

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 novejša 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 ženskah 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 odvezemo 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.