

## *Diagnostika in zdravljenje intraepitelijskega raka materničnega vratu v koprski zdravstveni regiji*

Boštjan Lovšin, Dušan Deisinger, Marjetka Uršič Vrščaj, Sabrina Zajec, Janja Zver Skomina in Zdenka Guzej

Obletnico Ginekološko-porodniškega oddelka Splošne bolnišnice Izola smo 2. aprila 2004 proslavili v Grand hotelu Emona v portoroškem Bernardinu. Opoldanskega slavnostnega dela s podelitvijo priznanj se je udeležilo 150 vabljenih gostov, večinoma nekdanjih in sedanjih sodelavcev. Na poznopopoludanskem strokovnem delu srečanja pa je 130 slovenskih ginekologov in porodničarjev poslušalo predavanja in razpravljalo o problemu intraepitelijskega raka materničnega vratu. Po podatkih Registra raka je bila do leta 2000 incidenca invazivnega raka materničnega vratu (RMV) na območju obalnih občin pomembno večja (leta 1999 32,3/100 000), kot je slovensko povprečje. Leta 2001 je bila starostno standardizirana incidenca RMV v koprski zdravstveni regiji 17,6/100 000, manjša kot slovensko povprečje (19,0/100 000). Starostno standardizirana incidenca CIN 3 je bila za leto 2001 125,1/100 000 žensk, največja med zdravstvenimi regijami v državi. Najnižja starostno standardizirana incidenca CIN 3 v istem obdobju je bila v murskosoboški regiji (48,7/100 000). Raziskave in analize o predrakavih spremembah in RMV pri ženskah na tem območju Slovenije so zato še toliko pomembnejše. Razširjeni povzetki predstavljenih predavanj so bili objavljeni v posebnem zborniku (1).

V prvem predavanju z naslovom **Okužbe z virusi papiloma pri intraepitelijskem raku materničnega vratu** je Dušan Deisinger s sodelavci predstavil izsledke prospektivne raziskave, ki je potekala na Ginekološko-porodniškem oddelku Izola v letih 1999–2002 v sodelovanju z Onkološkim inštitutom ter Inštitutom za mikrobiologijo Medicinske fakultete v Ljubljani. Visokorizični humani virusi papiloma (HPV) imajo ključno vlogo v patogenezi preinvazivnega in invazivnega RMV. Z našo raziskavo smo želeli ugotoviti, kako pogosto je okužba s HPV prisotna pri bolnicah, pri katerih smo z biopsijo ugotovili CIN 3 (huda cerviko-intraepitelijska neoplazija in *Ca in situ*), ter v kolikšnem odstotku je okužba z visokorizičnimi HPV še prisotna po kirurški odstranitvi (konizacija s skalpelom).

V raziskavo je bilo vključenih 51 bolnic, pri katerih smo z biopsijo ugotovili CIN 3. Ob sprejemu za operativni poseg je bila narejena kolposkopija ter odvzet bris endocerviksa za dokaz visokorizičnih HPV z metodo tekočinske hibridizacije (HC II). Pri 45 ženskah (88,2 %) je bil test HPV pozitiven, pri šestih (11,2 %) pa negativen. Histopatološki izvid konusa materničnega vratu je bil pri 47 ženskah (92 %) huda intraepitelijska neoplazija, pri dveh (4 %) *Ca in situ* ter pri dveh (4 %) CIN 2. Pri vseh je bila neoplazija odstranjena v zdravo.

Na kontrolni pregled šest mesecev po operativnem posegu se je odzvalo 46 žensk. Visokorizični HPV so bili prisotni le pri eni ženski, pri 45 ženskah (97,8 %) pa je bil izvid negativen. Izvid testa PAP po šestih mesecih je bil pri 33 bolnicah PAP I (71,7 %). PAP II je bil ugotovljen pri 13 bolnicah (28,3 %), od tega pri osmih zaradi vnetja. Tudi po 12 mesecih so bili visokorizični HPV prisotni le pri eni ženski, pri 45 ženskah (97,8 %) pa je bil izvid negativen. Pri edini bolnici s ponavljajočim se pozitivnim izvidom testa HPV in PAP II zaradi blage diskarioze ter kolposkopsko vidno levkoplakijo je bilo treba zaradi ugotovljenega CIN 2 12 mesecev po konizaciji narediti rekonizacijo s skalpelom.

Izsledki naše raziskave so skladni z izsledki tujih raziskav, saj kažejo, da so visokorizični HPV prisotni pri večini bolnic, pri katerih z biopsijo ugotovimo CIN 3, in da je bilo po popolni odstranitvi neoplazije, glede na negativne izvide testa HPV po 12 mesecih, odstranjeno tudi mesto okužbe s HPV. Pri edini bolnici, pri kateri je bila po 12 mesecih izvršena rekonizacija, pa so bili visokorizični HPV ves čas prisotni. Pri bolnicah po konizaciji je v primeru še prisotnih visokorizičnih HPV pogostejša rezidualna bolezen ali ponovni vznik CIN. Glede na pomemben delež bolnic, ki po zdravljenju CIN 2, 3 zbolijo zaradi invazivnega RMV, na kar kažejo tudi slovenski podatki, je tudi mnogo let po konizaciji potreben nadzor teh bolnic z enoletnimi odvzemi ekto- in endocervikalnega brisa materničnega vratu za citološko preiskavo. Določitev visokorizičnih HPV je pomembna dodatna diagnostična metoda tudi pri teh rizičnih bolnicah.

V naslednjem predavanju **Kako informirati ženske o HPV?** je Marjetka Uršič Vrščaj s sodelavci podala smernice za seznanjanje žensk o pomenu prenosa, odkrivanja in zdravljenja okužb s HPV. Incidenca CIN med mlajšimi, spolno aktivnimi ženskami se povečuje. Vzročna povezava med HPV, CIN in invazivnim RMV je znana. Test HPV postaja ena od pomembnih preiskav za učinkovitejše odkrivanje CIN in preprečevanje RMV. Ženske, pri katerih priporočamo test HPV, morajo biti zato deležne natančnega svetovanja in izobraževanja o HPV.

Pozitivni test HPV naj ne bi razlagali kot znamenje prisotne spolno prenosljive bolezni, ampak kot spolno pridobljeno okužbo. Tveganje, da bo spolno aktiven človek v življenju prišel v stik s HPV, je 75–90 %. Okužbe s HPV so zelo pogoste, predvsem do 30. leta starosti, vendar pa jih največkrat ne odkrijemo, ker ne povzročajo kliničnih simptomov in najpogosteje izzvenijo že po 6–12 mesecih. Zelo pomembno je, da ženski razložimo, da prisotnost HPV oz. pozitiven test HPV ne pomeni, da že ima raka. Prav tako

moramo poudariti, da velika večina žensk, pri katerih odkrijemo HPV-okužbo, RMV ne bo nikoli dobila in pri večini od njih čez nekaj mesecev virusa ne bo več. Kot kažejo podatki, ženske največ sprašujejo o prenosu, preprečevanju, zdravljenju in vplivu HPV-okužbe na nastanek predrakavih sprememb in RMV. Velikokrat ne poznajo razlike med testom HPV in testom PAP, zato jim je treba pomen obeh testov natančno razložiti. Vedno znova smo jim dolžni povedati, da je bris materničnega vratu ali test PAP še vedno temeljna in najpomembnejša preiskava za odkrivanje predrakavih sprememb in RMV. Test HPV pa je dopolnilna diagnostična metoda pri ženskah z že začetno patološkimi brisi materničnega vratu.

Nove informacije o HPV, tako v strokovnih kot laičnih krogih, bodo v prihodnosti morale vsebovati čim popolnejše podatke o HPV. Informacijski center o HPV, ki bo omogočal čim bolj kakovostno povezavo stroke in žensk, pa bo treba poglobljeno dodelati tudi v Sloveniji.

Na koncu je predavateljica podala izčrpne odgovore na najpogostejša vprašanja žensk: Kako se HPV prenaša – ali res samo s spolnimi odnosi? Ali je lahko HPV prisoten v telesu leta in leta? Ali imajo HPV tudi otroci? Kdaj testa HPV ne uporabljamo? Kako je HPV razširjen v Sloveniji? Kako je v tujini? Kako pride do okužbe s HPV oz. do genitalnih bradavic? Kako se lahko izognemo okužbi s HPV oziroma genitalnim bradavicam? Kako zdravimo genitalne bradavice? Se lahko virusov v celoti znebimo? Kaj je preventiva pred tem virusom? V sodobnem življenju postajajo podatki, ki jih ženske lahko pridobijo prek računalniških spletnih strani, vse pomembnejše, zato je prav, da jim posredujemo naslove s strokovno pravilnimi in primernimi podatki. Internetni naslov za dodatne informacije iz tujine je: [www.niaid.nih.gov](http://www.niaid.nih.gov). V okviru državnega programa organiziranega presejanja raka materničnega vratu (ZORA) je na spletni strani Onkološkega inštituta začetno oblikovana tudi internetna stran, namenjena ženskam, ki prihajajo na ginekološke pregled zaradi presejanja RMV: [www.onko-i.si/SLO/ZORA/](http://www.onko-i.si/SLO/ZORA/).

Sledilo je predavanje Sabine Zajec **Rak materničnega vratu s citološkega stališča**. RMV je tretji najpogostejši rak pri ženskah na Obali. Cilj analize je bil ugotoviti kakovost presejanja, pomen citološke preiskave za odkrivanje RMV v zgodnjem stadiju ter stopnjo napake pri preiskavi brisa. V retrospektivno analizo so vključili 37 bolnic z invazivnim RMV, histopatološko ugotovljenim na Oddelku za citologijo in patologijo Splošne bolnišnice Izola, v obdobju 1999–2003. Pri vseh bolnicah, ki so bile na ginekoloških pregledih in so jim odvzeli bris materničnega vratu, smo znova pregledali vse predhodne citološke brise materničnega vratu.

Analiza je pokazala, da je bil izvid testa PAP pri vseh 28 ženskah (100 %) z RMV, pri katerih je bil odvzet bris materničnega vratu, sumljiv ali pozitiven. Za 19 (68 %) žensk je bil citološki izvid ključnega pomena v diagnostičnem postopku odkrivanja RMV, saj ni bilo klinično sumljivih sprememb. Diagnostična natančnost citologije, ko sta bili citološka in histopatološka diagnozi skladni, je bila za invazivni RMV velika – 87,5 %, za

posebno skupino mikroinvazivnega raka pa majhna – 33,3 %. Napaka v pregledu in oceni brisov materničnega vratu, odvzetih pred postavljeno diagnozo RMV, je bila 9,5 %. V 4,7 % pa je bil bris materničnega vratu neustrezen za citološko preiskavo.

Na preglede je neredno (občasno ali redko) hodilo 86 % žensk od 37 bolnic z ugotovljenim RMV, kar se odraža v še vedno veliki incidenci RMV na Obali. 62 % žensk je imelo RMV v zgodnjem, I. stadiju bolezni, od tega 52 % v stadiju IA, kar napoveduje ugodno preživetje. Histopatološko je bilo 34 RMV skvamoznoceličnih, dva sta bila adenoskvamozna in eden adenokarcinom. Povprečna starost žensk je bila 54 let (najmlajša 29, najstarejša 80 let). Največ novih primerov RMV je bilo v starostnih skupinah 40–49 let (43 %) ter 60–64 let (24 %). Velik je bil tudi odstotek žensk, starejših od 70 let (16 %). Razmerje med odkritimi RMV in predrakavimi spremembami je bilo v petletnem obdobju povprečno 1 : 10, kar kaže na kakovostno presejanje. Ob povprečni grobi incidenci RMV 18,4/100.000 žensk v navedenem obdobju in velikem številu odkritih predrakavih sprememb je razvidna velika obremenjenost Obale z neoplazijami materničnega vratu.

Janja Zver Skomina s sodelavci je imela predavanje z naslovom **Primerjava med indikacijo za konizacijo in histopatološkim izvidom konusa**. V retrospektivni analizi so pregledali popise vseh 682 bolnic, pri katerih je bila narejena konizacija s skalpelom na Ginekološko-porodniškem oddelku Splošne bolnišnice Izola med letoma 1990 in 2003. Povprečna starost bolnic je bila 37,6 leta. 14,7 % bolnic ni rodilo. Pri 12,0 % bolnic lezija ni bila odstranjena v zdravo. Najpogostejši kooperativni zaplet je bila krvavitev (7,04 %). Število konizacij je po letu 1993 naraščalo in je bilo leta 1997 približno štirikrat večje kot leta 1993. Leta 2003 je bilo število opravljenih konizacij na Ginekološko-porodniškem oddelku Splošne bolnišnice Izola še vedno približno dvakrat večje kot leta 1993.

Namen analize je bil ugotoviti napovedno vrednost različnih postopkov pri potrjevanju predrakavih sprememb in RMV. Ocena je temeljila na pregledu histopatoloških izvidov konusov po izvršenih konizacijah (zamejena ali invazivna cervikalna neoplazija). Glede na izvršene postopke, ki so bili povod za konizacijo, so bile bolnice razvrščene v štiri skupine:

V prvi skupini so bile bolnice, pri katerih je bil z biopsijo ektocerviksa in abrazijo cervikalnega kanala ugotovljen CIN 3 (81 % primerov, skupina A).

V drugi skupini so bile bolnice, pri katerih je bil z biopsijo ektocerviksa in abrazijo cervikalnega kanala ugotovljen CIN 2 (15,2 % primerov, skupina B).

V tretji skupini so bile bolnice, pri katerih so bile z abrazijo cervikalnega kanala ugotovljene karcinomske celice brez strome (1,8 % primerov, skupina C).

In v četrti skupini so bile bolnice s PAP III–V, pri katerih podatkov o drugih opravljenih diagnostičnih postopkih nismo našli. (1,3 % primerov, skupina D).

Biopsija ektocerviksa in abrazija cervikalnega kanala (skupina A) je bil najprimernejši diagnostični postopek ( $p < 0,0001$ ) za odkrivanje CIN. Verjetnost ugotovitve karcinoma pa je bila največja pri bolnicah, pri katerih so bile že z abrazijo cervikalnega kanala ugotovljene karcinomske celice brez strome (skupina C).

V zadnjem predavanju **Porod po konizaciji** je Zdenka Guzej analizirala izid nosečnosti in poroda po opravljeni konizaciji. Večina porodničarjev namreč meni, da je prezgodnjih porodov po konizaciji več, vendar jih je treba pošteno prešteti in analizirati.

V raziskavi so avtorji ugotavljali vpliv konizacije na trajanje nosečnosti, pogostost prezgodnjega poroda, začetek in dokončanje poroda, pogostost cerclage in obporodno umrljivost. V retrospektivni raziskavi za Slovenijo smo primerjali porode po konizaciji (večinoma narejene s skalpelom) s tistimi brez konizacije. Podatke smo črpali iz Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema (NPIS) za leta 1997–1999. Naredili smo še retrospektivno analizo porodov po konizaciji v SB Izola. Podatke smo dobili s pregledom porodnih zapisnikov za leta 1999–2003.

V opazovanem obdobju 1997–1999 je bilo v Sloveniji 53.001 porodov, od tega 522 (1,0 %) po konizaciji. Ugotovili smo, da je bilo pri porodih po konizaciji (različni vzroki za prezgodnji porod) v primerjavi s porodi brez konizacije statistično značilno več prezgodnjih porodov

(19,2 % proti 5,6 %), da je bilo trajanje nosečnosti krajše (37,9 ted. proti 39,2 ted.), značilno več je bilo elektivnih carskih rezov (5,3 % proti 3,2 %), značilno več je bilo carskih rezov ob dokončanju poroda (14,4 % proti 9,6 %), in več je bilo cerclage (9,4 % proti 1,0 %). V pogostosti obporodne umrljivosti med skupinama ni bilo razlike.

V SB Izola je bilo v letih 1999–2003 2827 porodov, od tega po konizaciji 44 (1,6 %). Ugotovili smo značilno večjo pogostost prezgodnjih porodov po konizaciji (kar 27,3 % proti 4,4 %), kar nakazuje nujnost dodatnih analiz. Prav tako pa bo glede na razmah manj agresivnih ablativnih metod odstranjevanja predrakavih sprememb materničnega vratu, kot je konizacija s skalpelom, treba ugotoviti resničen vpliv na prezgodnji porod in s tem povezane komplikacije.

#### Vir:

1. Lovšin B (ured.). 50 let Ginekološko-porodniškega oddelka Splošne bolnišnice Izola: zgodovina oddelka, diagnostika in zdravljenje cervikalnih intraepitelijskih sprememb. Zbornik prispevkov. Izola: Ginekološko-porodniški oddelek Splošne bolnišnice, 2004: 1–74.

