

Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD

Klinični oddelek za ginekologijo, UKC Ljubljana

Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC Maribor

Onkološki inštitut, Ljubljana – DP Zora

Obnovitveni kolposkopski tečaj

Zbornik

Ljubljana, junij 2011

Hiz

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

Zbornik



Obnovitveni kolposkopski tečaj

Zbornik

Ljubljana, junij 2011

Urednica:	doc. dr. Špela Smrkolj, dr. med.
Recenzenta:	prof. dr. Marjetka Uršič Vrščaj, dr. med., prim. Andrej Možina, dr. med.,
Izdajatelj	Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD
Tisk	Tiskarna BORI
Število izvodov	80

Strokovni svet: prof. dr. Marjetka Uršič Vrščaj, dr. med., predsednica, Branko Cvjetičanin, dr. med., Dušan Deisinger, dr. med., doc. dr. Borut Kobal, dr. med., 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, 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 (2011 ; Ljubljana)
Zbornik predavanj / Obnovitveni kolposkopski tečaj, 17.-18.
junij 2011, Ljubljana ; [urednica Špela Smrkolj]. - Ljubljana :
Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno
patologijo, 2011

ISBN 978-961-91679-4-6

1. Smrkolj, Špela, 1971-

256275200



201217118

Vsebina

<i>Andrej Možina, Marjetka Uršič Vrščaj in Špela Smrkolj</i> Uvodnik.....	1
<i>Stelio Rakar</i> Vloga in sodoben pomen kolposkopije pri odkrivanju predrakavih sprememb in RMV.....	2
<i>Andrej Možina, Marjetka Uršič Vrščaj, Špela Smrkolj</i> Zanesljivost in pogoji za kakovostno kolposkopijo.....	5
<i>Tatjana Kodrič</i> Terminologija in indikacije za kolposkopski pregled.....	10
<i>Andrej Zore, Andrej Možina</i> Normalna kolposkopija in nezadovoljiva kolposkopska slika.....	15
<i>Borut Kobal</i> HPV okužbe in CIN 1.....	18
<i>Andrej Možina, Andrej Zore</i> Nizkotvegane in visoko tvegane prekanceroze materničnega vratu.....	25
<i>Branko Cvjetičanin, Milan Čavić</i> Kolposkopija zgodnjega raka materničnega vratu.....	30
<i>Špela Smrkolj, Leon Meglič</i> Kolposkopske spremembe žilja.....	33
<i>Leon Meglič</i> Kolposkopija in žlezne spremembe.....	36
<i>Tatjana Kodrič</i> Kolposkopija v nosečnosti.....	39

Marjetka Uršič-Vrščaj, Stelio Rakar, Andrej Možina, Iztok Takač, Dušan Deisinger, Borut Kobal in Andej Zore

Posodobljene Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu, 2011.....42

Iztok Takač

Sodobno zdravljenje predrakavih sprememb in sledenje.....48

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

Standardi in kazalci kakovosti EU, EFC, ZGO-SZD.....59

Dušan Deisinger

Pojasnilna dolžnost v ginekološkem dispanzerju in kolposkopski ambulanti
.....65

Dodatek: slike k prispevkom.....69

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

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 z 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 triaznem 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 vrednostih 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 Smrko

Vloga in sodoben pomen kolposkopije pri odkrivanju predrakavih sprememb in RMV

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

Ginekološka klinika, KO za ginekologijo, UKC Ljubljana

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.

Kolposkopija je standardna diagnostična metoda za evaluacijo žensk z nenormalnim citološkim brisom materničnega ustja, kar omogoča ugotavljanje predrakavih sprememb in odločitev o nadaljnjem zdravljenju.

V sodobni ginekologiji so indikacije za kolposkopijo:

1. Detekcija zgodnjih oblik raka materničnega vratu

Istočasna uporaba citologije (Pap) in kolposkopije je v sekundarni prevenciji raka materničnega vratu skoraj 100% učinkovita. Glede na današnjo organiziranost ginekološke službe in izobraženost splošnega ginekologa je to težko izvedljivo. Nacionalni programi zgodnje detekcije RMV 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 ustja. 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, 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, ciljno biopsijo, diagnostično konizacijo (običajno LLETZ) ali še dodatno abrazijo. Glede obsežnosti lezije so pomembne multifokalnost, širjenje v cervikalni kanal, prizadetost nožnice.

Prav tako je kolposkopija nujna za opredelitev benignih patoloških sprememb, kot so HPV in druge vnetne infekcije ter benigne spremembe kot brazgotine, polipi, endometrijoza.

Občutljivost kolposkopije je zelo visoka, njena specifičnost pa relativno nizka, kar pomeni, da kolposkopist lahko prevrednoti tudi 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 ustju (tudi LLETZ) ima lahko neugodne posledice na potek bodoče nosečnosti.

4. Sledenje po zdravljenju displazij obenem s citologijo in po možnosti še z določitvijo HPV.

5. Mikrokolposkopija (Antoine, Grunberg 1949 - Avstrija) in mikrokolpohisteroskopija (Hamon 1980 - Francija)

6. Vaginoskopija in vulvoskopija, ki izhajata iz kolposkopije

Histološki izvid kolposkopsko ciljne 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)
- kako bo opravil biopsijo

Tem zahtevam lahko splošni ginekolog zadosti le po opravljenem ustreznem učenju, ko bo dosegel diagnostično natančnost - to je skladnost med citolo-

škimi, kolposkopskimi in histološkimi izvidi - obenem pa mora biti seznanjen z novjšimi manj invazivnimi metodami zdravljenja.

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 nizkorizične CIN

Naj zaključim, da je kolposkopija subjektivna metoda, čigar zanesljivost zahteva izkušenega kolposkopista (izobraževanje, akreditacija, kontrola kakovosti). Verjetno pa se bo v bodoče uveljavila računalniška digitalna kolposkopija, ki bo omogočila objektivno vrednotenje kolposkopske slike.

Ne smemo pa pozabiti, da zdravnik ne zdravi bolezni, ampak bolnika!

Zanesljivost in pogoji za kakovostno kolposkopijo

*prim. Andrej Možina, dr. med.¹,
prof. dr. Marjetka Uršič Vrščaj, dr. med.²,
doc. dr. Špela Smrkolj, dr. med.¹*

¹ *Ginekološka klinika, KO za ginekologijo, UKC Ljubljana,*

² *Onkološki inštitut Ljubljana*

Kolposkopija je vizuelna diagnostična preiskava, ki omogoča prepoznavanje sicer nevidnih predrakavih sprememb na materničnem vratu, nožnici in zunanjem spolovilu. Pod njenim imenom danes ne pojmujeemo zgolj preiskave kot take, pač pa celovitost znanj na področju zgodnjega odkrivanja in zdravljenja predstopenj raka materničnega vratu. Kolposkopija, po priporočilih WHO, mora biti sestavni del državnega presejalnega programa v širšem pomenu, s tem pa odkrivanja in zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu, zato zahteva temeljito poznavanje citologije, patohistologije in epidemiologije. Medsebojna odvisnost in usklajenost teh medicinskih znanj je sinonim za uspešnost presejalnega programa.

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% 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 BMV in opredeljenih intervalih, nizka specifičnost kolposkopije nas svari pred nepotrebni invazivni diagnostični posegi in pred nepotrebim 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 tretjini zbolelih žensk zaradi RMV, ki so hodile na ginekološke preglede, lahko domnevamo, da je zatajil 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 z patološkimi brisi.

Register cervikalne patologije nam omogoča spremljanje zastavljenih ciljev na področju odkrivanja in zdravljenja prekancerov 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 z 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 z tveganji oz. 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 rednem izobraževanju. 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 poročništvo, 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 žlezni 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 et all, Prenovljene smernice za celostno obravnavo žensk z predrakavimi spremembami, II.Zorini izobraževalni dnevi, Zbornik, 2011

Terminologija in indikacije za kolposkopski pregled

Tatjana Kodrič, dr. med.

Zdravstveni dom Lenart v Slovenskih goricah

Kolposkopija je subjektivna diagnostična preiskava, s katero odkrivamo bolezenske spremembe na zunanjem spolovilu, v nožnici in na materničnem vratu. Zanesljivost kolposkopije je cca. 86%, s citologijo pa je njena zanesljivost 99%. Kolposkopija omogoča odločitve o načinu zdravljenja ter je nepogrešljiva preiskava pri ugotavljanju obsežnosti patološke spremembe. S kolposkopsko preiskavo izberemo eno ali več najprimernejših mest za odščip (biopsijo). Je del presejalnega programa in pomembna pri zdravljenju in nadzoru bolnic s predrakavami boleznimi. Zahteva kompleksno poznavanje in vrednotenje citologije in histopatologije.

Pri kolposkopiji uporabljamo optični sistem usmerjenega snopa svetlobe z binokularno povečavo tkiva. Za poudarjanje kontrastov uporabljamo zeleni filter, ki poudari žilno risbo na materničnem vratu. Z uporabo 3% ali 5% očetne kisline prepoznavamo displastične spremembe.

Kolposkopske slike dokumentiramo, ker je to pogoj za kakovostno obravnavo žensk kot tudi za zagotavljanje standardov kakovosti na področju odkrivanja in zdravljenja prekancerov materničnega vratu.

Terminologija kolposkopskega izvida se je od l. 1925 (Hinselman) spreminjala. Leta 1975 je bila revidirana v Grazu, l. 1990 je bila sprejeta nova klasifikacija v Rimu. Sedaj uporabljamo terminologijo, ki je bila sprejeta na 11. svetovnem kongresu v Barceloni junija 2002, na podlagi priporočil IFCP (International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy).

I. Normalni izvid:

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

II. 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)

III. Kolposkopsko suspektni invazivni karcinom (Ca)

IV. Nezadovoljiva kolposkopija

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

V. Posebne zaznamke

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

Atipično transformacijsko cono, ki jo sestavljajo levkoplakija, bel epitelij, punktacije, mozaik in atipično žilje moramo prepoznati in zelo natančno ločiti od normalne transformacijske cone. Ocena stopnje displazije temelji na histopatoloških entitetah.

Za ločevanje nizkorizičnih displazij od visokorizičnih uporabljamo pri kolposkopski preiskavi dve metodi:

1. Reidova metoda kolposkopskega točkovanja je enostavna. Njena zanesljivost je 92% - 97%. Temelji na opazovanju štirih značilnosti: ocenjuje robove, barvo, žilje ter obarvanost z jodom.

kolposkopski znaki	0 točk	1 točka	2 točki
robovi	<ul style="list-style-type: none"> - neravni, nerazločni, nejasni - geografsko razvejani robovi - nazobčani kodilomatozna ali mikro papilarna površina robov - satelitske lezije 	<ul style="list-style-type: none"> - gladki in ravni robovi - ostri periferni robovi 	<ul style="list-style-type: none"> - zavihani in valoviti robovi - notranja demarkacija
barva	<ul style="list-style-type: none"> - svetleča, snežno bela - semi-transparentna 	<ul style="list-style-type: none"> - svetleča zmerno bela 	<ul style="list-style-type: none"> - umazano siva, temna - temna - gosto bela
žilje	<ul style="list-style-type: none"> - nežne punktacijeoz. mozaik - urejeno žile brez dilatacij - majhne interkapilarna dsitance 	<ul style="list-style-type: none"> - odsotnost površinskega žilja po tuširanju z očetno kislino 	<ul style="list-style-type: none"> - večja interkapilarna distanca - dilatirane posamezne žile - grobe punktacije in mozaik
jod	<ul style="list-style-type: none"> - mahagonij rjavo obarvanje - jod neg. področje nizko rizičnega območja ($2 < \square$) 	<ul style="list-style-type: none"> - delno obarvanje z jodom - želvi podobno obarvanje (neenakomerno \square) 	<ul style="list-style-type: none"> - jod neg. obarvanje visoko rizične displazije ($> 3/6 \square$) - rumenkasto obarvanje
točke	0 – 2 CIN 1	3 -5 CIN 1, 2	6 – 8 CIN 2, 3

2. Rubin in Barbo uporabljata za oceno abnormnih kolposkopskih slik sistema, ki temelji na opisovanju barve, žilja, robov in površine. Opisni sistem omogoča tudi ocenjevanje normalne kolposkopske slike. Z uporabo tega sistema lahko natančno izberemo mesto za biopsijo.

ocena	barva	žilje	robovi	površina
normalen	- rožnata - prozorna	- normalno - nitasto - normalno razvejano	- 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 moderata	- bleščeče siva	- punktacija		- rahlo pridvignjena
CIN 2	- bela	- mozaik		
PIL –VS				
gradus 3	- izrazito bela		- ostri	- pridvignjena
dysplasia maior/CIS	- motno bela	- groba punktacija	- razmejeni	
CIN 3	- ostrigasto bela	- grob mozaik		
PIL – VS		- dilatirane žile - povečane medžilne razdalje	- notranji robovi	
mikroinvazija	- rdeča	- atipične žile	- jasno razmejeni	- grčasta
očitna invazija	- rumena - motno siva	- nepravilno - bizarno	- zavihani - luščenje robov	- razjedena - nekrotična - eksofitična

Indikacije za kolposkopsko preiskavo

Kolposkopija je po strokovnih kriterijih preiskava, ki se ne uporablja kot presejalna metoda za odkrivanje predrakavih sprememb na materničnem vratu. Uporabljamo jo v skladu s *Smernicami za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu 2011*.

Kolposkopsko preiskavo opravimo:

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

Sklep

Dokumentiranje kolposkopske preiskave je pomembno zaradi zagotavljanja kakovosti preiskave in zaradi spremljanja zdravljenja in nadzora kakovosti postopkov. Kakovostna kolposkopija prispeva k zmanjševanju napredovanih rakavih obolenj na materničnem vratu in zmanjšuje število nepotrebnih operativnih posegov.

Viri

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

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

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

Smrkolj, Š., *Citološke in biopsijske tehnike ter kolposkopija v ginekologiji*, Medicinski razgledi, 2011, 50/1.

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.

Normalna kolposkopija in nezadovoljiva kolposkopska slika

mag. Andrej Zore, dr. med. in prim. Andrej Možina, dr. med.

Ginekološka klinika, KO za ginekologijo, UKC Ljubljana

Kolposkopsko sliko vratu maternice (cerviksa) določajo:

1. Ploščatocelični epitelij ektocerviksa.
2. Visokoprizmatski, cilindričen epitelij endocerviksa.
3. Meja med obema epitelijema, ki jo imenujemo transformacijska cona 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. **Visokoprizmatski, 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 visokoprizmatskega epitelija. Govorimo o "ektropiji" visokoprizmatskega epitelija na ektocerviksu. Seveda se za makroskopsko rdečo eritroplakijo skrivajo poleg visokoprizmatskega epitelija lahko še tipična ali atipična transformacijska cona, glandularna erozija, razjeda npr. zaradi karcinoma in še kaj.

3. **Transformacijsko cono** vidimo kot območje "preraščanja" visokoprizmatskega epitelija s ploščatoceličnim epitelijem. Dejansko pa ploščatocelični epitelij ostaja na svojem mestu in ne prerašča visokoprizmatskega epitelija. Na območju transformacijske cone prihaja do metaplazije visokoprizmatskega 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 metaplazije med primarno SJC in preostalim visoko prizmatskim epitelijem (sekundarna SJC oz. v žargonu nepravilno imenovana "transformacijska cona" v ožjem pomenu).

Ploščatocelično metaplazijo pospešujejo estrogeni in nizek pH okolja, patološko jo deformirajo okužbe (npr. HPV), poškodbe in drugi vplivi (kemični, IUD?). Ploščatocelična metaplazija 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, Mullerjevega 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 metaplazija visokoprizmatskega epitelija. Ploščatocelična metaplazija 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 metaplazija kasnejša in počasnejša.

Metaplazija 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 visokoprizmatskim 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 visokoprizmatskega epitelija. Kadar metaplastični epitelij "obkoli" večji otok visokoprizmatskega epitelija govorimo o "oknih žleznega epitelija", kadar pa so otočki preostalega visokoprizmatskega epitelija manjši pa o "žleznih špranjah". Metaplazija lahko povsem prekrije otoček visokoprizmatskega 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 visokoprizmatskim 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 ektocerviksu (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% očetno kislino se celice dehidrirajo. Citoplazma uplahne, preostala jedra se zgostijo. 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.

HPV okužbe in CIN 1

doc. dr. Borut Kobal, dr. med.

Ginekološka klinika, KO za ginekologijo, UKC Ljubljana

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 nizkorizičnih displazij (angl. Low Grade Squamous Intraepithelial Lesions – LGSIL); v nadaljevanju NRD. Ugotovljeno je, da znotraj citološko opredeljenih NRD (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 CIN1 tudi pri citološko ocenjenih visoko rizičnih displazijah (VRD). Zaradi citološke diagnoze NRD 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. Zaradi visokega odstotka spontane regresije NRD in glede na populacijo žensk, ki je prizadeta, je potreba po agresivnem tretiranju sprememb relativno majhna, na drugem mestu pa ne smemo pozabiti na možnost spregledanja VRD. Namen tega prispevka je tako opredeliti postopke ob CIN 1 in predstaviti smernice, ki temeljijo na znanostjo potrjenih ugotovitvah.

Diagnoza CIN 1

Smernice za postopke pri NRD temeljijo v tem prispevku na histološko verificiranih CIN 1 zato je nujno poudariti probleme povezane s postavitvijo diagnoze.

1. Kolposkopska ocena NRD in izbira mesta za biopsijo. Za zanesljivo diagnozo sta najpomembnejša elementa zadovoljiva kolposkopija in ustrezna izkušnost kolposkopista. Kadar ta pogoja nista izpolnjena lahko pričakujemo VRD tudi med 23 in 55% v eksciziji TZ.

2. Analize variabilnosti histopatološke diagnoze so pokazale, da obstaja visoko intra in interopazovalno neskladje pri oceni CIN 1. Ocenjuje se, da NRD pri ponovnem ekspertnem pregledu potrdimo le v slabi polovici primerov, v približno 10 odstotkih pa potrdimo VRD.

Pri kliničnih odločitvah o nadaljnih postopkih, je treba zato ustvariti sintezo citoloških, kolposkopskih in histopatoloških izvidov, upoštevati starost in sledljivost ženske.

Naravni razvoj displazije

1. Visok delež spontane regresije sprememb potrjujejo danes številne raziskave. Delež regresije se giblje med 57 in 90 odstotki, odvisno od časa spremljanja (običajno eno do tri leta) in sovpada z analizami spontanega izkoreninjenja HPV okužbe (19.9 meseca). Pomembna elementa v regresiji sprememb predstavljata opustitev kajenja in uporaba bariernih zaščitnih sredstev.
2. Ocenjuje se, da okrog 11 odstotkov CIN 1 napreduje v VRD, delež perzistence NRD pa se giblje okrog 15 odstotkov po dveh letih. Pri zadnji ugotovitvi ne gre povsem zanemariti možnosti ponovnih okužb s HPV.
3. Trenutno nimamo na voljo klinično uporabnih bioloških kazalcev, ki bi napovedali napredovanje CIN 1 v VRD. Perzistentna okužba HPV zaenkrat ostaja najpomembnejši dejavnik tveganja.

Problem spregledanja VRD ob postavitvi diagnoze CIN1

Je majhen v primeru zadovoljive kolposkopije in kakovostne kolposkopske ocene in z njo ustrezno odvzete biopsije (glej Diagnoza CIN1).

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 VRD 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.

Smernice za postopke pri CIN 1 – nizkorizične displazije

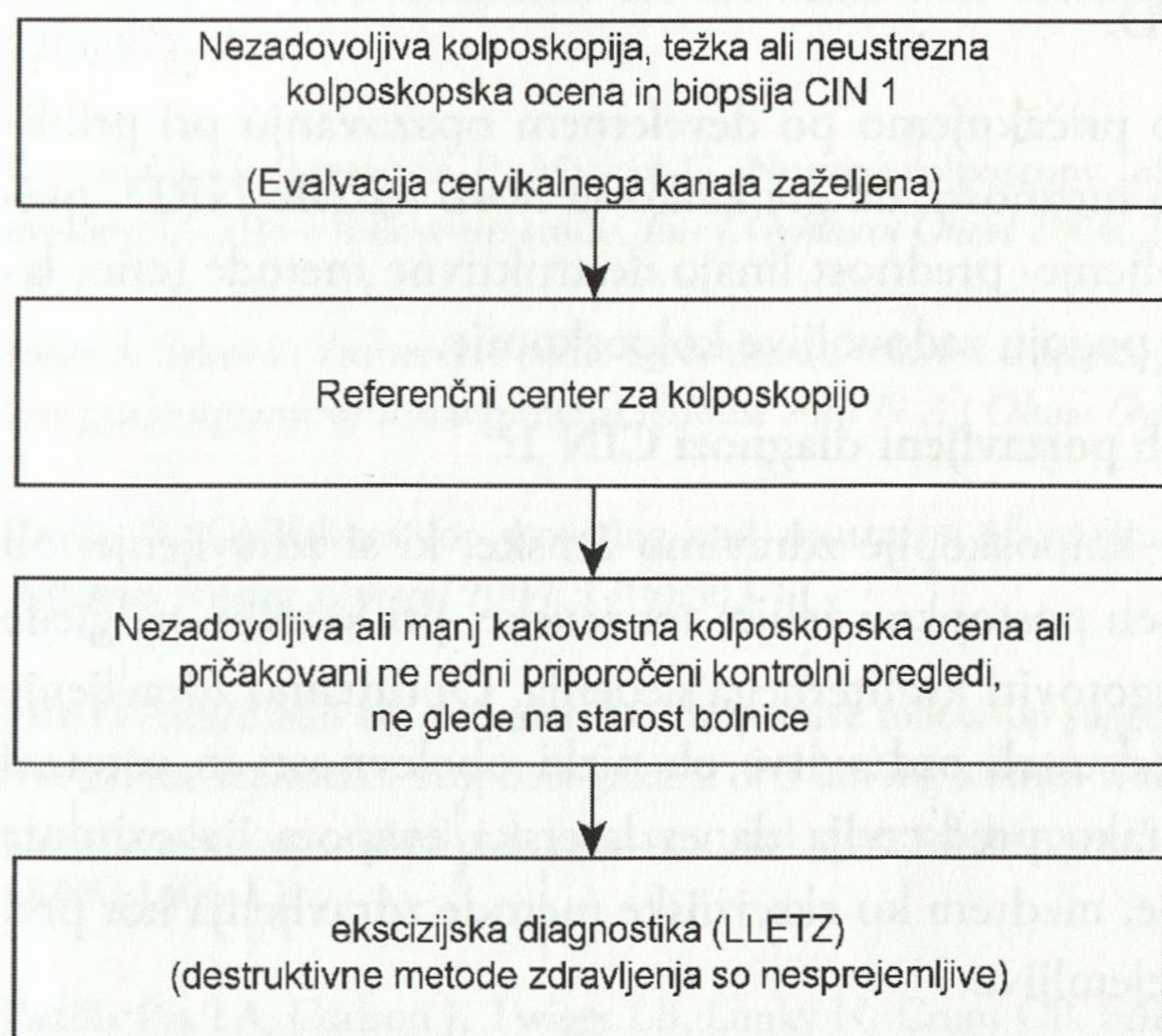
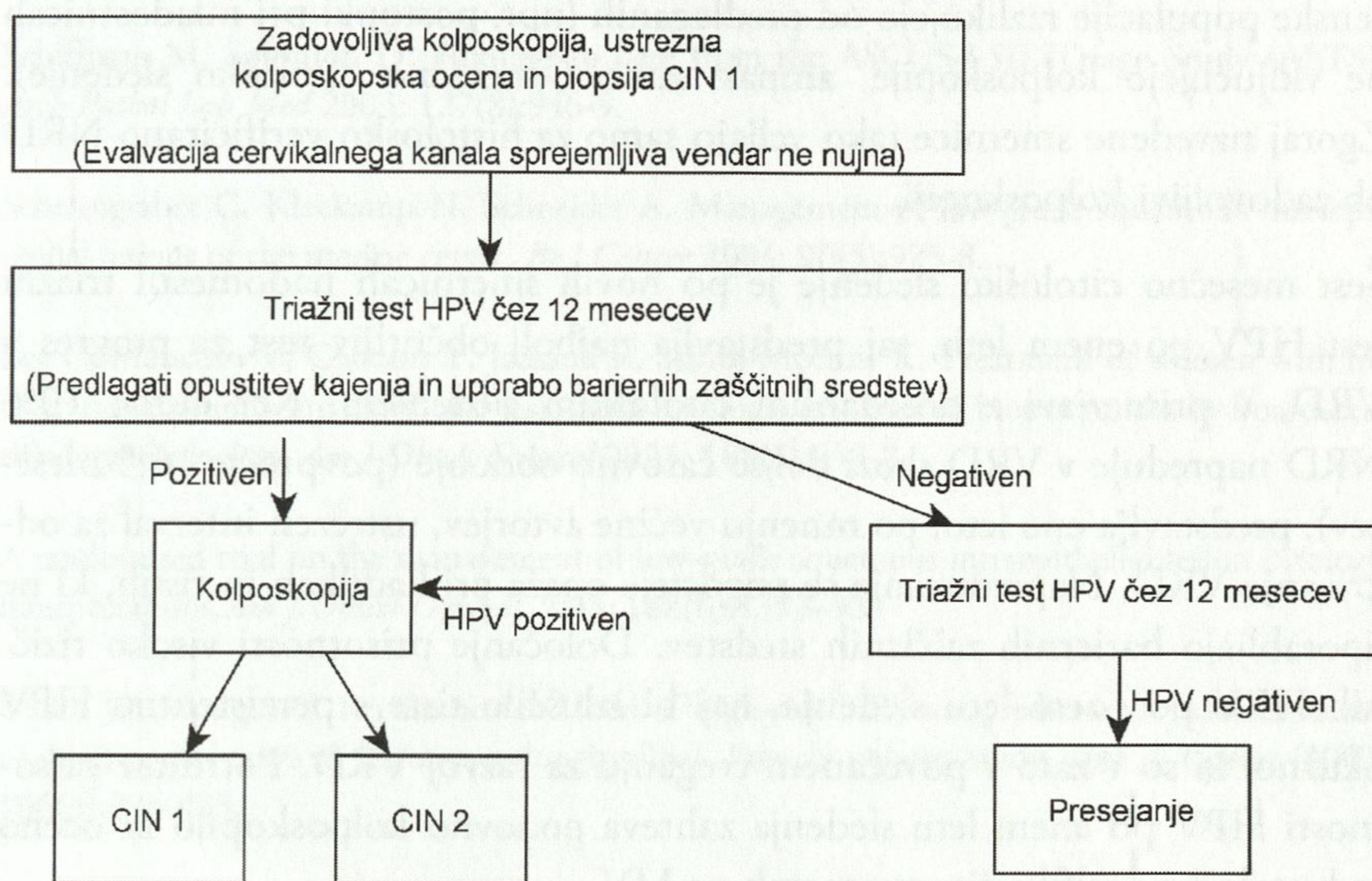
Ob upoštevanju variabilnosti pri postavitvi histološke diagnoze in ob nejasnem biološkem potencialu sprememb, ki jih na podlagi histološke sli-

ke uvrščamo med NRD, 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 ne uporabo 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



Komentar k smernicam

V državah, ki uporabljajo klasifikacijo po Bethesda je diagnoza CIN I zajeta v terminu 'LGSIL', v katero so zajete tudi druge spremembe povezane s HPV okužbo; diagnoza je postavljena na podlagi citološke analize in ne bi-optičnega vzorca. Zato predstavlja prvi korak v tretiranju LGSIL kolposkop-

ska 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 NRD 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 VRD, v primerjavi z dosedanjim citološkim sledenjem. Ker okrog 10% NRD napreduje v VRD skozi daljše časovno obdobje (povprečje 16,5 mesecev), predstavlja eno leto, po mnenju večine avtorjev, ustrezen interval za odkrivanje VRD. 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 develetnem opazovanju pri približno 15 odstotkih. Kljub možnosti, da gre lahko za novo nastalo NRD, praviloma ponudimo zdravljenje- prednost imajo destruktivne metode (crio; laser ipd) ob izpolnjenem pogoju zadovoljive kolposkopije.

Koga in kako zdraviti ob postavljeni diagnozi CIN 1?

Ob pogojih zadovoljive kolposkopije zdravimo ženske, ki si zdravljenje, ob polnem razumevanju vseh postopkov želijo; ter ženske, 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 NRD niso sprejemljive

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

Viri

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, Twiggs 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 prekanceroze materničnega vratu

prim. Andrej Možina, dr. med., mag. Andrej Zore, dr. med.
Ginekološka klinika, KO za ginekologijo, UKC Ljubljana

Displazije materničnega vratu nizke stopnje oz. blage displazije (NTD) so pogoste pri mladostnicah in tesno povezane z HPV okužbo. Na splošno velja, da v 98% HPV okužba izveni v 2-3 letih in tako tudi verjetnost nastanka visokotveganih displazij (CIN 2,3) 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 CIN1 (v primerjavi z 1800 CIN 2,3.) večinoma zaradi dolgoletne perzistence, neskladja z citologijo ali kolposkopsko sliko.

Nizkorizični brisi materničnega vratu predstavljajo velik izziv tako za citologe, kolposkopiste in seveda ženske. To skupino 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 CIN1 postopamo skladno z »Smernicami«. Pri odločitvah o eventuelnem zdravljenju kolposkopist ob že omenjenih priporočilih upošteva zlasti reproduktivne namene in podatke iz literature, ki kažejo da gre pri diagnosticirani CIN1 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 z stopnjo napredovalosti displazije in velikostjo lezije, prav tako se poveča skladnost med kolposkopisti, ki je pri VTD fair/dobra.

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 z 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 z Smernicami 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 z Schilerjevim reagentom in čas razbarvanja po tuširanju z očetno 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 index: ločevanje NTD in VTD

Gre za sistematično in objektivno metodo kolposkopskega ločevanja različnih stopenj prekanceroz. 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 eno-

stavna, 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

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

☑vsak kolposkopski znak posebej nakazuje:

- 0 točk: → CIN I. ali HPV
- 1 točka: → CIN I. ali CIN II.
- 2 točki: → CIN II. ali CIN III.

Reidov kolposkopski indeks

0 – 2 → HPV ali CIN I.

3 – 5 → CIN I. ali CIN II.

6 – 8 → CIN II. ali CIN III.

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)

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

kolposkopski znaki	0 točk	1 točka	2 točki
robovi	<ul style="list-style-type: none"> - neravni, nerazločni, nejasni - geografsko razvejani robovi - nazobčani kodilomatozna ali mikro papilarna površina robov - satelitske lezije 	<ul style="list-style-type: none"> - gladki in ravni robovi - ostri periferni robovi 	<ul style="list-style-type: none"> - zavihani in valoviti robovi - notranja demarkacija
barva	<ul style="list-style-type: none"> - svetleča, snežno bela - semi-transparentna 	<ul style="list-style-type: none"> - svetleča zmerno bela 	<ul style="list-style-type: none"> - umazano siva, temna - temna - gosto bela
žilje	<ul style="list-style-type: none"> - nežne punktacije oz. mozaik - urejeno žile brez dilatacij - majhne interkapilarna dsitance 	<ul style="list-style-type: none"> - odsotnost površinskega žilja po tuširanju z očetno kislino 	<ul style="list-style-type: none"> - večja interkapilarna distanca - dilatirane posamezne žile - grobe punktacije in mozaik
jod	<ul style="list-style-type: none"> - mahagonij rjavo obarvanje - jod neg. področje nizko rizičnega območja (2<) 	<ul style="list-style-type: none"> - delno obarvanje z jodom - želvi podobno obarvanje (neenakomerno) 	<ul style="list-style-type: none"> - 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

Literatura

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, Sarker 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, dr. med. in mag. Milan Čavić, dr. med.
Ginekološka klinika, KO za ginekologijo, UKC Ljubljana*

Kolposkopija ima svoje pomembno mesto v diagnostiki in načrtovanju zdravljenja le mikroinvazivnega in okultnega raka materničnega vratu (RMV). Mikroinvazivni RMV je sinonim za RMV stadija 1A, ki ga delimo na stadij :

- 1A1 (površina < 7 mm in globina invazije < 3 mm)
- 1A2 (površina < 7 mm in globina invazije 3-5 mm)

Pod okultnim RMV, pa mislimo na RMV višjega stadija (1B1- površina > 7 mm in/ali globina invazije > 5 mm), ki ga ne vidimo oziroma odkrijemo pri pregledu v spekulih. Pri tumorjih, ki jih v spekulih vidimo s prostim očesom je manj kolposkopsko vidnih in pomembnih podrobnosti. Napredujevali RMV diagnosticiramo klinično, kolposkopija nam lahko pomaga le pri načrtovanju zdravljenja, predvsem pri bolnicah z RMV stadija 1B1, velikosti do 2 cm, ki želijo ohraniti reproduktivno funkcijo ter zato načrtujemo manj radikalno kirurško zdravljenje (trahelektomija – radikalna trehelektomija z laparoskopsko pelvično limfadenektomijo). Kolposkopija ima pomembno mesto tudi pri diferencialni diagnozi tumorjev na materničnem ustju, ki jih vidimo s prostim očesom (npr. deciduoza in »placentarni polip« v nosečnosti).

Patohistološke slike RMV so :

- skvamozni (ploščatocelični) karcinom
- žlezni (adeno) karcinom
- mešani (adenoskvamozni) karcinom

Prehod intraepitelijske lezije (CIN) v invazivno obliko RMV je skoraj vedno kontinuiran, kolposkopska slika je očitnejša, kolposkopsko vidne spremembe pa predvsem bolj grobe, izrazite in neredko bizarne. Pogosto je kolposkopsko nemogoče ločiti CIN 3 od mikroinvazivnega RMV. Posebna pozornost je potrebna pri velikih oziroma širokih CIN, ki zajemajo več kot polovico porcije.

Osnovni znaki, opazni pri začetni invaziji so :

- atipično žilje – žilne nepravilnosti
- široki interkapilarni prostori
- blede steklaste belo-rumenkaste površine (slaninast videz)
- površina s poudarjeno razliko nivojev – depresije in povzdignjena hipertrofična področja
- groba abnormna površina s širokimi in globokimi izvodili žlez
- grobe povzdignjene leukoplakije ali globoke ulceracije nepravilnih robov
- krvavitve na vsaki dotik (loparček za PAP, zonda, vata)

»Slaninasta« področja so posledica hitre neoplastične rasti, ki jo vaskularizacija ne spremlja dovolj hitro. Ulceracije so posledica nekroze hitrorastočena neoplastičnega tkiva. Žilje je nepravilno, razlikuje se po velikosti, poteku, velikosti in obliki. Področja dilatiranih žil se nepravilno izmenjujejo s stenoza-mi. Žile nenadoma izginjajo v globino, ali se navpično iz globine prebijejo na površino. Te žilne pojave je Hinselmann imenoval »adaptivna vaskularna hipertrofija« in predstavlja neovaskularizacijo.

Morfološko RMV delimo na:

- eksofitično rastoč,
- endofitično rastoč

Eksofitično rastoč RMV je bolj pogost (3/4 vseh) in se večinoma pojavlja pri mlajših bolnicah.

Spremembe so povzdignjene nad normalno površino, pogosto cvetačaste ali kondilamitozne. Pri nativni kolposkopiji so spremembe bolj bele ali rdeče, ki po »tuširanju« z 3% očetno kislino postanejo belo slaninaste in kontaktno krvavijo. Na površini so lahko področja nekroz in ulceracij.

Endofitično rastoč RMV je redkejši in se bolj pogosto pojavlja pri starejših bolnicah. Kolposkopsko so vidne grobe erozije in ulceracije nepravilnih robov, ki večinoma izginjajo v cervikalnem kanalu. Pri nativni kolposkopiji so vidne grobe eritroplakije, po tuširanju z 3% očetno kislino, pa so vidni povzdignjeni robovi grobih erozij in ulceracij belkastega dna. Kontaktno krvavijo.

Adenokarcinom MV je najredkejši. Večinoma začne rasti v cervikalnem kanalu. Kolposkopska slika je podobna prej opisanim in ga je težko ločiti od

planocelularnega RMV. Vidna so velika groba izvodila oz. odprtine žlez brez, za skvamozno lezijo značilnih belih robov (»ovratniki«).

Vloga kolposkopije pri začetnem invazivnem RMV je predvsem v diferencialni diagnostiki in izključitvi benignih sprememb, ter določitvi mesta najhujše spremembe in ciljane biopsije. Omogoča oceno velikosti lezije, razširjenosti proti vagini in načrtovanje zdravljenja. Kolposkopija je pomembna tudi v spremljanju uspeha zdravljenja in odkrivanja recidivov.

Diagnoza invazivnega RMV je vedno in izključno histološka. Potrebno je vedno opraviti ciljano biopsijo, LLETZ ali konizacijo, odvisno od velikosti spremembe, kolposkopske slike, starosti bolnice, reproduktivne funkcije, splošnega zdravja oz. prisotnosti spremljajočih bolezni.

Kolposkopske spremembe žilja

doc. dr. Špela Smrkolj, dr. med. in as. dr. Leon Meglič, dr. med.

Ginekološka klinika, KO za ginekologijo, UKC Ljubljana

Uvod

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

Kolposkopske spremembe žilja

Punktacije (P)

So kolposkopske značilnosti, ki so večinoma vidne po predhodnem obarvanju z očetno kislino. Nastanejo iz značilne žilne strukture žleznega epitelija. Opazujemo navpično žilno zanko oziroma znotrajepitelijsko kapilaro in njeno okolico v omejeni coni. V neoplastičnem procesu se spremeni žilna arhitektura epitelija zaradi proliferacije epitelnih celic, ki rastejo in se množijo ter stiskajo okolno žilje s posledično dilatacijo kapilarnih zank. Stiskanje in zapore žilja s posledično povečano medkapilarno razdaljo nakazuje napredoval neoplastičen proces. Zeleni filter na kolposkopu dodatno povečuje možnost zaznave kolposkopske slike rodniških punktacij. Večji kot je premer žilja (kolposkopsko večja rdeča pika) in večja kot je interkapilarna razdalja, bolj napredoval je neoplastičen proces. V diferencialni diagnozi moramo poleg predrakavih sprememb materničnega vratu upoštevati tudi vnetne in regenerativne spremembe, virusne okužbe, neoplazije in kongenitalno transformacijsko cono.

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.

Slika mozaika je prikazana v dodatku.

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 t. i. TAF (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 t. i. 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 ciljna 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 atipičnega žilja je prikazana v dodatku.

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.

Kolposkopija in žlezne spremembe

asist. dr. Leon MEGLIČ, dr. med.

Ginekološka klinika, KO za ginekologijo, UKC Ljubljana

Uvod

Kolposkopsko ocenjevanje žleznih sprememb je naporno in celo za izkušene- ga 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 II ali CIN III in v do 10% že invazivni karcinom!!

Glavne značilnosti so:

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

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. Nadalnja analiza pokaže, da je v do 70% v teh spremembah tudi komponenta planocelularnih prekanceroz, 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 III 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 žleznihih 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

Zdravljenje

Destrukcijske 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 zdravo, 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.

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

Kolposkopija v nosečnosti

Tatjana Kodrič, dr. med.

Zdravstveni dom Lenart v Slovenskih goricah

Uvod

Kolposkopija v nosečnosti se ne razlikuje od običajnega kolposkopskega pregleda. Kolposkopska preiskava je zaradi fizioloških sprememb težja. Zaradi spremenjene histološke zgradbe materničnega ustja je spremenjena tudi kolposkopska slika. Nosečnice sodijo v starostno skupino žensk s povečano incidenco prekancerov. Večina nosečnic opravi prvi pregled pri ginekologu in ob pregledu odvzem brisa materničnega vratu. Po podatkih je delež patoloških brisov pri nosečnicah 5% - 8%, invazivni karcinom je redek.

Tehnika

Kolposkopska preiskava je v nosečnosti ovirana, ker si težje prikažemo maternični vrat. Pri pregledu uporabljamo zelo široka spekula. Sluznica materničnega vratu je zelo ranljiva; pri pregledu lahko povzročimo krvavitev, zato mora biti preiskava zelo nežna. Pregled moti obilna sluz, ki prekriva maternični vrat. Sluz odstranimo s 5% očetno kislino, ki ima učinkovito mukolitično delovanje. Neprimerna kolposkopska preiskava je redka, saj je pri večini nosečnic v 20. tednu nosečnosti transformacijska cona vidna v celoti na ektocerviksu.

Fiziološke spremembe v nosečnosti

V nosečnosti opazimo spremembe pri kolposkopski preiskavi kot tudi pri mikroskopskih preiskavah (citologiji in histologiji). Pri pregledu materničnega vratu opazimo hipertrofijo materničnega vratu kot posledico hipertrofije fibromuskularne strome. Povečano število žilja (vaskularnost) se kaže kot cianoza in kongestija.

Mikroskopsko so vidne spremembe na ploščatem epitelu, in sicer hiperplazija bazalnih celic ter proliferacija intermediarnega sloja. V citološkem brisu so vidne čolničaste (navikularne) celice. Na žleznem epitelu opazimo endocervikalno glandularno hiperplazijo ter metaplazijo.

V stromi je izražena decidualna reakcija z edemom strome ter hipervaskularizacija. Opisane spremembe so vidne na epitelu že v prvih tednih nosečnosti, jasno vidne pa so v drugem tromesečju. Zaradi hormonalnega vpliva pride v nosečnosti do mehničnega ektropija oz. everzije centralnega epitela. Ektropij je izrazitejši pri prvorodkah. Na površini ektropija ni reepitelizacije.

Glandularna cistična hiperplazija se pojavi zgodaj. Kolposkopsko vidimo številne hiperplastične retencijske ciste zaradi povečanega števila žlez.

Polipi so v nosečnosti pogosti. Nastanejo kot posledica glandularne hiperplazije ter edema.

Decidualna reakcija je značilna kolposkopska sprememba, ki se pojavi pri tretjini nosečnic v stromi. Kolposkopsko se kaže kot ploščato, rdečkasto področje. Vidimo tudi žariščno manjša, privzdignjena področja epitela, včasih tudi psevdo-polipoidnega videza ali pa kot površinske razjede (ulceracije).

Ektropij (cervikalni epitel) je grobega, grozdastega videza zaradi hiperplazije žleznega epitela in decidualne reakcije strome ter povečane prekrvljenosti.

Transformacijska cona (TZ) – vidna je povečana vaskularizacija. Žile so pravilne, prav tako razvejanost in medžilne razdalje. Preiskavo motijo velike retencijske ciste ter nabreklost strome.

Atipična transformacijska cona (ATZ) – kolposkopske slike se ne razlikujejo od kolposkopskih slik, ki jih opazujemo izven nosečnosti. Fiziološke nosečnostne spremembe materničnega vratu le poudarjajo patološke prekancerozne lezije.

Spremembe, ki se pojavijo v nosečnosti nekaj tednov po porodu izginejo. Mehanični ektropij regredira v dveh do treh mesecih. Decidualne reakcije strome in hipertrofije žlez v nekaj tednih po porodu pri kolposkopski preiskavi ne vidimo več. Patološke spremembe na materničnem vratu v določenih odstotkih izginejo.

Po priporočilih za kolposkopijo v nosečnosti, ki so objavljene v *Smernicah za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu*, sta pojasnila dolžnosti in soglasje pomembne del kolposkopije in celotne obravnave. Kolposkopsko preiskavo opravimo pri ugotovljenem CIN 2 in 3 v začetku nosečnosti. Kolposkopijo ponovimo v 24. in 36. tednu, da izključimo progres oz. raka na materničnem vratu. Zdravljenje CIN odložimo na čas po porodu. Priporočljiva je konzilijarna obravnava in posvet z izkušenim kolposkopistom.

Nosečnice s patološkimi spremembami spremljamo s citologijo in kolposkopijo v času nosečnosti in po porodu. Endocervikalni bris je dopusten.

Biopsija se lahko opravi v času nosečnosti v vseh tromesečjih in je primerna metoda. Ponovne biopsije so v nosečnosti priporočene pri spremembi kolposkopske slike.

Abrazija cervikalnega kanala v nosečnosti ni primerna. Diagnostično omejena ekscizija je priporočena le pri sumu na invazivni proces.

Sklep

Kolposkopija v nosečnosti je izredno pomembna in zahtevna zaradi odložitve operativnega posega na poporodno obdobje. Prekancerozne in karcinomske lezije ne napredujejo hitreje v nosečnosti. Delež regresije PIL-VS v normalni epitel, ki so bile le kolposkopsko spremljane in pri katerih ni bila izvršena biopsija je 30% - 50%. Priporočeno je konzervativno spremljanje citoloških abnormnosti v času nosečnosti. Kolposkopsko preiskavo naj vedno opravi izkušen kolposkopist.

Viri

Apgar, B.S., Brotzman, G.L., Spitzer, M., *Colposcopy, Principles and Practice, Second Edition*, 2008, Saunder Elsevier

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

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

Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavami spremembami materničnega vratu, 2011

Posodobljene Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu, 2011

*Marjetka Uršič-Vrščaj¹, Stelio Rakar², Andrej Možina²,
Iztok Takač³, Dušan Deisinger⁴, Borut Kobač in Andej Zore²*

¹ *Onkološki inštitut Ljubljana,*

² *Ginekološka klinika, UKC Ljubljana,*

³ *Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC Maribor,*

⁴ *Oddelek za ginekologijo in porodništvo, SB Izola*

Uvod

Z organiziranim presejanjem za raka materničnega vratu smo v Sloveniji pričeli leta 2003. V petletnem obdobju beležimo skoraj 40% znižanje incidence raka materničnega vratu (1-3). Z uporabo triažnega testa HPV je glede na izsledke raziskav mogoče izboljšati odkrivanje predrakavih sprememb in posledično še bolj učinkovito zmanjšati število bolnic z rakom materničnega vratu. Največji pomen testa HPV je še vedno v njegovi negativni napovedni vrednosti. Če s testom HPV ne odkrijemo onkogenih HPV (negativen test HPV, metoda HC2) lahko z več kot 99% verjetnostjo trdimo, da predrakavih sprememb materničnega vratu pri preiskovani ženski ni. Pozitivni izvid kaže na pomembno dobro občutljivost testa HPV, ki je pri citološkem izvidu neopredeljene atipične ploščate celice za odkrivanje CIN 2 za 16% večja v primerjavi s ponavljajočimi se brisi materničnega vratu. Občutljivost za odkrivanje CIN 3 pa je za 14% večja, brez statistično pomembne razlike glede specifičnosti (4-10).

Evropske smernice za presejanje raka materničnega vratu iz leta 2008 opredeljujejo pomen HPV testiranja pri neopredeljenih atipičnih ploščatih celicah kot prvo najprimernejšo metodo za obravnavo teh žensk, v primerjavi s ponavljajočimi se brisi materničnega vratu ali takojšnjo kolposkopijo (4). Ker je kolposkopija, podobno kot BMV, zelo subjektivna metoda, lahko takojšnja kolposkopija, glede na mnenje mnogih domačih in tujih strokovnja-

kov, vodi k prehitremu ukrepanju in do škodljivih posledic za ženske. Takojšnja kolposkopija naj bi bila primeren ukrep pri ženskah z APC-N le v primeru, ko iz izkušenj vemo, da se ženska na dogovorjeni kontrolni pregled ne bo vrnila. Priporočljiva starost HPV testiranja žensk z neopredeljenimi atipičnimi ploščatimi celicami je po 20. ali 25. letu oz. glede na starost pričetka presejanja. Pomembne novejšje podatke je leta 2009 objavil M. Arbyn s sodelavci v obliki meta analize 32. raziskav o trižnem HPV testiranju pri ženskah z neopredeljenih atipičnimi ploščatimi celicami in blago diskariotičnimi celicami. Zaključki so podobni predhodnim, točno določene spodnje starostne meje, ki ne bi opravičevala HPV testiranje pri mladih ženskah z APC-N, ni (priporočena starost je zato 20. ali 25. let oz., ko se prične presejanje). Trižnega testa HPV ne uporabljamo pri adolescentkah, zaradi visokega deleža okuženih (8). Ameriške smernice (NCCN) za leto 2011 priporočajo trižni test HPV pri ženskh po 20. letu (11, 12).

Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu iz leta 2006 (13-15) so morale biti posodobljene zaradi vsaj treh dogodkov: novembra 2009 je postal trižni test HPV del diagnostičnega postopka za vse ženske v Sloveniji z začetno patološkimi brisi materničnega vratu, oblikovana je bila nova citološka napotnica in izsledki novih raziskav so potrdili pomen trižnega testa tudi pri obravnavi žensk z nekaterimi atipičnimi žleznimi celicami in po zdravljenju predrakavih sprememb.

Trižni test HPV ne smemo zamenjevati s presejalnim testom HPV, ki bo zelo verjetno v prihodnjih letih zamenjal presejalni BMV. Strokovna izhodišča, način uporabe (starost žensk), ukrepanje pri pozitivnem testu so pri presejalnem testu HPV drugačni kot pa pri trižnem testu HPV.

Novosti v Smernicah 2011

Atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N), pri ženskah, starih 20 let in več. Novost je, da tudi pri ženskah s ponovnim izvidom APC-N, po šestih mesecih in v primeru negativnega trižnega testa priporočamo vrnitev v redni presejalni program. V primeru negativnega izvida BMV in pozitivnega testa HPV priporočamo ponovni trižni test čez eno leto. Atipične ploščate celice, pri katerih ni mogoče izključiti PIL visoke stopnje (APC-VS) – ravnamo po priporočilih za ukrepanje kot pri izvidu PIL visoke stopnje.

Blago diskariotične celice pri ženskah, starih 35 let ali več. Pri ženskah, starih 35. let ali več s ponovnim izvidom APC-N po šestih mesecih in v primeru negativnega trižnega testa HPV, priporočamo prav tako vrnitev v redni

presejalni program. V primeru negativnega izvida BMV ali tudi APC-N in pozitivnega testa HPV pa priporočamo ponovni triažni test čez eno leto.

3.3 V primeru odkritega CIN 1 in ob upoštevanju izpolnjenih pogojev kot so: zadovoljiva in kakovostno kolposkopsko vodena biopsija, predvsem pri bolnicah, starih manj kot 50 let, pri katerih pričakujemo, da bodo hodile na redne kontrolne preglede, v posodobljenih Smernicah 2010 priporočamo sledenje s triažnim testom HPV.

Novost v posodobljenih Smernicah je tudi vključitev triažnega testa HPV pri nekaterih bolnicah z žleznimi spremembami v BMV. Pri ženskah z neopredeljenimi atipičnimi žleznimi celicami, po negativnem histološkem izvidu (kolposkopija, abrazija cervikalnega kanala) in reviziji citološkega brisa, priporočamo triažni test HPV. Ukrepanje, ki sledi je odvisno od izvida testa HPV in starosti bolnic: manj kot 35. let ali 35. let in več.

V Smernicah, ki so bile objavljene leta 2006 smo že priporočali triažni test HPV po zdravljenju predrakavih sprememb kot učinkovit način uspešnejšega odkrivanja rezidualne predrakave spremembe ali obnovljene bolezni, vendar le v posebnih primerih, npr. pri zelo mladih bolnicah, ki še niso rodile. V posodobljenih Smernicah 2010, upoštevajoč nove strokovne podatke, priporočamo v primeru odsotnosti displastičnih sprememb v robovih konusa ali v primeru prisotnega CIN 1 v robovih konusa, kontrolni BMV, ki ga odvezamo 6 mesecev po zdravljenju. Če je negativen, ga ponovimo čez 6 mesecev in tedaj naredimo še test HPV. Če sta oba negativna, ju ponovimo čez 12 mesecev. Če sta oba izvida ponovno negativna, ponovimo BMV čez tri leta. Pri bolnicah po zdravljenju CIN s prisotnimi spremembami CIN 2 ali 3 v robovih konusa, moramo odvzeti kontrolni BMV po šestih mesecih ali pa takoj pristopimo k ponovnemu izrezu (eksciziji) preostale spremembe in/ali abraziji CK. Če je BMV normalen, ga ponovimo čez 6 mesecev, tedaj pa določimo tudi HPV. Pri patološkem BMV naredimo kolposkopijo in morebitno biopsijo.

Novost pri kolposkopiji v nosečnosti je pri endocervikalnem brisu, ki je tudi v nosečnosti dopustna metoda za odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu. Abrazija cervikalnega kanala ni sprejemljiva metoda, kot je to tudi zapisano v obeh Smernicah.

Povezava med okužbo z visokotveganimi virusi HPV in RMV je vplivala na razvoj cepiv proti okužbi z nekaterimi najpogostejšimi visokotveganimi virusi HPV. Ker v Sloveniji poteka od leta 2009 profilaktično cepljenje 12-le-

tnih deklic kot del državnega programa cepljenj in, ker je cepljenje tudi v svetu del sodobnega pristopa k preprečevanju raka materničnega vratu, poleg rednih odvzemov brisov materničnega vratu, smo v posodobljenih Smernicah tudi temu vprašanju namenili nekaj vrstic.

Izvid BMV - atipične ploščate celice-neopredeljene (APC-N) – primeri ukrepanja.

- **Prvi korak.** Izvid odvzetega BMV govori za atipične ploščate celice-neopredeljene. Žensko naročimo na kontrolni pregled čez 6 mesecev: takrat ponovno odvezamemo BMV in bris za triažni test HPV (v tem zaporedju). Ko dobimo izvide, upoštevamo oba izvida (BMV in izvid testa HPV). Ko upoštevamo oba izvida ugotovimo, da imamo štiri možnosti:
 - Izvid BMV je negativen ali APC-N in izvid triažnega testa HPV je negativen ali
 - Izvid BMV je negativen in izvid triažnega testa HPV je pozitiven ali
 - Izvid BMV je negativen ali APC-N in izvid triažnega testa HPV je pozitiven ali
 - Izvid BMV govori za blago diskariozo (PIL-NS) ali več in izvid triažnega testa HPV je negativen ali pozitiven.
- **Drugi korak - če je Izvid BMV negativen ali APC-N in izvid triažnega testa HPV je negativen.** Žensko naročimo na redni kontrolni odzem BMV čez tri leta, v kolikor je pred tem imela že dvakrat negativen obletni bris.
- **Drugi korak - če je izvid BMV negativen in izvid triažnega testa HPV je pozitiven.** Žensko naročimo na kontrolni pregled čez eno leto in takrat ponovimo triažni test HPV. Izvid testa HPV je lahko negativen ali pozitiven. **Tretji korak – izvid triažnega testa HPV je negativen.** Žensko naročimo na odzem BMV čez tri leta. **Tretji korak – izvid triažnega testa HPV je pozitiven.** Naredimo kolposkopijo in biopsijo.
- **Drugi korak - če je izvid BMV negativen ali APC-N in izvid triažnega testa HPV pozitiven ali če izvid BMV govori za blago diskariozo (PIL-NS) ali več in je izvid triažnega testa HPV negativen ali pozitiven.** V obeh primerih naredimo kolposkopijo. Le v primeru zanesljive kolposkopske ocene in morebitne biopsije, glede na izvide, naredimo naslednji, tretji korak. **Tretji korak - če je bil izvid kolposkopije normalen ali, če je bil izvid biopsije negativen glede**

prisotnosti CIN ali karcinoma, kljub zadovoljivi kolposkopski oceni, naročimo žensko na kontrolni pregled čez eno leto in takrat naredimo triažni test HPV. *Četrty korak* – izvid testa HPV po enem letu je negativen. Žensko naročimo na odvzem BMV čez tri leta. *Četrty korak* – izvid testa je pozitiven. Naredimo kolposkopijo in biopsijo. Tretji korak – izvid biopsije potrди CIN ali karcinom. Upoštevamo smernice za ukrepanje pri CIN 1 ali CIN 2 ali 3 oz. Bolnico z rakom materničnega vratu napotimo na ginekološko-onkološki konzilij.

Zaključek

Smernice 2011 vsebujejo prenovljena in posodobljena priporočila, ki temeljijo na soglasju avtorjev o najsodobnejših ukrepih odkrivanja, zdravljenja in sledenja žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Zapisane smernice so priporočila, o nadaljnjih ukrepih pa odloča ginekolog oz. ginekologinja, ki zdravi bolnico, v skladu s klinično anamnestičnimi podatki in v soglasju z bolnico ter v skladu s sodobnim poznavanjem problema. Končna odločitev je pravica in odgovornost ginekologa oz. ginekologinje, ki bolnico spremlja in/ali zdravi.

Viri

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

Register raka za Slovenijo. Poročilo za leto 2007, Onkološki inštitut Ljubljana, 2009.

Incidenca raka v Sloveniji, Register raka za Slovenijo, Onkološki inštitut Ljubljana, 2008.

European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition. 2008. European Communities. Belgium.

Cancer Screening in the European Union, First report (IARC, 2008)

www.cancerscreening.nhs.uk/cervical

www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/evaluation-hpv-2006feb.pdf

Arbyn M, Martin-Hirsch P, Buntin F, Van Ranst M, Paraskevaidis 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.

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.

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(3):476-80.

Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cervical screening - v.1.2011, NCCN, 2010.

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(1):346-50.

Uršič Vrščaj M et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo, 2007.

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.

Berkhof J, de Bruijne MC, Zielinski GD, Bulkman NW, Rozendaal L et al. Evaluation of cervical screening strategies with adjunct high-risk human papillomavirus testing for women with borderline or mild dyskaryosis. *Int J Cancer*, 2006; 118: 1759-68.

Sodobno zdravljenje predrakavih sprememb in sledenje

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

Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo

Uvod

Predrakave spremembe materničnega vratu 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.¹⁻⁴

Odkrivanje in zdravljenje predrakavih sprememb s presejanjem je pripomoglo k zmanjšani pojavnosti invazivnega RMV in zmanjšani umrljivosti zaradi te bolezni.^{5,6}

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 učinke in posledice posega primerjati z neugodnimi telesnimi in psihičnimi posledicami tega zdravljenja. Nepravočasno in nepravilno zdravljenje predrakavih sprememb sta ena izmed pomembnih dejavnikov razvoja invazivnega RMV.⁷

Popolna diagnoza predrakavih sprememb materničnega vratu temelji na citoloških, kolposkopskih in histoloških preiskavah.⁸ Kot dodatna metoda se uporablja testiranje na visokorizične tipe virusov humanega papiloma (HPV), s čemer lahko zmanjšamo število nepotrebnih posegov.^{9,10}

Zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu 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.¹¹

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, ugotavljali 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 %.¹² 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 3.¹³ V letu 2007 smo v Sloveniji zabeležili 1114 novih primerov CIN 3 in CIS (*carcinoma in situ*), kar predstavlja incidenco te bolezni 108,8 na 100.000 žensk.¹⁴

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.¹⁵⁻¹⁷

Ablativne tehnike zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu

Z ablativnimi (destruktivnimi) tehnikami uničimo tkivo materničnega vratu. 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 ektocervikalnih 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 epitelijskega tkiva materničnega vratu 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 %.¹⁸ Najpomembnejša prednost krioterapije je njena enostavna uporaba, zato se pogosto izvaja tudi na primarnem nivoju.¹⁹ 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.¹³

Hladna koagulacija

Priporočene temperature pri tehniki hladne koagulacije se gibljejo med 100 in 120°C. Pogoji 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.²⁰

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 %.²¹ 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 materničnega vratu.

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 materničnega vratu širijo na oboke nožnice.²² 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.²³ 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.¹³

Ekscizijske tehnike zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu

Ekscizijske (izrezovalne) tehnike omogočajo izrez tkiva materničnega vratu, 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 materničnega vratu. Z njo imamo dolgoletne pozitivne izkušnje tudi v Sloveniji.²⁴ V letu 2005 je bila uporabljena v Sloveniji v 1078 primerih (46,5 % vseh bolnic s CIN).¹³

Poseg pričnemo z infiltracijo lokalnega anestetika, ki mu lahko dodamo sredstva za lokalno krčenje žil. Sledi izrez tkiva z diatermijsko zanko (Slika 1). 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 (Slika 2). Lahko se izvaja tudi v primerih, ko je možno lokalno uničenje tkiva, kakor tudi tedaj, ko bi bila potrebna konizacija.²⁵ 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.²⁶ Ponovitve bolezni nastopajo v 3 do 5 %. Po eksciziji z diatermijsko zanko so ugotovili odsotnost HPV pri 92,7 % bolnic.²³ Po tem posegu sta neposredna in dolgoročna obolevnost majhni, neugodni vplivi na možnost zanositve, potek nosečnosti in poroda pa niso pogosti.

Konizacija s skalpelom

Konizacija s skalpelom se izvaja pri sumu na mikroinvazivni RMV, v primeru okultnega invazivnega RMV, suma na žlezne spremembe, nepopolno vi-

dne transformacijske cone pri ženskah z visoko stopnjo PII, neujemanju citoloških in kolposkopskih izvidov ter v primeru prisotnosti CIN po predhodnem zdravljenju transformacijske cone materničnega vratu (Slika 5). Konizacija s skalpelom je indicirana tudi pri bolnicah po 45. letu starosti.²⁷ Obstajajo različni načini pokritja defekta, ki nastane po konizaciji ter zaustavljanja krvavitve.²⁸ Defekt lahko pokrijemo s krožnim šivom po Sturmdorfu. S tem tudi zaustavimo krvavitev. Pri tehniki konizacije po Scottu pa defekta ne pokrivamo, pač pa le elektrokoaguliramo ležišče konusa in s tem zaustavimo krvavitev. 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.²³ Najpogostejši zapleti po konizaciji s skalpelom so krvavitve, izcedek iz nožnice in stenoza materničnega vratu.²⁹ Konizacija in rekonizacija sta bili v letu 2005 izvršeni v Sloveniji pri 888 bolnicah (38,3 % vseh bolnic s CIN).¹³

Konizacija s harmoničnim skalpelom

Pri tej tehniki konizacije se namesto skalpela uporablja harmonični skalpel, ki na tkivo prenaša visokofrekventno ultrazvočno valovanje.³⁰ 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.³¹ Edina slabost metode je relativno visoka nabavna cena ultrazvočnega generatorja.

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 materničnega vratu. Metoda se uporablja tudi pri zdravljenju perzistentnih CIN in njihovih ponovitev.³²

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 odstra-

nitvi 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.³³ Histerektomija je bila v letu 2005 narejena v Sloveniji pri 87 bolnicah (3,8 % vseh bolnic s CIN).¹³

Vpliv zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu na nosečnost

Bolnice, zdravljenje zaradi CIN z ekscizijskimi tehnikami, imajo v kasnejših nosečnostih povečano tveganje za predčasni porod in nizko porodno težo.³⁴

³⁵ 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.³⁶ Laserska ablacija in krioterapija pa nimata neugodnih vplivov na kasnejšo nosečnost.

Zanimivo je, da uporaba različnih tehnik zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu ne vpliva na pogostnost uporabe oploditve z biomedicinsko pomočjo.³⁷

Sledenje po zdravljenju

Najpomembnejši podatek, ki vpliva na postopke po zdravljenju CIN, je popolnost odstranitve predrakave spremembe.³⁸ 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.³⁹

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 6,1.⁴⁰ Prisotnost preostale visoke stopnje CIN lahko pričakujemo 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.

Pri bolnicah s CIN, ki jih ustrezno zdravimo, znaša stopnja 5-letne ozdravitve okoli 95 %. Kontroliramo jih z letnimi odvzemi BMV vsaj še 10 let po zdravljenju.^{41, 42} Rutinsko določanje HPV ni povsem zanesljivo pri odkrivanju preostale bolezni ali ponovitve CIN.⁴³ 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.⁴⁴

Pri bolnicah, zdravljenjih zaradi CIN, je splošna umrljivost povečana za 17 %.⁴⁵ 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 6 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 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.¹⁵

Zaključek

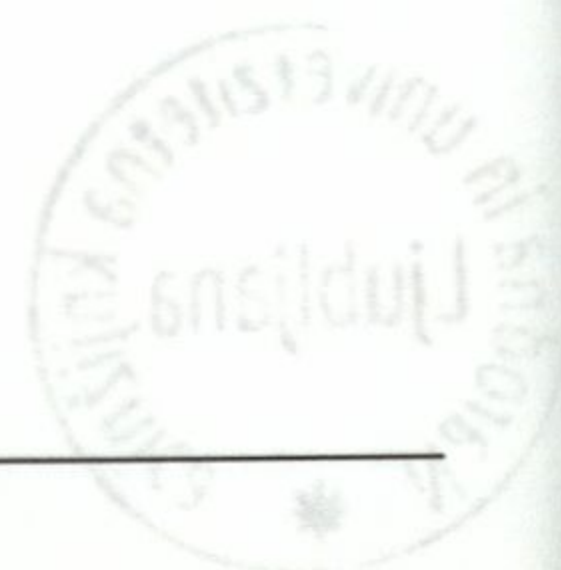
Predrakave spremembe materničnega vratu predstavljajo nevarnost za zdravje žensk, saj lahko napredujejo v invazivni RMV. Zato moramo, predvsem višje stopnje CIN, ustrezno zdraviti. Pri tem lahko uporabimo različne metode in tehnike, katerih vsaka ima določene prednosti in tudi slabosti. Ne tako redki 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. Rakar S. Surgical treatment of invasive cervical cancer. *Tumori* 2001; 87: S21.
2. 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.
3. Kovačič J, Čavić M, Omahen A, Rakar S, Tomaževič 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.
4. Čavić M, Rakar S, Tomaževič T, Omahen A, Kovačič J. Results of surgical treatment of cervical carcinoma. *Jugosl Ginekologija* 1978; 18: 131–9.
5. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Takač I, Bebar S, Šubič 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.
6. 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.
7. 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.
8. Smrkolj Š. Citološke in biopsijske tehnike ter kolposkopija v ginekologiji. *Med Razgl* 2011; 50: 45–54.
9. 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.
10. 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.
11. Rouzier R. Management of CIN1. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008; 37 (Suppl 1): S114–20.

12. 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.
13. Deisinger D. Kazalci kakovosti pri zdravljenju prekancerov 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.
14. Primic Žakelj M, Bračko M, Hočevnar M, Krajc M, Pompe-Kirn V, Strojani P, Zandnik V, Zakotnik B, Žagar T. Rak v Sloveniji 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka Republike Slovenije, 2010: 59–65.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Zawislak A, Price JH, McClelland HR, Storey RG, Caughley L. Efficacy of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) treatment by cold coagulation. *Ulster Med J* 2003; 72: 10–5.
21. Chanen W. Electrocoagulation diathermy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1995; 9: 157–72.



22. 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.
23. 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.
24. Takač I, Arko D, Gorišek B, Kodrič T. Loop diathermy conization of the uterine cervix. *Gynaecol Perinatol* 1996; 5: 133–6.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Kos L, Lukanovič A. Konizacija. V: Kos L, Lukanovič A. Tehnika vaginalne kirurgije. Ljubljana: Klinični center, Ginekološka klinika, 2000: 167–71.
29. Takač I, Gorišek B. Cold knife conization and loop excision for cervical intraepithelial neoplasia. *Tumori* 1999; 85: 243–6.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. González Bosquet E, Torres A, Busquets M, Esteva C, Muñoz-Almagro C, Laila JM. Prognostic factors for the development of vaginal intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29: 43–5.

34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Ghaem-Maghamsi 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.
41. Kodrič T, Takač I, Arko D, Gorišek B. The role of cytology in follow-up after loop diathermy conization. *Acta Cytol* 1997; 41: 1210–11.
42. Takač I, Arko D, Gorišek B, Kodrič T. Spremljanje bolnic po konizaciji materničnega vratu z diatermijsko zanko. *Zdrav Vestn* 1997; 66: 571–3.
43. Takač I. Human papillomavirus infection in patients with residual or recurrent cervical intraepithelial neoplasia. *Tumori* 2008; 94: 83–6.
44. 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.
45. 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

prim. Andrej Možina, dr. med.¹, prof. dr. Marjetka Uršič Vrščaj, dr. med.², prof. dr. Stelio Rakar, dr. med.¹, doc. dr. Špela Smrkolj, dr. med.¹

¹ *Ginekološka klinika, KO za ginekologijo, UKC Ljubljana,*

² *Onkološki inštitut Ljubljana*

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.

Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo 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 program 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 sistemsko spremljan in nadzorovan. Ena od evaluacij je pokazala, da v 75% dosegamo zastavljene cilje, nekaj zelo pomembnih kazalcev kakovosti ne dosegamo.

Po natančni analizi dokumenta/stanja/razmer in novih spoznanjih na temelju EBM kakor tudi priporočil EU in EFC bodo nacionalna strokovna združenja in ZORA pripravila posodobljen dokument.

1. 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

2. 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.

3. Ustrezno strokovno znanje, redno izobraževanje z 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.

4. 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 ZORA.
- Centri za kolposkopijo morajo biti opremljeni z ustreznimi pismeni protokoli: n.pr. za kolposkopski pregled, zdravljenje in kontrolne preglede.

5. 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 s PAP III-V, ki ne pride na prvi pregled v Center za kolposkopijo, kot ji je bilo svetovano v 6 mesecih: $< 5\%$.
- Odstotek žensk s PAP II (brez vnetja) ki ne pride na prvi pregled v Center za kolposkopijo, kot ji je bilo svetovano v 12 mesecih: $< 5\%$.

6. Standardi kakovosti na področju zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu

- a./ Odstotek žensk zdravljenih v Center za kolposkopijo ambulantno in v lokalni anesteziji: 50-80%.
- b./ Odstotek žensk, pri katerih je, zaradi krvavitve potrebno namestiti hemostatske šive: $\leq 2\%$.
- c./ Odstotek žensk, pri katerih je, zaradi komplikacij po ambulantnem zdravljenju, potrebna hospitalizacija: $< 2\%$.
- d./ Odstotek žensk, ki po zdravljenju ne pride na prvi pregled, kot ji je bilo svetovano: $< 15\%$.

- e./ Odstotek žensk, pri katerih 6 mesecev po zdravljenju zaradi CIN, ugotovimo normalen citološki bris (PAP I): $\geq 90\%$.
- f./ Delež žensk, pri katerih v prvem letu po zdravljenju zaradi CIN z destruktivnimi metodami, ugotovimo invazivni planocelularni karcinom materničnega vratu: 3-5/ 1000.
- g./ 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 z 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.

1. 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.

2. 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

3. 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 na dogajanjem v celotni sferi presejalnega programa. Primerljivost z 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 DP 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 DP 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 - SZD Slovenije. V zadnjih deseti h 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 nosilc poglaviji Evropskih priporočil, tako da so sporočila omenjenega dokumenta kakor institucije skladna

Literatura

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

Staffl 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 Apr24;
- 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, dr. med.

SB Izola, Oddelek za ginekologijo in porodništvo

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 cenenim 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 obveščeniosti pacienta in pojasnilni dolžnosti. V 4 -ih 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 ali več odstotno uspešnost, le v postavki natančne in-

formiranosti 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. Upeljan 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 že 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 odvezamemo bris materničnega vratu, kaj pridobimo z odvzemom kužnine na humani papilloma 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-tim letom starosti, večje število spolnih partnerjev, kajenje, druge bolezni, ki zmanjšujejo odpornost organizma (klamidia, 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 bolezen 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.

"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-u, o HPV-eju, 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:

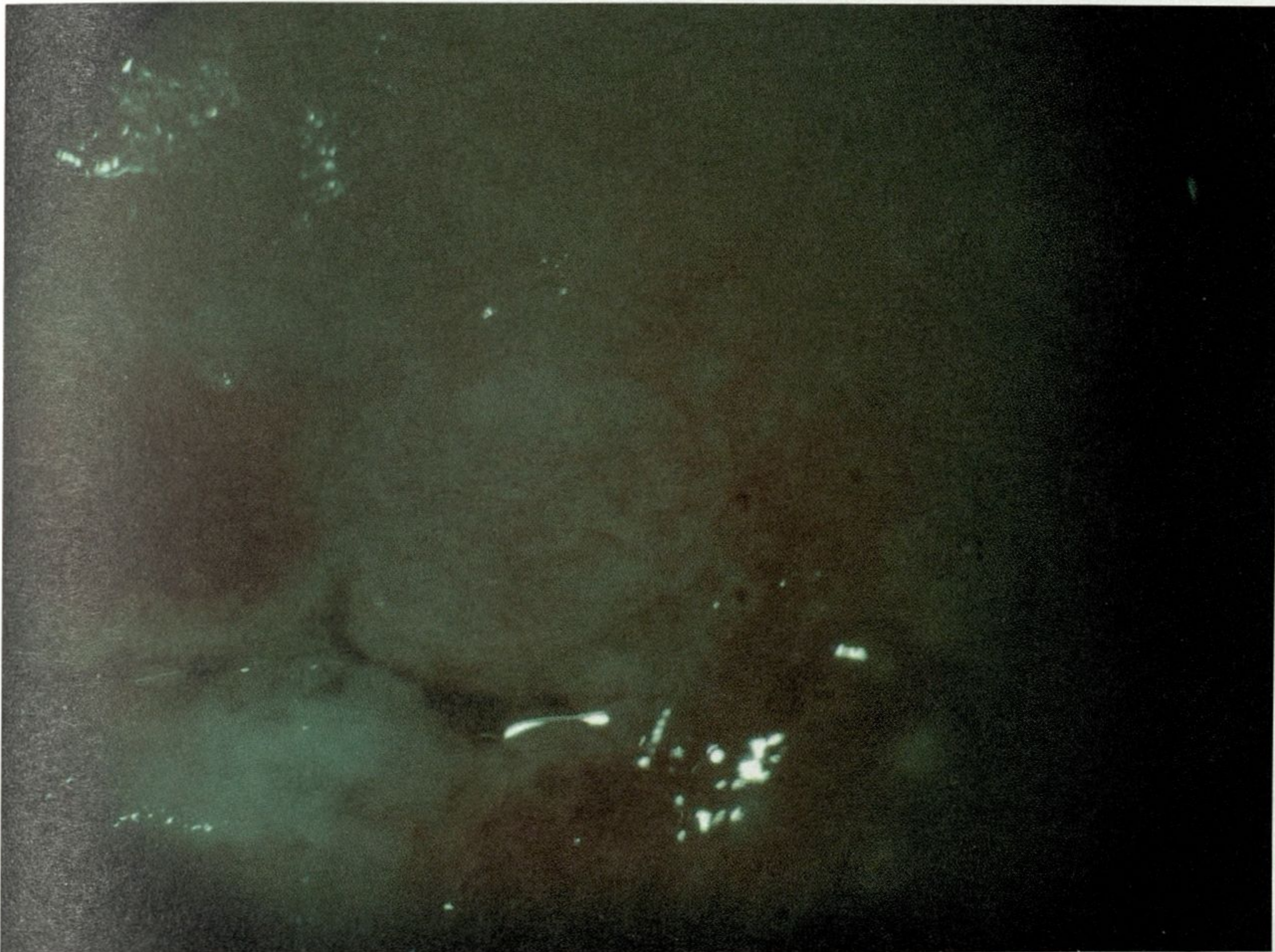
1. Uršič Vrščaj M, Možina A, Rakar S. Predlogi za standarde in kazalce kakovosti pri kolposkopiji. Zbornik maj 2003.

2. Zakon o pacientovih pravicah. Uradni list republike Slovenije. ISSN 1318-0576/2008.

3. Smernice za celostno obranavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Pre-novljena izdaja 2011.

Dodatek: slike k prispevkom

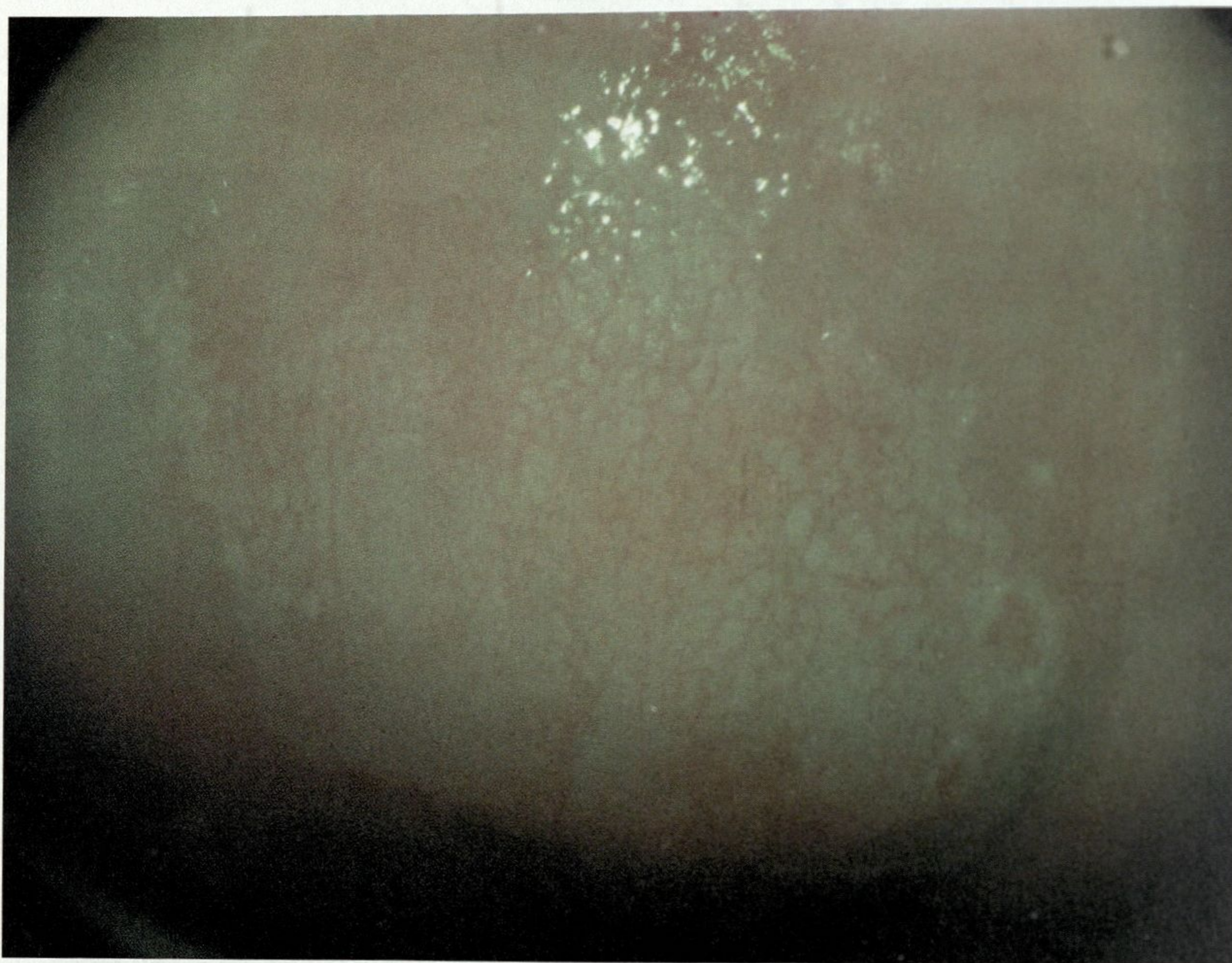
Borut Kobal, HPV okužbe in CIN 1, Kolposkopska slika NRD - CIN 1



Borut Kobal, HPV okužbe in CIN 1, Kolposkopska slika NRD - CIN 1



Borut Kobal, HPV okužbe in CIN 1, Kolposkopska slika NRD - CIN 1



Borut Kobal, HPV okužbe in CIN 1, Kolposkopska slika NRD - CIN 1



Borut Kobal, HPV okužbe in CIN 1, Kondilomi porcije



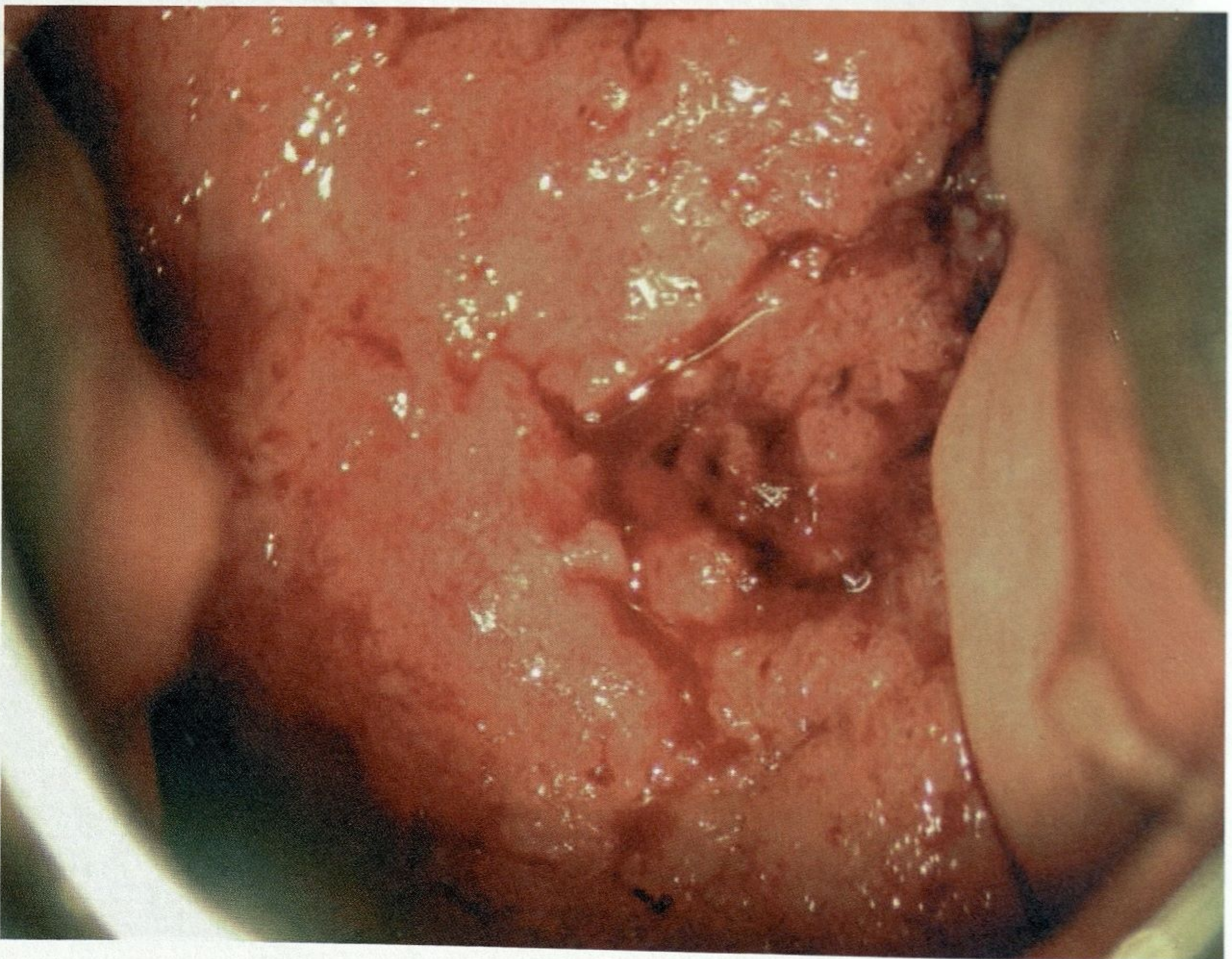
Špela Smrkolj, Leon Meglič: Kolposkopske spremembe žilja, Mozaik



Špela Smrkolj, Leon Meglič: Kolposkopske spremembe žilja, Atipično žilje



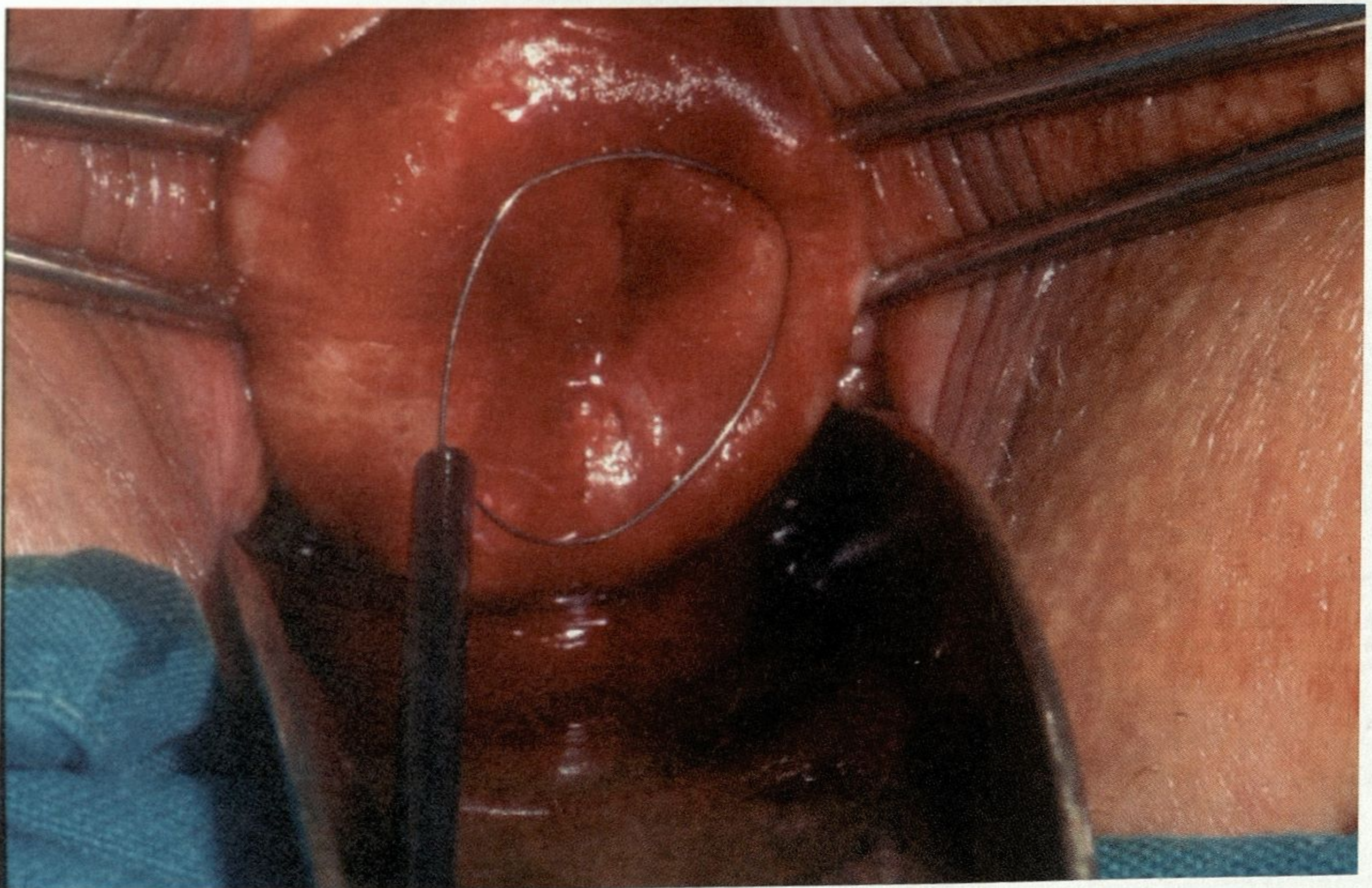
Leon Meglič: Kolposkopija in žlezne spremembe, Prehod ACIS v invazivno obliko



Tatjana Kodrič: Kolposkopija v nosečnosti, Kolposkopska slika VRD



Iztok Takač: Sodobno zdravljenje predrakavih sprememb in sledenje, Ekscizija z diatermijsko zanko.



Iztok Takač: Sodobno zdravljenje predrakavih sprememb in sledenje, Vzorec tkiva po ekscizijski operaciji



novi podatki
> 18,000 žensk

SAMO Cervarix® zaščiti pred vsakim izmed najpogostejših onkogenih genotipov HPV*: 16, 18, 31, 33 in 45

- Zelo učinkovit proti HPV 16/18¹
- Dodatno učinkovit pred genotipi HPV 31, 33 in 45, ki jih cepivo ne vsebuje (navzkrižna zaščita)²
- Tudi po **8,4 letih** po cepljenju še vedno vzdržuje visoke titre protiteles¹



Cepivo proti humanemu virusu papiloma genotipa 16 in 18 (rekombinantno, z adjuvansom, adsorbirano)

*Učinkovitost cepiva je pri posameznih genotipih HPV 16, 18, 31, 33 in 45 različna ter se razlikuje tudi pri različnih kohortah in končnih točkah.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST.

IME ZDRAVILA
Cervarix suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi. Adsorbirano rekombinantno cepivo z adjuvansom proti genotipoma 16 in 18 humanih virusov papiloma.

KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA
1 odmerak (0,5 ml) vsebuje: L1 protein^{12,14} genotipa 16 humanega virusa papiloma: 20 mikrogramov; L1 protein^{12,14} genotipa 18 humanega virusa papiloma: 20 mikrogramov; humani virus papiloma = HPV: 2 adjuvansa AS04, ki vsebuje: 3-O-desacil-4'- monofosfolipid A (MPL): 50 mikrogramov; adsorbiran na hidratirani aluminijev hidroksid (Al(OH)₃): 0,5 miligrama Al³⁺ v celoti; "LI" protein v obliki nekuznih virusov podobnih delcev (VLPs, "virus-like particles"), pridobljenih s tehnologijo rekombinantne DNA s pomočjo bakulovirusnega ekspresijskega sistema na osnovi H-5 Rix4446 celic, pridobljenih iz *Trichoplaxia* ni. Seznam pomožnih snovi: natrijev klorid (NaCl), natrijev dihidrogenfosfat dihidrat (NaH₂PO₄·2 H₂O), voda za injekcije.

KLINIČNI PODATKI
Terapevtske indikacije: Cepivo Cervarix je indicirano za preprečevanje predrakavih sprememb na materničnem vratu in raka materničnega vratu, ki so posledica okužbe z določenimi onkogenimi genotipi humanih virusov papiloma (HPV) (za pomembne informacije o podatkih, ki podpirajo to indikacijo, glejte poglavje Posebna opozorila in previdnostni ukrepi in Farmakološke lastnosti). Indikacija temelji na dokazu učinkovitosti cepiva Cervarix po cepljenju pri ženskah, starih od 15 do 25 let, in dokazu imunogenosti cepiva pri ženskah, starih od 10 do 25 let. Cepivo Cervarix je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

Odmerjanje in način uporabe: Priporočena shema cepljenja je 0, 1. in 6. mesec. Če je potrebna prilagodljivost urnika cepljenja, je mogoče drugi odmerak uporabiti od 1 do 2,5 meseca po prvem odmerku, tretji odmerak pa od 5 do 12 mesecev po prvem odmerku. Potrebnost obnovitvenega odmerka ni bila dokazana. Pri osebkih, ki so bile cepljene s prvim odmerkom cepiva Cervarix priporočamo, da se tudi cepljenje s prvo in drugo odmerkom opravi s cepivom Cervarix. Zaradi pomnjenja podatkov o varnosti in imunogenosti uporaba cepiva Cervarix pri dekletih, mlajših od 10 let, ni priporočljiva. Cepivo Cervarix je treba injicirati intramuskularno v deltoidni predel. Kontraindikacije: Preobčutljivost za zdravilne učinkovine ali katerokoli pomožno snov. Cepljenje s cepivom Cervarix je treba odložiti pri osebkih, ki imajo hujšo akutno bolezen s povišano telesno temperaturo. Blažja okužba, npr. prehlad, ni kontraindikacija za cepljenje. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: Pri odločitvi za cepljenje posameznice je potrebno upoštevati njeno tveganje predhodne izpostavljenosti HPV in možno korist, ki jo zanjo pomeni cepljenje. Dajanje cepiva lahko v redkih primerih sledi anafilaktična reakcija. Pri cepljenju je tako kot pri vseh cepivih, ki se jih injicira, treba zagotoviti ustrezno obliko zdravljenja in nadzora, ki morata biti v takšnem primeru nemudoma na voljo. Po vsakem cepljenju ali celo pred njim se lahko pojavi sinkopa (omelečica), zlasti pri mladostnikih kot psihološki odziv na injiciranje z iglo. To lahko spremljajo različni nevrološki znaki, npr. prehodna motnja vida, pretesetje in tonično-klonični gibi udov med okrevanjem. Pomembno je zagotoviti ukrepe za preprečitev poškodb v primeru omedlevice. Cepiva Cervarix se v nobenem primeru ne sme injicirati v žilo ali v kožo. Podatki o subkutane in intramuskularno uporabo je tudi cepivo Cervarix treba uporabljati

previdno pri osebkih s trombocitopenijo ali katerokoli motnjo strjevanja krvi, saj se pri teh osebkih po dajanju cepiva v mišico lahko pojavi krvavitev. Kot velja za vsa cepiva tudi po cepljenju s tem cepivom zaščitni imunski odziv morda ne bo dosežen pri vseh cepljenih osebkih. Cepivo Cervarix varuje le pred boleznimi, ki jih povzročata določeni drugi sorodni onkogeni genotipi HPV. Zato je še naprej treba upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe proti spolno prenosljivim boleznim. Cepivo Cervarix je namenjeno samo za profilaktično uporabo in ne vpliva na aktivne okužbe s HPV ali na razvito klinično bolezen. Ni bilo dokazano, da bi cepivo Cervarix imelo terapevtski učinek. Cepivo torej ni indicirano za zdravljenje raka materničnega vratu ali cervikalne intraepiteljske neoplazije (CIN). Prav tako ni namenjeno za preprečevanje napredovanja drugih že prisotnih sprememb, povezanih s HPV, ali obstoječih okužb s HPV, naj gre za tip v cepivu ali ne. Cepljenje ni nadomestilo za redne presejalne preglede materničnega vratu. Ker noben cepivo ni 100 % učinkovito in ker cepivo Cervarix ne zagotavlja zaščite pred vsemi tipi HPV ali proti že obstoječim okužbam s HPV, ostajajo redni presejalni pregledi materničnega vratu ključnega pomena in jih mora ženska opravljati v skladu z lokalnimi priporočili. Trajanje zaščite trenutno še ni povsem določeno. Časovnega okvira in potrebe po cepljenju s obnovitvenim odmerkom (obnovitvenimi odmerki) niso določili. O uporabi cepiva Cervarix pri osebkih z okvaro imunskega odziva, kot so bolniki, okuženi z virusom HIV, ali bolniki, ki se zdravijo z imunosupresivnimi oblikami zdravljenja, ni podatkov. Pri teh osebkih zadosten imunski odziv morda ne bo dosežen. Podatki o varnosti, imunogenosti ali učinkovitosti cepljenja v primeru zamenjave cepiva Cervarix z drugimi cepivi proti HPV niso na voljo. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij: Osebe, ki so v zadnjih 3 mesecih pred cepljenjem s prvim odmerkom cepiva prejele imunoglobuline ali zdravila iz krvi, so bile izključene iz vseh kliničnih preskušanj. Uporaba z drugimi cepivi: Cervarix se lahko uporabi sočasno s kombiniranim obnovitvenim cepivom za davico (d), tetanus (T) in oslovski kašelj [brezcelično] (pa), z ali brez inaktivirane sestavine za poliomelitis (IPV), (cepivo dTPa, dTPa-IPV) brez klinično pomembnih interferenc z odzivom protiteles proti katerikoli sestavini enega ali drugega cepiva. Zaporedna uporaba kombiniranega dTPa-IPV, ki mu je en mesec pozneje sledil Cervarix, je praviloma izzvala manjši geometrični srednji titerov anti-HPV-16 in anti-HPV-18 kot uporaba cepiva Cervarix samega. Klinični pomen tega opažanja ni znan. Cepivo Cervarix je mogoče dati hkrati s kombiniranim cepivom proti hepatitisu A (inaktiviranim) in hepatitisu B (rDNA) (Twinnrix) ali s cepivom proti hepatitisu B (rDNA) (Engerix B). Med uporabo cepiva Cervarix hkrati s cepivom Twinnrix ni bilo klinično pomembnih medsebojnih vplivov na odziv protiteles proti antigenoma HPV in hepatitisu A. Geometrična sredina koncentracij protiteles anti-HBs je bila med sočasno uporabo značilno manjša, toda klinični pomen tega izsledka ni znan, ker so deleži serološke zaščite ostali neokrnjeni. Delež oseb, ki so dosegle anti-HBs ≥ 10 mi.e./ml, je bil 98,3% v primeru sočasnega cepljenja in 100% v primeru cepljenja s cepivom Twinnrix samim. Podobne rezultate so ugotovili, ko je bilo cepivo Cervarix uporabljeno sočasno s cepivom Engerix B: anti-HBs ≥ 10 mi.e./ml je doseglo 97,9% preiskovancev, s samim cepivom Engerix B pa 100%. Če je treba cepivo Cervarix dati hkrati s kakšnim drugim cepivom za injiciranje, je treba cepivi vedno injicirati na dveh različnih mestih. Uporaba s hormonskimi kontraceptivi: Hormonske kontraceptive je v študijah klinične učinkovitosti uporabljalo približno 60% žensk, ki so bile cepljene s cepivom Cervarix.

Ni dokazov, da bi uporaba hormonskih kontraceptivov vplivala na učinkovitost cepiva Cervarix. Uporaba s sistemskimi imunosupresivi: Podobno kot pri cepljenju z drugimi cepivi lahko pričakujemo, da pri bolnikih, ki se zdravijo z imunosupresivnimi oblikami zdravljenja, zadosten odziv morda ne bo dosežen. Plodnost, nosečnost in dojenje: Posebne študije o uporabi cepiva pri nosečnicah niso bile izvedene. Vendar so v času kliničnega razvojnega programa poročali o 3.993 primerih nosečnosti, vključno z 2.009 ženskami, ki so bile cepljene s cepivom Cervarix. Na splošno je bil delež nosečnic s posebnim izidom (npr. normalen otrok, nenormalen otrok s prirojenimi anomalijami, prezgodnji porod in spontani splav) podoben v obeh skupinah. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na plodnost, nosečnost, razvoj zarodka/pirodu, porod ali postnatalni razvoj. Ti podatki ne zadostujejo, da bi lahko priporočili uporabo cepiva Cervarix med nosečnostjo, zato je treba cepljenje odložiti do konca nosečnosti. Vpliva na dojene otroke, katerih matere so bile cepljene s cepivom Cervarix, v kliničnih študijah niso raziskovali. Cepivo Cervarix se sme med dojenjem uporabljati le, če možne koristi prevladajo nad možnimi tveganji. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji: Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Neželjeni učinki: V klinični študiji so bile vključene deklice in ženske, stare od 10 do 72 let (ob vključitvi je bilo 79,2% žensk starih od 10 do 25 let). Cepivo Cervarix je prejelo 16.142 oseb, 13.811 oseb pa kontrolo. Pri teh osebkih so ves čas trajanja študije spremljali morebiten pojav resnih neželenih dogodkov. Pri vnapi določeni podskupini oseb (Cervarix = 8.130, kontrola = 5.786) so pojav neželenih dogodkov spremljali 30 dni po vsakem cepljenju. Najpogostejši neželeni učinek po cepljenju je bila bolečina na mestu injiciranja, ki se je pojavila po cepljenju z 78% vseh odmerkov cepiva. Neželjeni učinki so bili večinoma blagi do zmerni in kratkotrajni. Neželjeni učinki, ki bi lahko vsaj bili povezani s cepljenjem, so navedeni po pogostosti. Zelo pogosti ($\geq 1/10$): glavobol, mialgija, reakcije na mestu injiciranja, vključno z bolečino, rdečino in oteklino, utrujenost. Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): prebavni simptomi, vključno z navzeo, bruhanjem, drisko in bolečino v trebuhu, srbenje, izpuščaj, urtikarija, artralgija, zvišana telesna temperatura (≥ 38 °C), Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$): okužba zgornjih dihal, omotica, druge reakcije na mestu injiciranja, kot so induracija in lokalna parestezija. Pri osebkih s predhodno ali trenutno okužbo s HPV in osebkih negativnih za DNA onkogenih HPV ali seronegativnih za protitelesa proti HPV-16 in HPV-18 je bil opažen enak profil neželenih učinkov. Spremljanje po pridobitvi dovoljenja za promet: Ker so bili ti dogodki opisani spontano, njihove pogostosti ni mogoče zanesljivo oceniti: limfadenopatija, alergijske reakcije (vključno z anafilaktično in anafilaktoidno reakcijo), angioedem, sinkopa ali vazovagalni odzivi na injekcijo, včasih s spremljajočimi tonično-kloničnimi gibi. Preveliko odmerjanje: Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja. FARMACEVTSKI PODATKI Inkompatibilnosti: Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili. Rok uporabnosti: 4 leta. Cepivo Cervarix je potrebno uporabiti čim prej po tem, ko ga vzamete iz hladilnika. Vendar zbrani podatki o stabilnosti kažejo, da ostane cepivo Cervarix, opremljeno v enodimernih vsebnikih, stabilno in ga je mogoče uporabiti, tudi če je bilo shranjeno zunaj hladilnika, in sicer do tri dni pri temperaturi od 8 °C do 25 °C ali do en dan pri temperaturi od 25 °C do 37 °C.

Posebna navodila za shranjevanje: Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnjini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Vrsta ovojnine in vsebina: 0,5 ml suspenzije v napolnjeni injekcijski brizgi. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravili: Med shranjevanjem napolnjene injekcijske brizge se lahko pojavi fina bela usedlina in bister brezbarven supernatant. To ni znak kvarjenja. Pred cepljenjem morate vsebino napolnjene injekcijske brizge, preden jo pretresete in po tem, pregledati glede morebitnih tujkov in/ali neobičajnega fizikalnega videza. Če opazite karkoli od navedenega, cepivo zavrzite. Pred uporabo cepivo dobro pretresite.

IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET
GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgija

REŽIM IZDAJANJA ZDRAVILA: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom izdaje - ZZ.

DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA: 21/02/2011
CERVARIX je zaščitena blagovna znamka skupine družb GlaxoSmithKline. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.
Za vse nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na: GSK d.o.o., Ljubljana, Knezov štrardon 90, 1000 Ljubljana, Tel: + 386 (0) 1 280 25 00, medical.x.si@gsk.com

Datum priprave informacije: junij 2011. Veljavnost: 1 leto.

Reference:
1. Povzetek glavnih značilnosti cepiva Cervarix
2. Romanowski B. Abstract presented at IPVC 2010 Montreal, Canada, July 3-8, 2010.

gsk GlaxoSmithKline

GSK d.o.o., Ljubljana
Knezov štrardon 90
1001 Ljubljana

Tel.: (386 1) 28 02 500
Faks: (386 1) 28 02 550
www.gsk.si

SLO/CER/0001/11

Iz Creda Johnson & Johnson, 1943:

"Menimo, da smo najprej odgovorni zdravnikom, sestram in bolnikom, materam in očetom ter vsem drugim, ki uporabljajo naše izdelke in storitve.

Ko poskušamo zadostiti njihovim potrebam, mora biti zelo kakovostno vse, kar naredimo ..."

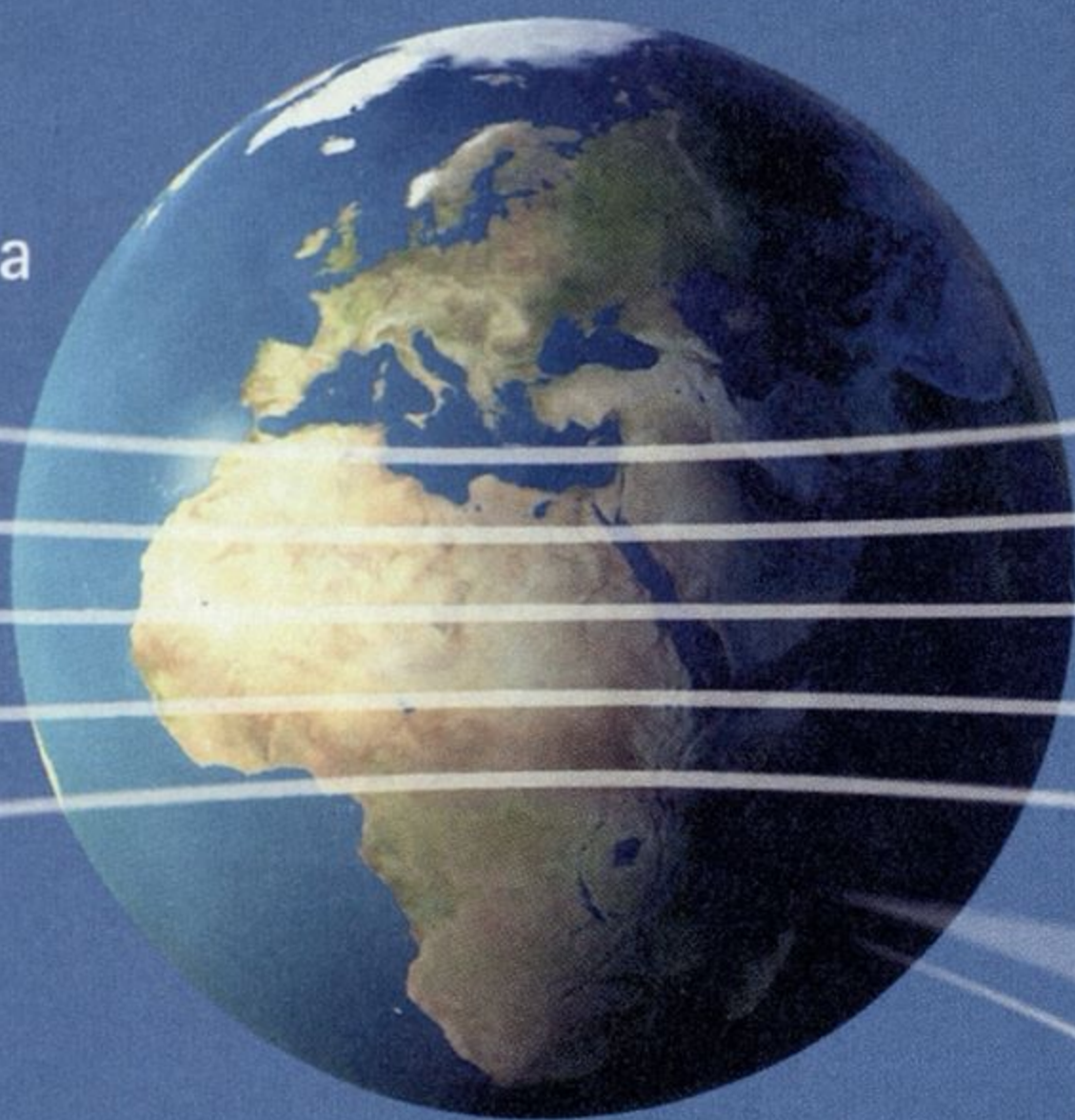
*Sledimo poslanstvu Creda
in z inovativnimi zdravili
ustvarjamo boljšo prihodnost.*

Psihiatrija

Nevrologija

Onkologija

Bolečina



Dermatologija

Ginekologija

Virologija

Nefrologija

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES

OF *Johnson & Johnson*



medico

engineering



MEDICOENGINEERING d.o.o.

Prevale 1 • 1236 Trzin

T: 01 530 26 00

F: 01 530 26 02

info@medico-eng.com



[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 zunanjega spolovila in nožnice ter genitalnim bradavicam

ZA DEKLETA IN ŽENSKES OD 9 DO 45 LET



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

Tiskano v Sloveniji, marec 2011
03-12 GRD-11-SUO-091 J

Samo za strokovno javnost

ŠIRŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI
VILA
cepljenjem s cepivom Silgard, prosimo
vse celoten Povzetek glavnih značilnosti
vila, ki ga dobite pri naših strokovnih
strokovnjakih!

Zdravila: Silgard suspenzija za injiciranje v
injicirani injekcijski brizgi

Opis: Silgard je rekombinantno cepivo proti humanim
papilomavirusom [tipom 6, 11, 16 in 18]

Oblika: 1 odmerek (0,5 ml) vsebuje približno
40/20 µg L1 proteina humanega papilomavi-
rusa tipa 6/ 11/ 16/ 18. L1 protein je v obliki virusu
podobnih delcev, pridobljen s tehnologijo
rekombinantne DNA na celični kulturi kvasovk,
oprejen na amorfni aluminijev hidroksifosfat
kot adjuvans (225 mikrogramov Al).

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

Način uporabe: Osnovno cepljenje je
opravi s tremi posameznimi 0,5 ml odmerki
cepiva, ki se jih aplicira po shemi 0., 2., 6. mesec.
Če potrebna alternativna shema cepljenja, mora
biti drugi odmerek cepiva prejeti vsaj 1 mesec
po prejemu prvega odmerka, tretji odmerek cepiva
prejeti 3 mesece po prejemu drugega odmerka.
Če mora vse tri odmerke cepiva prejeti v
razmaku 1 leta. Potrebnost obnove odmerka
ni dokazana. Otroci: Izkušen glede uporabe
cepiva pri otrocih, mlajših od 9 let, ni.

Način uporabe: Cepivo je treba aplicirati intramuskularno. Najbolje
je ga aplicirati v deltoidni predel nadlakti ali v
anterolateralni predel stegna. Cepivo
Silgard se ne sme vbrizgati intravaskularno.
Intravensko in intradermalno dajanje cepiva ni bilo
preizkušeno, zato takšnega dajanja ne priporočamo.
Če oseba, ki so že prejeli prvi odmerek cepiva
Silgard, je priporočljivo, da se cepljenje dokonča s
cepivom Silgard in osebe tako prejmejo vse 3
odmerke istega cepiva.

Previdnostne ukrepe: Preobčutljivost za zdravilne
komponente 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
okužba zgornjih dihal ali rahlo zvišana
telesna temperatura, ni kontraindikacija za
cepljenje.

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

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

Interakcije: Uporaba z drugimi zdravili in druge
interakcije: Uporaba z drugimi cepivi: Dajanje
cepiva Silgard sočasno (vendar na različna mesta,
razen za cepiva, ki se injicirajo) in rekombinant-
na cepiva proti hepatitisu B ni vplivalo na
imunski odziv na tipe HPV. S cepivom Silgard se
može cepiti sočasno s kombiniranim obnovevnim
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: Čeže, da
uporaba hormonskih kontraceptivov ni vplivala na
imunski odziv na cepivo Silgard.

Neželni učinki:

Če pogosti (≥ 1/10): zvišana telesna temper-
tura; eritem, bolečina in oteklina na mestu
aplikacije.

Če redki (≥ 1/100, < 1/10): modrica in srbenje na
mestu aplikacije, bolečine v okončinah.

Če zelo redki (≥ 1/10.000, < 1/1.000): urtikarija;

Če izjemno redki (< 1/10.000): bronhospazem.

**Sočasnem cepljenju s cepivom Silgard in
kombiniranim obnovevnim odmerkom cepiva proti
davici, tetanusu, oslovskemu kašlju [acelularno,
komponentno cepivo] in otroški ohromelosti
[inaktivirano cepivo] so poročali o večih primerih
reakcij na mestu cepljenja in glavobola. Neželeni
učinek je bil v večini primerov blag do zmeren.**

Imunogenostne izkušnje: idiopatična
trombocitopenična purpura, limfadenopatija,
preobčutljivostne reakcije, vključno z
anafilaktičnimi/anafilaktoidnimi reakcijami,
Guillain-Barréjev sindrom, omotica, glavobol,
sinkopa, včasih s spremljajočimi klonično-toničnimi
napetostmi, bruhanje, artralgijska, mialgijska
bolečina, mrzlica, utrujenost, slabost. Ker so o teh
neželenih učinkih poročali spontano, njihove
učinkovitosti ni možno zanesljivo oceniti.

Način in režim izdaje zdravila: Predpisovanje in
dajanje zdravila je le na recept s posebnim režimom
dajanja. Imetnik dovoljenja za promet: Merck Sharp &
Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertford-
shire EN11 9BU, Velika Britanija.

Priloge: Zadnje revizije besedila: Avgust 2010.

NARODNA IN UNIVERZITETNA KNJIŽNICA

GS

I 730 674



201217118

COBISS ©



9 789619 167946