

Nina Jančar^{1*}, Eda Vrtačnik Bokal^{2*}

Predrakave spremembe materničnega vratu

Cervical Precancerous Lesions

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: predrakava sprememba, maternični vrat, humani virusi papiloma

Rak materničnega vratu se razvije preko več stopenj predrakavih sprememb in ga zato lahko preprečimo, če z učinkovitim presejalnim programom odkrivamo in zdravimo predrakave spremembe materničnega vratu. Ugotovili so, da je za nastanek predrakavih sprememb materničnega vratu in raka materničnega vratu potrebna dolgotrajna okužba z visokorizičnimi genotipi humanih virusov papiloma. Histološko razdelimo predrakave spremembe ploščatih celic v naslednje stopnje: cervikalna intraepitelijska neoplazija prve stopnje, cervikalna intraepitelijska neoplazija druge stopnje in cervikalna intraepitelijska neoplazija tretje stopnje. Adenokarcinom materničnega vratu se razvije preko predrakavih sprememb iz maligno spremenjenih žlezni celic. Predrakave spremembe materničnega vratu preprečujemo tako, da poskušamo omejiti širjenje spolno prenosljive okužbe s humanimi virusi papiloma. V ta namen imamo v zadnjem času na voljo tudi profilaktično cepljenje proti okužbi z dvema najpogostejšima visokorizičnima genotipoma humanih virusov papiloma, in sicer, 16 in 18. V prispevku so povzete slovenske smernice za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu.

275

ABSTRACT

KEY WORDS: precancerous lesion, uterine cervix, human papillomavirus

Cervical cancer evolves through several stages of precancerous lesions and can therefore be prevented by means of organized screening program and effective treatment of precancerous lesions. Persistent infection with high-risk or oncogenic human papillomavirus genotypes has been accepted as the single necessary etiological factor for cervical precancerous lesions and cervical cancer. Histologically we divide cervical squamous cell precancerous lesions into three grades; cervical intraepithelial neoplasia of first grade, second grade and third grade. Cervical adenocarcinoma evolves through precancerous lesions of malignantly transformed glandular cells. Cervical precancerous lesions can be prevented by means of limiting sexually transmitted infection with high-risk human papillomavirus genotypes. Prophylactic vaccination against two most commonly encountered human papillomavirus genotypes, 16 and 18, has been introduced recently. Slovenian Guidelines for management of women with cervical precancerous lesions are summarized in the manuscript.

¹ Dr. Nina Jančar, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva 3, 1000 Ljubljana; nina.jancar @uklj.si

² Prof. dr. Eda Vrtačnik Bokal, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva 3, 1000 Ljubljana

* Avtorici si delita prvo mesto.

UVOD

Rak materničnega vratu (RMV) se razvije preko več stopenj predrakavih sprememb. Zaradi svojega počasnega razvoja je eden redkih primerov raka, ki ga lahko preprečimo z učinkovitim presejalnim programom. V devetdesetih letih preteklega stoletja so ugotovili, da je spolno prenosljiva okužba s specifičnimi, visokorizičnimi ali onkogenimi genotipi humanih virusov papiloma (angl. *human papilloma virus*, HPV) edini potreben, vendar ne zadosten, dejavnik tveganja za nastanek predrakavih sprememb materničnega vratu (MV) in RMV (1). Zaradi znane virusne etiologije se v zadnjem času z razvojem profilaktičnih cepiv odpirajo nove možnosti preprečevanja predrakavih sprememb in RMV.

NASTANEK PREDRAKAVIH SPREMEMB MATERNIČNEGA VRATU

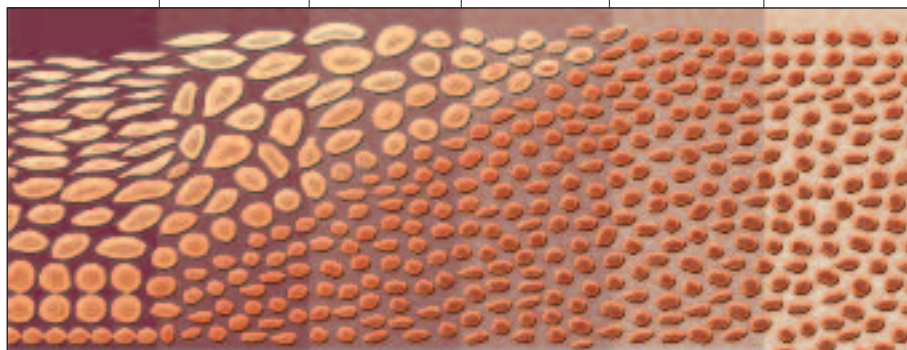
Epitelij MV je sestavljen iz ploščatoceličnega epitelija na ektocerviksu in visokoprizmatškega epitelija na endocerviksu. Na meji med obema je ves čas prisotna ploščatocelična metaplazija in ta predel je najdovzетnejši za

neoplastično transformacijo, ki jo lahko povzroči HPV. Po puberteti se ta meja iz konca endocervikalnega kanala premakne dalje na predel ektocerviksa. Predel med prvotno in novo mejo med obema epitelijema se imenuje transformacijska cona. Transformacijska cona je najpogostejša lokacija predrakavih sprememb in RMV (2).

Visokorizični genotipi HPV okužijo bazalne celice epitelija MV in njihova deoksiribonukleinska kislina (DNA) se lahko vgradi v gostiteljski genom. S tem se okužene celice preobrazijo in lahko postanejo nesmrtnе, saj povečana ekspresija ugodnih virusnih genov (predvsem E6 in E7), katerih beljakovine se vežejo na gostiteljski tumor supresorski beljakovini p53 in pRb, zavre delovanje teh tumor supresorskih beljakovin.

RMV se razvije preko več stopenj predrakavih sprememb ploščatih in žleznihi celic. Razvoj predrakavih sprememb je shematsko prikazan na sliki 1. Pogostejše so spremembe ploščatih celic. Citološko razdelimo predrakave spremembe ploščatih celic v naslednje skupine: atipične ploščate celice, atipična ploščatocelična metaplazija, blago diskariotične ploščate celice, zmerno diskariotične ploščate celice, hudo diskariotične ploščate celice.

Citologija	PIL-NS	PIL-VS			
Histologija	CIN 1	CIN 2	CIN 3		
Normalen epitelij	Blago diskariotične ploščate celice	Zmerno diskariotične ploščate celice	Hudo diskariotične ploščate celice	Karcinom <i>in situ</i>	Invazivni RMV



Slika 1. Shematski prikaz razvoja predrakavih sprememb materničnega vratu (prirejeno po Jhingranu in sodelavcih (5)). PIL-NS – ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje, PIL-VS – ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje, CIN – cervikalna intraepitelijska neoplazija.

celice/karcinom *in situ* (CIS) ter ploščatocelični karcinom. Leta 2006 smo v Sloveniji pričeli uporabljati novo klasifikacijo in terminologijo ocenjevanja brisov MV (BMV) po vzoru klasifikacije po Bethesda, ki je v uporabi v ZDA (3, 4). Po tej terminologiji se blago diskariotične ploščate celice imenujejo tudi ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje (PIL-NS), zmerno diskariotične ploščate celice in hudo diskariotične ploščate celice pa se skupno imenujejo ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje (PIL-VS).

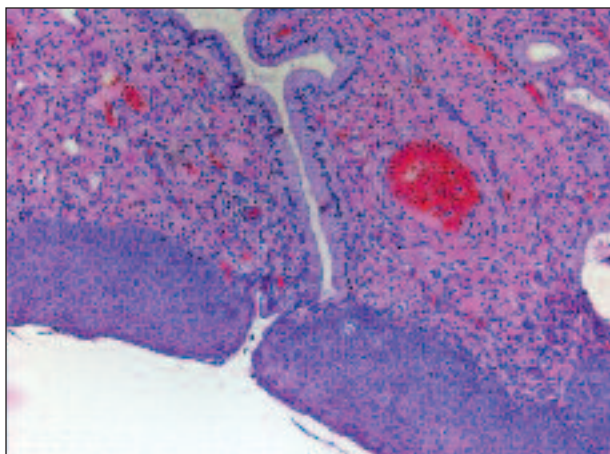
Histološko razdelimo predrakave spremembe ploščatih celic v naslednje stopnje: cervikalna intraepitelijska neoplazija prve stopnje (CIN 1), cervikalna intraepitelijska neoplazija druge stopnje (CIN 2) in cervikalna intraepitelijska neoplazija tretje stopnje (CIN 3). Analogno ploščatoceličnemu karcinomu se adenokarcinom MV razvije preko predrakavih sprememb iz maligno spremenjenih žleznih celic.

Spremembe CIN se po stopnjah razdelijo glede na to, kolikšen del epitelijskega sloja je spremenjen. Normalni epitelij MV je zgrajen iz sloja bazalnih celic, dveh do treh slojev parabazalnih celic ter vmesnega in povrhnjega celičnega sloja, ki se na površini lušči. Mitoze zasledimo le v bazalnih celicah. Pri CIN 1 tretjino debeline epitelijskega sloja tvorijo diskariotične, bazalnim celicam podobne celice, za katere je značilno povečano razmerje med jedrom in citoplazmo, jedra hiperkromazi-

ja in patološke mitoze. Pri CIN 2 podobne morfološke spremembe opazimo v do dveh tretjinah debeline epitelijskega sloja. Pri CIN 3 je sprememba, pri kateri so diskariotične celice razširjene skoraj po vsej debelini epitelijskega sloja, celice s patološkimi mitozami pa najdemo tudi v zgornjem sloju. Na površini CIN 3 lahko opazimo tanek sloj keratinocitov, ki normalno dozorevajo. Tega dozorevanja pri CIN ne opazimo več (6). Mikroskopska slika spremembe MV CIN 2–3 je prikazana na sliki 2. Večina lezij CIN 1 in malo manj kot polovica lezij CIN 2 spontano izzveni v nekaj mesecih (7, 8). Tudi lezije CIN 3 spontano izzvenijo v eni tretjini primerov, vendar jih večina brez ustreznega zdravljenja napreduje do invazivnega karcinoma. Povprečen čas, ki je potreben, da iz blage stopnje displazije nastane intraepitelijski karcinom, je 10 let (6, 7).

PREVENTIVA PREDRAKAVIH SPREMENB MATERNIČNEGA VRATU

V prvi vrsti skušamo omejiti širjenje spolno prenosljive okužbe s HPV. Pri tem so v uporabi enaki postopki kot pri preprečevanju širjenja drugih spolno prenosljivih okužb. Združeni so pod kratico ABC, pri kateri A pomeni abstinenco v spolnih odnosih (angl. *abstinence*), B pomeni biti zvest enemu partnerju (angl. *be faithful*), C pa pomeni uporabo



Slika 2. Mikroskopska slika CIN 2–3 (avtor: prim. Jasna Šinkovec, dr. med.).

kondoma pri vsakem spolnem odnosu (angl. *condom*).

MLADE JE TREBA poučiti o vzroku nastanka predrakavih sprememb in RMV ter jim ponuditi cepljenje proti HPV. Na tržišču sta trenutno dve cepivi proti HPV. Eno zaščiti pred okužbo z genotipi HPV 6, HPV 11, HPV 16 in HPV 18 ter je učinkovito pri preprečevanju genitalnih bradavic pa tudi predrakavih in rakavih sprememb zunanjega spolovila, nožnice in materničnega vratu (9). Drugo zaščiti pred okužbo s HPV 16 in HPV 18 ter je učinkovito pri preprečevanju predrakavih sprememb materničnega vratu in RMV (10). V Sloveniji je ministrstvo za zdravje leta 2009 sprejelo odločitev, da bo za deklice v 6. razredu cepljenje s cepivom proti HPV 6, HPV 11, HPV 16 in HPV 18 brezplačno in vključeno v program cepljenja.

Z rednimi ginekološkimi pregledi odkrivamo predrakave spremembe MV. Odkrite spremembe zdravimo in nato bolnice po zdravljenju v rednih časovnih intervalih sledimo.

Dobro načrtovani in vodeni državni programi organiziranega presejanja za RMV z odvzemom BMV so v zadnjih 30 letih učinkovito zmanjšali problem raka materničnega vratu v nekaterih državah, čeprav ga nikjer niso uspeli odpraviti (11, 12). Ključni problem je neodzivnost nekaterih žensk na povabilo k odvzemu BMV. Lahko pa se pojavijo tudi nekatere pomanjkljivosti v multidisciplinarno potekajočem in zahtevnem programu organiziranega presejanja. Glede na izsledke obsežnih raziskav je mogoče z uporabo testiranja na prisotnost okužbe z visokorizičnimi HPV odkrivanje predrakavih sprememb in s tem preprečevanje RMV izboljšati (12, 13). S testiranjem HPV je mogoče ugotoviti, ali je ženska okužena z visokorizičnimi genotipi HPV in ima zato povečano tveganje za nastanek CIN 2 in CIN 3 ter RMV.

HUMANI VIRUSI PAPILOMA (HPV)

HPV so zelo heterogena skupina virusov, ki jih etiološko povezujemo z benignimi in malignimi spremembami kože in epitelijske sluznice. Taksonomsko HPV uvrščamo v družino *Papillomaviridae*, rod *Papillomavirus* (14, 15). HPV so goli ikozaedrični virusni delci, ki v preme-

ru merijo približno 55 nm. Virusne delce pokriva dvoslojni beljakovinski plašč ali kapsida. HPV razvrščamo v različne virusne genotipe in podtipove na podlagi skladnosti nukleotidnih zaporedij DNA v odprtem bralnem okvirju (ORF) gena L1.

Okužba s HPV je spolno prenosljiva z vrhom prevalece v starostni skupini od 20 do 24 let (16, 17). Nato prevalenca okužbe z leti pada, vendar pa ponoven vrh beležijo pri ženskah, starih od 45 do 54 let (17). Večina okužb je prehodnih s povprečnim trajanjem od 6 do 12 mesecev (18). Če človeški imunski sistem ne uspe očistiti okužbe s HPV v dveh letih, je velika verjetnost, da bo prišlo do dolgotrajne oziroma vztrajajoče okužbe (19). Pet do deset odstotkov okužb je vztrajajočih in prav te so odločilne za nastanek predrakavih sprememb MV in RMV (20).

Večina žensk po svetu ima vsaj enkrat v življenju genitalno okužbo s HPV. V nedavni metaanalizi je bilo objavljeno, da je okoli 10,4 % žensk z normalnim izvidom BMV okuženih s HPV (17). Prevalenca okužbe s HPV je višja v manj razvitih predelih (13,4 %) in nižja v razvitih deželah (8,4 %).

Nedavno smo v Sloveniji izvedli raziskavo, v kateri smo opredelili zastopanost posameznih genotipov HPV pri slovenskih ženskah s hudo obliko predrakavih sprememb MV (CIN 3) (21). Od 261 vzorcev brisov MV, odvzetih enakemu številu žensk s CIN 3, jih je bilo 253 (96,9 %) HPV-pozitivnih. V 204/253 vzorcih (80,6 %) smo našli le en visokorizični genotip, v drugih vzorcih smo našli po več genotipov HPV (od 2 do 9 genotipov). Najpogostejše je bil zastopan genotip HPV 16, ki smo ga našli v 59 % vzorcev, sledil mu je HPV 31, ki smo ga našli v 7,5 % vzorcev. Po padajoči pogostosti so jima sledili še genotipi HPV 33, HPV 58, HPV 51, HPV 52, HPV 18, HPV 66, HPV 45, HPV 35, HPV 39, HPV 67, HPV 73, HPV 56, HPV 68, HPV 53, HPV 82 in HPV 59.

ODKRIVANJE PREDRAKAVIH SPREMEMB MATERNIČNEGA VRATU

Od okužbe z visokorizičnimi genotipi HPV do razvoja invazivnega RMV mine ponavadi 10 let ali več, zato lahko z ustreznim zdravljenjem proces ustavimo, če ga pravočasno

odkrijemo (6). S člankom, objavljenim leta 1941, sta Papanicolaou in Traut postavila pomemben mejnik v zgodovini preventivne medicine (22). Odkrila sta, da lahko v BMV po ustrezni pripravi in barvanju odkrijemo predrakavo in rakavo spremenjene epiteljske celice. Bris po Papanicolaouu (test PAP) se v mnogih razvitih državah uporablja že od petdesetih let preteklega stoletja. Čeprav je njegova občutljivost nizka, je v večini držav uspel zmanjšati incidenco RMV za okoli 70 % (23, 24). Uspeh testa PAP je pogojen z jemanjem BMV v rednih časovnih intervalih pri čim večjem številu žensk.

V Evropi so organiziran program presejanja na nacionalni ravni začeli uvajati že kmalu po letu 1970 v skandinavskih državah in na Nizozemskem (12). Oportunistično presejanje se je v okviru ginekoloških ambulant v Sloveniji izvajalo od leta 1960, prvi odvzem brisa po Papanicolaouu pa je bil zabeležen že leta 1953 (25). Zaradi večanja incidence RMV, ki je bila v Sloveniji zabeležena v devetdesetih letih preteklega stoletja, je bilo v ljubljanski regiji leta 1998 in v obalni regiji leta 2001 poskusno uvedeno organizirano presejanje zaradi RMV. Leta 2003 je vsa Slovenija prešla iz oportunističnega presejanja v organiziran program presejanja DP ZORA (Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb) (26). DP ZORA je zasnovan tako, da pošljejo vabilo na ginekološki pregled in odvzem BMV vsaki ženski, stari od 20 do 64 let, ki v zadnjih treh letih ni imela zabeleženega nobenega citološkega izvida BMV. Po dveh zaporednih letnih negativnih BMV pri ženski brez ginekoloških težav nadaljujemo s presejanjem na 3 leta (27).

Najpomembnejše pomanjkljivosti presejanja z BMV so: izvid je odvisen od kakovosti odvzetega brisa, ocena BMV je zelo subjektivna metoda in je odvisna od izkušenosti preiskovalca, oboje lahko zato vodi v napačne ocene brisov. Predvsem lažno negativni izvidi so skupina nepravilno ocenjenih BMV, ki povzročajo največjo strokovno, ekonomsko in ponekod tudi pravno škodo. Vzročna povezava med okužbo z visokorizičnimi genotipi HPV in RMV, enostavnost in ponovljivost testa HPV ter tudi visoka občutljivost za odkrivanje CIN 2 in več so bili pomembni vzroki, ki so vodili v številne raziskave na področju pome-

na testiranja HPV pri presejanju za RMV. Prednosti testiranja HPV so: višja občutljivost za odkrivanje patoloških sprememb, pričakovano zmanjšanje števila RMV in podaljšanje intervala presejanja. Vendar pa v Sloveniji presejalnega komplementarnega testiranja HPV skupaj s citološko oceno BMV za zdaj še ne izvajamo dosledno.

Trenutno je najbolj uporaben test za diagnostiko genitalne okužbe s HPV test *Hybrid Capture 2* (HC2) (Qiagen, Geithersburg, MD, ZDA), ki ima tudi dovoljenje Ameriške uprave za hrano in zdravila (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) za uporabo v humani medicini. Metoda temelji na tekočinski hibridizaciji, pri kateri pride do hibridizacije tarčne DNA HPV z značilnimi enovijačnimi lovkami ribonukleinske kisline (RNA) prosto v tekočini. Mešanica lovk je iz dveh kompletov enovijačnih RNA: en komplet lovk prepozna nizkorizične, drugi pa visokorizične genotipe HPV. S kompletom lovk za visokorizične oz. nizkorizične genotipe HPV lahko s testom HC2 dokažemo 13 visokorizičnih (HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 33, HPV 35, HPV 39, HPV 45, HPV 51, HPV 52, HPV 56, HPV 58, HPV 59 in HPV 68) in 5 nizkorizičnih (HPV 6, HPV 11, HPV 42, HPV 43 in HPV 44) genotipov HPV (28).

RAZVRŠČANJE CITOLOŠKIH SPREMENB V BRISIH MATERNIČNEGA VRATU

Leta 2006 smo v Sloveniji prešli na nov način klasifikacije in terminologije BMV (29). Prej je bila v uporabi klasifikacija po Papanicolaouu in so se BMV razvrščali v 5 kategorij od PAP I do PAP V, pri čemer je PAP I pomenil normalen bris, PAP IV in PAP V pa karcinomske celice. Sedaj so BMV v grobem razdeljeni v dva razreda: prvi razred – normalen izvid BMV in drugi razred – patološki izvid BMV.

V prvem razredu so izvidi BMV, označeni z oznako A – normalen bris. V prvi razred sodijo tudi izvidi BMV, označeni z oznako B – reaktivne spremembe, če so v njih spremembe zaradi vnetja ali prisotnosti materničnega vložka.

V drugem razredu so izvidi BMV, označeni s C – patološke spremembe. Sem sodijo atipične ploščate celice (C1), atipična plošča -

tocelična metaplazija (C10), blago diskariotične ploščate celice (PIL-NS, C3), zmerno diskariotične ploščate celice (PIL-VS, C4), hudo diskariotične ploščate celice/karcinom *in situ* (PIL-VS/CIS, C5), ploščatocelični karcinom (PIL-VS, C6), atipične žlezne celice (C2), huda atipija žleznih celic/adenokarcinom *in situ* (AIS, C9), adenokarcinom (C7), sumljive celice, neopredeljene (C11), druge maligne celice (C8). V ta razred sodijo tudi izvidi, označeni z N – brisa ni mogoče oceniti.

OBRAVNAVA ŽENSK S PREDRAKAVIMI SPREMEMBAMI MATERNIČNEGA VRATU

V Sloveniji je smernice za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu pripravilo Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo januarja leta 2006 in vključujejo tako obravnavo žensk s patološkim BMV kot tudi obravnavo žensk s CIN (30). V njih so upoštevane smernice Ameriškega združenja za kolposkopijo in cervikalno patologijo (ASCCP) iz leta 2001 s prilagoditvami, ki so bile potrebne zaradi razlik v načinu jemanja BMV in dostopnosti testa za določanje DNA onkogenih genotipov HPV (test HPV) (31, 32). V ZDA je namreč večinoma v uporabi tekočinska citologija (angl. *liquid-based cytology*) in je zato v vzorcu BMV mogoče naknadno izvesti tudi test HPV, ki je v ameriških smernicah za obravnavo žensk s patološkim BMV formalno sprejet kot dodaten test poleg citološkega testiranja (33, 34). V Sloveniji smernice priporočajo uporabo testa HPV, vendar uradno še ni sprejet kot del ginekološkega pregleda v sklopu presejanja zaradi RMV. S predhodnimi raziskavami je bilo potrjeno, da je testiranje HPV klinično uporabno pri triaži ranju žensk, starejših od 30 let, z začetno patološkimi BMV (35). Testiranje HPV je učinkovito tudi za spremljanje žensk po zdravljenju CIN, saj ima večjo občutljivost kot citologija, predvsem pa zelo visoko negativno napovedno vrednost (36). Testiranje HPV pa bi se lahko uporabljalo tudi kot primarno presejanje za RMV, samostojno ali v kombinaciji s citološkim testiranjem (36, 37).

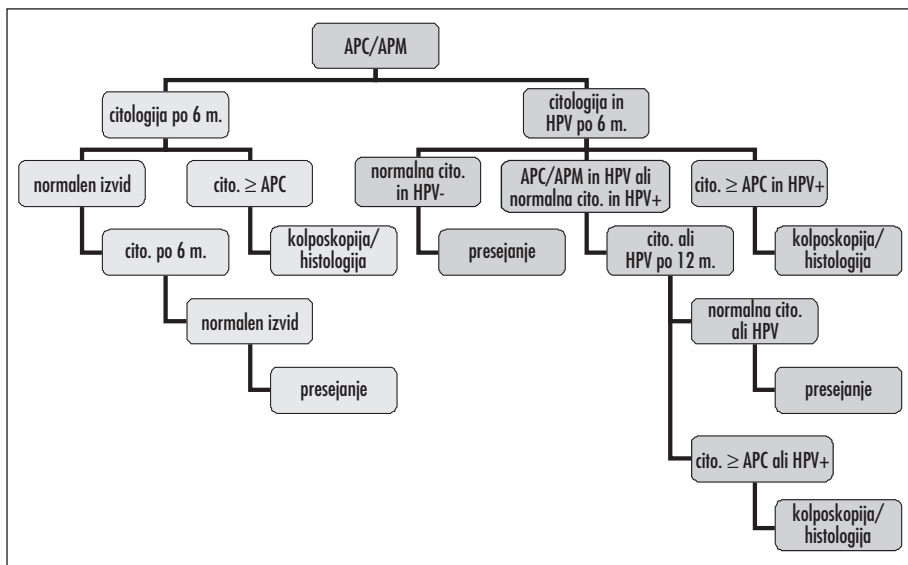
Pomembno vlogo pri obravnavanju žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu imata kolposkopija in ciljana biopsija. Kolposkopija se pri nas uporablja kot sekundarni diagnostični postopek pri citološko nenormalnih in sumljivih izvidih. Je deloma subjektivna metoda, s katero ugotavljamo sicer nevidne, zgodnje spremembe na MV. Pri kolposkopiji s posebnim binokularnim mikroskopom (kolposkopom) opazujemo maternični vrat z delom cervikalnega kanala, nožnico in zunanje spolovilo. V kolposkop je vgrajen sistem leč s 3- do 15-kratno povečavo, izvor svetlobe, zelen in moder svetlobni filter, lahko pa tudi kamera. Maternični vrat med preiskavo najprej tuširamo s 3 % očetno kislino, ki obarva patološke spremembe belo, nato z razredčeno jodovo raztopino, ki pobarva normalen epitelij rjavo, in opazujemo značilnosti epitela. Po pregledu ocenimo transformacijsko cono za normalno ali atipično. S pojmom atipična transformacijska cona opredelimo spremembe epitela (levkoplakija, bel epitel) in spremembe žilja (punktacije, mozaik, atipično žilje). Občutljivost metode je približno 80 %, specifičnost pa 60 %. Kolposkopija skupaj s citologijo omogoča v idealnih razmerah do 99 % zanesljivost pri detekciji predrakavih sprememb MV. Če pri kolposkopiji ugotovimo sumljive lezije, potem na teh delih materničnega vratu z biopsijskimi kleščicami odvezamemo košček tkiva in ga pošljemo na histološko preiskavo (38).

SLOVENSKE SMERNICE ZA CELOSTNO OBRAVNAVO ŽENSK S PREDRAKAVIMI SPREMEMBAMI MATERNIČNEGA VRATU

Omenjene smernice so obsežne in kompleksne, zato so v nadaljevanju povzete v poenostavljeni obliki. Poenostavljeni sta tudi shemi za obravnavo najpogostejše odkritih citoloških nepravilnosti BMV.

Pri makroskopsko očitni rakavi spremembi je potrebna biopsija, pri sumljivi spremembi pa kolposkopija in biopsija, če je transformacijska cona atipična.

Pri izvidu BMV atipične ploščate celice ali atipična ploščatocelična metaplazija je treba



Slika 3. Smernice za obravnavo žensk z izvidom blago diskariotične ploščate celice – atipične ploščate celice (APC) ali atipična ploščatocelična metaplazija (APM). Cito. – citologija, HPV – humani virus papiloma, m. – meseci (30).

BMV po 6 mesecih ponoviti oziroma po 6 mesecih napraviti BMV in test HPV. Druga možnost ima prednost pred prvo. Ob ponovnem patološkem BMV oziroma pozitivnem testu HPV in patološkem BMV je potrebna kolposkopija, pri sumljivih spremembah pa ciljna biopsija. Če je en test pozitiven, drugi pa negativen, oba ponovimo čez 12 mesecev (slika 3).

Pri izvidu BMV blago diskariotične ploščate celice (PIL-NS) po 6 mesecih ponovimo BMV oziroma se pri mlajših od 35 let odločimo za kolposkopijo; pri ženskah, starih 35 let ali več, pa napravimo po 6 mesecih ponovni BMV in test HPV. Pri pozitivnem testu HPV ali ponovnem izvidu blago diskariotične ploščate celice napravimo kolposkopijo in ciljno biopsijo (slika 4).

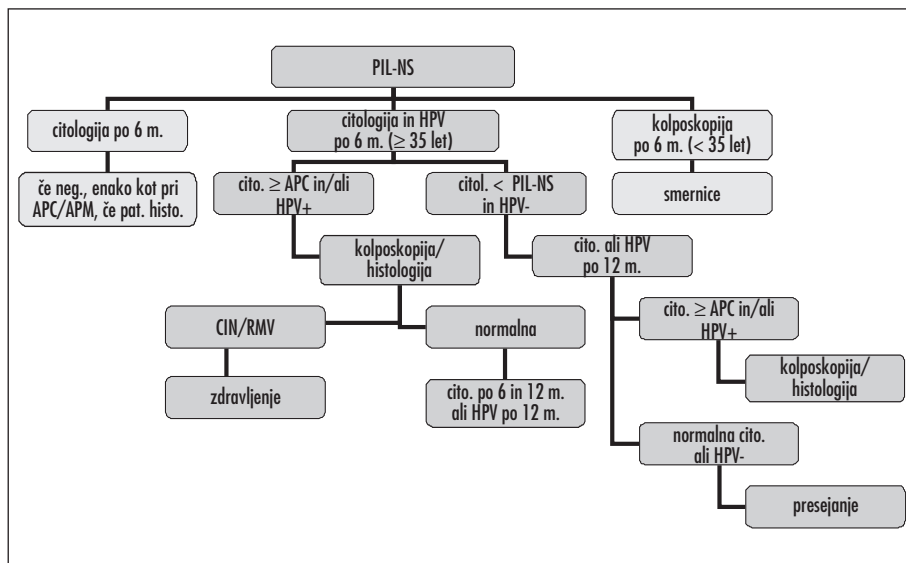
Pri izvidu BMV zmerno ali hudo diskariotične ploščate celice ali ploščatocelični karcinom moramo takoj napraviti kolposkopijo in ciljno biopsijo.

Pri spremembah žleznihih celic je treba izvesti kolposkopijo in abrazijo cervikalnega kanala oziroma frakcionirano abrazijo pri neopredeljeni krvavitvi ali starosti nad 35 let.

Postopki pri dokazani CIN 1 se razlikujejo glede na starost ženske. Ker vemo, da večina

na teh lezij spontano izzveni in so pri mladostnicah še posebno pogoste zaradi pogostih prehodnih okužb z onkogenimi genotipi HPV, se, predvsem pri mladih, odločimo za konzervativno spremljanje z BMV na 6 mesecev ali za test HPV po 12 mesecih (16). Če gre za žensko, staro nad 35 let, jo spremljamo z BMV na 6 mesecev ali s kolposkopijo oziroma zdravimo. Destrukcijske metode (laserska vaporizacija, krioterapija) imajo pri dokazani CIN 1 prednost pred ekscizijskimi.

Pri dokazanih CIN 2 ali CIN 3 je postopanje odvisno od starosti ženske in zadovoljivosti kolposkopske ocene. Kolposkopska ocena je zadovoljiva, kadar si lahko dobro ogledamo celotno transformacijsko cono. Mladostnice tudi pri spremembah CIN 2 spremljamo z BMV in kolposkopijo na 6 mesecev, saj skoraj polovica teh lezij spontano izzveni. Pri zadovoljivi kolposkopiji se odločimo za ekscizijo spremembe, dovoljene pa so tudi destruktivne metode. Pri nezadovoljivi kolposkopiji moramo narediti diagnostično ekscizijo transformacijske cone z električno zanko (LLETZ) ali klasično konizacijo. Čeprav tretjina lezij CIN 3 spontano izzveni, se v večini primerov odločimo za zdravljenje z ekscizijskimi metodami (16).



Slika 4. Smernice za obravnavo žensk z izvidom blago diskariotične ploščate celice (PIL-NS). APC – atipične ploščate celice, APM – atipična ploščatocelična metaplazija, CIN – karcinom in situ, Cito. – citologija, HPV – humani virus papiloma, m. – meseci, neg. – negativna, pat. – patološka, RMV – rak materničnega vratu (30).

AIS je redka sprememba in je pogosto ne odkrijemo pravočasno. Pri ženskah, ki še želijo roditi, napravimo obsežnejši LLETZ, sicer je metoda izbora klasična konizacija.

ZAKLJUČEK

RMV je drugo najpogostejše rakavo obolenje žensk, ki se počasi razvije preko predrakavih sprememb. Predrakave spremembe MV se razvijejo iz ploščatih in žleznih celic, ki se spreminijo zaradi dolgotrajne okužbe s spolno prenosljivimi visokorizičnimi genotipi HPV. Odkrivanje in zdravljenje predrakavih sprememb MV je pomemben del preventivne

dejavnosti ginekologov. Odkrivamo jih s pomočjo odvzemanja BMV pri vseh ženskah, starih od 20 do 64 let, na tri leta, za kar skrbi ZORA. V zadnjem času se za odkrivanje predrakavih sprememb MV vse bolj uporablja tudi testiranje HPV. Za zdravljenje začetne stopnje predrakavih sprememb se najpogostejše uporablja laserska vaporizacija, za zdravljenje napredovalih oblik pa uporabljamo ekscizijske metode, kot sta LLETZ in klasična konizacija. Pomemben mejnik v prevenuti predrakavih sprememb MV in RMV je uvedba profilaktičnega cepljenja proti najpogostejšima visokorizičnima genotipoma HPV (HPV 16 in HPV 18).

LITERATURA

- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189: 12–9.
- Jhingran A, Russell AH, Seiden MV, et al. Cancers of the cervix, vulva, and vagina. In: Abeloff M, Armitage JO, Niederhuber JE, et al, eds. *Abeloff's clinical oncology*, 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2008. p. 1745–65.
- Pogačnik A, Kirbiš Srebotnik I, Repše-Fokter A, et al. Navodila za poenotenje izvidov brisov materničnega vratu. 2. prenovljena izdaja. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2005.
- Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *Jama* 2002; 287 (16): 2114–9.

5. Jhingran A, Levenback C. Malignant Diseases of the Cervix: Microinvasive and Invasive Carcinoma: Diagnosis and Management. In: Katz V, Lentz GM, Lobo RA, eds. *Comprehensive Gynecology*, 5th edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007. p. 759–77.
6. Kiviat N. Natural history of cervical neoplasia: overview and update. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 175 (4 Pt 2): 1099–104.
7. Syrjänen KJ. Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated human papillomavirus (HPV). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996; 65 (1): 45–53.
8. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet*. 2004; 364 (9446): 1678–83.
9. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007; 356 (19): 1928–43.
10. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369 (9580): 2161–70.
11. Anttila A, Nieminen P. Cervical cancer screening programme in Finland with an example on implementing alternative screening methods. *Coll Antropol*. 2007; 31 Suppl 2: 17–22.
12. Franceschi S, Herrero R, La Vecchia C. Cervical cancer screening in Europe. What next? *Eur J Cancer*. 2000; 36 (17): 2272–5.
13. Vrtacnik - Bokali E, Rakar S, Jancar N, et al. Role of human papillomavirus testing in reducing the number of surgical treatments for precancerous cervical lesions. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2005; 26 (14): 427–30.
14. zur Hausen H, de Villiers EM, Gissmann L. Papillomavirus infections and human genital cancer. *Gynecol Oncol*. 1981; 12 (2 Pt 2): S124–8.
15. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004; 324 (1): 17–27.
16. 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.
17. de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7 (7): 453–9.
18. Evander M, Edlund K, Gustafsson A, et al. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *J Infect Dis*. 1995; 171 (4): 1026–30.
19. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007; 370 (9590): 890–907.
20. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ*. 2002; 325 (7364): 572.
21. Kovanda A, Juvan U, Sterbenc A, et al. Pre-vaccination distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes in women with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN 3) lesions in Slovenia. *Acta Dermatovenol Alp Panonica Adriat*. 2009; 18 (2): 47–52.
22. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. 1941. *Arch Pathol Lab Med*. 1997; 121 (3): 211–24.
23. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol*. 1995; 141 (7): 680–9.
24. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2000; 132 (10): 810–9.
25. Kirn VP, Kovacic J, Primic Zakelj M. Epidemiological evaluation of cervical cancer screening in Slovenia up to 1986. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1992; 13 (1): 75–82.
26. Pohar - Marinsek Z, Pogacnik A. Cytopathology in Slovenia. *Cytopathology*. 2004; 15 (1): 53–7.
27. Primic Zakelj M, Pogacnik A, Uršič Vrščaj M. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2005 in 2006. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2008.
28. Poljak M, Brencic A, Seme K, et al. 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; 37 (3): 796–7.
29. Repše-Fokter A. Vrednotenje citološkega izvida in nova klasifikacija. *Onkologija* 2007; 11: 56–9.
30. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana; 2006.
31. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, et al. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *Jama* 2002; 287 (16): 2120–9.
32. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, et al. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189 (1): 295–304.
33. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 197 (4): 340–5.

34. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197 (4): 346–55.
35. Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol.* 2004; 103 (2): 304–9.
36. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine.* 2008; 26 Suppl 10: K29–41.
37. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer.* 2009; 124 (3): 516–20.
38. Noller KL. Intraepithelial neoplasia of the lower genital tract (cervix, vulva): etiology, screening, diagnostic techniques, management. In: Katz V, Lentz GM, Lobo RA, eds. *Comprehensive Gynecology*, 5th edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007. p. 743–55.

Prispelo 11. 2. 2010