati posodobljena priporočila o ukrepanju glede na izvid BMV.

## Presejanje za raka materničnega vratu s testom PAP

Presejanje za RMV naj se prične pri spolno aktivnih ženskah, mlajših od dvajset let, približno tri leta po pričetku vaginalnih spolnih odnosov in ne kasneje kot pri 20. letih. Glede na priporočila DP ZORA so v program organiziranega presejanja vključene ženske, stare 20-64 let aktivno in pasivno do 74. leta (2). Po dveh zaporednih letnih negativnih (uporabnih in normalnih) BMV nadaljujemo s presejanjem na tri leta. Triletni interval ne velja za ženske z ginekološkimi težavami, sumljivima za RMV in pri ženskah, zdravljenih zaradi predrakavih sprememb ali RMV (2). Pri ženskah starejših od 20. let in z vedno negativnimi BMV (uporabni in normalni), odvzetimi v rednih intervalih, morebitni nevarnostni dejavniki za RMV niso razlog za pogostejše preventivne odvzeme BMV. Pri HIV pozitivnih ženskah priporočamo odvzeme BMV vsako leto.



Nova citološka napotnica, v veljavi od leta 2006, uvaja novo terminologijo (brez razredov PAP) glede izvidov BMV (3). Opredelitev reaktivnih sprememb kot ne-patološki izvid in sodobnejša delitev patološkega izvida BMV omogoča pravilnejšo oceno in lažjo klinično odločitev. Priporočila v pričujočih smernicah upoštevajo novo citološko terminologijo.

**Z dokazi podprte ugotovitve:** Ni dokazov, da bi socialni ali vedenjski rizični dejavniki vplivali na hitrejši razvoj predrakavih sprememb v raka materničnega vratu. Moč povezave socio-spolnih dejavnikov kot napovednih dejavnikov za nastanek CIN 3 je nezadostna. Pogostejši odvzemi BMV pri ženskah s številnimi spolnimi partnerji, z zgodnjim spolnim življenjem, pri kadilkah ali ženskah z genitalnimi bradavicami, povečujejo stroške presejanja brez zahtevane učinkovitosti za odkrivanje RMV. Pri HIV pozitivnih ženskah je povečano tveganje za lažno negativne BMV, zato so priporočljivo odvzemi BMV vsako leto (4).

### **Začetni izvid po ginekološkem pregledu zaradi presejanja**

Biopsijo je potrebno narediti v primeru makroskopsko očitne maligne lezije. V primeru makroskopsko sumljive maligne lezije cerviksa, priporočamo kolposkopijo in ev. biopsijo, ker je izvid BMV lahko

negativen. V primeru negativnega BMV (uporaben, normalen) in makroskopsko normalnega cerviksa veljajo priporočila za naslednji odvzem BMV, kot jih priporočajo navodila o intervalu presejanja (2). Pri manj uporabnem BMV zaradi vnetja, priporočamo ponovni odvzem BMV po končanem zdravljenju oziroma najkasneje čez 3-4 mesece. Pri manj uporabnem BMV, ker v njem ni endocervikalnih in/ali metaplastičnih celic, priporočamo ponovni BMV čez 6 mesecev. Če je bris neuporaben, ker ni pregleden zaradi krvi, vnetja ali je slabo fiksiran BMV, ponovimo bris čez 3 mesece. Pri reaktivnih spremembah zaradi vstavljenega IUV-ja ali pri hiper/parakeratozi priporočamo odvzem ponovnega BMV čez 12 mesecev.

Znani nevarnostni dejavniki za nastanek RMV ( HPV in kronični kolpitis, IUV, številni spolni partnerji, OHC) niso razlogi za pogostejši preventivni pregled BMV. Pri ginekoloških težavah, sumljivih za RMV, je potrebno odvzeti BMV ne glede na interval presejanja in v skladu s presojo ginekologa. Priporočamo, da pri obravnavi posamezne ženske upoštevate smernice, vendar ukrepajte v skladu s podatki, ki jih imate o preiskovanki, v skladu s priporočili citologa in sodobnim poznavanjem problema. V primeru neskladja med klinično sliko, izvidom BMV, kolposkopkim izvidom in/ali histološkim izvidom je priporočljiva konzultacija s citologom ali patologom (ev. revizija preparatov) ali napotitev bolnice v ustrezni strokovni center.



## Patološke spremembe ploščatih celic

*Atipične ploščate celice in atipična ploščata metaplazija:* V primeru začetnega BMV, ki govori za atipične ploščate celice ali za atipično ploščato metaplazijo sta možnosti sledenja dve: sledenje z BMV in sledenje z BMV in testom HPV DNA. Pri sledenju z BMV je potrebno odvzeti kontrolni BMV čez 6 mesecev. Pri ponovnem izvidu BMV atipične ploščate celice ali atipična ploščata metaplazija ali izvid BMV, ki govori za bolj patološke spremembe je, zaradi izključitve cervikalnih intraepitelnih sprememb (CIN), potrebna kolposkopija in v primeru sumljivih sprememb ciljana biopsija. Po dveh zaporednih, normalnih in uporabnih izvidih BMV v razmaku 6 mesecev, bolnico vrnemo v triletno presejanje. Pri sledenju z BMV in s testom HPV DNA, je potrebno obe preiskavi (BMV in test HPV DNA) opraviti 6 mesecev po prvem izvidu atipične ploščate celice ali atipična ploščata metaplazija. V primeru pozitivnega izvida HPV DNA in ponovno atipičnih ploščatih celic oz. atipične ploščate metaplazije ali izvida BMV, ki kaže na bolj patološke spremembe je, zaradi izključitve CIN, prav tako potrebna kolposkopija in v primeru sumljivih sprememb ciljana biopsija. V primeru normalnega, uporabnega BMV in negativnega izvida testa HPV DNA po 6 mesecih, sledi vrnitev v triletno presejanje. Pozitiven test HPV DNA ob normalnem in uporabnem BMV - sledi ponovitev obeh preiskav čez 12 mesecev, enako tudi v primeru negativnega testa HPV

DNA in še vedno prisotnih atipičnih ploščatih ali atipičnih metaplastičnih celic.

Odločitev o vključitvi kombiniranega testa, testa HPV DNA in BMV v naša priporočila, je temeljila na strokovnih ugotovitvah o večji občutljivosti za odkrivanje CIN in manjšemu deležu žensk, pri katerih je potrebna takojšnja kolposkopija. Pomembni razlogi za tako odločitev so bili povezani s specifičnim stanjem v Sloveniji: relativno visoka incidenca RMV, v nekaterih citoloških laboratorijih visok delež atipičnih ploščatih celic v BMV in majhen delež (20-30%) HPV DNA pozitivnih izvidov v primeru atipičnih ploščatih celic (5). Odločitev o odvzemu testa HPV DNA 6 mesecev po prvem izvidu BMV, je temeljila na dejstvu, da v primeru klasičnega odčitavanja BMV, hkratna določitev prisotnosti HPV v Sloveniji ni mogoča ter, da določitev HPV 6 mesecev po prvem izvidu BMV v manjši meri zajame le prehodne okužbe s HPV. Sledenje z BMV in testom HPV DNA v primeru atipičnih ploščatih celic ali atipične ploščate metaplazije ima prednosti pred sledenjem samo z BMV.

**Z dokazi podprte ugotovitve:** Določitev visokorizičnih HPV DNA pri začetno patoloških BMV omogoča razvrščanje žensk v bolj oz. manj rizične glede prisotnosti CIN 2 ali CIN 3 ter zmanjšuje število žensk, pri katerih je potrebna takojšnja kolposkopija. Občutljivost testa HPV DNA za odkrivanje CIN 2, 3 pri ženskah z atipičnimi ploščatimi celicami je 0.83 do 1.0 in je večja kot pri sledenju z BMV (0.67 do 0.85).



Negativna napovedna vrednost HPV testiranja za CIN 2, 3 HPV je 0.98 ali več (6). Meta-analiza podatkov potrjuje, da je test HPV DNA (metoda HC II) občutljivejša metoda s podobno specifičnostjo za odkrivanje CIN 2 ali več pri atipičnih ploščatih celicah kot ponavljanje BMV (7). V kombinaciji, BMV in test HPV DNA, pri atipičnih ploščatih celicah sta statistično značilno občutljivejši metodi za odkrivanje CIN (0.94 ali CIN 2 in več (0.92) kot samo BMV (0.71 in 0.66). Povečanje občutljivosti je nekoliko manjše pri PIL nizke stopnje, čemur se izognemo, če povečamo starostno mejo določanja HPV DNA na 35. let in več (8-11).

*PIL nizke stopnje (blago diskariotične celice):* Sledenje pri PIL nizke stopnje je odvisno od starosti žensk. Poleg sledenja z BMV sta priporočili za sledenje dve: pri ženskah pod 35 let kolposkopija in pri ženskah starih 35. let in več BMV in test HPV DNA. Pri sledenju z BMV, priporočamo ponovni odvzem BMV čez 6 mesecev. V primeru ponovno blage diskarioze priporočamo kolposkopijo in v primeru sumljivih sprememb ciljano biopsijo. Po dveh zaporednih, normalnih in uporabnih BMV v razmaku 6 mesecev, priporočamo odvzeme BMV na tri leta. Odvzem BMV in testa HPV priporočamo čez 6 mesecev. Če je test HPV DNA pozitiven priporočamo kolposkopijo. Pri negativnem testu HPV DNA in BMV, ki je manj patološki kot PIL nizke stopnje, priporočamo ponovni BMV ali test HPV DNA čez 12 mesecev. Kolposkopija je priporočljiva metoda za sledenje v primeru

ugotovljenega PIL nizke stopnje. V primeru ugotovljenega CIN je potrebno ukrepati v skladu s priporočili, v primeru negativnega izvida ponoviti kontrolni BMV čez 6 mesecev.

*PIL visoke stopnje.* Pri prvem ugotovljenem PIL visoke stopnje je potrebno narediti kolposkopijo.

**Z dokazi podprte ugotovitve:** Z randomizirano in raziskavami primerov s kontrolnimi skupinami je ugotovljeno, da so CIN 2, 3 spremembe prisotne v primeru PIL visoke stopnje (zmerna diskarioza) v 74-77%, pri PIL visoke stopnje (huda diskarioza) v 80-90% (4).

### Kolposkopija

Kolposkopija je subjektivna diagnostična metoda. Po strokovnih kriterijih (manjša občutljivost v primerjavi z BMV in nizka napovedna vrednost) ne more biti presejalna metoda za RMV, ker ne omogoča zadovoljivih rezultatov, lahko pa povzroči veliko neželenih pojavov: lažno pozitivne izvide, nepotreben strah žensk in nepotrebne operativne posege. Kolposkopijo uporabljamo v skladu s smernicami pri patoloških izvidih BMV in v skladu z anamnestičnimi in kliničnimi podatki pri posamezni bolnici. Kolposkopijo izvajamo predvsem zaradi odkrivanja CIN 1, 2 ali CIN 3 pri patoloških izvidih brisa in po zdravljenju (2).



Kolposkopija je pomembna tudi kot sestavni del klinične in anamnestične presoje, v primeru makroskopsko sumljive spremembe cerviksa ali vagine, postkoitalne, izvenciklične oz. neopredeljene krvavitve, rizičnega spolnega vedenja, imunosupresivne bolezni zlasti AIDS in/ali v primeru ponavljajočih se kolpitisov pa tudi pri pruritusu in makroskopsko vidnih spremembah zunanjega spolovila. Kolposkopija ni potrebna, če ženska nima klinično sumljivih težav za raka materničnega pa čeprav ima IUUV. Kolposkopija prav tako ni potrebna v primeru pozitivnega testa HPV DNA in zaporednih, negativnih (uporaben, normalen) izvidih BMV.

### **CIN 1 - Nizkorizične displazije (NRD)**

V državah, ki uporabljajo klasifikacijo po Bethesdi, je diagnoza CIN 1 zajeta v strokovnem izrazu, angl. 'Low grade SIL' (LGSIL), v katero so zajete tudi druge spremembe, povezane s HPV okužbo. Diagnoza je postavljena na osnovi citološke analize BMV. Prvi korak v obravnavi LGSIL vključuje kolposkopsko oceno spremembe na porciji in se zato smernice za specifične skupine ženske populacije razlikujejo od predlaganih (npr. postopki pri mladostnicah ne vključujejo kolposkopije, ampak samo 6-mesečno citološko sledenje). Ostaja pa dejstvo, da je obravnava LGSIL med posameznimi državah kot tudi znotraj posameznih držav slabo definirana in težko primerljiva. Smernice ima izdelanih le malo držav npr. Anglija, Avstrija, Hrvaška, ZDA). V

zdravstvenih sistemih varstva žensk, kjer poteka kolposkopija vzporedno z odvzemanjem brisa (npr. Madžarska, Španija), kot pri nas, je diagnoza običajno postavljena na podlagi biopsije. Predlog smernic tako izhaja iz histološke diagnoze, v za nas specifičnem načinu preventivnega varstva žensk. V naslednjih letih lahko pričakujemo porast bioptičnih odvzemov zaradi triažiranja ponavljajočega PAP II s pomočjo določanja visokorizičnih HPV, s tem pa tudi porast histološko verificiranih NRD (CIN 1), ki so s HPV v tesni povezavi. S predlaganimi smernicami želimo zajezi prekomerno nepotrebno zdravljenje (ob postavitvi diagnoze) in zdraviti samo tiste ženske s progresom v visokorizično displazijo (CIN 2, 3) ali s perzistentno NRD. Posebej pa želimo s predlaganimi smernicami obvarovati mlade ženske (in najstnice) pred preveč agresivnimi postopki ob ugotovljeni NRD. Pri predlogu smernic so upoštevani naslednji dejavniki: CIN 1 je posledica sveže okužbe s HPV in so histološko težko ločljive od drugih oblik okužbe s HPV, praviloma so zaradi narave spolno prenesenih bolezni najpogostejše pri najstnicah in mladih ženskah, obstaja relativna povezava med menjavo spolnega partnerja, kajenjem in neuporabo bariernih zaščitnih sredstev, dve tretjini sprememb spontano regredira v enem letu, v treh letih spontano regredira do 90% sprememb, tveganje za razvoj visokorizične displazije (VRD) je enako kot pri citološko definirani blagi diskariozi. Vsi zgoraj naštetih dejavniki omogočajo konservativni pristop z ustreznim sledenjem CIN 1 sprememb do dveh let, upoštevajoč oceno



o zadovoljivosti kolposkopije, oceno varnega sledenja, izkušnost kolposkopista in specifične dejavnike povezane z organizacijo zdravstvenega varstva žensk v Sloveniji (triaža blage diskarioze z določanjem visokorizičnih HPV).

**Z dokazi podprte ugotovitve:** Prevalenca CIN 1 je soodvisna od prevalence HPV in je visoko odvisna od starosti vzorca spolnega vedenja populacije, ki jo presejamo (12). Pri spolno aktivnih mladostnicah in mladih ženskah se stopnja spontane regresije NRD giblje med 60 in 70% v prvem letu in doseže 90% po treh letih (12). Ocenjuje se, da okrog 10% NRD napreduje v VRD skozi daljše časovno obdobje (povprečje 16, 5 mesecev) – obstaja povezava s kajenjem in neuporabo bariernih zaščitnih sredstev (14,15). Določanje visokorizičnih HPV DNA ob postavitvi diagnoze niso smiselne, lahko pa se uporabijo kot alternativo citološkemu sledenju ali so z njim v kombinaciji (16-18). Kolposkopija v dobi spremljanja nima prednosti pred citološkim sledenjem (17,18). Ekscizijske metode zdravljenja kot prvi izbor pri NRD niso sprejemljive (17). Za destruktivske oblike zdravljenja se primarno odločamo v specifičnih situacijah, ko ne moremo zagotoviti ustreznega sledenja in ob pogojih zadovoljive kolposkopije (19). Po zdravljenju CIN 1 zadostuje citološko sledenje in kolposkopija ni potrebna (8). Perzistenco CIN 1 lahko pričakujemo po dvoletnem opazovanju pri približno 15% in praviloma ponudimo

zdravljenje - prednost imajo destruktivne metode (krioterapija, laser ipd) (17,19-21).

### **CIN 2, 3 - Visokorizične displazije (VRD)**

Zmerno in hudo displazijo (CIN 2, 3) uvrščamo isto skupino med visokorizične displazije materničnega vratu (VRD), saj je zanesljivost histološkega ločevanja nizka (22-24). 43% nezdravljenih CIN 2 regredira, 35% jih perzistira in 22% progredira v in situ ali invazivni karcinom (15). V primerjavi s CIN 2, spontano regredira 32% CIN 3, 56% perzistira in 14 % progredira (26,27).

Ob dejavnikih, ki vplivajo na odločitev o zdravljenju (ekscizija ali destrukcija) ima največji pomen ( ne)zanesljivost kolposkopije. Okoli 7% žensk z nezadovoljivo kolposkopijo in biopsijo CIN 2, 3 ima v konusu okulturni karcinom (28). Zato v teh primerih uporabljamo ekscizijske metode (LLETZ, laserska konizacija, konizacija s skalpelom), ki so med seboj primerljive tako po zanesljivosti, kakor po zapletih (29-31). Nekatere raziskave kažejo na večji delež konusov v zdravem, kakor tudi lažjo interpretacijo s strani patologov pri klasičnem kirurškem konusu (32,33). Konusi v nezdravem povečujejo tveganje za razvoj perzistentne in ponavljajoče se displazije z možnostjo razvoja invazivne bolezni ( 34). Analize v Sloveniji kažejo, da se 10-12% invazivnih karcinomov razvije po predhodnih zdravljenjih predrakavih sprememb materničnega vratu (35,36). Raziskave prav tako kažejo, da se v primerih diagnostičnih konizacij, s sočasno abrazijo cervikalnega





kanala, izvid abradata ujema z izvidom konusa, odstranjenega v nezdravem (37). V nekaterih raziskavah z multivariantnimi analizami je bilo ugotovljeno, da robovi konusa v nezdravem niso neodvisni napovednik, saj 40 % tako operiranih žensk ne zboli ponovno (38). Zato v takih primerih večina avtorjev priporoča individualen pristop, z dobro pojasnilno informacijo in odločitvijo, ki temelji na starosti in reproduktivnih namelih ženske. Nekateri raziskave nakazujejo povečano tveganje za prezgodnji porod po konizaciji s skalpelom. Pri odločitvah o ukrepih je potrebno upoštevati naslednje dejavnike: Prednost imajo enostavni ambulantni postopki v lokalni anesteziji, starost bolnice, reproduktivne namene, pridruženo patologijo, internistične bolezni, zadovoljivost ali nezadovoljivost kolposkopije (Tz1, Tz2, Tz3), oceno varnega sledenja po zdravljenju, skladnost citološkega, kolposkopskega in histološkega izvida, velikost lezije, strukturo porcije, žlezne spremembe in izkušnost kolposkopista.

**Z dokazi podprte ugotovitve: Ekscizijske ali destruktivne metode so enako zanesljive pri zadovoljivi kolposkopiji. Konzervativno in ambulantno zdravljenje v lokalni anesteziji ima prednost. Ekscizijske metode priporočamo pri nezadovoljivi kolposkopiji, žleznih spremembah, neskladni citologiji, ponavljajočih VRD. Histerektomija je nesprejemljiva kot primarno zdravljenje VRD, sprejemljiva je pri ponavljajočih se VRD ali pri pridruženi patologiji. Destruktivne metode niso priporočljive pri žleznih**

**spremembah. VRD ugotovljene med nosečnostjo ni potrebno zdraviti, razen če ni mogoče povsem izključiti invazivni karcinom. Pri konusu v "nezdravem" priporočamo citologijo čez 6 mesecev in abrazijo cervikalnega kanala. Sprejemljiva je tudi re-ekscizija pri spremembah v vrhu konusa. Krioterapija ni priporočljiva metoda pri VRD. Kombinirane metode npr. LLETZ in laserska vaporizacija ali destruktivne metode so sprejemljive le pri zagotovljenem sledenju. "Kolposkopiraj, oceni in zdravi" je sprejemljiva metoda v okoliščinah preverljive izkušnosti (> kot 90% CIN v konusu). CIN 2 pri mladostnicah je sprejemljivo tudi opazovati ob pojasnilni dolžnosti in oceni zanesljivega sledenja.**

### Sledenje po zdravljenju CIN

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 navadno ugotovimo v prvem letu 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).





Preostale in recidivne neoplazije najdemo pri 3-15 % bolnic po zdravljenju CIN (39). V primerih, ko je bilo neoplastično tkivo prisotno v robovih operativnega preparata, pa je pogostnost ponovitve CIN kar 22 % (40). Rezidualna neoplazija se pojavlja tudi v 2-3 % primerov navidezno popolnih odstranitvev neoplastičnega tkiva. Dejavniki, ki so najpogosteje povezani s preostalo neoplazijo in recidivom, so stanje kirurških robov konusa, širjenje CIN v kripte cervikalnega kanala in število mitoz (41). Že dolgo je tudi znano, da je učinkovito zdravljenje CIN povezano z odstranitvijo visokorizičnih sevov humanih virusov papiloma (HPV) pri operaciji (42). Zato predstavlja prisotnost okužbe s HPV po operaciji pogoj za obstoj in nadaljnji razvoj CIN. Različne raziskave navajajo prisotnost HPV po zdravljenju CIN v 0-92 %. Negativna napovedna vrednost (NNV) negativnega testa HPV lahko celo presega negativno napovedno vrednost negativnega BMV. Kombinacija obeh preiskovalnih metod pa daje še boljše rezultate NNV, ki se približujejo 100 %. Tudi občutljivost pozitivnega testa HPV po zdravljenju CIN za ugotavljanje ponovitve CIN je visoka in se giblje med 47 in 100 % (43). Občutljivost testa HPV za ugotavljanje ponovitve CIN je enaka ali višja od občutljivosti BMV. Kombinacija BMV in testa HPV omogoča boljšo občutljivost za ugotavljanje ponovitve CIN, kot uporaba samega BMV (44). Kombiniran odvzem BMV in HPV priporočajo 6 mesecev po zdravljenju CIN.

Ženske, ki so bile zdravljene zaradi CIN, imajo petkrat večje tveganje za nastanek raka materničnega vratu kot zdrave ženske. Pozitivni

robovi histopatoloških preparatov še ne pomenijo, da je rezidualna neoplazija pri bolnici še vedno prisotna. Pri njih sta potrebna poostren nadzor in spremljanje. Tudi pri ženskah, pri katerih so robovi histopatoloških preparatov negativni, je možna prisotnost rezidualne neoplazije, zato moramo poostreno nadzirati in spremljati tudi njih. Pri obeh skupinah bolnic, ki nimajo citološko, kolposkopsko in histološko prisotnih sprememb, odvezamemo BMV kot jih navajamo v priporočilih.

### **Patološke spremembe žleznih celic**

Žlezne spremembe v BMV opazimo v 0.5%-1 % (45,46) V veliki večini gre za atipične žlezne celice (AŽC), ki so velik izziv za citologa in še večji za kolposkopista. Značilne so velike razlike v deležu te kategorije celic med laboratoriji, kar posledično kaže na omejeno zanesljivost pri citološki diagnostiki (2). Za razliko od ploščatih celičnih atipij je pri tej kategoriji v velikem deležu (9% do 54%) prisotna VRD (CIN 2-3) in v kar 1%-9% je prisoten invazivni karcinom (47-49). Zavedajoč se pomena, ki ga ima citološka diagnoza pri teh primerih, npr. atipične žlezne celice, so postopki pri klinični diagnostiki prilagojeni v smeri optimalne varnosti, tako pri invazivnih diagnostiki, kakor pri zdravljenju in sledenju. Ob izvidu BMV, ki kaže na patologijo žleznih celic je potrebno upoštevati: Izvor žleznih celic - iz endocerviksa ali endometrija, resnost citološkega opozorila oz. veliko verjetnost prekanceroze, (ne)zanesljivost kolposkopije, histološko diagnostiko, pomembnost čim bolj kakovostnih diagnostičnih ukrepov in ev.



zdravljenja ter še posebno pomen pravilnega sledenja brez ali po zdravljenju!

*Endometrijske celice* benigne ali maligne patologije so v BMV redkost. Izvor teh celic v brisu je lahko znak napredovale endometrijske patologije. V nekaterih raziskavah so patološke endometrijske celice in pa histiociti zgodnji napovedni dejavnik karcinoma še pred kliničnimi znaki. Kolposkopijo vedno dopolnimo s stopenjsko (frakcionirano) abrazijo, UZ, histeroskopijo oz. cervikoskopijo in ev. s tumorskimi označevalci. V primeru negativnih izvidov in ponavljajočih se patološko spremenjenih žlezni celicah v BMV se odločimo za diagnostični LLETZ ali ev. za diagnostično laparoskopijo.

*Atipične žlezne celice (AŽC):* Glede na priporočila je potrebna takojšnja kolposkopija in abrazija cervikalnega kanala. V primeru odkritih patoloških sprememb endometrijskih celic je potrebno opraviti stopenjsko abrazijo. Pri neopredeljeni krvavitvi je, in pri ženskah starih 35. let in več, je prav tako potrebno narediti stopenjsko abrazijo. Glede na klinične izkušnje je ponavljanje BMV v tem primeru nesprejemljivo.

Pri *hudi atipiji žlezni celic oz. sumljivem adenokarcinomu in situ* napravimo kolposkopijo in abrazijo cervikalnega kanala, po presoji tudi biopsijo. Pri negativnih izvidih napravimo revizijo citologije, če ni sprememb pa LLETZ ali diagnostično konizacijo s skalpelom.

**Z dokazi podprte ugotovitve:** Citološka diagnostika žlezni sprememb je zahtevna in nezanesljiva - velike razlike med

posameznimi laboratoriji. Kolposkopska diagnostika je težavna in nezanesljiva. Majhen delež in situ adenokarcinoma (okoli 2% med prekancerozami) deloma potrjuje tezo, da velik del te patologije ne odkrijemo pravočasno (delež invazivnega adenokarcinoma je 16-20%). Atipične žlezne celice nakazujejo VRD v 9%-54%. Atipične žlezne celice nakazujejo in situ adenokarcinom v 0-8%. Pri 1-9 % žensk z atipičnimi žlezni celicami odkrijemo invazivni adenokarcinom.

*Adenokarcinom in situ (AIS):* Sprememba je redka saj znaša njen delež okoli 2%. Velik del te patologije ne odkrijemo pravočasno, saj je diagnostika nezanesljiva, na kar kažejo tudi velike razlike v laboratorijih glede deleža teh celic. Razmerje med AIS in CIN 3 je 1:26 do 1:237 oz. v povprečju 1: 50. Pri 50-70% teh lezij so prisotne tudi ploščatocelične prekanceroze, ki so laže prepoznavne v BMV. Prav ta dvojnost patologije je velik razlog, tako za citološko, kakor kolposkopsko nezanesljivost pri odkrivanju žlezne patologije. Pri priporočilih je potrebno upoštevati: AIS se pojavlja multifokalno v 20%, slučajno odkrit AIS v LLETZ-u in odstranjen v zdravem, je ob upoštevanju priporočil glede sledenja odvzem BMV, ekto in endocerviks, na 6 mesecev, vsaj dve leti), sprejemljiva oblika zdravljenja. Vrnitev bolnice v triletno presejanje priporočamo po dveh letih, vendar le v primeru štirih zaporednih, normalnih in uporabnih BMV. Pri ženskah, ki želijo roditi, napravimo obsežnejši LLETZ, če struktura porcije in velikost lezije to dopuščata (sprejemljivo). Primarna



metoda zdravljenja je klasična konizacija (priporočljivo), pravilo pa pri ženskah po 40. letu. Pri konusih odstranjenih v nezdravem, napravimo rekonizacijo ali histerektomijo, odvisno od spremljajočih dejavnikov: starost, rodnost, pridružena patologija ev. spremljajoče bolezni. Destrukcija pri AIS je nesprejemljiva metoda zdravljenja. Prvi dve leti priporočamo odvzeme BMV na 6 mesecev, nato na eno leto (do 10. let po zdravljenju). V primeru ves čas normalnih in uporabnih BMV se bolnica po 10. letih vrne v triletno presejanje.

### Ukrepanje v posebnih okoliščinah

**Nosečnost:** zaradi izjemne občutljivosti nosečnic na kakršnokoli spremembo v BMV je potrebno posebno pozornost posvetiti kakovostni pojasnilni dolžnosti. Zaradi sprememb, povezanih z nosečnostjo, je kolposkopija težavna in njena nizka specifičnost še bolj nazorna. Priporočljiva je konzultacija z izkušenim kolposkopistom. Večino odkritih prekancerov lahko zdravimo po končani nosečnosti. Diagnostične ekscizije so sprejemljive le pri sumu na invazivni proces. Pri ženskah, ki niso hodile na redne ginekološke preglede ali, pri katerih BMV niso bili ves čas negativni, priporočamo ob začetku nosečnosti ponovni odvzem brisa ektocerviksa. **Ženske z IUV in pogostimi kolpitisii :** Pri večkrat ponavljajočih se BMV, ki kažejo na vnetje, kljub zdravljenju, je priporočljivo IUV odstraniti in kolposkopirati. Pri negativnem izvidu kolposkopije, ponovimo BMV glede na priporočila o ponovnem odvzemu in v skladu s smernicami. IUV

ponovno vstavimo po dveh negativnih BMV v primerih, da ni druge možnosti preprečevanja nosečnosti. **HIV pozitivne ženske in z imunsko supresijo:** tveganje za RMV je visoko, zato priporočamo pogostejše jemanje BMV (enkrat letno). **Patološki BMV po menopavzi (PIL nizke stopnje ):** če so prisotni znaki atrofije klinično ali citološko, lahko v varnih razmerah uporabimo lokalne estrogene in ponovimo BMV 2 dni po končanem zdravljenju. Pri ponovno patološkem brisu (PIL nizke stopnje ali več), kolposkopiramo in ukrepamo v skladu s smernicami. Pri ugotovljenem PIL visoke stopnje je potrebna takojšnja kolposkopija in ne šele po opravljenem lokalnem estrogenskem zdravljenju. Pri nekaterih ženskah po menopavzi je maternični kanal obliteriran in odvzem endocervikalnega brisa ne uspe. V takih primerih priporočamo vaginalni ultrazvok. **Adolescenca:** Zaradi fertile sposobnosti zahteva to obdobje poseben konzervativen pristop pri obravnavi in zdravljenju. Z odvzemi BMV pričnemo približno 3 leta po začetku spolnega življenja.

Pri CIN 2 je v primeru konzervativnega pristopa, priporočljivo mladostnico citološko in kolposkopsko opazovati na 6 mesecev. Pri zaporednih negativnih izvidih BMV opravljamo citologijo in kolposkopijo 1x letno.



## **Pojasnilna dolžnost pri pozitivnem testu visokorizičnih HPV, patoloških BMV in CIN**

Pojasnilna dolžnost ginekologa-inje je, da ženski pravilno in celovito pojasni podatke o izvidih, predvidenih diagnostičnih postopkih, o ev. zdravljenju in zapletih ter pridobi njeno zaupanje in soglasje. K pojasnilni dolžnosti so zavezani tudi vsi zdravstveni delavci, ki v procesu sodelujejo, seveda v okviru svojih pristojnosti. Zavedati se pomena pojasnilne dolžnosti, je še posebno pomembno v primeru ne povsem enakih mnenj glede nujnosti ukrepanja pri določenih strokovnih problemih.

Natančna, predvsem pa razumljiva informacija, je pogoj za uspešno ozaveščenost žensk o koristnosti rednih ginekoloških pregledov, o normalnem in o patološkem BMV, o CIN-u, o HPV-ju itd. Le tako je mogoče pridobiti ženske za sodelovanje, s tem pa povečati možnosti za uspešnejšo preventivo in zdravljenje. Številne informacije v šolah, pri izbranih družinskih zdravnikih, v medijih lahko veliko pripomorejo k ozaveščanju žensk. Pogosto se dogaja, da je informacija napačno predstavljena ali pa napačno razumljena, kar vznemiri žensko in jo nemalokrat odvrne od naslednjih ginekoloških pregledov. Zato je priporočljivo v razgovoru z žensko nekatera sicer znana dejstva tudi večkrat ponoviti.



## Literatura:

1. Register raka za Slovenijo. Poročilo za leto 2002, Onkološki inštitut Ljubljana, 2005.
2. Kirar-Fazarinc I, Uršič Vrščaj M, Pogačnik A. in sod. Navodila za odvzem brisa materničnega vratu in za izvajanje programa ZORA, 4. prenovljena izdaja, Onkološki inštitut Ljubljana, 2005.
3. Pogačnik A, Kirbiš Srebotnik I, Repše-Fokter A in sod. Navodila za poenotenje izvidov brisov materničnega vratu, 2. prenovljena izdaja, Onkološki inštitut Ljubljana, 2005.
4. Colposcopy and programme management. Guidelines for the NHS Cervical Screening programme. NHSCSP Publication No20, 2004.
5. Vrtačnik Bokal E. Pomen HPV testiranja - prikaz lastnih rezultatov. V Zgodnja detekcija raka materničnega vratu: kolposkopija: osnovni in nadaljevalni tečaj, Kranjska gora, 10.-13.3.2005/urednik Andrej Možina/. Ljubljana, Klinični center, Ginekološka klinika; 65-7.
6. Wright TC, Jr, Cox JT, Massed LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. JAMA 2002;287:2120-9.
7. Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsh, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. J Natl Cancer Inst. 2004;96:280-93.
8. Commission of the European Communities: proposal for a Council recommendation on Cancer Screening. 2003/0093 (CNS). Brussels, 5<sup>th</sup> May, 2003; and the Council Recommendation of December 2003 on cancer screening 2003/87 EC.
9. Monson J. HPV infections and cervical cancer prevention. Priorities and new directions. Highlights of EUROGIN 2004 International Expert meeting, Nice, France, October 21-23, 2004. Gynecol Oncol 2004;96(3):830-9.
10. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. Am J Obstet Gynecol 2003;188:1383-92.
11. Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cervical screening - v.1.2005, NCCN, 2005.
12. Schiffman M, Solomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). Arch Pathol Lab Med 2003; 127(8):946-9.
13. Tarkowski TA, Koumans EH, Sawyer M, Pierce A, Black CM, Papp JR, Markowitz L, Unger ER. Epidemiology of human papillomavirus infection and abnormal cytologic test results in



- an urban adolescent population. *J Infect Dis* Jan 2004; 189(1):46-50.
14. Kourounis G, Ravazoula P, Michail G. Normal colposcopy following abnormal Pap smear evoking LGSIL: a follow-up study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25(5):623-4.
15. 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.
16. 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 board-certified gynecologists. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(3):693-8.
17. 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.
18. 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.
19. Roy MC, Mayrand MH, Franco E, Arseneau J, Ferenczy A. Electrofulguration of Low-Grade Squamous Intaepithelial lesions of the Cervix. *Journal of Lower Genit Dis* 2004; 8 (1): 10-15.
20. 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.
21. 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 high-grade squamous intraepithelial lesion cytology. *J Low Genit Tract Dis* 2004; (2):139-46.
22. 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.
23. 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.
24. Nuovo J, Melnikov J, Willan AR, Chan BK. Treatment outcomes for squamous intraepithelial lesions. *Obstet Gynecol* 2000;68:25-33.



25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Dugan BD, Felix JC, Muderspach LI, Gebhart JA, Groshe S, Morrow CP. Cold knife conisation versus LEEP: a randomized, prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:274-82.
30. Naumann RW, Bell MC, Alvarez RD, Edwards LD, Helm CW. LEEP is an acceptable alternative to diagnostic cold knife conisation. *Gynecol Oncol* 1994;55:224-8.
31. Lomšek M. Analiza zdravljenja prekancerov MV na Ginekološki kliniki 1996-2000. Specialistično delo. Ljubljana; Ginekološka klinika, 2002.
32. Oyesanya O, Amerasinghe C, Manning EAD. A comparison between loop diathermy conisation and cold knife conisation for management of cervical dysplasia associated with unsatisfactory colposcopy. *Gynecol Oncol* 1993;50:84-8.
33. Girardi F, Heydarfadaei M, Koroshetz F, Pickel H, Winter R. Cold knife conisation versus loop excision: histopathologic and clinical results of a randomized trial. *Gynecol Oncol* 1994;55:368-70.
34. Felix JC, Muderspach LI, Duggan BD, Roman LD. The significance of positive margins in loop electrosurgical cone biopsies. *Obstet Gynecol* 1994;84:996-1000.
35. Uršič Vrščaj M in sod. Rak materničnega vratu pri ženskah, ki so hodile na ginekološke preglede – analiza podatkov zbranih v Sloveniji v letu 2003. *Onkologija* VIII/2;54-59, 2004.
36. Rakar S, Eržen M, Možina A. Vzroki ustaljene incidence RMV v Sloveniji. Raziskovalna naloga, MZT, Ljubljana 2000.
37. Kobak WH, Roman LD, Felix JC, Muderspach LI, Morrow CP. The role of endocervical curettage at cervical conisation for high grade dysplasia. *Obstet Gynecol* 1995;85:197-201.
38. Lapaquette TK, Dinh TV, Hannigan EV, Doherty MG, Yandell RB, Buchanan VS. Management of patient with positive margins after cervical conisation. *Obstet Gynecol* 1993 ;82:440-3.





39. Hillemanns P, Kimmig R, Dannecker C, et al. LEEP vs. Cold knife conization for treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Zentralbl Gynakol* 2000; 122: 35-42.
40. Reich O, Lahousen M, Pickel H, Tamussino K, Winter R. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term follow-up after cold-knife conization with involved margins. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 193-6.
41. 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.
42. Poljak M. Humani virusi papiloma (HPV) in karcinogeneza. V: Takač I (ur). 50 let Laboratorija za ginekološko citologijo v Mariboru. Maribor: Splošna bolnišnica Maribor. Maribor, 2005: 131-7.
43. 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.
44. Acladios NN, Sutton C, Mandal D, Hopkins R, Zaklama M, Kitchener H. Persistent human papillomavirus infection and smoking increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2002; 98: 435-9.
45. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A et al. The 2001 Bethesda sistem: terminology for reporting results of cervical cytology. *Jama* 2002;287:2114-9.
46. Davey DD, Woodhouse S, Styer P, Mody D. Atypical epithelial cells and specimen adequacy:cerent laboratory practices of participants in the college of American pathologists interlaboratory comparision. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124.
47. Bernard-Pearl L, Smith-McCune K, Controversis in the management of ASCUS and AGUS, two very different beasts. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil* 2001:6-23.
48. Jones BA, Novis DA. Follow up of abnormal cytology:a college of American pathologists Q probes study of 16132 cases from 306 laboratories. *Arch Pathol Lab Med*. 2000.
49. Ronett BM, Manos MMRansley JE. Atypical glandular cells of undetermined significance. *Hum Pathol.*,1999.





### Slovar okrajšav:

AIS - in situ adenokarcinom

VRD - visokorizična displazija

APC - atipične ploščate celice

APM - atipična ploščata metaplazija

AŽC - atipične žlezne celice

BD - blaga diskarioza

BMV - bris materničnega vratu

Ca - karcinom

CIN - cervikalna intraepitelijska neoplazija

HPV - humani virusi papiloma

IUV - intrauterini vložek

LLETZ - angl. Large Loop Excision of the Transformation Zone

M - meseci

MU - manj uporaben

NEU - neuporaben

NRD - nizkorizična displazija

OHC - oralna hormonska kontracepcija

SIL - angl. Squamous Intraepithelial Lesion