

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

Klinični oddelek za ginekologijo, UKC Ljubljana

Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC Maribor

Onkološki inštitut, Ljubljana – DP Zora

Obnovitveni kolposkopski tečaj

Ljubljana, marec 2012

Zbornik

Obnovitveni kolposkopski tečaj

Zbornik

Ljubljana, marec 2012

Urednica:	doc. dr. Špela Smrkolj, dr. med.
Recenzentka:	prof. dr. Marjetka Uršič Vrščaj, dr. med.,
Izdajatelj	Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD
Tisk	Tiskarna Fota-Cop
Število izvodov	100

Strokovni svet: prof. dr. Marjetka Uršič Vrščaj, dr. med., predsednica, prim. Branko Cvjetičanin, dr. med., Dušan Deisinger, dr. med., doc. dr. Borut Kobal, dr. med., prim. Tatjana Kodrič, dr. med., as. dr. Leon Meglič, dr. med., prim. Andrej Možina, dr. med., prof. dr. Stelio Rakar, dr. med., doc. dr. Špela Smrkolj, dr. med., prof. dr. Iztok Takač, dr. med., mag. Andrej Zore, dr. med.

Organizacijski svet: doc. dr. Špela Smrkolj, dr. med., predsednica, as. dr. Nina Jančar., dr. med., Nataša Kenda Šuster, dr. med., Pepita Taneska, dr. med., mag. Andrej Zore, dr. med.,

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

618.146/.16-072.1(082)

OBNOVITVENI kolposkopski tečaj (2012 ; Ljubljana)
Zbornik / Obnovitveni kolposkopski tečaj, Ljubljana, marec 2012 ; [urednica Špela Smrkolj]. - Ljubljana : Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD, 2012

ISBN 978-961-91679-5-3

1. Smrkolj, Špela, 1971-

260792576



Vsebina

Uvodnik	5
Vloga in sodoben pomen kolposkopije pri odkrivanju predrakavih sprememb in RMV	6
<i>Stelio Rakar</i>	
Zanesljivost in pogoji za kakovostno kolposkopijo	10
<i>Andrej Možina, Marjetka Uršič Vrščaj, Špela Smrkolj</i>	
Terminologija in indikacije za kolposkopski pregled	15
<i>Tatjana Kodrič</i>	
Kolposkopski karton	22
<i>Špela Smrkolj, Nina Jančar, Andrej Možina, Tatjana Kodrič</i>	
Normalna kolposkopska slika	27
<i>Andrej Zore, Špela Smrkolj, Andrej Možina</i>	
Nizko tvegane displazije materničnega vratu in CIN 1	32
<i>Borut Kobal</i>	
Nizkotvegane in visoko tvegane displazije materničnega vratu.....	39
<i>Andrej Možina, Andrej Zore, Leon Meglič, Špela Smrkolj</i>	
Kolposkopija zgodnjega raka materničnega vratu	44
<i>Branko Cvjetičanin, Špela Smrkolj, Milan Čavič</i>	
Kolposkopske spremembe žilja	48
<i>Špela Smrkolj, Leon Meglič</i>	
Kolposkopija in žlezne spremembe	54
<i>Leon Meglič</i>	
Kolposkopija v nosečnosti	59
<i>Tatjana Kodrič</i>	
HPV testiranje	63
<i>Marjetka Uršič Vrščaj, Urška Ivanuš</i>	
Sodobno zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu in sledenje.....	70
<i>Iztok Takáč</i>	
Standardi in kazalci kakovosti EU, EFC, ZGO-SZD.....	84
<i>Andrej Možina, Marjetka Uršič Vrščaj, Stelio Rakar, Špela Smrkolj</i>	
Pojasnilna dolžnost v ginekološkem dispanzerju in kolposkopski ambulanti.....	91
<i>Dušan Deisigner</i>	

Sodelujoči

prim. Branko Cvjetičanin, dr. med.

Ginekološka klinika, KO za ginekologijo, UKC Ljubljana

mag. Milan Čavić, dr. med.

Ginekološka klinika, KO za ginekologijo, UKC Ljubljana

Dušan Deisinger, dr. med.

SB Izola, Oddelek za ginekologijo in porodništvo

asist. dr. Nina Jančar., dr.med.,

Ginekološka klinika, KO za reprodukcijo, UKC Ljubljana,

doc. dr. Borut Kobal, dr. med.

Ginekološka klinika, KO za ginekologijo, UKC Ljubljana

prim. Tatjana Kodrič, dr. med.

Zdravstveni dom Lenart v Slovenskih goricah

asist. dr. Leon Meglič, dr. med.

Ginekološka klinika, KO za ginekologijo, UKC Ljubljana

prim. Andrej Možina, dr. med.

Ginekološka klinika, KO za ginekologijo, UKC Ljubljana,

prof. dr. Stelio Rakar, dr. med., višji svetnik

Ginekološka klinika, KO za ginekologijo, UKC Ljubljana,

doc. dr. Špela Smrkolj, dr. med.

Ginekološka klinika, KO za ginekologijo, UKC Ljubljana,

prof. dr. Iztok Takač, dr. med., svetnik,

Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo

prof. dr. Marjetka Uršič Vrščaj, dr. med

Onkološki inštitut Ljubljana

mag. Andrej Zore, dr. med.

Ginekološka klinika, KO za ginekologijo, UKC Ljubljana

Uvodnik

Spoštovane kolegice in kolegi,

Slovenija v zadnjem desetletju hitro izboljšuje rezultate na področju enega pomembnejših indikatorjev razvitosti zdravstva kot celote. Rak materničnega vratu je s preverjenim organizacijskim pristopom in kakovostno diagnostiko obvladljiv, kar potrjujejo tudi zadnji rezultati v Sloveniji.

Kolposkopska diagnostika postaja vse bolj zahtevna v prvi vrsti zaradi spoznanja, da njena zanesljivost ni velika tudi pri izkušenih kolposkopistih. Njena uporaba je omejena z indikacijami, bistveno zmanjšanje številnih kolposkopij v Sloveniji je nadomestila kakovostna kolposkopska obravnava in nekajkratno povečanje odkritih in tudi zdravljenih predrakavih sprememb materničnega vratu daje spodbudne rezultate. Vloga in pomen kakovostne kolposkopske obravnave bo še izrazitejša v bližnji prihodnosti, ko bodo na preizkušnji podaljšani intervali in HPV problematika v triažnem in morda presejalnem pomenu. Te spremembe sicer veliko obetajo, a hkrati zahtevajo pogoje za kakovostno opravljanje kolposkopske dejavnosti, ki se v Sloveniji vse prepočasi uveljavljajo.

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

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

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

Andrej Možina, Marjetka Uršič Vrščaj in Špela Smrkolj

Vloga in sodoben pomen kolposkopije pri odkrivanju predrakavih sprememb in RMV

Stelio Rakar

Uvod

Kolposkopijo je leta 1925 uvedel Hinselmann v Nemčiji, vendar je širšo uporabo doživela šele po 2. svetovni vojni in to predvsem v državah srednje Evrope. V ZDA so se začeli zavedati njene koristnosti šele po letu 1970. Naj citiram znanega ameriškega patologa Novaka, ki je v svojem učbeniku o porodniški in ginekološki patologiji leta 1952 zapisal: "Kolposkopija bo komaj kaj koristna." Razvoj ni potrdil njegove domneve. V petdesetih letih prejšnjega stoletja so bili v Sloveniji pionirji kolposkopije profesorji Štucin, Kovačič in Rainer. Kolposkopija je danes še vedno standardna diagnostična metoda za evaluacijo žensk z nenormalnim citološkim brisom materničnega vratu, kar omogoča ugotavljanje predrakavih sprememb in odločitev o nadaljnjem zdravljenju.

Indikacije za kolposkopijo

1. Detekcija zgodnjih oblik raka materničnega vratu

Istočasna uporaba citologije (PAP) in kolposkopije je v sekundarni preventivi raka materničnega vratu (RMV) skoraj 100% učinkovita. Glede na današnje organiziranost ginekološke službe in izobraženost splošnega ginekologa je to težko izvedljivo. Nacionalni programi zgodnje detekcije raka materničnega vratu tako v Sloveniji kot v večini evropskih držav so načrtovani za celotno populacijo od 20. do 64. leta starosti na 3 do 5-letno obdobje jemanja brisov materničnega vratu. Kljub pomanjkljivosti citologije (relativno nizka občutljivost) je dokazano, da incidenco RMV znižujemo predvsem s povečanjem števila žensk, ki pridejo na redne odvzeme brisa (cilj je 70% vseh žensk). Tako je kolposkopija indicirana prvenstveno pri citološko sumljivih oziroma nenormalnih izvidih - to je sekundarni diagnostični postopek. Danes je že sprejeto določanje HPV in sicer kot dodatni "screening" pri nenormalnih brisih (glej Smernice), medtem ko je še vprašljiva koristnost

določanja HPV kot primarni “screening”, kjer naj bi imel vrednost predvsem negativni izvid, ki bi omogočal podaljšanje razmaka za jemanje brisov.

2. Ocena stopnje in obsežnosti patoloških sprememb materničnega vratu

Izkušeni kolposkopist lahko loči spremembe, ki predstavljajo nizko tveganost od visoko tveganih displazij oziroma karcinoma. Na temelju tega izvida se odloči za opazovanje, ciljano biopsijo, diagnostično konizacijo (običajno LLETZ) ali še dodatno abrazijo. Glede obsežnosti lezije so pomembni podatki: multifokalnost, širjenje v cervikalni kanal in prizadetost nožnice. Prav tako je kolposkopija nujna za opredelitev benignih patoloških sprememb kot so HPV in druge infekcije ter benigne spremembe kot so brazgotine, polipi, endometriozna.

Občutljivost kolposkopije je zelo visoka, njena specifičnost pa relativno nizka, kar pomeni da kolposkopist lahko prevrednoti nenormalne bele ali jod negativne spremembe, ki niso nujno vse prekanceroze, ampak so odraz druge, benigne patologije.

3. Odločitev o terapiji in sledenje displazij (nosečnost!)

Vsak malo večji poseg na materničnem vratu (tudi LLETZ) ima lahko neugodne posledice na potek bodoče nosečnosti, predvsem glede prezgodnjih porodov.

4. Sledenje po zdravljenju displazij obenem s citologijo in po možnosti še z določitvijo HPV (glej Smernice).

5. Mikrokolposkopija (Antoine, Grunberg 1949 - Avstrija) in **mikrokolpo-histeroskopija** (Hamon 1980 - Francija) se nista posebno uveljavili.

6. Vaginoskopija in vulvoskopija izhajata iz kolposkopije in sta nujni za opredelitev sprememb prvenstveno po predhodnih posegih.

Histološki izvid kolposkopsko ciljane biopsije je indikacija za nadaljnji postopek zdravljenja. Ker pa lahko nastanejo napake zaradi neizkušenosti kolposkopista in premajhnega bioptičnega vzorca, je nujno, da se kolposkopist zaveda sledečih dejstev:

- ali je kolposkopski pregled zadovoljiv in ustrezen (TZ in lezija vidna v celoti)
- na temelju katerih znakov bo določal patološke spremembe (scoring sistem, ki upošteva tip ožilja, barvne tone in motnjave, strukturo površine in razmejitev glede na normalno tkivo)
- kako bo opravil biopsijo.

Tem zahtevam lahko splošni ginekolog zadosti le po opravljenem ustreznem učenju, ko bo dosegel diagnostično natančnost - to je skladnost med citološkim, kolposkopskim in histološkim izvidom - obenem pa mora biti seznanjen z novejšimi manj invazivnimi metodami zdravljenja. Nujno je, da kolposkopist obvlada tudi bazična znanja histologije in patologije cerviksa.

Naj poudarim, da vsak patohistološki izvid konusa »ni odstranjeno v zdravem, robovi niso v zdravem« še ne zahteva ponovnega posega. Potrebno je vrednotiti individualno glede na starost bolnice in stopnjo ter lokalizacijo spremembe.

Prednosti kolposkopije:

- neinvazivna metoda
- lahko ponovljiva
- visoka zanesljivost pri odkrivanju CIN 2+
- točna lokalizacija spremembe
- bistvena za zdravljenje in sledenje

Pomanjkljivosti kolposkopije:

- ni "screening" metoda
- subjektivnost
- nizka specifičnost za nizko rizične CIN

Zaključek

Danes je kolposkopija še vedno subjektivna diagnostična metoda, katere zanesljivost zahteva izkušenega kolposkopista (izobraževanje, akreditacija, kontrola kakovosti). Zato se počasi uvaja in uveljavlja računalniška digitalna kolposkopija, ki naj bi omogočila objektivno vrednotenje kolposkopske slike. Ne smemo pa pozabiti, da zdravnik ne zdravi bolezni, ampak bolnika!

Viri

Apgar, B.S., Brotzman, G.I., Spitzer, M. Colposcopy, Principles and Practice, 2nd edition, Saunders Elsevier, 2008.

Burghardt, E., Girardi, F., Pickel, H. Colposcopy, Cervical Pathology, Thieme, Stuttgart, New York, 1998.

Colposcopy and Programme Management. Guideliness for the NHS Cervical Screening Programme. NHSCSP Publication No20 (2nd edition), 2010.

Jordan, J., Morse, A., Sharp, F. Integrated Colposcopy, 2nd edition, Chapman and Hall, London, 1996.

Julian, T.B. A Manual of Clinical Colposcopy, Parthenon Publishing Group, 1998.

Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu, Ljubljana, Onkološki inštitut, 2011.

Zanesljivost in pogoji za kakovostno kolposkopijo

Andrej Možina, Marjetka Uršič Vrščaj, Špela Smrkolj

Uvod

Kolposkopija je vizuelna diagnostična preiskava, ki omogoča prepoznavanje sicer nevidnih predrakavih sprememb materničnega vratu, nožnice in zunanjega spolovila. Pod njenim imenom danes ne pojmujejo zgolj preiskave kot take, pač pa celovitost znanj na področju zgodnjega odkrivanja in zdravljenja predstopenj raka materničnega vratu. Kolposkopija je sestavni del državnega presejalnega programa za odkrivanje in zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu (ZORA), zato zahteva temeljito poznavanje citologije, patohistologije in epidemiologije. Medsebojna odvisnost in usklajenost teh medicinskih znanj je sinonim za uspešnost presejalnega programa.

Zanesljivost in pogoji za kakovostno kolposkopijo

Kolposkopist mora razumeti sporočilo citologa, mora znati ustrezno ukrepati ter ustrezno vrednotiti izsledke histologije. Sledenje po zdravljenju prekancerov je prav tako pomemben sestavni del kolposkopije in presejanja, saj podatki kažejo, da tudi do 10% raka materničnega vratu (RMV) nastane po predhodnem zdravljenju prekancerov. V začaranem krogu lažno negativnih in pozitivnih izvidov mora priti z največjo mero zanesljivosti do končnega cilja t.j. postaviti pravilno diagnozo, zavreči sume citologa ali podvomiti v izvide patologa. Spoznanje, da je občutljivost citologije nizka nas sili v previdnost pri kakovostnem odvzemu brisa materničnega vratu (BMV) in opredeljenih intervalih, nizka specifičnost kolposkopije nas svari pred nepotrebni invazivnimi diagnostičnimi posegi in pred nepotrebnim zdravljenjem, ki lahko usodno zaznamuje izhod nosečnosti. Tako za citologijo, kolposkopijo in patologijo velja spoznanje, da niso zelo zanesljive metode, zato so revizije in popravki več kot dobrodošli pri zagotavljanju optimalne diagnostike in terapije.

Kolposkopist mora biti seznanjen z osnovami citopatologije in tveganji, ki jih opredeljujejo posamezne citopatološke diagnoze. Seznanjen je z dejstvom, da nizkorizični BMV v 20-30% predstavljajo tveganje za CIN 3 kakor tudi z dejstvom, da visokorizični BMV le v 70% predstavljajo CIN 3. Bolj kot podatki mednarodnih študij, so za vsakega kolposkopista pomembni lastni podatki in podatki njegovega laboratorija ter interdisciplinarnih kazalcev kakovosti.

Kolposkopist nosi največjo odgovornost za končni izhod diagnostike in zdravljenja, saj je v neposrednem stiku z bolnico. Tako citologija kakor patologija, sicer povsem autonomni vedi, se v ključnih trenutkih podrejata koordinatorju procesa - kolposkopistu oz. ginekologu, ki nosi najtežje breme odločitev pri usklajevanju različnih izvidov in ukrepanju. Vsi v presejalnem programu RMV se morajo zavedati spoznanja, da je vsaka zbolela ženska njihov poraz. In pri polovici zbolelih žensk za RMV zataji vsaj en člen v presejalnem procesu. Pri uveljavljanju te doktrine v življenje nastajajo v bolnišnicah **konziliji za predrakave spremembe**, kjer vsi subjekti po načelu kliničnih konferenc soočajo stališča pri obravnavi zapletenih primerov.

Zaradi izrazito subjektivne narave metode in omejene zanesljivosti kolposkopije je **izobraževanje** zelo pomembno. Napovedne vrednosti kolposkopije se bistveno povečujejo s številom opravljenih preiskav in vrednotenjem kazalcev kakovosti lastnega dela. Tudi najbolj izkušeni kolposkopisti v idealnih razmerah dosegajo do 90% skladnost kolposkopije s histološkimi izvidi in še to pri prepoznavanju VRD. Bolj kot sama izobrazba je pomembno **kontinuirano delo** na tem področju, kar potrjuje tudi praksa medicinsko razvitih držav, kjer kolposkopijo opravljajo tudi sestre in splošni zdravniki. V nekaterih državah to dejavnost licencirajo, v drugih stavijo na redno izobraževanje in priporočila, v vseh pa poudarjajo pomen **spremljanja in analiziranja kazalcev kakovosti pri zdravljenju in odkrivanju predrakavih sprememb**. RSK za ginekologijo in perinatologijo je v letih 2003-2004 potrdil priporočila Združenja za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo, ki opredeljujejo optimalne pogoje za kakovostne postopke pri obravnavi bolnic s patološkimi brisi materničnega vratu.

Register cervikalne patologije nam omogoča spremljanje zastavljenih ciljev na področju odkrivanja in zdravljenja prekancerov materničnega vratu (MV). Register ponazarja informacijski sistem, ki zagotavlja citološke-kolposkopske-patološke informacije iz celotne države. Vse tri medsebojno odvisne discipline le na ta način lahko oblikujejo in spremljajo pomembne

kazalce kakovosti pri obravnavanju bolnic s patološkimi brisi MV .V Sloveniji celoviti register v okviru ZORA programa še ni vzpostavljen, register v sklopu Združenja za ginekološko ginekologijo in kolposkopijo je dal začetne usmeritve na tem področju, a ne ustreza več vsem zahtevam za celovito analizo in spremljanje procesov kakovosti.

Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavami spremembami MV so popotnica vsem, ki se podajajo na pota zahtevne in pogostokrat nezanesljive diagnostike RMV oz. njegovih predstopenj. Temeljijo na spoznanjih najvarnejše poti do končnega cilja, kar pa še vedno ne pomeni, da ne bomo v določenih trenutkih ravnali po svoji presoji in mimo njih. Novelirane smernice 2011 prinašajo v prakso najnovejša spoznanja uporabe učinkovitega HPV testa v sekundarni diagnostiki.

Pomembni zaključki

- Kolposkopska preiskava se večinoma uporablja skladno z indikacijami, redkeje po presoji oz. zaradi kliničnih simptomov. Število presejanih žensk, ki potrebujejo kolposkopsko preiskavo se giblje od 1% (Finska) do 3-4% (Anglija, Italija, Nizozemska), v Sloveniji je ta delež opazno večji, a se iz leta v leto zmanjšuje.
- Kolposkopija ni le vizuelna metoda, pač pa pod imenom moderna kolposkopija razumemo celovitost znanj s področja citologije, kolposkopije, patologije in epidemiologije. Za vse discipline je značilna omejena zanesljivost, kar utrjuje pomen medsebojne komunikacije in rednih revizij. Ta se izvaja v bolnišnicah v sklopu kliničnih konferenc oz. »konzilijev za predrakave spremembe MV«.
- Kolposkopist je praviloma seznanjen s tveganji oz. z verjetnostjo, da se pri določenih kategorijah BMV pojavljajo NRD/VRD oz. invazivni procesi materničnega vratu v bistveno različnih deležih.
- Kolposkopija ni zelo zanesljiva preiskava. Metoda je na splošno 80% občutljiva, njena specifičnost je nizka - 50%. Bolj ko je lezija napredovala, večja je napovedna vrednost kolposkopske diagnoze. Zanesljivost kolposkopije narašča z velikostjo sprememb, številom opravljenih preiskav in rednim izobraževanjem. Skladnost med kolposkopisti pri napovedi VRD je dobra /fair/, pri napovedi NRD je nizka. Zanesljivost kolposkopije pri ločevanju NRD:VRD je 80-97%, zanesljivost kolposkopije pri izključitvi invazivne bolezni teoretičnih 100%

- Pogoji za izvajanje kakovostne kolposkopije so opredeljeni v« *Standardih in kazalcih kakovosti pri odkrivanju in zdravljenju predrakavih sprememb MV*«, potrjeni s sklepi RSK za ginekologijo in porodništvo, Priporočilih ZGO-SZD za kolposkopsko izobraževanje in Priporočilih EFC v katalogu znanj, ki jih mora kolposkopist preverljivo obvladati.
- »*Smernice za celostno obravnavo žensk z predrakavimi spremembami materničnega vratu*« nakazujejo najvarnejšo pot in tako tudi podlago za doseganje postavljenih standardov in kazalcev kakovosti.

Viri

Benedet JL, Anderson GH, Maticic JP, Miller DM. A quality control program for colposcopic practice. *Obstet Gynecol*, 1991.

Davey DD, Woodhouse S, Styer P, Mody D. Atypical epithelial cells and specimen adequacy: concurrent laboratory practices of participants in the college of American pathologists interlaboratory comparison. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 12

Ferris DG, Hainer BL, Pfenninger JL, Zuber TJ. See and treat electrosurgical loop excision of cervical transformation zone. *J Fam Pract*, 1996

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

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

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

Julian TM. *A manual of clinical colposcopy*, Parthenon publishing group, 1998

Lenart M, Simerl J, Košorok I, Puhan N, Zabukovnik P, M Koželj. Zanesljivost diagnostičnih postopkov pri žleznihih spremembah. I. Slovenski kongres o cervikalni patologiji s kolposkopskim tečajem, Zbornik, 2006, 106-108

Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *The Cochrane Library*, 2002. Oxford

Možina A, Meglič L, Šinkovec J, Lenart M Zanesljivost diagnostičnih postopkov. I. Slovenski kongres o cervikalni patologiji s kolposkopskim tečajem, Zbornik, 2006

Možina A, Rakar S, Vrščaj Uršič M. Katalog znanj in izobraževanje iz kolposkopije. I.Slovenski kongres o cervikalni patologiji s kolposkopskim tečajem, Zbornik,2006,68-70

Reid R, Scalzi P. Genital warts and cervical cancer. VII An improved colposcopic index for differentiating benign papillomaviral infections from high grade cervical intraepithelial neoplasia. Am J Obstet Gynecol 1985; 153: 611-8.

Reid R, Campion MJ. HPV – associated lesions of the cervix: Biology and colposcopic features. Clin Obstet Gynecol 1989; 32: 157-79.

Vrščaj Uršič M in sod, Prenovljene smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami, II. Zorini izobraževalni dnevi, Zbornik, 2011.

Terminologija in indikacije za kolposkopski pregled

Tatjana Kodrič

Uvod

Kolposkopija je diagnostična preiskava pri odkrivanju nevidnih, zgodnjih bolezenskih sprememb materničnega vratu, nožnice in zunanjega spolovila. Metoda je subjektivna, njena zanesljivost je 86% (občutljivost 80 %, specifičnost 60 %), s citologijo pa je njena zanesljivost 99%. S kolposkopsko preiskavo ugotavljamo obsežnost bolezenske spremembe in ocenjujemo stopnjo predrakave spremembe. Omogoča izbiro najprimernejšega mesta pri odvzemu tkivnega vzorca. Kolposkopija je zelo pomembna pri odločanju o načinu in obsegu zdravljenja. Nepogrešljiva je pri spremljanju bolnic po zdravljenju. V Republiki Sloveniji je sestavni del preventivnega programa ZORA.

Kolposkopijo je leta 1925 prvi uporabil Hans Hinselman. S kolposkopom, s pomočjo ustrezne izbire leč in snopom usmerjene svetlobe, binokularno ogledujemo maternični vrat pri večji povečavi. Pri ocenjevanju žilne risbe uporabljamo zeleni filter. Za prepoznavanje displastičnih sprememb uporabljamo 3% očetno kislino, ki reverzibilno koagulira beljakovine in citokeratin v epitelu. Sluznica se belkasto obarva; ocenjujemo intenzivnost obarvanja kot tudi čas pojava beline in trajanja beline. Glikogen v epitelu dokazujemo z Lugolovo raztopino.

Dokumentacija kolposkopskega pregleda je pogoj za kakovostno obravnavo pri zgodnjem odkrivanju bolezenskih sprememb ter zagotavljanju standardov kakovosti.

Temelje kolposkopske terminologije je leta 1925 postavil Hans Hinselman, z opisom patoloških slik, na podlagi patomorfoloških izvidov. Klasifikacijo so revidirali v Grazu leta 1975 in v Rimu leta 1990. Na 11. Svetovnem kongresu junija 2002 v Barceloni, je bila na priporočilo IFPCP (International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy) sprejeta terminologija, ki jo uporabljamo slovenski ginekologi.

Kolposkopska terminologija

Normalni izvid

- ploščati epitelij
- žlezni epitelij
- normalna transformacijska cona (Tz 1, 2, 3)

Patološki kolposkopski izvid (ATz)

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

Kolposkopsko suspektni invazivni karcinom (Ca)

Nezadovoljiva kolposkopskopija

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

Posebne zaznamke

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

Klasifikacija ločuje ATz (atipično transformacijsko cono) od normalnega kolposkopskega izvida. Ocena stopnje displazije temelji na patohistoloških entitetah.

Za ločevanje displazij z nizkim tveganjem (NTD) od displazij z visokim tveganjem (VTD) pa uporabljamo enostavno in zelo uporabno metodo točkovanja t.j. Reidovo metodo kolposkopskega točkovanja.

Reidova metoda kolposkopskega točkovanja ocenjuje štiri značilnosti :

- robove
- barvo
- žilje
- obarvanost z jodom.

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

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

Rubin in Barbo ocenjujeta opisno barvo, žilje, robove in površino. Opisni sistem omogoča tudi ocenjevanje normalne kolposkopske slike. Na osnovi

opisne ocene razlikujemo visokorizične displazije in izbiramo natančno mesto odščipa.

Opisni sistem ocenjevanja kolposkopske slike po Rubinu in Barbu.

ocena	Barva	Žilje	Robovi	Površina
normalen	rožnata prozorna	normalno nitasto normalno razve- jano	normalna Tz	ploščata
gradus 1	bela		difuzni	ploščata
HPV/ dysplasia minor	bleščeče bela	nežne punktacije	pahljačasti	mikropapilarna
CIN 1	snežno bela	nežen mozaik	kosmičasti	makropapilarna
PIL – NS			geografski	
gradus 2	bolj bela		razmejeni	ploščata
dysplasia mode- rata	bleščeče siva	punktacija		rahlo pridvig- njena
CIN 2	bela	mozaik		
PIL –VS				
gradus 3	izrazito bela		ostri	pridvignjena
dysplasia mai- or/CIS	motno bela	groba punktacija	razmejeni	
CIN 3	ostrigasto bela	grob mozaik		
PIL – VS		dilatirane žile povečane medžil- ne razdalje	notranji robovi	
mikroinvazija	rdeča	atipične žile	jasno razme- jeni	grčasta
očitna invazija	rumena motno siva	nepravilno bizarno	zavihani luščenje robov	razjedena nekrotična - eksofitična

Različne terminologije, ki jih uporabljamo pri ocenjevanju sprememb na materničnem vratu so temeljile na razumevanju in poznavanju poteka bolezni. Nova klasifikacija, ki je bila sprejeta na predlog IFCPC na 14. Svetovnem kongresu (World Congress of Cervical Pathology and Colposcopy) 5. julija 2011 v Rio de Janeiru, temelji na novih spoznanjih, je sodobna in enostavna ter uporabnikom prijazna.

Kolposkopska terminologija materničnega vratu (2011 IFCPC Nomenclature)			
Splošna ocena		ustrezna, neustrezna (razlog: vnetje, brazgotinast cerviks) SCJ vidna: v celoti, delno, nevidna TZ: tip1, 2, 3	
Normalen kolposkopski izvid		Originalen ploščat epitel: zrel, atrofičen Žlezni epitel: ektopija Metaplastični epitel: ON žlezna izvodila Deciduoza v nosečnosti	
Abnormalni kolposkopski izvid	Splošna načela	Lokacija lezije: znotraj ali zunaj Tz, lokacija lezije v smeri urinega kazalca Velikost lezije: število kvadrantov, ki jih lezija pokriva, velikost lezije v %	
	Gradus 1 (Minor)	nežen bel epitelij iregularni, geografski robovi	nežen mozaik nežne punktacije
	Gradus 2 (Maior)	gost bel epitelij hiter pojav beline prominentna žlezna izvodila	grob mozaik groba punktacija ostri robovi notranji robovi <i>ridge sign</i> (grebenasta znak)
	Nespecifičen izvid	leukoplakija (keratoza, hiperkeratoza), erozija obarvanje z jodom - obarvanost/neobarvanost	
Suspektno za invazijo		atipično žilje dodatni znaki: fragilne žile, nekroza, ulceracija, nepravilna površina, eksofitična rast, tumor	
Razno		kongenitalna Tz kondilom polip(ekto, endocervikalni) vnetje	stenoza kongenitalna anomalija pooperativne spremembe endometrioza

Indikacije za kolposkopsko preiskavo

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

Kolposkopsko preiskavo opravimo:

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

Zaključki

Kakovostna kolposkopska preiskava je ključna pri odkrivanju prekancerov. Z zgodnjim in pravočasnim odkrivanjem bomo zmanjšali število napredovalih rakavih obolenj. Za zagotavljanje kakovostnih kolposkopskih preiskav in nadzora nad postopki zdravljenja pa je nujna dosledna in ustrezna dokumentacija.

Viri

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

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

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

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

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

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

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

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

Walkner, P., Dexeus, S., De Palo, G., et al. *International Terminology of Colposcopy. An Updated Report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy*. Obstet. Gynecol 2003;101(1):175-7

Kolposkopski karton

Špela Smrkolj, Nina Jančar, Andrej Možina, Tatjana Kodrič

Uvod

Kolposkopija in ciljana biopsija imata pomembno vlogo pri obravnavanju žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Kolposkopija se pri nas uporablja kot sekundarni diagnostični postopek pri sumljivih in nenormalnih citoloških izvidih ter pri ženkah, okuženih z visokorizičnimi HPV, skladno s Smernicami za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu 2011.

Obrazec za beleženje kolposkopske preiskave

Kolposkopija je subjektivna metoda, s katero ugotavljamo s prostim očesom nevidne, zgodnje spremembe na materničnem vratu. 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), kar še podrobneje opišemo z Reidovim kolposkopskim indeksom. Kolposkopija skupaj s citologijo omogoča v idealnih razmerah do 90% zanesljivost pri detekciji predrakavih sprememb MV. Če pri kolposkopiji ugotovimo sumljive lezije, potem na teh delih materničnega vratu z biopsijskimi kleščicami odvzamemo košček tkiva in ga pošljemo na histološko preiskavo.

Občutljivost in specifičnost kolposkopije, kot samostojne preiskave, sta relativno nizki (80% in 60%). Zaradi lažno pozitivnih izvidov lahko povzroči nepotreben strah ženske in vodi v nepotrebne ter velikokrat škodljive operativne posege. Prav zaradi tega se kolposkopija ne uporablja pri vsakem gine-

kološkem pregledu, temveč le v skladu s Smernicami za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Kolposkopijo uporabimo seveda tudi pri makroskopsko sumljivi leziji materničnega vratu ali vagine, pri postkoitalnih in izvencikličnih krvavitvah, ponavljajočih kolpiti-sih ter pruritusu ali makroskopsko vidnih spremembah zunanjega spolovila.

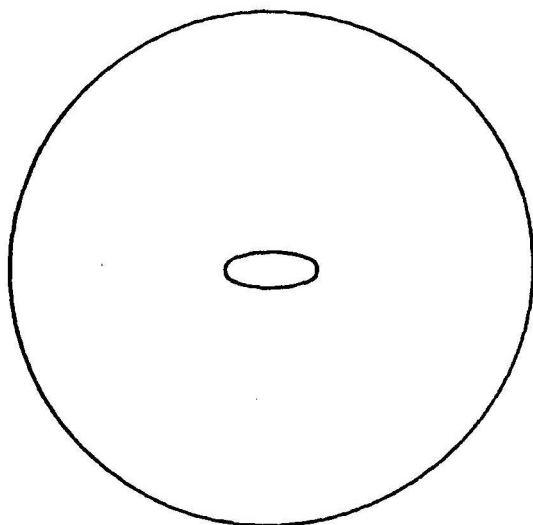
V Sloveniji smo že pred leti začutili potrebo po rednem zbiranju, spremljanju in posredovanju podatkov o kolposkopskih preiskavah. Citološke in histološke ter v zadnjem času tudi HPV izvide že beležimo v Register cervikalne patologije Slovenije, ki deluje v okviru programa ZORA. Dodatno beleženje kolposkopskih preiskav bi nam omogočilo realen in celovit vpogled v kakovost postopkov diagnostike in zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu, kar bi nam omogočilo nadgrajevanje in izboljševanje procesa. Beleženje kolposkopske preiskave v kolposkopski karton je potrebno tako v okviru dobre klinične prakse in iz raziskovalnega vidika, kot tudi iz pravnega vidika. V ta namen je Razširjena delovna skupina za pripravo pilotnega preverjanja standardiziranega kolposkopskega obrazca pripravila **kolposkopski karton**, ki ga bomo v letu 2012 pilotno uvedli v specialističnih kolposkopskih ambulantah Ginekološke klinike UKC Ljubljana.

V kolposkopski karton bomo vpisali podatke bolnice, vključno z EMŠO, pomembne podatke iz ginekološke anamneze, napotno diagnozo, rezultate predhodnih citoloških, HPV in histoloških izvidov. V kolposkopskem izvidu bomo opredelili zadovoljivost kolposkopije, vrsto transformacijske cone in opredelili morebitno spremembo kot nizkorizično displazijo (NTD) ali visokorizično displazijo (VTD). Spremembe bomo tudi grafično zabeležili v t.i. **Odellov diagram in Hammondov diagram**, ki sta prikazana na *slikah 1 in 2*. Uporabili bomo naslednje uveljavljene kratice:

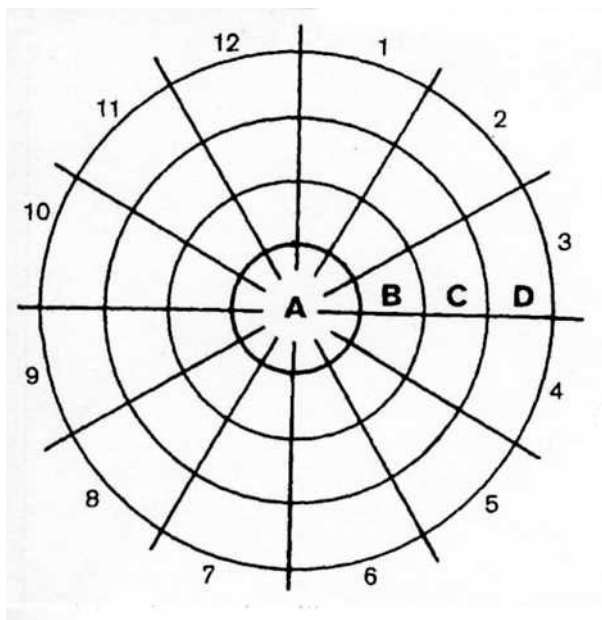
- Bel epitelij (Be)
- Mozaik (Mo)
- Punktacija (P)
- Atipično žilje (Až)
- Jod negativno področje (J-)
- Kolposkopsko suspektno za invazivni karcinom (Ca)

S križcem bomo na sliki označili mesto morebitne biopsije z biopsijskimi kleščicami in vpisali končen histološki izvid. Na koncu bomo podali še mnenje in priporočila za nadaljnjo obravnavo.

Slika 1. Odell-ov diagram.



Slika 2. Hammond-ov diagram.



Slika 3 prikazuje osnutek kolposkopskega kartona.

KOLPOSKOPSKI IZVID

IME IN PRIIMEK: _____	NAPOTNI ZDRAVNIK: _____
EMŠO: _____	NAPOTNA DIAGNOZA: _____
NASLOV: _____	DATUM PREISKAVE: _____
TEL.ŠT.: _____	USTANOVA: _____
KZZ: _____	ZDRAVNIK: _____

PODATKI O BOLNICI: ŠT. PORODOV: _____ ŠT. SPLAVOV: _____ DATUM ZM: _____ OKC: DA NE IUV: DA NE HNZ: DA NE	PREDHODNI DG -TH POSTOPKI: CITOLOŠKA DG: _____ HISTOLOŠKA DG: _____ TRIAŽNI TEST HPV: POZ NEG LETO: _____ PREDHODNE OP MV: BIOPSIJA DA NE LLETZ DA NE KONIZACIJA DA NE
--	---

IZVID

I . KOLPOSKOPSKA OCENA:

ZADGOVOLJIVA: DA NE

NEZADGOVOLJIVA: DA NE

TIP TZ: TIP1 TIP2 TIP3

II . KOLPOSKOPSKI IZVID JE:

NORMALEN NENORMALEN

III . LOKALIZACIJA IN RAZŠIRJENOST KOLPOSKOPSE

SPREMEMBE:

CELOTNA PATOL. SPREM. JE VIDNA V CELOTI: DA NE

CELOTNA PATOL. SPREM.:

Je posamezna ln se nahaja na ___ . urf.

So številne in se nahajajo na ___ . uri.

CELOTNA PATOL. SPREM. ZAJEMA:

<25% <50% <75% >75% površine materničnega vratu.

IV . STOPNJA KOLPOSKOPSE LEZIJE:

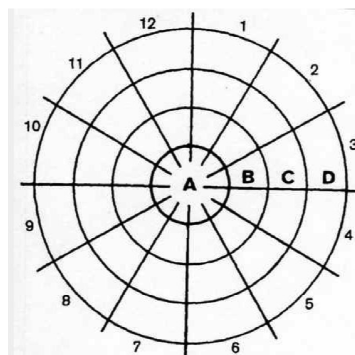
NORMALEN IZVID

NTD

VTD

SUMLIJIVA INVAZIJA: Atipično žilje
Dodatni znaki (fragilne žile, nekroza, ulceracije, eksofitična lezija, nepravilni robovi)

NESPECIFIČNE SLIKE: Keratoza
Kondilomi
Kongenitalna TZ
Polip
Vnetje
Stenoza CK
Kongenitalne anomalije
Poškodbe
Endometriozna



V . POSEGI OB KOLPOSKOPIJI:

ODVZEM TKIVA ZA PATOHISTOLOŠKI PREGLED: DA NE

BIOPSIJA: DA NE ŠTEVILO BIOPSIJ: ___

EKSCIZIJA: DA NE

LLETZ: DA NE

ABRAZIJA ENDOCERVIKSA: DA NE

HISTOLOŠKI IZVID: _____

VI . PRIPOROČILA ZA ZDRAVLJENJE:

OPAZOVANJE IN KONTROLNI GINEKOŠKI PREGLEDI SKLADNO S SMERNICAMI.

REVIZIJA CITO-PATOLOŠKIH IZVIDOV.

OBRAVNAVA NA KONZILIJU ZA PREDRAKAVE SPREMEMBE.

OBRAVNAVA NA GINEKOLOŠKO-ONKOLOŠKEM KONZILIJU.

INDICIRANO JE ZDRAVLJENJE:

LLETZ

KONIZACIJA—SKALPEL

DESTRUKCIJA TKIVA (LV, KRIOHTH...)

HISTEREKTOMIJA

DRUGO: _____

Zaključek

V zadnjem desetletju smo v Sloveniji napravili velik korak naprej s smiselnimi ukrepi pri zgodnjem odkrivanju raka materničnega vratu. Napredek je jasno viden v upadu incidence raka materničnega vratu s preko 20/100.000 žensk na okoli 12/100.000 žensk. Zasluge nosita tako Državni program organiziranega presejanja ZORA, kot tudi uvedba in dosledno upoštevanje Smernic za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Menimo, da bo uvedba kolposkopskega kartona še dodatno prispevala k izboljšanju kakovosti obravnave teh žensk, predvsem pa nam bo pomagala uvesti enotne standarde za kolposkopsko preiskavo in njeno dokumentiranje.

Viri

Arbyn M., Anttila A., Jordan J. et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. IARC. 2008 Lyon, France.

Colposcopy and programme management. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. NHSCSP Publication No20 (2nd edition), 2010.

Možina A. Obrazec za beleženje kolposkopske preiskave. Onkološki inštitut Ljubljana. 2. Izobraževalni dan ZORA. Brdo, april 2011.

Noller KL. Intraepithelial neoplasia of the lower genital tract (cervix, vulva): etiology, screening, diagnostic techniques, management. In: Katz V, Lentz, GM, Lobo, RA, Gershenson, DM, ed. Comprehensive Gynecology, fifth edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007.

Uršič Vrščaj M. in sod.(ur). Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2011.

Normalna kolposkopska slika

Andrej Zore, Špela Smrkolj, Andrej Možina

Uvod

Za uspešno ugotavljanje patoloških kolposkopskih sprememb materničnega vratu je nujno poznavanje normalne kolposkopske slike, ki jo opisujemo v nadaljevanju tega prispevka.

Normalna kolposkopska slika

Kolposkopsko sliko materničnega vratu (cerviksa) določajo:

1. Ploščatocelični epitelij ektocerviksa.
2. Visokoprizmatški, cilindričen epitelij endocerviksa.
3. Meja med obema epitelijema, ki jo imenujemo transformacijska cona (Tz) oz. SJC (squamocolumnar junction).

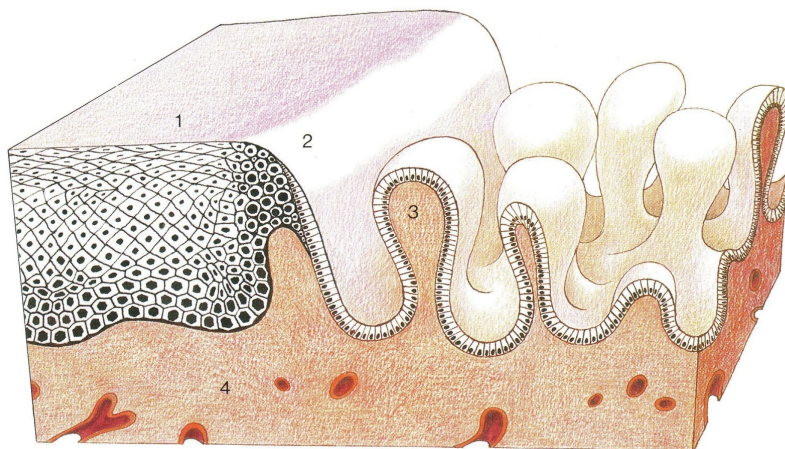
1. Ploščatoceličen epitelij ektocerviksa je večskladen in ima ravno mejo proti stromi. Vsebuje glikogen. Zato se po tuširanju s Schilerjevo raztopino joda obarva rjavo.

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

3. Transformacijsko cono vidimo kot območje "preraščanja" visokoprizmatškega epitelija s ploščatoceličnim epitelijem. Dejansko pa ploščatocelični epitelij ostaja na svojem mestu in ne prerašča visokoprizmatškega epitelija. Na območju transformacijske cone prihaja do metaplazije visokoprizmatškega epitelija v ploščatoceličnega kar imenujemo **ploščatocelična (sqvamozna) metaplazija**. Pri tem se izravna meja epitelija proti stromi, papile z žilami se

sploščijo. Transformacijska cona je do začetka odraščanja tanka črta med obema epitelijema – primarna SJC. Kasneje zajema celoten kolobar metaplastije med primarno SJC in preostalim visoko prizmatskim epitelijem (sekundarna SJC oz. v žargonu nepravilno imenovana "transformacijska cona" v ožjem pomenu).

Slika 1 prikazuje histološko shemo transformacijske cone.



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

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

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

Metaplastija pa ni enakomerna le po globini ampak tudi po površini. Zato se transformacijska cona razširi in zajema območje med primarno SJC mejo

med epitelijema (nastalo v času intrauterinega razvoja) in dejansko novo mejo med preostalim visokoprizmatiskim epitelijem in ploščatoceličnim epitelijem, nastalim z metaplazijo (in ne s "preraščanjem" od primarne SCJ meje). Meja med epitelijema je lahko zvezdaste oz. jezikaste strukture. Metaplastični epitelij lahko preraste bazo zvezdaste strukture visokoprizmatškega epitelija. Kadar metaplastični epitelij "obkoli" večji otok visokoprizmatškega epitelija govorimo o "oknih žleznega epitelija", kadar pa so otočki preostalega visokoprizmatškega epitelija manjši pa o "žleznih špranjah". Metaplazija lahko povsem prekrije otok visokoprizmatškega epitelija, ki se invertira kar vidimo kot "Ovulo Nabothi".

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

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

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

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

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

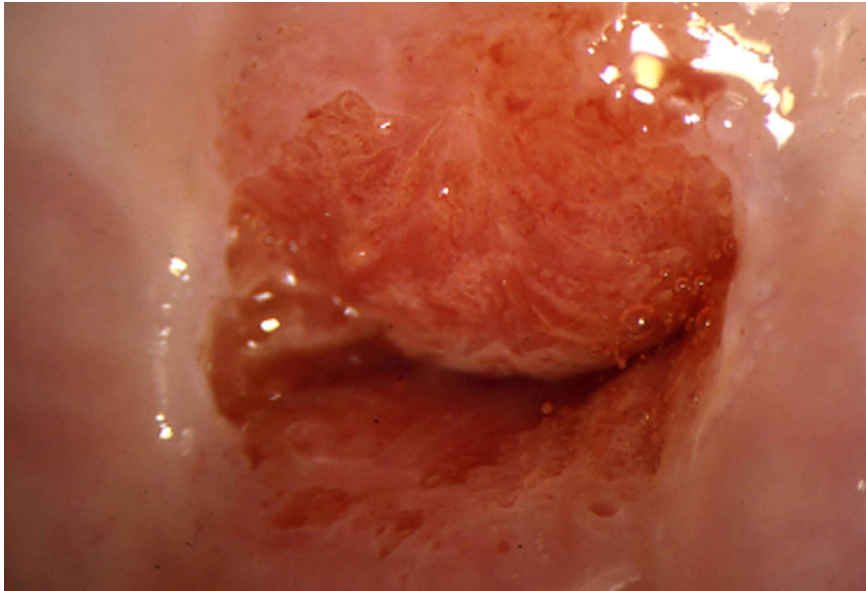
Končno je transformacijska cona tipična (normalna) ali atipična.

Metaplastične celice imajo sorazmerno velika jedra in malo citoplazme. Zato metaplastični epitelij ni prosojen ampak je nežno bel. Po tuširanju s 3% oacetno kislino se celice dehidrirajo. Citoplazma uplahne, preostala jedra se zgotijo. S kolposkopom vidimo, da je belina izrazitejša, čeprav še vedno rahla, kar opišemo kot **bel epitelij**. Metaplastične celice ne vsebujejo glikogena. Zato se po tuširanju z jodom oz. Schilerjevo raztopino ne obarvajo. Pri metaplaziji se izravna meja epitelija proti stromi, papile z žilami se sploščijo,

zato ne vidimo žilnih pojavov. Le pri starih ženskah z atrofičnim epitelijem cerviksa lahko vidimo sploščene žile, ki se enakomerno vejijo, kar opisujemo kot mrežaste ("network") punktacije. Žilne pojave in mejo med epitelijema poudari pri kolposkopiji zeleni filter.

Pri displazijah je belina epitelija izrazitejša in po tuširanju z očetno kislino izrazito groba. Stroma s papilami in žilami se ne splošči ampak celo poglobi in deformira. Ozke, poglobljene papile z žilami opisujemo kot razne oblike **punktacij** (npr. "hairpin", itd). Široke, deformirane papile z žilnimi pleteži pa tvorijo **mozaik**. Z izrazom **levkoplakija** označujemo le bel epitelij, ki je tako grob, da ga vidimo že makroskopsko. Predstavlja lahko hiperkeratozo, kondilom ali displazijo. Ker je tako debel, prekriva žilne fenomene, ki so za oceno morebitne displazije pomembnejši od grobosti oz. debeline samega belega epitelija.

Slika 2 prikazuje normalno kolposkopsko sliko materničnega vratu.



Zaključki

Normalno kolposkopsko sliko materničnega vratu določajo ploščatocelični epitelij ekto cerviksa, visokoprizmatški, cilindričen epitelij endocerviksa in meja med obema epitelijema, ki jo imenujemo transformacijska cona. Kolposkopija je zadovoljiva, kadar vidimo celo območje transformacijske cone.

Dobro poznavanje normalne kolposkopske slike je nujen pogoj za pravilno ugotavljanje atipičnih kolposkopskih slik.

Literatura

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

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

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

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

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

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

Walkner, P., Dexeus, S., De Palo, G., et al. *International Terminology of Colposcopy. An Updated Report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy*. Obstet. Gynecol 2003;101(1):175-7

Nizko tvegane displazije materničnega vratu in CIN 1

Borut Kobal

Uvod

CIN 1 predstavlja lezijo v bazalnem sloju celic, omejeno na spodnjo tretjino epitela in jo prepoznamo po arhitekturni dezorganizaciji in citoloških atipijah. V povrhnjem sloju epitela pogosto najdemo koilocite. Tako prepletanje citoloških značilnosti HPV okužbe kot citološke značilnosti blage displazije (CIN 1) najbolje združimo v pojmu **nizkotveganih displazij** (angl. Low Grade Squamous Intraepithelial Lesions – LGSIL); v nadaljevanju NTD. Ugotovljeno je, da znotraj citološko opredeljenih NTD (klasifikacija citoloških sprememb po Bethesda), lahko histološko potrdimo CIN 1 v 40-70%, v primeru atipičnih ploščatih celic pa v 30-50%. V 7% najdemo CIN 1 tudi pri citološko ocenjenih visoko tveganih displazijah (VTD). Zaradi citološke diagnoze NTD v posameznih državah, so njihova priporočila težko primerljiva s tistimi, pri katerih nadaljni postopki izhajajo iz histološko verificiranih CIN 1. Ne glede na to je variabilnost v postopkih v grobem razdeljena med ekspektativno in takojšnje zdravljenje. Namen tega prispevka je tako opredeliti postopke ob CIN 1 in predstaviti smernice, ki temeljijo na znanostjo potrjenih ugotovitvah.

Naravni razvoj NTD

Visok delež spontane regresije sprememb potrjujejo danes številne raziskave. Delež regresije se giblje med 57 in 90 odstotki, odvisno od časa spremljanja, ki je običajno eno do tri leta in sovпада z analizami spontanega izkoreninjenja HPV okužbe (19.9 meseca). Pomembna elementa v regresiji sprememb predstavljata opustitev kajenja in uporaba bariernih zaščitnih sredstev.

Ocenjuje se, da okrog 11 odstotkov CIN 1 napreduje v VTD, delež perzistence NTD pa se giblje okrog 15 odstotkov po dveh letih. Pri zadnji ugotovitvi ne gre povsem zanemariti možnosti ponovnih okužb s HPV.

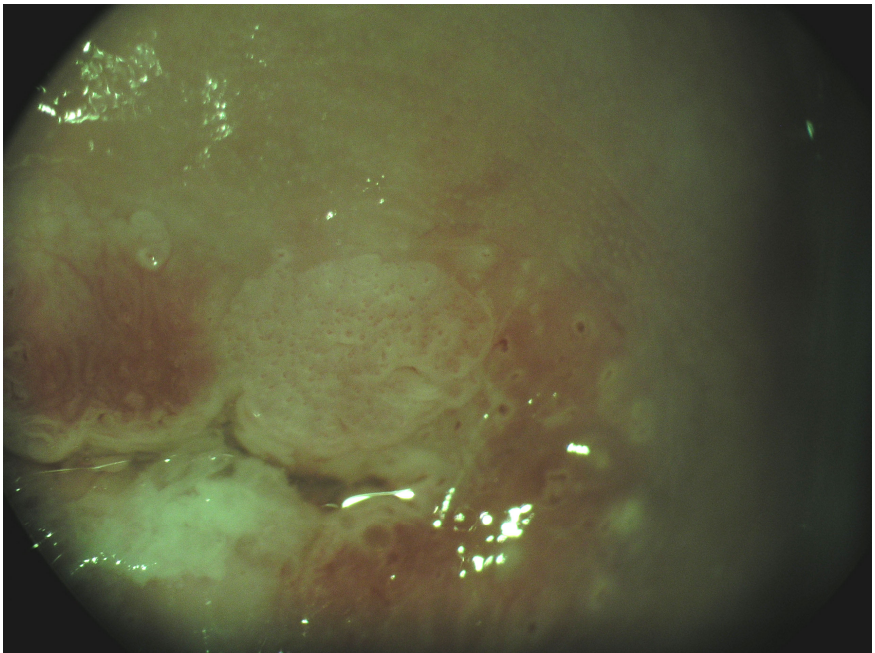
Trenutno nimamo na voljo klinično uporabnih bioloških kazalcev, ki bi napovedali napredovanje CIN 1 v VTD. Perzistentna okužba HPV zaenkrat ostaja najpomembnejši dejavnik tveganja za prehod v VTD.

Diagnoza CIN 1

Diagnozo NTD postavimo na podlagi ciljne biopsije in histološke verifikacije CIN 1. Ob tem je nujno treba poudariti probleme povezane s postavitvijo diagnoze:

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

Slika 1. prikazuje značilno kolposkopsko sliko NTD.



Problem spregledanja VTD ob postavitvi diagnoze CIN1

Je majhen v primeru zadovoljive kolposkopije in kakovostne kolposkopske ocene in z njo ustrezno odvzete biopsije. Možnost diskordance med citološkim (PIL visoke stopnje) in histološkim izvidom (CIN1) je med 5-7%. V primeru zadovoljive kolposkopije in ustrezne kolposkopske ocene menimo, da se prepusti nadaljne postopke referenčnim kolposkopskim centrom. Kiretaža cervikalnega kanala je v takih primerih nepotrebna, saj doprinese k diagnozi VTD le v 2-5%.

Pri nezadovoljivi kolposkopiji ali manj kakovostni kolposkopski oceni v diagnostiki vedno sledimo citološki oceni (PIL visoke stopnje), kiretaža cervikalnega kanala je smiselna.

Izhodišča za postopke pri CIN 1 – NTD

Ob upoštevanju variabilnosti pri postavitvi histološke diagnoze in ob nejasnem biološkem potencialu sprememb, ki jih na podlagi histološke slike uvrščamo med NTD, ter ob dejstvu, da najmanj dve tretjini sprememb spontano regredira, so klinične odločitve težke in se v posameznih zdravstvenih sistemih razlikujejo tudi znotraj sistema. Kljub temu danes prevladuje prepričanje, da CIN 1 lahko spremljamo brez agresivnih postopkov, v kolikor sta izpolnjena kriterija zadovoljive kolposkopije in ustrezne izkušnosti kolposkopista.

V prid konservativnemu pristopu z ustreznim sledenjem sprememb do dveh let, dodatno govorijo še naslednje ugotovitve:

- CIN 1 je posledica sveže okužbe s HPV in so histološko težko ločljive od drugih oblik okužbe s HPV
- Prevalenca CIN 1 je v funkciji prevalence akutne spolno prenesene s HPV in je visoko odvisna od starosti vzorca spolnega vedenja populacije, ki jo presegamo.
- Praviloma so celične nepravilnosti kot funkcija SPB najpogostejše pri najstnicah in mladih ženskah
- Obstaja relativna povezava med menjavo spolnega partnerja, kajenjem in neuporabo bariernih zaščitnih sredstev
- Dve tretjini sprememb pri mladih ženskah spontano regredira v enem letu, v treh letih spontano regredira do 90% sprememb

- Tveganje za razvoj visoko rizične displazije (VRD) je enako kot pri citološko definiranih atipičnih ploščatih celicah in znaša med 9 in 16 odstotki.

Smernice postopkov pri CIN 1

Pri kliničnih odločitvah o nadaljnih postopkih je treba zato ustvariti sintezo citoloških, kolposkopskih in histopatoloških izvidov, upoštevati starost in sledljivost ženske. V letu 2011 sprejetih 'Smernicah za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu' so podani algoritmi postopkov pri NTD. Iz njih sledi, da ob zadovoljivi kolposkopiji, ustrejni kolposkopski oceni in CIN 1 (potrjenem v biopsiji) opravimo triažni test HPV čez 12 mesecev. V primeru negativnega testa tega ponovimo čez 12 mesecev. V kolikor sta dva zaporedna testa negativna, lahko žensko vrnemo v presejanje, saj tako obdobje sledenja, kot izkoreninjenost HPV govorita za regresijo NTD. Kadar pa je med sledenjem triažni test pozitiven, posumimo na persistenten CIN 1 ali možnost razvoja v VTD ter ukrepamo v tej smeri s ponovno kolposkopijo in biopsijo. V primeru nezadovoljive kolposkopije, težke ali neustrezne kolposkopske ocene in bioptičnega CIN 1 se odločimo za nadaljno obravnavo v referenčnem centru za kolposkopijo. Evalvacija cervikalnega kanala je zaželjena, v kolikor z njo ne dobimo odgovora, kot tudi v primeru, ko je pričakovana sledljivost bolnice slaba, se odločimo za diagnostično ekscizijo z električno zanko (LLETZ).

Zdravljenje

Zdravljenje ob postavitvi diagnoze ponudimo ženskam, ki si zdravljenje, ob polnem razumevanju vseh postopkov želijo; ter ženskam, pri katerih, ne glede na vzrok, ne moremo zagotoviti kvalitetnega sledenja. Optimalno zdravljenje mora zagotoviti visok odstotek ozdravitve ob nizki obolevnosti in ustrezni ekonomičnosti. Izbiro tako predstavlja danes laserska evaporacija oziroma elektrofulguracija porcije, medtem ko ekscizijske metode zdravljenja kot prvi izbor pri NTD niso sprejemljive.

Po zdravljenju CIN 1 zadostuje citološko sledenje, kolposkopija ni potrebna razen v primeru citoloških sprememb v smeri VTD. Izkoreninjenje visokorizičnih HPV lahko pričakujemo ob koncu prvega leta (v povprečju 7.7 meseca).

Razpravljanje o smernicah in postopkih

V državah, ki uporabljajo klasifikacijo po Bethesda je diagnoza CIN 1 zajeta v terminu 'LGSIL', v katero so zajete tudi druge spremembe povezane s HPV okužbo; diagnoza je postavljena na podlagi citološke analize in ne bioptičnega vzorca. Zato predstavlja prvi korak v tretiranju LGSIL kolposkopska ocena 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). Zgoraj navedene smernice tako veljajo samo za histološko verificirano NTD ob zadovoljivi kolposkopiji.

Šest mesečno citološko sledenje je po novih smernicah nadomestil triažni test HPV po enem letu, saj predstavlja najbolj občutljiv test za progres v VTD, v primerjavi z dosedanjim citološkim sledenjem. Ker okrog 10% NTD napreduje v VTD skozi daljše časovno obdobje (povprečje 16.5 mesecev), predstavlja eno leto, po mnenju večine avtorjev, ustrezen interval za odkrivanje VTD. Napredovanje se pogosteje opaža pri kadilkah in tistih, ki ne uporabljajo bariernih zaščitnih sredstev. Določanje prisotnosti visoko rizičnih HPV po enem letu sledenja, naj bi izluščilo tiste s perzistentno HPV okužbo, ki so v zato v povečanem tveganju za razvoj VRD. Potrditev prisotnosti HPV po enem letu sledenja zahteva ponovno kolposkopijo za oceno in histološko verifikacijo sprememb na MV.

Periodična kolposkopija ob odvzemu triažnega HPV testa ne dvigne občutljivosti za detekcijo VRD.

Perzistenco NRD lahko pričakujemo po dveletnem opazovanju pri približno 15 odstotkih. Kljub možnosti, da gre lahko za novo nastalo NRD, praviloma ponudimo zdravljenje- prednost imajo destruktivne metode ob izpolnjenem pogoju zadovoljive kolposkopije.

Zaključek

Zdravljenje NTD vključno s histološko potrjenim CIN 1 je praviloma ekspektativno, saj imamo z določanjem visokorizičnih HPV, v času sledenja, dovolj občutljiv test za prepoznanje perzistentne HPV okužbe in s tem večjega tveganja za progres v VTD.

Viri

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

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

Scheungraber C, Kleekamp N, Schneider A. Management of low-grade squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *Br J Cancer* 2004; 90(5):975-8.

Lee C, Mancuso V, Contant T, Jackson R, Smith-Mccune K. Treatment of women with low-grade squamous intraepithelial lesions on cytologic evidence or biopsy results by board-certified gynecologists. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(3):693-8.

A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(6):1393-400

Schaal JP, Mouglin C. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *Int J Cancer* 2003; 106(3):396-403.

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

Kourounis G, 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.

Jones S, Sykes P, Pather S, Peddie D. Is there a role for colposcopy in the follow-up of treated low grade squamous intraepithelial lesions? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004; 44(6):574-6.

Guido R. Guidelines for screening and treatment of cervical disease in the adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004; 17(5):303-11

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

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

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

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

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

Rouzier R. Management of CIN1. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008; 37 Suppl 1:S114-20.

Bosch F.X., Burchell A.N., Schiffman M., Giuliano A.R., de Sanjose S., Bruni L., Tortolero-Luna G., Kjaer S.K., & Munoz N. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*. 2008; 26 Suppl 10, K1-16.

Zuna RE, Wang SS, Rosenthal DL, Jeronimo J, Schiffman M, Solomon D; ALTS Group. Determinants of human papillomavirus-negative, low-grade squamous intraepithelial lesions in the atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesions triage study (ALTS). *Cancer*. 2005 Oct 25;105(5):253-62.

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

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

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

Nizkotvegane in visoko tvegane displazije materničnega vratu

Andrej Možina, Andrej Zore, Leon Meglič, Špela Smrkolj

Uvod

Displazije materničnega vratu nizke stopnje oz. blage displazije (NTD) so pogoste pri mladostnicah in tesno povezane s HPV okužbo. Na splošno velja, da v 98% HPV okužba izzveni v 2-3 letih in tako tudi verjetnost nastanka visokotveganih displazij (VTD). Približno 10% NTD skozi daljše časovno obdobje napreduje v VTD (povprečje 16.5 mesecev). V nadaljevanju prispevka opisujemo kolposkopske značilnosti NTD in VTD.

NTD in VTD

Displazije materničnega vratu nizke stopnje oz. blage displazije (NTD) so pogoste pri mladostnicah in tesno povezane s HPV okužbo. V Sloveniji nimamo podatkov o zbolevnosti za CIN 1 zaradi pomankljivosti informacijskega sistema. Po podatkih Registra cervikalne patologije ZGO (2006) vsako leto zdravimo okoli 500 bolnic s CIN1 (v primerjavi z 1800 bolnic s CIN 2 in 3) večinoma zaradi dolgoletne perzistence, neskladja s citologijo ali kolposkopsko sliko.

Nizkorizični brisi materničnega vratu (BMV) predstavljajo velik izziv tako za citologe, kolposkopiste in seveda ženske. To skupino BMV predstavljajo celice, ki se medseboj razlikujejo tako v patomorfološkem izgledu kakor v svojem potencialu. Čeprav jih uvrščamo v patološko skupino BMV, imajo svoje posebno mesto zaradi nižje zanesljivosti, težje diagnostike in posledično večje neskladnosti med opazovalci. Verjetnost, da gre pri tem citološkem izvidu za visokotvegano displazijo (VTD) je med različnimi kategorijami različna: APC: 5-17%, PIL nizke stopnje: 15-30%, ASC-H: 24-94%, AŽC: 9-54% (ASCCP, Consensus guidelines 2000). Težavno diagnostiko nizkorizičnih BMV posredno nakazujejo velike razlike v deležu posameznih celic med različnimi laboratoriji.

V primeru odkrite CIN 1 postopamo skladno s 'Smernicami za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu'. Pri odločitvah o eventuelnem zdravljenju kolposkopist ob že omenjenih priporočilih upošteva zlasti reproduktivne namene in podatke iz literature, ki kažejo da gre pri diagnosticirani CIN 1 v 20-30% za zmotno diagnozo in v resnici za VTD. Zanesljivost kolposkopije pri napovedi NTD je nizka, neskladje med kolposkopisti veliko. Zanesljivost kolposkopije se izboljšuje s stopnjo napredovalosti displazije in velikostjo lezije, prav tako se poveča skladnost med kolposkopisti, ki je pri VTD dobra /fair/.

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

Zmerno in hudo displazijo (CIN 2, 3) uvrščamo kot skupno kategorijo med visokotvegane prekanceroze materničnega vratu (VTD), saj je zanesljivost histološkega ločevanja nizka. VTD skladno s 'Smernicami za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu' zdravimo z redkimi izjemami takoj, saj predstavljajo preveliko tveganje za progres v invazivno bolezen (15% - 25%).

Pri kolposkopskem diagnosticiranju NTD/VTD displazij se poskušamo ravnati z opredelitvami do naslednjih parametrov:

- Žilne spremembe: punktacije, mozaik, atipično žilje
- Interkapilarna razdalja
- Barvni toni
- Površina spremembe
- Zunanje in notranje meje sprememb
- Velikost lezije
- Intenzivost obarvanja s Schilerjevim reagentom in čas razbarvanja po tuširanju z ocetno kislino
- Zadovoljive oz nezadovoljive kolposkopije
- Poznani podatki citopatološkega laboratorija o citološko-histoloških korelacijah in lastni analitični podatki o kolposkopski diagnostiki
- Historične anamneze glede BMV in predhodnih zdravljenj MV

Reidov kolposkopski indeks: ločevanje NTD in VTD

Gre za sistematično in objektivno metodo kolposkopskega ločevanja različnih stopenj prekancerov. Natančna uporaba te metode omogoča kolposkopistu tehtnejšo odločitev o morebitnem opazovanju nizko rizičnih displazij, v izjemnih primerih tudi brez biopsije, ali pa mu olajša odločitev glede metod zdravljenja pri visoko rizičnih displazijah. Prav tako je metoda v dodatno pomoč pri neskladju citoloških, histoloških in kolposkopskih izvidov.

Za mladega kolposkopista je **Reidova metoda** kolposkopskega točkovanja dobrodošla pri samotestiranju oziroma evaluaciji kakovosti. Metoda je enostavna, pri njeni redni uporabi potrebujemo za točkovanje le nekaj minut. Zanesljivost metode je od 85% do 97% v rokah izkušenega kolposkopista.

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

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

***vsak kolposkopski znak posebej nakazuje:**

- 0 točk: → CIN 1. ali HPV
- 1 točka: → CIN 1. ali CIN 2.
- 2 točki: → CIN 2. ali CIN 3.

Reidov kolposkopski indeks

- 0 – 2 → HPV ali CIN 1.
- 3 – 5 → CIN 1. ali CIN 2.
- 6 – 8 → CIN 2. ali CIN 3.

Postopek:

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

Navodila za uporabo točkovanja:

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

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

Zaključek

Izkušeni kolposkopist lahko loči spremembe, ki predstavljajo nizko tveganost od visoko tveganih displazij materničnega vratu oziroma karcinoma. Na temelju tega izvida se odloči za opazovanje, ciljano biopsijo ali drugo ukrepanje. Občutljivost kolposkopije je zelo visoka, njena specifičnost pa relativno nizka, kar pomeni da kolposkopist lahko prevrednoti nenormalne bele ali jod negativne spremembe, ki niso nujno vse prekanceroze, ampak so odraz druge, benigne patologije.

Viri

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kolposkopija zgodnjega raka materničnega vratu

Branko Cvjetičanin, Špela Smrkolj, Milan Čavič

Uvod

Kolposkopija ima pomembno vlogo pri diagnozi in načrtovanju zdravljenja pri začetnem invazivnem karcinomu t.j. pri mikroinvazivnem karcinomu (FIGO IA) in pri začetnih (okultnih) oblikah invazivnega karcinoma materničnega vratu (FIGO IB). Bolj ko karcinom napreduje, manj podrobnosti opazujemo kolposkopsko. V nadaljevanju prispevka so opisane kolposkopske značilnosti zgodnjega raka materničnega vratu.

Kolposkopija zgodnjega raka materničnega vratu

Mikroinvazivni karcinom materničnega vratu je karcinom z največjo globino invazije do 5 mm in največjim površinskim razrastom do 7 mm (IA1 in IA2). Okultni rak materničnega vratu (RMV) pa je RMV višjega stadija (1B1 - površina > 7mm in/ali globina invazije > 5mm), ki ga ne vidimo oziroma ne odkrijemo pri pregledu v zrcalih. Pri tumorjih vidnih s prostim očesom v zrcalih je manj kolposkopsko vidnih in pomembnih podrobnosti.

Napredovali RMV diagnosticiramo klinično, kolposkopija (in citologija!) tu pomeni le škodljivo odlašanje diagnoze. V teh primerih uporabljamo kolposkopijo le za oceno periferne razširjenosti obolenja.

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

Pri začetni invaziji opazujemo naslednje kolposkopske značilnosti:

- površino s poudarjeno razliko v nivojih med posameznimi segmenti. Lahko se izmenjujejo področja depresij z dvignjenimi področji.
- deli, ki še niso tako prizadeti, so blede steklaste površine z rumenkastobelkastimi ali rdečkastimi zonami. Posamezni predeli dobivajo slatinast videz.
- najmanjši dotik povzroča krvavitve, ki jih težka ustavimo.

- najznačilnejše so žilne nepravilnosti (atipično žilje):
- Opazujemo žile, ki se razlikujejo v obliki, velikosti, poteku in kalibru. Izmenjujejo se dilatacije in stenoze, potek je neraven, žile iznenada izginevajo v globino. Te pojave imenujemo **adaptivna vaskularna hipertrofija**.
- Le-ta v začetku zadostuje za prekrvavitev neoplazme, kasneje pa postane nezadostna. Tako opazujemo močno vaskulizirane predele, ki lahko preidejo v nekrozo zaradi **končne vaskularne insuficience**.
- periferno od teh suspektnih sprememb opažamo še neprizadet epitel, belkaste barve, ki je jod negativen. Na tem področju je sumljiv znak popolna odsotnost žil.

Eksofitično rastoči karcinomi

To obliko opazujemo v več kot treh četrтинah primerov, posebno pri mlajših ženskah. Proliferacija neoplazme je površinska, v obliki cvetače. Kolposkopsko to vidimo kot neoplastične papile različnih oblik, barv in velikosti. Opazujemo popolnoma anarhično vaskularizacijo. Po aplikaciji acetocetne kisline postane površina značilno slatinasta. Vsak kontakt povzroča dolgotrajno krvavitev. Pojavljati se prično predeli nekroze in ulceracij. Paziti moramo, da nas klinično že evidenten karcinom ne zapelje pri kolposkopiji. Lahko bi ga na primer zamenjali za inficiran ektropij.

Endofitično rastoči karcinomi

Te vrste karcinomi so redkejši, opažamo jih večkrat pri starejših ženskah. Potek obolenja je običajno hiter. Opazovanje otežuje dejstvo, da se spremembe največkrat širijo proti endocerviksu. Kolposkopsko opazujemo ulceracije različnih velikosti, od majhnih erozij do globokih kraterjev. Dno ulceracije je rdečkasto, krvaveče na dotik, tu opazujemo popolnoma nepravilno mikrovaskularno hipertrofijo. Z acetocetno kislino lepše vidimo dvignjene robove, dno pa postane belkasto.

Cervikalni adenokarcinomi

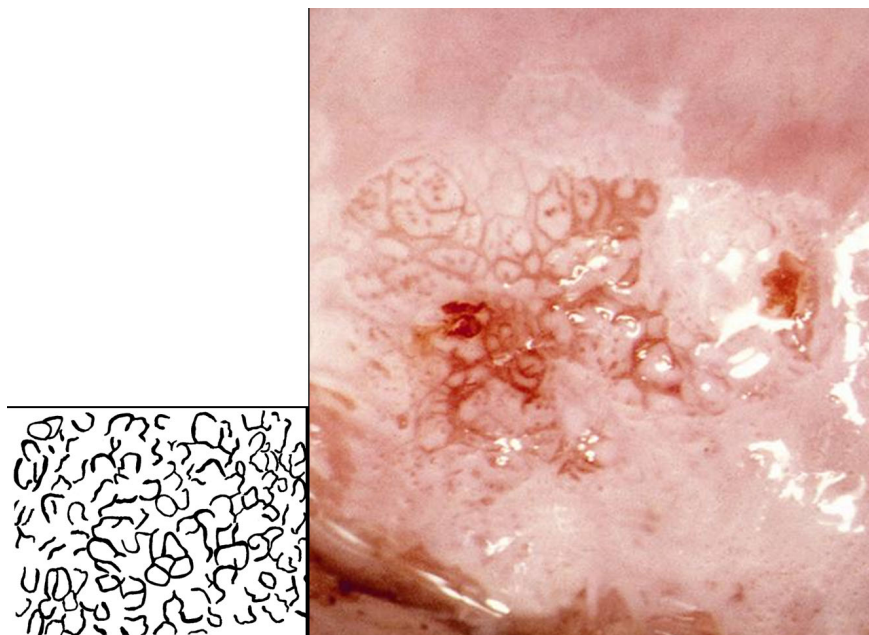
Rast običajno začneja v kanalu, le redko tako blizu ustja, da bi lahko obolenje opazovali v začetnem stadiju. Kolposkopsko ne moremo z gotovostjo ločiti teh sprememb od eksofitične oblike ploščatoceličnega karcinoma.

Pomembni zaključki

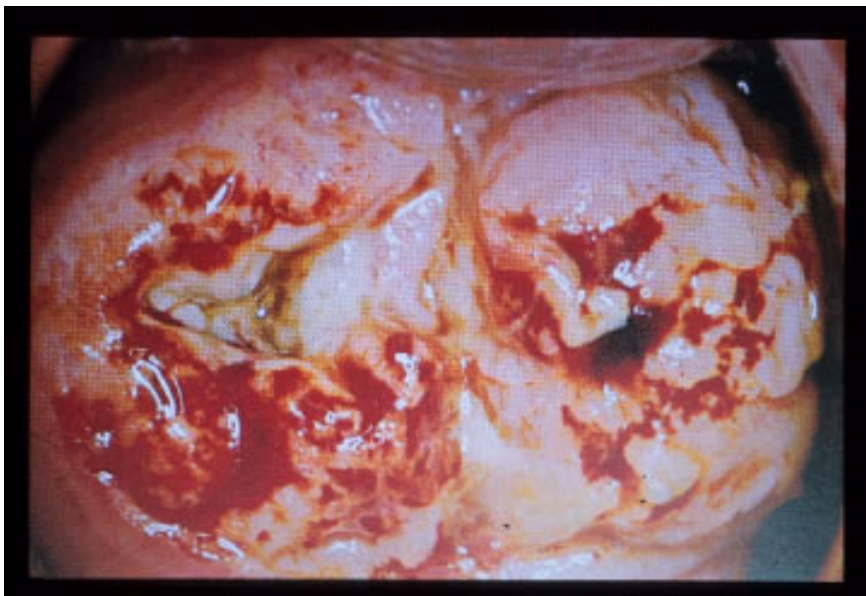
Vloga kolposkopije pri invazivnem cervikalnem karcinomu

- Ločevanje med intraepitelijskim in začetnim invazivnim karcinomom.
- Zagotavljanje odvzema bioptičnega materiala z mesta najhujše spremembe.
- Ugotavljanje razširjenosti lezije, tudi proti vagini.
- Spremljanje uspeha zdravljenja (pri operativnem zdravljenju odkrivanje vaginalnih recidivov, pri radioterapiji spremljanje učinka le-te).

Slika 1 prikazuje kolposkopsko sliko mikroinvazivnega karcinoma materničnega vratu.



Slika 2 prikazuje invazivni karcinom materničnega vratu.



Viri

Cecil Wright, Gordon Lickrish, Michael Shier. Basic and advanced colposcopy; second edition. Biomedical Communications, Incorporated, Houston 1995.

Joe Jordan, Anne Morse, Frank Sharp. Integrated Colposcopy; second edition. Chapman and Hall, London 1996.

Rene Cartier, Isabelle Cartier. Practical Colposcopy, third edition. Laboratoire Cartier, Paris 1993.

Kolposkopske spremembe žilja

Špela Smrkoľj, Leon Meglić

Uvod

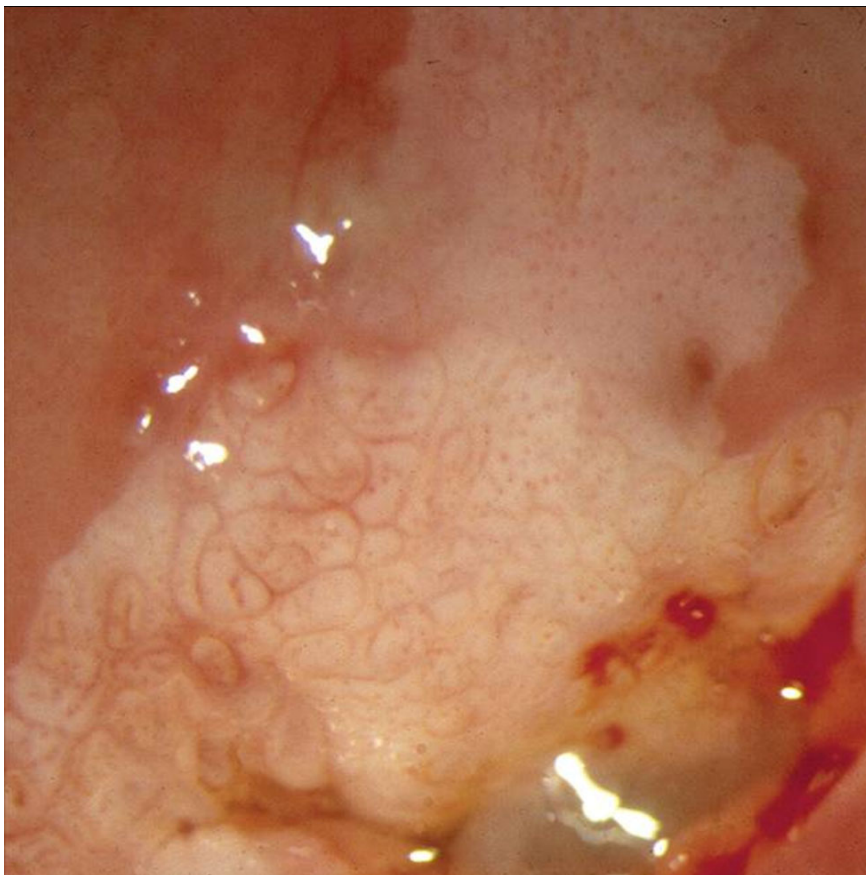
Kolposkopska preiskava je deloma subjektivna metoda, ki ugotavlja sicer nevidne, zgodnje spremembe na materniĉnem vratu. Eden od parametrov, ki jih poskušamo pri kolposkopiji opredeliti pri opisovanju in prepoznavanju zgodnjih predrakavih in rakavih sprememb materniĉnega vratu, so žilne spremembe. Gre za znaĉilne spremembe, ki jim pravimo **atipiĉna transformacijska cona (ATz)** in so rezultat morfoloških znaĉilnosti žilja. Opisujemo naslednje kolposkopske žilne spremembe: punktacije, mozaik in atipiĉno žilje.

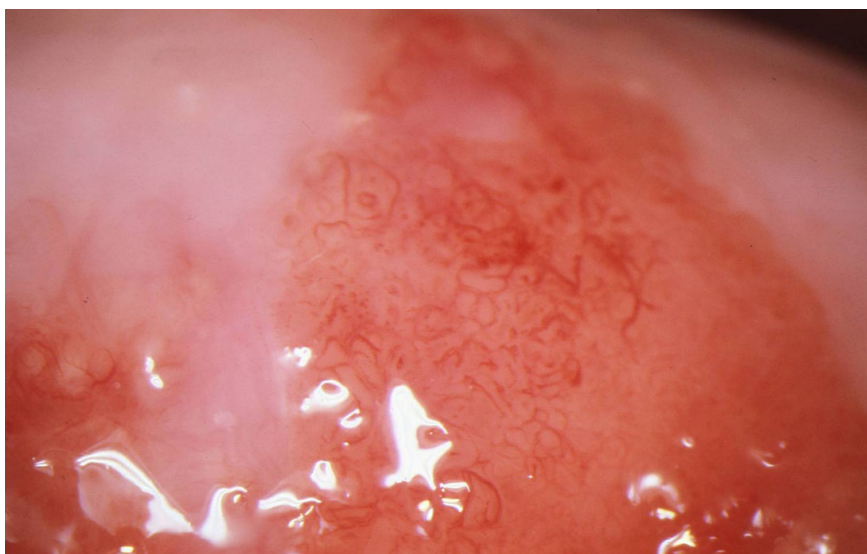
Kolposkopske spremembe žilja

Punktacije (P)

So kolposkopske znaĉilnosti, ko so veĉinoma vidne po predhodnem obarvanju z oacetno kislino. Nastanejo iz znaĉilne žilne strukture Źleznega epitelija. Opazujemo navpiĉno žilno zanko oziroma znotrajepitelijsko kapilaro in njeno okolico v omejeni coni. V neoplastiĉnem procesu se spremeni žilna arhitektura epitelija zaradi proliferacije epitelnih celic, ki rastejo in se množijo ter stiskajo okolno žilje s poslediĉno dilatacijo kapilarnih zank. Stiskanje Źil in zapore Źilja s poslediĉno poveĉano medkapilarno razdaljo nakazuje napredoval neoplastiĉen proces. Zeleni filter na kolposkopu dodatno poveĉuje moŹnost zaznave kolposkopske slike rodnih punktacij. Veĉji kot je premer Źilja (kolposkopsko veĉja rdeĉa pika) in veĉja kot je interkapilarna razdalja, bolj napredoval je neoplastiĉen proces. V diferencialni diagnozi moramo poleg predrakavih sprememb materniĉnega vratu upoštevat tudi vnetne in regenerativne spremembe, virusne okuŹbe, neoplazije in kongenitalno transformacijsko cono.

Sliki 1 in 2 prikazujeta punktacije in mozaik.

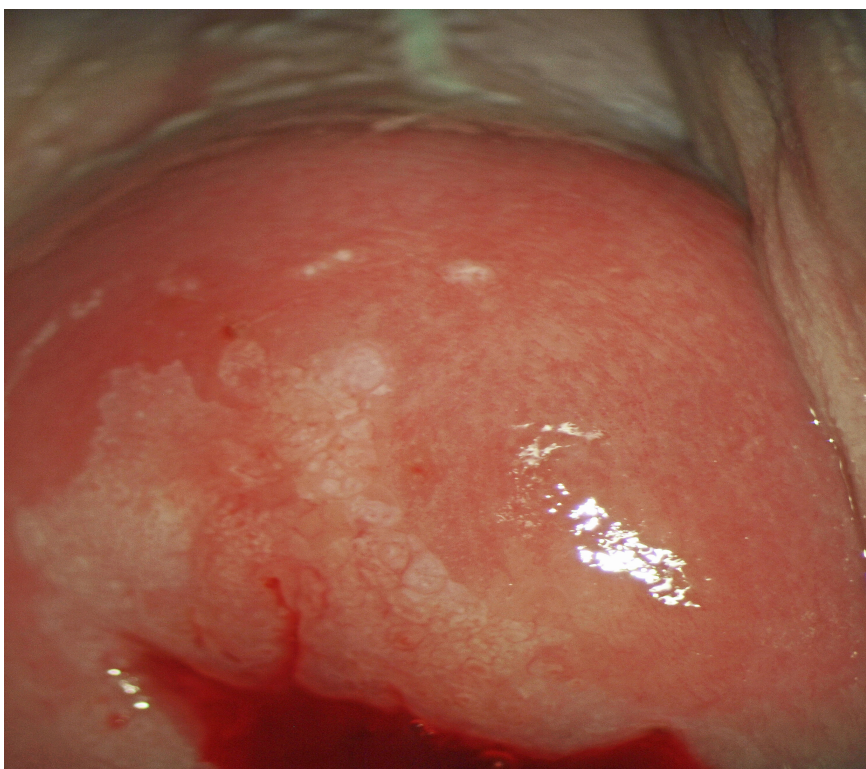




Mozaik (Mo)

Je podoben patofiziološki pojav kot pri punktacijah, le z drugačno žilno strukturo, ko žilje obkroža proliferiran oziroma spremenjen epitelij. Mozaik je lahko nežne ali grobe strukture, z različnim premerom žilja in različno medkapilarno razdaljo. Če se ta povečuje in če gre za grob mozaik, je velika verjetnost, da gre za napredovale stopnje neoplazije. V diferencialni diagnozi moramo poleg predrakavih sprememb materničnega vratu upoštevati tudi kongenitalno transformacijsko cono in neoplazije vseh stopenj.

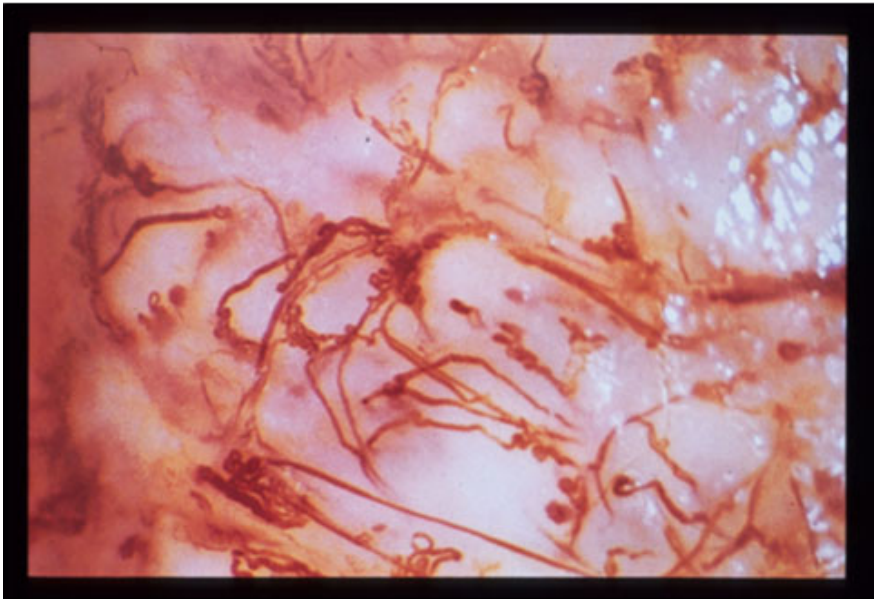
Sliki 3 in 4 prikazujeta mozaik.



Atipično žilje (Až)

Pri tem kolposkopskem fenomenu gre za širok spekter kolposkopskih slik opazovanega žilja, ki si jih najlepše prikažemo pred aplikacijo očetne kisline. Je rezultat delovanja faktorja TAF (*angl. tumor angiogenesis factor*). Poenostavljeno lahko atipično žilje opišemo kot odsotnost urejene oblike in simetrije poteka žilja. Značilno za ta kolposkopski fenomen je zelo površinsko potekajoče žilje, ki je različne debeline z neurejeno medkapilarno razdaljo, z različnim odsevom in neožiljenimi področji. Če s kolposkopsko preiskavo ugotovimo sliko atipičnega žilja z večjo medkapilarno razdaljo, če so posamezne žile razširjene, na kolposkopski sliki pa ugotovljamo grobe punktacije in mozaik, gre najverjetneje za sliko VRD (visoko rizične displazije). Atipično žilje je značilno za karcinom, razen če histološka preiskava tega ne izključi. Opazujemo žile, ki se razlikujejo v obliki, velikosti, poteku in kalibru. Izmenjujejo se dilatacije in stenoze, potek je neraven, žile iznenada izginevajo v globino. Te pojave je že pred desetletji Hinselmann imenoval »**adaptivna vaskularna hipertrofija**«. Atipično žilje se pojavlja pri vse oblikah invazivne rašče, neodvisno od razširjenosti bolezni. Žilna hipertrofija v začetku zadostuje za prekrvavitev neoplazme, kasneje pa postane nezadostna. Tako opazujemo močno ožiljene predele, ki lahko preidejo v nekrozo zaradi **končne žilne insuficience**. Pri kolposkopsko ugotovljenem atipičnem žilju je vedno indicirana ciljana biopsija najbolj sumljivega mesta na površini materničnega vratu. V diferencialni diagnozi moramo poleg predrakavih sprememb materničnega vratu upoštevati tudi karcinom in zelo nezrelo metaplazijo.

Slika 5 prikazuje atipično žilje



Zaključek

Kolposkopske spremembe žilja so odraz atipične transformacijske cone in se največkrat pojavijo pri zgodnjih predrakavih in rakavih spremembah materničnega vratu. Velja, da je atipično žilje značilno za karcinom, razen če histološka preiskava tega ne izključi. Pri kolposkopsko ugotovljenem atipičnem žilju je vedno indicirana ciljana biopsija najbolj sumljivega mesta na površini materničnega vratu.

Viri

Cecil Wright, Gordon Lickrish, Michael Shier. Basic and advanced colposcopy; second edition. Biomedical Communications, Incorporated, Houston 1995.

Joe Jordan, Anne Morse, Frank Sharp. Integrated Colposcopy; second editin. Chapman and Hall, London 1996.

Rene Cartier, Isabelle Cartier. Practical Colposcopy, third edition. Laboratoire Cartier, Paris 1993.

Uvod

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

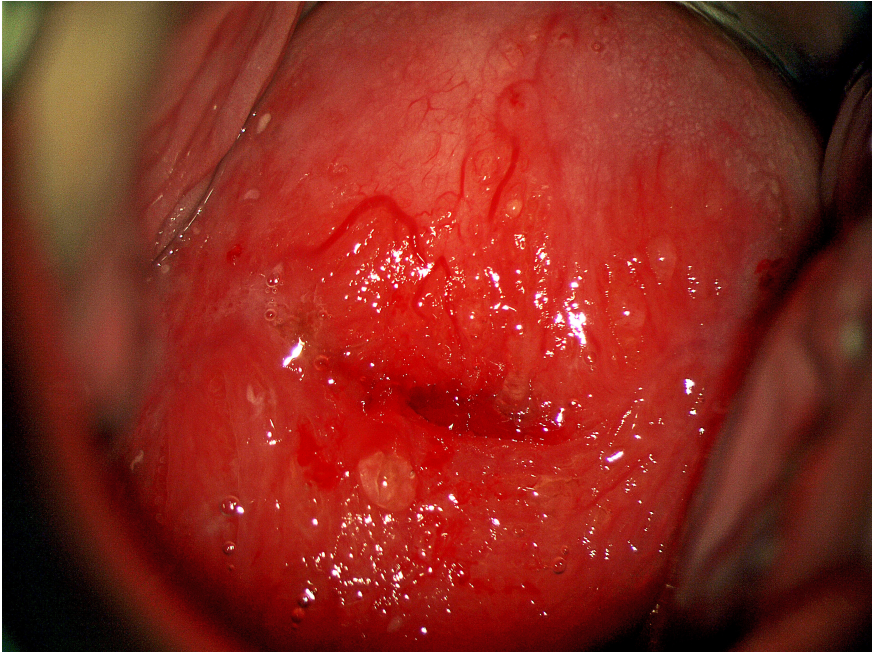
Nujno je poudariti, da pričakujemo med atipičnimi žleznimi celicami v do 50% hudo displazijo tipa CIN 2 ali CIN 3 in v do 10% že invazivni karcinom!!

Kolposkopiranje žleznih sprememb

Glavne značilnosti so:

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

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



Endometrijske celice

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

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

Adenokarcinom in situ (ACIS)

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

spremembah tudi komponenta planocelularnih prekancerov, kar na srečo olajšuje prepoznavo prekanceroze kot tako.

Glavne značilnosti so:

- Adenokarcinom in situ se pojavlja kot multifokalni vzrok v petini vseh primerov
- Razmerje med adenokarcinomom in CIN 3 je 1:50
- V 70% je prisotna tudi ploščatocelična sprememba

Kolposkopija in kolposkopska slika

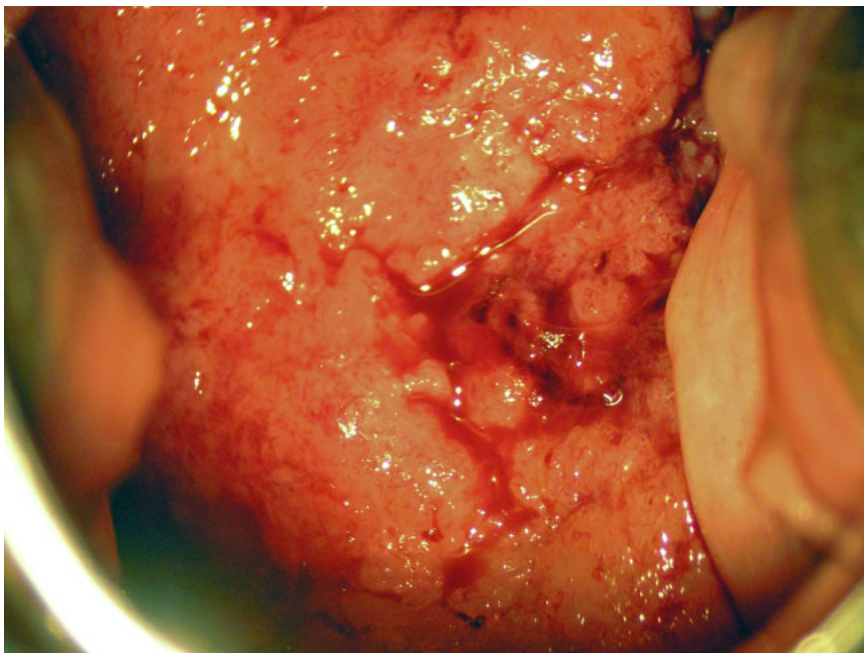
Principi kolposkopije ostajajo enaki, vendar:

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

V sami kolposkopski sliki pa vidimo:

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

Slika 2: invazivni adenokarcinom materničnega vratu.



Zdravljenje

Destruktivske metode zaradi pogosto spregledane težje patologije niso indicirane!!

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

Sledenje

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

Zaključek

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

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

Viri

Bulten J, Horvat R, Jordan J, Herbert A, Wiener H, Arbyn M. European guidelines for quality assurance in cervical histopathology. *Acta Oncol.* 2011 Jun;50(5):611-20. Epub 2011 Feb 11.

van Niekerk WA, Dunton CJ, Richart RM, Hilgarth M, Kato H, Kaufman RH, Mango LJ, Nozawa S, Robinowitz M. Colposcopy, cervicography, speculscopy and endoscopy. International Academy of Cytology Task Force summary. *Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: An International Expert Conference and Tutorial. Acta Cytol.* 1998 Jan-Feb; 42(1):33-49.

Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D, Anttila A, Nieminen P, Prendiville W. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathology.* 2008 Dec; 19(6):342-54.

Talaat A, Brinkmann D, Dhundee J, Hana Y, Bevan J, Irvine R, Bailey S, Woolas R. Risk of significant gynaecological pathology in women with glandular neoplasia on cervical cytology. *Cytopathology.* 2011 Jul 12. doi: 10.1111/j.1365-2303.2011.00891.x.

Ullal A, Roberts M, Bulmer JN, Mathers ME, Wadehra V. The role of cervical cytology and colposcopy in detecting cervical glandular neoplasia. *Cytopathology.* 2009 Dec; 20(6):359-66. Epub 2008 Jun 28.

Kolposkopija v nosečnosti

Tatjana Kodrič

Uvod

Kolposkopija v nosečnosti se ne razlikuje od preiskave izven nosečnosti. Od kolposkopista zahteva bolj konzervativen pristop in odložitev zdravljenja v poporodno obdobje. Opravi naj jo izkušen kolposkopist v kolposkopskem centru. Delež nosečnic s patološkimi brisi je po epidemioloških podatkih 5% - 8%, invazivni karcinom je zelo redek (1 - 15 primerov na 10000 nosečnic).

Problemi, s katerimi se sooča kolposkopist so:

- nosečnice sodijo v starostno skupino žensk z večjim številom CIN,
- v nosečnosti opravijo prvi ginekološki pregled z odvzemom brisa materničnega vratu,
- okužba z virusom HPV je pogostejša v tem starostnem obdobju,
- nosečnica je ob preiskavi zaskrbljena zaradi možnih posledic preiskave, krvavitve, splava,
- kolposkopska ocena sprememb je težja zaradi fizioloških sprememb na sluznici materničnega vratu.

Tehnika kolposkopske preiskave

Kolposkopska preiskava je otežena zaradi velikosti materničnega vratu in ohlapnosti nožničnih sten. Maternični vrat kolposkopiramo po kvadrantih. Uporabljamo zelo široka spekula. Sluznica materničnega vratu je ranljiva. Krvavitve sluznice so pogostejše in motijo pregled. Kolposkopska preiskava naj bo zato nežna. Obilna sluz, ki prekriva maternični vrat ovira preiskavo. Pri kolposkopiji tuširamo maternični vrat s 5% očetno kislino, ki ima učinkovito mukolitično delovanje. Pri vseh nosečnicah je do 20. tedna nosečnosti transformacijska cona vidna v celoti na ektocerviksu, zato je neprimerna kolposkopska preiskava izjema.

Fiziološke spremembe v nosečnosti

Nosečnostne spremembe materničnega vratu so vidne makroskopsko pri pregledu v zrcalnih. Maternični vrat je večji zaradi hipertrofije fibromuskularne strome. Povišan nivo estrogenov vpliva na povečano vaskularizacijo, kar se odraža v kongestiji in cianozi ter modrikasti obarvanosti materničnega vratu (t. i. Chedwickov znak).

Mikroskopske spremembe

V nosečnosti opazujemo spremembe na ploščatem, žlezem epitelu in v stromi. Na ploščatem epitelu je vidna hiperplazija bazalnih celic in proliferacija intermediarnega sloja, ki zajame 50 % epitelija. Žlezni epitel hipertrofira, poveča se število endocervikalnih mucinoznih celic. Na žlezem epitelu označujemo te spremembe kot glandularno hiperplazijo in adenomatozno hiperplazijo. Nezrel metaplastični epitel zelo hitro nadomesti endocervikalni ektopij na ektocerviksu. V stromi se pojavi edem, hipervaskularizacija s spremljajočim akutnim vnetjem. Decidualizacija - deciduoza se pojavi v 30 %. Opisane spremembe so vidne na epitelu že v prvih tednih nosečnosti, izrazitejša pa so v drugem trimesečju.

Kolposkopske slike

Mehanični ektropij je viden predvsem na sprednji ustni in je izrazitejši pri prvorodkah. Meja med ploščatim in žleznim epitelom je vidna, ostra, brez transformacijske cone. Na materničnem vratu vidimo t.i. *gaping*.

Pri ektropiju vidimo hiperplastične papile z grobim, grozdastim videzom. Spremlja jih deciduoza strome ter izrazitejša prekrvljenost.

Glandularna cistična hiperplazija se pojavi zgodaj. Vidne so hiperplastične retencijske ciste zaradi večjega števila žlez.

Polipi v nosečnosti nastanejo zaradi glandularne hiperplazije, mehničnega ektropija in edema. Na polipu opazimo deciduozo, polip se na površini obarva belo ali slonokoščeno.

Deciduoza se pojavi pri tretjini vseh nosečnic v stromi. Lahko se pojavi fokalno in se kaže kot ploščata, tumorozna ali ulcerozna sprememba. Ploščata lezija je rdečkaste barve, robovi niso pridvignjeni. Pri fokalni deciduozi vidimo manjša pridvignjena področja, ki se z jodom obarvajo. Pseudopolipoidna sluznica je značilna za tumorozno deciduozo. Prisotne so lahko tudi

ulceracije na površini. Polipoidno površino z izrazito vaskularizacijo lahko napačno ocenimo kot PIL-VS.

Transformacijska cona (Tz): vidna je izrazitejša vaskularizacija z normalno žilno sliko. Opazna je nabreklost strome in večje retencijske ciste.

Atipična transformacijska cona (ATZ): atipične kolposkopske slike so zaradi spremljajočih fizioloških sprememb poudarjene. Za ocenjevanje stopnje displazije uporabljamo kriterije, ki veljajo izven nosečnosti.

Spremembe na materničnem vratu izginejo v nekaj tednih po porodu. Mehanični ektropij izgine v dveh do treh mesecih po porodu, prav tako tudi deciduoza in hipertrofija žlez. Patološke kolposkopske slike po porodu izginejo v določenih odstotkih.

Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu vsebujejo priporočila za obravnavo nosečnic s patološkimi izvidi. Pojasnilna dolžnost in soglasje sta pomemben del kolposkopske preiskave.

Kolposkopija je indicirana pri:

- z biopsijo potrjeni CIN 2 ali CIN 3 v začetku nosečnosti,
- pri nosečnicah s patološkimi brisi.
- kolposkopiramo v začetku nosečnosti, kolposkopsko preiskavo ponovimo v 24. tednu in 36. tednu nosečnosti. Pri pregledu moramo izključiti progres oziroma invazivni rak materničnega vratu,
- zdravljenje CIN odložimo v poporodno obdobje,
- priporočljiva je konzilijarna obravnava,
- nosečnice s patološkimi brisi spremljamo s citološkimi brisi in kolposkopijo. Endocervikalni bris je dopusten,
- biopsija je primerna metoda pri patoloških kolposkopskih spremembah v vseh trimesečjih. Običajno odščipnemo na enem mestu, multiple biopsije niso priporočene zaradi krvavitve po posegu. Ponovne biopsije so priporočene pri spremembi kolposkopske slike,
- abrazija cervikalnega kanala v nosečnosti ni primerna. Diagnostično omejena ekscizija je priporočena le pri sumu na invazivni proces.

Zaključek

Kolposkopija v nosečnosti je pomembna, ker obravnava nosečnice z abnormarno citologijo in okultno ploščato intraepitelno lezijo visoke stopnje PIL -

VS ter loči prekanceroze od malignega obolenja. Operativni poseg odložimo varno v poporodno obdobje. Prekanceroze v nosečnosti ne napredujejo hitreje. Raziskave so pokazale, da je PIL-VS regresirala v 30% -50% po porodu pri ženskah, ki so jih spremljali s kolposkopijo in citologijo v času nosečnosti. Kolposkopijo naj vedno opravi izkušen kolposkopist.

Viri

Apgar, B.S., Brotzman, G.I., Spritzer, M. *Colposcopy Principles and Practice. Second Edition.* 2006: Saunder Elsevier; 21; 411-25

Apgar, B., Zochnik, L.B. *Triage of the Abnormal Papanicolaou Smear in Pregnancy.* Prim. Care, 1998: Jun; 25(2): 483-503

Kurman, R.J. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Fourth Edition.* 1994: Springer Verlag New York, Berlin, Heidelberg; 207-22

Nayar.R., Solomon, D. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology.* 2004: Springer Verlag New York, Berlin, Heidelberg.

Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu. *Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu 2011.* <<http://zora.onko-i.si/>>

HPV testiranje

Marjetka Uršič Vrščaj, Urška Ivanuš

Uvod

Kronična okužba z visokotveganimi humanimi papilomskimi virusi (HPV) je pogoj za nastanek hudih predrakavih sprememb in raka materničnega vratu (RMV). Ugotovitve eksperimentalnih raziskav lahko učinkovito uporabimo tudi za učinkovitejše odkrivanje predrakavih sprememb. V pomoč nam je visoka občutljivost testa HPV, višja kot jo beležimo pri citološkem pregledu brisu materničnega vratu in podobna specifičnost. Pomembna prednost testa HPV je, da ocena ni odvisna od subjektivnosti ocenjevalca, kar je pomembna pomankljivost citološkega brisa materničnega vratu pa tudi kolposkopije. S pogostejšimi odvzemi brisov materničnega vratu povečamo občutljivost metode, vendar pa je to povezano z večjimi stroški in nenazadnje z obremenitvijo preiskovanih žensk. Že kmalu po 80. letih, ko sta bila odkrita ključna in najpogostejša genotipa, ki povzročata RMV, HPV 16 (leta 1983) in HPV 18 (leta 1984), je razvoj raziskav na področju HPV krenil v dve smeri: v razvoj cepiv in s tem preprečevanje okužbe z nekaterimi genotipi HPV in v smer HPV testiranja. Prve raziskave in tudi potrditve o pomembnosti iskanja prisotnosti visokotveganih HPV so potekale pri ženskah z začetno patološkimi brisi materničnega vratu in po zdravljenju predrakavih sprememb materničnega vratu (triažni test HPV). Pozitivnim izsledkom raziskav o učinkovitejšemu odkrivanju predrakavih sprememb z uporabo testa HPV so sledile raziskave na področju presejanja za RMV. Ključno vprašanje je bilo: ali lahko test HPV, glede na visoko občutljivost za odkrivanje predrakavih sprememb, nadomesti že več kot 50. let uporabljen citološki bris materničnega vratu in tako izboljša odkrivanje predrakavih sprememb in hkrati zmanjša pogostnost odvzemov brisov materničnega vratu (presejalni test HPV). In zadnje, vendar prav tako pomembno, je področje samoodzema vzorca za test HPV pri ženskah v domačem okolju, ki se presejanja ne udeležujejo tudi po dveh ali več vabilih (samoodzeti test HPV).

V Sloveniji od leta 2003 poteka državni program organiziranega presejanja za RMV (DP ZORA), skladno z Evropskimi smernicami. Po petih letih

delovanja programa se je, zahvaljujoč vsem, ki v programu sodelujejo, incidenca RMV zmanjšala za skoraj 40%. Vendar pa bo zanesljivejšo oceno omogočalo daljše časovno obdobje (1-3). V DP ZORA sledimo novostim na področju uporabe triažnega testa HPV in vključitvi le-tega v smernice, z namenom učinkovitejšega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu (sekundarna preventiva). Prav tako je za zniževanje incidence RMV v prihodnosti pomembno tudi cepljenje proti HPV (primarna preventiva), ki se je za deklice v šestem razredu osnovne šole kot del rednega programa cepljenj v Sloveniji pričel leta 2009.

Triažni test HPV

Nobenega dvoma ni več, da je triažni test HPV učinkovita metoda za odbiro žensk pri katerih je tveganje za predrakave spremembe povečano: pri ženskah z neopredeljenimi atipičnimi celicami (APC-N) v brisu materničnega vratu, pri ženskah z PIL-NS po 35. letu in po zdravljenju CIN. Dejstvo je, da je triažni test HPV (uporabljena metoda Hybride Capture 2 ali na kratko hc2, skladno z Evropskimi smernicami) statistično značilno bolj občutljiv test kot bris materničnega vratu, ob podobni specifičnosti, tako pri začetno patoloških brisih materničnega vratu kot pri odkrivanju rezidualne ali recidivne predrakave spremembe po zdravljenju. Največja prednost triažnega testa HPV je v njegovi zelo visoki negativni napovedni vrednosti. Če s testom HPV ne odkrijemo visokotveganih HPV (negativen test HPV, metoda hc2) lahko z več kot 99% verjetnostjo trdimo, da predrakavih sprememb materničnega vratu pri preiskovani ženski ni. Boljša občutljivost testa HPV pri citološkem izvidu APC-N omogoča, da odkrijemo za 16 % CIN 2 in za 14 % CIN 3 več kot s ponavljajočimi se brisi materničnega vratu, brez statistično pomembne razlike glede specifičnosti (4-12).

V metaanalizo, ki jo je objavil Arbyn leta 2009, so bile vključene raziskave, objavljene med leti 1991 do 2007. V povprečju je bilo HPV-pozitivnih 43% (95% IZ: 40–46%) žensk z APC-N, v intervalu 23-74%. Pri ženskah s PIL-NS je bilo HPV-pozitivnih v povprečju 76% (95% IZ: 71–81%), v intervalu 55-98%. Visok odstotek HPV-pozitivnih žensk s PIL-NS je posledica tega, da je bil velik delež žensk v raziskavah mlajši od 35 let. Triažni test HPV postane pomemben pri tej citološki diagnozi le, če so ženske starejše od 35. let (8).

V letu 2011 so bile posodobljene Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu (13). Indikacije za uporabo

triaznega testa HPV obsegajo pet kliničnih stanj. Temeljijo na najsodobnejših spoznanjih, značilnostih delovanja DP ZORA in so skladne z Evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti v presejanju za RMV iz leta 2008 (4,14,15). Skladno s posodobljenimi smernicami, se triazni test HPV v DP ZORA uporablja pri naslednjih indikacijah (13):

- izvid BMV-C atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N);
- izvid BMV-C ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje (PIL-NS), pri ženskah starih 35 let ali več;
- izvid BMV-C atipične žlezne celice, neopredeljene (AŽC-N);
- pri spremljanju žensk s CIN 1;
- po zdravljenju CIN.

Smernice so bile sprejete in potrjene s strani uporabnikov, najvišjih strokovnih forumih, predstavljene pa so bile tudi na različnih domačih strokovnih prireditvah (16).

Presejalni test HPV

V zadnjih letih postaja vse bolj očitno, da je prihodnost učinkovitejšega odkrivanja predrakavih sprememb in RMV tudi v uvedbi presejalnega testa HPV, ki naj bi nadomestil več kot 50 letno uporabo citološkega brisa materničnega vratu. Vendar pa vprašanje, kako čim bolj učinkovito uporabljati test HPV v (primarnem) presejanju, še vedno ni dokončno rešeno. Objavljenih je bilo osem randomiziranih kontroliranih raziskav o uporabi testa HPV za primarno presejanje (17).

Rezultati kažejo, da je presejalni test HPV v povprečju za 25% (95% IZ: 15-36%) bolj občutljiv za odkrivanje CIN 2 ali CIN 3 kot presejalni citološki pregled brisa materničnega vratu. Z metodo hc2 je mogoče odkriti več kot 90% CIN 2, CIN 3 ali RMV. Vendar je zaradi prehodnih okužb s HPV specifičnost testa HPV v povprečju za 6% (95% IZ: 4-7%,) nižja v primerjavi s citološkim pregledom brisa materničnega vratu. Mednarodna stroka nima enotnega odgovora na vprašanje, katere metode uporabiti za prepoznavo tistih HPV-pozitivnih žensk, pri katerih ne gre le za prehodno okužbo s HPV in je zato pri njih verjetnost resnično prisotnih predrakavih sprememb večja. Proučujejo različne rešitve, med najbolj proučevanimi so določanje genotipov HPV 16 in HPV 18/45, uporaba bioloških označevalcev, ki kažejo na kronično okužbo oz. že potekajoče proliferativne spremembe (npr. p16

ali virusni beljakovini E6 in/ali E7) in triaža HPV-pozitivnih žensk s citologijo (9).

V državah z dobro organiziranimi populacijskimi presejalnimi programi, ki že dosegajo rezultate moramo biti pri morebitnem prehodu na presejanje s HPV zelo previdni. Če je incidenca RMV v državi že majhna, bomo z boljšo občutljivostjo presejalnega testa v primerjavi s citologijo preprečili malo rakov, lahko pa obremenimo zdrave ženske, ki prebolevajo prehodno okužbo s HPV z nepotrebnimi diagnostičnimi pregledi in zdravljenjem. Raziskave zaenkrat kažejo, da je uporabnost presejalnega testa HPV v teh državah omejena na ženske nad 30-35. let, kot ena izmed najbolj primernih metod za triažo HPV-pozitivnih pa je citološki pregled brisa materničnega vratu. Izsledki raziskav kažejo tudi, da bi primarno presejanje s testom HPV omogočalo daljši interval med presejanjem. Ko govorimo o HPV testiranju, bodisi kot trižnem testu ali primarnem presejanju pa vsekakor moramo biti pozorni na podatek, da izvid testa HPV praviloma ženske zelo vznemiri, predvsem tudi zaradi dejstva o spolni prenosljivosti. Zato so usmerjeni izobraževalni programi medicinskega osebja in laičnega prebivalstva zelo pomembni.

Samoodvzem vaginalnega vzorca za test HPV v domačem okolju

Samoodvzem vaginalnega vzorca za test HPV v domačem okolju je nova metoda, ki postaja vse bolj pomembna pri ženskah, ki se na vabila za odvzem presejalnega brisa materničnega vratu ne odzovejo (neodzivnice). Kakovostno organizirani presejalni programi za RMV temeljijo na rednih, tri do petletnih citoloških pregledih brisov materničnega vratu. Učinkovitost presejalnega programa se pokaže le ob zadostni udeležbi žensk iz ciljne skupine, ki je po priporočilih Sveta Evropske zveze 70-odstotna v triletnem intervalu. Izkušnje po svetu in pri nas kažejo, da se 25–30 % žensk na vabila za pregled in odvzem BMV ne odzove. Tudi v najbolj uspešnih organiziranih presejalnih programih za RMV je vsako leto delež neodzivnic z novo odkritim RMV 40–60 %, v Sloveniji okrog 50 % (1,18). Ker zgodnji RMV praviloma ne povzroča kliničnih težav, je pri teh bolnicah bolezen praviloma odkrita v napredovalem, neozdravljivem stadiju, kar povečuje umrljivost. Mednarodna stroka raziskuje, ali je v tej skupini žensk učinkovito presejanje na domu s testom HPV. Kako poteka postopek? Ženskam po pošti pošljejo poseben tester za samoodvzem vzorca za test HPV. Na ginekološki pregled mora samo, če je test HPV pozitiven, kar pomeni večjo verjetnost, da že ima predrakave spremembe. Po izkušnjah tujih raziskav so izsledki zelo ugodni,

ženske grede po pozitivnem izvidu testa HPV na ginekološki pregled v večini primerov, saj jih tak rezultat zelo zaskrbi, kljub temu, da (še) nimajo ginekoloških težav.

Izsledki pregledne raziskave, objavljene v letošnjem letu, v katero je bilo vključenih 20 metodološko različno načrtovanih raziskav iz zadnjih deset let kažejo, da ženske opravijo samoodvzem testa HPV v domačem okolju v visokem deležu (19). V večini raziskav so bile neodzivnice stare 30 let in več in so v statistično značilno večjem deležu raje izbrale in opravile samoodvzem vzorca za test HPV kot pa se odzvale na ponovno vabilo in odšle na ginekološki pregled. S samoodvzemom vaginalnega vzorca za test HPV se je tako delež neodzivnic zmanjšal, povečal se je delež vseh pregledanih žensk, kar je za učinkovito delovanje presejalnega programa za RMV zelo pomembno. Kot kaže večina raziskav, je vzorec, ki ga odvzame ženska z brisom nožnice ali s spiranjem nožnice za test HPV, ustrezen in se ujema z vzorcem, ki ga na isti način odvzame zdravnik v povprečno 87,1 % (SD 12,3) (19). Prav tako ni statistično pomembnih razlik glede odkrivanja CIN 1 ali več med vzorcem, ki ga odvzame ženska sama ali zdravnik (19). Za samoodvzem vaginalnega vzorca za test HPV se uporabljajo različni testerji, posebej oblikovani za ta namen. Do sedaj najpogosteje proučevan je tester, ki omogoča pridobitev vzorca s tekočinskim spiranjem nožnice. Pogosto se uporabljajo tudi testerji za odvzem brisa nožnice ali tamponi; pomembnejših razlik glede učinkovitosti odkrivanja predrakavih sprememb ni (uporabljena metoda hc2) (19-21).

Zaključek

HPV testiranje pomeni veliko novost pri učinkovitejšem odkrivanju predrakavih sprememb. Vendar pa je za učinkovito delovanje presejalnega programa za RMV in s tem zmanjšanje incidence RMV ključnega pomena kakovostno delovanje vseh, ki v tem multidisciplinarnem postopku sodelujejo. Analiza vseh podatkov o obravnavi bolnic, ki zbolijo zaradi RMV, je zato zelo pomembna, saj omogoča odkrivanje morebitnih sistemskih pomanjkljivosti, ki bi jih lahko še izboljšali.

Viri:

1. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2007 in 2008. Onkološki inštitut Ljubljana 2009.

2. Register raka za Slovenijo. Poročilo za leto 2007, Onkološki inštitut Ljubljana, 2009.
3. Incidenca raka v Sloveniji, Register raka za Slovenijo, Onkološki inštitut Ljubljana, 2008.
4. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition. 2008. European Communities. Belgium.
5. Cancer Screening in the European Union, First report (IARC, 2008).
6. www.cancerscreening.nhs.uk/cervical
7. www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/evaluation-hpv-2006feb.pdf
8. Arbyn M, Martin-Hirsch P, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaïdis E et al. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results: a meta-analysis of the HPV test positivity rate. *J. Cell. Mol. Med.* Vol 13, No 14, 2009, pp 648-59.
9. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH, Dillner J, Meijer CJLM. Overview of Human papillomavirus-based and other Novel Option for Cervical Cancer Screening in developed and developing Countries. *Vaccine* 2008; 26S: K29-K41.
10. Ronco G, Cuzick J, Segnan J, Brezzi S, Carozzi F, Folicaldi S, et al. HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. *Eur J Cancer* 2007; 43: 476-80.
11. Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cervical screening - v.1.2011, NCCN, 2010.
12. **Wright TC**, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 189: 346-50.
13. Uršič Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana; Onkološki inštitut Ljubljana 2011.
14. Bais AG, Rebolj M, Snijders PJ, De Schipper FA, van der Meulen DA et al. Triage using HPV-testing in persistent borderline and mildly dyscariotic smears; proposal for new guidelines. *Int J Cancer*, 2005; 116: 122-9.
15. Berkhof J, de Bruijne MC, Zielinski GD, Bulkman NW, Rozendaal L et al. Evaluation of cervical screening strategies with adjunct high-risk human papillomavi-

rus testing for women with borderline or mild dyskaryosis. *Int J Cancer*, 2006; 118: 1759-68.

16. Ivanuš U, Poljak M, Pohar Marinšek Ž, Uršič Vrščaj M. Prve izkušnje s triažnim testom HPV v Sloveniji. Zbornik. 2. Izobraževalni dan programa ZORA. Ljubljana; Onkološki inštitut Ljubljana, 2011: 45-52.
17. M. Rebolj. Uporaba testov HPV DNK za presejanje za raka materničnega vratu. *Onkologija* 2011; XV (2): 110-14.
18. Weller DP, Patnick J, Mcintosh HM, Dietrich AJ. Uptake in cancer screening programmes. *The Lancet Oncology* 2009; 10: 693-9.
19. Schmeink CE, Bekkers RLM, Massuger LFAG, Melchers WJG. The potential role of self-sampling for high-risk human papillomavirus detection in cervical screening. *Rev. Med. Virol.* 2011; 21: 139-53.
20. Ogilvie GS, Patrick DM, Schulzer M, Sellors JW, Petric M, Chambers K et al. Diagnostic accuracy of self collected vaginal specimens for human papillomavirus compared to clinician collected human papillomavirus specimens: a meta-analysis. *Sexually transmitted Infections* 2005; 81: 207-12.
21. Stewart DE, Gagliardi A., Johnston M, Howlett R, Barata P, Lewis N et al. Self-collected samples for testing of oncogenic human papillomavirus: a systematic review. *J Obstet Gynecol Can* 2007; 29: 817-28.

Sodobno zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu in sledenje

Iztok Takač

Uvod

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

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

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

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

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

Spremembe nizke stopnje (PIL nizke stopnje, CIN 1) obravnavamo konservativno, saj lahko spontano izginejo. V dveh letih spontano izgine več kot 60 % teh sprememb.¹² Zdravljenje priporočamo, kadar je nepravilnost prisotna več kot dve leti ali kadar sprememba napreduje v stopnji in velikosti.

V primeru sprememb visoke stopnje (PIL visoke stopnje, CIN 2 in 3) obstaja večja možnost razvoja invazivnega RMV, zato jih je potrebno zdraviti.

McCredie in sod. so v raziskavi, v kateri je sodelovalo 736 bolnic s CIN 3, ugotovljali pogostnost razvoja invazivnega RMV po zdravljenju (593 bolnic) in brez njega (147 bolnic). V 30 letih po primernem zdravljenju CIN 3 se je invazivni RMV pojavil le pri 0,7 % bolnic, v skupini bolnic, ki niso bile deležne ustreznega zdravljenja, pa v 31,3 %.¹³ Med bolnicami slednje skupine, ki so imele CIN 3 prisotno še 24 mesecev po ugotovitvi diagnoze, pa se je invazivni RMV v 30 letih pojavil kar v 50,3 %. V letu 2005 smo v slovenskih bolnišnicah zdravili 467 bolnic s CIN 1, 587 s CIN 2 in 1204 s CIN 3.¹⁴ V letu 2008 smo v Sloveniji zabeležili 1009 novih primerov CIN 3 in CIS (*carcinoma in situ*), kar predstavlja incidenco te bolezni 104,3 na 100.000 žensk.¹⁵

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

Konservativno zdravljenje predrakavih sprememb MV

Imunomodulacija

Konservativno zdravljenje predrakavih sprememb MV predstavlja zdravljenje z nekaterimi zdravili (medikamenti). Sem sodijo predvsem oblikovalci (modulatorji) imunskega odziva, kot so imikvimod (Aldara) in interferoni (IFN gama). Imikvimod uporabljamo v obliki vaginalnih svečk, ki se vstavi-jo v globino nožnice do MV, interferone pa injiciramo v MV. Z uporabo imikvimoda v dozi 6,25 mg so dosegli ozdravitev v 75 %.¹⁹ Po injiciranju interferona alfa 2b se poveča koncentracija citokinov tudi v krvi.²⁰ Učinkovitost uporabe interferona pri zdravljenju CIN je okoli 53 %.²¹

Fotodinamično zdravljenje

Predstavlja uporabo svetlobne energije na MV po predhodni ekspoziciji z heksilaminolevulinatom (HAL). Tovrstno zdravljenje je učinkovito v do 70 %, je pa tudi nekoliko cenejše od konizacije in ima manjšo perinatalno obolevnost kot konizacija.²²

Ablativne tehnike zdravljenja predrakavih sprememb MV

Z ablativnimi (destruktivnimi) tehnikami uničimo tkivo MV. Med tovrstne posege prištevamo krioterapijo, hladno koagulacijo, elektrokoagulacijsko

diatermijo in lasersko evaporizacijo. Glavna pomajkljivost teh posegov je, da ne omogočajo histopatološke preiskave.

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

Krioterapija

Krioterapija omogoča zamrzovanje epitelija MV z uporabo kriokirurških tipal. Z njimi dosežemo temperaturo okoli -20°C , kar omogoča uničenje tkiva. Nizke temperature povzročijo kristalizacijo znotrajcelične tekočine, kar privede do propada celic. Na razpolago so različna kriokirurška tipala, ki uporabljajo ogljikov dioksid ali dušikov oksid. Večina klinikov uporablja tehniko dvojnega zamrzovanja (3 minute zamrzovanja, 5 minut odtaljevanja, 3 minute zamrzovanja). Po uporabi tega načina lahko ugotovimo prisotnost preostale (rezidualne) bolezni v 5–18 %. Na učinkovitost krioterapije vplivajo dosežena temperatura tipala, čas zamrzovanja, vrsta tipala, oblika materničnega vratu ter velikost in stopnja CIN. Ozdravitev po krioterapiji je možna v 70–88 %.²³ Najpomembnejša prednost krioterapije je njena enostavna uporaba, zato se pogosto izvaja tudi na primarnem nivoju.²⁴ Najpogostejši in najpomembnejši zaplet krioterapije je infekcija. Krvavitve po posegu so izredno redke. Stenoza materničnega vratu je redek zaplet, medtem ko je zoženje materničnega vratu pogostejše. Krioterapijo smo v letu 2005 uporabili v Sloveniji pri 36 bolnicah, kar predstavlja 1,6 % vseh bolnic, zdravljenih zaradi CIN.¹⁴

Hladna koagulacija

Priporočene temperature pri tehniki hladne koagulacije se gibljejo med 100 in 120°C . Pogoj za uporabo te tehnike je, da transformacijska cona pred tem ni bila zdravljena z nobenim posegom. Učinkovitost metode je med 87 in 97 %. Najpogostejši zapleti hladne koagulacije so bolečine med posegom, po operaciji pa krvavitve in izcedek iz nožnice. Ponovitve bolezni nastopijo najpogosteje v času od 2 do 12 let po posegu.²⁵

Elektrokoagulacijska diatermija

Elektrokoagulacijska diatermija uporablja visokofrekventni izmenični tok v posebnih oblikah elektromagnetnega valovanja. Električni tok uporabljamo

kontinuirano ali periodično v trajanju 2–3 sekund, kar povzroči koagulacijo tkiva. Učinkovitost metode je okoli 98 %.²⁶ Poleg visoke učinkovitosti, enostavnosti in nizkih stroškov so njene prednosti predvsem še možnost uničenja obsežnih in globokih sprememb ter možnost uničenja sprememb, ki segajo v cervikalni kanal. Najpogostejši zapleti so krvavitve, infekcija in stenoza MV.

Laserska evaporizacija

Za zdravljenje CIN se najpogosteje uporablja laser s CO₂, ki proizvaja žarke valovne dolžine 10,6 μm, ki so sestavni del infrardečega spektra. Laserski žarki uničujejo tkivo z evaporizacijo in koagulacijo. Posebno koristni so pri zdravljenju sprememb, ki se z MV širijo na oboke nožnice.²⁷ Podobno kot pri ostalih ablativnih tehnikah je potrebno tudi z laserjem zdraviti celotno transformacijsko cono. Uspešnost zdravljenja z laserjem znaša od 87 do 96 %. Po laserski evaporizaciji so ugotovili odsotnost HPV pri 79,4 % bolnic.²⁸ Med posegom so možne bolečine, najpogostejši zapleti po posegu pa obsegajo izcedek iz nožnice, pelvično vnetje in krvavitve. V Sloveniji je bila v letu 2005 laserska evaporizacija uporabljena pri 230 bolnicah, kar predstavlja 9,9 % vseh bolnic s CIN.¹⁴

Ekscizijske tehnike zdravljenja predrakavih sprememb MV

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

Ekscizija z diatermijsko zanko

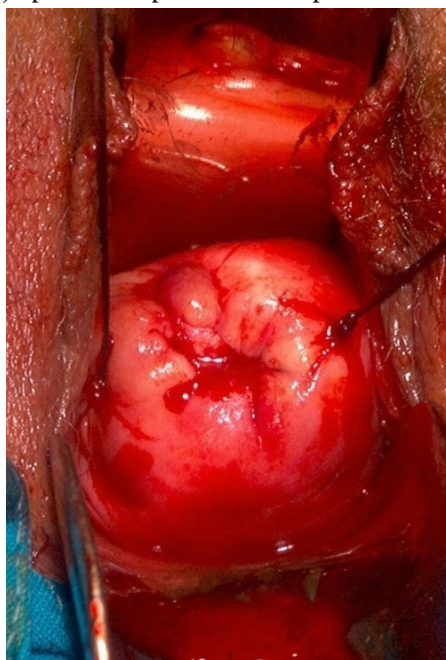
Ekscizija z diatermijsko zanko (*angl. large loop excision of the transformation zone - LLETZ*) je trenutno najpogosteje uporabljena tehnika za zdravljenje predrakavih sprememb MV. Z njo imamo dolgoletne pozitivne izkušnje tudi v Sloveniji.²⁹ V letu 2005 je bila uporabljena v Sloveniji v 1078 primerih (46,5 % vseh bolnic s CIN).¹⁴

Poseg prične s infiltracijo lokalnega anestetika, ki mu lahko dodamo sredstva za lokalno krčenje žil. Sledi izrez tkiva z diatermijsko zanko. Nato s pomočjo kroglične elektrode skoaguliramo ležišče konusa, kakor tudi robove na materničnem vratu. Poseg omogoča izrezanje celotne transformacijske cone z ohranitvijo tkiva za histopatološko preiskavo. Lahko se izvaja tudi v primerih, ko je možno lokalno uničenje tkiva, kakor tudi tedaj, ko bi bila

potrebna konizacija.³⁰ Poseg se izvaja ambulantno in združuje vse prednosti, ki jih imajo ablativne tehnike pred klasično konizacijo (majhna obolevnost in uporaba lokalne anestezije). Možne so tudi različne izvedbe pridobivanja ustreznih histopatoloških vzorcev.³¹ Ponovitve bolezni nastopajo v 3 do 5 %. Po eksciziji z diatermijsko zanko so ugotovili odsotnost HPV pri 92,7 % bolnic.³² Po tem posegu sta neposredna in dolgoročna obolevnost majhni, neugodni vplivi na možnost zanositve, potek nosečnosti in poroda pa niso pogosti. Po posegu LLETZ nastopajo hujše krvavitve, ki zatevajo revizijo, v 6,8 do 8,8 %.³³

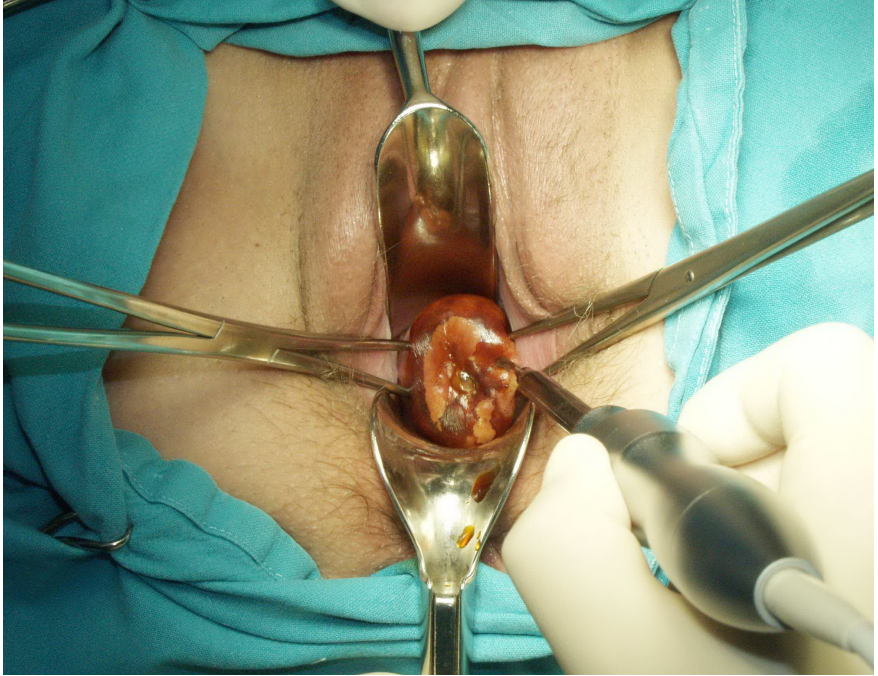
Konizacija s skalpelom

Konizacija s skalpelom se izvaja pri sumu na mikroinvazivni RMV, v primeru okultnega invazivnega RMV, suma na žlezne spremembe, nepopolno vidne transformacijske cone pri ženskah z visoko stopnjo PIL, neujemanju citoloških in kolposkopskih izvidov ter v primeru prisotnosti CIN po predhodnem zdravljenju transformacijske cone MV. Konizacija s skalpelom je indicirana tudi pri bolnicah po 45. letu starosti.³⁴ Obstajajo različni načini pokritja defekta, ki nastane po konizaciji ter zaustavljanja krvavitve.³⁵ Defekt lahko pokrijemo s krožnim šivom po Sturmdorfu (Slika 1). S tem tudi zaustavimo krvavitev. Pri tehniki konizacije po Scottu pa defekta ne pokrivamo, pač pa le elektrokoaguliramo ležišče konusa in s tem zaustavimo krvavitve. Konus je lahko širok in plitek ali pa je ozek in globok, kar zavisi od lokacije in velikosti spremembe. Nepopolno izrezanje sprememb v konusih je prisotno v 5–50 %. Po konizaciji s skalpelom so ugotovili odsotnost HPV pri 100,0 % bolnic.²⁸ Najpogostejši zapleti po konizaciji s skalpelom so krvavitve, izcedek iz nožnice in stenoza MV.³⁶ Konizacija in rekonizacija sta bili v letu 2005 izvršeni v Sloveniji pri 888 bolnicah (38,3 % vseh bolnic s CIN).¹⁴ Konizacija je tudi metoda izbora pri zdravljenju večine mikroinvazivnih rakov MV.³⁷



Konizacija s harmoničnim skalpelom

Pri tej tehniki konizacije se namesto skalpela uporablja harmonični skalpel, ki na tkivo prenaša visokofrekventno ultrazvočno valovanje.³⁸ Prednost uporabe harmoničnega skalpela je minimalna poškodba tkiva, manjša krvavitev in odsotnost dima, ki se sicer sprošča pri elektrokoagulaciji. Zaradi majhne poškodbe tkiva je histopatološka ocena robov konusa zanesljivejša.³⁹ Edina slabost metode je relativno visoka nabavna cena ultrazvočnega generatorja (Slika 2).



Laserska konizacija

Laserska konizacija je relativno draga in zamudna. Konus izrežemo s pomočjo laserskega žarka. Navadno se izvaja v lokalni anesteziji z uporabo lokalnih vazopresorjev. Omogoča pridobitev vzorca za histopatološko preiskavo, na katerem lahko ocenimo stopnjo spremembe in popolnost odstranitve. Po obliki lahko izrežemo cilindrični ali konični del MV. Metoda se uporablja tudi pri zdravljenju perzistentnih CIN in njihovih ponovitev.⁴⁰ Pri laserski konizaciji se običajno odstrani večji volumen tkiva MV kot pri eksciziji z diatermijsko zanko.⁴¹ Zato je laserska konizacija primernejša metoda od ekscizije z diatermijsko zanko v primeru potrebe po ponovni eksciziji CIN.⁴²

Histerektomija

V poštev pride pri bolnicah s CIN, pri katerih so prisotne tudi motnje menstruacije, zdrs (prolaps) maternice ali miomi, kakor tudi v primerih adenokarcinoma *in situ* po zaključeni reprodukciji. Maternico najpogosteje odstranimo z vaginalno histerektomijo, lahko pa tudi z laparoskopsko asistirano vaginalno histerektomijo (LAVH) ali abdominalno histerektomijo. Po odstranitvi maternice zaradi CIN so potrebne redne citološke kontrole krna nožnice, saj se pri teh bolnicah lahko v njem pogosteje razvije vaginalna intraepitelijska neoplazija (VAIN), še posebej, če je pri njih prisotna okužba s HPV.⁴³ Histerektomija je bila v letu 2005 narejena v Sloveniji pri 87 bolnicah (3,8 % vseh bolnic s CIN).¹⁴

Vpliv zdravljenja predrakavih sprememb MV na nosečnost

Bolnice, zdravljenje zaradi CIN z ekscizijskimi tehnikami, imajo v kasnejših nosečnostih povečano tveganje za predčasni porod in nizko porodno težo.⁴⁴ ⁴⁵ Po konizaciji s skalpelom ali laserjem obstaja povečano tveganje za perinatalno umrljivost, predčasni porod in ekstremno nizko porodno težo novorojencev. Tudi najpogosteje uporabljana tehnika ekscizije z diatermijsko zanko ni povsem brez posledic za kasnejšo nosečnost. Povečuje namreč tveganje za prezgodnji porod pred 37. tednom nosečnosti in nizko porodno težo.⁴⁶ Laserska ablacija in krioterapija pa nimata neugodnih vplivov na kasnejšo nosečnost.

Zanimivo je, da uporaba različnih tehnik zdravljenja predrakavih sprememb MV ne vpliva na pogostnost uporabe oploditve z biomedicinsko pomočjo.⁴⁷ Po ekscizijskih tehnikah zdravljenja CIN tudi niso ugotovili sprememb v razporeditvi kolagena v regeneriranem tkivu MV.⁴⁸

Sledenje po zdravljenju

Najpomembnejši podatek, ki vpliva na postopke po zdravljenju CIN, je popolnost odstranitve predrakave spremembe.⁴⁹ Zavedati pa se moramo, da samo stanje robov konusa še ne napoveduje prisotnosti ali odsotnosti bolezenskih sprememb v materničnem vratu. Ponovitev bolezni zavisi od stopnje CIN pred zdravljenjem, načina zdravljenja in starosti bolnice.⁵⁰

Najpomembnejši dejavnik preostale bolezni po zdravljenju je nepopolno izrezanje predrakavega tkiva. V primeru nepopolnega izrezanja visoke stopnje CIN je v primerjavi s popolnim izrezanjem relativno tveganje za preostalo bolezen 6,1.⁵¹ Prisotnost preostale visoke stopnje CIN lahko pričakuje-

mo v 18 % bolnic z nepopolnim izrezanjem, vendar tudi pri 3 % bolnic s popolnim izrezanjem predrakave spremembe. Zato bolnicam z nepopolno odstranjeno boleznijo svetujemo ponovno zdravljenje, če posebej, če so prizadeti notranji robovi konusa. Vsekakor si moramo prizadevati za čim popolnejšo odstranitev bolezenskega procesa.

Recidivi po zdravljenju CIN so pogostejši pri perzistentni okužbi s HPV, še posebej pri kadilkah in v starejši populaciji.⁵²

Pri bolnicah s CIN, ki jih ustrezno zdravimo, znaša stopnja 5-letne ozdravitve okoli 95 %. Kontroliramo jih z odvzemi BMV vsaj še 10 let po zdravljenju.⁵³ Rutinsko določanje HPV ni povsem zanesljivo pri odkrivanju preostale bolezni ali ponovitve CIN.⁵⁴ Vsako odstopanje od normalnega izvida zahteva dodatne preiskave (kolposkopija, biopsija) in po potrebi ponovno zdravljenje. Priporočljive so tudi obdobje kontrole vseh postopkov diagnostike in zdravljenja teh bolnic.⁵⁵

Pri bolnicah, zdravljenjih zaradi CIN, je splošna umrljivost povečana za 17 %.⁵⁶ To povečanje gre na račun povečane umrljivosti zaradi drugih bolezni (standardizirana stopnja umrljivosti 1,13), rakov (standardizirana stopnja umrljivosti 1,09) in poškodb (standardizirana stopnja umrljivosti 1,31). Še bolj pa je povečana umrljivost zaradi RMV (standardizirana stopnja umrljivosti 7,69).

Posodobljene Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu priporočajo v primeru negativnih kirurških robov po CIN 2, 3 ali CIN 1 z negativnimi ali pozitivnimi robovi ali če stanje robov ni znano (krioterapija, laserska ablacija) odvzem BMV po 6 mesecih. Če je izvid BMV patološki, sledi kolposkopija. Če je izvid BMV negativen, po 6 mesecih ponovno odvezamemo BMV in naredimo triažni test HPV. Če sta oba negativna, ju ponovimo po 12 mesecih. Če je eden izmed njiju pozitiven, naredimo kolposkopijo. Če pa sta oba ponovno negativna, naslednji BMV odvezamemo čez 3 leta.

V primeru pozitivnih kirurških robov pri CIN 2 in 3 lahko po 6 mesecih odvezamemo BMV ali pa takoj ukrepamo (biopsija, abrazija cervikalnega kanala, rekonizacija). Če je izvid BMV negativen, po 6 mesecih ponovno odvezamemo BMV in naredimo triažni test HPV. Če izvid pokaže prisotnost APC-N ali BD, naredimo kolposkopijo in morebitno biopsijo. Če pa izvid BMV pokaže PIL visoke stopnje, naredimo LLETZ, rekonizacijo ali histerektomijo.¹⁶

Zaključek

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

Viri

1. Grizzle WE, Srivastava S, Manne U. The biology of incipient, pre-invasive or intraepithelial neoplasia. *Cancer Biomark* 2011; 9: 21–39.
2. Rakar S. Surgical treatment of invasive cervical cancer. *Tumori* 2001; 87: S21.
3. Rakar S, Kovačič J, Čavić M, Štolfa A, Gergolet M. Cervical carcinoma in young women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 55: 19–20.
4. Kovačič J, Čavić M, Omahen A, Rakar S, Tomažević T, Novak F. The treatment of invasive carcinoma of the cervix at the Department of Gynecology and Obstetrics in Ljubljana. *Eur J Gynaecol Oncol* 1980; 1: 65–71.
5. Čavić M, Rakar S, Tomažević T, Omahen A, Kovačič J. Results of surgical treatment of cervical carcinoma. *Jugosl Ginekol Opstet* 1978; 18: 131–9.
6. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Takač I, Bebar S, Šubic Z, Kodrič T, Smrkolj Š. Clinical audit of patients with cervical cancer in Slovenia. Data analysis from 2003-2006. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29: 628–32.
7. Takač I, Uršič-Vrščaj M, Repše-Fokter A, Kodrič T, Rakar S, Možina A, Smrkolj Š, Primic-Žakelj M, Stržinar V, Vakselj A, Arko D. Clinicopathological characteristics of cervical cancer between 2003 and 2005, after the introduction of a national cancer screening program in Slovenia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 140: 82–9.
8. Smrkolj Š, Rakar S, Možina A, Eržen M. Evaluation of causes of increased incidence of cervical cancer in Slovenia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 117: 213–21.
9. Smrkolj Š. Citološke in biopsijske tehnike ter kolposkopija v ginekologiji. *Med Razgl* 2011; 50: 45–54.

10. Vrtačnik-Bokal E, Rakar S, Jančar N, Možina A, Poljak M. Role of human papillomavirus testing in reducing the number of surgical treatments for precancerous cervical lesions. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26: 427–30.
11. van Hamont D, Bekkers RL, Massuger LF, Melchers WJ. Detection, management, and follow-up of pre-malignant cervical lesions and the role for human papillomavirus. *Rev Med Virol* 2008; 18: 117–32.
12. Rouzier R. Management of CIN1. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008; 37 (Suppl 1): S114–20.
13. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DC. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 425–34.
14. Deisinger D. Kazalci kakovosti pri zdravljenju prekanceroz materničnega vratu v Sloveniji. V: Možina A, ur. Zbornik pravadanj 2. Slovenskega kongresa o cervikalni patologiji z mednarodno udeležbo in kolposkopskim tečajem, Portorož, 7. 3. – 10. 3. 2007. Ljubljana: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo, 2007: 150–4.
15. Primic Žakelj M, Bračko M, Hočevar M, Krajc M, Pompe-Kirn V, Strojan P, Zadnik V, Zakotnik B, Žagar T. Rak v Sloveniji 2008. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2011: 60–1.
16. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo. Slovensko zdravniško društvo, Ljubljana 2010.
17. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 340–5.
18. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 463: Cervical cancer in adolescents: screening, evaluation, and management. *Obstet Gynecol* 2010 16 (2 Pt 1): 469–72.
19. Polterauer S, Grimm C, Natter C, Rahhal J, Hefler L, Reinthaller A, Speiser P. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. Chicago: Congress of the American Society of Clinical Oncology 2011; Abstract #5041.

20. Misson DR, Abdalla DR, Borges AM, Shimba DS, Adad SJ, Michelin MA, Murta EF. Cytokine serum levels in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade II-III treated with intralesional interferon- α 2b. *Tumori* 2011; 97: 578–84.
21. Sikorski M, Bobek M, Zrubek H, Marcinkiewicz J. Dynamics of selected MHC class I and II molecule expression in the course of HPV positive CIN treatment with the use of human recombinant IFN-gamma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 299–307.
22. Soergel P, Makowski L, Makowski E, Schippert C, Hertel H, Hillemanns P. Treatment of high grade cervical intraepithelial neoplasia by photodynamic therapy using hexylaminolevulinate may be costeffective compared to conisation procedures due to decreased pregnancy-related morbidity. *Lasers Surg Med* 2011; 43: 713–20.
23. Luciani S, Gonzales M, Munoz S, Jeronimo J, Robles S. Effectiveness of cryotherapy treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101: 172–7.
24. Nene BM, Hiremath PS, Kane S, Fayette JM, Shastri SS, Sankaranarayanan R. Effectiveness, safety, and acceptability of cryotherapy by midwives for cervical intraepithelial neoplasia in Maharashtra, India. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 103: 232–6.
25. Zawislak A, Price JH, McClelland HR, Storey RG, Caughley L. Efficacy of cervical intrarepithelial neoplasia (CIN) treatment by cold coagulation. *Ulster Med J* 2003; 72: 10–5.
26. Chanen W. Electrocoagulation diathermy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1995; 9: 157–72.
27. Kim HS, Park NH, Park IA, Park JH, Chung HH, Kim JW, Song YS, Kang SB. Risk factors for recurrence of vaginal intraepithelial neoplasia in the vaginal vault after laser vaporization. *Lasers Surg Med* 2009; 41: 196–202.
28. Jančar N, Rakar S, Poljak M, Fujs K, Kocjan BJ, Vrtačnik-Bokal E. Efficiency of three surgical procedures in eliminating high-risk human papillomavirus infection in women with precancerous cervical lesions. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006; 27: 239–42.
29. Takač I, Arko D, Gorišek B, Kodrič T. Loop diathermy conization of the uterine cervix. *Gynaecol Perinatol* 1996; 5: 133–6.
30. Suwannarurk K, Bhamarapavati S, Thaweekul Y, Mairaing K, Poomtavorn Y, Pattaraarchachai J. The accuracy of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia diagnosis with loop electrosurgical excisional procedure under colposcopic vision. *J Gynecol Oncol* 2009; 20: 35–8.

31. Rivoire WA, Monego HI, Dos Reis R, Binda MA, Magno V, Tavares EB, Hammes LS, Capp E, Edelweiss MI. Comparison of loop electrosurgical conization with one or two passes in high-grade cervical intraepithelial neoplasias. *Gynecol Obstet Invest* 2009; 67: 228–35.
32. Arko D, Dovnik A, Fokter N, Takač I. Prospektivna raziskava povezave med okužbo materničnega vratu in sekundarno krvavitvijo po eksciziji transformacijske cone z električno zanko (LLETZ). *Acta Medico-biotechnica* 2011; 4: 45–50.
33. Shin JW, Rho HS, Park CY. Factors influencing the choice between cold knife conization and loop electrosurgical excisional procedure for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35: 126–30.
34. Kos L, Lukanovič A. Konizacija. V: Kos L, Lukanovič A. Tehnika vaginalne kirurgije. Ljubljana: Klinični center, Ginekološka klinika, 2000: 167–71.
35. Takač I, Gorišek B. Cold knife conization and loop excision for cervical intraepithelial neoplasia. *Tumori* 1999; 85: 243–6.
36. Smrkolj Š, Košir Pogačnik R, Rakar S. Mikroinvazivni karcinom materničnega vratu. *Zdrav Vestn* 2011; 80: 483–8.
37. Konno R, Akahira J, Igarashi T, Yamakawa H, Sato S, Yajima A. Conization of the cervix using harmonic scalpel. *Tohoku J Exp Med* 1999; 189: 171–8.
38. Akahira J, Konno R, Moriya T, Yamakawa H, Igarashi T, Ito K, Sato S, Yajima A. Conization by harmonic scalpel for cervical intraepithelial neoplasia: a clinicopathological study. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50: 264–8.
39. Fambrini M, Penna C, Pieralli A, Fallani MG, Andersson KL, Lozza V, Scarselli G, Marchionni M. CO2 laser cylindrical excision or standard re-conization for persistent-recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia (HG-CIN) in women of fertile age. *Anticancer Res* 2008; 28: 3871–5.
40. González Bosquet E, Torres A, Busquets M, Esteva C, Muñoz-Almagro C, Lailla JM. Prognostic factors for the development of vaginal intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29: 43–5.
41. Phadnis SV, Atilade A, Young MP, Evans H, Walker PG. The volume perspective: a comparison of two excisional treatments for cervical intraepithelial neoplasia (laser versus LLETZ). *BJOG* 2010; 117: 615–9.
42. Bowring J, Tulloch I, Phadnis SV, Young MP, Evans H, Walker P. Secondary excision for cervical intraepithelial neoplasia: an evaluation of two treatment methods. *J Obstet Gynaecol* 2010; 30: 511–4.

43. Guzej Z, Lovšin B. Vpliv zdravljenja cervikalne intraepitelijske neoplazije na trajanje poznejše nosečnosti in pogostost prezgodnjega poroda v SLO - rezultati raziskave za obdobje 2003–2004. *Onkologija* 2007; 11: 63–5.
44. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Paraskevaidis E. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a1284.
45. Bindas A, Novak-Antolič Ž. Porodniški izid po konzervativni terapiji intraepitelijskih ali zgodnjih invazivnih lezij materničnega vratu: pregled podatkov za Slovenijo od leta 2002 do 2005. *Zdrav Vestn* 2009; 78: 241–6.
46. Jakobsson M, Gissler M, Tiitinen A, Paavonen J, Tapper AM. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and subsequent IVF deliveries. *Hum Reprod* 2008; 23: 2252–5.
47. Sun XG, Ma SQ, Zhang JX, Wu M. Predictors and clinical significance of the positive cone margin in cervical intraepithelial neoplasia III patients. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 367–72.
48. Phadnis SV, Atilade A, Bowring J, Kyrgiou M, Young MP, Evans H, Paraskevaidis E, Walker P. Regeneration of cervix after excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia: a study of collagen distribution. *BJOG* 2011; 118: 1585–91.
49. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 721–8.
50. Ghaem-Maghani S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8: 985–93.
51. Kodrič T, Takač I, Arko D, Gorišek B. The role of cytology in follow-up after loop diathermy conization. *Acta Cytol* 1997; 41: 1210–1.
52. Zivadinovic R, Lilic G, Lilic V, Petric A, Filipovic S, Todorovska I. Recurrence of cervical intraepithelial neoplasias with negative cone margins: risk factors. *J BUON* 2011; 16: 498–504.
53. Takač I, Arko D, Gorišek B, Kodrič T. Spremljanje bolnic po konizaciji materničnega vratu z diatermijsko zanko. *Zdrav Vestn* 1997; 66: 571–3.
54. Takač I. Human papillomavirus infection in patients with residual or recurrent cervical intraepithelial neoplasia. *Tumori* 2008; 94: 83–6.

55. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Takač I, Šubic Z, Kodrič T, Smrkolj Š. Clinical audit of patients with cervical cancer in Slovenia--data analysis for the year 2003. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26: 537–42.
56. Jakobsson M, Gissler M, Paavonen J, Tapper AM. Long-term mortality in women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2009; 116: 838–44.

Standardi in kazalci kakovosti EU, EFC, ZGO-SZD

*Andrej Možina, Marjetka Uršič Vrščaj,
Stelio Rakar, Špela Smrkolj*

Uvod

Zagotavljanje kakovosti in transparentnosti diagnostičnih in terapevtskih procesov v medicini postaja vse bolj pomembna sestavina. Procese spremljajo protokoli, standardi dobre klinične prakse in indikatorji kakovosti. Brez aktivne vloge nosilcev zdravstvene dejavnosti in predvsem strokovnih združenj pri tem procesu ni možno zagotavljati optimalne kakovosti.

Standardi in kazalci kakovosti ZGO-SZD

Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo Slovenskega Zdravniškega društva (ZGO-SZD) je v letih 2003/2004 pripravilo priporočila dobre klinične prakse. V večji meri so povzeta po izkušnjah in publikacijah kolposkopske asociacije britanskih kolposkopistov (BSCCS) in uveljavljene v *NHS-cervical cancer screening programu* iz leta 1996/2000. Priporočila je potrdil RSK za ginekologijo in perinatologijo v letu 2004.

V šestih sklopih in 32 točkah so podana priporočila za izboljšanje kakovosti na področju kolposkopske dejavnosti. V kolikšni meri smo v Sloveniji sledili tem priporočilom je bolj ali manj prepuščeno zavesti posameznih ginekologov in bolnišničnih kolposkopskih enot, saj proces v tej smeri ni sistematično spremljan in nadzorovan. Ena od evalvacij je pokazala, da v 75% dosegamo zastavljene cilje, nekaj zelo pomembnih kazalcev kakovosti pa ne dosegamo.

Po natančni analizi dokumenta/stanja/razmer in novih spoznanjih na temelju z dokazi podprte medicine kakor tudi priporočilih EU in EFC bodo nacionalna strokovna združenja in ZORA pripravila posodobljen dokument.

V nadaljevanju so opisana priporočila za izboljšanje kakovosti na področju kolposkopske dejavnosti v Sloveniji:

Natančna in pravilna informiranost žensk

- Osebni ginekolog mora zagotoviti ustno in pisno informacijo o namenu in poteku pregleda v Centru za kolposkopijo in najpogostejših posegih
- V Centru za kolposkopijo (ginekolog – kolposkopist) mora biti podana ustna in pisna informacija o načinih zdravljenja, posledicah in eventualnih komplikacijah. Pridobljena mora biti pisna privolitev v poseg
- V Centru za kolposkopijo (ginekolog – kolposkopist) mora biti podana ustna in pisna informacija o izvidih opravljenih preiskav, priporočila za eventualno zdravljenje in/ali kontrolne preglede

Ustrezno delovno okolje

- Zagotovljena mora biti opremljenost kolposkopske ambulante, kot jih zahtevajo standardi kolposkopske dejavnosti .
- Zagotovljena možnost izvajanja vsaj ene od metod konzervativnega zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu.
- Zagotovljena mora biti oprema za reanimacijo, in pismena navodila za primer urgentnih stanj, ki jih osebje pozna, kar mora biti preverjeno, in se je sposobno tudi po njih ravnati.
- Zagotovljeno mora biti primerno okolje za garderobo in ustrezni toaletni prostori.

Ustrezno strokovno znanje, redno izobraževanje s preverjanjem usposobljenosti in ustreznosti postopkov

- V centru za kolposkopijo predrakavih sprememb MV dela ginekolog – kolposkopist s strokovno preverjenim znanjem iz kolposkopije in odobritvijo za delo v kolposkopski ambulanti.
- Zagotovljena mora biti pomoč strokovno ustrezno izobražene in usposobljene medicinske sestre, polno zaposlena v času kolposkopske dejavnosti le v kolposkopski ambulanti (brez vzporednih obveznosti v drugih ambulantnih dejavnostih).
- Ženska mora privoliti v prisotnost drugega medicinskega osebja.
- Zagotovljeno mora biti intervalno izobraževanje celotnega tima v Centru za kolposkopijo.

- Omogočeno mora biti sprotno preverjanje dela tima v Centru za kolposkopijo in nadzor.
- Doseženo mora biti ustrezno število opravljenih kolposkopij: število kolposkopij pri novih primerih/ leto: 60-100.

Redno zbiranje, spremljanje in posredovanje podatkov

- Omogočeno mora biti redno zbiranje, spremljanje in posredovanje podatkov z ustreznim informacijskim sistemom, ki zagotavlja stalno kontrolo kakovosti Centra za kolposkopijo, kar pa omogoča tudi čim bolj učinkovito delovanje celotnega državnega programa ZO-RA.
- Centri za kolposkopijo morajo biti opremljeni z ustreznimi pismeni protokoli: n.pr. za kolposkopski pregled, zdravljenje in kontrolne preglede.

Standardi kakovosti na področju kolposkopske diagnostike

- Čakalna doba za prvi pregled v Centru za kolposkopijo za vse ženske: $\geq 90\%$ žensk < 8 tednov.
- Čakalna doba za prvi pregled v Centru za kolposkopijo za ženske s PAP III ali več: $\geq 90\%$ žensk < 4 tedne.
- Odstotek žensk, ki ne pride na prvi pregled: $< 15\%$.
- Kakovostna biopsija za patohistološko preiskavo ($\geq 90\%$).
- CIN v patohistološkem izvidu biopsije: 80-85%.
- Zanesljivost kolposkopista pri napovedi visoko rizičnih displazij: $\geq 70\%$.
- Odstotek žensk z visokorizičnim BMV, ki ne pride na prvi pregled v Center za kolposkopijo, kot ji je bilo svetovano v 6 mesecih: $< 5\%$.
- Odstotek žensk z visokorizičnim BMV (brez vnetja), ki ne pride na prvi pregled v Center za kolposkopijo, kot ji je bilo svetovano v 12 mesecih: $< 5\%$.

Standardi kakovosti na področju zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu

- Odstotek žensk zdravljenih v Center za kolposkopijo ambulantno in v lokalni anesteziji: 50-80%.

- Odstotek žensk, pri katerih je, zaradi krvavitve potrebno namestiti hemostatske šive: $\leq 2\%$.
- Odstotek žensk, pri katerih je, zaradi komplikacij po ambulantnem zdravljenju, potrebna hospitalizacija: $< 2\%$.
- Odstotek žensk, ki po zdravljenju ne pride na prvi pregled, kot ji je bilo svetovano: $< 15\%$.
- Odstotek žensk, pri katerih 6 mesecev po zdravljenju zaradi CIN, ugotovimo normalen citološki bris (PAP I): $\geq 90\%$.
- Delež žensk, pri katerih v prvem letu po zdravljenju zaradi CIN z destruktivnimi metodami, ugotovimo invazivni planocelularni karcinom materničnega vratu: 3-5/1000.
- Odstotek žensk, ki po zdravljenju ne pride na prvi pregled, kot ji je bilo svetovano: v 12 mesecih: $< 5\%$.

Evropska priporočila za zagotavljanje kakovosti pri presejanju RMV

300 strani obsežen dokument v okviru EU (Europe Against cancer Programme-European Cervical Cancer Screening Network) in v sodelovanju z International Agency for Research on Cancer so pripravili najuglednejši poznavalci tega strokovnega področja. Priporočila zelo natančno in na temelju dokazov nakazujejo najugodnejše postopke od uvajanja presejalnih metod, učinkovitega dela laboratorijev za citologijo in histopatologijo, obravnavo žensk s patološkimi brisi oz. zdravljenji. Zelo pomemben del dokumenta je tudi spremljanje učinkovitosti presejalnega programa kot celote kakor tudi posameznih segmentov.

Ključni indikatorji učinkovitosti presejalnega programa so razdeljeni v tri skupine. Tako lažje ugotovimo odstopanja in hitreje ukrepamo v smeri popravkov:

- **Intenzivnost presejanja:** indikatorji spremljajo učinkovitost organiziranega programa od pokritosti populacije z vabili na presejanje, pozitiven odziv in zavračanje, kakor tudi preglednost nad brisi izven organiziranega programa in pojav RMV pri nepresejani populaciji.
- **Učinkovitost presejanja:**
 - Stopnja napotitve na ponovni odvzem brisa
 - Stopnja napotitve na kolposkopijo
 - PPV napotitve na kolposkopijo
 - Distribucija presejanih žensk glede na citološki izvid

- Specifičnost presejalnega testa po posameznih kategorijah
- Stopnja detekcije CIN po posameznih kategorijah
- Incidenca RMV po normalni citologiji
- **Diagnostika in zdravljenje:**
 - Neudeležba pri kolposkopskem pregledu
 - Delež zdravljenih z diagnozo CIN 3
 - Delež histerektomij z CIN po posameznih kategorijah
 - Delež žensk zdravljenih zaradi CIN 1
 - Incidenca RMV po abnormni citologiji
 - Delež negativnih brisov 6 mesecev po zdravljenju CIN

Našteti indikatorji omogočajo pregled nad dogajanjem v celotni sferi presejalnega programa. Primerljivost s sosednjimi državami EU nam je lahko le v korist pri odpravljanju domačih napak. Realizacija nadzora je odvisna od uspešne izgradnje skeleta informacijskega sistema v okviru ZORA, kjer je register citologije vzpostavljen, register patologije v razvoju, register kolposkopije pa nekje v fazi sramežljivega stopicanja na mestu pri uvedbi kolposkopskega kartona.

Ob naštetih ključnih indikatorjih učinkovitosti presejalnega program so v dokumentu posebej obdelana posamezna področja kolposkopske diagnostike in zdravljenja, indikatorji kakovosti kakor tudi minimalni in optimalni standardi dobre klinične prakse. Vsa priporočila zbrana v tem dokumentu bo uporabilo Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo v sodelovanju z ZORA kot podlago pri posodobljenih »*Standardih in kazalcih kakovosti na področju obravnave žensk z abnormnimi BMV*«.

European federation for colposcopy

Je krovna organizacija EU za področje cervikalne patologije in kolposkopije, katere član je tudi Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo Slovenije. V zadnjih desetih letih krepi svojo vlogo pri uvajanju sodobnih metod diagnostike in zdravljenja v vse države članice in še posebej pri uvajanju enotnih standardov kakovosti, izobraževanja in dobre klinične prakse.

Vsa priporočila EFC so bila v zadnjih 10 letih sistematično vključena v učni program in zbornike kolposkopskih tečajev in kongresov, ki so potekali pod okriljem ZGO. Vodilni kolegi EFC so hkrati tudi nosilci poglavij Evropskih priporočil, tako da so sporočila omenjenega dokumenta kakor institucije skladna.

Zaključek

Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo Slovenskega Zdravniškega društva (ZGO-SZD) je v letih 2003/2004 pripravilo priporočila dobre klinične prakse. V šestih sklopih in 32 točkah so podana priporočila za izboljšanje kakovosti na področju kolposkopske dejavnosti. V letu 2012 bo ZGO-SZD skupaj z ZORO pripravilo posodobljene standarde in kazalce kakovosti na področju kolposkopije.

Viri

ACOG Committee Opinion. Colposcopy training and practice. 1994; No 133

Stafl A, Mattingly FR. Colposcopic diagnosis of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol* 1973

Townsend DE, Richart RM. Diagnostic errors in colposcopy. *Gynec Oncol*

Gordon DD. Advanced colposcopy ; Complete lower genital tract. 2003

Tate DR, Anderson RJ. Recurrence of cervical dysplasia. *Obstet Gynecol*

Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twigs LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus Guidelines for management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002 Apr 24;

Možina A. Zgodnja detekcija raka materničnega vratu, kolposkopski tečaj. Zbornik predavanj, Ljubljana 2003

Martin-Hirsh PL, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. The Cochrane Library, 2002, Oxford

Wright VC. Basic and advanced colposcopy. Biomedical Communications, Incorporated, 1995

United States Department of Health and Human Services. Improving the quality of clinician Pap smear technique and management. Client Pap Smear Education, and Evaluation of Pap Smear Laboratory Testing: A Resource Guide for Title X Family Planning Projects. Washington, DC: USDHHS, 1998

Franceschi S, Herrero R, La Vecchia C. Cervical cancer screening in Europe: what next? *Eur J Cancer* 2000, 36, 2272 - 2275

NHS Cervical Cancer Screening Publications. Standards and quality in colposcopy, 1996.

NHS Cervical Cancer Screening Publications. Guidance notes on the safe use of diathermy loop excision for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia, 1997.

Kitchener H. Quality Standards in Colposcopy and Cervical Pathology. Training in Colposcopy. Management of Abnormal Smears. State of the Art. 4th International Multidisciplinary Congress, Pariz, 2000.

Walker P. Counseling of patients referred for colposcopy. Management of Abnormal Smears. State of the Art. 4th International Multidisciplinary Congress, Pariz, 2000.

NHS Cervical Cancer Screening Publications. The role of genito urinary medicine cytology and colposcopy in cervical screening, 1994.

NHS Cervical Cancer Screening Publications. NCN workshop on information and colposcopy, 1996.

Pojasnilna dolžnost v ginekološkem dispanzerju in kolposkopski ambulanti

Dušan Deisinger

Uvod

Pojasnilna dolžnost ginekologa oziroma ginekologinje je, da ženski pravilno in celovito pojasni izvide, predvidene diagnostične postopke, morebitno zdravljenje in zaplete ter pridobi njeno zaupanje in soglasje. K pojasnilni dolžnosti so zavezani vsi zdravstveni delavci, ki v procesu zdravljenja sodelujejo, seveda v okviru svojih pristojnosti.

Že leta 2003 smo v predlogih za standarde in kazalce kakovosti pri kolposkopiji in nadzoru bolnic s predrakavami spremembami materničnega vratu na prvo mesto postavili: „Natančno in pravilno informiranost žensk“. Če želimo še zmanjšati pojavnost raka materničnega vratu, moramo privabiti na preventivni ginekološki pregled čim več žena. Naša pojasnilna dolžnost se torej prične že pred ginekološkim pregledom. Z raznimi akcijami in nastopi strokovnjakov v medijih, objavami v tisku in spletu, moramo pojasniti pomen preventivnih ginekoloških pregledov. V primeru patologije materničnega vratu imamo namreč enkratno priložnost, da z dostopnim enostavnim in cenanim strokovnim ukrepom (ginekološki pregled, bris PAP, odvzem HPV), pridemo do zelenega rezultata -to pa je pravočasno odkritje patoloških sprememb materničnega vratu, za kar imamo na razpolago: zadostno število ginekoloških timov, enostaven dostop do subjekta preiskave (maternični vrat – pregled v spekulih), neinvazivne, enostavne in neboleče metode preiskave (bris PAP, odvzem kužnine za določitev HPV, kolposkopijo) ter cenovno sprejemljivo metodo.

In kar je najbolj pomembno, na razpolago imamo dovolj časa za pravočasno ukrepanje. Ker se rak materničnega vratu razvija dolga leta, je mogoče odkriti in zdraviti že njegove predstopnje.

Zakonodaja

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

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

Izboljšala se je kakovost citoloških laboratorijev, uvedeno je triažno testiranje na HPV. Izdelane in prenovljene so smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavami spremembami materničnega vratu. Vpeljan je Register cervikalne patologije, s katerim preverjamo in primerjamo naše delo. V Sloveniji smo z opravljenimi raziskavami potrdili, da naša patologija materničnega vratu ne odstopa od evropskega in svetovnega povprečja. Pričeli smo s cepljenem proti visoko rizičnim humanim papiloma virusom. Vse to je pripomoglo, da je ozaveščenost naših žena sedaj bistveno večja, kot pred leti, kar se kaže v padcu pojavnosti raka materničnega vratu v R Sloveniji.

Kolposkopija

Je osnovna diagnostična metoda za odkrivanje prisotnih patoloških sprememb materničnega vratu, ki nam hkrati omogoča določene terapevtske posege. Naša dolžnost je pojasniti kaj pridobimo, ko odvezemo bris materničnega vratu, kaj pridobimo z odvzemom kužnine na humani papiloma virus in kaj z biopsijo. V primeru, da moramo opraviti biopsijo ali konizacijo, smo dolžni pacientkam pojasniti na kakšen način bomo to storili, kaj bomo s tem pridobili, kakšni so možni zapleti, ali bo potrebna hospitalizacija, kaj poseg pomeni za žensko v reproduktivnem obdobju in ali ima lahko posledice za naslednje nosečnosti.

V kolposkopski ambulanti je potrebno pojasniti postopke, ki jih bomo naredili pri kolposkopiji. Za morebitne posege (biopsija, destrukcija tkiva,...) moramo pridobiti ustno in pisno soglasje pacientke. Podana mora biti informacija o načinih zdravljenja, njenih posledicah in možnih zapletih. Po

dobljenih izvidih moramo podati celovito informacijo. Takrat moramo podati tudi priporočila za nadaljnje zdravljenje ali kontrolne preglede. Vsa naša opažanja, preglede, izvide vestno beležimo v kolposkopski karton. Ne le strokovna usposobljenost, tudi prijaznost je še kako pomembna pri prvem kontaktu zdravnika s pacientko. Takrat je potrebno pojasniti tako namen ginekološkega pregleda, kot postopkov, ki jih pri pregledu opravimo.

Humani papiloma virusi

Številne epidemiološke raziskave so potrdile, da je okužba s humanim papiloma virusom ključni dejavnik tveganja pri nastanku pred-rakavih sprememb materničnega vratu in invazivnega raka materničnega vratu.

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

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

Povečano tveganje za okužbo s HPV predstavljajo : zgodnji spolni odnosi pred 15. letom starosti, večje število spolnih partnerjev, kajenje, druge bolezni, ki zmanjšujejo odpornost organizma (klamidija, HIV, ...). Pojasniti moramo tudi, kakšne so poti prenosa okužbe, zakaj so mlade osebe bolj ranljiva populacija, da okužba ne povzroča simptomov in da se kljub okužbi pri večini bolezni ne bo nikoli razvila. Do 90% okužba s HPV izzveni v 12 do 24. mesecih. Le v 5 do 10% okužba ostane trajna in le takrat obstaja nevarnost za nastanek pred-rakavih sprememb v naslednjih 10 do 15-ih letih.

Kjer bi se bolezen lahko razvila, imamo ob rednih pregledih vse možnosti, da bolezen pravočasno odkrijemo in nato tudi uspešno zdravimo.

Zaključek

Novo izdelane smernice predstavljajo ginekologom pomoč pri odločitvah o nadaljnjih postopkih, končna odločitev pa je v rokah specialista v soglasju s pacientko in njenim privoljenjem o nadaljnjem ukrepanju diagnostiki in zdravljenju.

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

Viri

- 1 . Uršič Vrščaj M, Možina A, Rakar S. Predlogi za standarde in kazalce kakovosti pri kolposkopiji. Zbornik maj 2003.
2. Zakon o pacientovih pravicah. Uradni list republike Slovenije. ISSN 1318-0576/2008.
3. Smernice za celostno obravnavo žensk spredrakavimi spremembami materničnega vratu. Prenovljena izdaja 2011.

KRAJŠJAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Pred cepljenjem s cepivom Silgard, prosimo preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki ga dobite pri naših strokovnih sodelavcih!

Ime zdravila: Silgard suspenzija za injiciranje v napolnjeni injektivski brizgi
adsorbirano rekombinantno cepivo proti humanim papilomavirusom [tipom 6, 11, 16 in 18]
Sestava: 1 odmerek (0,5 ml) vsebuje približno 20/40/40/20 µg L1 proteina humanega papilomavirusa tipa 6/ 11/ 16/ 18. L1 protein je v obliki virusu podobnih delcev, pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA na celični kulturi kvazoviralno adsorbiran na amorfni aluminijev hidrofosfat sulfat kot adjuvans (225 mikrogramov Al).

Terapevtske indikacije: Silgard je cepivo za uporabo od 9. leta starosti dalje za preprečevanje predrakavih genitalnih lezij (cervikalnih, vulvarnih in vaginalnih) in raka materničnega vratu, ki so vzročno povezani z določenimi onkogenimi tipi humanih papilomavirusov (HPV), in bradavic na spolovilih (končasti kondilomi), ki so vzročno povezane s specifičnimi tipi HPV. Cepivo Silgard je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

Odmerjanje in način uporabe: Osnovno cepljenje je treba opraviti s tremi posameznimi 0,5 ml odmerki cepiva, ki se jih aplicira po shemi 0., 2., 6. mesec. Če je potrebna alternativna shema cepljenja, mora oseba drugi odmerek cepiva prejeti vsaj 1 mesec po prejemu prvega odmerka, tretji odmerek cepiva pa vsaj 3 mesece po prejemu drugega odmerka. Oseba mora vse tri odmerke cepiva prejeti v obdobju 1 leta. Potreba po obnovitvenem odmerku ni bila dokazana. Pri osebah, ki so že prejele prvi odmerek odmerka cepiva Silgard, je priporočljivo, da se cepljenje dokonča s cepivom Silgard in osebe tako prejmejo vse 3 odmerke istega cepiva.

Varnost in učinkovitost cepiva Silgard pri otrocih, mlajših od 9 let, nista bili ugotovljeni. Cepivo je treba aplicirati intramuskularno. Najbolje je, da se ga aplicira v deltoidni predel nadklakti ali v zgornji anterolateralni predel stegna. Cepiva Silgard se ne sme vbrizgati intravaskularno. Subkutano in intradermalno dajanje cepiva ni bilo proučeno, zato takšnega dajanja ne priporočamo. Kontraindikacije: Preobčutljivost za zdravilne učinkovine ali katerokoli pomožno snov. Cepljenje s cepivom Silgard je treba odložiti pri osebah, ki imajo hujšo akutno bolezen z zvišano telesno temperaturo. Vendar pa blažja okužba, kot sta blaga okužba zgornjih dihal ali rahlo zvišana telesna temperatura, ni kontraindikacija za cepljenje.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: Pri odločitvi za cepljenje posamezne ženske je treba upoštevati njeno tveganje za predhodno izpostavitve HPV in potencialno korist cepljenja. Tako kot pri vseh cepivih, ki se jih injicira, je treba vedno zagotoviti ustrezno obliko zdravljenja, ki bo v redkih primerih anafilaktične reakcije po cepljenju nemudoma na voljo. Ker se po cepljenju lahko pojavi sinkopa, je treba cepljene osebe skrbno opazovati približno 15 minut.

Tako kot druga cepiva tudi cepivo Silgard morda ne bo popolnoma zaščitilo vseh cepljenih oseb. Cepivo Silgard ščiti le pred boleznimi, ki jih povzročajo tipi 6, 11, 16 in 18 HPV, ter v določeni meri pred boleznimi, ki jih povzročajo določeni sorodni tipi HPV. Zato je treba previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa spolno prenosljivih bolezni izvajati še naprej. Cepivo Silgard je samo za profilaktično uporabo in nima učinka na aktivne okužbe s HPV ali na dokazano klinično bolezen. Pri ženskah, ki so v času cepljenja že okužene z določenim tipom HPV, ki ga vsebuje cepivo, cepivo Silgard ne prepreči sprememb, ki nastanejo zaradi tega tipa HPV. Cepljenje ni zamenjava za presejalne teste raka materničnega vratu. Ker učinkovitost nobenega cepiva ni 100-odstotna in ker cepivo Silgard ne ščiti pred vsemi tipi HPV, oziroma pred že obstoječimi okužbami, rutinska presejanja raka materničnega vratu ostajajo kritičnega pomena in jih je treba izvajati v skladu z lokalnimi priporočili. Podatki o varnosti, imunogenosti ali učinkovitosti, ki bi podpirali zamenljivost cepiva Silgard z drugimi cepivi proti HPV, niso na voljo.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij: Uporaba z drugimi cepivi: Dajanje cepiva Silgard sočasno (vendar na različna mesta, če gre za cepiva, ki se injicirajo) in rekombinantnega cepiva proti hepatitisu B ni vplivalo na imunski odziv na tipe HPV. S cepivom Silgard se lahko cepi sočasno s kombiniranim obnovitvenim cepivom proti davici (d) in tetanusu (T) ter oslovskemu kašlju (acelularno, komponentno cepivo) (ap) in/ali otroški ohromelosti (inaktivirano cepivo) (IPV) (cepiva dTap, dT-IPV, dTap-IPV). Sočasnega cepljenja s cepivom Silgard in z drugimi cepivi (razen z zgoraj naštetimi) niso raziskali. Uporaba s hormonskimi kontraceptivi: Kaže, da uporaba hormonskih kontraceptivov ni vplivala na imunski odziv na cepivo Silgard.

Neželjeni učinki: Najpogostejše opaženi neželeni učinki so bili neželeni učinki na mestu injiciranja in glavoboli. Ostali pogosti neželeni učinki so: navzea, bolečine v okončinah, preksija ter hematomi in srbenje na mestu injiciranja.

Način in režim izdaje zdravila: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (ZZ). Imetnik dovoljenja za promet: Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velika Britanija.

Datum zadnje revizije besedila: December 2011



SILGARD.

[Štirivalentno rekombinantno cepivo proti humanim virusom papiloma (genotipom 6, 11, 16 in 18)]

Kaj naj storim, da dekleta ali žensko dodatno zaščitim pred rakom materničnega vratu?

Cepim jo proti HPV

Štirivalentno cepivo proti raku materničnega vratu, predrakavim spremembam zunanega spolovila in nožnice ter genitalnim bradavicam

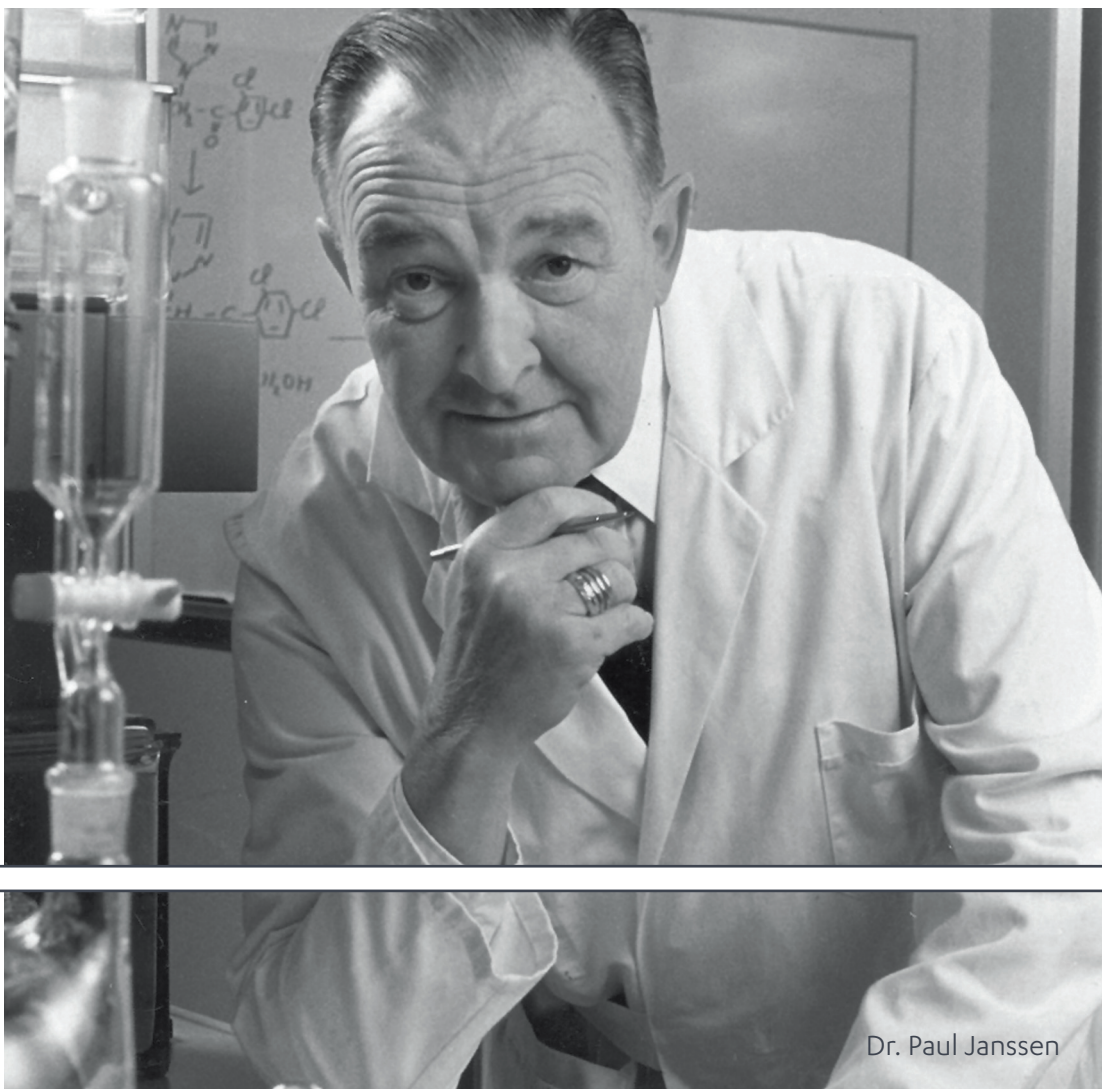
ZA DEKLETA IN ŽENSKE OD 9 DO 45 LET



Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Smeriška cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenija
Tel: 01 5204 201, faks: 01 5204 349, 5204 350

Samo za strokovno javnost

Tiskano v Sloveniji, marec 2012
03-12-GRD-11-SLO-091-1



Dr. Paul Janssen

Ponosni smo na preteklost. Ustvarjamo boljšo **prihodnost.**

Nadaljujemo z znanstvenim delom dr. Paul Janssen-a, ustanovitelja farmacevtskega podjetja Janssen in enega najbolj inovativnih znanstvenikov na področju farmacije.



ZAKAJ BI STALNO OSTRILI SLIKO?

NA VOLJO JE NOVI DIGITALNI KOLPOSKOP, KI OMOGOČA:

- PREGLED Z AVTOMATSKIM OSTRENJEM SLIKE,
- 4 RAZLIČNE FILTRE ZA PREPOZNAVANJE PATOLOGIJE,
- MOŽNOST PREHOD NA ROČNO OSTRENJE SLIKE, ZA POPOLNO IZOŠTRITEV DETAJLOV LE S PRITISKOM NA GUMB,
- POPOLNA FOTO IN VIDEO DOKUMENTACIJA Z MOŽNOSTJO TISKA POROČILA O PREGLEDU,
- BREŽŠUMNO DELOVANJE S POMOČJO LED TEHNOLOGIJE,
- PRAKTIČNO BREZ SERVISNIH POSEGOV (EFEKTIVNA UPORABNOST LED DIOD VEČ KOT 30 000 UR)

ZASTOPA IN PRODAJA:



Medip d.o.o., Taborska cesta 4, 1290 Grosuplje
E: info@medip.si
T: 00386 (0)41 889 196