

Zora

Državni program zgodnjega odkrivanja
predrakavih sprememb
materničnega vratu



Koraki mojega življenja

ZBORNİK

Onkološki inštitut Ljubljana, Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije,
Zveza slovenskih društev za boj proti raku

5.

IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA

Brdo pri Kranju, 15. oktober 2014



Onkološki inštitut Ljubljana

Ministrstvo za zdravje republike Slovenije

Zveza slovenskih društev za boj proti raku

5. IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA

Brdo pri Kranju, 15. oktober 2014

ZBORNİK PREDAVANJ

Založnik: Onkološki inštitut Ljubljana, 2014



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA



REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE



ZVEZA SLOVENSkih DRUŠTEV
ZA BOJ PROTI RAKU

5. IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA

Brdo pri Kranju, 15. oktober 2014

ZBORNİK PREDAVANJ

Organizatorji izobraževalnega dne

Onkološki inštitut Ljubljana, Ministrstvo za zdravje RS, Zveza slovenskih društev za boj proti raku

Uredniki

Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj

Recenzenti

Maja Primic Žakelj, Iztok Takač, Mojca Florjančič, Urška Ivanuš

Znanstveni svet

Maja Primic Žakelj, Ana Pogačnik, Margareta Strojan Fležar, Alenka Repše Fokter, Špela Smrkolj, Iztok Takač, Tatjana Kodrič, Marko Mlinarič, Urška Ivanuš, Mojca Florjančič

Organizacijski odbor

Urška Ivanuš, Mojca Florjančič, Mojca Kuster, Tine Jerman, Blanka Mikl Mežnar, Mojca Gobec

Tehnično urejanje

Tine Jerman

Založnik

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<http://zora.onko-i.si>

01/58 79 606

zora@onko-i.si

Leto izida: 2014

Število izvodov: 500

Oblikovanje in tisk: FOTA-COP d.o.o.

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

618.146-006(497.4)(083.97)

618.146-076.5(082)

IZOBRAŽEVALNI dan programa ZORA (5; 2014; Predoslje)

Zbornik predavanj / 5. izobraževalni dan programa ZORA, Brdo pri Kranju, 15. oktober 2014 ; [organizatorji Onkološki inštitut Ljubljana, Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije, Zveza slovenskih društev za boj proti raku] ; [urednici Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj]. - Ljubljana : Onkološki inštitut, 2014

ISBN 978-961-6071-87-1

1. Ivanuš, Urška 2. Onkološki inštitut (Ljubljana) 3. Slovenija. Ministrstvo za zdravje 4. Zveza slovenskih društev za boj proti raku (Ljubljana)

275798272

Kazalo

Predgovor	5
<i>Maja Primic Žakelj, vodja Državnega programa ZORA</i>	
Pregled dela in novosti v DP ZORA – 2013/2014	7
<i>Maja Primic Žakelj, Urška Ivanuš</i>	
Prevalenca okužb s človeškimi papilomavirusi (HPV) pri ženskah sodelujočih v Državnem programu zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu v Sloveniji	12
<i>Irena Klavs, Veronika Učakar, Anja Oštrbenk, Mateja M. Jelen, Mario Poljak</i>	
Cepljenje proti HPV	22
<i>Povzeto po spletnih straneh Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ)</i>	
Značilnosti okužbe s HPV	25
<i>Mario Poljak, Boštjan J. Kocjan, Anja Oštrbenk, Lea Hošnjak</i>	
The role of PAP and HPV test in new era of cervical cancer screening	34
<i>John H. F. Smith</i>	
Nove triažne metode pri HPV-pozitivnih ženskah	36
<i>Ana Pogačnik, Veronika Kloboves Prevodnik, Nataša Nolde, Srdjan Novaković, Uršula Prosenec Zmrzljak, Marina Grgič, Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj</i>	
Prikaz primera: VAIN 2 odkrit pri kolposkopiji zaradi patološkega izvida BMV	41
<i>Marko Mlinarič, Uršula Salobir Gajšek, Simona Šramek Zatler, Alenka Repše Fokter</i>	
Učinkovitost triažnega testa HPV pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N in rezultati triažnega testiranja na HPV v 2013	45
<i>Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj</i>	
Prikaz primera: Adenokarcinom endometrija pri mladi asimptomatski ženski	53
<i>Suzana Peternelj Marinšek, Simona Šramek Zatler, Alenka Repše Fokter</i>	
Okužba s HPV in test HPV – kako se pogovarjati s pacientko	56
<i>Mateja Marčec, Leon Meglič, Uršula Salobir Gajšek</i>	
Kakovost brisov: spremembe ob uvedbi klasifikacije po Bethesda	60
<i>Alenka Repše Fokter</i>	
Atipične žlezne celice, neopredeljene: rezultati revizije citoloških preparatov in tveganje CIN2+	64
<i>Veronika Kloboves Prevodnik, Simona Uhan Kastelic, Živa Pohar Marinšek, Tina Žagar, Urška Ivanuš</i>	
Nove smernice in obrazec za cervikalno patologijo	73
<i>Margareta Strojani Fležar</i>	
Zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu: pregled stanja in potreba po poenotenju	77
<i>Dušan Deisinger, Iztok Takač, Jakob Koren, Urška Ivanuš, Špela Smrkolj</i>	
Izzivi kolposkopije v dobi HPV	83
<i>Marko Mlinarič</i>	

Varnostna analiza primerov konizacij s pozitivnimi rezultati histopatoloških preiskav v reseciranem robu in potrebo po ponovni operaciji na Ginekološko porodniškem oddelku SB Jesenice	87
<i>Anita Frelj Fabjan, Eva Macun</i>	
Meje mojega jaz-a so meje mojega komuniciranja	92
<i>Vera Štebe</i>	
Rezultati sodelovanja v programu ZORA: dispanzer za ženske Zdravstvenega doma Trebnje	95
<i>Kristina Novak</i>	
Odziv žensk na vabila DP ZORA v luči komunikacije	99
<i>Mojca Florjančič, Mojca Kuster</i>	
HPV prevalence and accuracy of HPV testing to detect high-grade cervical intraepithelial neoplasia	104
<i>Povzetek članka: Giorgi-Rossi P, Franceschi S, Ronco G. HPV prevalence and accuracy of HPV testing to detect high-grade cervical intraepithelial neoplasia. International Journal of Cancer 2012; 130: 1387–94.</i>	
50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence	105
<i>Povzetek članka: Vaccarella S, Franceschi S, Engholm G, Lönnberg S, Khan S, Bray F. 50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence. British Journal of Cancer 2014; 111 (5):965-9.</i>	
Human papillomavirus and cervical cancer	106
<i>Povzetek članka: Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. The Lancet 2013; 382: 889–99.</i>	
Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases	107
<i>Povzetek članka: Forman D, de Martelb C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases Vaccine 2012; 30 (Suppl 5): F12-F23</i>	
Prilogi:	
1. Program 5. izobraževalnega dne programa ZORA	108
2. Kazalo avtorjev	110

Predgovor

Spoštovane udeleženke in cenjeni udeleženci Petega izobraževalnega dne programa ZORA,

Veseli smo, da ste se spet v velikem številu odzvali vabilu na naše peto, sedaj že tradicionalno srečanje. Ker je spomladi veliko drugih strokovnih prireditev, med njimi tudi kolposkopski tečaj, smo letošnje srečanje prestavili na jesen in predvidevamo, da bo odslej tako tudi v prihodnje. Kot na vsa srečanja doslej, smo tudi tokrat povabili sodelavke in sodelavce programa ZORA različnih strok. Prepričani smo namreč, da formalna in neformalna izmenjava izkušenj med vsemi sodelavci multidisciplinarnega tima, ki deluje v programu ZORA, pripomore k boljši obravnavi žensk, ki jim je program ZORA namenjen.

Letos bosta predavala dva gosta iz tujine. Dr. Salvatore Vaccarella prihaja z Mednarodne agencije za raziskovanje raka v Lyonu (IARC), kjer je statistik v Enoti za okužbe in epidemiologijo raka. Ima bogate izkušnje na področju raziskovanja razširjenosti okužb s humanimi papilomskimi virusi (HPV) v različnih svetovnih področjih in epidemiologije raka materničnega vratu. Dr. John H. F. Smith je svetovalec histopatolog in citopatolog v bolnišnici Royal Hallamshire in častni predavatelj patologije na univerzi v Sheffieldu. Je tudi direktor Šole za citologijo East Penine v Leedsu, direktor službe za cervikalno citopatologijo južnega Yorkshirja in Bassetlaw, odgovorni histopatolog v Centru za ginekološko onkologijo v Sheffieldu in podpredsednik Mednarodne akademije za citologijo. Ima dolgoletne izkušnje s področja cervikalne patologije, in je avtor nedavno posodobljenih smernic za zagotavljanje kakovosti v presejalnem programu za raka materničnega vratu v Združenem kraljestvu. Njegov laboratorij je veliko prispeval k raziskavam o uporabi testa HPV v presejanju za raka materničnega vratu. Iz Slovenije pa gostimo gospo Vero Štebe, upokojeno profesorico na Zdravstveni fakulteti Univerze v Ljubljani, ki se dolga leta ukvarja s komunikacijo in bo na to temo vodila učno delavnico.

Na letošnjem srečanju vas bomo najprej seznanili z delovanjem programa ZORA v zadnjih treh letih in s kazalci njegove uspešnosti ter o novostih, potem pa govorili o razširjenosti okužb s HPV v svetu in v Sloveniji, cepljenju proti okužbam s HPV v Sloveniji, novostih s področja naravnega poteka okužb s HPV in razvoja raka materničnega vratu, presejanju s testom HPV, novih triažnih metodah pri ženskah s pozitivnim testom HPV, uporabi triažnega testa HPV v Sloveniji in načinu, kako se z ženskami pogovoriti o okužbi s HPV.

V zadnjem delu se bomo letos prvič razdelili v dve skupini; za zdravnike in presejalce bodo predstavljene nekatere stokovne novosti s področij citologije, patologije in ginekologije, za medicinske sestre pa bo učna delavnica na temo komunikacije.

Med predavanji se bodo prepletali prikazi zanimivih primerov iz prakse, ki kažejo na to, da se prav vseh obravnav ne da umestiti v algoritme smernic.

Kot vsa dosedanja, sta tudi letošnje srečanje finančno omogočila Ministrstvo za zdravje in Onkološki inštitut Ljubljana, ki je sedež DP ZORA. Sredstva za izdajo zbornika je prispevala Zveza slovenskih društev za boj proti raku.

Vsem omenjenim se zahvaljujemo, da smo lahko organizirali srečanje brez kotizacij, udeleženkam in udeležencem pa želimo, da bi jim ta dan ostal v prijetnem in koristnem spominu.

Maja Primic Žakelj
Vodja Državnega presejalnega programa ZORA

Pregled dela in novosti v DP ZORA – 2013/2014

Maja Primic Žakelj, Urška Ivanuš

Presejalni program in register ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Povzetek

Najpomembnejši dosežek programa ZORA je zagotovo zmanjšanje incidence raka materničnega vratu, od uvedbe programa leta 2003 do leta 2013 za 42 % (z 211 novih primerov leta 2003 na 122 leta 2013). To je posledica velike pregledanosti žensk v ciljni starostni skupini (več kot 70 %) in večanja kakovosti dela na vseh ravneh. Poseben izziv stroki ostajajo bolnice, ki se sicer udeležujejo presejalnega programa, pa vseeno zbolijo za rakom, čeprav je bolezen praviloma odkrita v začetnem stadiju. Brez natančnega pregleda citoloških izvidov in njihove klinične obravnave je težko ugotoviti, ali in kje je pri njih presejanje zatajilo.

Problem še vedno ostajajo neodzivnice, torej ženske, ki ne hodijo na redne presejalne preglede. To so predvsem starejše od 50 let, ki nimajo izbranega ginekologa ali se ne odzivajo na vabila na presejanje. Prav iz te skupine je več kot polovica vseh novih primerov raka materničnega vratu. V tujini razvijajo posebne pristope za vključevanje neodzivnic v presejalne programe, tako s prilagojenim načinom vabljenja kot z novimi metodami presejanja, ki jih ženska lahko uporabi sama doma. Tudi v Sloveniji sledimo zgledom v tujini in v posebni raziskavi preverjamo, kakšen je odziv na testiranje doma.

Ključne besede: Državni program ZORA, pregledanost, citološki bris, incidenca raka materničnega vratu, neodzivnice

Uvod

Najpomembnejši dosežek programa ZORA je zagotovo zmanjšanje incidence raka materničnega vratu (RMV), od uvedbe programa leta 2003 do leta 2013 za 42 % (z 211 novih primerov leta 2003 na 122 leta 2013). To je posledica velike pregledanosti žensk v ciljni starostni skupini (več kot 70 %) in večanja kakovosti dela na vseh ravneh. Problem ostajajo neodzivnice, torej ženske, ki ne hodijo na redne presejalne preglede. To so predvsem ženske po 50. letu starosti, ki nimajo izbranega ginekologa ali se ne odzivajo na vabila na presejanje, pa vseeno zbolijo za rakom, čeprav je bolezen praviloma odkrita v začetnem stadiju. Poseben izziv stroki ostajajo bolnice, ki se sicer udeležujejo presejalnega programa, pa vseeno zbolijo za rakom, čeprav je bolezen praviloma odkrita v začetnem stadiju. Brez natančnega pregleda citoloških izvidov in njihove klinične obravnave je težko ugotoviti, ali in kje je pri njih presejanje zatajilo.

Spoznanje o tem, da je dolgotrajna okužba z onkogenimi humanimi papilomskimi virusi (HPV) nujni (ne pa zadosten) vzrok RMV, odpira nove možnosti za primarno in sekundarno preventivo te bolezni. Preprečevanje nastanka RMV s cepljenjem in uporaba testa HPV v triazi, pri spremljanju žensk po

zdravljenju CIN in v primarnem presejanju so novi izzivi za javno zdravje in nalagajo državam resen razmislek o nadaljnji organiziranosti presejalnih programov.

Nekateri kazalci delovanja programa ZORA v zadnjem triletnem obdobju 2011–2013

Pregledanost, obveščenost in odziv na vabila iz Registra ZORA

Pregledanost ciljne populacije je odstotni delež žensk v starosti 20–64 let, ki so v treh letih, kolikor je priporočeni interval med presejalnimi pregledi, opravile vsaj en pregled brisa materničnega vratu. V zadnjem 3-letnem obdobju (od 1. julija 2011 do 30. junija 2014) pregledanosti v Sloveniji še vedno presega 70 %. Pregledanost v zadnjem triletnem obdobju dosega 70 % v vseh slovenskih statističnih regijah, razen v Notranjsko-kraški, Obalno-kraški, Podravske, Pomurske in Spodnjeposavske regiji. Pregledanost presega ciljnih 70 % v starostni skupini 20–50 let, ne pa po 50. letu, prav v starostnem obdobju, ko je število novih bolnic večje (62 % vseh novih primerov v letih 2011–13).. Če preračunamo pregledanost na pet let, kot je presejalni interval na Finskem in v Veliki Britaniji, v državah torej, ki so drugim v Evropi vzgled, pri nas ta stopnja ponovno

Tabela 1. Brisi materničnega vratu v Registru ZORA po letih in po razlogu odvzema.

Razlog odvzema BMV	Leto									
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Vsi BMV (100 %)	269.992	271.171	246.351	260.701	258.305	250.943	249.536	245.370	228.638	221.845
Presejanje (preventiva + ZORA) (%)	77,4	76,6	75,0	76,8	77,3	76,3	76,5	77,5	78,4	79,7
Kurativa (%)	6,4	8,3	9,8	10,0	9,6	9,7	9,6	8,9	8,8	8,4
Kontrola (%)	12,6	12,4	11,4	9,6	9,2	9,3	9,3	9,5	9,1	8,7
Drugo (%)	2,6	2,7	3,8	3,5	4,0	4,8	4,5	4,1	3,7	3,2
Ni podatka (%)	1,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0

presega 80 %. V Veliki Britaniji je bila v istem obdobju 78,3-odstotna, na Finskem pa že dolga leta ne presega 70 %.

V obdobju od januarja 2011 do decembra 2013 smo iz Registra ZORA poslali 148.089 vabil, 98.264 prvih in 49.825 ponovnih. Iz 30.302 odgovorov je bilo razvidno, da 6.166 žensk nima več maternice, ne želi na pregled ali pa so bile na njem pred kratkim. Od preostalih ustreznih 141.923 žensk smo v obdobju 6 mesecev in več po poslanem vabilu registrirali 72.370 izvidov; odziv na vabila iz Registra ZORA je bil torej 51 %.

Po evidenci registra ZORA so bile vse ženske v starosti 20–64 let od začetka programa ZORA bodisi vsaj enkrat na preventivnem pregledu ali pa so vsaj prejele naše vabilo, kar pomeni, da so o programu dobro obveščene.

Število citoloških brisov, registriranih v Registru ZORA v letih 2004–2013

V letu 2013 je bilo pri 210.398 ženskah odvzetih in pregledanih 221.845 BMV, v triletnem obdobju (1. 7. 2011–30. 6. 2014) pa je bilo pri skoraj 500.000 ženskah (489.838) pregledanih 678.566 BMV.

Število vseh registriranih BMV v desetletnem obdobju 2004–2013 in odstotno porazdelitev po razlogu odvzema prikazuje Tabela 1. V Tabeli 2 je prikazana ocena presejalnih BMV (pri ženskah, starih 20–64 let) in vrsta patoloških sprememb po letih odvzema. Od vseh 164.896, v letu 2013 registriranih izvidov presejalnih BMV, jih je bilo 90,8 % opredeljenih kot normalnih, 4,7 % z reaktivnimi/neneoplastičnimi spremembami, patoloških izvidov je bilo 4,3 %; kot kažejo podatki, se v zadnjih letih odstotek patoloških sprememb v presejalnih brisih postopno manjša (7,2 % v letu 2006, 4,3 % v letu 2013).

Med patološkimi izvidi presejalnih BMV so prevladovala spremembe nizke stopnje (atipične ploščate in žlezne celice, atipična ploščatocelična metaplazija in blaga diskarioza), ki jih je bilo leta 2013 3,6 %, patoloških sprememb visoke stopnje je bilo v presejalnih BMV manj kot 1 % (0,7%) (Tabela 2). Največ patoloških sprememb visoke stopnje je bilo pri ženskah, starih 30–39 let.

Rak materničnega vratu v Sloveniji v obdobju do leta 2013 in pregled zgodovine BMV pri bolnicah, zbolelih v letih 2006–2013

Incidenca raka materničnega vratu, kot jo spremlja Register raka RS, se je od uvedbe organiziranega državnega presejalnega programa zmanjšala za 42 %, z 211 novih primerov leta 2003 na 122 novih primerov leta 2013, kar je tudi za evropska merila odličen dosežek. V celotnem obdobju je bila incidenčna stopnja največja v starosti 35–49 let; v tej starosti se je tudi najbolj zmanjšala. V celotnem obdobju pri bolnicah prevladuje klinični stadij FIGO 1, med najmlajšimi (20–34 let) je vsa leta incidenčna stopnja stadija 1A največja. V letih 2011–2013 je bila incidenčna stopnja največja v Spodnjeposavski in Pomurski statistični regiji, najmanjša pa v Obalno-kraški in Goriški statistični regiji.

V zadnjih treh letih se ob manjšanju incidenčne stopnje RMV ponovno večja incidenčna stopnja CIN3, ki se je v obdobju 2006–2011 manjšala. Predvidevamo, da je to lahko tudi posledica uporabe triažnega testa HPV in s tem večjega odkrivanja patoloških sprememb pri BMV s patološkimi spremembami nižje stopnje.

Pregled zgodovine BMV pri treh skupinah bolnic, zbolelih v letih 2006–2008 (445 primerov), 2009–2011 (408 primerov) in 2012–2013 (240 primerov) kaže, da je v vseh treh obdobjih največ takih, ki

Tabela 2. Ocena presejalnih BMV (pri ženskah, starih 20–64 let) in vrsta patoloških sprememb po letih odvzema.

Ocena BMV	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Vsi presejalni BMV										
SKUPAJ (100 %)	194.404	193.894	172.079	186.724	185.635	178.157	178.763	177.679	167.518	164.896
Uporabni BMV	94,4	92,1	94,1	93,9	93,6	94,8	94,8	96,4	99,8	99,8
Normalen BMV	89,6	89,0	84,6	87,6	87,6	88,3	88,3	89,7	90,4	90,8
Reaktivne/neneoplastične spremembe	2,0	2,8	7,8	5,4	6,0	5,4	5,6	5,3	4,6	4,7
Patološke spremembe	8,2	7,9	7,3	6,7	6,2	6,1	5,9	4,8	4,9	4,3
Patološke spremembe ploščatih celic (%)	7,3	7,0	6,7	6,4	6,0	5,9	5,6	4,6	4,7	4,2
APC-N ₁	3,2	3,6	3,5	3,9	3,9	3,8	3,7	2,8	2,7	2,4
APC-VS ₂	–	–	–	–	–	–	–	0,1	0,3	0,2
PIL-NS ₃	3,4	2,8	2,4	1,8	1,4	1,4	1,3	1,2	1,2	1,1
PIL-VS ₄	0,6	0,7	0,8	0,7	0,6	0,7	0,6	0,6	0,5	0,4
P-CA ₅	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Patološke spremembe žleznih celic (%)	0,9	0,8	0,6	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1
AŽC-N ₆	0,9	0,7	0,5	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1
AŽC-VN ₇	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
AIS/A-CA ₈	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Drugo (%)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Sumljive celice, neopredeljene	–	–	0,01	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Druge maligne celice	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

₁ = APC, APM, APC-N

₂ = APC-VS

₃ = blaga diskarioza, PIL-NS

₄ = zmerna diskarioza, huda diskarioza, PIL-VS

₅ = ploščatocelični karcinom, P-CA

₆ = AŽC, AŽC-N

₇ = AŽC-VN

₈ = huda atipija žleznih celic, AIS, adenokarcinom

– = ni podatka

nimajo v registru ZORA registriranega nobenega BMV ali pa le enega ali več samo do pol leta pred diagnozo; te se zagotovo niso udeleževale presejalnega programa. Skoraj polovica bolnic iz te skupine, zbolelih v vseh treh obdobjih, je bila ob diagnozi starejša od 50 let, bolezen pa jim je bila odkrita v bolj napredovalih stadijih (2 in več). Kot zaenkrat kažejo podatki, se manjša delež tistih bolnic, ki so zbolele za rakom kljub temu, da so prihajale na preglede BMV; od zbolelih v obdobju 2006–2008 je bilo takih 45,6 %, od zbolelih 2012–2013 pa 40,8 %. Pri teh bi s ponovnim pregledom citoloških izvidov in njihove klinične

obravnavne morali ugotoviti, kje je pri njih presejanje zatajilo. Spodbudno pa je, da je bila pri 78,6 % bolnic iz te skupine bolezen odkrita v stadiju 1A.

Naši rezultati potrjujejo ugotovitev, da so ženske, ki se presejalnega programa ne udeležujejo redno, bolj ogrožene z RMV. Pri njih je bolezen pogosteje odkrita v razširjeni obliki, zaradi katere je potrebno obsežno zdravljenje, prognoza pa je slabša. Po zgledu tujih držav z dobro organiziranimi presejalnimi programi je v programu ZORA smiselno iskati nove pristope za povečanje odzivnosti v tisti sku-

pini žensk, ki se ne odziva na vabila v reden program.

Raziskava odziva na HPV-testiranja doma med ženskami, ki se ne udeležujejo programa ZORA

Kot kažejo tudi rezultati programa ZORA, so neodzivnice organiziranih populacijskih presejalnih programov bolj ogrožene z RMV kot ženske, ki se redno udeležujejo presejalnih pregledov. Pri njih je incidenca raka materničnega vratu večja, bolezen pa je praviloma odkrita v napredovalem, neozdravljivem stadiju, kar povečuje umrljivost. V svetu zato iščejo nove načine, kako neodzivnice pritegniti k sodelovanju. Izsledkih preglednih raziskav in metaanaliz kažejo, da se nekatere ženske raje odzovejo na vabilo, da si same doma odvzamejo vaginalni vzorec za odkrivanje okužbe s HPV. Ženskam po pošti pošljejo poseben tester za odvzem vzorca za test HPV doma; na ginekološki pregled mora ženska samo, če je test HPV pozitiven, kar pomeni, da je večja verjetnost, da že ima predrakave spremembe. Sprejemljivost in učinkovitost takega testiranja pa se med državami razlikujeta. Zaenkrat ni znano, ali je odziv odvisen od vrste testerja. Prav tako ni znano, kako se odzivajo ženske, ki dobijo možnost izbire med presejanjem na domu in presejanjem pri ginekologu v primerjavi s tistimi, ki te možnosti nimajo.

V naši enoti smo letos pričeli z epidemiološko raziskavo, ki ima za cilj preveriti, ali bi med neodzivnicami programa ZORA presejanje na nov način s testom HPV doma pomembno povečalo pregledanost ciljne populacije programa. Hkrati preverjamo, ali sta možnost izbire načina testiranja in vrsta testerja statistično značilno povezana z odzivom. Raziskavo sofinancirata Javna agencija za raziskovalno dejavnost RS in Ministrstvo za zdravje. Če bodo izsledki te raziskave pokazali, da se naše ženske odzivajo na test HPV doma vsaj tako, kot v tujini, bomo ta test lahko uporabili kot dodatno presejalno metodo v programu ZORA.

V randomizirano nadzorovano raziskavo bodo vključene neodzivnice programa ZORA iz celjske in mariborske regije. Primerjalna skupina bo po pošti prejela običajno ponovno vabilo za presejalni pregled pri ginekologu, prva intervencijska skupina bo lahko izbrala med presejalnim testom, ki ga bo opravila sama doma ali pri ginekologu, druga intervencijska skupina pa bo po pošti prejela vabilo in tester za test HPV doma. Med ženske v drugi intervencijski skupini bomo naključno porazdelili dva različna testerja. Samoodzete vzorce bodo po pošti vrnile v laboratorij, kjer bodo preverili prisotnost okužbe s HPV in o rezultatu po pošti obvestili ženske. Ženske s pozitivnim izvidom testa HPV

bodo povabljene na ginekološki pregled. Samo v tej raziskavi bodo pregled opravili ginekologi v SB Celje in UKC Maribor; če se bo ta metoda izkazala za uspešno in bo umeščena v program ZORA, pa bodo te preglede opravljali vsi ginekologi, ki opravljajo tudi presejalne preglede. Glavni opazovani izid bo odzivnost žensk na povabilo na presejalni pregled. Letos spomladi smo že zaključili pilotno raziskavo.

Zaključek

V zadnjih desetletjih je bilo citološko presejanje izjemno pomembno za zmanjšanje incidence RMV. Nova dognanja kažejo, da ga bo mogoče zamenjati s primarnim testiranjem s HPV in tako še nadalje zmanjšati incidenco te bolezni. Vendar pa ima test HPV več napačno pozitivnih izvidov kot citologija (pozitiven test HPV pri ženski brez klinično pomembne spremembe materničnega vratu), kar ima lahko za posledico več ponovnih pregledov, večje stroške in prekomerno zdravljenje. Zato je pred kakršno koli spremembo programa in uvedbo novih metod nujno oceniti, kakšne posledice ima lahko sprememba presejalne metode in uvedba novih triažnih metod.

Zadostna udeležba ostaja še vedno eden od najpomembnejših dejavnikov, ki vpliva na uspeh presejanja, zato veliko obeta možnost, da ženske opravijo odvzem brisa same doma. Prav tako bo ta metoda učinkovita tam, kjer nimajo na razpolago dovolj osebja za presejalne preglede.

Pomembno raziskovalno vprašanje ostaja, kakšen je najprimernejši način za triažo žensk s pozitivnim testom HPV. V praksi se največ uporablja BMV in/ali genotipizacija, najbolj obetavni novi triažni metodi pa sta imunohistocitokemično barvanje p16/Ki-67 in molekularna diagnostika metilacije človeške in/ali virusne DNK. Nekatere teh metod je mogoče napraviti tudi na samoodvzetih vzorcih, kar odpira nove možnosti tudi na področju presejanja s testom HPV doma.

Po uvedbi cepljenja proti HPV se bo v cepljenih generacijah breme okužb s HPV zmanjšalo, s tem pa tudi ogroženost s predrakavimi spremembami in z RMV, zato se bo spremenila tudi učinkovitost presejalnih metod. Države z dobro organiziranimi presejalnimi programi, kamor sodi tudi Slovenija, iščejo nove pristope k presejanju cepljenih generacij. Najučinkovitejši se kaže test HPV v primernih, ne prekratkih intervalih.

V več evropskih državah (npr. v Italiji, na Švedskem, v Veliki Britaniji in na Nizozemskem) že tečejo raziskave primarnega presejanja s testom HPV. Predvidevajo, da bodo v teh državah že v naslednjih 5 le-

tih privzeli ta način presejanja, ker je bolj občutljiv za spremembe visoke stopnje. Samoodvzem bo v začetku verjetno metoda izbora za neodzivnice, morda pa ga bodo kasneje lahko izbrale vse ženske. Do takrat pa bodo potrebne raziskave, ki bodo pokazale najprimernejše metode za neposredno molekularno triažo.

Uvedba cepljenja proti HPV in testov HPV prinaša poseben izziv tudi na področje organizacije citologije, ki je v organiziranih presejalnih programih, tudi v Sloveniji, v šestdesetih letih razvoja dosegla zelo dobro kakovost. Pred morebitnimi spremembami presejalne metode je treba razmisliti o novi vlogi, ki jo bodo imeli citološki laboratoriji po taki spremembi. Število BMV se bo občutno zmanjšalo, vendar se bo hkrati povečala težavnost ocenjevanja BMV. Rabili bomo manj citopatologov in presejalcev, ki pa bodo morali biti izjemno dobro izobraženi in izurjeni. Ker se odpirajo nove diagnostične metode za natančnejše določanje tveganja predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu (na primer p16/Ki-67), v tujini del osebja v citoloških laboratorijih že preusmerjajo v te nove metode.

Program ZORA uspešno deluje predvsem zaradi dobrega dela številnih ginekologov v primarnem zdravstvenem varstvu žensk, presejalcev, citopatologov in patologov v laboratorijih in vseh drugih strokovnjakov, ki sodelujejo v multidisciplinarnem postopku presejanja in zdravljenja predrakavih sprememb in RMV. Upamo, da bodo naslednja leta pokazala izboljšanje, ki so ga prinesle novosti, ki smo jih uvedli v letu 2011, kot so prenovljene smernice za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami, dodatne indikacije za triažni test HPV, ne nazadnje tudi klasifikacija citološkega izvida po Bethesdi. Želimo si nadaljnjo informatizacijo programa, ki bo morala v zaključen krog zbiranja podatkov povezati še kolposkopski in histološki izvid ter podatke o zdravljenju. Slediti pa bomo morali tudi razvoju presejalnih metod ob tem, da bo vse novosti treba uvajati počasi in premišljeno, da ne bomo zmanjšali učinkovitosti ali po nepotrebnem povečali stroške presejanja za RMV.

Viri

Objavljeni in še neobjavljeni podatki Registra ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana.

Objavljeni in neobjavljeni podatki Registra raka RS (nekateri dostopni na www.slora.si).

Ivanuš U, Primic-Žakelj M. Samoodvzem vaginalnega vzorca za test HPV pri neodzivnicah presejalnih programov raka materničnega vratu. *Onkologija* 2012; 16: 78–86.

Primic-Žakelj M, Ivanuš U. Presejalni programi za raka materničnega vratu-trenutno stanje in prihodnost.

V: Smrkoj Š ed. Zbornik. Ljubljana: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD in Onkološki inštitut Ljubljana; 2014, 27–36.

Prevalenca okužb s človeškimi papilomavirusi (HPV) pri ženskah sodelujočih v Državnem programu zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu v Sloveniji

Irena Klavs¹, Veronika Učakar¹, Anja Oštrbenk², Mateja M. Jelen², Mario Poljak²

¹Center za nalezljive bolezni, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva 2, Ljubljana

²Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, Ljubljana

Povzetek

V presečno raziskavo okužb s človeškimi papilomavirusi (HPV) smo vključili 4538 žensk, presejanih za raka materničnega vratu (RMV). Večini smo odvzeli bris materničnega vratu (MV) za določitev prisotnosti DNK 14 genotipov HPV (37 v podvzorcu) in vzorec krvi za določitev genotipsko specifičnih protiteles proti 15 genotipom HPV. Prevalenca okužb MV z vsaj enim od 12 visoko rizičnih HPV (vr-HPV) je bila 12,2 %, največja med starimi 20-24 let (25,0 %) in se je zmanjševala s starostjo ter najmanjša med ženskami z normalnim izvidom citološke preiskave brisa MV (10,0 %) in največja med ženskami s ploščatocelično intraepitelijsko lezijo visoke stopnje (83,7 %). Okužbo MV z vsaj enim izmed obeh cepilnih vr-HPV genotipov (HPV16, 18) je imelo 4,4 % in z vsaj enim izmed 25 ne-visoko rizičnih HPV (ne-vr-HPV) 10,0 % žensk. Protitelesa proti vsaj enemu od 11 vr-HPV je imelo 59,2 % in vsaj enemu izmed 4 ne-vr-HPV 33,1 % žensk. Okužbo MV (prisotnost DNK) in/ali protitelesa proti vsaj enemu od 4 cepilnih genotipov HPV (HPV6, 11, 16, 18) je imelo 44,7 % žensk. Okužbe s HPV med ženskami, presejanimi za preprečevanje RMV, so zelo pogoste. Cepljenje žensk proti HPV pred začetkom spolnih odnosov bo imelo velik učinek na omejevanje posledic okužb s HPV.

Ključne besede: HPV, prevalenca, ženske, presejanje, rak materničnega vratu, Slovenija

Uvod

Okužbe z več kot 40 genotipi človeških papilomavirusov (HPV) so najpogostejše spolno prenosljive okužbe (1). Perzistentna okužba z vsaj enim izmed 12 visoko rizičnih HPV (vr-HPV), ki so dokazano onkogeni genotipi po Mednarodni agenciji za raziskovanje raka (International Agency for Research on Cancer, IARC) (2), je potreben, vendar ne zadosten vzrok za nastanek raka materničnega vratu (RMV), znaten delež raka zadnjika in nožnice, ter manjši delež rakov ženskega zunanega spolovila, raka penisa ter raka ustnega dela žrela (2–4). RMV najpogosteje povzročata HPV16 in 18, približno 71 % svetovnega bremena (5). Ocene prevalence okužb z vsaj enim vr-HPV se razlikujejo glede na značilnosti preiskovane populacije in uporabljene diagnostične metode (6, 7). V 18 velikih raziskavah, izvedenimi večinoma med ženskami presejanimi za RMV v 10 zahodno evropskih državah in Poljski, so se gibale od 2,2 % (Španija) do 22,8 % (Danska) (8).

V tem članku vse ostale genotipe HPV (razen 12 vr-HPV po IARC2) imenujemo ne-visoko rizični HPV

(ne-vr-HPV), čeprav so med njimi tudi nekateri genotipi, ki bi lahko bili onkogeni. Okužba z ne-vr-HPV lahko povzroči benigne lezije kot so anogenitalne bradavice, respiratorno papilomatozo in tudi ploščatocelične intraepitelijske lezije nizke stopnje materničnega vratu (PIL-NS), zadnjika, nožnice, in ženskega zunanega spolovila. HPV6 in 11 povzročata 80–90 % genitalnih bradavic (9). Poročali so, da so ne-vr-HPV prisotni v približno 20–30 % PIL-NS (10, 11). Tako so tudi okužbe z ne-vr-HPV lahko vzrok za obolevnost in s tem povezanimi zdravstvenimi storitvami ter stroški, vključno z obravnavo klinično pomembnih lezij MV v presejalnih programih za RMV (1).

Približno 60 % žensk, ki ima dokazano HPV DNK v brisu MV, nima dokazljivih genotipsko specifičnih protiteles proti HPV (anti-HPV) (12–14). Kadar so prisotna, njihova raven ostane relativno stabilna (12, 13). Tako lahko, čeprav metoda ni optimalna, z določanjem prisotnosti genotipsko specifičnih anti-HPV (seropozitivnosti) ocenimo kumulativno tveganje za okužbo s HPV genotipi v življenju. Raziskave, ki so proučevale seropozitivnost za po-

samezne genotipe HPV med ženskami, presejanimi za RMV in v splošni populaciji, so redke. Pregled objavljenih ocen, ki so zajele raziskave v državah štirih kontinentov, je pokazal, da se ocene seropozitivnosti za HPV16 in/ali 18 med ženskami zelo razlikujejo, od manj kot 1 % do več kot 25 % (15). V Evropi so bile izvedene le štiri seroprevalenčne raziskave med ženskami v splošni populaciji, v Nemčiji za pet vr-HPV, v Angliji za dva vr-HPV in dva ne-vr-HPV (HPV6, 11, 16 in 18 – štiri cepilne HPV), na Nizozemskem za sedem vr-HPV in na Češkem za šest HPV (16–19).

Evropska agencija za zdravila je izdala dovoljenje za promet za štirivalentno cepivo (z L1 virusu podobnimi delci genotipov HPV 6, 11, 16 in 18 (Silgard/Gardasil®)) in dvovalentno cepivo (z L1 virusu podobnimi delci genotipov HPV 16 in 18 (Cervarix®)) proti okužbi s HPV (20, 21). Obe cepivi se uporabljata pri deklicah, starih devet let ali več, za preprečevanje predrakavih genitalnih lezij (na materničnem vratu, ženskem zunanjem spolovilu, nožnici) in raka materničnega vratu, ki so vzročno povezani z nekaterimi onkogenimi genotipi HPV. Štirivalentno cepivo se uporablja tudi za preprečevanje premalignih lezij v zadnjiku in raka zadnjika ter anogenitalnih bradavic, ki so vzročno povezani s specifičnimi genotipi HPV (20, 21).

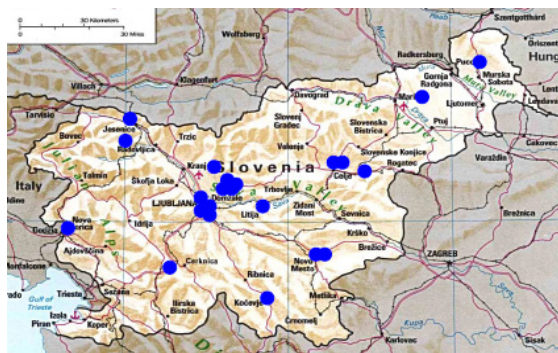
Do leta 2010, pred uvedbo cepljenja 11 do 12 let starih deklic v šolskem letu 2009/10, v Sloveniji nismo imeli podatkov o prevalenci okužb MV s posameznimi vr-HPV in ne-vr-HPV genotipi in o njihovi razporeditvi med ženskami, presejanimi za RMV in tudi ne ocen kumulativnega tveganja okužb z različnimi genotipi HPV v življenju.

V letu 2010, smo v Sloveniji izvedli prvo nacionalno presečno raziskavo o okužbah s HPV med ženskami, presejanimi za RMV. Med drugim smo želeli oceniti prevalenco okužb MV z 12 vr-HPV in 25 ne-vr-HPV (vključno s HPV16, 18, 6 in 11) in seroprevalenco za 11 vr-HPV in 4 ne-vr-HPV (vključno s HPV16, 18, 6 in 11) pred uvedbo cepljenja 11 do 12 let starih deklic. Rezultate smo že objavili v priznanih mednarodnih revijah (22–24). Namen tega prispevka je predstaviti metode raziskave in najpomembnejše rezultate.

Metode

Ženske, stare 20-64 let, ki so izpolnjevale merila za preventivni citološki pregled brisa MV v preventivnem programu za odkrivanje predrakavih in zgodnjih rakavih sprememb MV v Sloveniji (ZORA) (25) smo v obdobju od decembra 2009 do avgusta 2010 zaporedno vključevali v priložnostni vzorec v 22 ginekoloških ambulantah po vsej državi (Slika

1). Ginekologi so preiskovankam poleg brisa MV za citološko preiskavo v skladu z navodili programa ZORA (25), ki so bili pregledani kot vsi drugi v citoloških laboratorijih, odvzeli tudi bris MV za testiranje na okužbo z vr-HPV. Sodelujoče ženske so anonimno izpolnile vprašalnik o dejavnih tveganja, povezanih z okužbo s HPV in o morebitnem cepljenju proti HPV. Ginekologi so za vsako preiskovanko izpolnili zbirnik podatkov, ki je vključeval podatke o izvidu citološke preiskave. Vse v raziskavi sodelujoče ženske so tudi prosili, da oddajo vzorec krvi za testiranje na prisotnost genotipsko specifičnih protiteles proti vr-HPV in nekaterim ne-vr-HPV. Identiteto žensk, vključenih v raziskavo, so poznali le v ginekoloških ambulantah, drugje smo preiskovanke vodili pod neponovljivimi šiframi brez povezave s podatki o njihovi identiteti.



Slika 1. Geografska razporeditev 22 ginekoloških ambulant, ki so sodelovale v nacionalni presečni raziskavi o okužbah s HPV, Slovenija, 2010.

Vzorci brisov MV smo testirali s Hybrid Capture 2 HPV DNA testom (hc2) (Qiagen, Hilden, Germany) in RealTime High Risk HPV testom (RealTime) (Abbott, Wiesbaden, Germany), da bi prepoznali okužbe MV z vsaj enim od 14 HPV genotipov (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 in 68) (26). V vseh vzorcih, ki so bili reaktivni z vsaj enim od obeh testov, smo določali prisotnost DNK 37 genotipov HPV (HPV6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 34sub, 35, 39, 40, 42, 44sub, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 82sub, 83, 84 in 89) z Linear Array HPV Genotyping testom (Roche Molecular Diagnostics, Branchburg, NJ) in če je bilo potrebno še s HPV52 tipsko specifičnim PCR testom v realnem času, INNO-LiPA HPV Genotyping Extra Test (Innogenetics, Gent, Belgium) in z »in-house« GP5+/GP6+ PCR testom usmerjenim na 150-bp fragment v HPV L1 genu z dodatnimi primerji, specifičnimi za HPV68. Poleg tega smo v naključno izbranem podvzorcu 1000 brisov MV za določitev 12 vr-HPV in 25 ne-vr-HPV po enaki metodologiji dodatno genotipizirali tudi vse vzorce, ki niso bili reaktivni s hc2 testom in/ali RealTime testom. Vzorce krvnih serumov 3321 preiskovank smo testirali z metodo visoko pretočne multiple-

ksne HPV serologije (PsV-Luminex) za določitev genotipsko specifičnih protiteles (seropozitivnosti oziroma seroprevalence) proti 11 vr-HPV (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59) in štirim ne-vr-HPV (HPV6, 11, 68, 73) (27).

Za opisne analize smo uporabili statistični program STATA (Stata Statistical Software: release 10.0 ali 11.0 College Station, TX: Stata Corporation). Razporeditvi starosti in izvidov citoloških preiskav v vzorcih preiskovank za tri vrste analiz (prevalenca okužb MV z 12 vr-HPV na vzorcu 4431 žensk; prevalenca okužb MV s 37 genotipi HPV (12 vr-HPV in 25 ne-vr-HPV) na podvzorcju 1000 žensk in seroprevalenca za 11 vr-HPV in 4 ne-vr-HPV na podvzorcju 3259 žensk) smo primerjali z razporeditvama starosti in izvidov citoloških preiskav v populaciji žensk, vključenih v program ZORA v letu 2010. Razporeditev starosti preiskovank v treh vzorcih smo primerjali tudi z razporeditvijo starosti v populaciji Slovenk, starih 20-64 let, zabeleženi v Centralnem registru prebivalcev v letu 2010. Uporabili smo Pearsonov hi-kvadrat test. Stopnjo statistične značilnosti smo določili pri $p < 0,05$. Ocenili smo prevalenco okužb MV z izbranimi genotipi HPV in seropozitivnost za izbrane genotipe HPV s 95 % intervali zaupanja

(IZ). Z direktno metodo standardizacije smo ocenili standardizirano prevalenco okužb MV z vr-HPV glede na starost in glede na citološki izvid brisa MV z uporabo standardne populacije žensk, vključenih v program ZORA v letu 2010.

Raziskavo smo izvedli v skladu s kodeksom etike Svetovnega zdravniškega združenja (Helsinška deklaracija). Pridobili smo soglasje Komisije za medicinsko etiko Republike Slovenije (številka: 83/11/09).

Rezultati

Od 4.602 povabljenih je v raziskavi sodelovalo 4538 (98,6 %) žensk; od teh smo 4.514 (99,5 %) ženskam odvzeli bris MV in 3.321 (73,2 %) vzorec krvi. Iz različnih analiz smo izključili ženske, ker niso bile ustrezne starosti (20–24 let) ali so že bile cepljene proti okužbi s HPV, ker so se izgubili brisi MV pri transportu, ker so bili rezultati HPV-testiranja neveljavni pri notranji kontroli, ker so bili rezultati genotipizacije nezanesljivi ob pozitivnem rezultatu testov hc2 in/ali RealTime ali ker so manjkali izvidi citoloških preiskav brisov MV. V raziskavo smo vključili približno 5 % več mladih žensk (<30 let) v

Tabela 1. Celokupna prevalenca okužb materničnega vratu z 12 visoko rizičnimi genotipi HPV in prevalenca po starostnih skupinah, ženske presejane za preprečevanje raka materničnega vratu, Slovenija 2010.

Genotipi HPV	Vseženske			Prevalenca (%) postarostnihskupinah			
	N	(N=4431) Prevalenca (%)	95 % IZ	20-29 (N=1293)	30-39 (N=1538)	40-49 (N=980)	50-64 (N=620)
vsaj 1 vr-HPV ^a	540	12,2	11,2–13,1	21,7	10,9	6,8	4,0
večvr-HPV	134	3,0	2,5–3,5	6,6	2,4	0,9	0,5
HPV16 in/ali 18	195	4,4	3,8–5,0	9,0	3,3	2,2	0,8
HPV16	155	3,5	2,9–4,0	7,5	2,5	1,7	0,5
HPV18	46	1,0	0,7–1,3	1,9	0,9	0,5	0,3
HPV31	114	2,6	2,1–3,0	4,2	2,6	1,4	1,0
HPV33	32	0,7	0,5–1,0	1,1	0,8	0,2	0,5
HPV35	9	0,2	0,1–0,3	0,2	0,3	0,1	0,0
HPV39	50	1,1	0,8–1,4	1,9	0,9	0,9	0,3
HPV45	42	0,9	0,7–1,2	1,8	1,0	0,2	0,3
HPV51	81	1,8	1,4–2,2	3,4	1,4	1,0	0,8
HPV52	78	1,8	1,4–2,2	3,3	1,6	0,9	0,2
HPV56	31	0,7	0,4–0,9	1,6	0,4	0,2	0,3
HPV58	29	0,6	0,4–0,9	1,2	0,5	0,5	0,2
HPV59	48	1,1	0,8–1,4	2,5	0,8	0,2	0,3

Ženske s sočasnimi okužbami z vsaj enim genotipom HPV so upoštevane kot pozitivne pri izračunu prevalenca za posamezen genotip HPV.

N: število žensk; IZ: interval zaupanja.

a vr-HPV genotipi (visoko rizični genotipi HPV): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 (Skupina 1 po Mednarodni agenciji za raziskovanje raka).

primerjavi z ženskami, vključenimi v program ZORA ($p < 0,001$), ki je v letu 2010 vključil približno 4 % več mladih žensk (<30 let) v primerjavi z ustreznim deležem mlajših prebivalk Slovenije, zabeleženim v letu 2010 v Centralnem registru prebivalstva.

Med 4.431 ženskami, starimi 20 do 64 let, ki še niso bile cepljene proti HPV, za katere smo imeli rezultat hc2 testa in/ali RealTime testa in za pozitivne z vsaj enim od obeh testov tudi rezultat glede prisotnosti DNK za 37 genotipov ter izvid citološke preiskave brisa MV, je bila prevalenca okužb MV z vsaj enim izmed 12 vr-HPV 12,2 % (IZ:11,2–13,1). Prevalenca okužb MV z vsaj enim izmed 12 vr-HPV, kot tudi prevalenca okužb s HPV16 in HPV18, je bila največja med ženskami starimi 20–24 let (25,0 % (IZ:21,5–28,5); 9,3 % (IZ:6,9–11,7); 1,9 % (IZ:0,8–3,0)) in se je manjšala s starostjo (vsi $p < 0,001$). Tabela 1 prikazuje celokupno prevalenco okužb MV z vsaj

enim vr-HPV in s posameznimi vr-HPV in prevalenco v štirih starostnih skupinah. Najpogostejša je bila okužba MV s HPV16 (3,5 %), ki ji je sledila okužba s HPV31 (2,6 %), medtem ko je bila okužba s HPV18 na sedmem mestu (1,0 %). Prevalenca okužb MV z vsaj enim vr-HPV, standardizirana po starosti, je bila 11,0 %. Tabela 2 prikazuje celokupno prevalenco okužb MV z vsaj enim in s posameznimi genotipi vr-HPV in prevalenco glede na citološki izvid brisa MV. Prevalenca okužb z vr-HPV je bila najmanjša med preiskovankami z negativnim brisom (10,0 %, IZ:9,1–10,9) in se je večala s stopnjo cervikalne patologije tako, da je bila največja med preiskovankami s ploščatocelično intraepilelijsko lezijo visoke stopnje (PIL-VS) (83,7 %, IZ:72,2–95,2) ($p < 0,001$). Prevalenca okužb MV z vsaj enim vr-HPV, standardizirana glede na citološki izvid brisa MV, je bila 12,0 %.

Tabela 2. Celokupna prevalenca okužb materničnega vratu z 12 visoko rizičnimi genotipi HPV in prevalenca glede na citološki izvid brisa materničnega vratu, ženske presejane za preprečevanje raka materničnega vratu, Slovenija, 2010.

Genotipi HPV	Citološkiizvid						
	N	Vseženske (N=4431)		Negativen (N=4199)	Atipičnecelice ^a (N=120)	PIL-NS (N=69)	PIL-VS (N=43)
		Prevalenca (%)	95 % IZ	Prevalenca (%)	Prevalenca (%)	Prevalenca (%)	Prevalenca (%)
vsaj 1 vr-HPV ^b	540	12,2	11,2–13,1	10,0	29,2	68,1	83,7
večvr-HPV	134	3,0	2,5–3,5	2,3	12,5	24,6	13,9
HPV16 in/ali 18	195	4,4	3,8–5,0	3,3	12,5	31,9	48,8
HPV16	155	3,5	2,9–4,0	2,5	11,7	26,1	41,9
HPV18	46	1,0	0,7–1,3	0,9	0,8	7,2	7,0
HPV31	114	2,6	2,1–3,0	2,2	9,0	7,2	13,9
HPV33	32	0,7	0,5–1,0	0,6	0,8	2,9	11,6
HPV35	9	0,2	0,1–0,3	0,2	0	0	2,3
HPV39	50	1,1	0,8–1,4	1,1	1,7	2,9	0,0
HPV45	42	0,9	0,7–1,2	0,7	3,3	10,1	7,0
HPV51	81	1,8	1,4–2,2	1,6	4,2	8,7	4,6
HPV52	78	1,8	1,4–2,2	1,4	5,0	11,6	7,0
HPV56	31	0,7	0,4–0,9	0,4	5,0	10,1	4,6
HPV58	29	0,6	0,4–0,9	0,5	1,7	4,3	2,3
HPV59	48	1,1	0,8–1,4	0,8	4,2	13,0	0,0

Ženske s sočasnimi okužbami z vsaj enim genotipom HPV so upošteevane kot pozitivne pri izračunu prevalenca za posamezen genotip HPV.

N: število žensk; IZ: interval zaupanja; PIL-NS: ploščatocelična intraepilelijska lezija nizke stopnje; PIL-VS: ploščatocelična intraepilelijska lezija visoke stopnje.

^aatipične celice: atipične ploščate celice neopredeljene (APC-N) (109 žensk), atipične ploščate celice, ni mogoče izključiti ploščatocelične ali intraepilelijske lezije visoke stopnje (APC-VS) (8 žensk) in atipične žlezne celice (3 ženske).

^bvr-HPV (visoko rizični genotipi HPV): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 (Skupina 1 po Mednarodni agenciji za raziskovanje raka).

Tabela 3. Celokupna prevalenca okužb materničnega vrta s 25 ne-visoko rizičnimi genotipi HPV in prevalenca po starostnih skupinah, ženske presejane za preprečevanje raka materničnega vratu, Slovenija, 2010.

Genotipi HPV	Vseženske (N=1000)			Prevalenca (%) postarostnihskupinah		
	N	Prevalenca (%)	95% IZ	20-34 let (N=489)	35-49 let (N=370)	50-64 let (N=141)
vsaj 1 ne-vr-HPV ^a	100	10,0	8,1–11,9	15,5	5,4	2,8
ne-vr-HPV ^a + vr-HPV ^b	55	5,5	4,1–6,9	8,8	2,2	2,8
samo ne-vr-HPV ^a	45	4,5	3,2–5,8	6,7	3,2	-
samo 1 ne-vr-HPV ^a	35	3,5	2,3–4,6	5,1	2,7	-
več ne-vr-HPV ^a	10	1,0	0,4–1,6	1,6	0,5	-
HPV6	5	0,5	0,1–0,9	0,8	-	0,7
(brezvr-HPV ^b)	2	0,2	0,0–0,5	0,4	-	-
HPV11	0	-	-	-	-	-
HPV26	0	-	-	-	-	-
HPV34sub	0	-	-	-	-	-
HPV40	2	0,2	0,0–0,5	0,4	-	-
(brezvr-HPV ^b)	0	-	-	-	-	-
HPV42	16	1,6	0,8–2,4	2,7	0,5	0,7
(brezvr-HPV ^b)	4	0,4	0,0–0,8	0,6	0,3	-
HPV44sub	8	0,8	0,2–1,3	1,2	0,3	0,7
(brezvr-HPV ^b)	3	0,3	0,0–0,6	0,4	0,3	-
HPV53	20	2,0	1,1–2,9	3,3	0,8	0,7
(brezvr-HPV ^b)	8	0,8	0,2–1,3	1,2	0,5	-
HPV54	17	1,7	0,9–2,5	3,3	-	0,7
(brezvr-HPV ^b)	5	0,5	0,1–0,9	1,0	-	-
HPV61	12	1,2	0,5–1,9	1,8	0,5	0,7
(brezvr-HPV ^b)	3	0,3	0,0–0,6	0,4	0,3	-
HPV62	13	1,3	0,6–2,0	1,6	1,1	0,7
(brezvr-HPV ^b)	6	0,6	0,1–1,1	0,6	0,8	-
HPV66	6	0,6	0,1–1,1	1,2	-	-
(brezvr-HPV ^b)	3	0,3	0,0–0,6	0,6	-	-
HPV67	7	0,7	0,2–1,2	1,4	-	-
(brezvr-HPV ^b)	5	0,5	0,1–0,9	1,0	-	-
HPV68	4	0,4	0,0–0,8	0,6	0,3	-
(brezvr-HPV ^b)	2	0,2	0,0–0,5	0,4	-	-
HPV69	1	0,1	0,0–0,3	0,2	-	-
(brezvr-HPV ^b)	1	0,1	0,0–0,3	0,2	-	-
HPV70	8	0,8	0,2–1,3	1,0	0,8	-
(brezvr-HPV ^b)	4	0,4	0,0–0,8	0,4	0,5	-
HPV71	1	0,1	0,0–0,3	0,2	-	-
(brezvr-HPV ^b)	1	0,1	0,0–0,3	0,2	-	-
HPV72	0	-	-	-	-	-
HPV73	5	0,5	0,1–0,9	0,8	0,3	-
(brezvr-HPV ^b)	1	0,1	0,0–0,3	-	0,3	-
HPV81	1	0,1	0,0–0,3	-	0,3	-
(brezvr-HPV ^b)	0	-	-	-	-	-
HPV82	3	0,3	0,0–0,6	0,6	-	-
(brezvr-HPV ^b)	1	0,1	0,0–0,3	0,2	-	-
HPV82sub	0	-	-	-	-	-
HPV83	4	0,4	0,0–0,8	0,4	0,5	-
(brezvr-HPV ^b)	1	0,1	0,0–0,3	0,2	-	-
HPV84	6	0,6	0,1–1,1	1,0	0,3	-
(brezvr-HPV ^b)	3	0,3	0,0–0,6	0,4	0,3	-
HPV89	16	1,6	0,8–2,4	2,7	0,8	-
(brezvr-HPV ^b)	5	0,5	0,1–0,9	0,6	0,5	-

Ženske s sočasnimi okužbami z vsaj enim genotipom HPV so upoštevane kot pozitivne pri izračunu prevalenca za posamezen genotip HPV.

N: število žensk; IZ: interval zaupanja; ne-vr-HPV: ne-visoko rizični genotipi HPV; vr-HPV: visoko rizični genotipi HPV;

^ane-vr-HPV genotipi: 6, 11, 26, 34sub, 40, 42, 44sub, 53, 54, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 82sub, 83, 84, 89.

^bvr-HPV genotipi: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 (Skupina 1 po Mednarodni agenciji za raziskovanje raka).

Tabela 4. Celokupna prevalenca okužb materničnega vratu s 25 ne-visoko rizičnimi genotipi HPV in prevalenca glede na citološki izvid, ženske presejane za preprečevanje raka materničnega vratu, Slovenija, 2010.

Genotipi HPV	Vseženske (N=997)			Prevalenca (%) glede na citološki izvid			
	N	P(%)	95% IZ	Negativen (N=944)	APC-N (N=23)	PIL-NS (N=15)	PIL-VS (N=13)
vsaj 1 ne-vr-HPV ^a	100	10,0	8,2-11,9	8,8	30,4	60,0	7,7
ne-vr-HPV ^a + vr-HPV ^b	55	5,5	4,1-6,9	4,8	4,3	53,3	7,7
samo ne-vr-HPV ^a	45	4,5	3,2-5,8	4,0	26,1	6,7	0
samo 1 ne-vr-HPV ^a	35	3,5	2,3-4,6	3,0	26,1	6,7	0
več ne-vr-HPV ^a	10	1,0	0,4-1,6	1,1	0	0	0
HPV6	5	0,5	0,1-0,9	0,5	0	0	0
(brezvr-HPV ^b)	2	0,2	0,0-0,5	0,2	0	0	0
HPV11	0	0	-	0	0	0	0
HPV26	0	0	-	0	0	0	0
HPV34sub	0	0	-	0	0	0	0
HPV40	2	0,2	0,0-0,5	0,2	0	0	0
(brezvr-HPV ^b)	0	-	-	-	0	0	0
HPV42	16	1,6	0,8-2,4	1,1	4,3	26,7	7,7
(brezvr-HPV ^b)	4	0,4	0,0-0,8	0,3	0	6,7	0
HPV44sub	8	0,8	0,2-1,3	0,6	4,3	6,7	0
(brezvr-HPV ^b)	3	0,3	0,0-0,6	0,3	0	0	0
HPV53	20	2,0	1,1-2,9	1,7	8,7	13,3	0
(brezvr-HPV ^b)	8	0,8	0,2-1,3	0,6	0	0	0
HPV54	17	1,7	0,9-2,5	1,6	0	13,3	0
(brezvr-HPV ^b)	5	0,5	0,1-0,9	0,5	0	0	0
HPV61	12	1,2	0,5-1,9	1,2	4,3	0	0
(brezvr-HPV ^b)	3	0,3	0,0-0,6	0,3	0	0	0
HPV62	13	1,3	0,6-2,0	1,1	4,3	13,3	0
(brezvr-HPV ^b)	6	0,6	0,1-1,1	0,6	0	0	0
HPV66	6	0,6	0,1-1,1	0,3	4,3	13,3	0
(brezvr-HPV ^b)	3	0,3	0,0-0,6	0,2	4,3	0	0
HPV67	7	0,7	0,2-1,2	0,6	0	6,7	0
(brezvr-HPV ^b)	5	0,5	0,1-0,9	0,5	0	0	0
HPV68	4	0,4	0,0-0,8	0,4	0	0	0
(brezvr-HPV ^b)	2	0,2	0,0-0,5	0,2	0	0	0
HPV69	1	0,1	0,0-0,3	0,1	0	0	0
(brezvr-HPV ^b)	1	0,1	0,0-0,3	0,1	0	0	0
HPV70	8	0,8	0,2-1,3	0,7	0	6,7	0
(brezvr-HPV ^b)	4	0,4	0,0-0,8	0,4	0	0	0
HPV71	1	0,1	0,0-0,3	0,1	0	0	0
(brezvr-HPV ^b)	1	0,1	0,0-0,3	0,1	0	0	0
HPV72	0	0	-	0	0	0	0
HPV73	5	0,5	0,1-0,9	0,2	4,3	13,3	0
(brezvr-HPV ^b)	1	0,1	0,0-0,3	0	4,3	0	0
HPV81	1	0,1	0,0-0,3	0,1	0	0	0
(brezvr-HPV ^b)	0	0	-	0	0	0	0
HPV82	3	0,3	0,0-0,6	0,3	0	0	0
(brezvr-HPV ^b)	1	0,1	0,0-0,3	0,1	0	0	0
HPV82sub	0	0	-	0	0	0	0
HPV83	4	0,4	0,0-0,8	0,3	4,3	0	0
(brezvr-HPV ^b)	1	0,1	0,0-0,3	0,1	0	0	0
HPV84	6	0,6	0,1-1,1	0,4	4,3	6,7	0
(brezvr-HPV ^b)	3	0,3	0,0-0,6	0,2	4,3	0	0
HPV89	16	1,6	0,8-2,4	1,5	4,3	6,7	0
(brezvr-HPV ^b)	5	0,5	0,1-0,9	0,4	4,3	0	0

Ženske s sočasnimi okužbami z vsaj enim genotipom HPV so upoštevane kot pozitivne pri izračunu prevalenca za posamezen genotip HPV. Nobena od 2 žensk z atipičnimi ploščatimi celicami ni mogoče izključiti ploščatocelične ali intraepitelijske lezije visoke stopnje (APC-VS) ni bila okužena z ne-vr HPV genotipi.

N: število žensk; P: prevalenca; IZ: interval zaupanja; APC-N: atipične ploščate cepice neopredeljene; PIL-NS: ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje; PIL-VS: ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje.

^ane-vr-HPV (ne-visoko rizični genotipi HPV): 6, 11, 26, 34sub, 40, 42, 44sub, 53, 54, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 82sub, 83, 84, 89. ^bvr-HPV (visoko rizični genotipi HPV): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 (Skupina 1 po Mednarodni agenciji za raziskovanje raka).

Tabela 5. Okužbe materničnega vratu z različnimi visoko in ne-visoko rizičnimi genotipi HPV med 32 okuženimi ženskami od 53 žensk s citološkim izvidom APC-N ali APC-VS ali huje v podvzorcju 997 žensk, ženske presejane za preprečevanje raka materničnega vratu, Slovenija, 2010.

	Citološkiizvid						
	APC-N ali APC-VS N=23 in N=2		PIL-NS N=15		PIL-VS N=13		
	vr-HPV ^a	ne-vr-HPV ^b	vr-HPV	ne-vr-HPV	vr-HPV	ne-vr-HPV	
1*	16, 52		11	16, 51, 59	42, 53, 84, 89	21	16
2*	31, 39, 56		12	16	53, 44sub	22	16
3*	56, 59	42, 44sub, 61, 62, 83	13	18, 31, 39, 59	66, 73	23	16, 42
4*		53	14	31, 52	54	24	16, 45, 51
5*		53	15	33, 45, 58	54, 67, 70, 73	25	18
6*		66	16	39, 51	42, 62	26	31
7*		73	17		42	27	33
8*		84	18	51	42, 62	28	33
9*		89	19	45		29	33
10**	33		20	45, 59	66	30	45
						31	56
						32	58

APC-N: atipične ploščate celice neopredeljene; APC-VS: atipične ploščate celice, ni mogoče izključiti ploščatocelične ali intraepitelijske lezije visoke stopnje; PIL-NS: ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje; PIL-VS: ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje; N: število žensk.

^avr-HPV (visoko rizični genotipi HPV): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 (Skupina 1 po Mednarodni agenciji za raziskovanje raka).

^bne-vr-HPV (ne-visoko rizični genotipi HPV): 6, 11, 26, 34sub, 40, 42, 44sub, 53, 54, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 82sub, 83, 84, 89.

*Primer z APC-N.

**Primer z APC-VS.

Tabela 3 prikazuje celokupno prevalenco okužb MV z vsaj enim od 25 ne-vr-HPV in s posameznimi ne-vr-HPV in prevalenco v treh starostnih skupinah v naključno izbranem podvzorcju 1.000 žensk, starih 20–64 let, ki še niso bile cepljene proti HPV in pri katerih smo preverjali prisotnosti DNK za 37 genotipov. Prevalenca okužb MV z vsaj enim izmed 25 ne-vr-HPV je bila 10,0 % (IZ:8,1–11,9) in z vsaj enim izmed 25 ne-vr-HPV brez sočasne okužbe z vsaj enim izmed 12 vr-HPV 4,5 % (IZ:3,2–5,8). Med okužbami MV z ne-vr-HPV je bila najpogostejša okužba s HPV53 (2,0 %; IZ:1,1–2,9). Prevalenca okužbe s HPV6 je bila 0,5 % (IZ:0,1–0,9), medtem ko okužbe s HPV11 nismo prepoznali. Prevalenca okužb MV z ne-vr-HPV je bila največja med mladimi ženskami, starih 20–34 let in se je zmanjševala s starostjo ($p < 0,001$). Tabela 4 prikazuje celokupno prevalenco okužb MV z vsaj enim izmed 25 ne-vr-HPV in s posameznimi ne-vr-HPV v vzorcju 997 žensk, za katere smo imeli tudi izvid citološke preiska-

ve brisa MV in prevalenco glede na izvid citološke preiskave brisa MV. Okužbo samo z ne-vr-HPV, brez sočasne okužbe z vr-HPV, je imelo 4,0 % žensk z negativnim brisom, 26,1 % tistih z atipičnimi ploščatimi celicami, neopredeljenimi (APC-N), 6,7 % s PIL-NS in nobena s PIL-VS. Tabela 5 prikazuje sočasne okužbe MV in okužbe MV s posameznimi genotipi HPV (vr-HPV in ne-vr-HPV) pri 32 okuženih ženskah med 53 pregledanimi s citološkim izvidom APC-N ali APC-VS ali več med 997 ženskmi, za katere smo imeli izvid citološke preiskave brisa MV.

Med 3.259 ženskami, starih 20–64 let, ki še niso bile cepljene proti HPV in ki so prispevale vzorec krvi, je bila celokupna seropozitivnost za vsaj enega izmed 15 genotipov HPV 65,7 % (IZ:64,0–67,3), za vsaj enega izmed 11 vr-HPV 59,2 % (IZ:57,5–60,9) in za vsaj enega izmed 4 ne-vr-HPV 33,1 % (IZ:31,5–34,7). Protitelesa proti HPV16 je imelo 25,2 % (IZ:23,7–26,6) žensk in proti HPV18 9,4 %

Tabela 6. Celokupna seroprevalenca za 15 genotipov HPV in seroprevalenca po starostnih skupinah, ženske presejane za preprečevanje raka materničnega vratu, Slovenija, 2010.

Genotipi HPV	Vse ženske (N=3259)			Serorevalenca (%) postarostnihskupinah			
	N	S (%)	95 % IZ	20-29 (N=945)	30-39 (N=1171)	40-49 (N=707)	50-64 (N=436)
vsaj 1 HPV	2141	65,7	64,0–67,3	62,6	69,8	65,3	61,7
samo 1 HPV	664	20,4	19,0–21,7	19,0	21,9	19,7	20,4
več HPV	1477	45,3	43,6–47,0	43,6	48,0	45,7	41,3
vsaj 1 vr-HPV^a	1930	59,2	57,5–60,9	56,6	64,0	57,6	54,6
samo 1 vr-HPV	497	15,2	14,0–16,4	14,2	17,4	13,5	14,4
večvr-HPV	1433	44,0	42,3–45,7	42,4	46,6	44,0	40,1
samovr-HPV	1062	32,6	31,0–34,2	30,8	34,6	33,2	30,0
HPV16 ali 18	976	29,9	28,3–31,5	27,3	35,2	28,3	24,3
HPV16 in 18	151	4,6	3,9–5,3	4,9	5,5	3,0	4,6
HPV16	820	25,2	23,7–26,6	23,0	29,6	23,0	21,1
HPV18	307	9,4	8,4–10,4	9,2	11,0	8,1	7,8
HPV31	564	17,3	16,0–18,6	16,2	18,3	17,7	16,5
HPV33	365	11,2	10,1–12,3	12,0	11,4	9,9	11,0
HPV35	406	12,5	11,3–13,6	13,4	13,1	12,2	8,9
HPV39	570	17,5	16,2–18,8	17,1	18,1	17,4	16,7
HPV45	185	5,7	4,9–6,5	4,1	6,4	7,1	4,8
HPV52	303	9,3	8,3–10,3	9,7	10,5	8,6	6,2
HPV56	340	10,4	9,4–11,5	10,2	11,1	10,2	9,6
HPV58	640	19,6	18,3–21,0	18,7	21,7	18,0	18,8
HPV59	409	12,5	11,4–13,7	13,4	13,1	11,0	11,7
vsaj 1 ne-vr-HPV^b	1079	33,1	31,5–34,7	31,8	35,3	32,1	31,6
samo 1 ne-vr-HPV	167	5,1	4,4–5,9	4,9	4,4	6,1	6,0
več ne-vr-HPV	912	28,0	26,4–29,5	27,0	30,8	26,0	25,7
samo ne-vr-HPV	211	6,5	5,6–7,3	6,0	5,8	7,8	7,1
HPV6 ali 11	681	20,9	19,5–22,3	20,5	21,2	21,9	19,3
HPV6 in 11	130	4,0	3,3–4,7	3,4	3,5	4,9	5,0
HPV6	622	19,1	17,7–20,4	19,4	19,6	19,7	16,1
HPV11	189	5,8	5,0–6,6	4,5	5,0	7,2	8,3
HPV68	397	12,2	11,1–13,3	11,4	13,1	11,0	13,3
HPV73	404	12,4	11,3–13,5	11,4	14,9	11,0	10,1
HPV 6 ali 11 ali 16 ali 18	1331	40,8	39,1–42,5	38,7	45,3	39,9	34,9
HPV 6 in 11 in 16 in 18	30	0,9	0,6–1,2	1,2	0,8	0,8	0,9

Ženske s sočasno prisotjo protiteles proti večim genotipom HPV so upoštevane kot pozitivne pri izračunu seroprevalence za posamezen genotip HPV.

N: število žensk; S: seroprevalenca; IZ: interval zaupanja.

^avr-HPV (visoko rizični genotipi HPV): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59 (Skupina 1 po Mednarodni agenciji za raziskovanje raka razen HPV 51);

^bne-vr-HPV (ne-visoko rizični genotipi HPV): 6, 11, 68, 73.

(IZ:8,4–10,5). Protitelesa proti vsaj enemu izmed štirih cepilnih genotipov HPV je imelo kar 40,8 % preiskovank (IZ:39,1–42,5). Tabela 6 prikazuje celokupno seroprevalenco za vsaj enega od 15 genotipov HPV in za posamezne genotipe 15 HPV in seroprevalenco v štirih starostnih skupinah. Za HPV16 se je starostno specifična seroprevalenca večala od 17,8 % med ženskami starimi 20–24 let do 32,4 % med ženskami starimi 30–34 let ($p < 0,001$), nato pa manjšala s starostjo na 14,0 % med ženskami starimi 60–64 let ($p = 0,014$). Seroprevalenca za vsaj enega izmed 11 vr-HPV je bila manjša med ženskami z negativnim brisom (58,3 %; IZ:56,6–60,1) kot med ženskami s patološkim izvidom brisa MV (PIL-NS ali PIL-VS) (76,8 %; IZ:70,0–83,6; $p < 0,001$).

Za podvzorec 740 žensk, starih 20–64 let, ki še niso bile cepljene proti HPV smo imeli rezultat o prisotnosti DNK za 37 genotipov, prispevale so tudi vzorec krvi. Skupna prevalenca okužb z vsaj enim izmed 4 cepilnih genotipov HPV (HPV6, 11, 16, 18) je bila 44,7 % (IZ: 41,1–48,3) (prisotnost DNK in/ali prisotna genotipsko specifična protitelesa), z dvema vr-HPV genotipoma (HPV16, 18) pa 33,4 % (IZ: 30,0–36,8).

Zaključki

Z raziskavo smo pridobili prve zanesljive ocene o prevalenci okužb MV in tudi kumulativnem tveganju okužb v življenju z vr-HPV in številnimi ne-vr-HPV med slovenskimi ženskami, ki so bile presejane za RMV še pred uvedbo cepljenja 11 do 12 let starih deklic proti okužbam s HPV.

Okužbe s HPV so zelo pogoste med ženskami, presejanimi za RMV in tako lahko sklepamo, da so zelo pogoste tudi med Slovenkami, starimi 20–64 let. Zato bo imelo cepljenje žensk proti HPV pred spolnimi odnosi velik učinek na omejevanje posledic okužb s HPV, tudi RMV.

Naši rezultati bodo v pomoč pri oblikovanju strategije cepljenja proti HPV, ocenjevanju vpliva cepljenja proti HPV in načrtovanju morebitnih sprememb v strategiji presejanja za RMV v Sloveniji, predvsem med kohortami cepljenih žensk.

Zahvala

Zahvala vsem ženskam, ki so sodelovale v raziskavi, ginekologom: Petri Bavčar, Ireni Begič, Lari Beseničar Pregelj, Martini Bučar, Simoni Čopi, Petri Eržen Vrlič, Andreji Gornjec, Mojci Grebenc, Nini Jančar, Mojci Jemec, Jožefi Kežar, Tatjani Kodrič, Zdravki Koman, Jasni Kostanjšek, Jasni Kuhelj Recer, Zlatku Laziću, Sonji Lepoša, Mili Lomšek, Sladjani Malič, Petri Meglič, Maji Merkun, Aleksandru Merlu, Ana-

mariji Petek, Suzani Peternelj Marinšek, Igorju Pircu, Uršuli Reš Muravec, Filipu Simonitiju, Luciji Sorč, Tini Steinbacher Kokalj, Mateji Dariji Strah, Vesni Šalamun, Kseniji Šelih Martinec, Edi Vrtačnik Bokal, Andreju Zoretu za klinično obravnavo preiskovank, zbiranje vzorcev in podatkov; Petri Čuk za administrativno upravljanje raziskave v laboratoriju; Boštjanu J. Kocjanu, Robertu Krošlju, Marji Lenart, Boštjanu Luzarju, Petri Markočič, Jasni Šinkovec in Katji Seme za podporo v laboratoriju in Mihi Pircu za transport vzorcev. Posebna zahvala tudi Joakimu Dillnerju, ki je omogočil izvedbo testiranja za genotipsko specifično seropozitivnost in Heleni Faust, ki je sodelovala pri izvedbi testiranja.

Raziskava je bila izvedena s sredstvi Nacionalnega inštituta za javno zdravje in Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. Za sofinanciranje se najlepša zahvaljujemo Abbott Molecular, Swedish Cancer Society in Swedish Research Council. Abbott Molecular ni sodeloval pri načrtovanju in izvedbi raziskave niti pri analizah in interpretaciji rezultatov ter pripravi člankov.

Literatura

1. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 2006 ; 24 (Suppl 1): S1-15.
2. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. 2009. A review of human carcinogens – Part B: Biological agents. *Lancet Oncol* 10 :321–2.
3. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244–65.
4. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3): S1–10.
5. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al; Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1048–56.
6. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNK in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 453–9.
7. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al; IARC HPV Prevalence Surveys Study Group. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005; 366: 991–8.
8. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2632–9.

9. Greer CE, Wheeler CM, Lander MB, Beutner K, Coyne MY, Liang H et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2058–63.
10. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S3/26–34.
11. Prétet JL, Jacquard AC, Saunier M, Clavel C, Dachez R, Gondry J, et al. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade squamous intraepithelial lesions in France and comparison with CIN2/3 and invasive cervical cancer: the EDiTH III study. *Gynecol Oncol* 2008; 110:179–84.
12. Dillner J. The serological response to papillomaviruses. *Semin Cancer Biol* 1999; 9 423–30.
13. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis* 2000; 181 1911–9.
14. Ho GY, Studentsov YY, Bierman R, Burk RD. Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13:110–6.
15. Vaccarella S, Franceschi S, Clifford GM, Touze A, Hsu CC, de Sanjose S, et al. Seroprevalence of antibodies against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18 in four continents: the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2379–88.
16. Michael KM, Waterboer T, Sehr P, Rother A, Reidel U, Boeing H, et al. Seroprevalence of 34 human papillomavirus types in the German general population. *Plos Pathog* 2008; 4.
17. Desai S, Chapman R, Jit M, Nichols T, Borrow R, Wilding M, et al. Prevalence of human papillomavirus antibodies in males and females in England. *Sex Transm Dis* 2011; 38: 622–9.
18. Scherpenisse M, Mollers M, Schepp RM, Boot HJ, de Melker HE, Meijer CJ, et al. Seroprevalence of seven high-risk HPV types in The Netherlands. *Vaccine* 2012;30:6686–93.
19. Hamsikova E, Ludvikova V, Stasikova J, Tachezy R. Cross-sectional study on the prevalence of HPV antibodies in the general population of the Czech Republic. *Sex Transm Infect* 2013; 89: 133–7.
20. European Medicines Agency. European Public Assessment Report for authorised medicinal products for human use. Silgard – Summary product characteristics. Pridobljeno 28.8.2014 s spletne strani: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000732/WC500051549.pdf
21. European Medicines Agency. European Public Assessment Report for authorised medicinal products for human use. Cervarix – Summary product characteristics. Pridobljeno 28.8.2014 s spletne strani: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf
22. Učakar V, Poljak M, Klavs I. Pre-vaccination prevalence and distribution of high-risk human papillomavirus (HPV) types in Slovenian women: a cervical cancer screening based study. *Vaccine* 2012; 30: 116–20.
23. Učakar V, Poljak M, Oštrbenk A, Klavs I. Pre-Vaccination prevalence of infections with 25 non-high-risk human papillomavirus types among 1000 Slovenian women in cervical cancer screening. *J. Med. Virol.* 2014. DOI 10.1002/jmv.23997.
24. Učakar V, Jelen MM, Faust H, Poljak M, Dillner J, Klavs I. Pre-vaccination seroprevalence of 15 human papillomavirus (HPV) types among women in the population-based Slovenian cervical screening program. *Vaccine* 2013; 31: 4935–9.
25. Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo. Smernice DP ZORA, Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo, 2006.
26. Poljak M, Oštrbenk A, Seme K, Učakar V, Hillemanns P, Vrtačnik Bokal E, et al. Comparison of clinical and analytical performance of the Abbott RealTime High Risk HPV Test to the performance of Hybrid Capture 2 in population-based cervical cancer screening. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 1721–9.
27. Faust H, Jelen M M, Poljak M, Klavs I, Učakar V, Dillner J. Serum antibodies to human papillomavirus (HPV) pseudovirions correlate with natural infection for 13 genital HPV types. *J Clin Virol*, 2013; 56: 336–41.

Cepljenje proti HPV

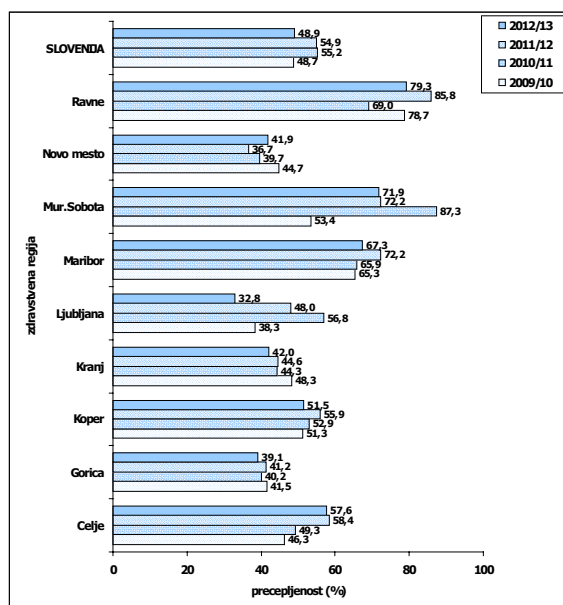
Povzeto po spletnih straneh Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ):
http://www.ivz.si/cepljenje/strokovna_javnost/cepljenje_proti_hpv

Cepljenje proti HPV v Sloveniji

Cepljenje proti okužbi s humanimi papilomskimi virusi (HPV) je v Sloveniji na voljo od leta 2007. Prostovoljno in brezplačno cepljenje deklic proti HPV je v Sloveniji vključeno v rutinski program cepljenja in zaščite z zdravili od jeseni leta 2009. Cepljenje poteka v šestem razredu osnovne šole, 12-letne deklice prvi odmerek cepiva prejmejo pri rednem-sistematskem pregledu. Zamudnice se lahko prostovoljno in brezplačno cepijo v 8. razredu.

Delež cepljenih (z vsemi tremi odmerki štirivalentnega cepiva) slovenskih deklic (precepljenost) je znašal 48,7 % v šolskem letu 2009/10, 55,2% v šolskem letu 2010/11, 54,9% v šolskem letu 2011/12 in 48,9 v šolskem letu 2012/13 (Slika 1). V zadnjem šolskem letu se je precepljenost povečala samo v novomeški regiji, v vseh ostalih pa se je znižala. V štirih letih izvajanja tega programa smo v Sloveniji dosegli, da se cepi približno polovica deklic, ki jim je cepljenje ponujeno v času šolanja.

Do sedaj so bile deklice cepljene s tremi odmerki cepiva, pri čemer so drugi odmerek cepiva prejele dva meseca po prvem, tretjega pa šest mesecev



Slika 1. Precepljenost (delež cepljenih) šestošolk proti okužbam s HPV (s 3 odmerki cepiva) po zdravstvenih regijah, Slovenija, šolska leta 2009/10, 2010/11, 2011/12 in 2012/13. Vir: spletna stran Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ).

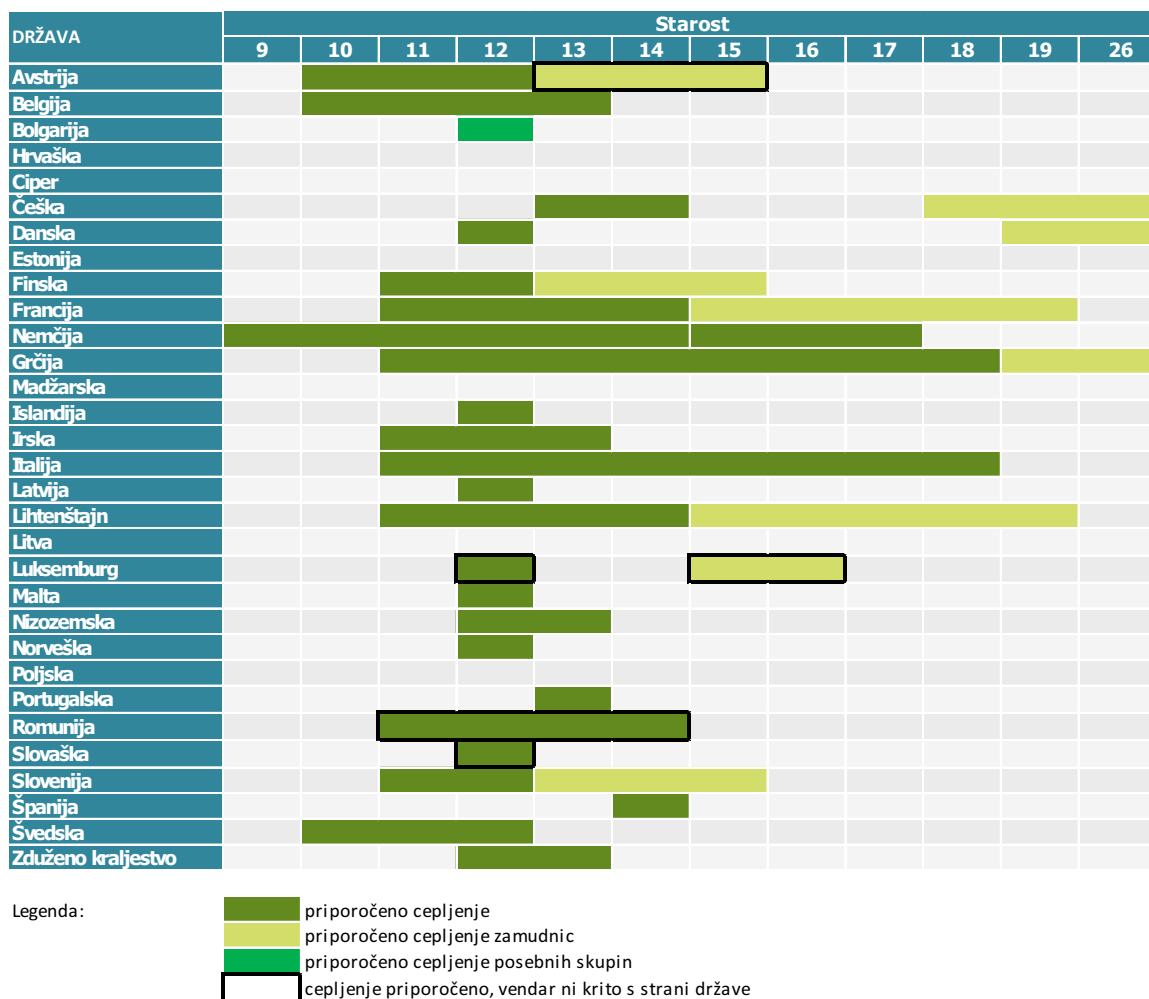
po prvem. Ker zadnje raziskave kažejo, da sta pri tej starosti enako varna in učinkovita dva odmerka cepiva, prejeta v presledku najmanj šestih mesecev, se bo v šolskem letu 2014/2015 spremenila shema cepljenja, tako da bodo deklice cepljene z dvema odmerkoma cepiva proti HPV namesto s tremi. Prvi odmerek bodo deklice prejele ob rednem sistematskem pregledu, drugi odmerek pa šest mesecev kasneje. Deklice smo v preteklih letih cepili s tremi odmerki cepiva, pri njih se je shema s tremi odmerki cepiva izkazala za varno in učinkovito in je še vedno priporočena za »zamudnice«, torej dekleta, ki bi se za cepljenje odločila kasneje, po 14. letu za štirivalentno cepivo oziroma po 15. letu za dvovalentno cepivo.

V Sloveniji sta na voljo dve cepivi proti okužbam s HPV – štirivalentno in dvovalentno cepivo. Štirivalentno cepivo štiti proti predrakavim spremembam materničnega vratu, nožnice, zunanega spolovila in zadnjika, proti raku materničnega vratu in zadnjika ter proti bradavicam na spolovilih. Dvovalentno cepivo štiti proti predrakavim spremembam na materničnem vratu, zunanjem spolovilu in nožnici ter proti raku materničnega vratu. Med cepivoma ni razlik glede varnosti in učinkovitosti, obe sta primerni za vse deklice, ki jim je cepljenje namenjeno. Štirivalentno cepivo je registrirano tudi za cepljenje dečkov.

Podobno kot v tujini tudi slovenska stroka priporoča, da se cepljenje deklice udeležujejo rednih presejalnih pregledov za raka materničnega vratu. V Sloveniji dekleta v presejalni program ZORA vstopijo z 20. letom starosti.

Cepljenje proti HPV v tujini

V ZDA se je cepljenje proti HPV začelo junija 2006, in sicer so cepili deklice, stare 11 do 12let, v programu prehodno podaljšanega cepljenja pa deklice in ženske, stare 13 do 26 let. V Kanadi se je cepljenje z istim cepivom začelo septembra 2007, v Avstraliji junija 2007. Delež cepljenih v Avstraliji je okrog 80 %, kažejo pa se že pozitivni učinki cepljenja v znižanju obolelih zaradi anogenitalnih bradavic na populacijski ravni. V ZDA je bila na začetku precepljenost nizka, med 26 in 30 %, najnovejši podatki pa kažejo na nekoliko višje deleže cepljenih deklic, starih 13 do 17 let, ki so prejele vsaj en odmerek cepiva proti HPV (okrog 35 %).



Slika 2. Priporočila za cepljenje proti HPV v evropskih državah. Povzeto po spletni strani Evropskega centra za preprečevanje in obvladovanje bolezni (ECDC) in Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ), oktober 2014. Podrobnejša pojasnila o cepljenju proti HPV so za posamezno državo dostopna na spletni strani ECDC (<http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>).

V Evropi po podatkih Evropskega centra za preprečevanje in obvladovanje bolezni (ECDC) cepljenje proti HPV priporoča 26 od 33 držav. Priporočila nimajo na Hrvaškem, na Cipru, v Grčiji, v Litvi in na Poljskem (Slika 2). Čeprav se sistem financiranja cepljenja po teh državah razlikuje, v večini držav stroške krijejo država oz. javna sredstva.

V letu 2010 je bila precepljenost z vsemi tremi odmerki v državah, ki so sporočile podatke, med 17 % in 81 %. Do 30-odstotna precepljenost je bila v Franciji, Luksemburgu in na Norveškem, v dveh državah je bil delež cepljenih malenkost nad 50 % (Danska, Italija), največja precepljenost pa je v Veliki Britaniji (81 %) in na Portugalskem (80 %).

Shemo cepljenja z dvema odmerkoma je za obe cepivi odobrila Evropska agencija za zdravila (EMA), priporoča jo Svetovna zdravstvena organizacija,

vedle pa so jo tudi druge evropske države, kot so Avstrija, Francija, Liechtenstein, Nemčija, Nizozemska, Velika Britanija in Švica. Odločitev o spremembi sheme cepljenja proti HPV pod določeno starostjo temelji na zanesljivih znanstvenih izsledkih. Tečejo še dodatne raziskave v zvezi s trajanjem zaščite po cepljenju z dvema odmerkoma.

ECDC v posodobljenih smernicah cepljenja proti okužbam s HPV obravnava tudi cepljenje dečkov. Študije so pokazale, da cepljenje pri dečkih daje vsaj enako, če ne boljše zaščito proti okužbam, ki jih povzročajo humani papilomski virusi, kot pri deklicah, ter da je cepljenje fantov smiselno tudi zaradi vzpostavljanja kolektivne zaščite. ECDC pa kljub temu ugotavlja, da je zaenkrat cepljenje deklet proti okužbam s HPV bolj stroškovno učinkovito kot cepljenje dečkov. Odločitev o priporočilu za cepljenje dečkov mora temeljiti na podatkih o

epidemiologiji s HPV-povezanih boleznih v posamezni državi, stroškovni učinkovitosti in dostopnosti cepiva.

Učinkovitost in varnost cepljenja proti HPV

Programi cepljenja proti HPV po svetu se že kažejo kot zelo uspešni. Iz nekaterih držav po uvedbi cepljenja proti HPV že poročajo o tem, da se pri mladih znižuje pojavnost predrakavih sprememb materničnega vratu in genitalnih bradavic.

Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je marca 2014 objavila natančen pregled rezultatov raziskav v zvezi s shemami cepljenja proti HPV, ki je dostopen na:

http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_HPV_Evidence_based_recommendationsWHO_with_Appendices2_3.pdf.

Cepiva proti HPV so varna in zelo učinkovita, kar dokazujejo rezultati preteklih in trenutno potekajočih raziskav ter podatki na podlagi cepljenja, ki poteka v številnih državah po svetu. Kot po drugih cepivih se tudi po cepljenju proti HPV lahko pojavijo neželeni učinki, ki pa so največkrat blagi in prehodni. Najpogosteje poročajo o rdečini, bolečini in oteklini na mestu cepljenja, zmerno povišani telesni temperaturi, slabosti, utrujenosti in glavobolu.

Globalni svetovalni odbor za varnost cepiv pri Svetovni zdravstveni organizaciji (GACVS pri SZO) je v juniju 2013 pregledal posodobljene varnostne podatke o cepivih proti HPV. Ugotavljajo, da je na voljo vedno več podatkov o varnosti, saj vse več držav cepljenje vključuje v svoje cepilne programe. Do zdaj je bilo po svetu razdeljenih okrog 175 milijonov odmerkov teh cepiv. Odbor je pregledal podatke iz ZDA, Avstralije, Japonske in podatke obeh proizvajalcev. Po mnenju tega odbora podatki iz vseh virov še naprej potrjujejo varnost cepiv proti HPV. Za zdaj ni podatkov, ki bi kazali na povezavo med tem cepivom in katerokoli avtoimuno boleznijo. V eni od študij se je pokazalo večje tveganje za omedlevico (sinkopo) po cepljenju proti HPV, nobena pa ni pokazala varnostnih zadržkov za cepljenje.

Tudi CDC navaja, da spremljanje varnosti po odobritvi cepiva od junija 2006 do marca 2013 ni pokazalo kakšnih novih varnostnih zadržkov v zvezi s cepivi proti HPV.

Sloveniji se podatki o neželenih dogodkih po cepljenju zbirajo na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje (NIJZ) v Registru neželenih učinkov po cepljenju, v katerega so dolžni poročati vsi zdravniki, ki ugotovijo neželene učinke. Pri nas je bilo v okviru

programa sistematičnega cepljenja deklic v šolskih letih od 2009/10 do 2012/13 razdeljenih skoraj 60.000 odmerkov štirivalentnega cepiva proti HPV. V tem obdobju smo v Register neželenih učinkov po cepljenju prejeli 84 prijav neželenih učinkov po cepljenju proti HPV pri deklicah, vključenih v program cepljenja. Zdravniki so najpogosteje poročali o bolečini, oteklini, rdečini na mestu cepljenja, povišani telesni temperaturi, slabosti, glavobolu, utrujenosti in omedlevici. Med 84 prijavi neželenih učinkov je bilo pet prijav razvrščenih med »resne« neželene učinke: dve osebi sta bili hospitalizirani zaradi omedlevice, ena zaradi hujše lokalne reakcije, slabosti, utrujenosti in tonzilitisa, ena zaradi slabosti, utrujenosti in vrtoglavice ter ena oseba zaradi glavobola, ki je bil opredeljen kot migrenska epizoda. Ti prijavljeni neželeni učinki so izzveneli v nekaj dneh brez posledic.

Več informacij o cepljenju proti HPV:

Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ)

http://www.ivz.si/cepljenje/strokovna_javnost/cepljenje_proti_hpv

Državni program za obvladovanje raka (DPOR)

<http://www.dpor.si/>

Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (ECDC)

<http://www.ecdc.europa.eu/en>

Svetovna zdravstvena organizacija (SZO)

<http://www.who.int/immunization/topics/hpv/en/>

Značilnosti okužbe s HPV

Mario Poljak, Boštjan J. Kocjan, Anja Oštrbenk, Lea Hošnjak

Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, Ljubljana

Povzetek

Papilomavirusi predstavljajo zelo heterogeno skupino DNA virusov, ki jih povezujemo z nastankom različnih novotvorb pri ljudeh in živalih. Genom papilomavirusov predstavlja krožna dvojnovijačna DNA, velikosti približno 8 kbp, ki je sestavljena iz kodirajočega (beljakovine E1, E2, E4, (E5), E6, E7, L1 in L2) in nekodirajočega območja (LCR). V skupino človeških papilomavirusov (HPV) trenutno uvrščamo več kot 190 različnih genotipov HPV, ki so razvrščeni v pet rodov (alfa, beta, gama, mu in nu). HPV se prenašajo spolno in z neposrednim stikom kože s kožo. Okužba z visokorizičnimi genotipi iz rodu alfa, najpomembnejša sta HPV-16 in HPV-18, je tesno povezana z nastankom malignih novotvorb ploščatoceličnega epitela v anogenitalnem predelu, in sicer z rakom materničnega vratu (>99 %), rakom zadnjika in nožnice (70–90 %) ter rakom vulve in penisa (40–47 %). Nizkorizični genotipi iz rodu alfa so povezani z nastankom anogenitalnih bradavic in papilomov grla. HPV iz rodu beta pri imunsko kompetentnih osebah najpogosteje vzpostavijo prikrito okužbo in redkeje povzročajo benigne novotvorbe na koži. Genotipi HPV iz rodov gama, mu in nu, predvsem pri imunsko oslabljenih osebah, povzročajo različne benigne spremembe na koži.

Ključne besede: Papilomavirusi, človeški papilomavirusi, razvrščanje, zgradba in pomnoževanje, molekularna patogeneza okužbe, model karcinogeneze, imunologija okužbe

Razvrščanje in splošne lastnosti HPV

Virusi iz družine *Papillomaviridae* ali papilomavirusi (PV) so zelo heterogena in široko razprostranjena skupina DNA-virusov, ki povzročajo različne novotvorbe pri ljudeh in živalih. Na podlagi skladnosti nukleotidnih zaporedij PV razvrščamo v različne virusne genotipe, ki predstavljajo tudi osnovno taksonomsko enoto pri njihovi klasifikaciji. PV najdemo pri večini sesalcev in ptičev ter nekaterih plazilic. Nekateri, predvsem evolucijsko nižji sesalci, imajo samo en za vrsto značilen genotip, medtem ko je raznolikost PV pri opicah in ljudeh mnogo večja. Skupino genotipov PV, ki so pomembni v humani medicini, imenujemo človeški papilomavirusi (angl. *human papillomaviruses*, HPV) (1–3).

Kot novi genotip PV opredelimo vsak izolat, katerega nukleotidno zaporedje gena L1 se razlikuje za več kot 10 % od gena L1 vseh predhodno opredeljenih genotipov PV. V primeru, ko je neskladnost med dvema zaporedjema gena L1 med 2 in 10 %, je to virusni podtip. Če je razlika manjša od 2 %, novi virus opredelimo kot podtipsko (genetsko) različico enakega genotipa PV. Vse genotipe PV (do avgusta 2014 je bilo popolnoma opredeljenih več kot 280 genotipov) razvrščamo v 37 rodov, od katerih jih je 23 označenih z grškimi črkami alfa–omega. Ker je število novoodkritih virusov preseglo število črk v grški abecedi, preostale rodove označujemo

z grškimi črkami *delta–rho*, ki imajo dodano predpono *dys*. Skladnost nukleotidnih zaporedij v celotnem genu L1 je med različnimi rodovi PV manjša kot 60 %. Virusne vrste znotraj posameznega rodu izkazujejo 60–70 % nukleotidno skladnost v genu L1, medtem ko genotipi znotraj posamezne vrste izkazujejo 71–89 % nukleotidno skladnost v genu L1. Za večino genotipov HPV, uvrščenih v eno vrsto, velja, da imajo podobne biološke lastnosti, to je tropizem za specifična tkiva in/ali organe ter podoben tumorogeni potencial (1, 2).

Tradicionalno so genomska zaporedja PV pridobivali iz epitelnih novotvorb s pomočjo klasičnih tehnik kloniranja, ki so primerne predvsem za opredeljevanje genotipov HPV, ki so v kliničnem vzorcu prisotni v zelo visokih koncentracijah. Z napredovanjem molekularne biologije in razvojem tehnik, kot so PCR, podvojevanje celotnega genoma s pomočjo tehnike kotalečega se kroga (angl. *rolling circle amplification*) in shotgun sekveniranje, so za identifikacijo novih PV postale veljavne tudi te metode. Uporaba novejših metod je pripeljala do identifikacije in karakterizacije številnih novih PV, ki so v kliničnih vzorcih praviloma prisotni v zelo nizkih koncentracijah (4, 5).

Odkrivanje novih genotipov HPV spremljajo v Referenčnem centru za HPV (Human papillomavirus Reference Center, Karolinska Institutet) v Stockhol-

mu (Švedska), kjer določajo tudi zaporedne številke novo opredeljenih genotipov HPV. Genotipi HPV so (na žalost) oštevilčeni popolnoma naključno, glede na vrstni red osamitve, in ne glede na biološke lastnosti virusov ali njihovo genomsko podobnost. Tako npr. genotip HPV 16 oz. krajše HPV-16, predstavlja šestnajsti po vrsti odkriti genotip HPV. Do avgusta 2014 je bilo popolnoma opredeljenih 195 različnih genotipov HPV, po podatkih nedavno objavljenih raziskav, pa obstaja 200–300 potencialno novih genotipov, ki čakajo na dokončno molekularno in filogenetsko opredelitev. V zadnjih letih je naša raziskovalna skupina odkrila in dokončno opredelila devet novih uradno priznanih genotipov HPV, in sicer HPV-120, HPV-125, HPV-150, HPV-151, HPV-159, HPV-174, HPV-179, HPV-184 in HPV-199 ter delno opredelila več kot 30 kandidatnih izolatov za nove genotipe. Za opredelitev in uradno priznanje novega genotipa HPV je treba še vedno celotni genom izolata HPV (lahko tudi po delih) vklonirati v plazmidne vektorje in mu določiti nukleotidno zaporedje oz. za PV značilna genomsko področja. Celotni genom potencialno novega genotipa HPV lahko pridobimo s PCR ali s tehniko klasičnega kloniranja (1, 2).

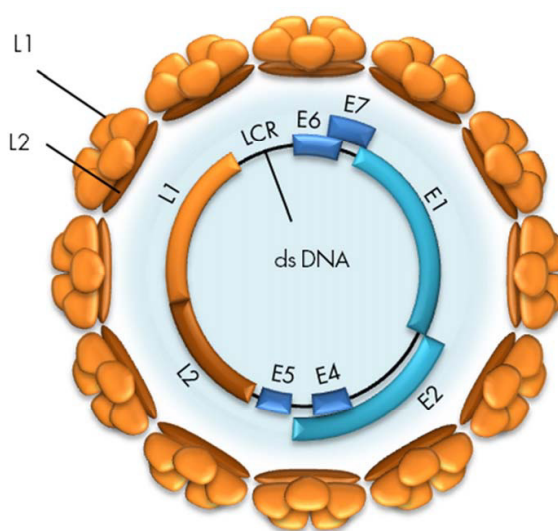
Nedavno je bila ustanovljena prosto dostopna podatkovna baza PaVE (PapillomaVirus Episteme), z namenom zagotovitve organiziranega in ažurnega vira informacij znanstveni skupnosti, ki se ukvarja z raziskavami na področju papilomavirusov. Trenutno vsebuje 303 referenčne genome PV, 3.126 posameznih genov in regij genoma, 2.823 zaporedij virusnih beljakovin in 48 trodimenzionalnih struktur virusnih beljakovin, ki jih lahko uporabniki brezplačno prenesejo, raziskujejo in analizirajo (6). Uporabniki lahko brezplačno prenesejo podatke o novoodkritih genotipih HPV tudi iz podatkovne baze Referenčnega centra za HPV - <http://www.hpvcenter.se/html/refclones.html>.

195 do sedaj znanih genotipov HPV uvrščamo, skupaj še z nekaterimi opičjimi PV, v 5 rodov (alfa, beta, gama, mu in nu). Posamezni rodovi HPV izkazujejo dokaj značilen tropizem za določeno vrsto epitela. Največji in za človeka klinično najbolj pomemben je rod alfa (sestavlja ga 14 virusnih vrst), v katerega so uvrščeni genotipi HPV, povezani z nastankom številnih benignih in malignih novotvorb ploščatoceličnega epitela. Približno 40 genotipov HPV iz rodu alfa izkazuje tropizem za epitel sluznic in se glede na vrsto novotvorb, ki jih povzročajo, deli na visokorizične in nizkorizične genotipe HPV. Visokorizični genotipi HPV (najpomembnejša sta HPV-16 in HPV-18) so odgovorni za nastanek več kot 99 % primerov raka materničnega vratu, 70–90 % raka zadnjika in nožnice, 40 % raka ženskega zunanega spolovila (vulve), 47 % raka penisa ter 25–30 %

raka ustnega dela žrela. Nasprotno so nizkorizični genotipi HPV iz rodu alfa (najpomembnejša sta HPV-6 in HPV-11) odgovorni za nastanek vseh primerov anogenitalnih bradavic in papilomov grla. V rod alfa so uvrščeni tudi nekateri genotipi HPV (npr. HPV-2, HPV-27 in HPV-57), ki okužijo predvsem večskladni ploščatocelični epitel kože. Najpogosteje povzročajo navadne kožne bradavice in anogenitalne bradavice pri otrocih. Rod beta (sestavlja ga 5 virusnih vrst) združuje genotipe HPV, povezane z nastankom različnih benignih in malignih novotvorb na koži pri imunsko oslabljenih osebah in pri bolnikih z redko dedno boleznijo, imenovano bradavičasta epidermodisplazija. Pri osebah, ki niso genetsko predisponirane, ti virusi najpogosteje vzpostavijo t. i. prikrito (latentno) okužbo in redko povzročajo benigne novotvorbe kože. Genotipi HPV iz rodov gama (17 virusnih vrst), mu (2 virusni vrsti) in nu (1 virusna vrsta) povzročajo različne benigne spremembe na koži (1, 7–11).

Zgradba in pomnoževanje HPV

HPV so majhni DNA-virusi brez ovojnice, ki v premeru merijo približno 55 nm. Dedni material je obdan z dvoplastno beljakovinsko sredico. Virusna sredica (kapsida) ima ikozaedrično simetrijo in je sestavljena iz 72 morfoloških enot, t. i. kapsomer, ki jih sestavljata dva tipa strukturnih beljakovin, in sicer velika (L1) in mala (L2) plaščna beljakovina. Vsaka od 72 kapsomer je sestavljena iz petih beljakovin L1 molekulske mase 54 kDa, ki se navzkrižno povežejo z disulfidnimi mostički, in ene, aksialno vstavljene beljakovine L2 (74–80 kDa), ki pomaga oblikovati in vzdrževati strukturo kapsomere (1).



Slika 1. Organizacija genoma HPV. (Vir: Kocjan BJ, Poljak M. Papilomavirusi. In: Poljak M, Petrovec M, eds. Medicinska virologija. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2011. p. 41-60.)

Virusni genom je krožna, zaprta, dvojnovična molekula DNA, velikosti 7,5–8 kbp in molekulske mase $5,2 \times 10^6$ Da (Slika 1). Genom je sestavljen iz kodirajočega in nekodirajočega območja. Kodirajoče območje genoma delimo na zgodnje območje E (angl. *early*) in pozno območje L (angl. *late*) (1).

Območje E vsebuje zapise (gene) za beljakovine, pomembne za uravnavanje podvojevanja virusne DNA, uravnavanje izražanja virusnih genov in interakcijo s celičnimi beljakovinami gostitelja. Večina do sedaj opredeljenih genotipov HPV ima do šest različnih genov E, in sicer E1, E2, E4, E5, E6 in E7. Ti se prepisujejo kot različne bi- ali policistranske molekule mRNA – vsebujejo bralne okvirje za več različnih beljakovin – iz zgodnjega promotora P1 (HPV-11), ki se nahaja v nekodirajočem območju LCR (angl. *long control region*). Izjema so nizkorizični genotipi HPV, pri katerih se mRNA-beljakovine E7 prepiše posebej, in sicer s promotora P2 (HPV-11), ki se nahaja v genu E6 (1, 12).

Gena E6 in E7 sta med vsemi območji genoma HPV najbolj raziskana, saj imata najpomembnejšo vlogo v onkogenezi novotvorb, katerih nastanek se povezuje s HPV. Virusni beljakovini E6 in E7 vplivata na številne celične procese, ki lahko vodijo do maligne transformacije s HPV okuženih celic. Med njimi so najpomembnejši spodbujanje oz. vzdrževanje celične proliferacije, zaviranje zaščitnega delovanja celičnih tumor zavirajočih beljakovin ter indukcija celične nesmrtnosti. Onkogeno delovanje beljakovin E6 in E7 je podrobneje opisano v poglavju *Molekularna patogeneza okužbe s HPV* (1, 12).

Transformirajoče lastnosti izraža tudi virusna beljakovina E5, za katero domnevamo, da bi lahko sodelovala v začetni stopnji onkogeneze, posredovane s HPV iz rodu alfa. Beljakovina E5 spodbuja receptorje celičnih rastnih dejavnikov EGF (angl. *epidermal growth factor*) in PDGF (angl. *platelet derived growth factor*) ter na ta način povišuje nivo mitogenih dejavnikov, ki spodbujajo celično proliferacijo. Najnovejše raziskave ji pripisujejo tudi pomembno vlogo pri spodbujanju angiogeneze in antiapoptotsko delovanje. Poleg tega E5 omogoča tudi izmikanje HPV imunskemu odgovoru, saj ovira zorenje molekul PHK razreda I. Zapis za beljakovino E5 manjka pri večini genotipov HPV iz rodov beta in gama. E5 je trenutno ena najbolj raziskovanih virusnih beljakovin (1, 12).

Virusna beljakovina E1 je pomembna za začetek podvojevanja virusne DNA in vzdrževanje HPV v obliki zunajkromosomskih krožnih DNA-delcev ali episomov. E1 se veže skupaj z beljakovino E2 v bližino *ori* mesta podvojevanja virusnega genoma (angl. *origin of replication*) v nekodirajočem obmo-

čju LCR in deluje kot encim z ATP-azno in helikazno aktivnostjo (1, 12).

Beljakovina E2 se veže na značilna zaporedja DNA v nekodirajočem področju LCR in uravnava podvojevanje, segregacijo in izražanje virusnega genoma. Vezava E2 je nujna za pritrditev beljakovine E1 na *ori* mesto, ki v naslednjem koraku veže celične beljakovine, potrebne za podvojevanje virusne DNA, vključno z beljakovino RPA (angl. *replication protein A*) in DNA-polimerazo alfa primazo. Poleg tega je beljakovina E2 potrebna za pritrditev virusnih episomov na mitotske kromosome in njihovo pravilno segregacijo med celično delitvijo. Beljakovina E2 je izjemno pomembna tudi za uravnavanje izražanja virusnih onkogenov. V nizkih koncentracijah E2 spodbuja izražanje E6 in E7, medtem ko v visokih koncentracijah E2 zavira izražanje E6 in E7 z neposrednim oviranjem vezave celičnih dejavnikov prepisovanja SP1 in TFIID na zgodnji virusni promotor p97 (HPV-16) (1, 12).

Vloga virusne beljakovine E4 še ni povsem znana. Dosedanje raziskave so pokazale, da se E4 veže na citokeratine okuženih celic in na ta način povzroči propad celičnega citoskeleta. Domnevamo, da je porušenje citokeratinske mreže potrebno za lažje izstopanje zrelih virusnih delcev iz okuženih celic (1, 12).

Območje L virusnega genoma vsebuje zapisa za strukturni beljakovini virusne kapside (L1 in L2), ki se prepisujeta kot bi- in/ali policistranske mRNA iz poznega promotora P3 (HPV-11), ki se nahaja v genu E7. Omenjeni promotor je pomemben tudi za prepis zgodnjih virusnih beljakovin E1, E2 in E4, ki so pomembne za pomnoževanje virusa v diferencirajočih se epitelih celicah. Gen L1 vsebuje zapis za veliko plaščno beljakovino, ki je skupaj z odprtim bralnim okvirjem za beljakovino E1 najbolj ohranjeni del genoma med različnimi genotipi HPV in predstavlja osnovo za klasifikacijo ter raziskave evolucijske sorodnosti (H)PV. Beljakovina L1 predstavlja najbolj imunogeno virusno beljakovino, ki v gostitelju izzove nastanek nevtralizirajočih protiteles, ki so značilna za posamezen genotip HPV. Gen L2 ima zapis za malo plaščno beljakovino, ki je pri posameznih genotipih HPV različna. Za beljakovino L2 je značilno, da vsebuje visoko ohranjene epitope, ki v gostitelju izzovejo nastanek nevtralizirajočih protiteles, ki ščitijo proti širokemu spektru genotipov HPV. Navzkrižno nevtralizirajoči epitopi so skriti v notranjosti kapside in se razkrijejo šele ob vezavi kapside na gostiteljsko celico (1, 12).

Nekodirajoče območje LCR ne vsebuje zapisa za virusne beljakovine, ampak zaporedja DNA, pomembna za uravnavanje podvojevanja in prepri-

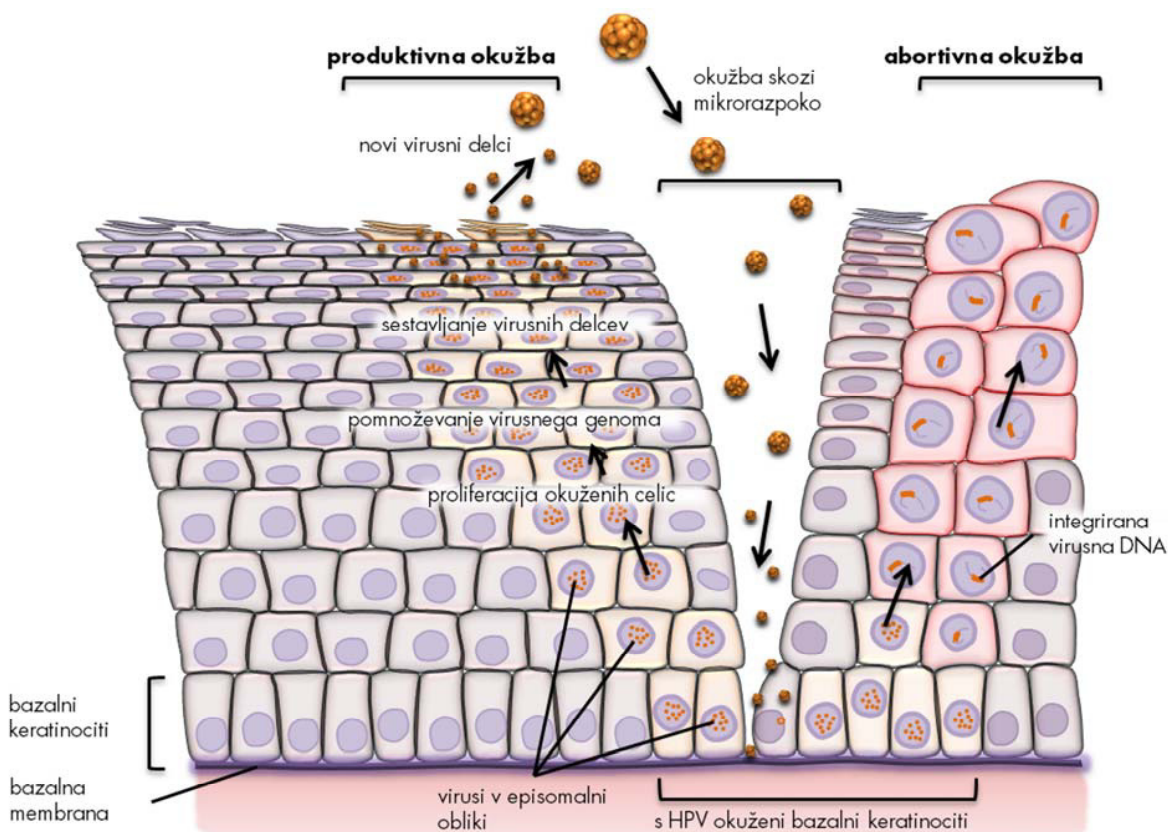
sovanja virusnega genoma: mesto *ori*, zgodnje virusne promotornje, vezavna mesta za dejavnike prepisovanja, ojačevalce in represorske uravnalne beljakovine. LCR se nahaja med genoma L1 in E6. Pomen drugega nekodirajočega območja, ki se nahaja med genoma E5 in L2, še ni znan (1, 12).

Molekularna patogeneza okužbe s HPV

Okužba s HPV se prične z vstopom virusa skozi poškodovani epitel kože ali sluznice, najpogosteje skozi mikroskopsko razpoko v epitelu, in z okužbo bazalnih celic večvrstnega ploščatoceličnega epitela (Slika 2). Domnevamo, da so za vezavo virusa na gostiteljsko celico ključni heparan-sulfatni proteoglikani (HSPG), ki se nahajajo na bazalni membrani in površini epitelnih celic. V začetni stopnji okužbe pride do vezave virusne kapside oz. beljakovin L1 na primarno vezavno mesto, ki ga predstavljajo receptorji HSPG na bazalni membrani. V nadaljevanju se kapsida prenese do sekundarnega vezavnega mesta, ki je na površini celic in ki ga prav tako predstavljajo receptorji HSPG. Pri tem pride do konformacijske spremembe, zaradi katere se izpostavi visokooohranjeni N-terminalni del beljakovine L2, ki ga v nadaljevanju cepi celični encim furin. Ti dogodki privedejo do nadaljnjih konformacijskih sprememb v kapsidi, ki bodisi zmanjšajo

afiniteto kapside do receptorjev HSPG ali pa vodijo do izpostavitve mest, ki so potrebna za vezavo kapside oz. beljakovine L1 na še nepoznane sekundarne receptorje, ki sprožijo endocitozo. HPV vstopa v celico relativno počasi (prve prepise virusnih genov lahko zaznamo šele po 12–24 urah). HPV-16 vstopa v celice s pomočjo klatrinsko posredovane endocitoze. Ta mehanizem vstopa najverjetneje ni univerzalen za vse HPV, saj se lahko razlikuje med posameznimi genotipi. Tako npr. HPV-31 v celice vstopa s pomočjo kaveolnega endocitotskega sistema, neodvisnega od klatrina. Poleg tega so ugotovili, da se lahko nekateri HPV, ki v celico vstopijo s pomočjo klatrinskega endocitotskega sistema, znotrajcelično prenašajo tudi s kaveosomi. Po vstopu v celico se virusni delci razgradijo v poznih endosomih in/ali lizosomih; s pomočjo virusne beljakovine L2 se genom HPV na še neznan način (najverjetneje s pomočjo mikrotubulov) prenese v jedro bazalnih celic (1, 12–14).

V nadaljevanju HPV okužba lahko poteka kot (i) klinično nema, (ii) produktivna ali (iii) nepopolna (transformirajoča, abortivna). Proces pomnoževanja HPV je natančno uravnan in je odvisen od prisotnosti oz. odsotnosti določenih virusnih beljakovin in tudi od stopnje zrelosti epitelnih celic gostitelja. Tako je npr. pomnoževanje HPV v bazal-



Slika 2. Potek okužbe s HPV. (Vir: Kocjan BJ, Poljak M. Papilomavirusi. In: Poljak M, Petrovec M, eds. Mediciška virologija. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2011. p. 41-60.)

nih epitelnih celicah močno omejeno. Pozneje se sočasno z dozorevanjem okuženih celic povečuje tudi sposobnost pomnoževanja HPV, kompletni virioni pa se sproščajo le iz popolnoma dozorelih celic. V jedrih bazalnih celic se genom HPV nahaja izključno v obliki zunajkromosomskih krožnih delcev oz. v t. i. episomih. Bazalne celice z episomi so nosilke latentne HPV-okužbe in jih histološko ni mogoče razlikovati od neokuženih celic. Kmalu po okužbi bazalnih celic se število kopij virusnega genoma poveča na od 50 do 100 kopij na celico, neodvisno od celičnega cikla. Podvojevanje virusnega genoma nato tesno sledi celičnemu ciklu gostiteljske celice. Navadno se pri eni celični delitvi virusni genom podvoji le enkrat. Ko je HPV v bazalnem sloju, je sinteza virusnih beljakovin minimalna. V glavnem se sintetizirata beljakovini E6 in E7, poleg minimalne količine drugih virusnih beljakovin, predvsem E1 in E2, ki sta potrebni za začetek podvojevanja in oddvojitve virusnega genoma (episoma). S pomočjo beljakovin E6 in E7, katerih izražanje spodbuja nizka raven E2 (v tem primeru beljakovina E2 deluje kot aktivator prepisovanja E6 in E7), HPV v nadaljevanju okužbe spremeni celično okolje z namenom, da ustvari pogoje za podvojevanje virusa med potekom diferenciacije okuženih celic v keratinocite. V fizioloških pogojih (to je brez prisotnosti HPV) bazalne celice, ki vstopijo v suprabazalne epitelne sloje, po določenem številu delitev izstopijo iz celičnega ciklusa in začnejo proces terminalne diferenciacije s ciljem, da vzpostavijo zaščitni keratinski sloj, ki ga normalno zagotavlja koža. Nasprotno se zaradi vpliva beljakovin E6 in E7 ter delno tudi E5 s HPV okužene celice suprabazalnega sloja delijo večkrat kot običajno, preden preidejo v višje sloje epitela. Ko pridejo v *stratum spinosum*, v njih naraste količina beljakovin HPV, ki so nujne za podvojevanje virusa (E1 in E2). Povišana raven beljakovine E2 zavre izražanje virusnih onkogenov, kar zaustavlja proliferacijo epitelnih celic in omogoča njihovo diferenciacijo v keratinocite. Glede na to, da je izražanje genov E6 in E7 zavrt, se beljakovini E1 in E2 vežeta na značilna zaporedja DNA v območju LCR in aktivirata celične beljakovine oz. mehanizme, potrebne za podvojevanje virusne DNA. Predvideva se, da tu podvajanje virusnega genoma poteka po načinu kotalečega se kroga (angl. *rolling circle*), tako da v gostiteljskih celicah nastaja na tisoče kopij virusnega genoma. Ko okuženi keratinociti pridejo v zgornje sloje epitela (*stratum granulosum*), podvojevanju virusnega genoma sledi sinteza virusnih beljakovin, ki so potrebne za sestavljanje virionov (L1, L2) oz. njihovo sproščanje (E4) iz gostiteljskih celic. Pri oblikovanju infektivnih virusnih delcev ima pomembno vlogo tudi beljakovina E2, saj povečuje učinkovitost vključitve virusnega genoma v virusno sredico s strani L1 in L2. Virusni delci na-

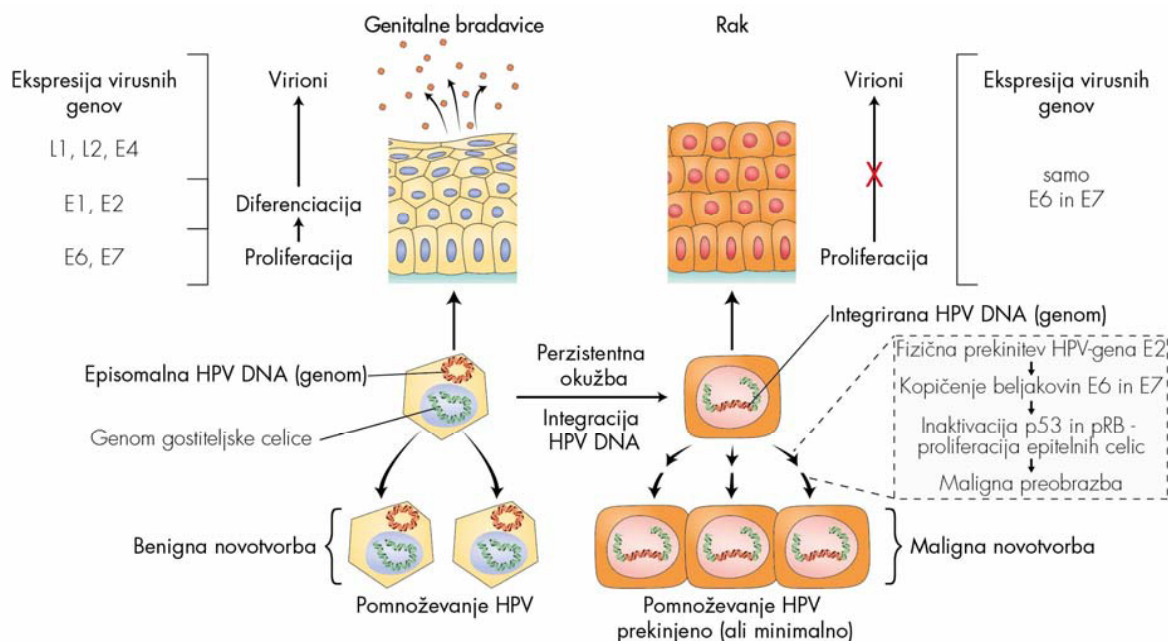
stajajo v zelo velikem številu in so sposobni okužiti sosednje celice (1, 12–14).

Aktivno pomnoževanje HPV v anogenitalnem področju se klinično največkrat odraža kot benigne, bradavicam podobne spremembe ali kot cervikalna intraepitelijska neoplazija 1. stopnje, ki s svoje površine sproščajo veliko količino infektivnih virusnih delcev. Okužbo, v kateri virus uspešno zaključi svoj življenjski krog, imenujemo produktivna virusna okužba, same spremembe, ki pri tem nastanejo, pa produktivne spremembe oz. lezije. V produktivnih spremembah je izražanje virusnih genov natančno uravnava. Virusne beljakovine se namreč izražajo v točno določenih časovnih intervalih in v nadzorovanih količinah ter sovpadajo z dozorevanjem gostiteljskih celic. Številni genotipi HPV povzročajo samo to vrsto sprememb, in redko oz. nikoli nastanek malignih sprememb. Dogodki, ki vodijo do nastanka zrelih virusnih delcev v zgornjih plasteh epitela, so skupni tako nizkorizičnim kot tudi visokorizičnim genotipom HPV. Zaradi pomnoževanja HPV v dokončno diferenciranih epitelih celicah se le-te morfološko spremenijo in začnejo postopoma propadati. Ta citopatski učinek, značilen za HPV, imenujemo koilocitoza. Za koilocite so značilna skrčena, hiperkromna jedra različnih oblik, kromatin je grudast, okoli jeder se pojavlja značilen svetli pas ali halo. Koilocitoza je znak produktivne virusne okužbe, ki se odraža v propadu celic, in je histološko najbolje vidna v zgornji tretjini epitela benignih sprememb, povezanih s HPV (1, 12–14).

Rak materničnega vratu je najhujša posledica okužbe s HPV, ki se razvije postopoma, skozi zaporedje relativno dobro poznanih dogodkov. Rak materničnega vratu lahko nastane le pri ženskah, ki so dolgotrajno okužene z enim ali več visokorizičnimi genotipi HPV, najpogosteje s HPV-16 ali HPV-18. Pri teh osebah izguba zaščitnega delovanja celičnih tumorjev zavirajočih beljakovin, ki nastane kot posledica nenadzorovanega izražanja (delovanja) virusnih beljakovin E6 in E7, vodi do kopičenja različnih sekundarnih mutacij, ki lahko čez leta privedejo do nastanka raka (1, 8, 13).

Molekularni model karcinogeneze, posredovanje z visokorizičnimi genotipi HPV

Novejša spoznanja o HPV so privedla do razvoja molekularnega modela karcinogeneze, posredovanje z visokorizičnimi genotipi HPV. Temelj modela je interakcija virusnih beljakovin z močno kontroliranim spletom celičnih onkogenov in tumorjev zavirajočih beljakovin, predvsem p53 in pRB, ki uravnava rast in delitev celic. Model opisuje nastanek malignih novotvorb v treh stopnjah, pri čemer kot vzorčni tumor služi rak materničnega vratu. V prvi



Slika 3. Povzetek ključnih dogodkov v patogenezi anogenitalnih bradavic in raka materničnega vratu. (J. Triglav, 2011. Prirejeno po: Beutner KR, Tying S. Human papilloma virus and human disease. *Am J Med.* 1997; 102: 9–15, Figure 2; Doorbar J. Molecular biology of human papilloma virus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond).* 2006; 110: 525–41, Figure 2, Figure 5.)

stopnji HPV okuži bazalne celice ploščatoceličnega epitela. V drugi stopnji pride do vključevanja (integracije) HPV DNA v genom gostiteljske celice, kar je tudi ključni dogodek v nastanku raka. Do vključevanja virusne DNA pride le v primeru razmeroma redke, dolgotrajne (perzistentne) okužbe z visokorizičnimi genotipi HPV. Nagnjenost k vključevanju v humani genom izkazujejo predvsem visokorizični genotipi HPV (med njimi največjo HPV-16 in HPV-18), medtem ko je ta dogodek pri okužbi z nizkorizičnimi genotipi HPV (npr. HPV-6 in HPV-11) izjemno redek (Slika 3). V tretji stopnji razvoja tumorja imajo poleg HPV (ta deluje kot endogeni karcinogen) pomembno vlogo tudi dodatne karcinogene snovi, kot so cigaretni dim, UV-žarki, obsevanje, najrazličnejši kemični agensi itd., ker povzročajo nastanek številnih sprememb človeškega genoma, ki vodijo v nesmrtnost okuženih celic in na koncu do njihove maligne preobrazbe (1, 13).

Številne raziskave so pokazale, da je fizikalno stanje genoma HPV v benignih in malignih novotvorbah oz. različnih predrakavih spremembah epitela različno (Slika 3). V benignih novotvorbah, kot so genitalne bradavice, je virusna DNA prisotna v obliki episoma, medtem ko je pri večini malignih novotvorb in delu CIN III vsaj del virusne DNA (vedno sta vključena vsaj zapisa za E6 in E7) integriran v genom gostiteljske celice. Genom HPV je vključen tudi pri manjšem deležu CIN I, zato domnevamo, da je virusna integracija najverjetneje zgodnji dogodek v procesu nastanka raka. Mesto v DNA ba-

zalnih celic, na katerem pride do vključevanja genoma HPV, ni specifično. Vgrajeno virusno DNA so našli na različnih kromosomih, vendar pogosto v bližini t. i. krhkih mest, medtem ko se krožni genom virusa pred vključitvijo skoraj vedno prekine na istem mestu, tj. v področju gena E2 (Slika 4). Glede na to, da je beljakovina E2 odgovorna za zaviranje prepisovanja zgodnjih virusnih genov E6 in E7, fizična prekinitev gena E2 vodi do izgube njene biološke vloge. Rezultat tega je povečano in nekontrolirano izražanje oz. kopičenje beljakovin E6 in E7, ki se veže na celični tumorje zavirajoči beljakovini p53 in pRB in sodelujeta pri njihovi razgradnji (Slika 4). Do nekontroliranega izražanja virusnih onkogenov redkeje prihaja v primeru, ko gen E2 ni prekinjen, oz. v primeru, ko je vezavno mesto za beljakovino E2 znotraj uravnalnega območja LCR nedostopno oz. metilirano. Ne glede na mehanizem, zmanjševanje fizioloških količin beljakovin p53 in pRB znotraj celice in prekinitev njunega tumorsko-zaščitnega delovanja predstavlja ključni dogodek v razvoju raka (1, 13–19).

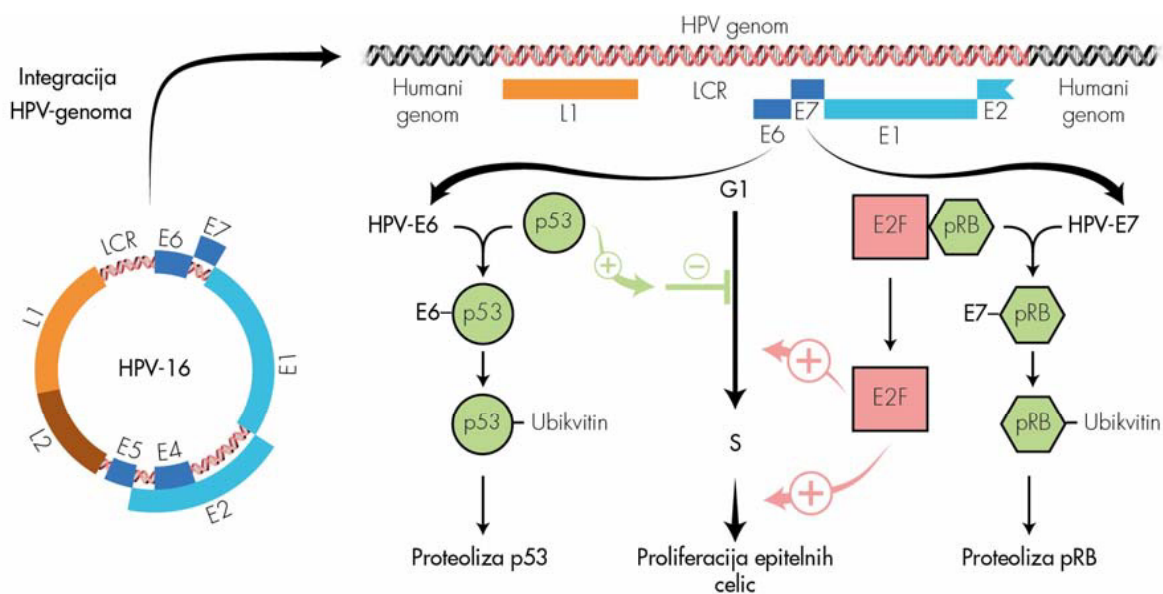
Nedavne raziskave so pokazale, da se beljakovina E6 visokorizičnih genotipov HPV v gostiteljskih celicah poveže v tridelni kompleks s celično beljakovino p53 in celično ubikvitinsko ligazo E6AP (angl. *cellular E6AP ubiquitin ligase*) in sproži hitro razgradnjo p53 z od ubikvitina odvisnim sistemom proteaz oz. s proteasomi. Beljakovina p53 je dejavnik prepisovanja, ki normalno uravnava prepisovanje celičnih beljakovin, ki sodelujejo v nadzoru celič-

nega cikla na prehodu iz G1- v S-fazo. Njeno izražanje lahko sprožijo različni geno- ali citotoksični dejavniki, ki predstavljajo potencialno nevarnost za celico (najpogosteje so to poškodbe DNA). Po poškodbi celične DNA, ki lahko nastane kot posledica normalnega celičnega pomnoževanja in/ali zaradi izpostavitve celične DNA različnim fizikalnim ali kemijskim agensom, raven p53 naglo naraste (sama beljakovina se aktivira s potranslacijskimi modifikacijami), kar zaustavi celično delitev za tako dolgo, dokler celični popravilni mehanizmi ne popravijo okvarjenih odsekov DNA. Po odpravi poškodb raven p53 upade in celični cikel napreduje v S-fazo, kjer se podvoji popravljena DNA. V primeru, ko so poškodbe celičnega genoma preobsežne ali nepopravljive, p53 sproži proces celične apoptoze. Beljakovino p53 so zaradi te vloge poimenovali varuh človeškega genoma. Nasprotno pa trajno znižana raven beljakovine p53, do katere lahko pride zaradi mutacij ali odsotnosti gena p53, ali pa beljakovino p53 inaktivira HPV-E6, omogoča neovirano delitev celic s poškodovano DNA, kar v končni fazi lahko privede do njihove maligne preobrazbe. Čeprav je osrednja vloga beljakovine HPV-E6 vezana na razgradnjo tumorje zavirajoče beljakovine p53, se ta veže tudi na nekatere ostale celične beljakovine ali uravnava njihovo izražanje. Na ta način se prepreči nespecifični imunski odgovor na okužbo s HPV npr. z oviranjem interferonskega protivirusnega odziva in signalne poti TLR (angl. *toll-like receptor*) in od p53 neodvisne apoptotske poti (npr. apoptotska signalna pot preko membranskih receptorjev TNF ali

mitohondrijskih beljakovin Bak in Bax) ter se spodbudi proliferacija epitelnih celic in nastanek malignih tumorjev (npr. z aktivacijo encima telomeraze oz. njegove katalitične podenote hTERT, kar vodi v nesmrtnost celic, s povzročanjem kromosomalnih aberacij, z oviranjem celične adhezije, z rušenjem medceličnih stikov in celičnega citoskeleta, z oviranjem diferenciacije epitelnih celic ter spodbujanjem angiogeneze) (1, 12, 13).

Čeprav lahko tudi beljakovine E6 nizkorizičnih genotipov HPV tvorijo stabilne komplekse z beljakovino E6AP, ti ne vežejo oz. ne vodijo do razgradnje p53. Zato domnevamo, da so tarča kompleksa E6-E6AP nizkorizičnih HPV nekatere druge, še neznanne celične beljakovine. Nasprotno pa se lahko beljakovine E6, tako nizkorizičnih kot tudi visokorizičnih genotipov HPV, vežejo neposredno na p53 ali povzročajo njegovo nestabilnost (npr. z inaktivacijo encima acetiltransferaze p300 in beljakovine CBP) in na ta način dodatno ovirajo njegovo vezavo na značilna zaporedja v celični DNA (1, 12, 13).

Virusna beljakovina E7 je strukturno in funkcionalno podobna antigenu E1A adenovirusov (Ad EA1) in velikemu antigenu T virusa polioma SV40 (SV40 T-Ag). Vse omenjene beljakovine tvorijo komplekse s celično tumorje zavirajočo beljakovino pRB (retinoblastomska beljakovina) in sorodnima žepnima beljakovinama (angl. *pocket proteins*) p107 in p130, ki jih tako zavrejo. Po vezavi E7 visokorizičnih genotipov HPV na beljakovino pRB pride do proteolitske



Slika 4. Shematski prikaz molekularnih interakcij med virusnima beljakovinama E6 in E7 ter celičnima tumorje zavirajočima beljakovinama p53 in pRB (J. Triglav, 2011. Prirejeno po: Vousden K. Interactions of human papilloma virus transforming proteins with the products of tumor suppressor genes. *FASEB J.* 1993; 7: 872–9, Figure 1; Lazo PA. The molecular genetics of cervical carcinoma. *Br J Cancer.* 1999; 80: 2008–18, Figure 1.)

razgradnje pRB v celičnih proteasomih. Beljakovina pRB normalno deluje kot zaviralec (represor) družine dejavnikov prepisovanja E2F, ki imajo ključno vlogo v aktivaciji genov, potrebnih za sintezo DNA, in stimulaciji vstopa celice v S-fazo celičnega cikla; z vezavo na E2F beljakovina pRB prepreči izražanje teh genov. Na koncu G1-faze celičnega cikla, ko so izpolnjeni vsi fiziološki pogoji za vstop celice v S-fazo, od ciklina odvisne kinaze fosforilirajo pRB in ga tako inaktivirajo, E2F se odcepi od pRB in aktivira podvojevanje DNA oz. delitev celic. Vezava virusne beljakovine E7 z defosforilirano obliko pRB ima v osnovi enak učinek kot fosforilacija pRB; to je odcepitev E2F od pRB in spodbujanje celične proliferacije. Ta je za razliko od proliferacije, ki poteka fiziološko oz. brez prisotnosti HPV, nekontrolirana in povišana ter tako odpira vrata maligni preobrazbi celice. Inaktivacija pRB z beljakovino E7 visokorizičnih genotipov HPV se odraža v povečanem izražanju njegovega zaviralca – beljakovine p16^{INK4A}. Ugotavljanje povečanega izražanja p16^{INK4A} v citoloških in histoloških vzorcih z imunohistokemično metodo se v zadnjih nekaj letih uporablja tudi v diagnostične namene za dokazovanje HPV-okuženih celic, ki imajo povišano raven izražanja beljakovine E7 oz. za dokazovanje CIN višjih stopenj in raka materničnega vratu. Beljakovina E7 lahko tvori komplekse tudi z nekaterimi ostalimi celičnimi beljakovinami, ki so posredno ali neposredno odgovorne za uravnavanje celične proliferacije (različni prepisovalni dejavniki, histonske deacetilaze, beljakovine prepisovalnega kompleksa AP1, ciklina A in E, inhibitorja od ciklina odvisnih kinaz p21 in p27) in preko katerih lahko dodatno spodbuja pomnoževanje gostiteljskih celic. Podobno kot beljakovina E6 tudi beljakovina E7 povzroča genetsko nestabilnost celičnega genoma, npr. s povzročanjem aneuploidije in preureditve kromosomov, in na ta način pospešuje proces karcinogeneze. Povzročanje genomske nestabilnosti s strani E6 in E7 se smatra za zgodnji dogodek v procesu karcinogeneze, pred integracijo HPV-DNA v celični genom, in je značilno le za visokorizične genotipe HPV. Beljakovina E7 naj bi bila pomembna tudi za vzdrževanje aktiviranega stanja telomeraz in podaljševanje telomer s sistemom ALT (angl. *alternative lengthening of telomeres*). Pomembna dodatna vloga E7 je aktivacija nekaterih celičnih metabolnih encimov (npr. piruvat kinaze in alfa glukozidaze), ki omogočajo hitrejšo izrabo celičnih zalog glikogena, pospešujejo biosintezo in obenem zmanjšujejo potrebo celice po kisiku (značilnost tumorskih celic), ovirajo različne komponente interfeferonskega protivirusnega odziva in apoptotsko pot *anoikis* – ta pot se sproži v celicah, ki vstopajo v S-fazo celičnega cikla in ki niso pritrjene na zunajcelični matriks; z oviranjem te poti virusni beljakovini E6 in E7 dodatno usmerjata celice v maligno preobrazbo. Sposobnost vezave s tumor

zavirajočo beljakovino pRB imajo tudi virusne beljakovine E7 nizkorizičnih genotipov HPV, vendar je njihova moč vezave v primerjavi z beljakovinami E7 visokorizičnih HPV približno stokrat manjša (1, 12, 13).

Z oviranjem normalnega delovanja poglavitnih protitumorskih zaščitnikov naših celic virusni beljakovini E6 in E7 visokorizičnih genotipov HPV omogočata neovirano škodljivo delovanje različnih karcinogenih dejavnikov (E6 in E7 delujeta kot endogena mutagena) in nenadzorovano proliferacijo celic s poškodovano DNA, kar lahko vodi do kopičenja različnih sekundarnih mutacij znotraj ene ali več celic in s tem do velike nagnjenosti k nesmrtnosti in maligni preobrazbi s HPV okuženih celic. Zgodnji genetski dogodki v procesu karcinogeneze, posredovane s HPV, ki so povezani z indukcijo nesmrtnosti, vključujejo delecije na kromosomih 3p, 6q, 10p, 11p, 11q, 13q in 18q, pridobitve (angl. *non-random gains*) na kromosomih 5, 7q, 8q, 9q in 20q ter strukturne spremembe na kromosomih 10, 18 in 20. Genetske spremembe na kromosomih 3p in 6q vodijo do:

- delecije genov, ki nosijo zapise za tumorje zavirajoče beljakovine,
- reaktivacije encima telomeraze (npr. zaradi izgube gena za telomerazni represor) in
- izmikanja virusa imunskemu odgovoru (npr. izguba genov za antigene PHK razreda I) (1).

Pozni genetski dogodki v procesu karcinogeneze, ki so povezani z indukcijo celične transformacije (invazije), vključujejo:

- pridobitve na kromosomu 3q, zaradi katerih se poveča število genov za strukturno podenoto hTR-encima telomeraze,
- izgube na kromosomu 11, ki vodijo do delecije genov za nekatere tumorje zavirajoče beljakovine in
- epigenetske spremembe oz. hipermetilacijo promotorjev za tumor zavirajoče beljakovine, kot so TSLC1, CDH1, DAPK, FHIT, HIC-1, p16, RAR-beta, RASSF1A in TIMP-2 (1).

Genetske spremembe na gostiteljskih kromosomih vplivajo tudi na nepravilno oz. povečano izražanje celičnih onkogenov, kot so EGF-receptor, c-myc, neu/c-erb-B2, MDM2 in ras, ki tako najverjetneje prispevajo svoj delež k nastanku malignih sprememb. Njihovo povečano izražanje je najpogosteje posledica pomnoževanja kromosomskih odsekov, ki nosijo zapise za te gene (1).

Imunologija okužbe s HPV

Imunski odgovor na okužbo s HPV je še poln neznan in je v primerjavi z večino ostalih virusov

nenavadno slab in počasen, kar nakazuje na to, da so HPV evolucijsko razvili mehanizme, s katerimi se uspešno izmikajo imunskemu odgovoru. Mehani- zem imunskega izmikanja HPV temelji predvsem na oviranju učinkovite predstavitve virusnih anti- genov. HPV se namreč pomnožujejo le v zgornjih plasteh epitela kože in sluznic, pri čemer ne povzro- čajo pomembnejše celične lize oz. nekroze tkiv. Za razliko od večine drugih virusov v poteku okužbe s HPV ni viremije. Vse to zmanjšuje količino virusnih antigenov, ki so predstavljeni imunskim celicam, in obenem zagotavlja minimalno količino vnetnih signalov, ki bi lahko aktivirali imunski sistem. Ker je vnetnih citokinov premalo in ker virusni beljakovini E6 in E7 zavirata izražanje genov MIP3 α , IL-8, TLR9, je pomembno motena aktivacija in migracija anti- gen predstavitvenih celic (Langerhansove celice) in posledično aktivacija limfocitov T in B. Poleg tega je izražanje najbolj imunogene beljakovine HPV, tj. velike plaščne beljakovine L1, omejeno le na do- končno diferencirane epitelne celice, ki se nahajajo v zgornjih plasteh epitela. Da bi se izognili hitremu in učinkovitemu imunskemu odgovoru, HPV moti- jo tudi signalne poti, ki jih sprožata interferona alfa in gama, ter ovirajo izražanje celične beljakovine IRF-1 (angl. *interferon regulatory factor 1*). Le-ta je odgovorna za prepis interferona alfa in beta ter za od interferonov spodbujeno prepisovanje celičnih genov. HPV v okuženih celicah ovirajo tudi nastajanje polipeptidnih verig molekul PHK razreda I, kar dodatno ovira proces predstavitve virusnih antige- nov. Vse skupaj vodi do relativno počasnega celič- nega in zlasti humornega imunskega odgovora. Po mnenju strokovnjakov se pri večini okuženih v prvih treh mesecih po okužbi najprej pojavi celični imunski odgovor proti virusnim beljakovinam E2 in E6, ki povzroči uspešno regresijo večine novona- stalih genitalnih bradavic in CIN I. Humoralni imun- ski odgovor se pojavi le nekaj mesecev kasneje in zanj je značilen zelo nizek nivo protivirusnih proti- teles anti-HPV. Ocenjeno je, da je povprečen čas od okužbe s HPV do pojava merljive količine protiteles anti-HPV v serumu (serokonverzije) 12 mesecev. Poleg tega v 18 mesecih po okužbi samo 54–69 % okuženih oseb razvije merljiv nivo protiteles proti virusni beljakovini L1. Večina strokovnjakov je pre- pričana, da so protitelesa anti-HPV, ki nastanejo po naravni okužbi, značilna za določen genotip HPV in ne ščitijo navzkrižno pred okužbo z drugimi geno- tipi HPV, za razliko od protiteles anti-HPV, spodbu- jenih s cepljenjem proti HPV. Po preboleli okužbi s HPV (merilo je izguba HPV-DNA) nivo protiteles anti-HPV z leti pada in pri pomembnem deležu inicialno anti-HPV-pozitivnih žensk po nekaj letih protitelesa izginejo iz seruma oz. njihova količina pade pod merljivi nivo. Nedavne raziskave so poka- zale, da po naravni okužbi nastala protitelesa anti- HPV ne ščitijo popolnoma pred ponovno okužbo

z istim genotipom HPV. Zaenkrat ni jasno, ali je ta fenomen povezan s padcem minimalne količine protiteles, ki bi bila potrebna za dolgotrajno zaščito pred ponovno okužbo z istim genotipom skozi čas, ali s kakšnim drugi razlogom (1, 14).

Reference

1. Kocjan BJ, Poljak M. Papilomavirusi. In: Poljak M, Petrovec M, eds. Medicinska virologija. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2011. p. 41–60.
2. de Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology* 2013; 445: 2–10.
3. Rector A, Van Ranst M. Animal papillomaviruses. *Vi- rology* 2013; 445: 213–23.
4. Chouhy D, Bolatti EM, Pérez GR, Giri AA. Analysis of the genetic diversity and phylogenetic relationships of putative human papillomavirus types. *J Gen Virol* 2013; 94: 2480–8.
5. Rector A, Tachezy R, Van Ranst M. A sequence-inde- pendent strategy for detection and cloning of cir- cular DNA virus genomes by using multiply primed rolling-circle amplification. *J Virol* 2004; 78: 4993–8.
6. Van Doorslaer K, Tan Q, Xirasagar S, Bandaru S, Go- palan V, Mohamoud Y. The Papillomavirus Episteme: a central resource for papillomavirus sequence data and analysis. *Nucleic Acids Res* 2013; 1: D571–8.
7. Cubie HA. Diseases associated with human papillo- mavirus infection. *Virology* 2013; 445: 21–34.
8. Quint W, Jenkins D, Molijn A, et al. One virus, one le- sion-individual components of CIN lesions contain a specific HPV type. *J Pathol* 2012; 227: 62–71.
9. Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classifica- tion of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agent Cancer* 2009; 4: 8.
10. Poljak M, Cuzick J, Kocjan BJ, et al. Nucleic acid tests for the detection of alpha human papillomaviruses. *Vaccine* 2012; Suppl 30: F100-F106.
11. Cubie HA, Cuschieri K. Understanding HPV tests and their appropriate applications. *Cytopathology* 2013; 24: 289–308.
12. Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* 2012; Suppl 30: F55-F70.
13. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, et al. Updat- ing the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 2012; Suppl 30: F24–33.
14. Maglennon GA, McIntosh P, Doorbar J. Persistence of viral DNA in the epithelial basal layer suggests a model for papillomavirus latency following immune regression. *Virology* 2011; 414: 153–63.

The role of PAP and HPV test in new era of cervical cancer screening

John H. F. Smith

Consultant Gynaecological Histopathologist & Cytopathologist, Department of Histopathology & Cytology, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, S10 2JF, UK

and

Director, East Pennine Cytology Training Centre, 2 Capitol Blvd, Morley, Leeds, LS27 0WH, UK

Exfoliative cervical cytology has formed the basis of cervical screening since the 1950s and where systematic population based screening programmes have been established the incidence and mortality from cancer of the cervix have fallen as a direct consequence (1–3). The sensitivity of a single conventional cytology test to detect underlying CIN is around 50–70% (4), so repeated cytology is required at regular intervals and this is considered to prevent around 70% of cervical cancer (5).

During the 1990s a new technology was developed, known as liquid based cytology (LBC). The National Institute of Clinical Excellence (NICE) considered LBC in 2003 and recommended national implementation which was completed by 2008. Two technologies, SurePath™ (SP) and ThinPrep® (TP), currently dominate the market and both are exclusively used in the NHS Cervical Screening Programme (NHSCSP).

Around the time liquid based cytology was ready for clinical use, it was becoming clear that testing for high risk oncogenic types of human papillomavirus (HPV) would play a major role in cervical screening because of increased sensitivity and the opportunity for extended screening intervals. In addition it could exploit the high negative predictive value of a negative HPV test in order to streamline protocols such as triage of low grade abnormalities (borderline/ASCUS and low grade dyskaryosis/LSIL) and test of cure following treatment of CIN. LBC is an ideal platform for HPV testing, although a pooled analysis of seven trials published in 2008 concluded that LBC was neither more sensitive nor more specific for detection of high grade CIN than conventional cytology (6).

Pilot evaluation of HPV testing for triage of low grade cytological abnormality embedded in the initial evaluation of LBC in the UK demonstrated that it was feasible; acceptable to women; might lead to increased detection of CIN2+; accelerated the diagnosis of high-grade CIN; avoided the need

for repeated cytology; and was cost effective in terms of quality and of life years saved (7, 8). Meta-analysis of HPV test of cure concluded that it was more sensitive and slightly less specific than follow up by cytology (9).

In 2008 the NHSCSP established the Sentinel Site Study to evaluate HPV triage and test of cure in six laboratories. In the triage study the HPV positive rates at the six sites ranged from 34.8% to 73.3% for women with borderline (ASCUS) cytology, and from 73.4% to 91.6% for women with mild dyskaryosis (LSIL). These differences remained after the rates were standardised for age. Overall the HPV positive rate was higher in sites using ThinPrep® than in those using SurePath™; 68.7% and 61.7% respectively ($p < 0.0001$). The difference remained after adjustment for age group and initial cytology result. LBC technology was, however, confounded by site, and it was therefore not possible to determine whether this difference was due to variation in the reporting of cytology between sites. In the only site which used both technologies there was no significant difference in positive rates between the two.

It was concluded that HPV triage of women of low grade cytological abnormalities would result in earlier detection and treatment of high-grade CIN, early return of women with low-grade cytology who were HPV negative to routine screening, and avoid the need for repeat cytology (10).

In the test of cure study 78% of women were HPV and cytology negative at 6 months following treatment for CIN and could revert to normal recall.

HPV triage and test of cure has now been implemented throughout the NHSCSP.

Meta-analysis has demonstrated that primary screening by HPV testing is more sensitive but slightly less specific than cytology (11). Following successful implementation of HPV vaccination

programmes there will be a progressive reduction in prevalence of cytological abnormality which will compromise the sensitivity of cytology and there is a strong argument for replacement of cytology by primary HPV testing in vaccinated populations (12). The six Sentinel Site laboratories in England have converted a proportion of the population they serve to primary HPV screening from spring 2013. The protocol will be described. Preliminary results indicate that approximately 15% of women in an unselected screened population are HPV positive and of these approximately one third have cytological abnormality and require referral for colposcopy.

References

1. Anderson GH, Boyes DA, Benedet JL, et al. Organisation and results of the cervical cytology screening programme in British Columbia, 1955-85. *BMJ (Clin Res Ed)*. 1988;296(6627): 975-8.
2. Profile of Cervical Cancer in England - Incidence, Mortality and Survival. 2011.
3. Cervical Cancer Screening – Guidelines 2007 – Summary. 2007.
4. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;337:a1754. Epub 2008/10/15.
5. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;339:b2968. Epub 2009/07/30.
6. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, et al. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2008;111(1):167-77.
7. LegoodR, GrayA, WolstenholmeJ, MossS. Lifetime effects, costs, and cost effectiveness of testing for human papillomavirus to manage low grade cytological abnormalities: results of the NHS pilot studies. *BMJ* 2006; 332: 79-83
8. MossS, GrayA, LegoodR, et al. Effect of testing for human papillomavirus as a triage during screening for cervical cancer: observational before and after study *BMJ* 2006; 332: 83-85
9. Arbyn M, SasieniP, MeijerCJ, et al. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006; 24 (S3): 78-89
10. Kelly RS, PatnickJ, KitchenerHC, MossSM. HPV testing as a triage for borderline or mild dyskaryosis on cervical cytology: results from the Sentinel Sites study. *British Journal of Cancer* 2011; 105: 983-9
11. CuzickJ, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008; 26 (S10): 29-41
12. FrancoEL, Mahmud SM, TotaJ, FerenczyA, Coutlee F. The expected impact of HPV vaccination on the accuracy of cervical cancer screening: the need for a paradigm change. *Arch Med Res* 2009; 40: 478-485

Nove triažne metode pri HPV-pozitivnih ženskah

Ana Pogačnik¹, Veronika Kloboves Prevodnik¹, Nataša Nolde¹, Srdjan Novaković², Uršula Prosenč Zmrzljak², Marina Grgič², Urška Ivanuš³, Maja Primic Žakelj³

¹Oddelek za citopatologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

²Oddelek za molekularno diagnostiko, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

³Epidemiologija in register raka, Program in register ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Povzetek

Okužba s humanimi papiloma virusi (HPV) je pogostejša kot so predrakave spremembe ali rak materničnega vratu (RMV). Prav zato so v praksi pomemben izziv HPV-pozitivne ženske z negativnim citološkim izvidom, oziroma brez CIN 2+, ker še vedno ni povsem jasno, kako naj jih obravnavamo. Mednarodna strokovna javnost proučuje različne triažne metode, s katerimi bi prepoznali HPV-pozitivne ženske in jih ločili na tiste z večjim ali manjšim tveganjem CIN 2+ in RMV. Cilj je, da se manj ogrožene HPV-pozitivne ženske varno vrnejo v presejanje, bolj ogrožene pa napotitjo na nadaljno diagnostiko in zdravljenje. Tako v tujini, kot tudi pri nas v raziskavah proučujemo različne metode, tako citološke kot molekularne, vendar vse še niso preverjene na velikih populacijskih vzorcih. V prispevku so predstavljene metode, ki se bodo morda v prihodnje uporabljale za triažo HPV-pozitivnih žensk.

Ključne besede: proteinski označevalec, molekularni označevalec, bris materničnega vratu (BMV), humani papiloma virus (HPV), triažne metode, presejalni program

Uvod

Spoznanje, da je okužba z onkogenimi HPV (HPV-VT) nujna vmesna stopnja v naravnem poteku nastanka predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu (1–4), je odprlo nove možnosti za pravočasno prepoznavo bolj ogroženih žensk v že obstoječih organiziranih presejalnih programih. Po podatkih iz literature je mogoče s HPV-testiranjem v primerjavi s citološkim pregledom brisa materničnega vratu (BMV) odkriti okrog 30 % več primerov CIN2+ in 20 % več primerov CIN3+ pri ženskah, ki so starejše od 30 let. Ker so ženske, ki prebolevajo okužbo s HPV-VT, bolj ogrožene z rakom materničnega vratu (RMV) kot ženske, ki te okužbe nimajo, so svoje mesto v presejalnih programih našli presejalni testi za odkrivanje okužb s HPV (PT-HPV). Negativni PT-HPV test je dovolj zanesljiv pokazatelj, da se RMV ne bo razvil v naslednjem desetletju. Klinično preverjeni testi HPV imajo v primerjavi s citološkim pregledom BMV svoje prednosti, kot tudi slabosti (5, 6).

Glavna prednost PT-HPV, ki jo izkoriščamo v presejalnih programih, je njegova velika klinična občutljivost in v primeru, da je test HPV negativen, velika negativna napovedna vrednost za predrakave spremembe visoke stopnje (CIN 2+) in RMV. V primarnem presejanju s testom HPV to omogoča varno podaljšanje presejalnega intervala na 5 let.

Test HPV pa lahko v presejanju uporabimo ne samo kot primarni presejalni test, ampak tudi kot triažni test HPV (TT-HPV) pri ženskah z nekaterimi citološkimi spremembami v BMV. Po slovenskih smernicah za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu je treba TT-HPV opraviti pri ženskah s patološkimi spremembami nizke stopnje in pri ženskah po zdravljenju CIN (7). Če je TT-HPV pri teh ženskah negativen, se lahko praviloma varno vrnejo v presejanje. Tako se je mogoče izogniti prepogostim kontrolnim pregledom in nepotrebni dodatni diagnostiki pri manj ogroženih ženskah. Pomembna prednost testa HPV je tudi, da ga je možno opraviti tudi na cerviko-vaginalnih vzorcih, ki si jih lahko ženske odvzamejo same doma in da je zanesljivost tega testa za odkrivanje CIN 2+ primerljiva zanesljivosti citološkega pregleda BMV, ki ga odvzame ginekolog. Številne države in tudi Slovenija proučujejo možnost, da bi test HPV doma ponudili ženskam, ki se ne udeležujejo redno presejalnih pregledov. Prva država, ki se je odločila za tovrstno nadgradnjo organiziranega presejalnega programa, je Nizozemska.

Prednost testov HPV je v praksi omejena s (pre-)majhno klinično specifičnostjo, kadar se test ne uporablja pri priporočenih indikacijah. Glavna slabost HPV-testiranja je, da odkrije veliko prehodnih okužb, ki lahko spontano izzvenijo. V Sloveniji je v starosti 20–25 let HPV-pozitivnih okoli 25 % žensk

(8). Te ženske spadajo v skupino manj ogroženih žensk, ki ne potrebujejo dodatne diagnostike ali zdravljenja, ker bodo okužbe pri njih v veliki večini primerov spontano izzvenele.

Okužba s HPV je veliko pogostejša, kot so predrakave spremembe ali RMV. Prav zato so v praksi pomemben izziv HPV-pozitivne ženske z negativnim citološkim izvidom, oziroma brez CIN 2+, ker še vedno ni povsem jasno, kako jih obravnavati. Te ženske lahko prebolevalo klinično nepomembno, prehodno okužbo, ali pa klinično pomembno okužbo, ki je v zgodnji fazi in še ne povzroča patoloških sprememb na ploščatem ali žlezem epitelu materničnega vratu. Čeprav imajo te ženske veliko manjše tveganje, da imajo ali bodo v prihodnjih nekaj letih zbolele za RMV, kot ženske z obema pozitivnima testoma, je to tveganje še vedno preveliko, da bi jih lahko varno vrnili v presejanje. V petih letih bo namreč 6 od 100 žensk s HPV pozitivnim testom in negativno citologijo zbolelo s CIN 3+ (9). HPV-pozitivne ženske brez patoloških sprememb odkrijejo predvsem v primarnem presejanju s testom HPV in s citološko triažo, ali pa pri sočasni uporabi testa HPV in pregleda BMV v primarnem presejanju. Ženske so praviloma napotene na kontrolni pregled s testom HPV čez eno leto, saj v tem času lahko okužba bodisi izzveni, ali pa napreduje v CIN, ki ga na kontrolnem pregledu tudi odkrijejo. S tem se sicer prepreči nepotrebno kolposkopsko in histološko diagnostiko v času čakanja ter dopusti okužbi čas, da izzveni. Vendar pa je čakanje za ženske stresno, saj se po eni strani bojijo za svoje zdravje, po drugi strani pa se ukvarjajo s tem, ali naj spremenijo običajno spolno prakso s svojim dolgotrajnim partnerjem, ali lahko zanosijo in podobno. Čakanje je lahko tudi zelo dolgotrajno, saj lahko od okužbe do CIN visoke stopnje mine tudi več let, celo 10 in več (9).

Metode za nadaljnjo triažo HPV pozitivnih žensk

Mednarodna strokovna javnost proučuje različne triažne metode, s katerimi bi prepoznali HPV-pozitivne ženske in jih ločili na tiste z večjim ali manjšim tveganjem CIN 2+ in RMV. Osnovna naloga triažnih metod je ločevanje HPV-pozitivnih žensk na tiste z visokim in tiste z manjšim tveganjem RMV. Cilj je, da se manj ogrožene HPV-pozitivne ženske varno vrne v presejanje, bolj ogrožene pa napoti na nadaljnjo diagnostiko.

Trenutno najpogosteje proučevana triaža je citološki pregled BMV oz. kombinacija citologije in genotipizacije vzorcev za HPV16/18, vendar zaenkrat ta triaža še ne omogoča varne vrnitve HPV-pozitivnih žensk z negativnim triažnim testom v presejanje (10). Zato strokovnjaki s tega področja iščejo nove

metode, ki bi bile primerne za triažo. Proučujejo številne molekularne označevalce, kot so metilacijski status različnih virusnih in humanih genov, in proteinske označevalce, kot so nekateri zaviralni proteini, npr. p16, ali jedrnih proteinov, ki so v celicah, ki proliferirajo (Ki67). Najverjetnejši pristop k celoviti obravnavi žensk iz presejalnih programov pa bo prej ali slej vključeval kombinacijo različnih molekularnih in citoloških metod.

Triaža s citologijo

V svetu potekajo različne raziskave, s katerimi iščejo naprimernejše triažne metode za HPV pozitivne ženske. V presejalni populacijski kohortni študiji VUSA, s katero so preverjali učinkovitost kombinacije citološkega presejanja s HPV-VT testiranjem (Hybrid Capture® 2-hc2 test) so ugotovili, da je zelo primerna metoda citološka triaža predvsem v deželah z nizkim odstotkom žensk, ki imajo v brisu materničnega vratu neopredeljene atipične ploščate celice (APC-N) in uporabljajo 5-letni presejalni interval (11). Ugotovili so, da je triaža s citologijo zelo primerna, ker ima veliko negativno napovedno vrednost (NPV) za CIN3+ in se zato z njo zmanjša število nepotrebnih napotitev na kolposkopijo. Razen tega pa sta pomembna tudi neposreden stik in možnost pogovora med ginekologom in žensko. V deželah, kjer je odstotek APC-N velik in so intervali kontrolnih pregledov krajši (3 leta), pa se kot triaža priporoča kombinacija citologije in genotipizacije HPV (na primer določanje bolj invazivnih genotipov 16/18/31/33/45) (11).

Druge metode za triažo HPV pozitivnih žensk

Onkogeni potencial HPV je povezan s produkti virusnih genov E6 in E7. Virusni beljakovini E6 in E7 vplivata na številne celične procese, ki lahko povzročijo maligno spremembo s HPV okuženih celic. Med njimi so napomembnejši: spodbujanje oziroma vzdrževanje celične proliferacije, zaviranje zaščitnega delovanja beljakovin, ki zavirajo rast tumorja ter vzpostavitev celične nesmrtnosti.

Proteinski označevalci

V zadnjem času potekajo številne raziskave, s katerimi iščejo proteine, ki so v predrakavih in rakavih spremembah prekomerno izraženi in kažejo na motnje v celičnem ciklu ali maligno transformacijo celic (proteinski označevalci) in bi se lahko uporabljali za triažo HPV-VT pozitivnih žensk. Med njimi so najbolj raziskovani Ki67, p16, minikromosomski vzdrževalni protein 2 (MCM2) in topoizomeraza 2 alfa (Topo2A). To so proteini, ki so se v različnih raziskavah pokazali kot najbolj zanesljivi pokazatelji predrakavih in rakavih sprememb na materničnem vratu.

P16 je zaviralec kinaz, odvisnih od ciklina, ki je po izsledkih številnih raziskav zelo povečan pri skoraj vseh intraepitelijskih lezijah visoke stopnje in RMV (12–15). V celicah, ki so transformirane zaradi okužbe s HPV-VT, se zaradi nenadzorovane celične delitve poveča izražanje p16-proteina, ki pa zaradi delovanja virusnih proteinov nima vpliva na regulacijo celične delitve in se v celici le kopiči (12). Ki67 pa je protein, ki ga najdemo v jedru in jedrcu celice. Izražen je v vseh celicah, ki proliferirajo, tako normalnih, kot tudi rakasto spremenjenih (16–19). MCM2 in Topo2A sta sta prav tako jedrna proteina, ki se kopičita v celicah, ki so transformirane zaradi okužbe s HPV-VT. Minikromosomski vzdrževalni proteini imajo pomembno vlogo v začetni fazi podvojevanja DNK. Omogočijo vezavo pre-replikacijskega kompleksa na DNK in odvijanje dvojne vijačnice DNK. Topo2A je jedrni encim, ki ima pomembno vlogo med podvojevanjem DNK, kondenzacijo kromosomov, mitozo in pri delitvi kromosomov med dve hčerinski celici (20).

Vsi ti proteinski označevalci se že uporabljajo, saj izboljšajo diagnostično zanesljivost histološke preiskave, tako pri opredelitvi stopnje CIN, kot pri razlikovanju med CIN in spremembami, ki so jim morfološko podobne (18, 20, 21). V raziskavah so se za razlikovanje med neneoplastičnimi in neoplastičnimi spremembami v histološki in v citološki diagnostiki pokazali za boljše in bolj uporabne p16, MCM2 in Topo2A, kot pa Ki67 (20).

Različne raziskave so pokazale, da ima p16 imunocitokemično barvanje zelo veliko občutljivost za ugotavljanje CIN2+ in da bi lahko bilo dober triažni test pri ženskah, ki so imele BMV ocenjen s APC-N ali PIL-NS ali pri tistih s pozitivnim testom HPV (15, 22, 23). Ker pa s p16 imunocitokemičnim barvanjem v BMV prikažemo ne samo celice s predrakavimi in rakavimi spremembami, ampak tudi nekatere normalne celice ter tudi celice z neneoplastičnimi spremembami (endocervikalne celice, ploščatocelična metaplazija, tubarna metaplazija), specifičnost metode ni zadovoljiva.

Ker je posamezen proteinski označevalec Ki67 in p16 premalo specifičen, so razvili dvojno imunocitokemično barvanje p16/Ki67. To barvanje v vzorcih BMV praviloma prikaže le celice s predrakavimi in rakavimi spremembami, zato je test klinično dobro občutljiv in tudi specifičen. Ker se v celicah, ki so transformirane zaradi HPV-VT okužbe prekomerno izražata tako Ki67, kot tudi p16 protein, je p16/Ki-67 dvojno imunocitokemično barvanje pozitivno le v celicah, ki so maligno transformirane, ne pa tudi v normalnih celicah. Imunocitokemično barvanje je pozitivno, če se jedro celice obarva rdeče (Ki67), citoplazma pa rjavo (p16). Za pozitiven

test zadostuje le ena pozitivna celica. Morfološke značilnosti celic pri interpretaciji rezultatov p16/Ki67 dvojnega imunocitokemičnega barvanja niso pomembne, zato je ponovljivost rezultatov dobra (24).

Dosedanje raziskave so pokazale, da bi p16/Ki67 dvojno imunocitokemično barvanje lahko uporabljali kot triažni test v primarnem presejanju z BMV ali s testom HPV, lahko pa bi ga uporabljali tudi kot presejalni test. Petry s sodelavci je v svoji raziskavi pokazal, da s p16/Ki67 dvojnimi imunocitokemičnimi barvanjem z veliko verjetnostjo odkrijemo večje tveganje CIN2+ tudi pri ženskah, ki imajo ob pozitivnem testu HPV negativen izvid BMV (25). Prav te ženske v presejalnih programih predstavljajo izziv za obravnavo, saj je tveganje CIN2+ pri njih preveliko, da bi jih vrnilo v presejanje, zato jih je treba spremljati in čakati, ali bo okužba s HPV izvenela (pri večini), ali pa se bo razvil CIN 2+. Poleg tega je ugotovil, da se je zaradi uporabe testa število napotitev na kolposkopske preglede zmanjšalo za 75 % (25).

Genotipizacija

Do junija 2014 je bilo opredeljeno že skoraj 200 različnih genotipov HPV (26). Klinično najpomembnejši so genotipi HPV iz rodu alfa. Približno 40 od teh lahko okuži ploščatocelični epitel sluznic in jih delimo na genotipe z visokim tveganjem in z nizkim tveganjem (NT). Med HPV-VT prištevamo 12 genotipov, ki so odgovorni za nastanek več kot 99 % primerov RMV (26). Najpomembnejša genotipa sta HPV-VT 16 in 18, ki sta povezana z več kot 70 % RMV (27).

Na svetovnem tržišču je bilo ob koncu leta 2013 vsaj 145 različnih komercialno dostopnih testov HPV in skoraj 90 njihovih različic, vendar jih zelo malo zadostuje minimalnim merilom za varno uporabo v klinične namene (28). Različni testi za HPV-genotipizacijo imajo različne rezultate:

- na svetovnem tržišču najbolj pogosto uporabljen test Hybrid Capture® 2 (hc2) HPV DNA Test (Qiagen) zazna prisotnost 13 HPV-VT, vendar ne loči med različnimi genotipi;
- testi, ki zaznajo HPV-VT in hkrati povedo, ali sta v vzorcu prisotna genotipa HPV-16 in HPV-18. Prednost teh testov je določitev HPV-16 in HPV-18, ki sta najbolj onkogeni izmed HPV, ter s tem določitev žensk z največjimi tveganjem CIN2+ ter možnost manj agresivnega zdravljenja žensk okuženih z ostalimi HPV;
- testi, ki zaznajo posamezne HPV genotipe;
- testi, ki temeljijo bodisi na določevanju virusne mRNA za virusna proteina E6 in E7;

- testi, ki temeljijo na metodi *in-situ* hibridizacije (27, 29).

Večina testov je zelo analitično občutljivih, vendar klinična specifičnost ni zagotovljena. Velika analitična občutljivost testov je dobrodošla pri razvoju cepiv, ni pa primerna za presejanje/triažo HPV-pozitivnih žensk. Pri presejanju/triaži je pomembna klinična specifičnost, saj tako številnim ženskam s klinično nepomembnimi HPV okužbami prihrani mo nepotrebne preglede.

Metilacija DNK

Metilacija DNK je bila v zadnjih letih zelo proučevana molekularna metoda za triažo HPV pozitivnih žensk. Metilacija DNK je normalen pojav, s katerim se uravnava izražanje genov v različnih tkivih, razvoj tkiv v ontogenetskem razvoju itd. Za mnoge oblike raka je opisano, da se spremeni delovanje encimov DNK-metiltransferaze (DNMT). DNMT encimi omogočajo, da se na citozinske baze v DNK pripnejo metilne skupine, ki kondenzirajo kromatin, kar pomeni, da se geni, ki so na tej regiji, ne prepisujejo. Ali je metilacija vzrok ali posledica kancerogeneze ni znano, se pa podre uravnavanje celičnega cikla, če so metilirani tumorski zaviralni geni ali zaviralni elementi protonkogenov.

V strokovni literaturi se že več let opisuje meritev ravni metilacije kot možen označevalec za triažo HPV pozitivnih žensk (30). Meritev metilacije je mogoče izvesti na DNK, izolirani iz različnih (tudi samoodvzetih) vzorcev, kar ima velik pomen pri nadaljnjem razvoju presejalnih programov za RMV (31). Spremembe v metilacijskem statusu HPV pozitivnih žensk naj bi nastale zaradi neposrednega vpliva virusnih proteinov na delovanje DNMT encimov in/ali zaradi sprožene obrambne reakcije okuženih celic, ki s spremenjeno metilacijo virusnih in človeških genov poskušajo nadzorovati izdelovanje proteinov in število celičnih delitev (32).

Za triažo se lahko določa stopnjo metiliranosti človeških genov ali pa HPV genov. Pri slednjih so največkrat opisani testi za merjenje ravni metilacije virusnega genotipa HPV16, katerega okužba vodi v največji delež RMV (33, 34).

Najbolj informativen pristop je verjetno kombinacija meritev ravni metilacije na virusnih in človeških genih. Pred kratkim je bil v literaturi opisan takšen test: analitična občutljivost testa je 90 %, klinična specifičnost za HPV 16, HPV 18 in HPV 31 je: 38 %, 53 % in 44 %. Pri hkratnih okužbah s HPV 16, 18 in 31 je klinična specifičnost 44 % in pri okužbah z drugimi HPV genotipi 17 %. Test je bil preverjen na kolposkopsko

pregledani populaciji, njegova prava vrednost pa se bo pokazala šele pri uporabi v primarnem presejanju (35).

Zaključek

V zadnjih desetletjih je bilo citološko presejanje izjemno pomembno za zmanjšanje incidence RMV. Nova spoznanja na področju naravnega poteka nastanka RMV in nove tehnologije pa predstavljajo nove izzive za presejalne programe in nalagajo državam resen razmislek o primarni preventivi RMV s cepljenjem in morebitni uvedbi HPV testiranja v primarno presejanje. Seveda pa se bomo morali pri tem odločiti, kako obravnavati HPV-VT pozitivne ženske, da jih ne bomo po nepotrebem obremenjevali z dodatnimi preiskavami in nepotrebim zdravljenjem. Na vse te spremembe bo treba misliti tudi pri nadaljnjem razvoju programa ZORA.

Na podlagi izsledkov iz literature lahko potrdimo, da uporaba dodatnih označevalcev znatno pripomore k povečanju občutljivosti in specifičnosti odkrivanja CIN2+ in s tem pripomore k večji kakovosti presejalnega programa. Na ta način se tudi zmanjšajo stroški programa, zmanjša se negotovost žensk, izognemo pa se tudi nepotrebim diagnostičnim in terapevtskim posegom.

Literatura

1. Durst M, Gissmann L, zur Hausen H. A papilloma virus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci* 1983; 12: 3812–5.
2. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shan KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244–65.
3. Muñoz N, Castellsague X, de Gonsales AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl. 3): 1–10.
4. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 2012; Suppl 5: G1–G3.
5. Arbyn M, Roelens J, Simoons C, Buntinx F, Paraskevidis E, Martin-Hirsch PP, et al. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 3: CD008054. Epub 2013/04/02.
6. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012; 30 Suppl 5: F88–99. Epub 2012/12/05.
7. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. *Posodobitev* 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2011.

8. Učakar V, Poljak M, Klavs I. Pre-vaccination prevalence and distribution of high-risk human papillomavirus (HPV) types in Slovenian women: a cervical cancer screening based study. *Vaccine* 2012; 30(2): 116–20. Epub 2011/11/15.
9. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *The Lancet oncology* 2011; 12(7): 663–72. Epub 2011/06/21.
10. Cuzick J, Bergeron C, von Knebel Doeberitz M, Gravitt P, Jeronimo J, Lorincz AT, et al. New technologies and procedures for cervical cancer screening. *Vaccine* 2012; 30 Suppl 5: F107–16. Epub 2012/12/05.
11. Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ, Coupe VMH, Hesselink AT, Rozendaal L, et al. Evaluation of 14 triage strategies for HPV DNA-positive women in population based cervical screening. *Int J Cancer* 2012; 130: 602–10.
12. Wentzensen N, von Knebel Doeberitz M. Biomarkers in cervical cancer screening. *Dis Markers* 2007; 23: 315–30.
13. Van Niekerk DV, Guillaud M, Matisic J, Benedet JL, Freeberg JA, Follen M, et al. P16 and MIB1 improve the sensitivity and specificity of the diagnosis of high grade squamous intraepithelial lesions: Methodological issues in a report of 447 biopsies with consensus diagnosis and HPV HC II testing. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 233–40.
14. Cuschieri K, Wentzensen N. Human papillomavirus mRNA and p16 detections as biomarkers for the improved diagnosis of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 2536–45.
15. Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M, Wentzensen N, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. p16 immunostaining in cytological in histological specimen from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Rev* 2009; 35: 21
16. Al-Saleh W, Delvenn P, Greimers R, Fridman V, Doyen J, Boniver J. Assessment of Ki-67 antigen immunostaining in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. Correlation with the histologic grade and human papilloma virus type. *Am J Clin Pathol* 1995; 104: 154–60.
17. Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, Ridder R, Rudy W, Petry U, et al. Overexpression of p16^{INK4A} as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer* 2001; 92: 276–84.
18. Strojjan Fležar M, Gutnik H. Biološka označevalca p16 in Ki-67 za opredelitev cervikalne intraepiteljske neoplazije v biopsijskih vzorcih materničnega vratu. *Onkologija* 2012;1: 40–3.
19. Endl E, Gerdes J. The Ki-67 protein: fascinating forms and an unknown function. *Exp Cell Res* 2000; 257: 231–7.
20. Pinto AP, Crum CP, Hirsch MS. Molecular markers of early cancer neoplasia. *Dign Histopathol (Oxf)* 2010; 16: 445–54.
21. Brown CA, Bogers J, Sahebali S, Depuydt CE, De Prins F, Malinowski DP. Role of protein biomarkers in the detection of high grade disease in cervical cancer screening programs. *J Oncol* 2012; 2012 Article ID 289315. doi: 10.1155/2012/289315:1–11.
22. Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma M et al. Use of p16^{INK4a} overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested study of the NTCC randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 937–45.
23. Roelens J, Reuschenbach M, von Knebel Doeberitz M, Wentzensen N, Bergeron C, Arbyn M. p16^{INK4a} immunocytochemistry versus human papillomavirus testing for triage women with minor cytological abnormalities. A systematic review and meta-analysis. *Cancer Cytopathology* 2012; 120: 294–307.
24. Edgerton N, Cohen C, Siddiqui MT. Evaluation of CINtec PLUS[®] testing as an adjunctive test in ASC-US diagnosed Surepath[®] preparations. *Diagnostic cytopathology* 2011; 41; 35–40.
25. Petry U, Schmidt D, Scherbring S, Luyten A, Reinecke-Lüthge A, Bergeron C, Kommos F, Löning T, Ordi J, Regauer S, Ridder R. Triage Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki67 dual-stained cytology. *Gynecology Oncology* 2011; 121: 505–9.
26. IARC. Human papillomaviruses. In: *A Review of Human Carcinogens: Biological Agents*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 100B. Lyon: IARC; 2012: 255–313.
27. Poljak M, Cuzick J, Kocjan BJ, Iftner T, Dillner J, Arbyn M. Nucleic Acid Tests for the Detection of Alpha Human Papillomaviruses. *Vaccine* 2012; Supplement 30: F100–F106.
28. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011; 128, 927–35.
29. Cubie HA, Cuschieri K. Understanding HPV tests and their appropriate applications. *Cytopathology* 2013; 24, 289–308.
30. Wentzensen N, Sherman ME, Schiffman M, Wang SS. Utility of methylation markers in cervical cancer early detection: Appraisal of the state-of-the-science. *Gynecol. Oncol.* 2009; 112, 293–99.
31. Hesselink AT, et al. Methylation marker analysis of self-sampled cervico-vaginal lavage specimens to triage high-risk HPV-positive women for colposcopy. *Int J Cancer* 2014; 135, 880–6.
32. Johannsen E, Lambert PF. Epigenetics of human papillomaviruses. *Virology* 2013; 445, 205–12.
33. Mirabello L, Schiffman M, Ghosh A, Rodriguez AC, Vasiljević N, Wentzensen N, et al. Elevated methylation of HPV16 DNA is associated with the development of high grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int. J. Cancer* 2013; 132, 1412–22.
34. Lorincz AT, Brentnall AR, Vasiljević N, Scibior-Bentkowska D, Castanon A, Fiander A, et al. HPV16 L1 and L2 DNA methylation predicts high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with mildly abnormal cervical cytology. *Int J Cancer* 2013; 133, 637–44.
35. Brentnall AR, Vasiljević N, Scibior-Bentkowska D, Cadman L, Austin J, Szarewski A, et al. A DNA methylation classifier of cervical precancer based on human papillomavirus and human genes. *Int J Cancer* 2014; 135, 1425–32.

Prikaz primera: VAIN 2 odkrit pri kolposkopiji zaradi patološkega izvida BMV

Marko Mlinarič¹, Uršula Salobir Gajšek², Simona Šramek Zatler², Alenka Repše Fokter²

¹ Ginekološka ambulanta Zagorje, Cesta zmage 1, Zagorje ob Savi

² Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, Celje

Povzetek

Pomembna opravila, ki jih izvajamo ginekologi v sklopu programa ZORA, so jemanje brisov materničnega vratu (BMV) in brisov na visokorizične genotipe humanih papilomavirusov (HPV) – testi HPV, kolposkopiranje, odvzem tkivnega vzorca za histopatološko preiskavo in morebitno zdravljenje. Naš cilj in želja je odkriti patološke spremembe materničnega vratu v predrakavi fazi. Občasno dobimo patološki izvid BMV, pri katerem z diagnostičnimi preiskavami, predvsem kolposkopijo, ne najdemo sprememb na materničnem vratu. Želimo prikazati primer, ko patološki izvid BMV ni bil povezan s spremembami materničnega vratu ampak s spremembami vagine. Menimo, da je pri patološkem izvidu BMV in negativni kolposkopiji z morebitno biopsijo materničnega vratu nujno dobro pregledati področje celotne vagine, preden se lotimo drugih postopkov.

Ključne besede: kolposkopija, patološki izvid brisa materničnega vratu, vaginalna intraepitelijska neoplazija, pozitiven test HPV

Uvod

Pomembno področje dela ginekologov je odkrivanje, spremljanje in zdravljenje sprememb materničnega vratu (MV). BMV so namenjeni odkrivanju patoloških sprememb MV. Če izvid ni negativen, je potrebno ugotoviti, za katere patološke spremembe gre. Glede na Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu največkrat po določenem času BMV ponovimo - samostojno ali v kombinaciji s trižnim testom HPV. Redkeje takoj opravimo kolposkopijo (1).

Zgodi se, da kljub patološkem izvidu BMV pri kolposkopiji ne najdemo patoloških sprememb MV. Patološke celice v brisu lahko pripadajo celicam vaginalnega epitelijskega in preiskavo je potrebno razširiti na vagino (2). Rak nožnice je zelo redek. V letu 2010 je bila incidenca tega raka 0,4/100.000 žensk kar pomeni, da smo v tem letu odkrili štiri nove primere (3). Podatka za incidenco vaginalne intraepitelijske neoplazije (VAIN) nimamo. V ZDA ocenjujejo, da je sprememb VAIN 0,2–0,3/100.000 žensk (4).

Prikaz primera

Zdrava pacientka, ki je redno prihajala na preventivne ginekološke preglede, je imela do šestindesetega leta starosti normalne izvide BMV, nato pa se je pojavila blaga diskarioza (ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje, PIL-NS).

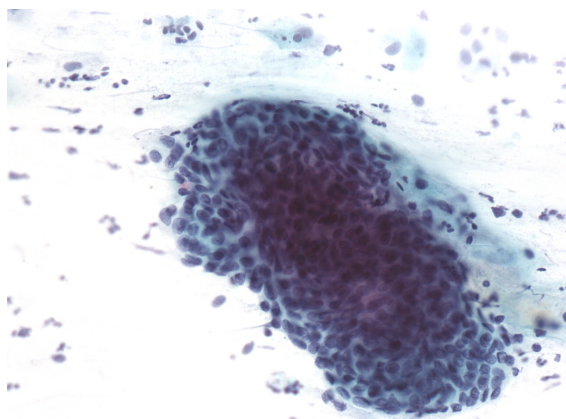
Histološki izvid kolposkopsko vodene biopsije je pokazal nizko tvegano displazijo CIN 1. Izvidi kontrolnih BMV so bili negativni. Triažni test HPV je bil pozitiven. Po biopsiji se je pacientka cepila z štirivalentnim cepivom proti HPV.

Prvi patološki izvid BMV, atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N), smo ugotovili tri leta po odkritju CIN 1 (Slike 1–5). Kolposkopija je pokazala normalno površino materničnega vratu (Slike 6–7). Patološke spremembe so se nahajale na vaginalni steni. Histopatološki izvid kolposkopsko vodene biopsije spremembe v vagini je pokazal VAIN 1–2. Dokončna histopatološka preiskava izrezane spremembe iz vagine je potrdila VAIN 2, ki je bil izrezan v zdravo (Slika 8). Vsi izvidi nadaljnjih kontrolnih BMV in kolposkopije, tako MV kot vagine, so bili normalni (Slika 9). Pri pacientki smo večkrat naredili test HPV, ki je bil vedno pozitiven.

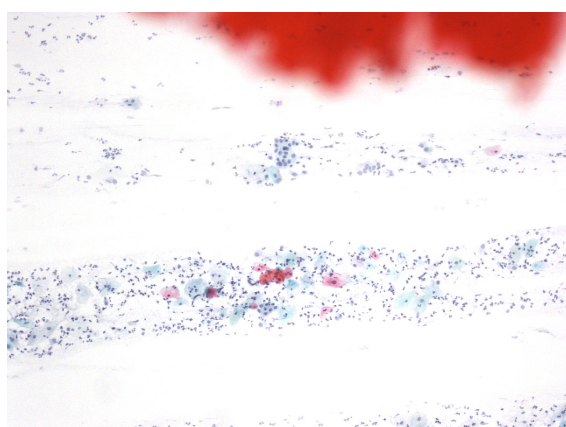
Pacientka je uporabljala različne metode kontracepcije: kondom, 5 let maternični vložek (IUS), ki je bil odstranjen 2 leti pred prvim patološkim brisom. Rodila je dvakrat, splavila ni.

Razprava

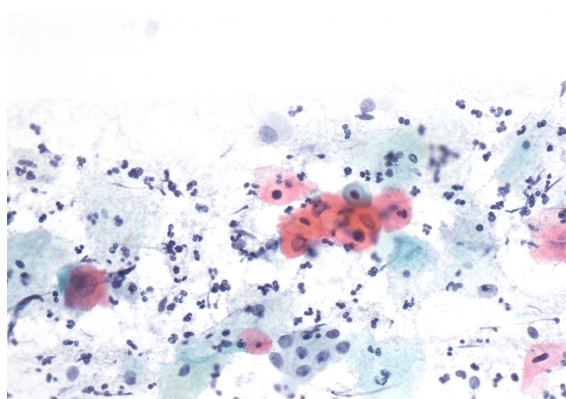
Patološki izvid BMV ob negativni kolposkopski sliki materničnega vratu predstavlja posebno situacijo, ki ne sme ostati nepojasnjena. Razlogov za negativno kolposkopijo pri patološkem izvidu BMV je lahko več (5–7):



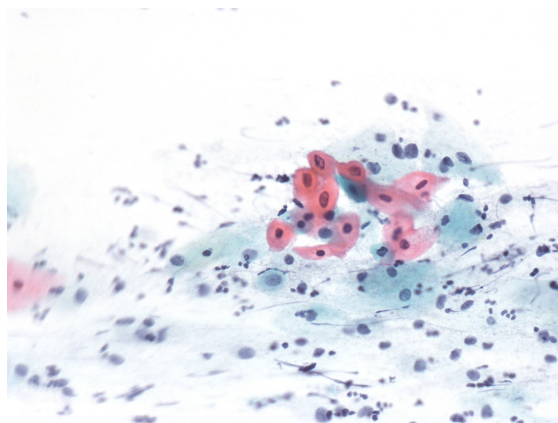
Slika 1. Atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N), Papanicolaou, x400.



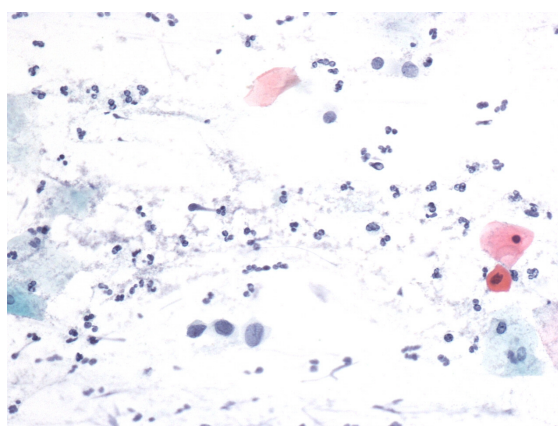
Slika 2. Atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N), Papanicolaou, x200



Slika 3. Atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N), Papanicolaou, x400.



Slika 4. Atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N), Papanicolaou, x400.

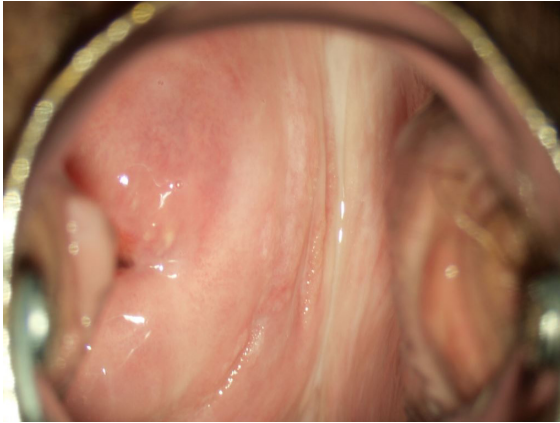


Slika 5. Atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N), Papanicolaou, x400.

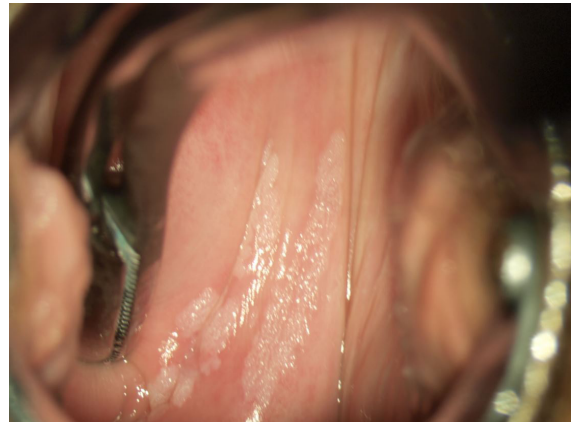
- izvid BMV je bil napačno pozitiven;
- kolposkopija ni zajela patoloških sprememb ali so le-te tako majhne, da jih kolposkopija še ne pokaže;
- kolposkopija je napačno negativna;
- spremembe niso na površini materničnega vratu ampak nekje drugje (vagina, cervikalni kanal);
- ostalo.

Pozitiven izvid testa HPV, ki ga odvezamemo po Smernicah v sklopu programa ZORA, nam pokaže prisotnost enega (ali več) visokorizičnih tipov HPV, ne pa točno kateri tip HPV je prisoten. Prav tako ponovljen test HPV ne odgovori na vprašanje ali gre za isti ali drug tip virusa. Manjka nam torej podatek ali gre za perzistentno okužbo z istim, ponavljajočo se okužbo z istim ali okužbo z drugim genotipom virusa.

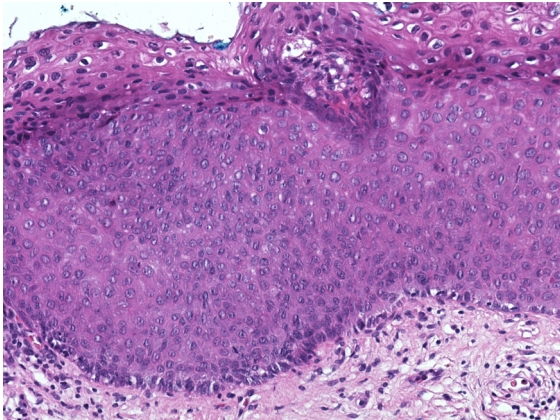
Kolposkopska preiskava vagine je zaradi anatomske lege sten glede na optično os kolposkopa tehnično zahtevnejša in pogosto težko zadovoljivo pregledamo celotno področje.



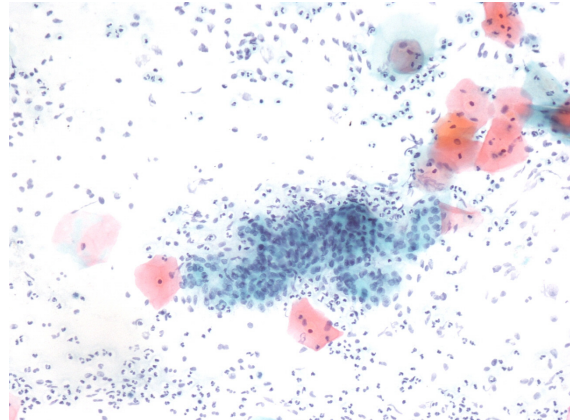
Slika 6. Kolposkopska slika spremembe na vaginalni steni brez barvanja.



Slika 7. Kolposkopska slika spremembe na vaginalni steni po aplikaciji očetne kisline.



Slika 8. Vaginalna intraepitelijska neoplazija 2 (VAIN 2), HE, x400



Slika 9. Normalen bris materničnega vratu v letu 2014, Papanicolaou, x 400.

Kaj smo se naučili

1. Kadarkoli dobimo izvid preiskave, ki je patološki, moramo storiti vse, da pojasnimo, zakaj tak izvid.
2. Patološki BMV lahko kaže na patološke spremembe v vagini.
3. Vse kombinacije izvidov in situacije niso predvidene v smernicah. Vedno ravnamo po svoji strokovni vesti in znanju. V primeru nejasnosti se posvetujemo s kolegi ali primer predstavimo na klinično patološki konferenci (8). Odgovornost za usmerjanje diagnostike in terapije je na lečečem zdravniku/ginekologu.

Literatura

1. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
2. Creasman WT. Vaginal cancers. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17 (1): 71–6.
3. Rak v Sloveniji 2010. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2013.
4. Holschneider CH, Berek JS. Vaginal intraepithelial neoplasia Aug 2014. Dosegljivo na: <http://www.uptodate.com/contents/vaginal-intraepithelial-neoplasia>.
5. Pretorius RG, Belinson JL. Colposcopy. *Minerva Gynecol* 2012; 64 (2): 173–80.

6. Mesher D, Tristram A, Castanon A, Beer H, Ashman S, Fielder H, et al. Single negative colposcopy: is it enough to rule out high-grade disease? *J Med Screen* 2011; 18 (3): 160–1.
7. Nanda K, McCroy DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselbad V, Hickey JD, Matchar DB. Accuracy of the Papanicolaou Test in Screening for and Follow-up of Cervical Cytologic Abnormalities: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2000; 132 (10): 810–819.
8. RepšeFokter A. Multidisciplinary management of patients in cervical cancer screening programme ZORA in Celje region. Zbornik predavanj XLIII. Memorialnem sestanku profesorja Janeza Plečnika. *Novosti v citopatologiji: most med kliniko in diagnostično patologijo*. Ljubljana 2012:139–44.

Učinkovitost triažnega testa HPV pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N in rezultati triažnega testiranja na HPV v 2013

Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj

Presejalni program in register ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Povzetek

Študija učinkovitosti triažnega testa HPV pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N je pokazala, da je obravnava žensk v skladu z novimi smernicami, ki narekujejo dvotirno triažo s kontrolnim BMV in triažnim testom HPV okoli 6 mesecev po presejalnem pregledu, v vseh starostnih skupinah pomembno bolj učinkovita pri odkrivanju klinično pomembnih lezij (CIN 2+ in CIN 3+) kot obravnava žensk v skladu s starimi smernicami, ki so narekovale le kontrolni BMV. Ženske z negativnim testom HPV imajo tudi pomembno manjše tveganje CIN 2+ in CIN 3+ kot ženske z negativnim izvidom kontrolnega BMV, zato se lahko prej in bolj varno vrnejo v presejanje. Z uvedbo novih smernic se je za dobrih 50-odstotnih točk zmanjšala potreba po dodatnih kontrolnih pregledih pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N (drugem kontrolnem pregledu in več). Prepolovila se je tudi potreba po takojšnji kolposkopiji po prvem kontrolnem pregledu, in sicer predvsem na račun HPV-negativnih žensk, ki se lahko že po prvem kontrolnem pregledu vrnejo v presejanje.

V letu 2013 je bilo narejenih 13.085 triažnih testov HPV, najpogosteje zaradi indikacije CIN – po zdravljenju (48,6 %) in APC-N (34,7 %) in najredkeje zaradi indikacije AŽC-N (1,1 %). Glede na rezultate študije uporabe triažnega testa HPV v letu 2012 se je v letu 2013 uporaba triažnega testa HPV pri ženskah z indikacijo sicer povečala za okoli 10 odstotnih točk, kar je razveseljivo, vendar ima ta test opravljen še vedno le okoli 60 % vseh žensk z indikacijo.

Kljub prednostim, ki jih ima triažni test pred kontrolnim BMV in kljub vključitvi testa v smernice ter urejenemu plačilu testiranja iz obveznega zdravstvenega zavarovanja, se test HPV v Sloveniji še vedno premalo uporablja. Kadar pa se uporabi, se pogosto uporabi prehitro po postavljeni indikaciji, zaradi česar zazna več prehodnih okužb, ki bi spontano izzvenele. Nekritična uporaba testa HPV, ki prinaša ženskam več škode kot koristi, je najverjetneje povezana z neznanjem ali nezaupanjem v sodobna dognanja o etiološki povezavi okužbe s HPV in nastankom RMV ali v nove tehnologije na področju ugotavljanja okužb s HPV. Vsebine, vezane na naravni potek okužbe s HPV in razvoja RMV ter uporabe testa HPV v presejalnih programih, je treba vključiti v redna izobraževanja vseh strokovnih sodelavcev programa ZORA, prav tako pa je na tem področju treba osveščati ženske. Čim prej je treba raziskati vzroke tako za premajhno kot prehitro uporabo triažnega testa HPV v programu ZORA ter nato ciljno ukrepati.

Ključne besede: presejalni program ZORA, triažni test HPV, kontrolni bris materničnega vratu, učinkovitost, upoštevanje smernic

1 Uvod

Leto 2013 je bilo drugo leto, ko so bile v Sloveniji celo leto v uporabi posodobljene Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu (1). V skladu s smernicami se kot dopolnilo za ocenjevanje tveganja cervikalne intraepitelijske neoplazije visoke stopnje ali hujših patoloških sprememb materničnega vratu (CIN 2+) uporablja triažo s testom HPV (Hybrid Capture 2) pri naslednjih indikacijah:

- atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N);

- ploščatocelična intraepitelijska neoplazija nizke stopnje (PIL-NS), pri ženskah starih 35 let ali več;
- atipične žlezne celice, neopredeljene (AŽC-N);
- spremljanje žensk s CIN 1;
- CIN - po zdravljenju.

Rezultati tujih raziskav in praks kažejo, da je triažni test HPV bolj občutljiv, a nekoliko manj specifičen kot kontrolni BMV za odkrivanje klinično pomembnih lezij materničnega vratu (2). S kliničnega vidika to lahko sicer pomeni več pravočasno odkritih (in zdravljenih) predrakavih sprememb in zato še manj

raka materničnega vratu, vendar za ceno nekoliko večjega obremenjevanja žensk in zdravstvenega sistema s prekomerno diagnostiko in zdravljenjem. Ker se kakovost citologije in algoritmi za uporabo triažnega testa HPV med raziskavami in praksami razlikujejo, se razlikujejo tudi pričakovani željeni in neželjeni učinki uporabe testa HPV. To je posebno pomembno z vidika tehtanja prednosti zaradi večje občutljivosti in slabosti zaradi manjše specifičnosti.

Z namenom, da bi, prvič po uvedbi novih smernic, preverili prednosti in slabosti uporabe triažnega testa HPV v programu ZORA, smo si zadali primerjati učinkovitost novih strokovnih smernic iz leta 2011 s starejšo verzijo smernic iz leta 2006 (1, 3). Zanimalo nas je ali je obravnava žensk v skladu z novimi smernicami bolj učinkovita pri odkrivanju klinično pomembnih lezij kot obravnava v skladu s starimi smernicami ter kakšne so mere veljavnosti za klinično pomembne lezije v obeh primerih. Dodatno nas je zanimalo, kako bi bila pri nas učinkovita uporaba triažnega testa HPV kot jo priporočajo angleške smernice – enotirna triaža samo s testom HPV, brez dodanega kontrolnega BMV. Preverili smo tudi, kako se je z uvedbo novih smernic spremenila potreba po kontrolnih pregledih in kolposkopiji. V študijo smo vključili ženske s presejalno diagnozo APC-N, ki je najbolj pogosta patološka presejalna diagnoza in pri kateri nove smernice narekujejo uporabo dvotirne triaže s kontrolnim BMV in testom HPV, za razliko od starih smernic, kjer je bila priporočena enotirna triaža s kontrolnim BMV. Ta del študije smo poimenovali Študija učinkovitosti triažnega testa HPV pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N. Podobno kot lani smo preverili tudi, koliko triažnih testov HPV je bilo narejenih v preteklem letu glede na posamezne indikacije in koliko žensk z indikacijo za triažni test HPV ga je imelo tudi narejenega. Ta del študije smo poimenovali Študija uporabe triažnega testa HPV v letu 2013.

2 Metode

2.1 Študija učinkovitosti triažnega testa HPV pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N

Študija je bila del specialistične naloge s področja javnega zdravja (2). Metodološko je bila zasnovana kot retrospektivna kohortna študija. Vanjo smo vključili vse ženske, stare med 20 in 64 let, ki so imele odvzet presejalni BMV v obdobju od 1. marca 2010 do 29. februarja 2012 katerega izvid je bil APC-N, hkrati pa so v skladu s smernicami imele opravljen tudi kontrolni pregled z odvzemom BMV in triažnim testom HPV v obdobju 6 +/- 2 meseca po presejalnem brisu. Za vsako žensko, ki smo jo vključili v raziskavo, smo preverili, ali je imela po

presejalni diagnozi odkrito klinično pomembno lezijo materničnega vratu.

Med klinično pomembne lezije MV smo šteli predrakave spremembe visoke stopnje (CIN 2, 3, CGIN, AIS) ali raka materničnega vratu (RMV), s kratico pa smo jih poimenovali CIN 2+ ali CIN 3+ (vse klinično pomembne lezije razen CIN 2). Če je imela ženska patološko spremembo nizke stopnje (CIN 1), negativen histopatološki izvid (brez neoplazije) ali histopatološkega izvida sploh ni imela, smo šteli, da ženska klinično pomembne lezije ni imela. Ženske smo spremljali vsaj eno leto po odvzemu presejalnega BMV.

Med sabo smo primerjali tri različne triažne metode, ki smo jih simulirali iz podatkov registra ZORA:

- triaža v skladu s starimi smernicami iz leta 2006 (enotirna triaža s kontrolnim BMV);
- triaža v skladu z novimi smernicami iz leta 2011 (dvotirna triaža s kontrolnim BMV in testom HPV);
- triaža v skladu z angleškimi smernicami (enotirna triaža s testom HPV).

Zanimalo nas je, kakšna je pri posamezni triažni metodi občutljivost, specifičnost, negativna (NNV) in pozitivna napovedna vrednost (PNV) za klinično pomembne lezije in kakšne so potrebe po kontrolnih pregledih, kolposkopiji in invazivni diagnostiki.

2.2 Študija uporabe triažnega testa HPV v letu 2013

V analizo smo vključili podatke o izvidih triažnih testov HPV iz Registra ZORA. Uporabili smo enake protokole kot lansko leto, protokoli so opisani v zborniku 4. izobraževalnega dne programa ZORA (4).

Letošnja analiza se od lanske razlikuje le v opazovanem obdobju. V analizo števila testov HPV glede na indikacije smo šteli vse triažne teste HPV, za katere je bil bris odvzet v obdobju od 1. 1. do 31. 12. 2013. V analizo skladnosti uporabe triažnega testa HPV s sodobnimi smernicami smo vključili vse ženske, ki so imele v obdobju 1. 7. 2012 do 30. 6. 2013 v Registru ZORA zabeležen presejalni izvid APC-N ali AŽC-N (ne glede na starost) ali PIL-NS (in so bile starejše od 35 let), ali pa so v obdobju od 1. 1. do 31. 12. 2012 imele diagnozo CIN 1 oz. so bile zdravljene zaradi CIN. Za te ženske smo preverili, ali so imele po indikaciji za triažni test HPV le tega tudi opravljenega. V analizo so bili vključeni visi testi HPV narejeni po indikaciji, vse do 30. junija 2014. Šteli smo, da je bil test opravljen časovno v skladu s smernicami, če je bil opravljen v 6 +/- 2 mesecih po citološki diagnozi APC-N, PIL-NS 35+ ali AŽC-N in v

Tabela 1. Opis vzorca žensk v študiji učinkovitosti triažnega testa HPV pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N. Prikazani so število in delež žensk s pozitivnim izvidom triažnega testa HPV (HPV +), patološkim izvidom kontrolnega BMV (patološki kontrolni BMV), s histopatološkim izvidom v registru ZORA (histopatološki izvid), CIN 2+ in CIN 3+ (2).

	št.	%	HPV +		patološki kontrolni BMV		histopatološki izvid		CIN 2+		CIN 3+	
			št.	%	št.	%	št.	%	št.	%	št.	%
Skupaj	2.277	100,0	741	32,5	694	30,5	355	15,6	125	5,5	53	2,3
Starost												
20–29	706	31,0	362	51,3	222	31,4	137	19,4	52	7,4	17	2,4
30–39	705	31,0	225	31,9	241	34,2	121	17,2	44	6,2	23	3,3
40–49	547	24,0	102	18,6	151	27,6	66	12,1	23	4,2	10	1,8
50–64	319	14,0	52	16,3	80	25,1	31	9,7	6	1,9	3	0,9

12+/-2 mesecih po histopatološki diagnozi CIN 1 ali po zdravljenju CIN.

Vir podatkov za raziskavo je bil Register ZORA, ki v skladu z Zakonom o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (Ur. l. RS, št. 65/2000) od leta 1998 (za ljubljansko in koprsko regijo) oz. od leta 2003 (za področje cele Slovenije) beleži vse citološke izvide BMV in tiste kolposkopske izvide, ki so opravljeni ob odvzemu BMV. Od leta 2004 se v Registru ZORA zbirajo tudi histološki izvidi s podatki o posegih na materničnem vratu, od 1. oktobra 2010 pa tudi izvidi triažnih testov HPV. Vse analize so bile opravljene v računalniškem programu SPSS 17.0.

3 Rezultati

3.1 Študija učinkovitosti triažnega testa HPV pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N

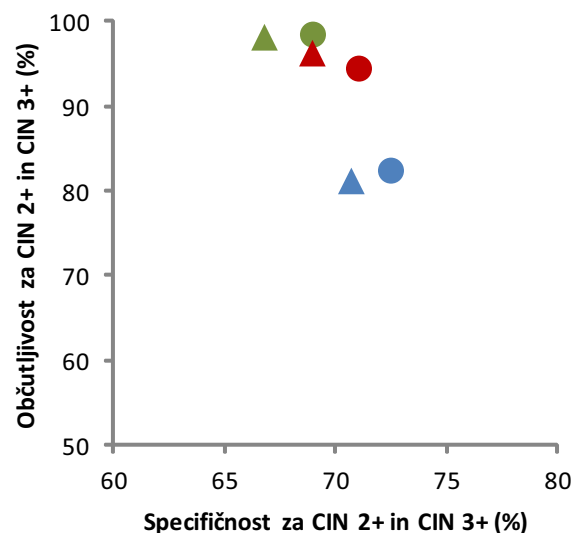
V študijo je bilo vključenih 2.277 žensk s presejalno diagnozo APC-N. Patološki izvid kontrolnega BMV je imelo 30,5 % žensk, pozitiven izvid triažnega testa HPV pa 32,5 % žensk (Tabela 1). Oba testa sta bila pogosteje pozitivna pri mlajših kot starejših ženskah, s tem da je bila razlika v deležu pozitivnih izvidov kontrolnega testa večja pri testu HPV kot BMV.

Učinkovitost testa HPV za odkrivanje klinično pomembnih lezij pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N

Z uvedbo novih smernic (zelena barva na Sliki 1) se je v primerjavi s starimi smernicami (modra barva na Sliki 1) pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N pomembno povečala občutljivost tako za CIN 2+ (z 82,4 % na 98,4 %) kot za CIN 3+ (z 81,1 % na 98,1 %). Specifičnost se je nekoliko zmanjšala tako pri

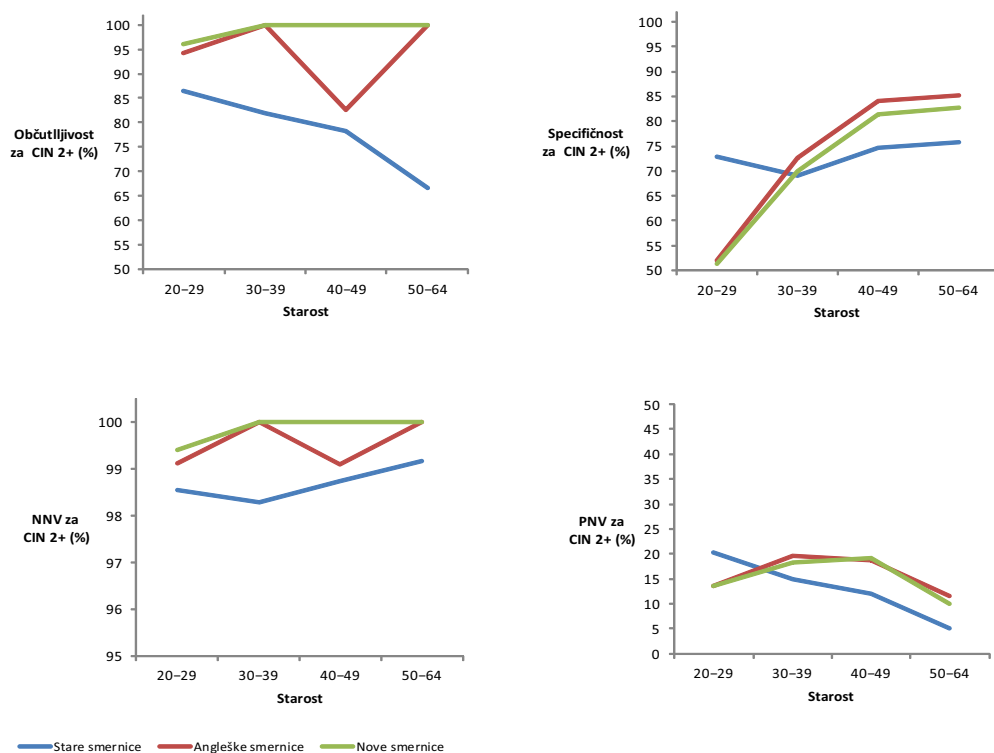
CIN 2+ (z 72,5 % na 69,0 %) kot CIN 3+ (s 70,7 % na 66,8 %), a je še vedno primerljiva (Slika 1). Negativna napovedna vrednost je po uvedbi novih smernic še povečala tako pri CIN 2+ (z 98,6 % na 99,9 %) kot pri CIN 3+ (z 99,4 % na 99,9 %). Prav tako se je nekoliko povečala pozitivna napovedna vrednost tako za CIN 2+ (s 14,8 % na 15,6 %) kot za CIN 3+ (s 6,2 % na 6,6 %).

Enotirna triaža s testom HPV (rdeča barva na Sliki 1), ki je priporočena v angleških smernicah, je primerljivo specifična kot enotirna triaža s kontrolnim BMV v skladu s starimi smernicami, vendar

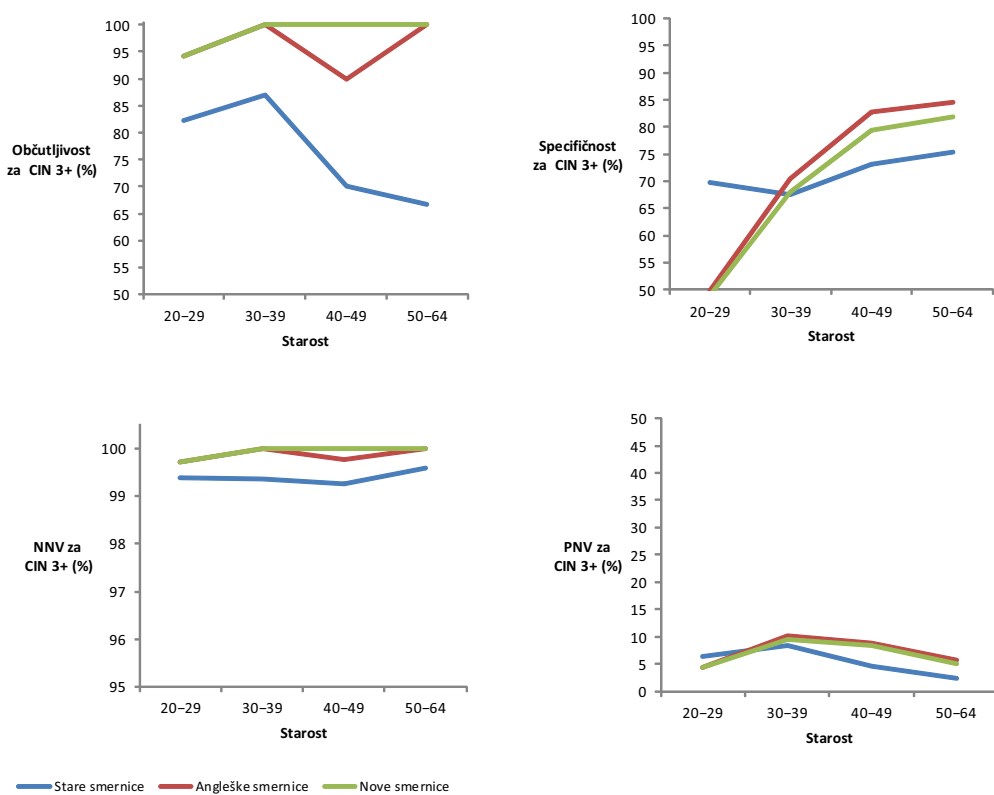


Slika 1. Občutljivost in specifičnost triaže žensk s presejalno diagnozo APC-N v skladu s starimi smernicami (enotirna triaža s kontrolnim BMV – modra barva), v skladu z novimi smernicami (dvojirna triaža s kontrolnim BMV in testom HPV – zelena barva) in v skladu z angleškimi smernicami (enotirna triaža s testom HPV – rdeča barva) za CIN 2+ (krogi) in CIN 3+ (trikotniki) v odstotkih (2).

a) CIN 2+



b) CIN 3+



Slika 2. Starostno specifične mere veljavnosti za (a) CIN 2+ in (b) CIN 3+ pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N glede na trižo v skladu s starimi smernicami (enotirna triža s kontrolnim BMV – modra barva), v skladu z novimi smernicami (dvojtrna triža s kontrolnim BMV in testom HPV – zelena barva) in v skladu z angleškimi smernicami (enotirna triža s testom HPV – rdeča barva) (2).

pomembno bolj občutljiva (za okoli 12-odstotnih točk pri CIN 2+ in 15-odstotnih točk pri CIN 3+). Dvotirna triaža v skladu z novimi smernicami, pa je sicer še nekoliko bolj občutljiva (za okoli 4-odstotne točke pri CIN 2+ in 2-odstotni točki za CIN 3+), a tudi nekoliko manj specifična (za okoli 2-odstotni točki) kot enotirna triaža s testom HPV.

Mere veljavnosti triažnih metod so odvisne od starosti žensk. Dvotirna triaža v skladu s sodobnimi smernicami (zelena barva na Sliki 2) je v vseh starostnih skupinah bolj občutljiva in ima večjo NNV tako za CIN 2+ kot CIN 3+ kot triaža v skladu s starimi smernicami (modra barva na Sliki 2). V vseh starostnih skupinah, razen v najmlajši (20–29 let), je tudi bolj specifična in ima večjo PNV. V najmlajši starostni skupini (20–29 let) je dvotirna triaža v skladu z novimi smernicami v primerjavi z enotirno triažo v skladu s starimi smernicami pomembno manj specifična (za 21,6-odstotnih točk za CIN 2+ in 20,9-odstotnih točk za CIN 3+), pri čemer pa je tudi v tej starostni skupini njena občutljivost pomembno večja, in sicer za 9,6-odstotnih točk pri CIN 2+ in 11,8-odstotnih točk pri CIN 3+. Prav tako je v tej starostni skupini pri dvotirni triaži v skladu z novimi smernicami nekoliko manjša PNV za CIN 2+ (za 6,7-odstotnih točk) in CIN 3+ (za 2,0- odstotnih točk).

Primerjava enotirne triaže s kontrolnim BMV v skladu s starimi smernicami (modra barva na Sliki 2) in enotirne triaže s testom HPV (rdeča barva na Sliki 2) kaže, da je enotirna triaža s testom HPV v vseh starostnih skupinah pomembno bolj občutljiva in ima tudi večjo NNV kot enotirna triaža s kontrolnim BMV v skladu s starimi smernicami. Razen v najmlajši starostni skupini (20–29 let) je enotirna

trijaža s testom HPV tudi bolj specifična in ima večjo PNV. Opaziti je, da se občutljivost kontrolnega BMV za CIN 2+ (Slika 3) in CIN 3+ (Slika 4) z večanjem starosti žensk pomembno zmanjšuje, medtem ko specifičnost ostaja v vseh starostnih skupinah podobna. Pri najstarejših ženskah (50–64 let) je v primerjavi z najmlajšimi (20–29 let) občutljivost kontrolnega BMV manjša za okoli 20-odstotnih točk pri CIN 2+ in za okoli 15-odstotnih točk za CIN 3+. Občutljivost triažnega testa HPV je velika v vseh starostnih skupinah, razen v starostni skupini 40–49 let, ko je opaziti prehodno zmanjšanje, ki je lahko posledica naključja. Specifičnost triažnega testa HPV se večja s starostjo žensk in v starostni skupini 30–39 let postane večja kot specifičnost kontrolnega BMV (Slika 2).

Ocena potrebe po kontrolnih pregledih in kolposkopiji pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N po starih smernicah iz leta 2006 v primerjavi z novimi smernicami iz leta 2011

Potrebe po kontrolnih pregledih in kolposkopiji se, glede na to katere triažne metode uporabljamo po presejalni diagnozi APC-N, pomembno razlikujejo. Glavna razlika je, da se lahko (v skladu s smernicami) v scenarijih, kjer je bil v triaži uporabljen test HPV, del žensk takoj po prvem kontrolnem pregledu vrne v presejanje (HPV-negativne), medtem ko se pri triaži samo s kontrolnim BMV ženske kljub negativnemu izvidu ne morejo vrniti v presejanje, ampak so napotene na kontrolni pregled.

Rezultati študije kažejo, da se je z uvedbo novih smernic (dvotirne triaže s kontrolnim BMV in testom HPV) v primerjavi s starimi (enotirna triaža s kontrolnim BMV) pri ženskah s presejalno diagnozo

Tabela 2. Potrebe po takojšnji kolposkopiji po prvem kontrolnem pregledu in dodatnem kontrolnem pregledu pri ženskah v različnih proučevanih scenarijih (2).

Kontrolni izvidi		Priporočilo		ABSOLUTNO ŠTEVILO			DELEŽ (%)		
				št.	CIN 2+	CIN 3+	št.	CIN 2+	CIN 3+
Triaža v skladu s starimi smernicami (samo kontrolni BMV)									
BMV neg		kontrola čez 6 m	1583	22	10	69,5	17,6	18,9	
BMV pato		takoj kolposkopija	694	103	43	30,5	82,4	81,1	
Triaža v skladu z novimi smernicami (kontrolni BMV in test HPV)									
HPV neg in BMV neg ali APC-N		v presejanje	1487	2	1	65,3	1,6	1,9	
HPV poz in BMV neg		kontrola čez 12 m	387	21	9	17	16,8	17	
HPV poz in BMV pato		takoj kolposkopija	403	102	43	17,7	81,6	81,1	
ALI HPV neg in BMV > APC-N									
Triaža v skladu z angleškimi smernicami (samo test HPV)									
HPV neg		v presejanje	1536	7	2	67,5	5,6	3,8	
HPV poz		takoj kolposkopija	741	118	51	32,5	94,4	96,2	

Tabela 3. Izvidi in število testov HPV po indikacijah kot jih zabeleži ginekolog, vsi testi HPV, leto 2013. Vir podatkov: Register ZORA, oktober 2014.

Indikacija	HPV+		HPV –		Neuporaben		Ni privolitve		Skupaj	
	Št.	%	Št.	%	Št.	%	Št.	%	Št.	%
APC-N	1.739	52,0	2.724	29,0	7	31,8	73	22,8	4.543	34,7
PIL-NS>35 let	442	13,2	330	3,5	3	13,6	8	2,5	783	6,0
CIN 1	304	9,1	699	7,4	1	4,5	12	3,8	1.016	7,8
AŽC - N	25	0,7	117	1,2	0	0,0	0	0,0	142	1,1
CIN - po zdravljenju	765	22,9	5.401	57,5	10	45,5	183	57,2	6.359	48,6
Ni podatka	70	2,1	127	1,4	1	4,5	44	13,8	242	1,8
Skupaj	3.345	100,0	9.398	100,0	22	100,0	320	100,0	13.085	100,0

zo APC-N zmanjšala potreba tako po kontrolnih pregledih kot po takojšnji kolposkopiji po prvem kontrolnem pregledu. Delež žensk s presejalno diagnozo APC-N, ki se po prvem kontrolnem pregledu lahko vrnejo v redno presejanje, se je z uvedbo novih smernic povečal z 0,0 % na 65,3 %. Delež žensk, ki so napotene na kontrolni pregled se je zmanjšal za 52,5-odstotnih točk (z 69,5 % na 17,0 %). Prav tako se je skoraj prepolovil delež žensk, ki so po kontrolnem pregledu napotene na takojšnjo kolposkopijo (z 30,5 % na 17,7 %) (Tabela 2).

Pri enotirni triazi s testom HPV bi bile potrebe po kolposkopiji zelo podobne kot so bile pred uvedbo novih smernic, vendar je med tema scenarijema velika razlika v potrebah po dodatnih kontrolnih pregledih. Ob uvedbi enotirne triaze s testom HPV bi bilo na kolposkopijo napoteni le 2 % žensk več (skupaj 32,5 %) kot prej, medtem ko bi preostalih 67,5 % žensk (HPV-negativne) namesto na kontrolni pregled lahko vrnilo v presejanje (Tabela 2).

Iz rezultatov analize je razvidno tudi, da je tveganje CIN 2+ pri ženskah z negativnim izvidom triažnega testa HPV in negativnim izvidom kontrolnega BMV izjemno majhno (0,13 %; 2/1.487) in okoli desetkrat manjše kot pri ženskah z negativnim izvidom kontrolnega BMV (1,4 %; 22/1.583) (Tabela 2). Tveganje CIN 2+ po negativnem triažnem testu HPV (brez dodanega kontrolnega BMV) je prav tako manjše kot tveganje po negativnem kontrolnem BMV (0,5 %; 7/1.536). Z drugimi besedami to pomeni, da se pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N in z negativnim izvidom kontrolnega BMV skriva okoli 17,6 % vsega CIN 2+, pri ženskah z negativnim izvidom triažnega testa HPV okoli 5,6 % vsega CIN 2+ in pri ženskah z dvojno negativnim testom le še okoli 1,6 % vsega CIN 2+.

1.2 Študija uporabe triažnega testa HPV v letu 2013

Število triažnih testov HPV glede na indikacije v letu 2013

V letu 2013 je bilo opravljenih 13.085 triažnih testov HPV pri 12.761 ženskah. Nekoliko manj kot polovico vseh testov je bilo opravljenih zaradi indikacije CIN – po zdravljenju (48,6 %; 6.359/13.085) in dobro tretjino zaradi indikacije APC-N (34,7 %; 4.543/13.085). Pri 1,8 % (242/13.085) izvidov ni zabeleženega podatka o indikaciji za test. Največji delež triažnih testov HPV je imelo negativen izvid (71,8 %; 9.398/13.085), pozitivnih je bilo 24,9 % (3.345/13.085) vseh testov. Neuporabnih je bilo manj kot 0,2 % (22/13.085) vzorcev, pri 2,4 % (230/13.085) testov pa ni bilo podane privolitve za zapis izvida v Register ZORA (Tabela 3).

V Tabeli 3 so zajeti vsi triažni testi HPV, ne glede na to, koliko časa po indikaciji so bili opravljeni, zajeti so tako prvi kot kontrolni triažni testi HPV, za indikacijo pa je upoštevan podatek, ki ga je na napotnico napisal ginekolog.

Skladnost uporabe triažnega testa HPV v letu 2013 s priporočili

Triažni test HPV je bil narejen pri približno 60 % vseh žensk s citološko ali histopatološko indikacijo. Najpogosteje so imele triažni test HPV opravljen ženske s CIN 1 (63,9 %), najredkeje pa ženske po presejalni diagnozi AŽC-N (40,5 %) (Tabela 4).

Pri tistih ženskah, ki so imele triažni test HPV, je bil test opravljen v ustreznem časovnem intervalu v okoli 60 % (2.585/4.366). Okoli 13 % (565/4.366) žensk je imelo test HPV opravljen prehitro, okoli 26 % (1.143/4.366) pa prepozno glede na priporočila smernic. Testi, opravljeni pred priporočenim intervalom, so bili pri vseh indikacijah v večjem deležu pozitivni kot testi, opravljeni kasneje (Tabela 4).

Tabela 4. Uporaba triažnega testa HPV v letu 2013 v skladu z indikacijami. Prikazane so ženske s presejalnim izvidom APC-N, PIL-NS 35+ in AŽC-N (odvzema presejalnega BMV od 1. 7. 2012 do 30. 6. 2013) in ženske s histopatološko diagnozo CIN 1 ali po zdravljenju CIN (datum histopatološke diagnoze CIN 1 ali zdravljenja CIN od 1. 1. do 31. 12. 2012) ter njihovi triažni testi HPV glede na to, v kolikšnem časovnem zamiku po indikaciji so bili narejeni. Ustrezen časovni interval je priporočen interval v smernicah +/- 2 meseca (4–8 mesecev pri APC-N in PIL-NS ≥ 35 let, 10–14 mesecev pri CIN 1 in konizaciji zaradi CIN). Vir podatkov: Register ZORA, oktober 2014.

Izvid	APC-N		PIL-NS>35 let		AŽC-N		CIN 1		CIN - po zdravljenju		Skupaj	
	Št.	%	Št.	%	Št.	%	Št.	%	Št.	%	Št.	%
Triažni test HPV v skladu z navodili												
HPV+	509	32,0	144	58,5	2	10,5	119	45,4	85	18,1	859	18,1
HPV-	1.080	68,0	102	41,5	17	89,5	143	54,6	384	81,9	1.726	81,9
Skupaj	1.589	100,0	246	100,0	19	100,0	262	100,0	469	100,0	2.585	100,0
Triažni test več kot 2 meseca pred priporočenim intervalom												
HPV+	97	40,8	33	70,2	4	16,0	69	45,4	26	25,2	229	25,2
HPV-	141	59,2	14	29,8	21	84,0	83	54,6	77	74,8	336	74,8
Skupaj	238	100,0	47	100,0	25	100,0	152	100,0	103	100,0	565	100,0
Triažni test več kot 2 meseca po priporočenem intervalu												
HPV+	189	35,9	32	38,6	1	4,5	55	35,0	67	18,9	344	25,2
HPV-	337	64,1	51	61,4	21	95,5	102	65,0	288	81,1	799	74,8
Skupaj	526	100,0	83	100,0	22	100,0	157	100,0	355	100,0	1.143	100,0
SKUPAJ												
S triažnim testom HPV*	2.407	61,2	381	62,7	66	40,5	574	63,9	938	59,4	4.366	59,4
Brez triažnega testa HPV	1.528	38,8	227	37,3	97	59,5	324	36,1	640	40,6	2.816	40,6
s kontrolnim BMV**	1.284	84,0	180	79,3	80	82,5	247	76,2	586	91,6	2.377	91,6
Skupaj	3.935	100,0	608	100,0	163	100,0	898	100,0	1.578	100,0	7.182	100,0

* Število žensk s triažnim testom HPV je večje kot v tabeli zgoraj, ker so šteti tudi neuporabni testi in testi brez privolitve

** vsaj 1 BMV po indikaciji za triažni test HPV

Brez triažnega testa je bilo približno 40 % vseh žensk z indikacijo. Od tega jih je imelo okoli 92 % vsaj en kontrolni BMV, kar pomeni, da so bile na kontrolnem pregledu pri ginekologu, ki pa ni opravil triažnega testa HPV (Tabela 4).

4 Zaključki

Novе smernice so bolj učinkovite pri pravočasnem odkrivanju predrakavih sprememb materničnega vratu kot stare, ob tem pa se je z uvedbo teh smernic potreba po kontrolnih pregledih in kolposkopiji celo zmanjšala. Smiselno je spodbujati obravnavo žensk v skladu s temi smernicami.

Pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N je triažni test HPV pri uporabi v skladu s smernicami bolj učinkovit pri prepoznavanju klinično pomembnih lezij kot kontrolni BMV. Z uvedbo novih smernic in triažnega testa HPV sta se pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N pričakovano in pomembno povečala tako občutljivost kot negativna napovedna vrednost za CIN 2+ in CIN 3+ in to v vseh starostnih skupinah. V vseh starostnih skupinah, razen v najmlajši (20–29 let), sta se obenem povečali tudi specifičnost in pozitivna napovedna vrednost. Dodatna analiza je pokazala, da največ bolezni odkrijemo predvsem pri ženskah s patološkimi spremembami nizke stopnje v kontrolnem BMV in pri ženskah z negativnim izvidom kontrolnega BMV (2).

Celokupno je po uvedbi novih smernic za en odkrit CIN 2+ invazivni diagnostiki podvrženih nekoliko več žensk kot po starih smernicah. Ob tem se je za dobrih 50-odstotnih točk zmanjšala potreba po dodatnih kontrolnih pregledih (drugem kontrolnem pregledu in več). Prepolovila se je tudi potreba po takojšnji kolposkopiji po prvem kontrolnem pregledu, in sicer predvsem na račun HPV-negativnih žensk, ki se lahko že po prvem kontrolnem pregledu vrnejo v presejanje.

Kljub dokazom o večji učinkovitosti triažnega testa HPV v primerjavi s kontrolnim BMV in zmanjšanju potrebe po dodatnih kontrolnih pregledih in kolposkopiji, pa v Sloveniji še vedno triažni test HPV uporabljamo premalo, in sicer le pri okoli 60 % žensk z indikacijo za ta test. Zanimivo je, da imajo ženske brez triažnega testa HPV v več kot 90 % opravljen kontrolni BMV, kar pomeni da so bile na kontrolnem pregledu, na katerem je ginekolog odvil BMV, ne pa tudi HPV. Glede na rezultate tako tujih raziskav kot tudi slovenskih analiz je to za žensko slabše, kot če bi ji na kontrolnem pregledu opravil tudi triažni test HPV, in je tudi v nasprotju s sodobnimi smernicami.

V prihodnosti je treba natančneje proučiti razloge za premajhno uporabo triažnega testa HPV pri ženskah z indikacijami. Prav tako je treba raziskati, kako so obravnavane ženske, ki kljub indikaciji nimajo opravljenega testa HPV, saj sodobne smer-

nice takega algoritma nimajo, rezultati številnih raziskav (in tudi naše) pa kažejo, da imajo ženske s presejalno diagnozo APC-N ob negativnim izvidom kontrolnega BMV pomembno večje tveganje CIN 2+ kot ženske z negativnim izvidom triažnega testa HPV.

Razveseljivo je, da se je glede na podatke iz prejšnjega leta uporaba triažnega testa HPV povečala pri vseh indikacijah, in sicer povprečno za okoli 10 odstotnih točk (4). Najbolj se je uporaba triažnega testa HPV povečala pri ženskah s CIN 1 in po zdravljenju CIN (za približno 20 odstotnih točk).

Literatura

1. Uršič Vrščaj M RS, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
2. Ivanuš U. Uvedba triažnega testa HPV v program ZORA: ocena prednosti in slabosti javnozdravstvene intervencije. Specialistična naloga. Onkološki inštitut Ljubljana 2013.
3. Uršič Vrščaj M RS, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. M UV, editor: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD; 2007.
4. Ivanuš U, Primic Žakelj M, editors. Uporaba triažnega testa HPV v programu ZORA v letu 2012. Zbornik 4 izobraževalnega dne programa ZORA; 2013; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana.

Prikaz primera: Adenokarcinom endometrija pri mladi asimptomatski ženski

Suzana Peternelj Marinšek¹, Simona Šramek Zatler², Alenka Repše Fokter²

¹Zdravstveni dom Celje, Gregorčičeva 5, Celje

²Oddelek za patologijo in citologijo, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, Celje

Povzetek

Rak endometrija je pogosto maligno obolenje, ki pa se večinoma pojavlja pri starejših ženskah. Pri mladih ženskah je ta bolezen izjemno redka, zato še toliko manj pomislimo nanjo. V prispevku predstavljamo primer mlade ženske, ki razen nerednih menstruacij ni imela ginekoloških težav. Na rednem preventivnem pregledu je bil odvzet tudi bris materničnega vratu, v katerem so bile prisotne atipične endometrijske celice. Po frakcionirani abraziji in histološkem pregledu je bila postavljena diagnoza endometrioidnega adenokarcinoma.

Ključne besede: bris materničnega vratu, atipične endometrijske celice, endometrioidni adenokarcinom, mlada bolnica, debelost

Uvod

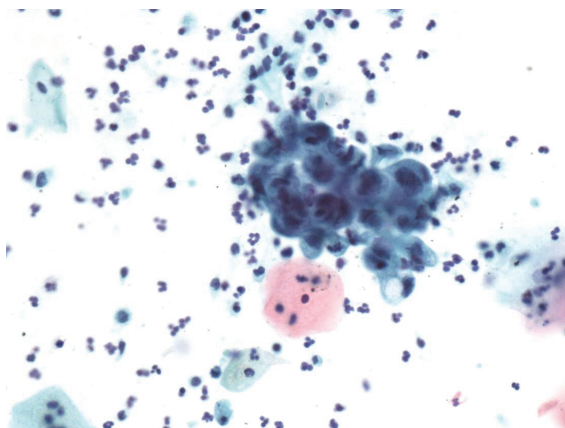
Endometrioidni karcinom je pri mladih bolnicah izjemno redek. Kaže se s krvavitvami, ki od normalnega menstrualnega ciklusa odstopajo v moči, pogostnosti in intenzivnosti. Pri naši bolnici pa je bil sum na endometrioidni karcinom postavljen po pregledu citološkega brisa materničnega vratu, odvzetega ne rednem preventivnem pregledu.

Predstavitev primera

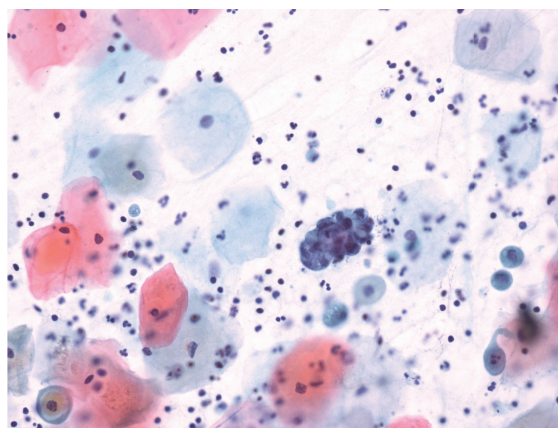
V sklopu programa ZORA je bila 22 letna pacientka marca leta 2006 prvič na ginekološkem pregledu. Menarha je nastopila pri 13 letih. Ni še rodila, ni splavila. Navajala je neredna perila na 2–3 mesece. Indeks telesne mase (ITM) je bil 45. Ob pregledu je bil bris materničnega vratu (BMV)

negativen, prisotno je bilo vnetje. Ponovni ginekološki pregled je bil opravljen septembra 2006, ko je bil kontrolni BMV normalen. Želela je oralno hormonsko kontracepcijo, ki ji je bila zaradi povečane telesne teže odsvetovana. Takrat v Sloveniji še nismo imeli na razpolago gestagenske oralne kontracepcije.

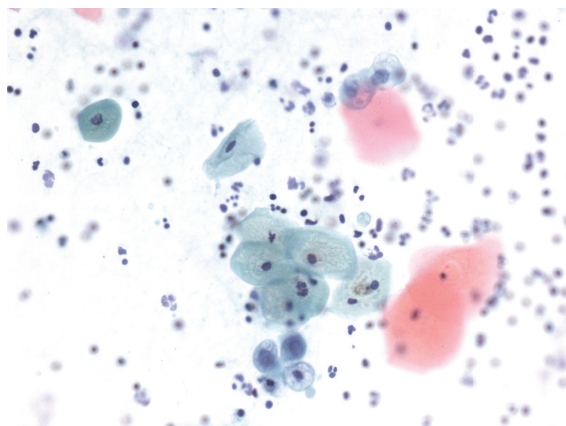
Ponovno je bila vabljen na pregled januarja 2008. Odvzet BMV je bil normalen. Telesna teža je bila še vedno povečana. Ob pregledu je bila amenoroična 4 mesece, zato je bil opravljen vaginalni ultrazvok, ki je pokazal policistično spremenjene jajčnike (PCO) in zadebeljen endometrij. Za sprožitev krvavitve je bila predpisana gestagenska terapija in svetovana redna mesečna uporaba gestagenov. Po ponovno izdajo recepta za gestagensko terapijo se ni oglasila.



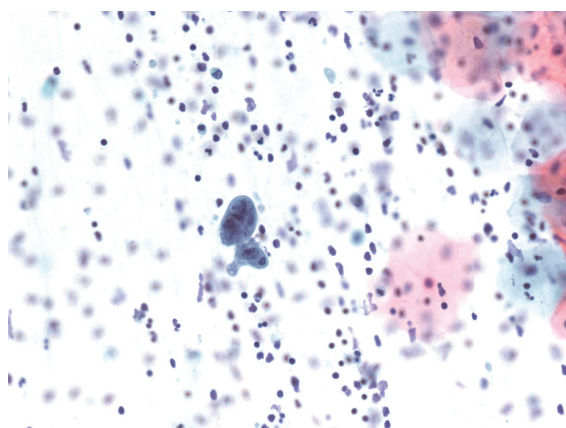
Slika 1. Atipične endometrijske celice v BMV, Papanicolaou, x400.



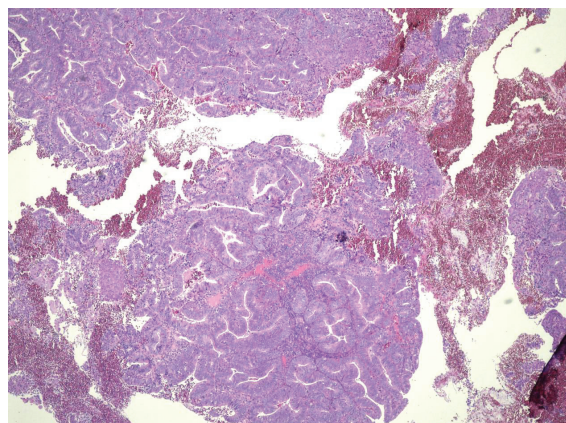
Slika 2. Atipične endometrijske celice v BMV, Papanicolaou, x400.



Slika 3. Atipične endometrijske celice v BMV, Papanicolaou, x400.

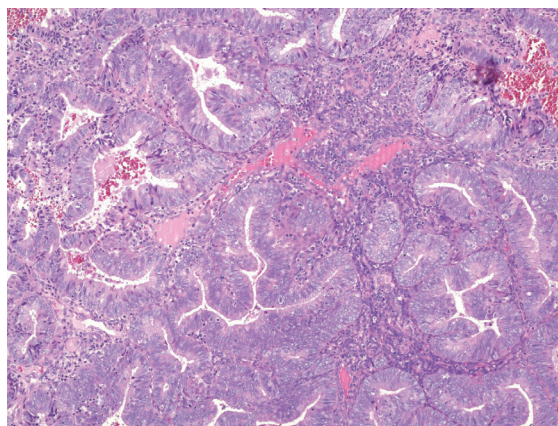


Slika 4. Atipične endometrijske celice v BMV, Papanicolaou, x400.



Slika 5. Zmerno diferencirani endometrioidni adenokarcinom, HE x 100.

Maja 2011 je bila tedaj 27-letna pacientka ponovno vabljen na preventivni pregled. Povedala je, da je imela 2010 operacijo zaradi debelosti - vstavljen gastrični trak. Še vedno je bila prisotna ekstremna debelost, navajala je prekomerno poraščenost, plešavost in neredna perila na 2–3 mesece. Ob pregledu je bil opravljen vaginalni ultrazvok, ki je pokazal PCO. Ponovno so bili predpisani gestageni



Slika 6. Zmerno diferencirani endometrioidni adenokarcinom, HE x 400.

in izdana napotnica za endokrinologa. BMV je bil normalen. Po pregledu se pacientka ni več oglasila niti za izdajo recepta, tudi izvida endokrinologa ni prinesla.

Aprila 2014 je bila 30-letna pacientka po treh letih ponovno vabljen na redni preventivni pregled. Leta 2013 je bil zaradi debelosti ponovno napravljen operativni poseg na želodcu- by-pass. Ob pregledu ni bila več prekomerno prehranjena. Prisoten je bil izostanek perila 2 meseca. Vaginalni UZ pregled je pokazal zadebeljen endometrij (22 mm), oba ovarija sta bila policistično spremenjena. Test za nosečnost je bil negativen. Ponovno so bili predpisani gestageni. V BMV so bile prisotne atipične endometrijske žlezne celice (Slike 1–4). Ob tem izvidu je bil opravljen telefonski pogovor med citologinjo in izbrano ginekologinjo pacientke.

Na ponovnem pregledu maja 2014 je pacientka povedala, da je po končani gestagenski terapiji pričakovano zakrvela, a se krvavitev ni ustavila. Maternični vrat je bil v celoti pokrit s ploščatim epitelijem, kolposkopija pa ni pokazala prisotne atipične transformacijske cone. Na kontrolnem vaginalnem UZ pregledu je bil endometrij še močnejše zadebeljen (25 mm). Zaradi patološkega brisa in zadebeljenega endometrija je bila maja 2014 narejena frakcionirana abrazija. Histološki izvid je pokazal fragmente zmerno diferenciranega endometrioidnega adenokarcinoma s skvamozno metaplazijo (Sliki 5 in 6).

Junija 2014 je bila pacientka pregledana na Ginekološko-onkološkem konziliju Ginekološke klinike v Ljubljani in na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Svetovana je bila operativna terapija, pred tem pa še preiskava male medenice z magnetno resonanco. Po tej preiskavi je bil stadij ocenjen na T1b N0. Julija 2014 je bila pacientka operirana na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, narejena ekstrasfascialna

histerektomija z odstranitvijo obojestranskih adneksov in pelvična limfadenektomija. Dokončni histološki je pokazal dobro diferenciran endometriodni adenokarcinom z invazijo 2 mm v miometriju, ostali preparati so bili negativni. Kirurško zdravljenje je dokončno, na priporočilo patologa in po sklepu ginekološkega konzilija Onkološkega inštituta je potrebno še testiranje na Lynchev sindrom (sindrom hereditarnega ne-polipoznega kolorektalnega karcinoma, pri katerem je značilno pojavljanje različnih vrst karcinoma v mlajših letih, posebej pa .rak debelega črevesa in endometrija).

Razprava

Čeprav je karcinom endometrija relativno pogosto maligno obolenje, se zelo redko pojavlja pred 40. letom starosti, pred 30. letom pa le izjemoma (1). Pri starejših ženskah je najpogostejši simptom krvavitve v pomenopavzi, v premenopavzi pa nenormalne krvavitve. Diagnozo dobimo z abrazijo maternične votline in histološkim pregledom. Pri anovulatornih pacientkah s PCO je zaradi stalnega in prekomernega estrogenskega učinka brez sočasnega učinka gestagenov povečano tveganje za razvoj endometrijskega karcinoma. Mlade pacientke z nerednimi menstruacijami ali izvencikličnimi krvavitvami običajno najprej zdravimo medikamentozno.

Citološki pregledi BMV so namenjeni predvsem odkrivanju predrakavih sprememb na materničnem vratu, čeprav je glede na klasifikacijo po Bethesda potrebno na citološkem izvidu označiti, kadar so v BMV prisotne endometrijske celice po 40. letu (2-5). Normalne endometrijske celice v BMV imajo namreč različen pomen in jih je potrebno interpretirati ter ustrezno ukrepati glede na starost ženske in njen reprodukcijski status. Pri ženskah v reproduktivni dobi je prisotnost endometrijskih celic v BMV v proliferacijski fazi menstruacijskega cikla normalna in ne zahteva nadaljnega ukrepanja. Redkeje so endometrijske celice lahko prisotne v drugi polovici cikla. Tudi v teh primerih ni potrebno ukrepati, če ni drugih kliničnih indikacij. Po 40. letu starosti je prisotnost normalnih endometrijskih celic v BMV lahko povezana s klinično pomembnimi patološkimi spremembami. Glede na meta-analizo 22 raziskav se normalne endometrijske celice pojavljajo v 0,4 % populacije žensk, starejših od 40 let, od katerih pri kar 7 % kasneje odkrijejo pomembne patološke spremembe (6). Nekateri avtorji priporočajo kiretažo endometrija pri vseh ženskah z atipičnimi endometrijskimi celicami in pri ženskah, starejših od 50 let z normalnimi endometrijskimi celicami po 12. dnevu cikla oziroma v pomenopavzi (7). Pregled BMV ni namenjen odkrivanju sprememb na endometriju in njegova napovedna vre-

dnost je nizka. Kljub temu je potrebno ob najdbi atipičnih endometrijskih celic ustrezno ukrepati, še posebej, kadar gre za mlado žensko, pri kateri ni pričakovati patoloških sprememb na endometriju.

Kaj smo se naučili

Čeprav je citološki pregled BMV namenjen odkrivanju predrakavih sprememb na materničnem vratu, nam lahko včasih pomaga pri odkrivanju drugih bolezenskih sprememb.

Literatura

1. Jayakrishnan K, Anupama R, Koshy A, Raju R. Endometrial carcinoma in a young subfertile woman with polycystic ovarian syndrome. *J Hum Reprod Sci* 3: 38-41; 2010.
2. Pogačnik A, Stojan Fležar M, Repše-Fokter A, Snoj V, Kirbiš Srebotnik I, et.al. Navodila za citološke izvide brisov materničnega vratu – klasifikacija po Bethesda. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
3. Uršič-Vrščaj M. Postopki za odkrivanje in obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
4. Wiener HG, Klinkhamer P, Schenck U, Bulten J, Bergeron C, Herbert A. Laboratory guidelines and quality assurance practices for cytology. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Office for Official Publications of the European Communities. Luxembourg (Grand-Duchy of Luxembourg); 2008:153-170.
5. Solomon D, Nayar R. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Springer – Verlag New York; 2004.
6. Canfell K. Normal endometrial cells in cervical cytology: systematic review of prevalence and relation to significant endometrial pathology. *J Med Screen* 15: 188-198; 2008.
7. Li Z, Gilbert C, Yang H, Zhao C. Histologic Follow-up in Patients with Papanicolaou Test Findings of Endometrial Cells. *American Journal of Clinical Pathology* 138: 79-84; 2012.

Okužba s HPV in test HPV – kako se pogovarjati s pacientko

Mateja Marčec¹, Leon Meglič², Uršula Salobir Gajšek³

¹ Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, Maribor

² Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

³ Ginekološko porodniški oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, Celje

Povzetek

Okužba s humanimi papilomavirusi (HPV) je pogosta spolno prenosna okužba. Že sam prizvok o spolnem prenosu v ljudeh praviloma povzroči neprijetne občutke. Kliniki smo ob sporočanju patološkega izvida zato pogosto v zagati, kako sporočiti izvide in pri tem povzročiti čim manjši stres pacientu, doseči njegovo zaupanje in sodelovanje v spremljanju poteka okužbe. Opisane so osnovne značilnosti okužbe s HPV in njenimi posledicami ter nasveti, kako sporočiti informacijo in odgovoriti na vprašanja.

Ključne besede: okužba s HPV, test HPV, svetovanje pacientom

Uvod

Izobraževanje splošne populacije je zelo pomemben zdravstveni dejavnik. Z uvedbo cepljenja proti HPV in vpeljavo testa HPV v presejalni program raka materničnega vratu je pomembno, da tako ženske kot moški razumejo vpliv okužbe s HPV. Šole, mediji in zdravstveni delavci so glavni mediatorji širjenja informacij o preventivi pred rakom materničnega vratu (RMV), zato je treba vložiti veliko truda v izboljšanje kakovosti in v pogostost informiranja (1). Ozaveščenost naših pacientk o pomembnosti državnega programa ZORA je glede na podatke iz leta v leto večja, zato lahko upravičeno sklepamo, da je naš način dela v tem programu ustrezen (2). Kakor nam lahko poučevanje pacientov o bolezni pripomore k boljši odzivnosti in sodelovanju pri zdravljenju, pa ima lahko včasih tudi neprijetne stranske učinke. Glede na potek okužbe s HPV danes vemo, da je le ta naravni potek v našem življenju, saj se okuži večina spolno aktivnih ljudi. Vemo, da bo v 90% bolezen izzvenela brez posledic, celo brez našega ukrepanja. Relativno malo bolnic bo potrebovalo zdravljenje. Če bodo posledice vztrajanja okužbe odkrite zgodaj, bo to zdravljenje minimalno invazivno (3).

A kljub temu smo pogosto v zagati, ko moramo sporočiti izvide. Ozaveščenost pacientov o HPV kot povzročiteljih predrakavih in rakavih bolezni je že velika, človeška narava pa nas pogosto že ob prvi novici potisne v strah pred najhujšim. Kako torej razložiti izvide in pomiriti bolnico, ki ima prisotne visokorizične HPV v brisu? Kako jo pomiriti, da kljub pozitivnim, nenormalnim, patološkim izvidom trenutno ni potrebno ukrepati drugače kot le opazovati?

»Okužen/a sem s HPV!«

Okužbe spolovila s HPV so pogoste v človeškem življenju. Večina jih je prehodnih. Diagnoza, ocena in zdravljenje bolezni povezanih s HPV lahko povzroči tesnobo in stres ter ima negativen psihosocialni vpliv na bolnike. Kliniki morajo poznati naravni potek bolezni, ki jih povzročajo HPV in to znanje vključiti v svetovanje. Ob poznavanju in spremljanju novosti na strokovnem področju, mora imeti svetovalac v mislih tudi, da ob svetovanju bolniku povzroči čim manjši stres. Seznanitev z okužbo s spolno prenosljivim virusom lahko sproži strah, zmanjšano samopodobo, izzove tesnobo in negativno vpliva na medčloveške, predvsem partnerske odnose. Priporočljivo je, da način svetovanja zdravnika pozna tudi drugo osebje v timu. Ob podobnem načinu pogovora in izrazih dosežemo hitreje pomiritev pacienta in vlijemo zaupanje v naše ritditve (4).

Pri svetovanju je zelo pomembno poudariti, da je okužba večinoma prehodna in ne predstavlja tveganja v napredovanje v predrakavo ali rakavo obolenje. Vztrajanje okužbe pa je predpogoj za nastanek RMV. Vendar je potek praviloma počasen, zato nam to omogoča dovolj zgodnjo prepoznavo in uspešno zdravljenje. Priporočljivo je omeniti, da večino raka odkrijemo v populaciji, ki ni hodila na preventivne preglede (3).

V razgovor vključimo nevarnostne dejavnike, zaradi katerih bolezni, povzročene z visokorizičnimi HPV nastanejo, kot so zgodnji začetek spolnih odnosov, veliko število spolnih partnerjev, visoko rizični spolni partnerji, mnogorodnost, kajenje,

druge SPB, predvsem s klamidijo in herpes simpleks virusi (HSV), dolgotrajna uporaba oralne kontracepcijske zaščite, okrnjen imunski sistem, npr. pri bolnikih z okužbo z virusom humane imunskve pomanjkljivosti (HIV) ali pri nas pogosteje na imunosupresivnem zdravljenju.

Ob seznanitvi bolnikov z okužbo s visokorizičnimi HPV in nevarnostnimi dejavniki, je smiselno izkoristiti čas še za pogovor o življenjskem stilu in predlagati ustrezne spremembe in preventivne ukrepe, ki so seveda v glavnem izogibanje rizičnim dejavnikom. Zmanjšajo naj število spolnih partnerjev in se izogibajo spolnim kontaktom s visokorizičnimi partnerji za SPB. Odsvetujemo kajenje in svetujemo uporabo kondoma (3, 4). Očiščenje HPV ob redni uporabi kondoma bo večje, celo pri pacientkah z že dokazano cervikalno intraepitelno neoplazijo (CIN) (5). Največja stopnja oziroma zmanjšanje verjetnosti okužbe s specifičnimi tipi HPV je pri cepljenih osebah, zato svetujemo cepljenje starostno ustreznih skupin. Kombinacija kondoma in cepljenja pa daje največjo zaščito pred nezaželenimi posledicami HPV okužbe in hkrati nudi tudi zaščito pred SPB, ki pa seveda ni popolna (6). Pri tem je obvezno poudariti, da se je kljub cepljenju še potrebno udeleževati presejalnega programa. Preventivo nekaterih infekcij s HPV lahko dosežemo s cepljenjem, preventivo raka pa s presejanjem, ki lahko prepreči okrog 75 % RMV pri ženskah, ki se ga udeležujejo redno (3, 5).

»Moj test za prisotnost visoko rizičnih HPV je pozitiven!«

Ženske danes že vedo, da je okužba z visokorizičnimi HPV povezana s patološkimi brisi materničnega vratu (BMV) in razvoju CIN in RMV. HPV test je pri nas in tudi v drugih državah namenjen za triažo pri obravnavi bolnic z mejnimi ali blago patološkimi citološkimi brisi in sledenju po zdravljenju CIN. Vedenje o prisotnosti ali odsotnosti visoko tveganih HPV nam omogoči triažo bolnic, ki potrebujejo dodatno diagnostiko (kolposkopija pri pozitivnih testih HPV). Uporabljamo ga tudi za sledenje po zdravljenju CIN, kar nam prav tako omogoča ločiti bolnice s tveganjem za ostanek bolezni ali ponovitev in tiste, ki jih lahko varno vključimo v redni presejalni program. (3, 7). Ženske so tako soočene tudi z dejstvom, da je njihov citološki test negativen, HPV pa pozitiven. Ugotovili so, da ne glede na citološki status, ženske s pozitivnim HPV testom doživijo večji stres kot tiste, pri katerih je HPV negativen, citološki test pa negativen ali patološki. Dodatno se počutijo prizadete tudi zaradi njihovega spolnega razmerja (8). Zato je bistveno poudariti, da je treba uporabljati test preudarno in ob tem zmanjšati stres

bolnic, predvsem pa ga ne uporabljati pri mlajših pacientkah.

V postopku pa so tudi raziskave za primarno testiranje s testom HPV. S HPV testom namreč zaznamo večji odstotek patoloških celic kot s citologijo, njegova slabost pa je, da zaznamo tudi ženske, ki bi sicer same očistile virus. Zato je po primarnem testu HPV potreben še dodatni test s citološkim pregledom, ki potrdi spremembe. Če je test HPV negativen potem lahko zanesljivo rečemo, da je pojav RMV v prihodnjih letih pri takšni bolnici zelo malo verjeten. Virus je lahko prisoten v človeku več let, preden ga lahko s testom zaznamo. Praktično je nemogoče reči, kdaj smo se z njim okužili. Nekateri se lahko srečajo z njim pa nikoli ne moremo dokazati HPV. Pri drugih lahko ostane v telesu in ne povzroči škode dalj časa. Spet tretji ga lahko z dobrim lastnim imunskim sistemom takoj uničijo. Učinkovitega zdravljenja okužb s HPV ni (3). Toda, ker se ga večina očisti spontano, je »čakaj in opazuj« najpogostejše in najustreznejše ukrepanje. Vemo, da imajo ženske z blago diskariozo celic verjetnost CIN Ie, če so HPV pozitivne. Pacientke, ki jih napotimo na kolposkopijo poučimo, da je kolposkopija diagnostična metoda, s katero ocenimo stopnjo vpliva HPV na maternični vrat. Načrt zdravljenja, če bo le-to potrebno, pa naredimo glede na citološki izvid, kolposkopski vtis in rezultate biopsije (4).

Očiščenje virusa se večinoma zgodi v enem letu. Zaščitna protitelesa, ki se ob tem lahko razvijejo, preprečijo ponovno infekcijo z istim tipom. Pri približno 20–30 % ljudi pa infekcija vztraja. Dalj časa kot vztraja, večja je verjetnost posledičnih bolezni (3).

Ob podajanju informacije o patološkem BVM in/ali pozitivnem testu HPV se pacientke počutijo neprijetno zaradi nepoznavanja ali pomanjkljivega znanja o HPV. So stigmatizirane ob spoznanju, da imajo spolno prenosljiv virus in/ali bolezen. Pogosto so zmedene ali jezne na partnerje in jih obtožujejo nezvestobe. Vztrajajo s vprašanji, od koga so dobile virus. V takšnih primerih je najbolje razložiti, da je praktično nemogoče dati na to odgovor, kar je tudi strokovno utemeljeno glede na počasen potek razvoja posledic okužbe. Ponovno poudarimo pogostosti HPV okužbe v populaciji, predvsem pri mladih, ter dejstvo, da je razvoj raka v populaciji, ki je redno hodila na preventivne preglede redke (3, 4). Mlajše pacientke tudi zmotno mislijo, da ne bodo mogle imeti otrok, medtem ko starejše pogosteje skrbi že omenjena nezvestoba partnerja ali morebitna prezgodnja smrt zaradi raka.

Zelo zanimive nasvete za zdravstvene delavce in paciente imajo na spletnih straneh Ameriškega

združenja za spolno zdravje (ASHA). Med ostalim dajejo tudi nasvet, kako partnerju povedati, da si HPV okužen. Izpostavljajo, da okužba s HPV ne pomeni, da si naredil kaj narobe, saj se večina spolno aktivnih ljudi tekom življenja okuži. Imeti HPV preprosto pomeni, da si kot večina ostalih prišel v stik tem zelo pogostim virusom. Ni odraz tebe, tvojega značaja, tvojih vrednot in pogovor s partnerjem naj ne bo v smislu priznanja ali ponujanja opravičil (9).

Klinikom svetujemo postavljanje odprtih in neobsojajočih vprašanj ali trditev, uporabo prostega in nemedicinskega jezika pri medicinsko neizobraženih. Bistveno je pomiriti paciente, odstraniti stigmo SPB ter pogovor preusmeriti k dogodkom, na katere lahko vplivamo in imamo za to trdne dokaze. To sta na primer ocena tveganja napredovanja bolezni in načrt sledenja. Pogosto je lahko pomiritev bolnic z negativnim testom citologije in pozitivnem HPV zelo težka naloga, saj težko razumejo, da kontrola čez eno leto ne pomeni, da nič ne delamo ali jih prerediti kontroliramo. Ponovno nam da odgovor na vprašanje dejstvo, da je okužba večinoma prehodna, in da le vztrajanje okužbe z visoko rizičnimi HPV nosi potencialno možnost razvoja RMV.

Raziskava, ki so jo opravili v ZDA o obsegu svetovanja adolescentom (starost so zastavili 10 do 19 let) v New Mexico 2004 in 2005, med zdravniki iz primarnega nivoja in njihovimi varovanci, je pokazala, da se kljub znanju še vedno težko pogovarjamo o SPB in imamo tudi strokovnjaki napačne predstave o spolnem življenju naših pacientov. Zdravniki so glede svetovanja o HPV redko načeli temo samostojno, večinoma le v sklopu SPB. Težavo so imeli zaradi kompleksnosti HPV okužbe in majhnega znanja adolescentov o HPV okužbi. Lažje in pogosteje so svetovali, ko so že pojavile težave z genitalnimi bradavicami ali patološkimi brisi. Na splošno so bili zdravniki navdušeni nad dobrobitjo cepiva. Nekateri so izrazili skrb, da bi cepljenim dalo to lažni občutek varnosti. Presenečeni so bili nad spolnimi navadami, ki so jih navajali njihovi varovanci ter so prepričani, da je pogovor o spolno tveganem obnašanju in preventivnih ukrepih treba aktivno, intenzivno in zgodaj vključiti v svetovanje. Glede na zgodnji začetek spolnih odnosov se svetovanje glede cepljenja naj prenese na obdobje, ko otroke k zdravniku ponavadi spremljajo še starši. V tem primeru je potrebno v pogovor vključiti seveda tudi starše (10).

Zanimivi so tudi rezultati sistematskega pregled literature glede splošnega znanja o HPV okužbi med splošno populacijo, študenti, pacienti in zdravstvenimi delavci med leti 1992 in 2006. Veliko objav so

avtorji morali izključiti zaradi različnih modelov raziskav, preiskovancev, metod, tipov vprašanj in velikosti raziskav. Med vključenimi raziskavami priznavajo, da so med njimi še vedno velike razlike, zato je tudi heterogenost rezultatov velika. Večina obdelanih objav je iz Združenih držav Amerike in Anglije, zato lahko delno upoštevamo rezultate tudi za našo populacijo. O HPV je že slišalo od 13–93% anketiranih. Pri odprtih vprašanjih so preiskovanci pogosteje prepoznali HPV kot rizični dejavnik RMV (8–68%), pri zaprtih, ko so dejavnike morali naštetiti, pa zelo redko (0,6 do 11%). Odgovori na odprta vprašanja nam dajo namreč natančnejši vpogled v znanje preiskovanca, zato smatrajo, da HPV večina ne povezuje z RMV. Pogosteje so vedeli za povezavo med HPV in genitalnimi bradavicami. HPV so pogosto zamenjali z drugimi SPB, kot sta HSV in HIV. Ženske so imele več znanja kot moški. Znanje med zdravniki je bilo zelo dobro, seveda različno med različnimi specialnostmi. Učitelji in sestre so se odrezali nekoliko slabše. Pediatri so najslabše poznali dejstvo, da genitalne bradavice ne povzročajo isti virusi kot RMV. Zdravniki so bili zbrani iz zdravstvenih centrov, ki skrbijo za univerzitetno in dodiplomsko populacijo študentov ter izkušeni splošni zdravniki, ki se v povprečju pogosto srečajo z bolniki s SPB. Večina jih je vedela, da je HPV okužba pogosta, kronična in pogosto asimptomatska, toda veliko jih ni vedelo, kje pridobiti informacije. Splošni zaključki so bili, da se je znanje o HPV okužbi tekom let v strokovni populaciji izrazito dvignilo, v splošni populaciji pa nekoliko manj in je globalno še vedno preslabo (1).

Zaključek

Kliniki imajo pomembno vlogo v svetovanju bolnikov s HPV okužbo. Zelo pomembno je, da imajo dobro znanje in razumejo naravni potek HPV okužbe in bolezni, ki jih ti virusi povzročajo. Le tako lahko ustrezno prenesejo informacijo bolnikom na način, ki je izobraževalen, pravočasen, razumevaljoč, podpirajoč in pomirjajoč. Iz proučevanja HPV in bolezni, ki jih povzročajo, imamo danes zanesljive podatke, zato lahko na večino vprašanj podamo jasne odgovore.

HPV okužba je naraven pojav, s katerim se sreča velika večina spolno aktivnih ljudi. Večinoma izzveni sama, brez posebnih ukrepov, potreben je le čas. Za manjši delež okužb, ki bodo povzročile bolezen, pa obstaja zdravljenje. Želimo preprečiti RMV, kar nam ob redni vključitvi v presejalni program in kontrolah ob patoloških izvidih tudi v glavnem uspe. Zavedati pa se moramo, da diagnoza, sledenje in zdravljenje posledic HPV okužb povzroča stres pri bolnikih in celo resne negativne psihosocialne in psihoseksualne motnje.

Literatura

1. Klug SJ, Hukelmann M, Blettner M. Knowledge about injection with human papillomavirus: A systematic review. *Preventive Medicine*. 2007; 46: 87-98.
2. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2007 in 2008 / [besedilo Maja Primic Žakelj, Urška Ivanuš, Ana Pogačnik, Marjetka Uršič-Vrščaj]. – Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2009.
3. NHS Cervical Screening Programme <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/index.html>
4. Diaz ML. Counseling Counseling the patient with HPV disease. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2013; 40(2): 391-402.
5. Harper DM, Demars LR. Primary strategies for HPV infection and cervical cancer prevention. *Clin Obstet Gynecol*. 2014; 57(2): 256-78.
6. Miksis S. A review of the evidence comparing the human papillomavirus vaccine versus condoms in the prevention of human papillomavirus infection. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2008; 37: 329-37.
7. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
8. McCaffery K, Waller J, Forrest S, Cadman L, Szarewski A, Wardle J. Testig positive for human papillomavirus in routine cervical screening: examination of psychosocial impact. *BJOG*. 2004; 111: 1437-43.
9. ASHA <http://www.ashasexualhealth.org/std-sti/hpv.html>
10. Sussman SL, Helitzer D, Sanders D, Urquieta B, Salvador M, Ndiaye K. HPV and Cervical Cancer Prevention Counseling With Younger Adolescents: Implications for Primary Care. *Annals of Family medicine*. 2007; 5(4). www.annfam.org

Kakovost brisov: spremembe ob uvedbi klasifikacije po Bethesda

Alenka Repše Fokter

Oddelek za patologijo in citologijo, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, Celje

Povzetek

Rak materničnega vratu je eden redkih malignomov, ki ga je mogoče preprečiti s tem, da pravočasno odkrijemo in zdravimo predrakave spremembe. Pri tem ima pomembno vlogo citološki pregled brisa materničnega vratu, kjer poleg sprememb na celicah ocenjujemo tudi kakovost brisa. Sprememba terminologije je z uvedbo klasifikacije po Bethesda opustila kategorijo manj uporaben bris, zaradi katerega je bilo po prejšnjih smernicah potrebno bris ponoviti v roku šestih mesecev oziroma po zdravljenju. Takih brisov je bilo v Sloveniji okoli šest odstotkov. Približno enak je po novi klasifikaciji delež uporabnih brisov, pri katerih citolog opozori ginekologa na določene pomanjkljivosti v rubriki "bodite pozorni na". Najbolj pogost razlog za uporaben bris, ki je slabše kakovosti, je odsotnost endocervikalnih in/ali metaplastičnih celic, sledijo pa majhno število celic, vnetje, slaba fiksacija, kri in čezmerna citoliza. Odločitve o nadaljnjih postopkih, ki niso vedno jasno zapisani v Smernicah za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu, je v rokah ginekologa.

Ključne besede: bris materničnega vratu, citološki izvid, kakovost BMV

Uvod

Z dobro organiziranim presejalnim programom, ki vključuje nadzor kakovosti na vseh ravneh, lahko preprečimo večino raka materničnega vratu (1-5). Pri tem ima pomembno vlogo citološki pregled brisa materničnega vratu (BMV), ki je ena od ključnih sestavin organiziranega državnega presejalnega programa ZORA. Predpogoj za zanesljivo morfološko analizo BMV je ustrezna kakovost brisa, kar na citološkem izvidu označimo v posebni rubriki. Informacija o kakovosti je za ginekologa pomembna, saj vpliva na njegovo odločitev o nadaljnjih postopkih.

Klasifikacija po Bethesda – kategorije glede na kakovost BMV

Klasifikacija po Bethesda, ki jo v Sloveniji uporabljamo od leta 2011, loči brise glede na kakovost na uporabne in neuporabne (6).

Uporabni so tisti BMV, ki vsebujejo zadostno število celic (najmanj 8000) in elemente transformacijske cone, razmazani pa morajo biti tanko, da se celice v njih ne prekrivajo (Slika 1).

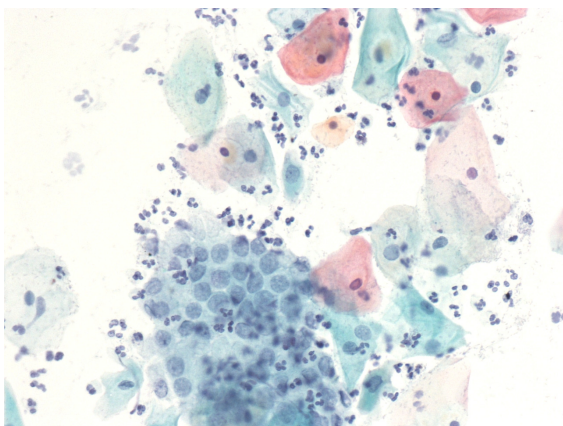
Brisi so neuporabni, kadar vsebujejo premajhno število celic, če so v celoti slabo fiksirani, nepregledni zaradi vnetja ali krvi, kadar je prekomerno izražena citoliza, oziroma kadar iz kateregakoli drugega vzroka brisa ne moremo oceniti. Če je BMV neuporaben, je treba bris ponoviti takoj ali najkasneje čez dva do tri mesece oziroma po zdravljenju. Po dveh neuporabnih BMV je potrebno opraviti kolposkopijo.

Če je kolposkopska ocena zadovoljiva, izvid pa negativen, priporočamo odvzem BMV po treh letih (2). Pomembno je, da je vsak ginekolog seznanjen z deležem svojih neuporabnih brisov in razlogi zanje. Določene razloge lahko namreč odpravi sam. Če ima v primerjavi s povprečjem laboratorija pomembno večji delež BMV z majhnim številom celic ali večji delež slabo fiksiranih brisov, lahko z boljšo tehniko odvzema rezultate popravi. Ginekolog pa ne more vplivati na kakovost BMV, ki so nepregledni zaradi vnetja ali neuporabni zaradi citolize. Prav tako tudi najbolj izkušen ginekolog ne bo dobil endocervikalnih celic pri bolnici z obliteriranim cervikalnim kanalom. Po podatkih Registra ZORA se je delež neuporabnih BMV v Sloveniji ustalil in zadnja leta znaša 0,2 %. Leta 2010, ko je bila v veljavi še modificirana klasifikacija po Bethesda, so bili najbolj pogosti razlogi za neuporaben BMV majhno število celic (34,5 %), vnetje (28,3 %), kri (13,1 %) in odsotnost endocervikalnih in/ali metaplastičnih celic (12,1 %). Leta 2012 je bil najpogostejši razlog majhno število celic (64,5 %), vsi ostali razlogi so bili prisotni v manj kot 10 odstotkih.

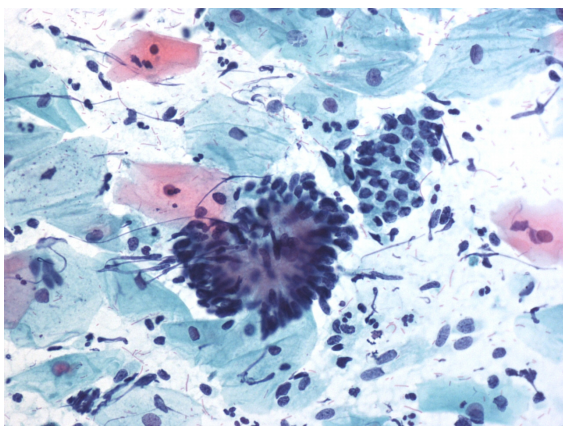
BMV, ki so iz kateregakoli vzroka slabše pregledni, a vsebujejo najmanj atipične celice, ocenimo kot uporabne.

Uporabni brisi z oznako "bodite pozorni na"

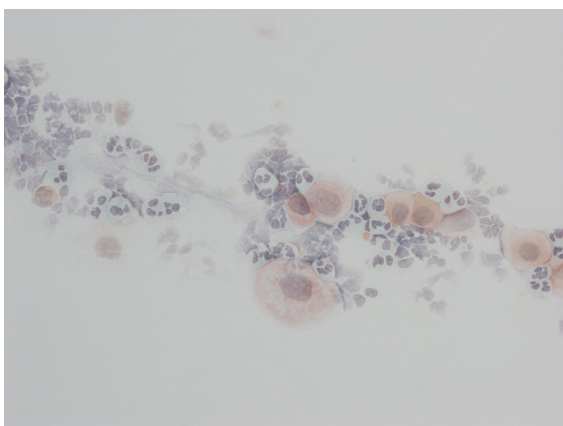
Sprememba terminologije je z uvedbo klasifikacije po Bethesda opustila kategorijo manj uporaben



Slika 1. Uporaben BMV: vsebovati mora zadostno število ploščatih ter endocervikalnih in/ali metaplastičnih celic. Papanicolaou, x400

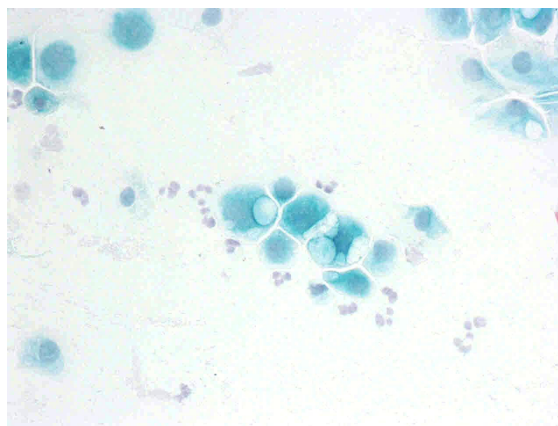


Slika 2. Adenokarcinom in situ. Kontrolni bris pri neodzivnici, katere prvi bris ni vseboval endocervikalnih celic. Papanicolaou, x400.

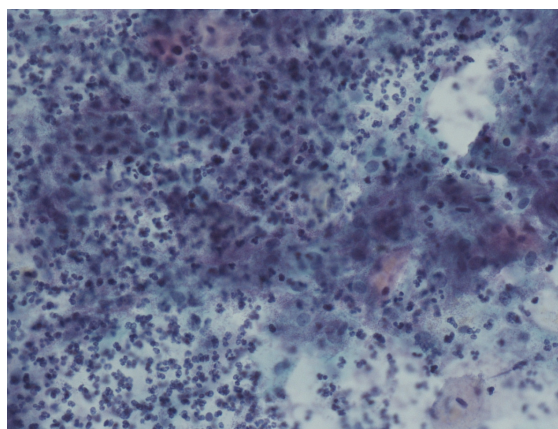


Slika 3. Slabo fiksiran bris. Papanicolaou, x400.

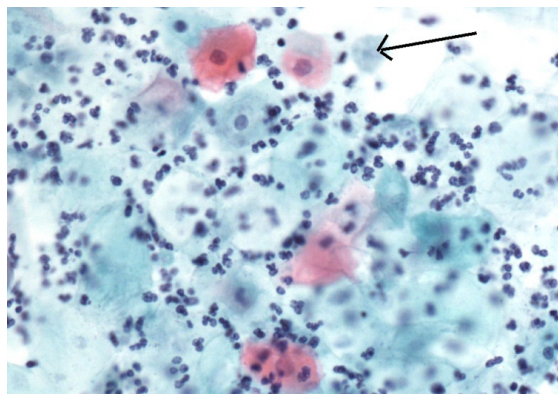
bris, ki ga je bilo po prejšnjih smernicah potrebno ponoviti v roku šestih mesecev oziroma po zdravljenju. Manj uporabnih brisov je bilo v Sloveniji okoli 6 %. Približno enak je po novi klasifikaciji delež uporabnih brisov, pri katerih citolog opozori ginekologa na določene pomanjkljivosti v rubriki "bodite pozorni na". Med manj uporabnimi BMV leta 2010



Slika 4. Slabo obarvan bris z nejasno strukturo jeder. Papanicolaou, x400.

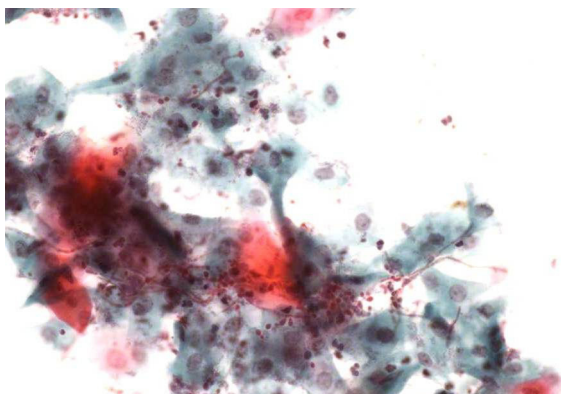


Slika 5. Nepregleden bris zaradi vnetja – levkociti



Slika 6. Slabo pregleden bris zaradi vnetja, *Trichomonas vaginalis*. Papanicolaou, x400.

je bilo 60,5 % takih, ki niso vsebovali endocervikalnih in/ali metaplastičnih celic, 11,1 % BMV je bilo nepreglednih zaradi vnetja, v 10,1 % brisov pa ni bilo dovolj celic. Slabo fiksiranih je bilo 6,4 %, 5,9 % BMV pa je bilo nepreglednih zaradi krvi. Zaradi čezmerne citolize je bilo manj uporabnih 2,9 % BMV. Leta 2012 je bilo v Sloveniji pregledanih 228.135 BMV, med njimi je bilo 14.219 (6,2 %) uporabnih brisov z oznako »bodite pozorni na«. Najpogostejši razlog je bil, da v BMV ni bilo endocervikalnih in/



Slika 7. Slabo pregleden bris zaradi vnetja, glivice. Papanicolaou, x400.

ali metaplastičnih celic (64,2 %), sledijo pa majhno število celic (9,6 %), vnetje (8,7 %), slaba fiksacija (8,2 %) in kri (4,5 %). Čezmerna citoliza je bila zabeležena pri 3,1 % BMV. Očitno gre za skupino bivših manj uporabnih brisov.

Odločitev o nadaljnjih postopkih mora v skladu s Smernicami za celostno obravnavo žensk s predra-kavimi spremembami materničnega vratu sedaj sprejeti ginekolog. Vendar pa nobene smernice nikoli ne morejo v celoti predvideti vseh kliničnih okoliščin in ni mogoče pričakovati, da bodo vsebovale vsa navodila za nadaljnje postopke pri bolnicah z manj kakovostnimi brisi. Zato je izjemno pomembno, da vse citološke izvide pregleda ginekolog. Kljub veliki obremenjenosti ginekologov je nedopustno, da izvide sprejema in vpisuje v zdravstveni karton drugo osebje, kar je še posebno pomembno, če se v karton vpisuje samo končni izvid (npr.: negativen bris). Ginekolog se bo pri uporabnem, negativnem BMV, ki ne vsebuje endocervikalnih celic, verjetno prej odločil za citološko kontrolo, če gre za pacientko, ki ne hodi redno na preglede, ki je že imela patološke BMV ali ki ima sumljivo klinično sliko. Enak citološki izvid pri bolnici z obliteriranim cervikalnim kanalom, nesumljivo anamnezo in kliničnim statusom ga bo verjetno manj skrbel, še posebno, ker je pričakovati, da tudi pri ponovnem odvzemu BMV ne bo dobil endocervikalnih in/ali metaplastičnih celic.

Bris brez endocervikalnih/metaplastičnih celic

Med uporabnimi BMV z oznako "bodite pozorni na" so najpogostejši brisi, ki ne vsebujejo elementov transformacijske cone. Delež citoloških izvidov brez endocervikalnih in/ali metaplastičnih celic se razlikuje tako glede na laboratorije kot glede na ginekologe, ki so BMV odvzeli. Podatki o pomenu prisotnosti endocervikalnih celic pri odkrivanju bolezenskih sprememb na ploščatih celicah so v literaturi nasprotujoči, vsekakor pa je njihova prisot-

nost potrebna za odkrivanje sprememb na žleznih celicah. Smernice Ameriškega združenja za kolposkopijo in cervikalno patologijo (ASCCP) priporočajo pri ženskah, mlajših od 30 let ponovni odvzem BMV znotraj treh let (rutinsko presejanje), pri ženskah, starejših od 30 let pa test HPV. Pri negativnem izvidu se ženska vrne v presejalni program, pri pozitivnem pa je po enem letu priporočljivo ponoviti BMV in odvzeti test HPV (8). Zgodnejši odvzem BMV (običajno po 6 mesecih) je smiseln pri ženskah, ki so že imele patološke spremembe na ploščatih celicah, ki jim nista sledila dva normalna citološka izvida, pri tistih, ki so imele patološke spremembe na žleznih celicah, pozitiven test HPV, kadar ginekolog ne vidi zadovoljivo materničnega vratu in če ženska v preteklosti ni redno hodila na ginekološke preglede (9). Na Sliki 2 vidimo kontrolni bris pri neodzivnici, katere prvi bris je bil normalen, vendar v njem ni bilo endocervikalnih celic. Citološka diagnoza adenokarcinoma in situ na kontrolnem BMV je bila kasneje potrjena s histološko preiskavo.

Slabo fiksiran bris

Žal se pri pregledovanju BMV še vedno srečujemo s slabo fiksiranimi brisi. Vsak ginekolog se mora zavedati, da je pravilna fiksacija eden najpomembnejših postopkov v pripravi kakovostnih BMV. Pri slabo fiksiranem brisu je verjetnost napačne interpretacije sprememb na celicah večja (Slika 3). Pomembno je, da ginekolog fiksira BMV zelo hitro, v nekaj sekundah po odvzemu, sicer se BMV posuši in ga je kljub ustreznemu barvanju zaradi slabe kakovosti težko zanesljivo ocenjevati. Kadar za fiksacijo uporabljamo etanol, mora biti BMV takoj in v celoti potopljen v fiksativu, kjer lahko ostane do 48 ur. Pri uporabi fiksativa v pršilu BMV popršimo 2 do 3-krat z razdalje 15-20 cm od BMV. Ginekolog naj bi preparate poslal v laboratorij najkasneje en teden po odvzemu BMV, sicer bodo tudi prvotno dobro fiksirani brisi slabo obarvani. Slika 4 prikazuje slabo obarvan bris, kjer so jedra zelo bleda in se skoraj ne ločijo od citoplazme. V citološkem laboratoriju so bris prejeli 3 tedne po odvzemu. Odvzem kontrolnega BMV pri predhodnem slabo fiksiranem BMV oziroma morebitne druge ukrepe določi ginekolog glede na pacientkino anamnezo, predhodne BMV in morebitne predloge citopatologa.

Uporabni brisi, ki so slabše kakovosti zaradi drugih vzrokov

Včasih je bris ocenjen kot uporaben, vendar je slabše pregleden zaradi vnetja, krvi ali drugih motečih dejavnikov. Citološko oceno lahko motijo številni levkociti, kadar pa je v brisu z njimi prekrita večina celic, je ocena nemogoča (Slika 5). Kadar v brisu identificiramo različne povzročitelje vnetja, jih

označimo na izvidu, saj je to pomembna informacija za ginekologa (Sliki 6, 7).

Če je bris slabše kakovosti iz zgoraj omenjenih razlogov, bo ginekolog glede na pacientkino anamnezo, klinično sliko, predhodne brise in morebitne predloge citopatologa odločil o nadaljnjih ukrepih. Predčasna citološka kontrola v roku 6 mesecev ali po zdravljenju je smotrna, kadar je imela pacientka predhodni patološki bris, pozitiven test HPV, kadar maternični vrat pri ginekološkem pregledu ni v celoti viden, kadar se podobni citološki izvidi ponavljajo, pri imunokompromitiranih pacientkah in če se ženska ni udeleževala presejalnega programa. Pri nosečnicah nekateri v takih primerih svetujejo citološko kontrolo po porodu.

Zaključek

Nova klasifikacija po Bethesda je na področju ocenjevanja kakovosti BMV prinesla pomembne spremembe. Z ukinitvijo rubrike "manj uporaben bris" je prešla vsa odgovornost glede odločitve o nadaljnjih postopkih na pleča ginekologov. Zato morajo biti le-ti izjemno pozorni pri pregledovanju citoloških izvidov, še posebno pri uporabnih izvidih z oznako "bodite pozorni na". Kadar je ginekolog kakorkoli v dvomih kako ukrepati pri določeni pacientki, je primer smiselno in priporočljivo predstaviti na klinično patološki konferenci, kjer se skupina različnih strokovnjakov s konsenzom odloči za postopke, ki so za pacientko najbolj primerni.

Literatura

1. Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in patologijo. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Januar 2006.
2. Uršič-Vrščaj M. Postopki za odkrivanje in obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
3. Pogačnik A, Kirbiš-Srebotnik I, Repše-Fokter A, Pohar-Marinšek Ž, Snoj V, Kirar Fazarinc I, et.al. Navodila za poenotenje izvidov brisov materničnega vratu. 2. prenovljena izdaja. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2005.
4. Pogačnik A, Stojan Fležar M, Repše-Fokter A, Snoj V, Kirbiš Srebotnik I, et.al. Navodila za citološke izvide brisov materničnega vratu – klasifikacija po Bethesda. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
5. Wiener HG, Klinkhamer P, Schenck U, Bulten J, Bergeron C, Herbert A. Laboratory guidelines and quality assurance practices for cytology. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Office for Official Publications of the European Communities. Luxembourg (Grand-Duchy of Luxembourg); 2008:153-170.
6. Solomon D, Nayar R. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Springer – Verlag New York; 2004.

7. DeMay RM. The Pap test. Chicago: American Society of Clinical Pathology; 2005.
8. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Updated Consensus Guidelines for Managing Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors, 2013.
9. Davey DD, Cox JT, Austin RM, Birdsong G, Colgan TJ, Howell LP, Husain M, Darragh TM. Cervical Cytology Specimen Adequacy: Patient Management Guidelines and Optimizin Specimen Collection. J Low Gen Tract Dis 12; 2008:72-81.

Atipične žlezne celice, neopredeljene: rezultati revizije citoloških preparatov in tveganje CIN2+

Veronika Kloboves Prevodnik¹, Simona Uhan Kastelic¹, Živa Pohar Marinšek¹, Tina Žagar², Urška Ivanuš²

¹Oddelek za citopatologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

²Presejalni program in Register ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Povzetek

Uvod

Morfološke značilnosti neneoplastičnih žlezni celic se lahko prekrivajo z značilnostmi neoplastično spremenjenih žlezni in ploščatih celic materničnega vratu. Zato na podlagi citopatološke ocene atipične žlezne celice, neopredeljene (AŽC-N) ne odkrijemo le predrakavih in/ali rakavih sprememb na žleznem epitelu materničnega vratu, ampak tudi spremembe na ploščatem epitelu. Ker velik delež presejalnih diagnoz AŽC-N predstavljajo neneoplastične spremembe smo želeli ugotoviti, kako sta se z leti spreminjala delež žensk s presejalno diagnozo AŽC-N in pozitivna napovedna vrednost za klinično pomembne lezije, CIN2+ in AIS+. Zanimalo nas je tudi, katere patološke spremembe smo v preteklosti napačno umeščali v kategorijo AŽC-N in koliko CIN2+ in AIS+ smo odkrili na podlagi teh ocen. S ponovnim pregledom BMV, smo zato želeli ugotoviti ali se je ocenjevanje patoloških sprememb na žlezni celicah izboljšalo.

Gradivo in metode

Iz Registra državnega programa ZORA smo dobili seznam preiskovank, pri katerih smo na Oddelku za citopatologijo OIL v pet-letnem obdobju od 2005 do 2009 ocenili, da so v BMV prisotne AŽC-N. Za vse BMV smo poiskali podatke o kontrolnih BMV, patohistoloških diagnozah in poteku bolezni, da smo postavili končne diagnoze, na podlagi katerih smo preverili pravilnost citopatoloških ocen. Vse BMV smo še enkrat pogledali in jih ocenili v skladu s klasifikacijo po Bethesda.

Rezultati

V obdobju 2005–2009 smo na OIL v primarnem presejanju 457 BMV ocenili kot AŽC-N, kar predstavlja 0,3 % vseh presejalnih diagnoz. Pogostnost AŽC-N se je v preiskovanem obdobju statistično značilno zmanjšala ($p = 0,04$). 15,3 % žensk je imelo klinično pomembne lezije, 2,4 % žensk je imelo adenokarcinom in situ ali več (AIS+) in 12,9 % cervikalno intraepitelijsko neoplazijo 2 ali več (CIN2+). Pri ponovnem pregledu smo le 9,0 % BMV ponovno ocenili kot AŽC-N, med katerimi je bilo 12,1 % klinično pomembnih lezij (2,4 % AIS+ in 9,7 % CIN2+). Preostalih 91 % BMV s presejalno diagnozo AŽC-N smo ocenili kot patološke spremembe žlezni celic visoke stopnje (AŽC-VS; 5,0 %), patološke spremembe ploščatih celic nizke stopnje (PIL-NS; 2,2 %), patološke spremembe ploščatih celic visoke stopnje (PIL-VS; 10,5 %) in neneoplastične spremembe ali kot negativen BMV (73,3 %). Pravilnost ocen ponovnega pregleda je bila sledeča: AŽC-VS 15/23, PIL-NS 2/10, PIL-VS 39/48. Tako smo pri ponovnem pregledu pravilno prepoznali 87,1 % klinično pomembnih lezij. 12,9 % BMV pri ženskah s klinično pomembnimi lezijami smo ocenili kot negativne.

Zaključki

Citološka diagnostika žlezni sprememb materničnega vratu je težavna, kljub temu smo dosegli napredek s prehodom na klasifikacijo po Bethesda in z izboljšanjem citopatoloških ocen. Slednje smo dosegli z rednimi izobraževanji, jasnimi morfološkimi merili, standardiziranim ocenjevanjem in stalnim nadzorom kakovosti. Ženske s presejalno diagnozo AŽC-N so ogrožene s CIN2+ in AIS+, zato je smiselno pri njih opraviti kolposkopijo in abrazijo v skladu s sodobnimi ginekološkimi smernicami. Zaradi nizke PNV diagnoze AŽC-N bi bilo v prihodnosti smiselno proučiti varnost in učinkovitost triažiranja žensk z diagnozo AŽC-N s testom HPV ali z imunocitokemičnim barvanjem na p16/Ki-67 pred izvedbo invazivne diagnostike. V kolikor bi potrdili, da je tovrstna obravnava žensk v Sloveniji varna in učinkovita, bi bilo smiselno posodobiti smernice.

Ključne besede: bris materničnega vratu (BMV), atipične žlezne celice, neopredeljene (APC-N), klinično pomembne lezije, ponoven pregled brisov

Uvod

Organizirano populacijsko presejanje z odvzemom in mikroskopskim pregledom brisa materničnega vratu (BMV, PAP-test) učinkovito zmanjšuje incidenco raka materničnega vratu (RMV) do 80 % (1). V Sloveniji se je incidenca RMV v prvih desetih letih po uvedbi državnega presejalnega programa ZORA zmanjšala za skoraj 50 % (2). PAP-test je učinkovit predvsem pri preprečevanju ploščatoceličnega RMV, žal pa je manj učinkovit pri preprečevanju invazivnega adenokarcinoma. V državah z dobro organiziranimi presejalnimi programi se praviloma večja delež adenokarcinomov med novoodkritimi RMV, predvsem na račun uspešnega odkrivanja in zdravljenja ploščatoceličnih sprememb visoke stopnje (CIN2+). Večanje incidence adenokarcinoma je opaziti predvsem pri mlajših ženskah (3,4). Občutljivost PAP-testa za odkrivanje žleznihih sprememb visoke stopnje (AIS+) je torej manjša od občutljivosti za odkrivanje ploščatoceličnih sprememb, vendar se rezultati študij zelo razlikujejo in kažejo, da je občutljivost med 29 % in 90 % (5). Poleg tega so številne študije pokazale, da se za citopatološko oceno atipične žlezne celice (AŽC) skrivajo spremembe na ploščatem epitelu in na veliko ogroženost žensk z diagnozo AŽC. Verjetnost, da imajo te ženske CIN 2+, je po podatkih tujih študij 13–80 % (6).

Na podlagi klasifikacije po Bethesda, ki jo uporabljamo tudi v Sloveniji, AŽC razdelimo na dve diagnostični kategoriji: atipične žlezne celice, neopredeljene (AŽC-N) in atipične žlezne celice, verjetno neoplastične (AŽC-VN) (7). AŽC so v presejalnem brisu le redko prisotne, po podatkih v tuji in slovenski literaturi ima tako presejalno diagnozo le okoli 0,05–2,5 % žensk (6). Pri ženskah pri katerih v presejalnem brisu najdemo AŽC, je citopatološka ocena AŽC-N pri 79–88 %, AŽC-VN pa pri 12–21%. (8,9). Čeprav je diagnoza AŽC-VN redkejša, pa so te ženske pomembno bolj ogrožene s CIN2+ in AIS+ kot ženske z AŽC-N in sicer ima po podatkih iz tuje literature ob presejalni diagnozi AŽC-VN CIN2+ in AIS+ okoli 67–74 % žensk v primerjavi s presejalno diagnozo AŽC-N, kjer ima CIN2+in AIS+ okoli 20–33 % žensk (8-10).

Citopatološka ocena atipične AŽC-N je v klasifikaciji po Bethesda diagnostična entiteta, kamor uvrščamo tiste spremembe na žleznihih celicah, ki nimajo jasnih značilnosti neoplastičnih ali reaktivnih celic (7). Poleg tega se morfološke značilnosti celičnih skupin, ocenjenih kot AŽC-N lahko prekrivajo z atipijami ploščatih celic. Zato na podlagi citopatološke ocene AŽC-N odkrijemo kar nekaj predrakavih in/ali rakavih sprememb na žleznihih in/ali ploščatem epitelu materničnega vratu (AIS+, CIN2+) (8-10). V svetu potekajo številne raziskave, ki skušajo v

skupini žensk s citopatološko oceno AŽC-N odkriti tiste, ki imajo ali bo pri njih nastal AIS+ ali CIN2+. Raziskave potekajo tako na področju izboljšanja citoloških diagnostičnih meril za opredelitev atipij žleznihih celic v BMV (11-13), kot tudi na področju iskanja bioloških označevalcev s katerimi bi v BMV poiskali celice s predrakavimi in rakavimi spremembami (14-15).

V Sloveniji je bilo do sedaj narejenih malo raziskav o diagnostičnem pomenu citopatološke ocene AŽC-N (16-18). Pred začetkom uporabe nove klasifikacije, ki je bila usklajena s klasifikacijo po Bethesda v letu 2006, smo v Sloveniji opazili velik delež citopatoloških ocen AŽC-N. Beležili so jo vsi laboratoriji, ki so bili vključeni v državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih in rakavih sprememb na materničnem vratu (DP ZORA). V obdobju 2003–2012 se je delež citopatoloških ocen AŽC-N v Sloveniji zmanjšal z 1,3 % na 0,1 % (18) in je bil povsem primerljiv s podatki iz literature, kjer je bil ocenjen na 0,05–2,5 % (6). Zaradi težavnosti citopatološke diagnostike pri žleznihih celicah in velikih razlik med rezultati tujih raziskav smo se na Oddelku za citopatologijo Onkološkega inštituta Ljubljana (OIL) odločili, da analiziramo lastne rezultate.

Namen naše raziskave je bil ugotoviti, kako sta se z leti spreminjala delež žensk s presejalno diagnozo AŽC-N in pozitivna napovedna vrednost za klinično pomembne lezije, CIN2+ in AIS+. Zanimalo nas je tudi, katere patološke spremembe smo v preteklosti napačno umeščali v kategorijo AŽC-N in koliko CIN2+ in AIS+ smo odkrili na podlagi teh ocen. S ponovnim pregledom BMV smo zato želeli ugotoviti ali se je ocenjevanje patoloških sprememb na žleznihih celicah izboljšalo.

Gradivo in metode

Iz centralnega presejalnega registra DP ZORA smo dobili seznam vseh presejalnih BMV, ki smo jih pregledali na Oddelku za citopatologijo OIL v 5-letnem obdobju od 2005 do 2009. Za vse preiskovanke, ki so imele presejalno diagnozo AŽC-N, smo pridobili tudi podatke o kontrolnih BMV, histoloških izvidih in o poteku bolezni iz različnih virov: Register ZORA, Oddelek za patomorfologijo Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani in računalniška podatkovna baza Webdoctor na OIL. Podatke o poteku bolezni smo zbirali od januarja 2005 do aprila 2012.

Ker smo v primarnem presejanju leta 2005 uporabljali klasifikacijo po Papanicolaou, od 2006 do 2009 pa klasifikacijo prirejeno po zgledu klasifikacije po Bethesda, smo najprej uskladjali citopatološke ocene s klasifikacijo po Bethesda, ki jo uporabljamo

danes (tabela 1). Predpostavili smo, da je citopatološka ocena AŽC-N v klasifikaciji po Bethesda enaka oceni atipične žlezne celice v klasifikaciji po Papanicolaou in v klasifikaciji prirejeni po zgledu klasifikacije po Bethesda, saj so bili diagnostični morfološki kriteriji v vseh treh klasifikacijah podobni.

Tabela 1. Citopatološke ocene za AŽC-N, ki smo jih uporabljali v klasifikaciji po Papanicolaou, v klasifikaciji prirejeni po zgledu klasifikacije po Bethesda, ter v klasifikaciji po Bethesda, ki jo uporabljamo danes.

Legenda: AŽC-N: atipične žlezne celice, neopredeljene

Klasifikacija po Papanicolaou	Klasifikacija prirejena po zgledu klasifikacije po Bethesda	Klasifikacija po Bethesda
Atipične žlezne celice (PAPII)	Atipične žlezne celice	AŽC-N

Vse BMV, ki smo jih v primarnem presejanju ocenjeni kot AŽC-N, smo poiskali v arhivu oddelka za citopatologijo OIL, jih še enkrat pregledali in ocenili v skladu s klasifikacijo po Bethesda. BMV sta ocenila en presejalec in en citopatolog. Zaradi lažje analize rezultatov smo citopatološke ocene, ponovnega pregleda BMV razdelili v 4 skupine (tabela 2).

Tabela 2. Skupine citopatoloških ocen ponovnega pregleda BMV.

Legenda: AŽC-VN: atipične žlezne celice, verjetno neoplastične, AIS: adenokarcinom in situ, A-CA: invazivni adenokarcinom, APC-N: atipične ploščate celice neopredeljene, PIL-NS: ploščatocelična intraepitelijska neoplazija nizke stopnje, APC-VS: atipične ploščate celice verjetno neoplastične, PIL-VS: ploščatocelična intraepitelijska neoplazija visoke stopnje, PL-CA: ploščatocelični karcinom

Citopatološka ocena ponovnega pregleda BMV	Skupina
AŽC-N	AŽC-N
AŽC-VN AIS A-CA	Patološko spremenjene žlezne celice visoke stopnje
APC-N PIL-NS	Patološko spremenjene ploščate celice nizke stopnje
APC-VS PIL-VS PL-CA	Patološko spremenjene ploščate celice visoke stopnje

V primarnem presejanju smo delež presejalnih diagnoz AŽC-N izračunali iz podatkov o številu BMV s presejalno diagnozo AŽC-N in številu vseh BMV, ki smo jih v citopatološkem laboratoriju OIL pregle-

dali v obdobju 2005–2009. Pri ponovnem pregledu BMV smo deleže citopatoloških ocen (AŽC-N, patološko spremenjene žlezne celice visoke stopnje, patološko spremenjene ploščate celice nizke stopnje, patološko spremenjene ploščate celice visoke stopnje) izračunali iz podatkov o številu BMV s temi ocenami in številu vseh BMV, ki smo jih ponovno pregledali.

Pravilnost citopatoloških ocen in ogroženost žensk s CIN2+ in AIS+ smo preverili s pomočjo podatkov o rezultatih histološke preiskave in kliničnega poteka bolezni. Zato smo za vsako citopatološko ocenodoločili končno diagnozo. Končna diagnoza je bila histopatološka diagnoza ali citopatološka ocena z dnjega kontrolnega pregleda BMV v povezavi s kliničnimi podatki o preiskovanki. Končne diagnoze smo razdelili na skupino klinično pomembnih lezij (CIN2+ in AIS+) in na skupino klinično nepomembnih lezij (brez CIN2+ in brez AIS+). V skupino CIN2+ smo vključili naslednje histopatološke diagnoze: CIN2, CIN3, ploščatocelični karcinom, v kategorijo AIS+ pa adenokarcinom in situ in invazivni adenokarcinom. Primerjali smo rezultate primarnega presejanja z rezultati poponovnega pregleda BMV.

Za statistične analize smo uporabili programom SPSS. Za prikaz rezultatov ocene AŽC-N v primarnem in ponovnem pregledu BMV ter končnih diagnoz smo uporabili metode opisne statistike. Za izračun trendov spreminjanja ocen patoloških sprememb na žleznih celicah, CIN2+ in AIS+ v opazovanem obdobju, smo uporabili linearno regresijo.

Raziskavo je odobrila Komisija za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje Republike Slovenije (št.110/01/14).

Rezultati

V obdobju od 2005–2009 smo na Oddelku za citopatologijo OIL pregledali 139.096 BMV. Za 573 (0,4 %) BMV smo v primarnem presejanju ocenili, da vsebujejo patološko spremenjene žlezne celice, 457 BMV (0,3 %) smo ocenili kot AŽC-N. Povprečna starost preiskovank je bila 57,6 let. Najmlajša preiskovanka je imela 20 let, najstarejša pa 84 let. Povprečno spremljanje preiskovank je bilo 68 mesecev, z razponom od 36 do 84 mesecev. Histološka preiskava je bila narejena pri 149 od 457 (32,6 %) preiskovankah in pokazala 70 (15,3 %) klinično pomembnih lezij. Povprečen čas med citopatološko oceno AŽC-N in histološko diagnozo je bil 10 mesecev, razpon od 0 do 58 mesecev. Za klinično pomembne lezije je bil ta čas 11,2 meseca, razpon 0–58 mesecev.

a. Rezultati v primarnem presejanju

Delež žensk s presejalno diagnozo AŽC-N se je v 5-letnem obdobju statistično značilno zmanjšal iz 0,7 % na 0,2 % ($p=0,04$), najbolj v obdobju 2005–2007, po tem obdobju se je delež ustalil nekoliko pod 0,2 % (slika 1).

Pri 457 ženskah s presejalno diagnozo AŽC-N je bilo odkritih 70 klinično pomembnih lezij (PNV 15,3 %), od tega CIN2 ali CIN3 pri 11,4 % (52/457), ploščatocelični karcinom pri 1,5 % (7/457), AIS pri 0,4 % (2/457) in invazivni adenokarcinom pri 2,0 % (9/457) žensk. Med vzorci s presejalno diagnozo AŽC-N se je pogostnost CIN2+ v ocenjevalnem obdobju statistično značilno zmanjšala ($p=0,05$), pogostnost histološke diagnoze AIS+ pa ne (slika 2).

b. Rezultati pri ponovnem pregledu BMV

Pri ponovnem pregledu BMV je bilo 9,0 % (41/457) BMV ponovno ocenjenih kot AŽC-N. Preostale BMV smo pri ponovnem pregledu ocenili drugače: 5,0 % (23/457) kot patološke spremembe na žleznih celicah visoke stopnje, 2,2 % (10/457) kot patološke spremembe na ploščatih celicah nizke stopnje, 10,5 % (48/457) kot patološke spremembe na ploščatih celicah visoke stopnje in 73,3 % (335/457) kot neneoplastične spremembe ali kot negativen BMV (slika 3). Pogostnost citopatoloških ocen AŽC-N se pri ponovnem pregledu v petletnem obdobju ni značilno razlikovala (slika 1).

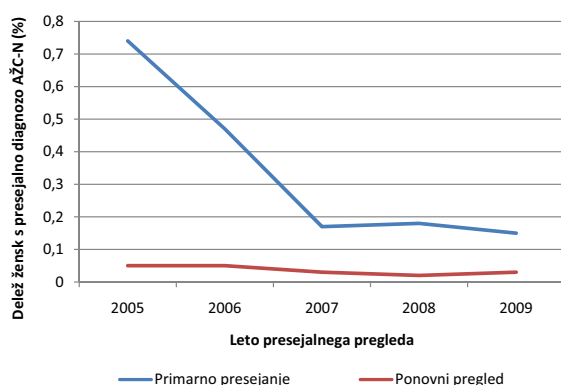
Pri 41 ženskah s ponovno diagnozo AŽC-N je bilo odkritih 5 od 70 klinično pomembnih lezij (PNV

12,1 % oziroma 5/41), od tega AIS+ pri 2,4 % (1/41) in CIN2+ pri 9,7 % (4/41) ženskah. 68,0 % (15/23) klinično pomembnih lezij smo odkrili na podlagi citopatološke ocene patološko spremenjene žlezne celice visoke stopnje, 20,0 % (2/10) na podlagi ocene spremembe ploščatih celic nizke stopnje in 81,3 % (39/48) na podlagi ocene spremembe ploščatih celic visoke stopnje. Pri 9 ženskah klinično pomembnih lezij pri ponovnem pregledu nismo odkrili (slika 3).

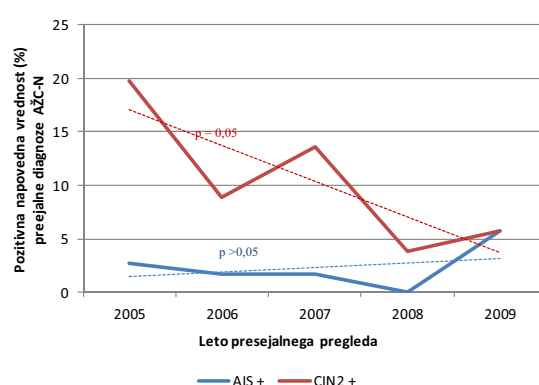
Med 70 klinično pomembnimi lezijami smo pri ponovnem pregledu na podlagi citopatoloških ocen AŽC-N in patološko spremenjene žlezne celice visoke stopnje odkrili tako CIN2+ kot AIS+, na podlagi citopatoloških ocen patološke spremembe na ploščatih celicah nizke in visoke stopnje pa samo CIN2+. Podobno kot v primarnem presejanju smo tudi pri ponovnem pregledu BMV na podlagi citopatološke ocene AŽC-N odkrili več CIN2+ kot AIS+ (9,7 % in 2,4 %), na podlagi citopatoloških ocen patološko spremenjene žlezne celice visoke stopnje pa nasprotno več AIS+ kot CIN2+ (39,1 % in 26,1 %) (slika 4).

Razprava

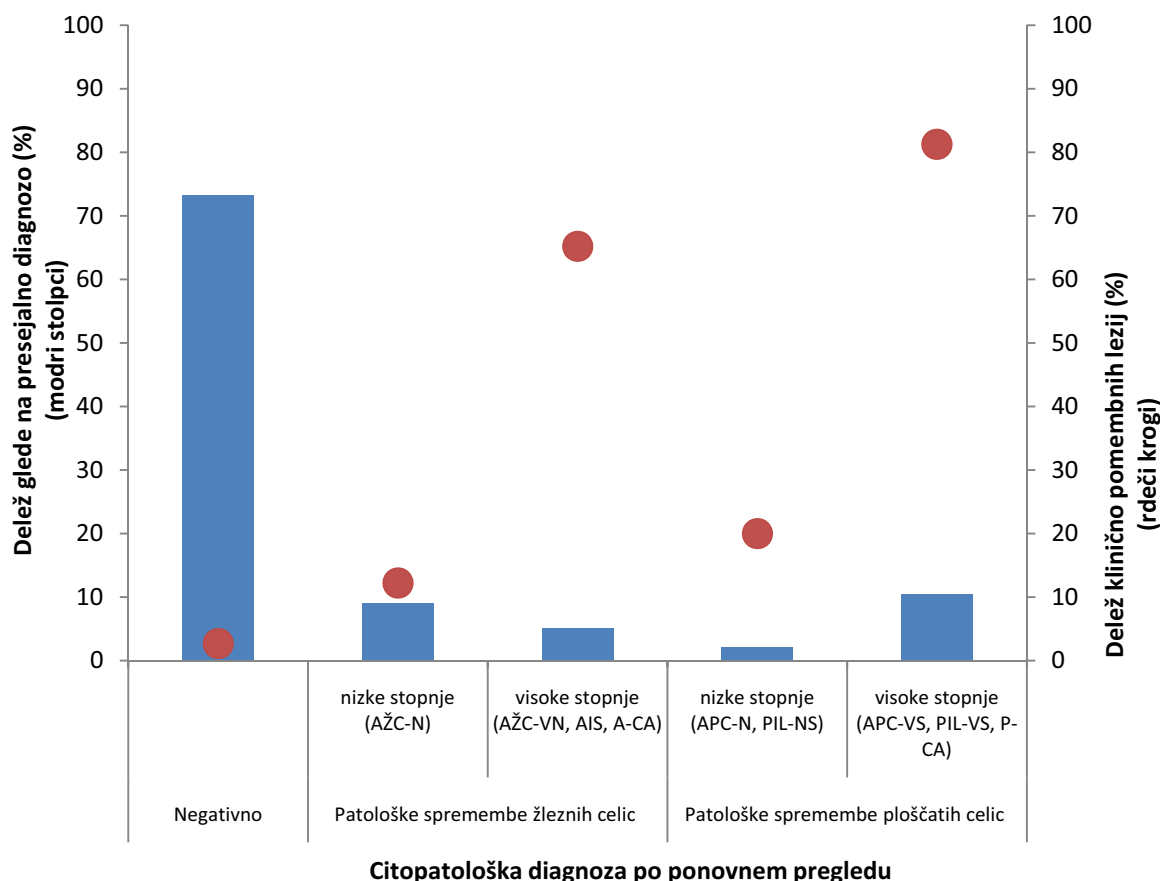
V raziskavi smo pričakovano ugotovili, da se je v opazovalnem obdobju 2005–2009 delež žensk s presejalno diagnozo AŽC-N v citopatološkem laboratoriju OIL zmanjševal. Pozitivna napovedna vrednost (PNV) presejalne diagnoze AŽC-N za CIN2+ se je v omenjen obdobju zmanjšala, PNV za AIS+ se z leti ni bistveno spreminjala. V primarnem presejanju smo na podlagi ocene AŽC-N odkrili 15,3 %



Slika 1. Delež žensk (v odstotkih) s citopatološko oceno AŽC-N v primarnem presejanju (modra črta) in po ponovnem pregledu BMV (rdeča črta) po koledarskih letih. V primarnem presejanju se je v obdobju 2005–2009 delež žensk s primarno oceno AŽC-N zmanjšal z 0,7 % na 0,2 %. Pri ponovnem pregledu BMV je bil delež citopatoloških ocen AŽC-N v vseh petih koledarskih letih podoben. Legenda: AŽC-N: atipične žlezne celice neopredeljene



Slika 2. Pozitivna napovedna vrednost (v odstotkih) presejalne diagnoze AŽC-N za CIN2+ (rdeča črta) in AIS+ (modra črta) v posameznem koledarskem letu. Prekinjena črta označuje 5-letni trend. Legenda: AŽC-N: atipične žlezne celice neopredeljene, AIS+: adenokarcinom in situ in invazivni adenokarcinom, CIN: cervikalna intraepitelijska neoplazija, CIN2+: CIN2, CIN3 in invazivni ploščatocelični karcinom.



Slika 3. Citopatološke ocene ponovnega pregleda brisov 457 žensk s presejalno diagnozo AŽC-N (modri stolpci, leva os) in delež klinično pomembnih lezij (CIN2+ in AIS+ skupaj) pri posamezni revidirani citopatološki diagnozi (rdeči krogi, desna os).

Legenda: AŽC-N: atipične žlezne celice neopredeljene AŽC-VN: atipične žlezne celice, verjetno neoplastične, AIS: adenokarcinom in situ, A-CA: invazivni adenokarcinom, APC-N: atipične ploščate celice neopredeljene, PIL-NS: ploščatocelična intraepitelijska neoplazija nizke stopnje, APC-VS: atipične ploščate celice verjetno neoplastične, PIL-VS: ploščatocelična intraepitelijska neoplazija visoke stopnje, PL-CA: ploščatocelični karcinom.

klinično pomembnih lezij (12,9 % CIN2+ in 2,4 % AIS+). 84,7 % BMV ocenjenih kot AŽC-N je vsebovalo neneoplastične ali reaktivne spremembe. Rezultati ponovnega pregleda so bili natančnejši od rezultatov primarnega presejanja. Pri ponovnem pregledu brisov s presejalno diagnozo AŽC-N smo jih 71,3 % pravilno ocenili kot negativne, 87,1 % klinično pomembnih lezij smo prepoznali kot BMV s predrakavimi in/ali rakavimi spremembami, čeprav nismo vseh pravilno opredelili glede tipa celic.

a. Delež žensk s presejalno diagnozo AŽC-N

V obdobju od 2005–2009 je bil delež citopatoloških ocen AŽC-N na OIL povprečno 0,3 % in se je iz začetnih 0,7 % znižal na 0,2 %. O podobnih rezultatih je poročala tudi Planinc A. (16), ki je ugotovila, da se je pogostnost citopatološke ocene AŽC-N v Splošni bolnišnici Celje v obdobju 2003 do 2008 zmanjšala iz 1,5 % na 0,1 %, povprečna vrednost

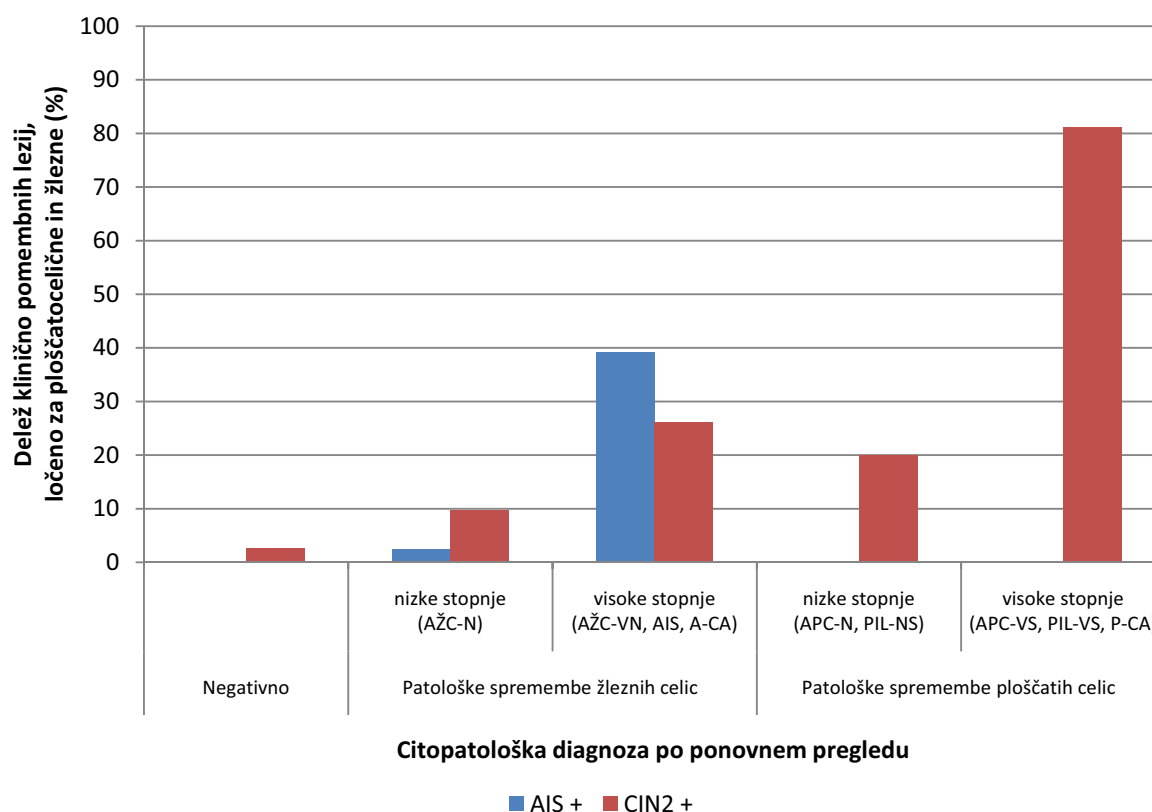
za celotno opazovalno obdobje pa je bila 0,4%. Na Inštitutu za patologijo na Medicinski fakulteti v Ljubljani so analizirali ocenjevanje BMV v letu 2008. Delež ocene AŽC-N v primerjavi z vsemi ocenami je bil na Medicinski fakulteti enak kot na OIL, in sicer 0,2 % (16,17). Rezultati vseh treh študij se ujemajo s slovenskim povprečjem (18) in so skladni s podatki v literaturi, kjer se delež citopatoloških ocen AŽC-N giblje od 0,05 % do 2,1 % (6).

Zmanjšanje deleža žensk s presejalno diagnozo AŽC-N v Sloveniji sovпада z opustitvijo klasifikacije po Papanicolaou in uvedbo nove klasifikacije, prirejene po zgledu klasifikacije po Bethesda. Delež citopatoloških ocen AŽC-N je bil zato največji prav v prvem letu naše raziskave, ko smo v Sloveniji še vedno uporabljali klasifikacijo po Papanicolaou in smo v diagnostično kategorijo AŽC-N poleg atipičnih žleznih celic uvrščali tudi žlezne celice z neneoplastičnimi spremembami, predvsem reaktivno

spremenjene žlezne celice. Te ugotovitve so tudi v skladu s podatki v literaturi. V letih 1992 in 1993 sta bili objavljeni dve raziskavi, ki sta pokazali, da je pogostnost citopatološke ocene AŽC odvisna od tega, ali so v to diagnostično kategorijo vključene tudi reaktivne spremembe na žleznih celicah. Goff s sodelavci (19) je poročal, da je bila pogostnost atipije endocervikalnih žleznih celic brez upoštevanja reaktivnih sprememb 0,46 %. Nasu s sodelavci (20) pa je poročal, da je bila pogostnost reaktivne žlezne atipije v kombinaciji z blago atipijo žleznih celic kar 2,5 %.

Pri ponovnem pregledu brisov s presejalno diagnozo AŽC-N smo le 9 % vseh brisov ocenili enako. Največja razlika med presejalno in ponovno diagnozo je bila pri brisih iz obdobja 2005–2007, ujemanje se je z leti povečevalo (slika 1). Ti rezultati potrjujejo že omenjeno trditev, da je bil upad deleža presejalnih diagnoz AŽC-N v začetnem delu opazovalnega obdobja predvsem posledica prehoda na klasifikacijo po Bethesda. V končnem delu opazovanega obdobja je bil delež diagnoz AŽC-N ponovnega pregleda še vedno manjši kot v primar-

nem presejanju, kar je posledica boljše kakovosti citopatologije. 12,7 % brisov s presejalno diagnozo AŽC-N smo pri ponovnem pregledu pravilno ocenjenili kot spremembe na ploščatem epitelu. Zaradi dosledne uporabe diagnostičnih meril klasifikacije po Bethesda in dobrim prepoznavanjem reaktivnih in neneoplastičnih sprememb, ki posnemajo atipijo žleznih celic, smo 71,3 % brisov pravilno ocenili kot negativne. Pravilna ocena negativnih BMV v preteklosti bi ženske usmerila v tri letno primarno presejanje in tako zmanjšala obremenitev žensk in zdravstvenega sistema z dodatnimi diagnostičnimi pregledi in posegi. Izboljšanje kakovosti citopatološke diagnostike žleznih celic lahko najverjetneje pripišemo tudi vse večji skrbi za zagotavljanje in nadzor kakovosti citologije ob uvedbi programa ZORA. V sodelovanju citopatologinj, članic programskega sveta ZORA in drugih strokovnih sodelavcev, je bil izdelan pravilnik za zagotavljanje in nadzor kakovosti citopatologije, vzpostavljena je bila šola za presejalce, standardiziran citopatološki izvid z navodili za ocenjevanje brisov in centralna registracija citopatoloških in histopatoloških izvidov, kar omogoča redni interni



Slika 4. Odstotek klinično pomembnih lezij, ločeno za ploščatocelične (CIN2+, rdeča barva) in žlezne (AIS+, modra barva), glede na citopatološko diagnozo po ponovnem pregledu brisov.

Legenda: AŽC-N: atipične žlezne celice neopredeljene AŽC-VN: atipične žlezne celice, verjetno neoplastične, AIS: adenokarcinom in situ, A-CA: invazivni adenokarcinom, APC-N: atipične ploščate celice neopredeljene, PIL-NS: ploščatocelična intraepiteljska neoplazija nizke stopnje, APC-VS: atipične ploščate celice verjetno neoplastične, PIL-VS: ploščatocelična intraepiteljska neoplazija visoke stopnje, PL-CA: ploščatocelični karcinom.

nadzor kakovosti dela citopatoloških laboratorijev. Redne letne revizije BMV bolnic z RMV omogočajo identifikacijo težavnih citopatoloških diagnoz in ciljana izobraževanja.

V literaturi smo našli dve podobno zasnovani raziskavi kot je bila naša, kjer so avtorji primerjali rezultate primarnega presejanja BMV ocenjenih kot AŽC z rezultati ponovnega pregleda. V raziskavi, ki jo je objavil Lee s sodelavci (21) je BMV s citopatološko oceno AŽC ponovno pregledalo 5 neodvisnih preiskovalcev. Delež popolnega ujemanja prvotne in revidirane citopatološke diagnoze se je med ocenjevalci razlikoval od 14,7 % do 65,4 %. 2,9 %–33,6 % BMV so pri ponovnem pregledu BMV ocenili kot PIL-VS, 31,6 %–55,1 % pa kot neneoplastične spremembe ali kot negativen BMV. Nasprotno pa je Tam s sodelavci (10) v svoji raziskavi vse BMV s presejalno oceno AŽC ponovno ocenil kot AŽC vendar so dokončne diagnoze pokazale, da v 69 % BMV ni bilo neoplastičnih sprememb, 10 % neoplastičnih sprememb pa je bilo na ploščatem epitelu.

b. Tveganje CIN2+ in AIS+ pri ženskah s presejalno diagnozo AŽC-N

Pozitivna napovedna vrednost (PNV) CIN2+ pri ženskah s presejalno diagnozo AŽC-N se je zmanjševala z leti opazovalnega obdobja. Tak rezultat je odraz postopnega izboljševanja prepoznave sprememb na ploščatem epitelu kar je zagotovo posledica že omenjene izobraževalne dejavnosti okviru DP ZORA. V prepoznavi neoplastičnih sprememb na žlezem epitelu ni bilo opaziti podobnega napredka, saj se PNV AIS+ pri ženskah s presejalno diagnozo AŽC-N z leti ni bistveno spreminjala. Primerjava PNV klinično pomembnih lezij (CIN2+ in AIS+) pri ženskah z diagnozo AŽC-N med ponovnim pregledom in primarnim presejanjem je pokazala podoben rezultat (12,1 % in 15,3 %). Rezultat je bil primerljiv tudi s podatki podobnih slovenskih in tujih raziskav. Raziskavi v Splošni bolnišnici Celje in na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani sta pokazali primerljiv delež žensk s presejalno diagnozo AŽC-N v zadnjih letih (okoli 0,1 % in 0,2 %) in visoko ogroženost teh žensk: CIN2+ in AIS+ sta bila prisotna pri 10,3 % in 14,3 % vseh žensk s presejalno diagnozo AŽC-N, oziroma pri 40,9 % in 44,0 % žensk s presejalno diagnozo AŽC-N, ki so imele opravljeno biopsijo. Ti rezultati so v skladu s podatki v literaturi. Rezultati različnih študij so pokazali, da na podlagi citopatološke ocene AŽC-N odkrijemo od 20–33 % predrakavih in/ali rakavih sprememb (8–10). V naši raziskavi in v obeh zgoraj omenjenih slovenskih raziskavah smo s presejalno diagnozo AŽC-N odkrili večji delež predrakavih in/ali rakavih sprememb na ploščatem epitelu kot na žlezem. Na OIL je bil ta delež 82 %, v Splošni bol-

nišnici Celje 86 % in na Medicinski fakulteti v Ljubljani 64 % (16–17). Slovenski rezultati so primerljivi rezultatom tujih študij s podobno raziskovalno zasnovi, pri kateri je PNV AŽC-N preračunana na vse ženske s presejalno diagnozo AŽC-N in ne le na tiste, ki so imele biopsijo in histološko preiskavo (8–10). Če PNV izračunamo le v podskupini žensk, ki so imele zaradi presejalne diagnoze AŽC-N histološko preiskavo, je odstotek žensk s CIN2+ in AIS+ večji, ker so ginekologi s kolposkopijo praviloma že izločili večino žensk z majhnim tveganjem CIN2+ in AIS+ in pri njih niso opravili posega.

Iz podatkov v literaturi in tudi iz vsakdanje prakse vemo, da je razlikovanje med predrakavimi in/ali rakavimi spremembami na žlezem in ploščatem epitelu zelo zahtevno. Patološko spremenjene ploščate in žlezne celice so si zelo podobne in morfološka merila, ki jih uporabljamo za njihovo razlikovanje, so nezanesljiva. Zato je včasih nemogoče ločiti, ali gre za predrakave in/ali rakave spremembe na žlezem ali na ploščatem epitelu (11–13). To potrjujejo tudi rezultati študij, ki so pokazale, da so v kategoriji AŽC že prisotne predrakave in/ali rakave spremembe na ploščatem epitelu pri 13–80 % (6). Za boljše razlikovanje med predrakavimi in/ali rakavimi spremembami na žlezem in ploščatem epitelu je zato potrebno uporabljati sodobne morfološka diagnostična merila, ki so priporočena v klasifikaciji po Bethesda (7). Z uporabo teh meril se razlikovanje med predrakavimi in/ali rakavimi spremembami na žlezem epitelu lahko izboljša (21), kar so pokazali tudi rezultati naše raziskave.

Pri ponovnem pregledu BMV s presejalno diagnozo AŽC-N smo prepoznali 87,1 % klinično pomembnih lezij. Pri devetih ženskah, pri katerih so bile na podlagi presejalne diagnoze AŽC-N odkrite klinično pomembne lezije CIN2+, je ponovni pregled njihove BMV ocenil kot negativne (9/335; 2,7 %). Menimo, da so bile te lezije v primarnem presejanju odkrite naključno in da v njih ni bilo patološko spremenjenih celic. Vendar je potrebno upoštevati, da diagnoze ponovnega pregleda slone le na ocenah enega presejalca in enega citopatologa. Ker podatki iz literature navajajo razlike v citopatoloških ocenah različnih preiskovalcev (21), dopuščamo možnost, da ocene ponovnega pregleda pri omenjenih devetih ženskah niso pravilne.

Slovenske smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi in rakavimi spremembami predvidevajo, da je potrebno pri ženskah s presejalno diagnozo AŽC-N napraviti kolposkopski pregled ter abrazijo cervikalnega kanala, pri neopredeljeni krvavitvi ali starosti 35 let ali več pa frakcionirano abrazijo (22). Raziskave na OIL, SB Celje in Medicinski fakulteti v Ljubljani so pokazale, da se le

približno ena tretjina žensk s presejalno diagnozo AŽC-N obravnava v skladu s smernicami, kar lahko povzroči, da so klinično pomembne lezije spregledane. Ker smo ugotovili, da je bil čas od presejalne diagnoze AŽC-N do histološke diagnoze v povprečju 10 mesecev (razpon od 0 do 58 mesecev), je prihajalo tudi do zakasnitve pri potrditvi nekaterih klinično pomembnih diagnoz. Nezanemarljivo pa je dejstvo, da dosledna obravnava v skladu s smernicami vodi v številne nepotrebne preiskave, saj je odstotek klinično pomembnih lezij med presejalno diagnozo AŽC-N nizek. Ker se v diagnozi AŽC-N skriva visok odstotek negativnih brisov, bi bilo potrebno obravnavo žensk s to diagnozo izboljšati z uporabo dodatnih triažnih testov. V večini primerov CIN2+ in AIS+ so v tkivih prisotni onkogeni HPV virusi (23), proteina p16 in Ki67 pa sta v teh tkivih prekomerno izražena (14,15). Zato bi bila test HPV in imunocitokemično barvanje na p16 in Ki67 primerna dodatna triažna testa, kar so potrdile že nekatere raziskave (24–26). Vsekakor pa je pred odločitvijo o spremembi smernic potrebno najprej napraviti raziskave na populaciji naših žensk, ki bi pokazale, kateri triažni test bi bil najboljši.

Zaključki

Citološka diagnostika žleznih sprememb materničnega vratu je težavna. Kljub temu smo v Sloveniji pri ocenjevanju žleznih sprememb dosegli napredek s prehodom na klasifikacijo po Bethesda in z izboljšanjem citopatoloških ocen. Slednje nam je uspelo s pomočjo rednih izobraževanj, s standardiziranim ocenjevanjem in s stalnim nadzorom kakovosti presejanja. Ženske s presejalno diagnozo AŽC-N so ogrožene s CIN2+ in AIS+, zato je smiselno pri njih opraviti kolposkopijo in abrazijo v skladu s sodobnimi ginekološkimi smernicami. Zaradi nizke PNV diagnoze AŽC-N bi bilo v prihodnosti smiselno proučiti varnost in učinkovitost triažiranja žensk z diagnozo AŽC-N s testom HPV ali z imunocitokemičnim barvanjem na p16/Ki-67 pred izvedbo invazivne diagnostike. V kolikor bi potrdili, da je tovrstna obravnava žensk v Sloveniji varna in učinkovita, bi bilo smiselno posodobiti smernice.

Literatura

- IARC. Cervix cancer screening. IARC handbooks of cancer prevention. Vol. 10. Lyon (France): IARC Press; 2004.
- <http://zora.onko-i.si/>
- Paloma A, Moreno V, Xavier F. International trends in the incidence of cervical cancer: Iadenocarcinoma and adenocarcinoma cell carcinomas. *Int.J.Cancer* 1998; 75: 536–545.
- Bray F, Carstensen B, Moller H, Zappa M, Primicžakelj M, Lawrence G, Hakama M, Weiderpass E. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14(9): 2191–2199.
- Geldenhuis L, Murray ML. Sensitivity and specificity of the Pap smear for glandular lesions of the cervix and endometrium. *ActaCytolo* 2007; 51(1): 47–50.
- Holanda Marques JP, Bandeira Costa L, Souza E Pinto AP, Lima AF, Leite Duarte ME, Fernandes Barbosa AP, Medeiros PL. Atypical glandular cells and cervical cancer: systematic review. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57(2): 229–233.
- Solomon D, Nayar R. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology, 2nd Edition, New York, Springer-Verlag, 2004.
- DeSimone CP, Day ME, Tovar MM. Rate of pathology from atypical glandular cell Pap tests classified by the Bethesda 2001 nomenclature. *ObstetGynecol* 2006; 107(6): 1285–1291.
- Lai CR, Hsu CY, Tsay SH, Li AF. Clinical significance of atypical glandular cells by the 2001 Bethesda System in cytohistologic correlation. *Acta Cytology* 2008; 52(5): 563–567.
- Tam KF, Cheung AN, Liu KL, Ng TY, Pun TC, Chan YM, Wong LC, Ng AW, Ngan HY. A retrospective review on atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) using the Bethesda 2001 classification. *Gynecol Oncol*. 2003; 91(3): 603–607.
- Raab SS, Isacson C, Layfield LJ, Level JC, Slagel DD, Thomas PA. Atypical glandular cells of undetermined significance. Cytologic criteria to separate clinically significant from benign lesions. *Am J Clin Pathol* 1995; 104(5): 574–582.
- Rabelo-Santos SH, Derchain F, et al. Endocervical glandular cells abnormalities in conventional cervical smears: evaluation of the performance of cytomorphological criteria and HPV testing in predicting neoplasia. *Cytopathology* 2008; 19: 34–43.
- Renshaw A, Mody DR, Wang E, Haja J, Colgan TJ. Hyperchromatic crowded groups in cervical cytology-differing appearances and interpretations in conventional and ThinPrep preparations: a study from the Collega of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130(3): 332–336.
- Wentzensen n, KnebelDoeberitz K. Biomarkers in cervical cancer screening. *Disease Markers* 2007; 23: 315–330.
- Brown CA; Bogers J, Sahebali S, Depuydt CE, De Prins F, Malinowski DP. Role of protein biomarkers in the detection of high grade disease in cervical cancer screening programs. *J Oncol* 2012; 2012: 289315. doi: 10.1155/2012/289315. Epub 2012 Feb 28.
- Planinc A, Fokter-Repše A, Golouh R. Follow-up of females with atypical glandular cells on Pap smears. *Acta Medico-Botecnica* 2012; 5(2): 33–39.
- Žerovnik V: Atipične žlezne celice v brisih materničnega vratu. Diplomsko delo, Ljubljana, 2012.
- Maja Primicžakelj, Urška Ivanuš. Deset let delovanja programa ZORA. Zbornik predavanj, 4. izobraževalni dan programa ZORA–ZORA 2013; 7–11.
- Goff BA, Atanasoff P, Brown E, Muntz HG, Bell DA, Rice LW. Endocervical glandular atypia in Papanicolaou smears. *ObstetGynecol* 1992; 79: 101–104

20. Nasu I, Meurer W, Fu YS. Endocervical glandular atypia and adenocarcinoma: a correlation of cytology and histology. *J Gyn Pathol* 1993; 12: 208–218.
21. Lee KR, Darragh TM, Joste NE, Krane JF, Sherman ME, Hurley LB. Atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS): Interobserver reproducibility in cervical smears and corresponding thin-layer preparations. *Am J ClinPathol* 2002; 117: 96–112.
22. Uršič Vrščaj M, et.al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2011.
23. Walboomers JM¹, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189(1): 12–19.
24. Krane JF¹, Lee KR, Sun D, Yuan L, Crum CP. Atypical glandular cells of undetermined significance. Outcome predictions based on human papillomavirus testing. *Am J ClinPathol.* 2004; 121(1): 87–92.
25. Zeferino LC¹, Rabelo-Santos SH, Villa LL, Sarian LO, Costa MC, do Amaral Westin MC, de Ângelo-Andrade LA, Derchain S. Value of HPV-DNA test in women with cytological diagnosis of atypical glandular cells (AGC). *Eur J ObstetGynecolReprod Biol.* 2011; 159(1): 160–164.
26. Nieh S, Chen SF, Chu TY, Lai HC, Fu E. Expression of p16INK4A in Pap smears containing atypical glandular cells from the uterine cervix. *ActaCytol.* 2004; 48(2): 173–180.

Nove smernice in obrazec za cervikalno patologijo

Margareta Strojan Fležar

Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, Ljubljana

Povzetek

Smernice za poenotenje obdelave tkivnih vzorcev materničnega vratu in za poenotenje terminologije ter vsebine histopatološkega izvida naj bi pripomogle k boljšim odločitvam za nadaljnje diagnostične postopke in zdravljenje, kar pripomore k optimalni zdravstveni oskrbi bolnic. Zato smo v delovni skupini RSK za patologijo in sodno medicino pripravili »Smernice za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije – cervikalna neoplazija«. Smernice pokrivajo vsa področja obdelave tkivnih vzorcev materničnega vratu od pošiljanja, postopkov v laboratoriju do izdelave histopatološkega izvida. V prilogi so tudi protokoli za standardizirane histopatološke izvide za različne tkivne vzorce. Upamo, da bodo nove Smernice pripomogle tudi k boljši kakovosti histopatološke diagnostike, ki je vezana na program ZORA.

Ključne besede: histopatološki izvid, maternični vrat, smernice

Uvod

Histopatološka diagnoza je zaključek celostne histopatološke preiskave tkivnih vzorcev. Odvisna je mnogoterih dejavnikov, ki se začnejo z odvzemom vzorca, pošiljanjem, vsemi postopki, ki jim je tkivo podvrženo v laboratoriju, in se zaključi s svetlobnomikroskopskim pregledom in interpretacijo bolezenskih sprememb s strani patologa. Predvsem v ZDA so zaradi pritiska javnosti po zahtevah za zagotavljanje kakovosti že v osemdesetih letih prejšnjega stoletja, po objavah o spregledanih rakavih celicah v brisih materničnega vratu, začeli posodabljanje in pripravljati natančnejše smernice za delo medicinskih laboratorijev (1, 2).

Smernice za poenotenje obdelave tkivnih vzorcev in za poenotenje terminologije ter vsebine histopatološkega izvida naj bi pripomogle k boljšim odločitvam za nadaljnje diagnostične postopke in zdravljenje, kar pripomore k optimalni zdravstveni oskrbi bolnikov. Vsi navedeni splošni principi veljajo tudi za obravnavo bolnic s predrakavimi spremembami in rakom materničnega vratu (MV). Sedanji razširjeni strokovni kolegij (RSK) za patologijo in sodno medicino si je zadal nalogo, da bo pripravil smernice za delo na različnih področjih patologije. Glede na poročilo registra ZORE o razlikah med histopatološkimi izvidi na področju cervikalne patologije, smo najprej pripravili »Smernice za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije – cervikalna neoplazija«. Pričujoče smernice niso pomembne samo za delo patologa, ampak tudi za klinika – ginekologa, ki se mora zavedati pomena patologovega dela za kakovostno oskrbo bolnic. (1-4).

Histopatološke izvide materničnega vratu zbirajo in beležijo za celo Slovenijo v Registru ZORA od l. 2004 (Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva, UL RS št. 65, 2000). V Registru raka Republike Slovenije pa zbirajo histopatološke izvide predrakavih sprememb visoke stopnje (cervikalna intraepitelijska neoplazija (CIN) stopnje 3 (CIN 3), cervikalna glandularna intraepitelijska neoplazija (CGIN) visoke stopnje (CGIN-VS) / endocervikalni adenokarcinom in situ) in raka materničnega vratu (7). Registrirani histopatološki izvidi biopsijskih vzorcev materničnega vratu tako služijo tudi kot zlati standard za kontrolo kakovosti citologije in kolposkopije v državnem presejalnem programu zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu (ZORA) (3-6).

Pošiljanje tkivnih vzorcev materničnega vratu v histopatološko preiskavo

Pravilen način pošiljanja tkivnih vzorcev z ustrezno izpolnjenimi napotnicami je prvi korak k zagotavljanju kakovosti histopatološke preiskave. Manjše vzorce (odščipe, ekscizije, abradate, konuse) vložimo v 10 % pufran formalin v ustrezno posodo, ki jo tesno zapremo. Posode morajo biti označene z identifikacijskimi podatki bolnice. Če pošiljamo več vzorcev iz različnih mest, mora biti na vsaki posodi označeno mesto odvzema. Večje vzorce (npr. histerektomije) naj bi pošiljali sveže v ustrezni zaprti posodi čimprej do laboratorija.

Vzorce mora spremljati napotnica s popolnimi podatki o bolnici in vzorcu. Osnovni so identifikacijski podatki o bolnici (ime in priimek, vsaj datum rojstva, naslov), pa tudi podatki o naročniku preiskave

(ustanova, oddelek, napotni zdravnik, kontaktna telefonska številka). Za potrebe Registra ZORA bi potrebovali tudi EMŠO, ki zagotavlja pravilno vnašanje izvidov, vendar ga Smernice zaenkrat niso predvidele.

Nadalje potrebujemo za pravilno vrednotenje histopatoloških najdb ustrezno izpolnjeno klinično (napotno) diagnozo oziroma indikacije za poseg (citološki izvid BMV, pozitiven triažni test na humane papiloma viruse (TT HPV), patološki kolposkopski izvid, drugo), pomembni pa so tudi drugi podatki, predvsem o morebitnih prejšnjih predrakavih in malignih boleznih in njihovem zdravljenju. Na histomorfološko sliko lahko pomembno vplivajo tudi druga zdravljenja, predvsem hormonska, prav tako tudi vpliva menstrualni ciklus, nosečnost, porod, menopavza, zato so na napotnici željeni tudi ti podatki.

Na napotnici mora biti obvezno navedeno mesto odvzema vzorca (lokalizacija), tip biopsije (način odvzema vzorca) ter datum in ura odvzema vzorca.

Postopki v histopatološkem laboratoriju in priprava tkivnega vzorca za svetlobnomikroskopski pregled

V Smernicah so navedeni standardizirani postopki obdelave za različne vrste tkivnih vzorcev glede na vrsto odvzema, ki običajno določa tudi njihovo velikost.

Za vse vzorce najprej naredimo ustrezen makroskopski opis (vzorče lahko tudi fotografiramo), ki vsebuje izmere velikosti in opis značilnosti tkivnih vzorcev in /ali organov ter vseh vidnih tumorskih sprememb (po navodilih opišemo tudi: odnos bolno/zdravo tkivo, reseksijske robove, bezgavke, idr.).

Nadaljujemo z vzorčenjem tkiva, ki je v smernicah natančno opredeljeno. Postopki vzorčenja so podobni za majhne tkivne vzorce (odščip, manjša ekscizija, abrazija cerviksa), ki jih v celoti vložimo v kasete za nadaljnjo obdelavo.

Prav tako v celoti vzorčimo ekscizijske biopsije: konizacije s skalpelom in LLETZ (angl. Large Loop Excision of Transformation zone), ki jih najprej režemo na manjše vzorce; dopuščene so različne tehnike rezanja, ki pa morajo biti zabeležene v makroskopskem opisu. Enako velja za razprte vzorce konusov (predvsem pri LLETZ), ali ekscizijske vzorce v več delih.

Pri večjih vzorcih kot je histerektomija / trahielektomija (z ali brez pelvične limfadenektomije) vzorčimo maternični vrat v celoti (enako kot pri konizaci-

ji), če je tumor majhen ali pa ni makroskopsko viden. Iz makroskopsko vidnega tumorja jemljemo vzorce tako, da prikažemo največjo globino invazije in vse reseksijske robove. Pri večjih tumorjih vzorčimo 1 tkivni blok na 1 cm največjega premera tumorja. Dodatne vzorce jemljemo iz okolice tumorja, da bi dokazali morebitne preostanke CIN ali CGIN. Odvzamemo vzorce celotne debeline spodnjega uterinega segmenta za oceno morebitnega vraščanja proti telesu maternice.

Preostalo maternico in adneксе vzorčimo glede na standardne protokole za te organe, če ni makroskopsko vidnega tumorja. Dodatno vzorčimo makroskopsko vidne tumorske vložke. Bezgavke praviloma vzorčimo v celoti. Če makroskopsko v poslanem tkivu ni prepoznavnih bezgavk, vzorčimo celotno tkivo.

Iz standardno pripravljenih tkivnih blokov režemo tkivne rezine debeline 3-5 μm v različnih globljih nivojih. Razmak med nivoji rezanja prilagajamo vrsti in/ali debelini vzorca (natančneje navedeno v Smernicah). Za histopatološko preiskavo ustrezne tkivne rezine so tiste, ki zajemajo površino sluznice in vse ekscizijske robove (pri konusih in večjih vzorcih).

Pomembno je, da dodatno režemo globlje tkivne rezine v primerih, če stopnja bolezenskih sprememb v bioptičnem vzorcu ni skladna s napotno diagnozo.

Standardna metoda barvanja tkivnih rezin je hematokslin in eozin (HE). Po presoji uporabljamo dodatna specialna ali imunohistokemična barvanja.

Histopatološki izvid vzorca materničnega vratu

Histopatološki izvid mora vsebovati makroskopski opis in izvid svetlobnomikroskopske preiskave; v izvid navedemo tudi vsa opravljena specialna in/ali imunohistokemična barvanja).

V diagnozi navedemo:

- anatomsko lokalizacijo odvzema vzorca / vrsto tkiva in način odvzema,
- histopatološko diagnozo.

Predrakave spremembe

Med pripravo prve izdaje Smernic smo se patologi strinjali, da moramo v diagnozi uporabljati klasifikacijo tumorjev kot je navedena v klasifikaciji tumorjev Svetovne zdravstvene organizacije (angl. World Health Organization (WHO) Classification of Tumours). Do letošnjega leta je bila v uporabi tri-tirna klasifikacija za diagnozo predrakavih sprememb na ploščatem epiteliju: cervikalna intraepitelijska

neoplazija stopnje 1, 2 ali 3 (CIN1, CIN2, CIN3) (8). Spomladi letos je izšla nova WHO klasifikacija tumorjev ženskih reproduktivnih organov, v kateri so uvedli dvo-tirno klasifikacijo: skvamozna intraepitelijska lezija nizke stopnje (SIL-NS, prej CIN1) in SIL visoke stopnje (SIL-VS, prej CIN2 in CIN3), ki je podobna citološki klasifikaciji brisov materničnega vratu po Bethesda. V novi WHO klasifikaciji so spremembe razdeljene v SIL-NS in SIL-VS opredelili kot biološko bolj pomembne in histološko bolj ponovljive (9).

V sedaj veljavnih Smernicah navajamo staro klasifikacijo za predrakave spremembe žleznega epitelija, z možnimi različicami: adenokarcinom in situ ali cervikalna glandularna (žlezna) intraepitelijska neoplazija visoke stopnje (AIS/CGIN-VS), CGIN-nizke stopnje (CGIN-NS) in stratificirana mucin-producirajoča intraepitelijska lezija (SMILE) (8). Po novi WHO klasifikaciji je predrakava sprememba na žlezem epiteliju endocervikalni adenokarcinom in situ (AIS) (ne uporabijo izraza CGIN-VS) (8-10). Novejšo entiteto SMILE smatrajo za varianto AIS in se ne klasificira posebej. Prav tako smatrajo, da ni zadostnih dokazov za obstoj CGIN nizke stopnje, ki ni vključena v novo WHO klasifikacijo (8, 10).

Obvezni del histopatološkega izvida za predrakave spremembe mora biti pri konizaciji izvid za reseksijske robove.

Lahko navedemo tudi diagnoze za neneoplastične spremembe epitelija.

Invazivni karcinom

Histološki tip in diferenciacijo navedemo po klasifikaciji po WHO, ki ostaja enaka (8-10).

Navedemo globino in širino invazije (podrobna navodila za merjenje invazije so povzeta po smernicah presejalnega programa za maternični vrat v Veliki Britaniji) ter morebitno limfovaskularno invazijo, izvid reseksijskih robov, bezgavk in drugih organov (4). Navedemo oceno FIGO stadija, TNM stadija – končni stadij določijo na multidisciplinarnem konziliju. Navedemo šifro histopatološke diagnoze po ICD/SNOMED.

Komentar k histopatološki diagnozi

Če s histopatološko preiskavo ne najdemo pričakovanih sprememb, mora biti to jasno navedeno v histopatološkem izvidu. V teh primerih patolog oceni, ali je vzorec reprezentativen. Priporočljiva je primerjava histopatološke diagnoze z napotno histopatološko diagnozo prejšnje biopsije materničnega vratu. Pri neujemanju moramo narediti

dodatne globlje tkivne rezine, še posebej če je prejšnja histopatološka diagnoza potrdila neoplazijo. Globlje rezine režemo tudi pri histoloških znakih sumljivih za invazijo. Navedemo tudi, če biopsija ni tehnično ustrezna (termične poškodbe, itd).

Zagotavljanje kakovosti dela

V Smernicah je predlaganih več ravni za zagotavljanje kakovosti dela na področju histopatološke diagnostike. Osnovna pogoja za zagotavljanje kakovostnega dela sta:

1. Laboratorij oziroma oddelek za patologijo mora imeti dovoljenje za delo Ministrstva za zdravje RS.
2. Patolog mora imeti veljavno licenco ZZS.

Nadalje mora imeti laboratorij/oddelek za patologijo standardizirane postopke dela (dostopne v pisni obliki), ki upoštevajo »Smernice za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije«. Priporočljivo je sodelovanje v shemah zunanje kontrole kakovosti dela. Laboratoriji oz. patologi morajo upoštevati priporočila RSK za patologijo in sodno medicino o željenih časih za zaključevanje biopsij (11).

Patolog mora sodelovati v predvidenem strokovnem nadzoru ZZS in državnega programa za presejanje raka materničnega vratu ZORA. Sodelovati naj bi tudi v diagnostiki pri težavnih primerih RMV in v nadzoru (auditu) pri novo diagnosticiranih primerih RMV.

Histopatološki izvid mora biti zapisan v takšni obliki, da lahko preverimo ujemanje s citološkim izvidom BMV in kolposkopskim izvidom. Ustrezati mora standardiziranemu histopatološkemu izvidu (priloga Smernic). Željena je opomba na koncu izvida, ali se histopatološki izvid ujema s citološkim izvidom BMV. V primeru, da je stopnja sprememb po histopatološkem pregledu nižja od citoloških sprememb v BMV, je potrebna ponovna biopsija, če je prva neustrezna (ni povrhnjega epitelija, mehanske, termične poškodbe), nereprezentativna, oziroma ponoven pregled BMV za pojasnitev neujemanja.

Zaželjeni so multidisciplinarni sestanki med patologi, citopatologi, ginekologi - kolposkopisti, ki predstavijo in uskladijo izvide vseh preiskav in načrtujejo nadaljnje postopke pri bolnicah s predrakavimi spremembami na materničnem vratu. Multidisciplinarna obravnava bolnic z rakom materničnega vratu je opredeljena v Smernicah za zdravljenje bolnic z rakom materničnega vratu (12).

Protokol za histopatološki izvid materničnega vratu

Smernicam sta priložena dva protokola, ki predvidevata standardiziran histopatološki izvid za neoplastične spremembe materničnega vratu:

- **Protokol za histopatološki izvid neoplastičnih sprememb materničnega vratu - biopsije/konusi**
- **Protokol za histopatološki izvid za raka materničnega vratu – histerektomija**

Predpostavljamo, da je takšen protokol tudi osnova za izdelavo standardiziranega (elektronskega) obrazca, ki bi ga lahko uporabljali za pošiljanje izvidov v Register ZORA.

»Smernice za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije - cervikalna neoplazija« je pripravila delovna skupina v sestavi: Margareta Strojjan Fležar, Snježana Frković Grazio, Helena Gutnik, Gorana Gašljevič, Ivana Glumbić in Matej Bračko. Delovno skupino je potrdil RSK za patologijo in sodno medicino. Smernice pa so bile predstavljene 15.11.2013 na sestanku Združenja za patologijo in sodno medicino in so s predstavitvijo postale veljavne.

Viri

1. Bogdanich W. Lax Laboratories: the Pap Test Misses Much Cervical Cancer Through Labs' Errors, *The Wall Street Journal*, Nov. 2, 1987, at A: 1, Column 6.
2. Centers for disease control and prevention [internet]. Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) [citirano 2014 Aug 20]. Dosegljivo na: <http://www.cdc.gov/clia/>
3. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition - Summary Document. *Ann Oncol* 2010; doi: 10.1093/annonc/mdp471.
4. Histopathology reporting in cervical screening – an integrated approach [internet]. 2nd edition. NHCSP Publication No 10. Sept 2012 [citirano 2014 Aug 20]. Dosegljivo na: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/nhscsp10.pdf>
5. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Uterine Cervix [CAP Web site] update Oct 2013 [citirano 2014 Aug 20]. Dosegljivo na: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2013/Cervix_13_protocol_3201.pdf
6. Hirschowitz L, Ganesan R, Singh N, McCluggage WG. Dataset for histological reporting of cervical neoplasia [RCPATH Web site] April 2011. [citirano 2014 Aug 20]. Dosegljivo na: <http://www.rcpath.org/publications-media/publications/datasets/dataset-for-histological-reporting-of-cervical-neoplasia-3rd-edition.htm>
7. Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ), Stran 8093 [citirano 2014 Aug 20]. Dosegljivo na: <http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=200065&stevilka=2969>
8. Wells M, Östor AG, Crum CP. Tumors of the uterine cervix. In: Tavassoli FA, Devilee P. Eds. *WHO Classification of Tumors, Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2003. p. 260–289.
9. Stoler M, Bergeron C, Colgan TJ, Ferenczy AS, Herrington CS, Kim K-R, et al. Squamous cell tumours and precursors. Tumours of the uterine cervix. In: *WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs*. Lyon: IARC Press; 2014. p. 169-182.
10. Wilbur DC, Colgan TJ, Ferenczy AS, Hirschowitz I, Loening T, McCluggage WG, ET AL. Glandular tumors and precursors. Tumours of the uterine cervix. In: *WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs*. Lyon: IARC Press; 2014. p. 183-194.
11. RSK za patologijo in sodno medicino (Izidor Kern, Margareta Strojjan Fležar, Rajko Kavalar, Alenka Repše Fokter, Jože Balažič, Snježana Frković Grazio). Čas do izvida. Združenje za patologijo in sodno medicino, Priporočila 2013, november 2013.
12. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.

Zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu: pregled stanja in potreba po poenotenju

Dušan Deisinger¹, Iztok Takač², Jakob Koren³, Urška Ivanuš⁴, Špela Smrkolj⁵

¹ Oddelek za ginekologijo in porodništvo, Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, Izola

² Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, Maribor

³ Ginekološko-porodniški oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, Celje

⁴ Presejalni program in register ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

⁵ Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, Ljubljana

Povzetek

Zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu temelji na dejstvu, da z njim preprečimo razvoj obolelega tkiva v transformacijski coni v invazivno obliko raka materničnega vratu. Trenutno v Sloveniji uporabljamo različne tehnike zdravljenja, odvisno od razpoložljive opreme v ustanovi, znanja in izkušenj. Lezije materničnega vratu, ki jih odkrivamo danes, so praviloma manjše od lezij, ki smo jih odkrivali v preteklosti. Ker so za različne lezije ustrezni različni načini zdravljenja, hkrati pa so z razvojem znanosti in tehnologije na voljo novi načini zdravljenja, bo v letu 2015 nosilec programa ZORA v sodelovanju s SZD-ZGO ustanovil delovno skupino za pripravo Smernic za zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu v Sloveniji. K sodelovanju vabljeni vsi, ki v svoji vsakodnevni praksi zdravite tudi predrakave spremembe materničnega vratu. Te smernice bodo skupaj s Smernicami za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu (iz leta 2011) in Smernicami za celostno obravnavo žensk z rakom materničnega vratu v Sloveniji (iz leta 2012) zaključile serijo sodobnih strokovnih priporočil za ginekološko obravnavo žensk v programu ZORA.

Ključne besede: predrakave spremembe materničnega vratu, zdravljenje

Uvod

Predrakave spremembe materničnega vratu (MV) lahko vodijo v razvoj invazivnega raka materničnega vratu (RMV). Zdravljenje invazivnega RMV je zahtevno in obsežno, pušča pa trajne in neugodne telesne ter psihične posledice. Odkrivanje in zdravljenje predrakavih sprememb MV s presejanjem je pripomoglo k zmanjšani pojavnosti invazivnega RMV in zmanjšani umrljivosti zaradi te bolezni. Popolna diagnoza predrakavih sprememb MV temelji na citopatoloških, kolposkopskih in histopatoloških preiskavah. Kot dodatna metoda se uporablja testiranje na visokorizične tipe humanih papilomavirusov (HPV), s čemer lahko zmanjšamo število nepotrebnih posegov.

Zdravljenje predrakavih sprememb MV temelji na dejstvu, da z njim preprečimo razvoj obolelega tkiva v transformacijski coni v invazivno obliko RMV. Spremembe nizke stopnje (PIL nizke stopnje, CIN 1) obravnavamo konservativno, saj lahko spontano izginejo. V dveh letih spontano izgine več kot 60 % teh sprememb. 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. 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.

Za zdravljenje predrakavih sprememb MV lahko uporabljamo konservativne tehnike zdravljenja ter ablativne ali ekscizijske tehnike. Osnovni principi zdravljenja so na kratko opisani v Navodilih ginekologom za delo v programu ZORA iz leta 2011, vsako leto pa so novosti prikazane tudi na Kolposkopskem tečaju.

Konservativne tehnike zdravljenja predrakavih sprememb MV

1. *Imunomodulacija:* predstavlja zdravljenje z nekaterimi zdravili - oblikovalci (modulatorji) imunskega odziva. Sem sodijo predvsem zdravila, kot so imikvimod (Aldara) in interferoni (IFN gama).
2. *Fotodinamično zdravljenje:* Predstavlja uporabo svetlobne energije na MV po predhodni ekspoziciji z heksilaminolevulinatom (HAL). Tovrstno

zdravljenje je učinkovito v do 70 %, je pa tudi nekoliko cenejše od konizacije in ima manjšo perinatalno obolevnost kot konizacija. Fotodinamično zdravljenje lahko kombiniramo tudi z elektrodiatermijsko ekscizijo, pri čemer dosežemo popolno ozdravitev v 98,1 %.

Ablativne tehnike zdravljenja predrakavih sprememb MV

Z ablativnimi (destruktivnimi) tehnikami uničimo tkivo MV. Glavna pomanjkljivost 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. Med ablativne posege sodijo:

1. *Krioterapija*: Krioterapija omogoča zamrzovanje epitelija MV z uporabo kriokirurških tipal. Z njimi dosežemo temperaturo okoli -20°C , kar omogoča uničenje tkiva. Nizke temperature povzročijo kristalizacijo znotrajcelične tekočine, kar privede do propada celic. Najpomembnejša prednost krioterapije je njena enostavna uporaba, zato se pogosto izvaja tudi na primarnem nivoju.
2. *Hladna koagulacija*: Priporočene temperature pri tehniki hladne koagulacije se gibljejo med 100 in 120°C . Pogoj za uporabo te tehnike je, da transformacijska cona pred tem ni bila zdravljena z nobenim posegom.
3. *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. 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.
4. *Laserska evaporizacija*: Za zdravljenje CIN se najpogosteje uporablja laser s CO_2 , ki proizvaja žarke valovne dolžine $10,6 \mu\text{m}$, ki so sestavni del infrardečega spektra. Laserski žarki uničujejo tkivo z evaporizacijo in koagulacijo. Posebno koristni so pri zdravljenju sprememb, ki se z MV širijo na oboke nožnice.

Ekscizijske tehnike zdravljenja predrakavih sprememb MV

Ekscizijske (izrezovalne) tehnike omogočajo izrez tkiva MV, ki ga lahko histopatološko pregledamo. Med ekscizijske posege sodijo:

1. *Ekscizija z diatermijsko zanko*: Ekscizija z diatermijsko zanko (angl. large loop excision of the transformation zone - LLETZ) je trenutno najpogosteje uporabljena tehnika za zdravljenje predrakavih sprememb MV. Z njo imamo dolgoletne pozitivne izkušnje tudi v Sloveniji. Poseg pričnemo z infiltracijo lokalnega anestetika, ki mu lahko dodamo sredstva za lokalno krčenje žil. Sledi izrez tkiva z diatermijsko zanko. Poseg omogoča izrezanje celotne transformacijske cone z ohranitvijo tkiva za histopatološko preiskavo. Lahko se izvaja tudi v primerih, ko je možno lokalno uničenje tkiva, kakor tudi tedaj, ko bi bila potrebna konizacija. Poseg se izvaja ambulantno in združuje vse prednosti, ki jih imajo ablativne tehnike pred klasično konizacijo (majhna obolevnost in uporaba lokalne anestezije).
2. *Konizacija s skalpelom*: Konizacija s skalpelom se izvaja pri sumu na mikroinvazivni RMV, v primeru okultnega invazivnega RMV, suma na žlezne spremembe, nepopolno vidne transformacijske cone pri ženskah z visoko stopnjo PIL, neujemanju citopatoloških in kolposkopskih izvidov ter v primeru prisotnosti CIN po predhodnem zdravljenju transformacijske cone MV. Konizacija s skalpelom je indicirana tudi pri bolnicah po 45. letu starosti. Konizacija je tudi metoda izbora pri zdravljenju večine mikroinvazivnih rakov MV.
3. *Konizacija s harmoničnim skalpelom*: Pri tej tehniki konizacije se namesto skalpela uporablja harmonični skalpel, ki na tkivo prenaša visokofrekventno ultrazvočno valovanje. 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.
4. *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.
5. *Histerektomija*: V poštev pride pri bolnicah s CIN, pri katerih so prisotne tudi motnje menstruacije, zdrs (prolaps) maternice ali miomi, kakor tudi v primerih adenokarcinoma in situ po zaključeni reprodukciji. Maternico najpogosteje odstranimo z vaginalno histerektomijo, lahko pa tudi z laparoskopsko asistirano vaginalno histerektomijo (LAVH) ali abdominalno histerektomijo. Po odstranitvi maternice zaradi CIN so potrebne redne citopatološke kontrole krna nožnice, saj se pri teh bolnicah lahko v njem pogosteje razvije vaginalna intraepiteljska neoplazija (VAIN), še posebej, če je pri njih prisotna okužba s HPV.

Histopatološki pregled tkiva MV je končna diagnoza, na podlagi katere je mogoče načrtovati nadaljnje ukrepanje in zdravljenje. Zato je zelo pomembno, da so standardi za zagotavljanje kakovosti na področju histopatologije dogovorjeni in se prenašajo v vsakodnevno prakso. Prav tako je pomembno, da se histopatološki podatki beležijo v Registru ZORA, saj je histopatološka diagnoza zlati standard za spremljanje kakovosti na področju citopatologije in kolposkopije, primerjava histopatološke diagnoze in končnega izida bolezni pri ženski pa kaže tudi na kakovost na področju histopatologije, ki je ključnega pomena za doseganje zelenih učinkov presejalnega programa.

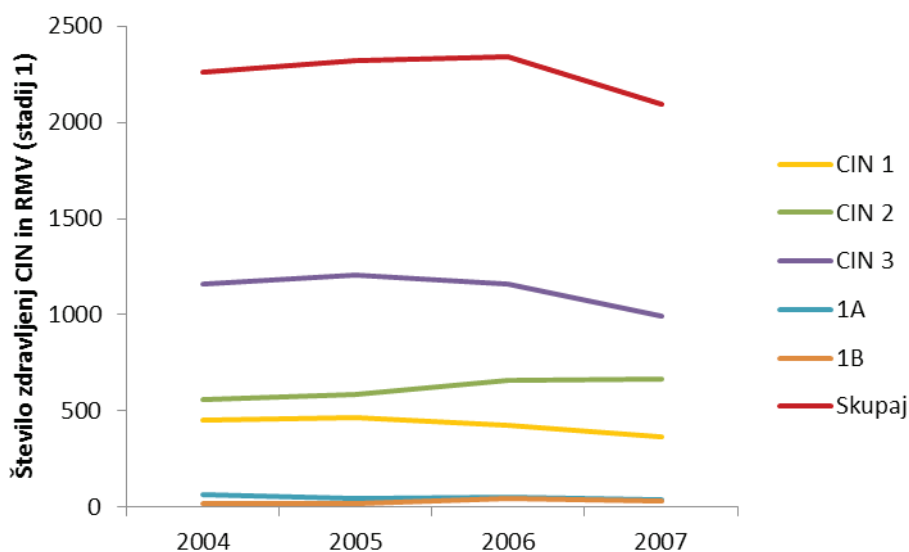
Anketno zbiranje agregiranih podatkov v letih 2001–2008: Register cervikalne patologije

Zaradi večanja incidence RMV po letu 1992 se je Republiški strokovni kolegij za ginekologijo in porodništvo leta 2003 na pobudo Združenja za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo (ZGO-SZD) odločil, da sprejme standarde in kazalce kakovosti pri odkrivanju in zdravljenju RMV. Med standarde je bilo uvrščeno tudi zbiranje, spremljanje in posredovanje podatkov na podlagi vprašalnika, ki je bil poslan na vse ginekološko-porodniške oddelke po Sloveniji. Podatki so se zbirali za leta 2001–2007. Podatke so posredovali vsi ginekološko-porodniški oddelki v Sloveniji. Pri naboru podatkov so sodelovali vsi ginekološko-porodniški oddelki v državi, predvsem njihovi predstojniki, vodje kolposkopskih dejavnosti po bolnišnicah, ter sodelavci iz citopatoloških laboratorijev. Vprašalnik ima 12 sklopov vprašanj (Priloga 1), s pomočjo katerih se je ocenjevalo:

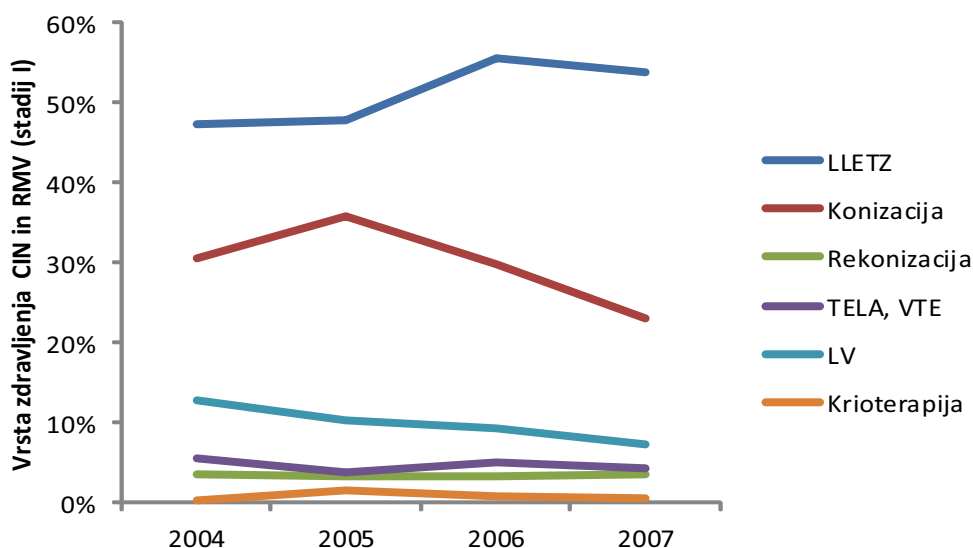
- koliko operativnih posegov MV opravimo letno v Sloveniji;
- katere stadije neoplastičnih sprememb najpogosteje zdravimo;
- katere metode zdravljenja neoplastičnih sprememb uporabljamo.

Rezultati analize odgovorov z vprašalnika kažejo, da smo v obdobju 2004–2007 v Sloveniji zdravili od okoli 2.000 do 2.500 predrakavih sprememb in začetnega stadija RMV letno (Slika 1), pričakovano smo najpogosteje zdravili CIN visoke stopnje (Slika 1). Število zdravljenj je med letoma 2006 in 2007 nekoliko zmanjšalo, predvsem na račun CIN 3 in CIN 1. Najpogosteje uporabljena tehnika zdravljenja je bil LLETZ, uporaba katerega se je v opazovanem obdobju večala (Slika 2). Druga najpogosteje uporabljena tehnika zdravljenja je bila konizacija s skalpelom, katere uporaba se je z leti manjšala. Prav tako se je z leti manjšala uporaba laserske evaporizacije, ki se uporablja samo na Ginekološki kliniki v Ljubljani in je bila tretja najbolj pogosta metoda zdravljenja. Rezultati ankete so pokazali, da v Sloveniji uporabljamo različne operativne tehnike zdravljenja predrakavih sprememb MV, odvisno od razpoložljive opreme v ustanovi, znanja in izkušenj. Vsi oddelki v raziskavi uspešno obvladajo histerektomijo, bodisi vaginalno ali z laparotomijo.

Izpolnjene ankete so se vnašale v bazo podatkov imenovano Register cervikalne patologije, ki ga je upravljal dr. Dušan Deisinger iz Splošne bolnišnice Izola. Register je v preteklosti pomembno doprinesel k zagotavljanju in nadzoru nad zdravljenjem predrakavih sprememb in postavil prve usmeritve na tem področju. Izkazalo pa se je, da je največja



Slika 1. Število zdravljenj CIN (1–3) in RMV (stadija 1A in 1B) po koledarskih letih. Vir podatkov: vprašalnik Registra cervikalne patologije.



Slika 2. Tehnike zdravljenja CIN in stadija I RMV v odstotkih. Vir podatkov: vprašalnik Registra cervikalne patologije.

težava prav zbiranje podatkov. Do težav je prihajalo, ker nekateri oddelki nimajo evidence, iz katere bi lahko črpali podatke, zato so bili primorani podatke oceniti. Iz tako zbranih podatkov je tudi težko oceniti, kolikšen odstotek vseh lezij se zdravi – na primer, ali je zmanjšanje zdravljenja CIN 1 povezano z manjšim bremenom CIN 1 v populaciji ali s spremembo zdravljenja CIN 1 v praksi. Sprotno zbiranje personaliziranih podatkov ter poenotenje informacijske tehnologije bi bilo bolj informativno, temu je namenjen centralni presejalni register ZORA. Podatki o bremenu CIN 3 in RMV se zbirajo v Registru raka RS in so na voljo na interaktivnem spletnem portalu SLORA.

Registracija personaliziranih podatkov o histopatoloških izvidih od leta 2004 dalje: centralni presejalni register ZORA

Ob uvedbi organiziranega, populacijskega presejalnega programa ZORA je bil na Onkološkem inštitutu Ljubljana poleg Registra raka Republike Slovenije vzpostavljen še centralni presejalni register ZORA, ki v skladu z Zakonom o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (Ur. l. RS, št. 65/2000) od leta 1998 (za ljubljansko in koprsko regijo) oz. od leta 2003 (za področje cele Slovenije) beleži vse citološke in tiste kolposkopske izvide, ki so opravljeni ob odvzemu BMV. Od leta 2004 se v Registru ZORA zbirajo tudi histopatološki izvidi s podatki o posegih na MV, od leta 2010 pa tudi izvidi triažnih testov HPV. V skladu z zakonom podatke v Register ZORA pošiljajo vsi citopatološki in histopatološki laboratoriji. Del podatkov v laboratorijih pridobijo iz napotnice ginekologa, podatke za izvid pa generirajo sami. Zaradi sprotnega in personaliziranega zbiranja podatkov vemo, koliko

posameznih dejavnosti diagnostike in zdravljenja opravimo v Sloveniji ter poznamo breme posameznih bolezni MV v Sloveniji. V skladu s priporočilom Evropskega sveta o presejanju za raka in priporočili Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v presejalnih programih za RMV pa je omogočeno tudi spremljanje in nadzor kakovosti obravnave žensk v programu od presejalnega pregleda vse do zdravljenja.

Glavni izziv za celostno in kakovostno spremljanje kakovosti delovanja programa ZORA je pomanjkljiva registracija kolposkopskih izvidov pri kolposkopijah, ki jim ni pridružen odvzem BMV, in pomanjkljiva registracija tistih posegov na MV, pri katerih ni odvzet vzorec za histopatološko preiskavo (ablativni posegi in imunomodulacija). Dodatno beleženje kolposkopskih preiskav in zdravljenja predrakavih sprememb z drugimi metodami (kot ekscizijskimi) bo omogočilo realen in celovit vpogled v kakovost postopkov diagnostike in zdravljenja predrakavih sprememb MV, kar bo omogočilo nadgrajevanje in izboljševanje procesa. Beleženje kolposkopske preiskave v kolposkopski karton je potrebno tako v okviru dobre klinične prakse in iz raziskovalnega, kot tudi iz pravnega vidika.

Zaključek

Predrakave spremembe MV predstavljajo nevarnost za zdravje žensk, saj lahko napredujejo v 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 krvavitve. Najpogosteje uporabljamo ekscizijske tehnike, ki omogočajo hi-

stopatološko 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.

Trenutno v Sloveniji uporabljamo različne tehnike zdravljenja predrakavih sprememb MV, odvisno od razpoložljive opreme v ustanovi, znanja in izkušenj. Dodatno beleženje podatkov v registru ZORA o izvidih kolposkopskih preiskav in zdravljenju predrakavih sprememb z drugimi metodami (kot ekscizijskimi), bo omogočilo realen in celovit vpogled v kakovost postopkov diagnostike in zdravljenja predrakavih sprememb MV. To bo omogočilo spremljanje kakovosti obravnave žensk, kar je nujen pogoj za z dokazi podprto nadgradnjo strokovnih smernic.

Lezije MV, ki jih odkrivamo danes, se razlikujejo od lezij, ki smo jih odkrivali v preteklosti. Po uvedbi organiziranega presejalnega programa in doseženi 70 % pregledanosti ciljne populacije pričakujemo, da danes odkrivamo manjše lezije, ki pa so z diagnostičnega vidika bolj zahtevne. To je še bolj prišlo do izraza ob uvedbi triažnega testa HPV, s pomočjo katerega odkrijemo več lezij pri ženskah s patološkimi spremembami nizke stopnje, ki so praviloma majhne. Ker so za različne lezije ustrezni različni načini zdravljenja, hkrati pa so z razvojem znanosti in tehnologije na voljo novi načini zdravljenja, bo v letu 2015 nosilec programa ZORA v sodelovanju s SZD-ZGO ustanovil delovno skupino za pripravo Smernic za zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu v Sloveniji. Te smernice bodo skupaj s Smernicami za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu iz leta 2011 in Smernicami za celostno obravnavo žensk z rakom materničnega vratu v Sloveniji iz leta 2012 zaključile serijo sodobnih strokovnih priporočil za ginekološko obravnavo žensk v programu ZORA.

Literatura

- 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.
- Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al., editors. *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening*. 2 ed. Luxembourg: Office of Official Publications of the European Union, European Communities; 2008.
- Deisinger D. Kazalci kakovosti pri zdravljenju prekancerov materničnega vratu v Sloveniji. V: Možina A, ur. *Zbornik predavanj 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.
- Grizzle WE, Srivastava S, Manne U. The biology of incipient, pre-invasive or intraepithelial neoplasia. *Cancer Biomark* 2011; 9: 21–39.
- Primic Žakelj M, Uršič-Vrščaj M, Pogačnik A, Ivanuš U. Navodila ginekologom za delo v programu ZORA-posodobitev 2011, Ljubljana: Onkološki inštitut, 2011.
- Priporočila Sveta z dne 2. Decembra 2003 o presejalnih pregledih za odkrivanje raka (2003/878/EC), 327 (2003).
- Smrkolj Š. Citološke in biopsijske tehnike ter kolposkopija v ginekologiji. *Med Razgl* 2011; 50: 45–54.
- 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.
- Takač I. Sodobno zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu. V: Smrkolj Š, ur. *Zbornik, Ljubljana: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD: Onkološki inštitut, 2014.*
- Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Takač I, Bebar S, Šubic Z, Kodrič T, Smrkolj Š. Clinical audit of patients with cervical cancer in Slovenia. Data analysis from 2003–2006. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29: 628–32.
- 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.*
- 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.
- 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.

Priloga 1. Vprašalnik Registra cervikalne patologije, s katerim so se zbirali agregirani podatki o zdravljenju predrakavih sprememb in začetnega stadija raka materničnega vratu v letih 2001–2007.



Vprašalnik – Register cervikalne patologije

Bolnišnica (izpolni): _____
Nosilec kolposkopske dejavnosti: _____
Tel.: _____
E-mail: _____

1. Število zdravljenih CIN in zgodnjih oblik RMV v letu 2013

	CIN I.	CIN II.	CIN III.	I A		I B		Skupaj
				I A1	I A2	I B1	I B2	
LLETZ								
LV								
Krioterapija								
Konizacije								
Rekonizacije								
TELA, VTE								
Skupaj								

2. Število I A, I B v konusih!

I A1 (pod 1mm) _____ **N =** _____
I A1 _____ **N =** _____
I A2 _____ **N =** _____
I B1 _____ **N =** _____
I B2 _____ **N =** _____

Skupaj N = _____, _____ (%)

- 3. Delež konusov (LLETZ + konizacij) z negativno histologijo?** _____ %
4. Delež konizacij v nezdravem? _____ %
5. Delež LLETZ konusov v nezdravem? _____ %
6. Delež (LLETZ + konizacij) v nezdravem? _____ %
7. V kolikšnem % je v rekonizatu (zaradi CIN III ni v zdravo) še ohranjen CIN
N = _____ %
8. Število diagnostičnih (konizacij + LLETZ) pri neg. biopsiji N = _____
9. Invazivni karcinom po TELA, VTE? **N =** _____
10. Število biopsij in abrazij CK? **N =** _____
11. Število negativnih biopsij in abrazij CK? **N =** _____

Število VIN: -VIN I: _____ **Število VAIN:** -VAIN I: _____
-VIN II: _____ -VAIN II: _____
-VIN III: _____ -VAIN III: _____
-CA Vulve: _____ -CA Vagine: _____

*Obkroži metode, ki jih je mogoče izvajati v vaši bolnišnici!
*Vmesne stopnje zaokroži navzgor!

*Če podatki niso dosegljivi, ocenite in ustrezno zaznamujte.

VIN (Vulvarna Intraepitelna Neoplazija)
VAIN (Vaginalna Intraepitelna Neoplazija)

*Diagnostični LLETZ ali konizacija opravljena zaradi druge patologije (vnetja, krvavitve...) in ne zaradi CIN Lezije.

*Pri TELA, VTE izločite histerektomije, kjer je ugotovljen CIN. Operacija pa je bila opravljena primarno zaradi druge patologije.

Izzivi kolposkopije v dobi HPV

Marko Mlinarič

Ginekološka ambulanta Zagorje, Cesta zmage 1, Zagorje ob Savi

Povzetek

Kolposkopija je pomembna diagnostična metoda, ki jo ginekologi uporabljamo pri svojem delu. Kljub temu, da je najbolj znana kot preiskovalna metoda pri diagnosticiranju in razločevanju sprememb na materničnem vratu (MV), ima pomembno vlogo tudi pri diagnosticiranju sprememb v vagini in na vulvi. Ne glede na uvajanje novih preiskovalnih metod za odkrivanje predrakavih in rakavih sprememb na materničnem vratu, je njeno pomembno mesto v diagnostičnem procesu nesporno. Kot vsaka druga diagnostična metoda, tudi kolposkopija zahteva ustrezno opremo, znanje in čas ter kritično vrednotenje dobljenih rezultatov. V dobi testiranja pacientk s spremembami na materničnem vratu na prisotnost visokorizičnih tipov HPV se je spremenilo tako število opravljenih kolposkopij, kot tudi pričakovanja preiskave.

Ključne besede: kolposkopija, predrakave spremembe na materničnem vratu, rak materničnega vratu, HPV

Uvod

Zelo pomembno področje dela ginekologov je odkrivanje in diagnosticiranje sprememb na MV: naj gre za benigne spremembe (kot so vnetja, malformacije in podobno), premaligne ali maligne spremembe. Cilj je odkriti spremembe, ki vodijo v nastanek raka na materničnem vratu (RMV), preden le-ta nastane. Pomembna opravila, ki jih v ta namen izvajamo, so odvzemi preventivnih presejalnih brisov materničnega vratu PAP pri zdravih ženskah, kurativni odvzemi brisov PAP pri ženskah s predhodnim patološkim izvidom PAP brisa ali sumom na patologijo, jemanje triažnih brisov na visokorizične tipe HPV (VR-HPV), kolposkopiranje, biopsiranje sumljivih sprememb za histološko preiskavo in terapevtski posegi (LLETZ, konizacija, laserska destrukcija sprememb in podobno) (1, 2).

Zaradi nove preiskave – triažnega testa na VR-HPV, se srečujemo z novo kategorijo naših pacientk: HPV pozitivne pacientke. Zaradi razumevanja, da je okužba z VR-HPV nujna za razvoj patoloških sprememb in raka materničnega vratu, so le-te stigmatizirane in po pravilu zelo prestrašene (3, 4). Številne informacije o njihovem stanju, ki jih dobe iz medmrežja ali od drugih zdravstvenih delavcev, so različne in pogosto tudi nasprotujoče. Lahko si predstavljamo stres pacientk, ki imajo normalen bris PAP in pozitiven triažni HPV bris, saj imajo občutek, da je le vprašanje časa, kdaj bodo zbolele za rakom.

Zato je nujno dobro načrtovanje postopkov za vsako pacientko posebej. Z njimi mora biti seznanjena in motivirana. Le motivirana pacientka se bo držala časovnih okvirov in predvidenih preiskav. Številne preiskave in njihovi izvidi znajo njen (in naš) stres zmanjšati ali pa še dodatno povečati. Navkljub dobrem načrtovanju in sodelovanju pacientke se zaradi menstrualnih ciklov, morebitnih drugih bolezni ali obveznosti pacientke zgodi, da preiskavo izvedemo kasneje, kot bi jo morali.

Preventivni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu in rezultati

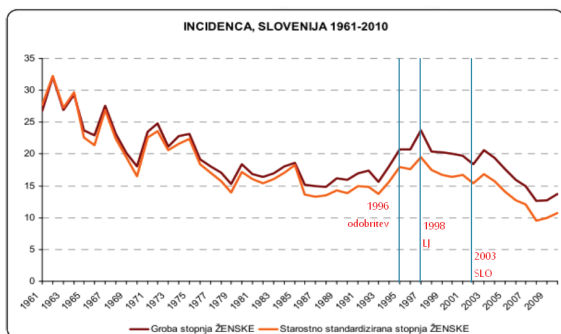
Zaradi velikega števila zbolelih pacientk za rakom materničnega vratu je bil leta 1996 v Sloveniji odobren program Zgodnjega Odkrivanja predRAKavih sprememb - ZORA, ki se je leta 1998 začel pilotno izvajati v ljubljanski regiji, leta 2003 pa na področju vse Slovenije. S tem se je končalo obdobje pasivnega presejanja in se pričelo aktivno in sistematično vabljenje vseh žensk, starih med 20 in 64 let (1).

Groba incidenčna stopnja RMV je bila leta 1962–32,1, 1998–20,4, 2001–19,7, 2003–20,7, 2010–13,7 (5). Prikazano na drug način, za rakom materničnega vratu je leta 2003 zbolelo 211 žensk, leta 2012 pa 117 (Slika 1). Leta 2010 je zaradi raka materničnega vratu umrlo 43 žensk (1, 5, 6).

Aktivno vabljenje žensk v okviru državnega programa ZORA je v kombinaciji z dobrim in angažiranim

delom ginekoloških timov, citologov in patologov, privedlo do bistvenega znižanja incidence RMV.

Triažni test na VR-HPV se v Sloveniji uporablja od leta 1998 (7), leta 2006 je bil vključen v Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami na materničnem vratu (8), od leta 2010 pa je triažni test hc2 plačan iz zdravstvenega zavarovanja (9).



Slika 1. Incidenca raka materničnega vratu v Sloveniji od 1961 do 2010 z mejniki ZORA (22).

Indikacije za kolposkopijo po Smernicah glede na HPV izvid (8)

- Izvid BMV je APC-N, po šestih mesecih opravimo BMV in testiranje na HPV:
 - Negativen BMV in pozitiven HPV: kontrola HPV po enem letu, če je HPV še vedno pozitiven, sledi kolposkopija.
 - BMV je APC-N in HPV pozitiven: opravimo kolposkopijo in morebitno biopsijo.
 - Ob negativni kolposkopiji in morebitni biopsiji HPV ponovimo čez eno leto. V primeru pozitivnega HPV kolposkopijo ponovimo.
 - BMV slabši kot APC-N: opravimo kolposkopijo ne glede na izvid HPV.
- Izvid BMV: PIL nizke stopnje (PIL-NS, BD) pri ženskah, starejših od 35 let. Po šestih mesecih opravimo BMV in testiranje na HPV.
 - BMV negativen ali APC-N, HPV pozitiven: kontrola HPV po enem letu in v primeru pozitivnega HPV opravimo kolposkopijo in morebitno biopsijo.
 - Pri BMV PIL-NS (BD) ali več, ne glede na izvid HPV, opravimo kolposkopijo in morebitno biopsijo.
 - Ob negativni kolposkopiji in morebitni biopsiji, HPV ponovimo čez eno leto. V primeru pozitivnega HPV kolposkopijo ponovimo.
- Histološki izvid CIN1: HPV odzvamemo čez eno leto.
 - HPV pozitiven, opravimo kolposkopijo in biopsijo, nadaljnji ukrepi glede na histološki izvid.

- HPV negativen, ponovimo HPV po enem letu in v primeru pozitivnega izvida opravimo kolposkopijo in morebitno biopsijo.
- Histološki izvid CIN 2,3
 - Kolposkopija in v primeru zadovoljive kolposkopije lahko naredimo ekscizijo ali v posebnih primerih destrukcijo. CIN 2 lahko spremljamo do dve leti brez LLETZ.
 - Bris – nenormalne žlezne spremembe: AŽC-N, AŽC-VN, AIS
 - Kolposkopija in abrazija CK negativna, sledi revizija BMV – v primeru skladanja odzvamemo HPV in v primeru pozitivnega izvida kolposkopija v referenčnem centru.
 - Sledenje po laserski terapiji, krioterapiji, LLETZ, narejenih zaradi sprememb CIN: (negativni robovi pri CIN 2, 3 ali negativni/pozitivni robovi CIN 1 ali stanje robov ni znano)
 - Kolposkopijo naredimo, če kontrolni BMV po šestih mesecih ni normalen.
 - Eno leto od posega – patološki BMV ali pozitiven HPV: kolposkopija.
 - Dve leti od posega – patološki BMV ali pozitiven HPV: kolposkopija.
 - Pri pozitivnih robovih pri posegu po šestih mesecih BMV APC-N ali PIL-NS (BD) naredimo kolposkopijo.

Zanesljivost kolposkopije

V letih 1980, ko so v kolposkopskih ambulantah pregledovali predvsem, kar se velikosti tiče, večje spremembe CIN 3+, naj bi bila zanesljivost kolposkopije 90 %. Zadnji pregledni članki pa govorijo o 50–60 % zanesljivosti, saj kolposkopiramo, ko so spremembe navadno še zelo majhne (10). Kolposkopije in kolposkopsko vodene biopsije so ugotovile CIN 2+ spremembe v dveh tretjinah primerov. Zanesljivost je bila večja, če sta bili narejeni dve biopsiji ali več in ne le ena (11).

Moramo se zavedati, da je kolposkopska slika odvisna tudi od debeline sprememb. Raziskava, ki so jo naredili leta 2008 v MD Anderson Cancer center v Houstonu, je pokazala, da je specifičnost kolposkopije nizka tudi v kliniki, kjer je 29% žensk imelo spremembe tipa CIN 2, CIN 3 ali RMV. Senzitivnost za spremembe CIN 2 in CIN 3 je bila 31,3 % pri debelini epitelija do 139 μm in 94,4 % pri debelini več kot 441 μm (12).

Pri pacientkah s patološkim BMV in negativno kolposkopijo ter biopsijo je potrebno imeti v mislih, da je verjetno smiselno kolposkopijo ponoviti po določenem času kljub morebitnemu negativnemu brisu na visokorizične tipe HPV (13, 14).

Samo preiskavo je potrebno izvesti z ustrežno opremo, ob upoštevanju določenih postopkov in ji nameniti ustrežno količino časa (15). Rezultate kolposkopije je smiselno evidentirati v obliki skice, še boljše pa je fotodokumentacija.

Pričakovanja pred kolposkopijo

Pred pričetkom preiskave ima vsak preiskovalec določena pričakovanja, ki so odvisna od poznavanja poteka bolezni in izvidov, ki jih že imamo. Tako je zanesljivost kolposkopije večja, če kolposkopist pozna izvide PAP ali HPV testa (16). Pozitiven izvid PAP nam sporoča, da so spremembe prisotne in jih je le potrebno najti. Negativen izvid nas lahko zapelje, da prisotne patološke spremembe ocenimo kot normalne. Enako velja za pozitiven ali negativen izvid trižnega testa HPV. Ker so možni tako lažno negativni kot tudi lažno pozitivni izvidi, se je potrebno preiskave lotiti neobremenjeno. Prisotne spremembe ocenimo in naredimo morebitne biopsije. Posvetovanje z bolj izkušenim kolegom ne predstavlja neuspeha. Če imamo kolposkopijo fotodokumentirano, jo lahko posredujemo kolegom ali predstavimo na klinično patološki konferenci in pridobimo dodatno mnenje, brez da bi morali pošiljati pacientko na preiskavo drugam (17).

Značilnost kolposkopije v času HPV-testiranj

Pred uvedbo testiranja na VR-HPV so bile indikacije za kolposkopijo:

- patološki BMV,
- makroskopsko sumljiva lezija na MV,
- sumljiv anamnestičen podatek (kontaktna krvavitev, sumljivi izcedki) in podobno.

Od uvedbe testiranj na HPV se je pojavila nova indikacija, kolposkopija ob pozitivnem testu na VR-HPV. BMV je ob tem lahko patološki ali pa tudi ne.

Spremembe na MV so največkrat manjše kot pred uvedbo HPV testiranj in kolposkopija postaja zahtevnejša. Pozitiven izvid HPV nam je v pomoč, saj z večjo verjetnostjo pričakujemo, da so spremembe prisotne – le najti jih je potrebno. Obstaja nevarnost, da nas preslepi negativen HPV, saj so opisani primeri HPV negativnih displazij in RMV (18, 19).

Izvid HPV, ki ga dobimo v okviru programa ZORA, ugotavlja prisotnost ali odsotnost VR-HPV. Ponovno pozitiven izvid ne pojasni, ali gre za perzistentno okužbo z istim virusom ali novo okužbo z drugim onkogenim virusom, kar bi bila koristna informacija.

Večina piscev člankov se strinja, da je testiranje na VR-HPV ugodno vplivalo na diagnostične zadrege, triažo in samo kolposkopijo (20, 21).

Zaključek

Nihče ne dvomi, da je kolposkopija pomembna diagnostična metoda v procesu ugotavljanja sprememb na MV. Izvajamo jo v vsakodnevni ginekološki praksi. Zanj so potrebni ustrežna oprema, znanje in čas.

Naši nadaljnji ukrepi s pacientko so odvisni od izvidov BMV, brisa na VR-HPV, kolposkopije in izvida histološke preiskave. Vedno se moramo zavedati, da so lahko izvidi lažno pozitivni ali negativni. Zaradi manjših lezij postaja kolposkopija zahtevnejša. V primeru nejasnosti se posvetujemo z izkušenejšim kolegom ali pa primer predstavimo na klinično patološki konferenci.

Pogovorimo se s pacientko o izvidih in morebitnih planiranih preiskavah ali postopkih. Le motivirana in informirana pacientka bo sodelovala in ne bo prihajalo do nepotrebnih zamud. Kljub temu se lahko zgodi, da pacientka na planiran termin ne pride in je potrebno dodatno vabljenje. Vsak izgubljen čas pa lahko pomeni, da spremembe napredujejo.

Uporabljene kratice

AIS - endocervikalni adenokarcinom in situ
 APC-N - atipične ploščate celice, neopredeljene
 APC-VS - atipične ploščate celice, pri katerih ni mogoče izključiti ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje (PIL-VS)
 AŽC-N - atipične žlezne celice, neopredeljene
 AŽC-VN - atipične žlezne celice, verjetno neoplastične
 BD - blaga diskarioza (PIL-NS)
 BMV - bris materničnega vratu
 CIN - cervikalna intraepitelijska neoplazija
 CK - cervikalni kanal
 hc2 - Hybrid Capture 2
 HPV - humani papilomski virusi
 LLETZ - angl. Large Loop Excision of the Transformation Zone
 MV - maternični vrat
 PIL-NS - ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje
 PIL-VS - ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje
 RMV - rak materničnega vratu
 VR-HPV - visokorizični tipi HPV

Literatura

1. Onkološki inštitut Ljubljana. Spletna stran DP ZORA Jul 2014. Dosegljivo na: zora.onko-i.si
2. Takač I. Sodobno zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu. In: Smrkolj Š, ed. Obnovitveni kolposkopski tečaj s poudarkom na praktičnih

- veščinah. Ljubljana: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD in Onkološki inštitut; 2014. p. 102–19.
3. Harald zur Hausen: Human papilloma viruses causing cervical cancer. Obrazložitev Nobelove nagrade Avg 2014. Dosegljivo na: www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2008/press.html
 4. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol* 1999; 189: 12–19.
 5. Zadnik V, Primic Žakelj M. Groba incidenca RMV od 1960 do 2010. *Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana*. Dosegljivo na: www.slora.si/groba-stopnja
 6. Rak v Sloveniji 2010. Onkološki inštitut Ljubljana, *Epidemiologija in register raka, Register raka republike Slovenije* 2013.
 7. Poljak M, Brenčič A, Seme K, Vince M, Marin IJ. Comparative Evaluation of First- and Second-Generation Digene Hybrid Capture Assays for Detection of Human Papillomaviruses Associated with High or Intermediate Risk for Cervical Cancer. *J Clin Microbiol* 1999; 37 (3): 796–7.
 8. Uršič-Vrščaj M, et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2006. Dosegljivo na: zora.onko-i.si/za-stroko/strokovna-priporocila-in-smernice
 9. Aneks št. 1 k splošnemu dogovoru za pogodbeno leto 2010. Dosegljivo na http://www.zzzs.si/zzzs/info/egradiva.nsf/splosni_dogovor?OpenView.
 10. Pretorius RG, Belinson JL. Colposcopy. *Minerva Ginecol* 2012; 64 (2): 173–80.
 11. Gage JC, Hanson VW, Abbey K, Dippery S, Gardner S, Kubota J, et al. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol* 2006; 108(2): 264–72.
 12. Yang B, Pretorius RG, Belinson JL, Zhang X, Burchette R, Qiao YL. False negative colposcopy is associated with thinner cervical intraepithelial neoplasia 2 and 3. *Gynecol Oncol* 2008; 110 (1): 32–6.
 13. Mesher D, Tristram A, Castanon A, Beer H, Ashman S, Fielder H, et al. Single negative colposcopy: is it enough to rule out high-grade disease? *J Med Screen* 2011; 18 (3): 160–1.
 14. Malila N, Leinonen M, Kotaniemi-Talonen L, Laurila P, Tarkkanen J, Hakama M. The HPV test has similar sensitivity but more overdiagnosis than the Pap test—a randomised health services study on cervical cancer screening in Finland. *Int J Cancer* 2013; 132 (9): 2141–7.
 15. Smrkolj Š. Citološke in biopsijske tehnike ter kolposkopija ginekologiji. *Medicinski razgledi* 2011; 50 (1): 45–54.
 16. Ferris D, Cox T, Mayeaux EJ. Colposcopy of cervical intraepithelial neoplasia. In: Mayeaux EJ, Cox T, eds. *Modern colposcopy textbook and atlas*. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
 17. Repše Fokter A. Multidisciplinary management of patients in cervical cancer screening programme ZORA in Celje region. Zbornik predavanj ob XLIII. Memorialnem sestanku profesorja Janeza Plečnika. *Novosti v citopatologiji: most med kliniko in diagnostično patologijo*. Ljubljana 2012: 139–44.
 18. Jančar N, Vrtačnik Bokal E, Poljak M. Razporeditev genotipov človeških virusov papiloma pri bolnicah z rakom materničnega vratu in cervikalno intraepitelijsko neoplazijo tretje stopnje (CIN 3) v Sloveniji. *Onkologija* 2011; 15(2): 93–7.
 19. Zhao C, Zang H, Zaibo L. Cytopathology and More: Evidence emerging for HPV-negative cervical cancer. Dosegljivo na <http://www.captodayonline.com/cytopathology-and-more-evidence-emerging-for-hpv-negative-cervical-cancer/> (14. 7. 2014).
 20. Petry KU, Luyten A, Scherbring S. Accuracy of colposcopy management to detect CIN3 and invasive cancer in women with abnormal screening tests: Results from a primary HPV screening project from 2006 to 2011 in Wolfsburg, Germany. *Gynecologic Oncology* 2013; 128: 282–7.
 21. Wright TC, Stoler MH, Sharma A, Zhang G, Behrens C, Wright TL, ATHENA (Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics). Study Group Evaluation of HPV-16 and HPV-18 Genotyping for the Triage of Women With High-Risk HPV+ Cytology- Negative Results. *Am J Clin Pathol* 2011; 136: 578–86.

Varnostna analiza primerov konizacij s pozitivnimi rezultati histopatoloških preiskav v reseciranem robu in potrebo po ponovni operaciji na Ginekološko porodniškem oddelku SB Jesenice

Anita Freljih Fabjan, Eva Macun

Ginekološko-porodniški oddelek SB Jesenice, Cesta maršala Tita 112, Jesenice

Povzetek

Izhodišča

Namen zdravljenja predrakavih in tudi rakavih sprememb je odstraniti neoplastično tkivo v celoti, kar pa vedno ne uspe. Ekscizijske metode zdravljenja (LLETZ, konizacija) lahko neugodno vplivajo na poznejše nosečnosti, saj povečajo možnost za prezgodnji porod za 2–3x. V SB Jesenice v zadnjem letu narašča število operacij zaradi predrakavih sprememb materničnega vratu, opazili pa smo tudi dve neutemeljeni dvojni operaciji zaradi pozitivnega resekcijskega robu konusa.

Metode

V retrospektivno raziskavo smo vključili vse bolnice, operirane zaradi sprememb na materničnem vratu v letih 2012 do maja 2014. Natančneje smo pregledali medicinsko dokumentacijo pacientk z dvojnimi operacijami zaradi pozitivnih rezultatov histopatoloških preiskav v reseciranem robu konusa. Dobljene rezultate smo primerjali s podatki v smernicah.

Rezultati

Od januarja 2012 do maja 2014 smo napravili 77 operacij na materničnem vratu zaradi predrakavih in rakavih sprememb, od tega v 17,6 % primerov spremembe niso bile odstranjene v zdravo. Pri 8-ih pacientkah je bila napravljena dvojna operacija zaradi preostale neoplazije, od tega 2 pacientki nista bili obravnavani po smernicah.

Zaključki

Pri izbiri in tehnikah operativnega zdravljenja je potrebna individualna obravnava pacientk glede na starost, reproduktivne namene in pridružene bolezni, s čimer se poskušamo izogniti tudi prekomernemu zdravljenju.

Ključne besede: maternični vrat, CIN, konizacija, LLETZ, konus, rezidualna neoplazija, resekcijski robovi, kontrolni PAP bris

Uvod

Metode in tehnike zdravljenja odkritih predrakavih (CIN) in rakavih sprememb materničnega vratu obsegajo več vrst operativnih posegov, in sicer destrukcijske tehnike (laserska vaporizacija, elektrokoagulacija epitelija, krioterapija); ekscizijske tehnike (ekscizija transformacijske cone z električno zanko – LLETZ, klasična konizacija – hladna ekscizija) ter ekstirpacijske tehnike (histerektomije). Ekscizijske metode so sočasno diagnostične in terapevtske, saj omogočajo histološko preiskavo pridobljenega vzorca. V primerjavi z destrukcijo je uspešnost ekscizijskih tehnik sicer nekoliko večja, vendar pri bolnicah, ki so bile zdravljene z ekscizijsko tehniko (predvsem konizacijo), pogosteje

prihaja do zapletov v nosečnosti (prezgodnji porod) (4, 6). Okvirno 18 % prezgodnjih porodov se pojavlja po klasični konizaciji ter 13 % po operaciji LLETZ; v primerjavi s 6 % prezgodnjih porodov pri primerjalni skupini brez kirurških posegov na materničnem vratu (3–5).

Namen operativnih posegov je odstranitev neoplastičnega tkiva materničnega vratu v celoti. Vendar se lahko CIN ponovno pojavi tudi po zdravljenju, lahko kot preostala CIN ali pa nastane na novo. Preostalo neoplazijo sestavljajo nepopolno izrezani deli materničnega vratu s CIN in jo v večini primerov ugotovimo v prvih dveh letih po zdravljenju. Ponovni nastanek (recidiv) neoplazije v predhodno

že ozdravljenem tkivu pa ugotovimo več kot tri leta po zdravljenju (1, 6). Do ponovitve bolezenskih sprememb pride pri 3–15 % bolnic po zdravljenju CIN (1, 8). Če je neoplastično tkivo prisotno v robovih operativnega preparata, pa je pogostost ponovitve CIN kar 22 %. Na nek način enako zaskrbljujoč pa je tudi podatek, da se po izrezu bolezenskih sprememb materničnega vratu odsotnost neoplastičnega tkiva v konusu pojavlja pri skoraj 17 % vzorcev, saj tudi v tem primeru prihaja do pogostih ponovitev bolezni. Rezidualna neoplazija se pojavlja tudi pri 2–3 % primerov popolnih odstranitvev neoplastičnega tkiva (robovi konusa v zdravem) (1, 7). Ženske, ki so se zdravile zaradi CIN, imajo pet- do desetkrat večje tveganje za nastanek raka materničnega vratu kot zdrave ženske in tveganje ostaja povečano še več kot 20 let po zdravljenju (1, 6, 8). Neoplastično tkivo, ki je prisotno v robovih operativnega preparata, še ne pomeni, da je rezidualna neoplazija pri bolnici še vedno prisotna. Smernice pri tem svetujejo poostren nadzor in spremljanje. Pri konusu z neoplastičnimi spremembami v kirurškem robu se priporoča bris materničnega vratu čez 6 mesecev ter morebitno biopsijo in/ali abrazijo cervikalnega kanala. Sprejemljiv je tudi ponovni izrez (reeksizija) pri spremembah v vrhu konusa (1).

Pri izbiri in tehnikah zdravljenja se priporoča individualni pristop – predvsem glede na starost in reproduktivne namene pacientke, opraviti je potrebno dobro pojasnilno dolžnost z relevantnimi informacijami in pridobiti informiran pristanek na poseg. Sicer pa je potrebno upoštevati še ostale dejavnike: prednost enostavnih ambulantnih postopkov v lokalni anesteziji, pridruženo patologijo, internistične bolezni, zadovoljivost ali nezadovoljivost kolposkopije ter izkušnost kolposkopista, oceno varnega sledenja po zdravljenju, skladnost citološkega, kolposkopskega in histološkega izvida, velikost spremembe, strukturo porcije in žlezne spremembe (1, 3–5).

Na ginekološko porodniškem oddelku SB Jesenice je bilo v zadnjih mesecih opaziti porast neoplazij in posledično operacij materničnega vratu, obnem pa so se pri nekaterih neutemeljenih dvojnih operacijah oz. rekonizacijah pri mladih ženskah z reproduktivnimi nameni pojavile tudi histologije brez patoloških sprememb v preparatu. Vse to je vzbudilo zanimanje in privedlo do sledeče analize. CIN se namreč najpogosteje pojavlja v rodnem obdobju žensk in zato ne smemo zanemariti neugodnega vpliva zdravljenja na morebitne poznejše nosečnosti, še posebej, ker se število žensk in kirurškega zdravljenja CIN povečuje.

Metode

Preučevana populacija retrospektivne raziskave so bile vse ženske, ki so bile od januarja 2012 do vključno maja 2014 operirane (ekscizijske in ekstirpacijske metode) zaradi predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu. Iz arhiva SBJ je bila po posameznih letih zbrana vsa medicinska dokumentacija posameznih pacientk in nato pregledana vrsta operacije, histološki izvid in morebitna potreba po specifični nadaljnji obravnavi. Natančnejše obdelave so bile deležne pacientke s pozitivno histopatologijo v reseciranem robu, predvsem pa tiste, ki so zaradi tega imele opravljeno dodatno operacijo, torej dvojno operacijo zaradi preostale neoplazije. Pri teh so bili preučeni tudi dodatni dejavniki oz. vpliv na izbor vrste operacije, predvsem starost in pridružene bolezni, ter ustreznost zdravljenja glede na Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu (Onkološki inštitut Ljubljana, 2011).

Rezultati

Od januarja 2012 do vključno maja 2014 je bilo na ginekološko porodniškem oddelku SBJ narejenih 77 operacij zaradi rakavih in predrakavih sprememb materničnega vratu, od tega 36 konizacij in 38 operacij LLETZ ter 3 histerektomije (Tabela 1). Spremembe niso bile odstranjene v zdravo v skupno 13-ih primerih (17,6 %), od tega v 6-ih primerih konizacij in 7-ih primerih operacij LLETZ (Tabela 2). Nezanesljive ocene robov konusov so bile prisotne v 8-ih (10,8 %) primerih, pri konizacijah in histerektomijah jih ni bilo, pri LLETZ-u pa skupno v 8-ih (21 %) primerih (Tabela 3). V preparatu histopatoloških sprememb ni bilo v skupno 5-ih (6,7 %) primerih (Tabela 4).

Tabela 1. Število operacij v posameznih letih in skupno.

Leto	Št. konizacij	Št. LLETZ	Št. histerektomij
2012	10	14	1
2013	13	13	0
do 31. 5. 2014	13	11	2
	36	38	

Tabela 2. Število operacij s pozitivnim reseciranim robom v posameznih letih in skupno.

Leto	Konizacije	LLETZ	histerektomije
2012	4	1	0
2013	0	3	0
do 31. 5. 2014	2	3	0
	6 (16,7 %)	7 (18,4 %)	0

Tabela 3. Število operacij z nezanesljivo oceno reciranega robu v posameznih letih in skupno.

Leto	Konizacije, histerektomije	LLETZ	Leto
2012	0	4	2012
2013	0	2	2013
do 31. 5. 2014	0	2	do 31. 5. 2014
	0	8 (21 %)	

Tabela 4. Število operacij brez histopatoloških sprememb v preparatu v posameznih letih in skupno.

Leto	Konizacije, histerektomija	LLETZ	Leto
2012	0	0	2012
2013	0	0	2013
do 31. 5. 2014	2	3	do 31. 5. 2014
	2 (5,1 %)	3 (7,9 %)	

Med pregledom vse medicinske dokumentacije operacij sva našli 8 pacientk (11,6 %), ki so imele v omenjenih letih zaradi sprememb na materničnem vratu dvojno operacijo zaradi preostale neoplazije, od tega 2 pacientki nista bili obravnavani po Smernicah za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Analizirani primeri dvojnih operacij, razvrščeni glede na leto operacije so sledeči:

1. primer

Pri 39-letni zdravi pacientki, ki je rodila trikrat, je bil novembra 2012 zaradi displazije žleznega epitela narejen diagnostični LLETZ. Histološki izvid je pokazal adenokarcinoma in situ (AIS). Ocena robov je bila zaradi termične destrukcije nezanesljiva, zato je bila marca 2013 narejena konizacija. V histološkem izvidu je bil najden žlezni epitel z atipijami. Spremembe so bile odstranjene v zdravo.

KOMENTAR: Pacientka je bila obravnavana po smernicah. Pri obravnavi AIS pri konusih z neoplastičnimi spremembami v robu napravimo rekonizacijo ali histerektomijo glede na starost, rodnost in pridružene bolezni (1).

2. primer

40-letna zdrava pacientka, rodila dvakrat, je bila operirana februarja 2012 zaradi patoloških citoloških brisov – huda displazija žleznega epitela. Narejena je bila konizacija, ki je pokazala adenokarcinoma in situ (AIS) ter CIN 2, spremembe so bile odstranjene v zdravo. Kontrolni citološki brisi so bili

patološki v smislu AIS. Zato je bila februarja 2013 narejena histerektomija. Histološki izvid je pokazal adenokarcinoma in situ materničnega vratu. Dokumentacija je bila poslana na ginekološko-onkološki konzilij, kjer je bilo zaključeno, da je bilo operativno zdravljenje dokončno.

KOMENTAR: Pacientka je bila obravnavana po smernicah.

3. primer

Pri 56-letni pomenopavzni pacientki, ki se zdravi zaradi arterijske hipertenzije, je bila decembra 2012 narejena konizacija zaradi CIN 3. Spremembe se bile odstranjene v zdravo. Kontrolni citološki brisi materničnega vratu so bili patološki, biopsija je pokazala CIN 2. Maja 2014 je bila narejena rekonizacija. Histološki izvid je pokazal CIN 3 v zdravo.

KOMENTAR: Pacientka je bila obravnavana po smernicah.

4. primer

Pri 69-letni pomenopavzni pacientki, ki se zdravi zaradi temporalnega arteritisa in atrijske fibrilacije, je bila maja 2012 narejena konizacija, kjer je histološki izvid pokazal CIN 3, ki ni bila odstranjena v zdravo v notranjem robu. Nato je bila po dogovoru s pacientko septembra 2012 narejena histerektomija, kjer je bil v področju materničnega vratu najden CIN 3.

KOMENTAR: Po operaciji bi po smernicah jemali kontrolne citološke brise materničnega vratu, vendar je glede na ostanek bolezni v notranjem robu in starost pacientke histerektomija sprejemljiva.

5. primer

Pri 38-letni pacientki, ki se zdravi zaradi tiroidne golše in je rodila dvakrat, je bil junija 2013 zaradi CIN 3 narejen LLETZ. Histološki izvid je pokazal, da spremembe v endocervikalnem robu niso odstranjene v zdravo. Kontrolni citološki bris je bil patološki, zato je bila februarja 2014 narejena konizacija. Histološki izvid je pokazal obsežen CIN 3, ki je bil odstranjen v zdravo.

KOMENTAR: Pacientka je bila obravnavana po smernicah.

6. primer

Pri 54-letni pomenopavzni pacientki z arterijsko hipertenzijo, depresijo in nevralgijo trigeminusa je bila januarja 2014 narejena rekonizacija zaradi

CIN 3 (konizacija leta 2008, CIN 2–3 v zdravo), pri kateri je v resekcijskem ostala neoplazija. Zaradi tega je bila po dogovoru s pacientko marca 2014 narejena histerektomija. V histološkem preparatu ni bilo patoloških sprememb.

KOMENTAR: Po operaciji bi po smernicah jemali kontrolne citološke brise materničnega vratu. Upoštevajoč individualni pristop je glede na starost pacientke, ponovitev bolezni de novo in preostalo neoplazijo histerektomija sprejemljiva.

7. primer

Pri 30-letni zdravi pacientki, ki je rodila enkrat, je bil januarja 2014 narejen LLETZ zaradi CIN 2–3. Histološki izvid je pokazal CIN 2–3, spremembe v zunanjem robu niso bile odstranjene v zdravo. V aprilu 2014 je bila narejena konizacija. V histološkem izvidu ni bilo patoloških sprememb.

8. primer

32-letna zdrava pacientka, ki še ni bila noseča, je bila aprila leta 2014 operirana zaradi CIN 3. Narejena je bila konizacija. Histološki izvid je pokazal CIN 3 v konusu, spremembe pa v zunanjem robu niso bile odstranjene v zdravo. V maju 2014 je imela narejen še LLETZ. V konusu ni bilo patoloških sprememb.

KOMENTAR za 7. in 8. primer: Pacientki nista bili obravnavani po smernicah. Po LLETZ-u ali konizaciji s pozitivnim resekcijskim robom smernice priporočajo citološke kontrolne brise čez 6 mesecev in v primeru patoloških brisov biopsijo. Ponovni LLETZ ali konizacija sta sprejemljivi metodi v primeru, da so pozitivni notranji robovi konusa. Glede na to da ekscizijske metode zdravljenja povečajo tveganje za prezgodnji porod ter da gre za mladi pacientki v rodni dobi, meniva, da pacientki nista bili obravnavani pravilno.

Razprava

Pregledali sva medicinsko dokumentacijo vseh 77-ih operacij zaradi sprememb materničnega vratu v letih 2012 do maja 2014, predvsem pa sva analizirali pacientke z dvojnimi operacijami in iskali utemeljitev za drugo operacijo in skladnost obravnave s smernicami.

Ugotovili sva, da se preostale neoplazije pojavljajo v skupno 17,6 %, kar je nekoliko več, kot je navedeno v slovenskih Smernicah (3–15 %), in primerljivo z zgornjo mejo v tuji literaturi (5–17 %) (1, 7, 17). Ostanek v robu je pri obeh metodah, torej konizaciji in LLETZ-u, dokaj primerljiv (16,7 % ter 18,4 %).

Ob upoštevanju pravih indikacij naj namreč ne bi bilo značilne povezave med vrsto operativnega zdravljenja in rezidualno neoplazijo (1, 7, 8, 9, 16). Meniva, da je odstotek pri LLETZ-u lahko nekoliko višji ravno zaradi napačne indikacije.

Zaznali sva visoko pojavnost nezanesljive ocene robov konusov pri LLETZ operacijah (21 %) v primerjavi s konizacijami (0 %), kar gre najverjetneje na račun večje termične destrukcije tkiva v primerjavi s konizacijo s hladnim nožem. V tuji literaturi je v 48–65 % konusov opisana večja ali manjša termična poškodba tkiva pri LLETZ-u, pri čemer je ocena robov nezanesljiva v 17–22,8 %, kar je dokaj primerljivo z našimi rezultati (14, 15, 17).

V 13-ih primerih s pozitivnim kirurškim robom je imelo v obdobju prvih dveh let (definicija za preostalo ali rezidualno neoplazijo), napravljeno dvojno operacijo 8 pacientk, od tega je bila histologija druge operacije v 5-ih primerih pozitivna, v treh pa negativna. Torej bi lahko zaključili, da je prišlo do ponovitve CIN pri operaciji v nezdravo kar v 38,5 %. V Smernicah je zabeležena pogostnost ponovitve v 22 %, v tuji literaturi pa okrog 18 % (odvisno od lokacije ostanka glede na konus: ektocerviks 17 %, endocerviks 21 % in oba 52 %) (1, 6). O novonastali neoplaziji še ne moremo pisati, saj je obdobje za pojav daljše od treh let od prvega zdravljenja CIN. V primerjavi s podatki iz smernic je število preparatov brez neoplastičnih sprememb nizko, in sicer 6,7 % v primerjavi s 17 % v slovenski literaturi in 14 % v tuji literaturi. Ob tem je potrebno poudariti, da tuja literatura svetuje natančno sledenje, saj se ponovitev bolezni pojavlja v odstotku, primerljivem ponovitvi pri pozitivnih robovih konusa (1, 7, 13). Zaskrbljujoč je podatek, da so vsi omenjeni primeri brez neoplastičnih sprememb datirani v letu 2014, kar pa predstavlja 19,2 % operacij v letu 2014 (do vključno meseca maja).

V letu 2014 je bilo povečano število vseh operacij materničnega vratu, v petih mesecih praktično enako kot v posameznih prejšnjih dveh letih. O vzrokih bo še potrebno razmisliti ali gre za način našega dela ((ne)ravnanje po smernicah, (ne)jemanje brisa HPV...) ali za življenjski slog pacientk ali pa enostavno najdeno višjo stopnjo patologije, ki zahteva operativno zdravljenje.

Zaključek

S pomočjo analize operativnih postopkov in histoloških izvidov v letih 2012 do vključno maja 2014 smo dobili vpogled v svoje delo in izpostavili pomembne korake v postopkih obravnave pacientk, ki vplivajo na dokončno odločitev glede operativne terapije predrakavih sprememb. Zaznali sva nekaj

odstopanj od veljavnih Smernic za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami na materničnem vratu in ugotovili, da je optimalna obravnavna žensk s spremembami materničnega vratu vedno individualna - upoštevati je potrebno naravo patologije, starost, reproduktivne želje, pridružena obolenja in se po potrebi posvetovati s kolegi. Pravilno je potrebno postaviti indikacijo oz. se odločiti med LLETZ-em ali konizacijo, obenem je potrebno izboljšati tudi tehnično izvedbo operacije z električno zanko, da bi se nezanesljivost ocene robov konusa zaradi termične destrukcije čimbolj znižala.

Na ginekološko-porodniškem oddelku SB Jesenice smo se odločili, da bomo po enem do dveh letih opravili ponovno analizo omenjenih posegov, primerjali rezultate in ocenili napredek dela.

Literatura

- Uršič – Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2011.
- Medicinska dokumentacija pacientk, arhiv SBJ, pregledovano v juniju 2014.
- Bindas A, Novak – Antolič Ž: Porodniški izid po konzervativni terapiji intraepitelijskih ali zgornjih invazivnih lezij materničnega vratu; pregled podatkov za Slovenijo od leta 2002 do 2005. Zdrav Vestn 2009; 78: 241–6.
- Cvjetičanin B, Kobal B, Meglič L. Nosečnost po zdravljenju cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN) in začetnega raka materničnega vratu (RMV), 3. izobraževalni dan programa ZORA, april 2012.
- Guzej Z, Lovšin B. Vpliv zdravljenja cervikalne intraepitelijske neoplazije na trajanje poznejše nosečnosti in pogostost prezgodnjega poroda. Slovenski rezultati raziskave za obdobje 2003 do 2004, Onkologija 2007; 11: 63–5.
- Cervical intraepithelial neoplasia: Treatment and follow-up, Up To Date, doseženo 4. 8. 2014.
- Baloglu A, Uysal D, Bezircioglu I, Bicer M, Inci A. Residual and recurrent disease rates following LEEP treatment in high grade cervical intraepithelial lesions. Arch Gynecol Obstet 2010; 282: 69–73.
- Ghaem-Maghani S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. Lancet Oncol 2007; 8: 985.
- Manchanda R, Baldwin P, Crawford R, et al. Effect of margin status on cervical intraepithelial neoplasia recurrence following LLETZ in women over 50 years. BJOG 2008; 98: 833.
- Reich O, Pickel H, Lahousen M, et al. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term outcome after cold-knife conisation with clear margins. Obstet Gynecol 2001; 97: 428.
- Livasy CA, Moore DT, Van Le L. The clinical significance of a negative loopelectrosurgical cone biopsy for high-grade dysplasia. Obstet Gynecol 2004; 104: 250.
- Murdoch JB, Morgan PR, Lopes A, Monaghan JM. Histological incomplete excision of CIN after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) merits careful follow up, not retreatment. Br J Obstet Gynecol 1992; 99: 990.
- Reich O, Pickel H, Lahousen M, et al. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term follow-up after cold-knife conisation with involved margins. Obstet Gynecol 2002; 99: 193.
- Krebs HB, Pastore L, Helmka BF. Loopelectrosurgical excision procedures for cervical dysplasia: Experience in a community hospital. Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 289–95.
- Messing MJ, Otken L, King LA, Gallu DG. Large Loop Excision of the Transformation Zone (LLETZ): A Pathologic Evaluation. Gynecologic Oncology 1994; 52: 207–11.
- Duggan BD, Felix JC, Muderspach LI, Gebhardt JA, Groshen S, Morrow CP, Roman LD. Cold-knife conization versus conization by the loopelectrosurgical excision procedure: A randomized, prospective study. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 276–82.
- Bittencourt DD, Zanine RM, Sebastião AM, Taha NS, Speck NG, Ribalta JCL. Number of fragments, margin status and thermal artifact of conized specimens from LLETZ surgery to treat cervical intraepithelial neoplasia. JC - Sao Paulo Med J 2012; 130: 92–6.

Meje mojega jaz-a so meje mojega komuniciranja

Vera Štebe

Upokojena profesorica Zdravstvene fakultete v Ljubljani, Zdravstvena pot 5, Ljubljana

Povzetek

Predavanje obravnava strokovno komuniciranje zaposlenih v zdravstveni negi, ki je pomemben del ocene pacientovega zadovoljstva v zdravstveni ustanovi. Poudarek je na empatičnem komuniciranju, ki pacientom dviga občutek sprejetosti s strani zaposlenih, krepi občutek dostojanstva pacientov in dviga nivo njihove osebne pomembnosti. Vsebina predavanja poudarja spoštovanje, ki je temeljni dejavnik za uspešne odnose z drugimi.

Ključne besede: medicinska sestra, čustvena inteligenca, čutna ostrina, komuniciranje

Uvod

Vseevropska raziskava lanskoletnega javnega mnenja o poklicu, ki mu ljudje v Evropi najbolj zaupajo, je pripomogla k večjemu ugledu poklica medicinske sestre (1). 18.000 anketirancev je pripisalo medicinskim sestram častno drugo mesto; na prvo so imenovali gasilce, kar pomeni, da smo od prejšnje ankete napredovale za dve mesti in prehitele pilote, zdravnike in farmacevte, ki so bili takrat pred nami. Ocenili bi lahko, da nam ljudje, ki jim svojo socialno vlogo odigravamo, celo bolj zaupajo, kot si zaupamo same!

Spretnosti, sposobnosti, večine ali daru za komuniciranje nimamo razvite vsi v enaki meri. Nekateri v tej spretnosti izstopajo glede svoje vzgojenosti, omikanosti prijaznosti in odličnosti, kar vse pogujejo njihove vrline. »Vrline pa so osebnostne lastnosti, ki delajo človeka vrednega.« (2).

Aristotel: »Vrlina je pridobljena težnja k uresničevanju dobrega.«

Vrline in profesionalno komuniciranje

Vir vseh vrlin je **vljudnost**; to še ni vrlina, še ni spoštovanje, sočutje, dobrot, ljubezen, strpnost. Od vljudnega človeka vse to pričakujemo. Spoznanje, da je lopov, baraba, hudobnež vljuden, nas presepeti v enaki meri, kot spoznanje o »polakirancu«, ki za »zaveso« vljudnosti skriva svojo hudobijo.

V zdravstveni negi ni dovolj, da komuniciramo s pacienti splošno medčloveško, saj v interakcije z njimi ne vstopamo kot naključni ljudje, temveč kot strokovnjaki, profesionalci, ki smo prav zaradi prisotnosti pacientov lahko zaposleni v bolnišnicah, ambulantah ali drugih zdravstvenih ustanovah.

Kot profesionalce nas obvezuje Kodeks etike medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov in tudi filozofija zdravstvene nege.

Filozofija zdravstvene nege je izražena v kratici **SVIP**. Iz nje izhaja **spoštovanje**, skrb za pacientovo **varnost**, njegovo **integriteto** in njegovo **počutje** (3).

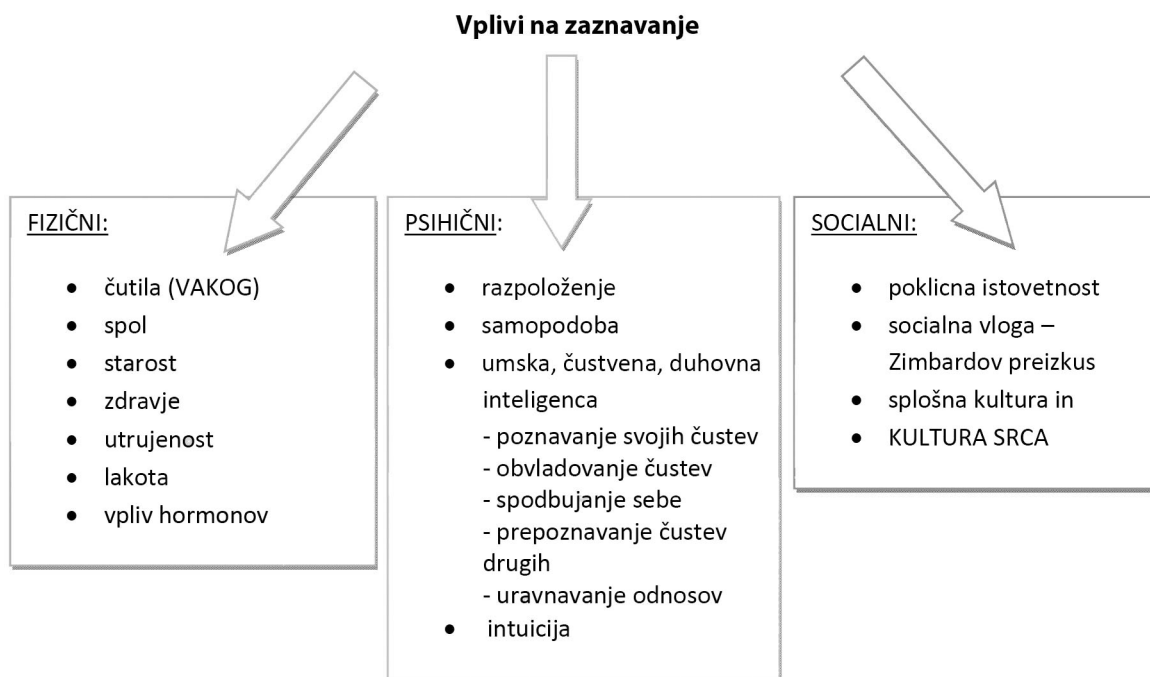
Obseg profesionalnega komuniciranja se ne omejuje le z odnosom do pacienta, temveč se razširi na odnos z vsemi sodelavci.

Temeljna predpostavka vsakega odnosa je **spoštovanje** sogovornika, ne zaradi njegove izobrazbe, ne zaradi materialnih dobrin, ki jih ima, ne zaradi socialne vloge, ki jo odigrava, temveč zato, ker je Človek.

Ljudje, ki delamo v zdravstvu, bi morali poleg strokovnega znanja obvladati tudi znanje za vzpostavljanje in ohranjanje medsebojnih odnosov na najvišjem empatičnem nivoju komuniciranja. Tisti, ki dobro obvladajo komuniciranje, ga znajo prilagajati posameznemu pacientu, njihovim svojcem in sodelavcem. Bolniki (njihovi starši, svojci) nas ne ocenjujejo le po odnosu do njih, temveč tudi po odnosih, ki jih imamo med seboj, znotraj zdravstvenega tima.

Ocena naše strokovnosti z vidika pacientov ni preverjena ocena našega znanja in poklicnih sposobnosti, saj nas pacienti ocenjujejo le z vidika odnosa, ki ga imamo do njih; in tako postane ocena našega odnosa merilo naše strokovnosti.

Vsak od nas odigrava določeno socialno vlogo v ožjem (družina) in širšem socialnem krogu (služba, občina, država). Pogosto se zgodi, da svojo komu-



nikacijo prilagodimo socialni vlogi človeka, ne pa osebi, ki to vlogo igra in z njo komuniciramo.

Zaznavanje

Odnos do drugih je v veliki meri odvisen od našega zaznavanja, sprejemanja življenja, ljudi in stvari v svoj notranji svet, v naš notranji vrednostni sistem. To zaznavanje pogojuje čutna ostrina. Ta je vsakemu posamezniku lastna, edinstvena, tako kot smo vsak zase edinstveni, enkratni in neponovljivi. Zaznavanje je odvisno od človekove integritete, od njegovih fizičnih, psihičnih in socialnih lastnosti. V tem notranjem svetu smo sami s sabo in prav sami s sabo nenehno komuniciramo, saj interpersonalna komunikacija ustvarja in vodi naše ravnanje skozi miselne, čustvene in duhovne procese. Hkrati se v odnosu soljudi do nas ustvarja in oblikuje naša predstava o sebi (4).

Naš jaz je odločilen dejavnik komunikacije, saj v vsak medosebni odnos dajemo sebe, svojo pozornost, misli, čustva, besede, znanje, spoštovanje in prijaznost.

Naš jaz pogojujejo umska, čustvena in duhovna inteligenca (5).

Temeljni dejavniki komuniciranja:

- spoštovati sogovornika,
- poznati sebe,
- poznati sogovornika,
- poslušati.

Zaključek

Zavedanje, da smo aktivni soustvarjalci odnosa do drugih, naj nas vodi in usmerja, da bomo s sogovorniki komunicirali potrpežljivo in prijazno. Prijaznost je postala dobro plačano tržno blago, ki ga nudijo privatne zdravstvene ustanove. S tem vplivajo na številčnost pacientov, njihovo dobro počutje in krepijo v njih občutek sprejetosti in osebne pomembnosti.

Zavedajmo se, da tako, kot bomo mi spreminjali in plemenitili svoj odnos do drugih, nam ga bodo drugi vračali, zato bodimo dober Človek!

Višji nivo kakovosti odnosnega vidika zdravstvene nege v bolnišnicah, socialnih zavodih in ambulantah bodo naši pacienti zaznali takrat, ko bodo vsi, ki so vključeni v zdravstveno nego:

- sprejemali pacienta kot vrednoto,
- sprejemali pacienta z zanimanjem in s spoštovanjem,
- začutili odgovornost za boljše počutje pacienta,
- znali vsi zaposleni drug drugemu izražati naklonjenost in prijaznost!

Literatura

1. Raziskava Trusted Brand. Dnevnik. 2013. URL: [http://www.dnevnik.si/slovenija/raziskava Trusted Brand](http://www.dnevnik.si/slovenija/raziskava%20Trusted%20Brand). 2013 (Citirano 4.10.2014).
2. Comte – Sponville A. Mala razprava o velikih vrlinah. Ljubljana: Vale Novak; 2002.

3. Hajdinjak A, Štebe V. Filozofija zdravstvene nege. Utrip Ljubljana: DMS; 1997. p. 5.
4. Goleman D. Čustvena inteligenca. Ljubljana: Založba Mladinska knjiga; 2010. p. 6-74.
5. Lamovec T. Spretnosti v medosebnih odnosih. Ljubljana: Zavod RS za produktivnost dela; 1991.
6. Štebe V. Meje mojega jaz-a so meje mojega komuniciranja. V: Študijsko gradivo za udeležence strokovnega izobraževanja: Poklicna etika v praksi zdravstvene in babiške nege Ljubljana: DMSBZ; 2012. p. 26-33.

Rezultati sodelovanja v programu ZORA: dispanzer za ženske Zdravstvenega doma Trebnje

Kristina Novak

Zdravstveni dom Trebnje, Goliev trg 3, Trebnje

Povzetek

Dispanzer za ženske Zdravstvenega doma Trebnje sodeluje v Državnem programu ZORA od leta 2003. V tem času se je stanje na področju preprečevanja raka na materničnem vratu bistveno izboljšalo. Večino sprememb odkrijemo dovolj zgodaj, da lahko preprečimo razvoj raka na materničnem vratu. Seveda pa mora ženska priti na ginekološki pregled. Na vabila, ki jih pošiljamo, se ženske odzivajo približno v 70%. Z uvedbo triažnega testa HPV se je število brisov materničnega vratu, ki jih moramo ponavljati, zmanjšalo, kar pozitivno vpliva na zadovoljstvo žensk.

Ključne besede: bris materničnega vratu, vabilo, triažni test HPV, komunikacija

Uvod

V prispevku so prikazani rezultati sodelovanja dispanzerja za ženske Zdravstvenega doma Trebnje v Državnem programu ZORA. Zdravstveni dom Trebnje pokriva občine Trebnje, Mirna, Šentrupert in Mokronog-Trebelno. Področje je pretežno podeželsko z veliko starejšega kmečkega prebivalstva, iz oddaljenih vasi in zaselkov, brez javnega prevoza. Zaradi teh specifičnosti starejše ženske po zaključeni rodni dobi pogosto težko privabimo na preventivne ginekološke preglede z odvzemom brisa materničnega vratu (BMV). V ginekološkem dispanzerju smo imeli 31. 12. 2013 opredeljenih 6.428 žensk, od tega 5.032 v starosti od 20 do 64 let. V Zdravstvenem domu Trebnje nimajo izbranega ginekologa samo prebivalke naštetih občin, ampak imamo veliko opredeljenih žensk tudi iz sosednjih občin Ivančna Gorica, Sevnica, Litija, Novo mesto, Mirna Peč in Žužemberk. Precej pacientk živi tudi v Ljubljani, Beli Krajini, Zasavju, Posavju in drugih delih Slovenije. V Zdravstvenem domu Trebnje deluje samo ena ginekološka ambulanta, katere tim sestavljamo specialistka ginekologije in porodništva, diplomirana medicinska sestra in srednja medicinska sestra.

Pomen komunikacije

Pri delu v dispanzerju za ženske je ustrezna komunikacija med medicinsko sestro in pacientko bistvenega pomena za zadovoljstvo na obeh straneh. Predvsem so komunikacijske veščine pomembne pri kontaktu z mlado žensko, ki se prvič naroča na preventivni ginekološki pregled. Mladim ženskam je pogosto zelo neprijetno ob prvem pregledu, saj občutijo strah in nelagodje. Že pri naročanju po

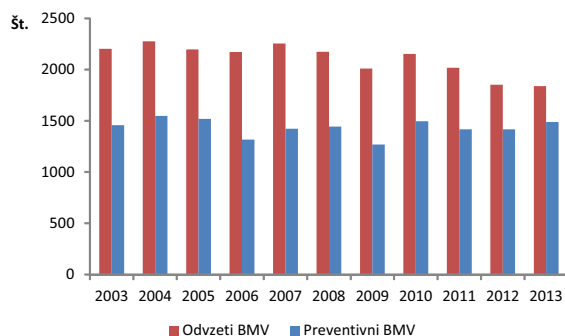
telefonu skušamo čim bolj ustreči njihovim željam glede termina pregleda. Ko ženska pride na pregled, jo pomirimo, opišemo potek ginekološkega pregleda, poskrbimo za zasebnost in ji omogočimo dovolj časa za pripravo na ginekološki pregled. Ustrezne komunikacijske spretnosti so pomembne tudi v kontaktu z žensko, ki jo zaradi hujših sprememb na materničnem vratu takoj po prejemu izvidu kličemo nazaj na kontrolo. Te ženske so prestrašene in negotove, zato se mora medicinska sestra odzvati z veliko mero empatije, jih pomiriti in jim omogočiti, da čim prej pridejo do zdravnice.

Predstavitev dela v dispanzerju za ženske ZD Trebnje

V Državni program ZORA smo se vključili leta 2003. Do novembra 2006 so BMV naših pacientk pregledovali v zasebnem citološkem laboratoriju Radmile Obradović Novak v Novem mestu, sedaj pa nam BMV analizirajo v citološkem laboratoriju Splošne bolnišnice Novo mesto.

Število odvzetih BMV je prva leta raslo, predvsem zato, ker pred letom 2001 nismo imeli zaposlenega stalnega ginekologa. Veliko žensk iz območja občine Trebnje je takrat imelo izbranega ginekologa v Novem mestu ali Ljubljani. Z zaposlitvijo stalne ginekologinje pa so se ženske začele vračati, tako da je število opredeljenih žensk v prvih letih hitro naraščalo.

Od skupnega števila odvzetih BMV je večji del preventivnih brisov, odvzetih ženskam, ki same pridejo na preventivni ginekološki pregled, oziroma se naročijo po prejemu vabilu (Slika 1). Glede na Smernice za celostno obravnavo žensk s predraka-



Slika 1. Število odvzetih brisov materničnega vratu, Zdravstveni dom Trebnje (1).

vimi spremembami, sprejetih leta 2011, naj bi vsaj 70 % žensk starosti od 20 do 64 let imelo vsaj 1 bris materničnega vratu v treh letih (3). Povprečno odvezamo 1.435 preventivnih BMV na leto, kar je v skladu s smernicami.

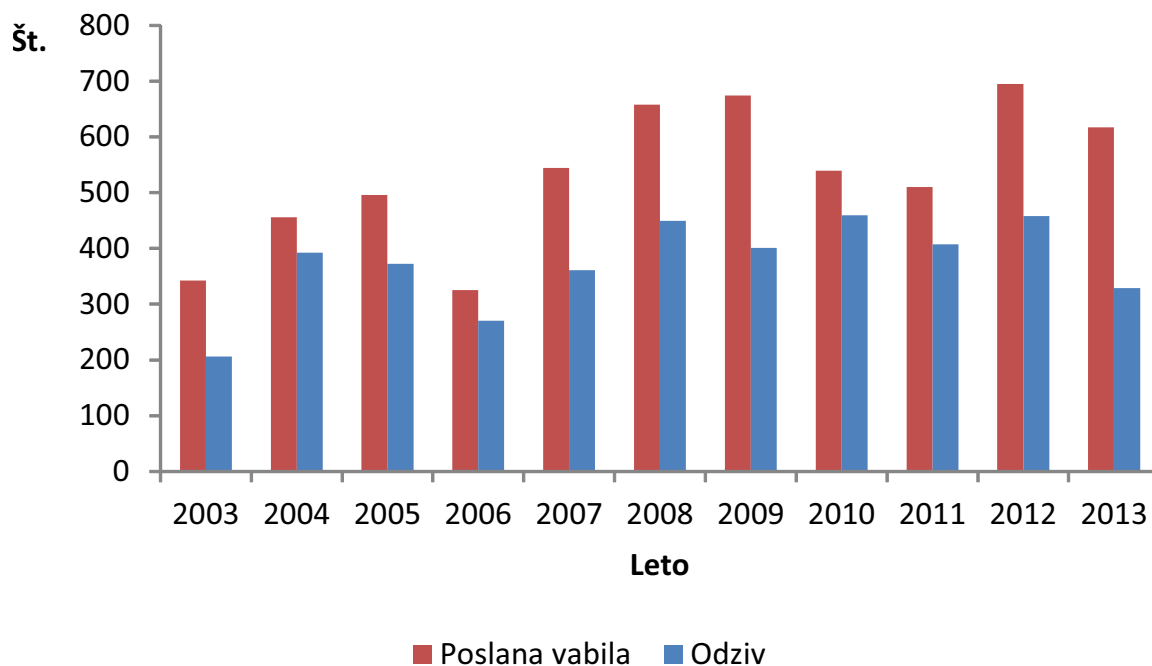
Ženskam s patološkim izvidom BMV pošljemo obvestilo o izvidu s predvidenim terminom ponovnega pregleda. Ženskam, z negativnim izvidom brisa materničnega vratu, ki imajo naslednji preventivni pregled čez 3 leta, obvestil ne pošiljamo. Način obveščanja o rezultatih BMV pacientki predstavi že ginekologinja, ko pa pride do medicinske sestre, pa ji še enkrat povemo, kako bo obveščena o rezultatu svojega BMV. Posebej poudarimo, da naj upošteva predvideni čas vabljenja na naslednji ginekološki pregled, če bo takšno obvestilo prejela po pošti. Če pa obvestila ne bo prejela, to pomeni, da je rezultat brisa negativen in bo naslednji pregled čez 3 leta. Ženskam tudi povemo, da lahko pokličejo v dispanzer in vprašajo za izvid

BMV. Prav tako lahko tudi pokličejo in preverijo, kdaj imajo predviden termin naslednjega ginekološkega pregleda, kadar niso o tem prepričane. K boljši odzivnosti pripomore tudi sodelovanje z referenčnimi ambulantami, ki ženske usmerjajo na preventivne ginekološke preglede.

Vabila na preventivni ginekološki pregled z odvzgom BMV pošiljamo mesečno ženskam, ki več kot 3 mesece zamujajo s pregledom. Vsak mesec povprečno pošljemo 50 vabil.

Odziv na vabila je razmeroma dober. Ženske, ki so spregledale, da je že minilo 3 leta od zadnjega odvzema brisa, se že v enem ali dveh tednih po prejemu vabila naročijo. Kar precej je tudi takih, ki se na vabila ne odzivajo, tudi če jim pošljemo tri, štiri ali pet vabil. Te ženske navadno pridejo šele takrat, ko imajo težave. Kar nekaj pa je tudi žensk, ki se ne odzivajo na vabila, ki jih pošljemo iz našega dispanzerja, ko pa dobijo vabilo iz koordinacijskega centra Državnega programa ZORA z Onkološkega inštituta Ljubljana, se na to vabilo odzovejo. Odzivnost na vsa vabila skupaj je preko 70 % (Slika 2).

Ženskam s patološkim izvidom BMV pošljemo obvestilo o rezultatu brisa in jih hkrati obvestimo o terminu naslednjega pregleda. Če se takrat ne naročijo, jim vabila pošljemo večkrat zapored, odvisno seveda od stopnje sprememb v izvidu BMV. Če se ne odzovejo, jih pokličemo po telefonu ali pa se povežemo s patronažno službo, da jim patronažna medicinska sestra osebno izroči vabilo na ginekološki pregled in jim hkrati tudi razloži pomen zgodnjega odkrivanja in zdravljenja spre-



Slika 2. Odzivnost na vabila, Zdravstveni dom Trebnje (1).

memb na materničnem vratu. Velika večina žensk s patološkim izvidom BMV pride na ponovni pregled na dodeljen termin v obvestilu. Tiste ženske, ki jih vabimo na kontrolo takoj po prejetju izvida, so zelo prestrašene. Navadno že takoj, ko pokličejo in se želijo naročiti, hkrati želijo tudi izvedeti, zakaj jih tako hitro kličejo na kontrolo. Medicinska sestra jim izvida seveda ne pove, jih pa pomiri in jih čim prej naroči, če je le možno, že čez dan ali dva. Pri ponovnem vabljenju žensk s patološkimi izvidi BMV sodelujemo tudi z Registrom ZORA na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Sezam žensk, pri katerih po patološkem izvidu BMV ni izvida ponovnega odvzema BMV, ki nam ga vsako leto pošljejo, nam pomaga, da ne bi spregledali katere od žensk, ki bi jo bilo treba ponovno povabiti.

Rezultati BMV so primerljivi z ostalimi dispanzerji. Tako kot v celotni Sloveniji, se tudi pri nas število žensk, pri katerih odkrijemo hujše predrakave spremembe ali raka na materničnem vratu, manjša, saj navadno odkrijemo že zgodnje spremembe pri katerih je zdravljenje enostavno in ne pušča nobenih posledic na zdravju žensk. Od leta 2003 smo odkrili 172 pacientk z zmernimi ali hudimi spremembami na materničnem vratu, od tega jih je bilo 5 z rakom na materničnem vratu. Bolezen je bila pri vseh odkrita v dovolj zgodnji fazi, tako da zaradi raka na materničnem vratu ni umrla nobena pacientka. Zelo hude spremembe odkrijemo navadno pri ženskah, ki ne hodijo na redne ginekološke preglede. Občasno v ambulantno še vedno pride ženska zaradi hudih bolečin ali ginekološke krvavitve, ki že 15 let ali več ni bila na ginekološkem pregledu (1).

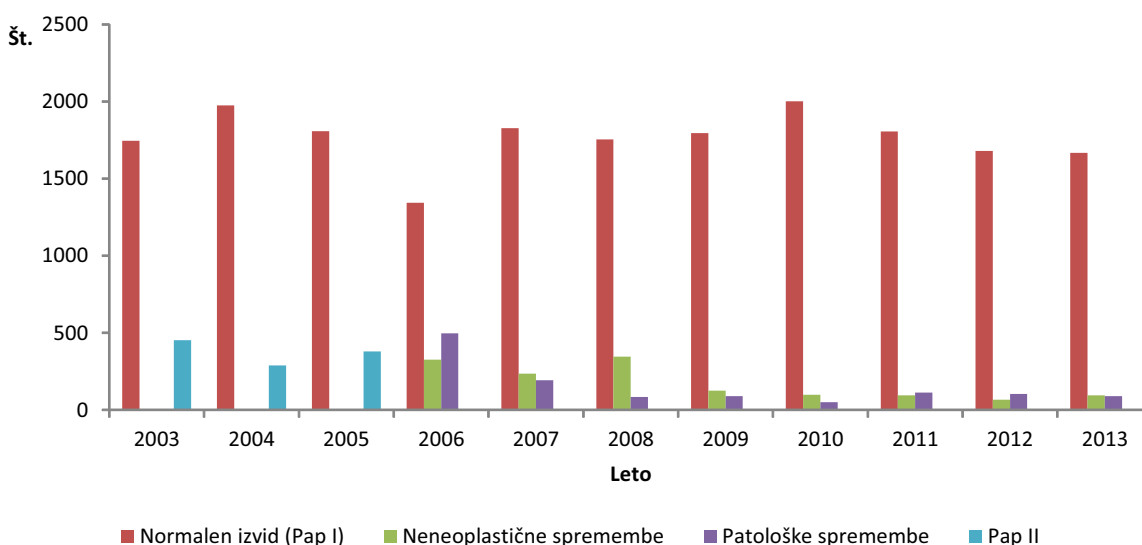
Do leta 2011 smo brise materničnega vratu fiksirali s 96 % alkoholom in je bilo kar precejšnje število

manj uporabnih in neuporabnih brisov. Sedaj brise fiksiramo s Microscopy sprejem in je neuporabnih brisov veliko manj.

V letu 2010 smo začeli z odvzemom triažnega testa HPV, ki jih v analizo pošiljamo na Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani. Že pred uvedbo triažnega testa HPV smo občasno delali test HPV pri ženskah, za katere je ginekologinja smatrala, da ta izvid potrebuje. Od uvedbe triažnega testa HPV do konca leta 2013 smo odvzeli 387 brisov pri 259 ženskah, 77,6 % izvidov je bilo negativnih, 22,3 % pa pozitivnih (1). Dve ženski nista podpisali privolitve, en bris pa je bil neuporaben. Uvedba triažnega testa HPV je prinesla pozitivne spremembe, saj sedaj ženskam s HPV negativnim rezultatom ni treba tako pogosto ponavljati BMV. To je predvsem pomembno za ženske, ki so v preteklosti zaradi predrakavih sprememb že imele poseg na materničnem vratu in se lahko vrnejo v 3-letni presejalni program.

Ena od nalog medicinske sestre v dispanzerju za ženske je tudi informiranje žensk o pomenu odvzema brisa HPV. Veliko žensk o tem testu ni poučenih, ne vedo natančno, zakaj se ta bris jemlje in kaj pomeni pozitiven oz. negativen rezultat. Medicinska sestra ženski odgovori na vprašanja v zvezi s testom HPV. Čeprav dobijo ženske te informacije že od ginekologinje, pa imajo kljub temu še veliko vprašanj za medicinsko sestro.

Medicinska sestra v dispanzerju za ženske se srečuje z vedno novimi izzivi, vedno več je novih preiskav, postopkov, sprejemajo se nove smernice. Zaradi vsega tega je nenehno izobraževanje bistvenega pomena za kvalitetno delo medicinske sestre. Stalno izobraževanje in seznanjanje z vsemi



Slika 3. Rezultati brisov materničnega vratu, ZD Trebnje(1).

novostmi medicinski sestri omogoča, da opravlja svoje delo odgovorno in uspešno. Le dobro izobražena medicinska sestra bo znala ženski odgovoriti na vsa vprašanja, saj so tudi uporabnice naših storitev vse bolj osveščene in izobražene.

Zaključek

Naše izkušnje v sodelovanju v Državnem programu ZORA so zelo pozitivne. Program je prinesel veliko dobrega v prvi vrsti za zdravje žensk. Delo ginekološkega tima na področju preventive raka na materničnem vratu je z vključitvijo v program ZORA bolj sistematično in pregledno. Daje veliko boljše rezultate kot v preteklosti, ko je bila pregledanost odvisna predvsem od osveščenosti žensk, saj takrat ženske, ki niso imele ginekoloških težav in niso rojevale, tudi 5, 10 ali več let niso imele odvzetega BMV. Danes s sistematičnim jemanjem BMV odkrijemo veliko večino sprememb na materničnem vratu že v zelo zgodnji fazi, ko je zdravljenje enostavno in uspešno in ne pušča posledic na zdravju žensk (2).

Stalno izobraževanje je nujno potrebno za uspešno delo medicinske sestre, saj mora biti pravočasno seznanjena z vsemi spremembami in novostmi na svojem strokovnem področju.

Ko ženska pride na ginekološki pregled, se najprej sreča z medicinsko sestro in od njenega odnosa in načina komuniciranja je v veliki meri odvisno, s kakšnimi občutki bo ženska zapustila dispanzer za ženske.

Literatura:

1. Arhiv dispanzerja za ženske Zdravstvenega doma Trebnje
2. Register Zora, Onkološki inštitut Ljubljana.
3. Uršič Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.

Odziv žensk na vabila DP ZORA v luči komunikacije

Mojca Florjančič, Mojca Kuster

Presejalni program in register ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Povzetek

Vse od leta 2003, ko Državni program ZORA deluje na področju celotne Slovenije, v Registru ZORA ugotavljamo, da je ustrezna komunikacija s ciljno skupino žensk na vseh ravneh in v vseh službah, ki so vključene v delovanje programa, ključnega pomena za odziv žensk na preventivni program in bistveno pripomore k uspehom programa, kar je skupni cilj vseh sodelavcev. Komunikacija s ciljno skupino v presejalnih programih je še posebej zahtevna, saj zdravstveni delavci ponujamo zdravstvene storitve navidezno zdravi populaciji. V prispevku so predstavljeni uspehi in tudi možnosti za izboljšanje rezultatov preventivnega programa ZORA v luči komunikacije in objektivnih ovir za doseganje še boljših rezultatov.

Ključne besede: komunikacija v zdravstvu, pregledanost, bris materničnega vratu, medicinska sestra

Uvod

Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu (DP ZORA) je populacijski presejalni program, ki v organizirani obliki na področju celotne Slovenije deluje že od leta 2003. Ciljna populacija programa so ženske, stare 20–64 let, cilj pa v obdobju treh let na preventivni ginekološki pregled z odvzemom brisa materničnega vratu (BMV) privabiti več kot 70 % žensk.

Po 10 letih delovanja programa se vidijo dobri uspehi in učinki programa, kar kaže na dobro delo vseh sodelavcev DP ZORA, ginekologov, medicinskih sester, citopatologov, presejalcev in drugih strokovnjakov. Incidenca raka materničnega vratu se je znižala za več kot 40 %, kar je tudi v evropskem merilu velik uspeh. Značilnost žensk, ki zbolijo z rakom na materničnem vratu je, da se večina od njih ne udeležuje redno programa ZORA. Tretjina teh žensk opravi pregled šele takrat, ko se že pojavijo znaki bolezni (krvavitve, bolečine). Neodzivnice praviloma zbolijo za razširjeno ali razsejano obliko raka, pri kateri je napoved izida bolezní slabša. Pri ženskah, ki se redno udeležujejo presejalnih pregledov, večinoma odkrijemo že predrakave spremembe ali pa odkrijemo raka v začetnem stadiju, ko je s preprostim operativnim posegom dobro ozdravljiv, ženska pa praviloma ohrani maternico in lahko še vedno zanosi (1).

Pregledanost ciljne populacije žensk in odzivnost na vabila

Priporočen interval med presejalnimi pregledi je vsaj en ginekološki pregled z odvzemom brisa ma-

terničnega vratu v obdobju treh let, po tem, ko je imela ženska v razmiku enega leta dva izvida BMV ocenjena kot normalna. Pregledanost oziroma odstotni delež žensk v starosti 20–64 let, ki so v treh letih opravile vsaj en pregled z odvzemom BMV, je na področju celotne Slovenije preko 70 %, posamezna manjša območja, statistične regije in občine, pa se med sabo še vedno zelo razlikujejo. Razlike so tudi med različnimi starostnimi skupinami pregledanih žensk. Še vedno so najslabše pregledane ženske v starosti 60–64 let (50 %), najbolj pa v starostni skupini 20–24 let (86,6 %) (2).

Dobra pregledanost ciljne populacije žensk je zagotovo posledica dobrega in ustreznega delovanja DP ZORA na različnih področjih. Eno od pomembnih področij je tudi komunikacija sodelavcev DP ZORA s ciljno skupino žensk.

Pomen komunikacije v odnosu zdravstveno osebje – ženska

Komunikacija je poleg diagnostike in zdravljenja temeljni element v procesu zdravstvene obravnave bolnika, zato je bila v zadnjih desetletjih predmet številnih razprav in raziskav. Dobra komunikacija vpliva na ugodnejši izid zdravljenja, zato je neizogibno, da ima zdravstveno osebje tudi znanje s tega področja. Komunikacija s ciljno populacijo v presejalnih programih je še posebej zahtevna, saj zdravstveni delavci ponujamo zdravstvene storitve navidezno zdravi populaciji. Številne raziskave so namreč potrdile, da je način komuniciranja enako pomemben kot sama vsebina sporočanja in da vpliva na to, kako ženske upoštevajo priporočila glede presejanja (3). Zdravo žensko brez zdravstvenih te-

žav je na preventivni ginekološki pregled zato težje privabiti. Uporabiti je treba tehnike, ki so subtilnejše in na nezavednem nivoju pritegnejo pozornost ciljne skupine. Prav presejalni programi so izrazit primer, kjer je od načina komuniciranja odvisen odziv na vabila ter v končni fazi pregledanost ciljne populacije. Vodilo zdravstvenemu osebju za dobro komuniciranje bi zato morala biti izvirnost, ki naj se prilagaja individualnosti ženske. Raziskave v tujini so pokazale, da ženske od izvajalcev v presejalnem programu pričakujejo, da se bodo z njimi pogovarjali z občutkom empatije in izkazano skrbjo, brez medicinskih izrazov in prevelikega obsega tehničnih informacij. Ženska mora občutiti, da osebje nedvoumno podpira presejanje. Ravno zmote o raku materničnega vratu (RMV) in namenu presejalnega testa, ki v ženskah vzbujajo strah in nelagodje, so največje ovire, da se ne odzovejo na vabilo in ne udeležijo pregleda (3, 7).

Na pregledanost ciljne populacije vpliva način komunikacije sodelavcev programa ZORA v širšem kontekstu. Komunikacija sodelavcev DP ZORA z ženskami poteka na različne načine:

- preko osebne stika z žensko v ginekološki ambulanti,
- preko informativnih gradiv (knjižica ZORA, plakati, internetna stran, ...),
- preko vabil,
- preko telefona in elektronske pošte (ginekološke ambulante in Register ZORA),
- preko javnih prireditev (predavanja, stojnice) in javnih občil.

Zdravi ženski preventivni ginekološki pregled z odvzemom brisa materničnega vratu predstavlja stres, zato vsak že najmanjši komunikacijski šum

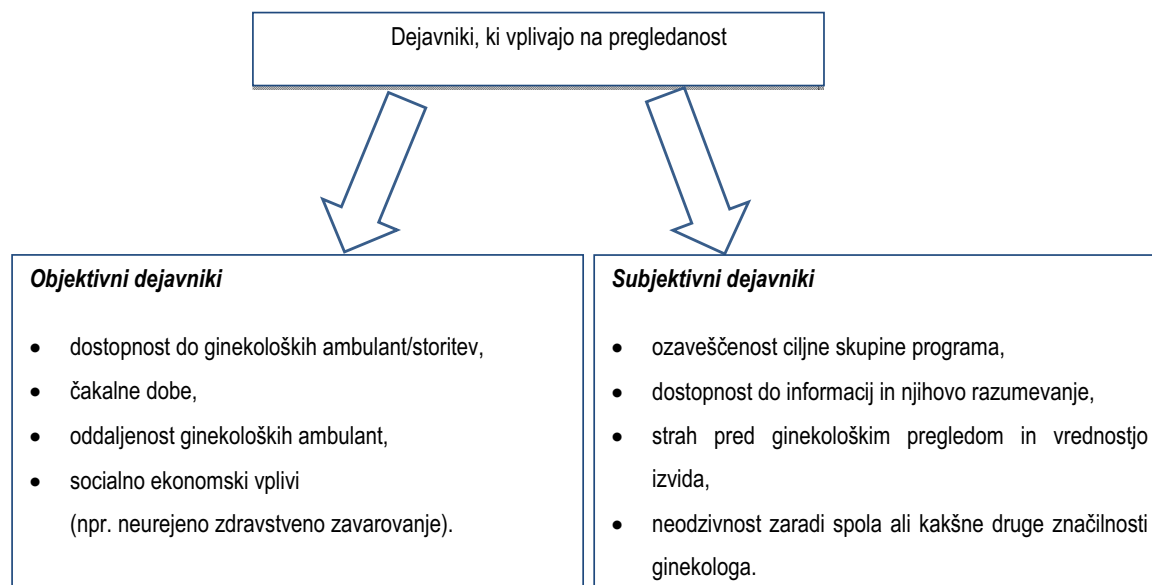
lahko povzroči, da se ženska ne udeleži ginekološkega pregleda.

V sklopu DP ZORA bi lahko tu omenili tudi cepljenje proti HPV. Po podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) je v Sloveniji precepljenost proti okužb s humanimi papilomskimi virusi (HPV) premajhna praktično v vseh zdravstvenih regijah. Necepljene deklice bodo kasneje v življenju bolj ogrožene s predrakavimi spremembami in RMV, kot cepljene vrstnice. Slab rezultat odziva na cepljenje proti HPV je verjetno posledica še vedno premajhnega znanja in zaupanja v povezavo med okužbo s HPV in RMV ter na splošno slabo poznavanje značilnosti okužbe s HPV. Ta vprašanja bi bilo treba pojasniti vsem udeležencem programa ZORA na ustrezen način, vključiti pa bi morali tudi ambulante šolske medicine in učitelje zdravstvene vzgoje v osnovnih šolah (4).

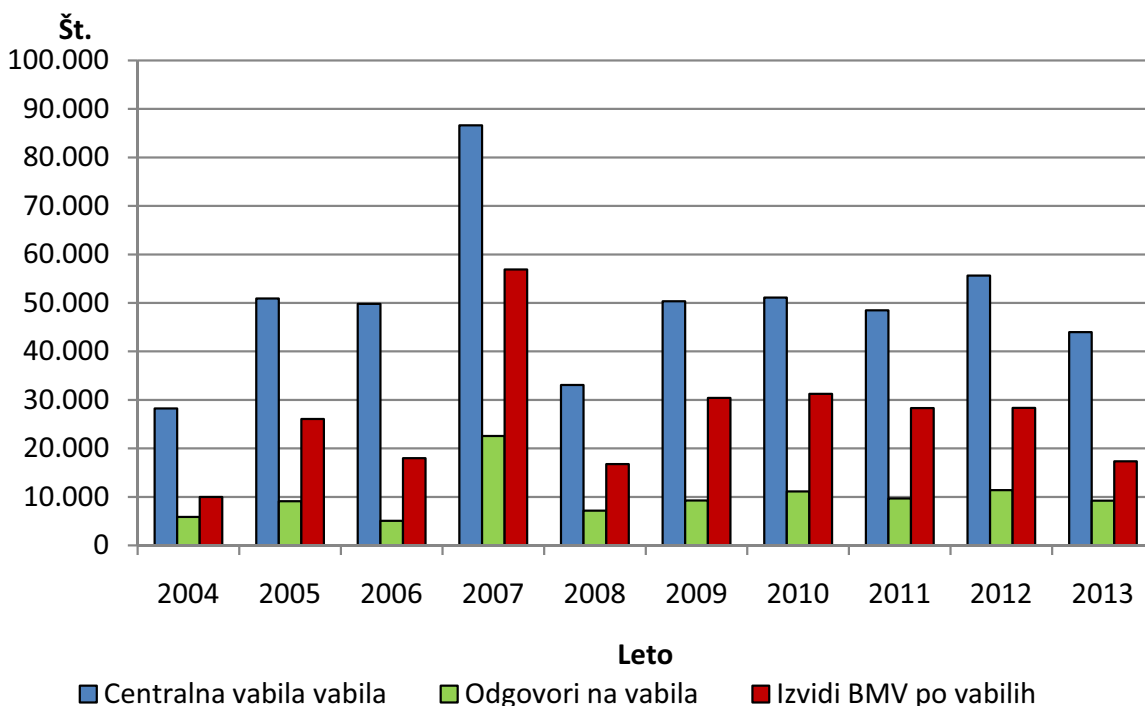
Hiter razvoj in napredek sodobne tehnologije je bolnikom omogočil, da na dokaj enostaven način dostopajo do številnih zdravstvenih informacij in dezinformacij ter s tem do večje osveščenosti in informiranosti. Skladno s tem se tudi od zdravstvenega osebja pričakuje dobro osveščenost in veliko strokovnega znanja, ki ga morajo uporabnikom – bolnikom posredovati na ustrezen način, s korektnim odnosom in dobro komunikacijo.

Uspešnost komunikacije lahko izkrivljajo (5, 7):

- različne osebnosti s svojimi čustvi,
- razlike v zaznavanju,
- razlike v predstavah,
- mehanske ovire,
- pomenske ovire,
- psihološke ovire.



Slika 1. Dejavniki, ki vplivajo na pregledanost.



Slika 2. Število poslanih centralnih vabil, evidentiranih brisov materničnega vratu in prejetih odgovorov na vabila v obdobju 2004–2013. Vir: Register ZORA, september 2014.

Glede na 10-letne izkušnje DP ZORA in vprašanj, ki jih zastavljajo uporabnice zdravstvenih storitev, lahko dejavnike, ki vplivajo na pregledanost, razdelimo v dva večja sklopa, kot je prikazano na Sliki 1.

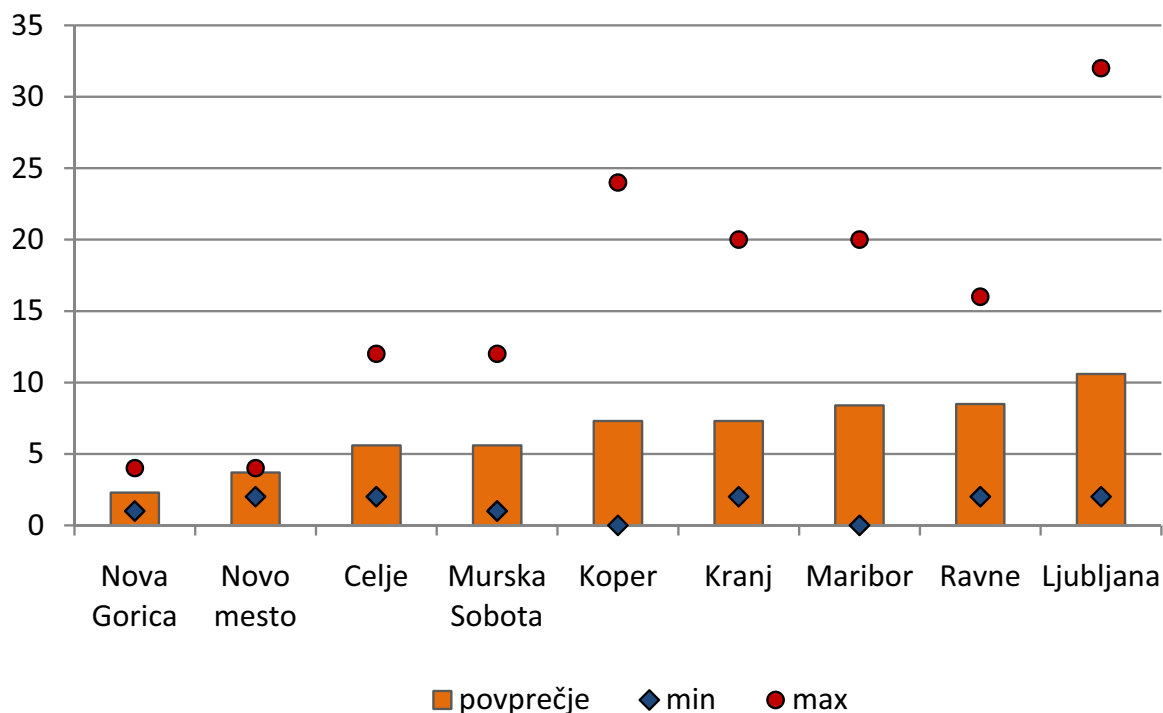
Ženska lahko na preventivni ginekološki pregled pride na podlagi osebne odločitve, po vabilu, ki ji ga pošlje izbrani ginekolog ali na vabilo, poslano iz Koordinacijskega centra državnega programa ZORA na Onkološkem inštitutu Ljubljana (centralna vabila). Na območja, kjer je pregledanost manjša, Koordinacijski center DP ZORA pošlje več vabil, kot na območja, kjer je pregledanost večja. Doprinos poslanih centralnih vabil k pregledanosti je največji na območjih, kamor je poslanih največ vabil, kar kaže na to, da DP ZORA na preglede vabi ustrezne ženske. S primerjavo odziva na centralna vabila in pregledanosti pa ugotovimo, da je na območjih, kjer je pregledanost večja, večji tudi odziv na centralna vabila (6). Praviloma je na teh območjih lažja dostopnost do ginekologa, čakalne dobe pa so krajše (2).

V 10 letih delovanja je Koordinacijski center DP ZORA na Onkološkem inštitutu poslal preko 500.000 prvih in ponovnih vabil in zabeležil več kot 100.000 odgovorov žensk, kar kaže, da DP ZORA dobro deluje kot varnostni mehanizem pri ženskah, ki se pregleda niso udeležile same, nimajo izbranega ginekologa, jih ti ne povabijo ali pa se ne odzovejo na vabilo svojega izbranega ginekologa

in jih bolj vzpodbudi centralno vabilo. V povprečju odgovori na centralno vabilo 20 % žensk, na preventivni ginekološki pregled z odvzemom BMV pa jih gre okoli 52 % (Slika 2).

Ženske, ki prejmejo centralno vabilo, pogosto pokličejo v klicni center DP ZORA in sporočijo, da je čakalna doba zelo dolga, da se na telefonski klic nihče ne odzove in da je zdravstveno osebje neprijazno. Pri pregledu seznamov s kontaktnimi podatki ginekoloških ambulant in čakalnimi dobami, ki so objavljene na spletni strani DP ZORA in jih v sklopu vabila prejmejo tudi vabljene ženske smo ugotovili, da so razlike med čakalnimi dobami po zdravstvenih regijah velike (Slika 3). Sezname skupaj s sodelavci področnih enot NIJZ sicer preverjamo do 4-krat letno. Najkrajša čakalna doba je v novogoriški, najdaljša pa v ljubljanski zdravstveni regiji. Kot je razvidno iz Slike 3, je minimalna čakalna doba na preventivni ginekološki pregled z odvzemom BMV manj kot teden dni, maksimalna pa kar 32 tednov, kar močno odstopa od določil Splošnega dogovora, ki velja od 1. 4. 2010.

Splošni dogovor ZZZS z izvajalci zdravstvenih storitev 17. točka 1. odstavek 36. člena se glasi: »V primeru, da je zavarovana oseba vabljena na preventivni pregled ali preiskavo, čakalna doba ne sme biti daljša od enega meseca, ne glede na to, kdo je poslal zavarovani osebi vabilo, izvajalec ali drugi pooblaščen organ ali služba«.



Slika 3. Sporočena čakalna doba v tednih po zdravstvenih regijah. Vir: Spletna stran DP ZORA, september 2014.

Iz podatkov o odzivnosti, pregledanosti in sporočenih čakalnih dob lahko sklepamo, da je odzivnost manjša v zdravstvenih regijah, v katerih je daljša čakalna doba. Podobno informacijo dobimo tudi iz odgovorov žensk, ki nam odgovorijo na vprašalnik, priložen vabilu.

Zaključek

Na pregledanost ciljne populacije žensk DP ZORA vpliva več dejavnikov. Na nekatere izmed njih lahko vplivamo dobro osveščeni zdravstveni delavci z ustreznim načinom komunikacije, ki se moramo zavedati, da z besedno in nebesedno komunikacijo sporočamo drugemu človeku, da se zanj zanimamo. Naučiti se moramo prilagoditi komunikacijo našemu sogovorniku; s tem ne zmanjšujemo lastnega pomena, ampak širimo svoje obzorje. Glede na različno pregledanost v različnih predelih Slovenije, pa tudi v različnih starostnih skupinah žensk ugotavljamo, da se ženske na preventivne ginekološke preglede zelo različno odzivajo. Doprinos poslanih centralnih vabil k pregledanosti je največji na območjih, kamor je poslanih največ vabil, kar kaže na to, da DP ZORA na preglede vabi ustrezne ženske. S primerjavo odziva na centralna vabila in pregledanosti pa ugotovimo, da je na območjih, kjer je pregledanost večja, večji tudi odziv na centralna vabila.

Za večjo udeležbo žensk v presejalnem programu bi lahko poskrbeli z boljšo ozaveščenostjo ciljne

skupine žensk. Velik problem so tudi predolge čakalne dobe, ki prepogosto odstopajo od določil Splošnega dogovora ZZZS. Na ravni cele države bi bilo potrebno na novo ovrednotiti prednostne naloge programa ZORA in zagotoviti zadostno število ginekologov v vseh regijah, ker trenutno po prikazanih in analiziranih podatkih dostopnost do ginekoloških pregledov ni enaka za vse ženske iz ciljne skupine v Sloveniji (8).

Literatura

1. Primic Žakelj M, Ivanuš U. Deset let delovanja programa Zora. In Ivanuš U, Primic Žakelj M, Repše Fokter A, editors. 4. izobraževalni dan programa ZORA. Zbornik; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana; 2013.
2. Objavljeni in še neobjavljeni podatki Registra ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana.
3. Duratović A. Pomen komunikacije v odnosu med zdravstvenim osebjem in ženskami v državnem presejalnem programu ZORA. In Ivanuš U, Primic Žakelj M, Repše Fokter A, editors. 4. izobraževalni dan programa Zora. Zbornik; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana; 2013.
4. Ivanuš U. Uporaba triaznega testa HPV v programu ZORA v letu 2012. In Ivanuš U, Primic Žakelj M, Repše Fokter A, editors. 4. izobraževalni dan programa ZORA. Zbornik; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana; 2013.
5. Surbone A et al. New Challengers in Communication with Cancer Patients, New York University Medical School; NY, USA, 2013.

6. Jerman T. Prostorska analiza odzivnosti žensk in drugih kazalnikov delovanja programa ZORA. Magistrsko delo; Ljubljana, 2014.
7. Tschudin V. Etika v zdravstveni negi: razmerja skrbi. Ljubljana: Educy: Društvo medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov, 2004.
8. Primic Žakelj M. Presejanje za raka kot javnozdravstveni ukrep. In Primic Žakelj M editor. Seminar in memoriam dr. Dušan Reje; Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku; 2011.

HPV prevalence and accuracy of HPV testing to detect high-grade cervical intraepithelial neoplasia

Članek: Giorgi-Rossi P, Franceschi S, Ronco G. HPV prevalence and accuracy of HPV testing to detect high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Cancer* 2012; 130: 1387–94.

Abstract

Concern was raised on using testing for high-risk (HR) human papillomavirus (HPV) in cervical cancer screening in populations where HPV prevalence is high. The impact of HR HPV prevalence on the efficiency of HPV test-based screening has never been directly evaluated. A meta-regression of the relationship between HR HPV prevalence and the specificity and positive predictive value (PPV) of HPV DNA testing for the presence of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse (CIN2+) was performed. Only studies that used Hybrid Capture 2 (HC2) were included. Country income (low-medium vs. high) was used as a proxy of previous screening. Twenty-six populations from 20 studies were included. For a 10% increase in HR HPV prevalence, HC2 specificity decreased by 8.41% [95% confidence interval (CI): 8.02-8.81], whereas PPV increased by 4.74% (95% CI: 2.45-7.03). HR HPV prevalence explained 98% of the variability in HC2 specificity and 38% of the variability in PPV. Country income did not affect specificity, but low-medium income was associated with higher PPV (3.81%; 95% CI: 1.53-6.10) after adjustment for HR HPV prevalence. When HR HPV prevalence is high, the specificity of HPV testing for CIN2+ decreases, but PPV does not decrease and it is high in inadequately screened populations. The number of HPV-positive women needing further assessment or treatment per CIN2+ case detected will therefore decrease and screening efficiency will improve. This is explained by the fact that HR HPV causes CIN2+: an increase in HR HPV prevalence is inevitably accompanied by an increase in CIN2+.

Keywords: human papillomavirus, cervical cancer, screening, specificity, positive predictive value

Povezava do članka: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21520039>

50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence

Članek: Vaccarella S, Franceschi S, Engholm G, Lönnberg S, Khan S, Bray F. 50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence. *British Journal of Cancer* 2014; 111(5): 965-9.

Abstract

Background: Nordic countries' data offer a unique possibility to evaluate the long-term benefit of cervical cancer screening in a context of increasing risk of human papillomavirus infection.

Methods: Ad hoc-refined age-period-cohort models were applied to the last 50-year incidence data from Denmark, Finland, Norway and Sweden to project expected cervical cancer cases in a no-screening scenario.

Results: In the absence of screening, projected incidence rates for 2006-2010 in Nordic countries would have been between 3 and 5 times higher than observed rates. Over 60 000 cases or between 41 and 49% of the expected cases of cervical cancer may have been prevented by the introduction of screening in the late 1960 s and early 1970 s.

Conclusions: Our study suggests that screening programmes might have prevented a HPV-driven epidemic of cervical cancer in Nordic countries. According to extrapolations from cohort effects, cervical cancer incidence rates in the Nordic countries would have been otherwise comparable to the highest incidence rates currently detected in low-income countries.

Keywords: screening, cervical cancer, incidence, age-period-cohort models

Povezava do članka: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24992581>

Human papillomavirus and cervical cancer

Povzetek članka: Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet* 2013; 382: 889–99.

Abstract

Cervical cancer is caused by human papillomavirus infection. Most human papillomavirus infection is harmless and clears spontaneously but persistent infection with high-risk human papillomavirus (especially type 16) can cause cancer of the cervix, vulva, vagina, anus, penis, and oropharynx. The virus exclusively infects epithelium and produces new viral particles only in fully mature epithelial cells. Human papillomavirus disrupts normal cell-cycle control, promoting uncontrolled cell division and the accumulation of genetic damage. Two effective prophylactic vaccines composed of human papillomavirus type 16 and 18, and human papillomavirus type 16, 18, 6, and 11 virus-like particles have been introduced in many developed countries as a primary prevention strategy. Human papillomavirus testing is clinically valuable for secondary prevention in triaging low-grade cytology and as a test of cure after treatment. More sensitive than cytology, primary screening by human papillomavirus testing could enable screening intervals to be extended. If these prevention strategies can be implemented in developing countries, many thousands of lives could be saved.

Povezava do članka: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23618600>

Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases

Povzetek članka: Forman D, de Martelb C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases. *Vaccine* 2012; 30 (Suppl 5): F12–F23.

Abstract

The worldwide prevalence of infection with human papillomavirus (HPV) in women without cervical abnormalities is 11-12% with higher rates in sub-Saharan Africa (24%), Eastern Europe (21%) and Latin America (16%). The two most prevalent types are HPV16 (3.2%) and HPV18 (1.4%). Prevalence increases in women with cervical pathology in proportion to the severity of the lesion reaching around 90% in women with grade 3 cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer. HPV infection has been identified as a definite human carcinogen for six types of cancer: cervix, penis, vulva, vagina, anus and oropharynx (including the base of the tongue and tonsils). Estimates of the incidence of these cancers for 2008 due to HPV infection have been calculated globally. Of the estimated 12.7 million cancers occurring in 2008, 610,000 (Population Attributable Fraction [PAF]=4.8%) could be attributed to HPV infection. The PAF varies substantially by geographic region and level of development, increasing to 6.9% in less developed regions of the world, 14.2% in sub-Saharan Africa and 15.5% in India, compared with 2.1% in more developed regions, 1.6% in Northern America and 1.2% in Australia/New Zealand. Cervical cancer, for which the PAF is estimated to be 100%, accounted for 530,000 (86.9%) of the HPV attributable cases with the other five cancer types accounting for the residual 80,000 cancers. Cervical cancer is the third most common female malignancy and shows a strong association with level of development, rates being at least four-fold higher in countries defined within the low ranking of the Human Development Index (HDI) compared with those in the very high category. Similar disparities are evident for 5-year survival-less than 20% in low HDI countries and more than 65% in very high countries. There are five-fold or greater differences in incidence between world regions. In those countries for which reliable temporal data are available, incidence rates appear to be consistently declining by approximately 2% per annum. There is, however, a lack of information from low HDI countries where screening is less likely to have been successfully implemented. Estimates of the projected incidence of cervical cancer in 2030, based solely on demographic factors, indicate a 2% increase in the global burden of cervical cancer, i.e., in balance with the current rate of decline. Due to the relative small numbers involved, it is difficult to discern temporal trends for the other cancers associated with HPV infection. Genital warts represent a sexually transmitted benign condition caused by HPV infection, especially HPV6 and HPV11. Reliable surveillance figures are difficult to obtain but data from developed countries indicate an annual incidence of 0.1 to 0.2% with a peak occurring at teenage and young adult ages.

This article forms part of a special supplement entitled »Comprehensive Control of HPV Infections and Related Diseases« *Vaccine* Volume 30, Supplement 5, 2012.

Keywords: HPV, Epidemiology, Global cancer burden, Time trends, Population attributable fraction, Cervical cancer, Oropharyngeal cancer, Anal cancer, Penile cancer, Vaginal cancer, Vulvar cancer, Genital warts

Povezava do članka: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23199955>

Priloga 1

Program 5. izobraževalnega dne programa ZORA

Brdo pri Kranju, 15. oktober 2014

1. SKLOP: 8.30 – 10.40

Moderatorji: Maja Primic Žakelj, Alenka Kraigher, Mario Poljak

- 8.30 – 8.45 **Pozdravni nagovori**
Zavod za zdravstveno zavarovanje RS, Ministrstvo za zdravje RS, Onkološki inštitut Ljubljana
- 8.45 – 9.15 **Pregled dela in novosti v DP ZORA – 2013/2014**
Maja Primic Žakelj, vodja DP ZORA
- 9.15 – 9.45 **Epidemiology of HPV and cervical cancer**
Salvatore Vaccarella, Mednarodna agencija za raziskovanje raka Svetovne zdravstvene organizacije
- 9.45 – 9.55 **Prevalenca HPV pri slovenskih ženskah**
Irena Klavs, Veronika Učakar, Anja Oštrbenk, Mateja Jelen, Mario Poljak
- 9.55 – 10.10 **Pomen programa cepljenja proti HPV**
Alenka Kraigher
- 10.10 – 10.40 **Značilnosti okužbe s HPV**
Mario Poljak
- 10.40 – 11.10 Odmor

2. SKLOP: 11.10 – 13.00

Moderatorji: Margareta Strojjan Fležar, Marko Mlinarič, Urška Ivanuš

- 11.10 – 11.40 **The role of PAP and HPV test in new era of cervical cancer screening**
John H. F. Smith, direktor Šole za citologijo East Penine in podpredsednik Mednarodne akademije za citologijo
- 11.40 – 11.55 **Nove triažne metode pri HPV-pozitivnih ženskah**
Ana Pogačnik, Veronika Kloboves Prevodnik, Srdjan Novaković, Nataša Nolde, Uršula Prosenč Zmrzljak, Marina Grgič, Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj
- 11.55 – 12.05 **Primer iz prakse: VAIN 2 odkrit pri kolposkopiji zaradi patološkega izvida BMV**
Marko Mlinarič, Uršula Salobir Gajšek, Simona Šramek Zatler, Alenka Repše Fokter
- 12.05 – 12.20 **Rezultati triažnega testiranja na HPV v 2013**
Urška Ivanuš
- 12.20 – 12.30 **Primer iz prakse: Adenokarcinom endometrija pri mladi asimptomatski ženski**
Suzana Peternej Marinšek, Simona Šramek Zatler, Alenka Repše Fokter
- 12.30 – 12.45 **Okužba s HPV in test HPV – kako se pogovarjati s pacientko**
Mateja Marčec, Leon Meglič, Urška Salobir Gajšek
- 12.45 – 13.00 **Razprava**
- 13.00 – 13.45 Odmor

3. SKLOP: 13.45 – 15.15

SEKCIJA A – STROKOVNE NOVOSTI na področju citologije, patologije in ginekologije

Moderatorice: Alenka Repše Fokter, Ana Pogačnik, Špela Smrkolj

- 13.45 – 14.00 **Kakovost brisov: spremembe ob uvedbi klasifikacije po Bethesda**
Alenka Repše Fokter
- 14.00 – 14.15 **Atipične žlezne celice, neopredeljene: rezultati revizije citoloških preparatov in tveganje CIN2+**
Veronika Kloboves Prevodnik, Simona Uhan Kastelic
- 14.15 – 14.30 **Novе smernice in obrazec za cervikalno patologijo**
Margareta Strojān Fležar
- 14.30 – 14.45 **Izzivi kolposkopije v dobi HPV**
Marko Mlinarič
- 14.45 – 15.00 **Zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu: pregled stanja in potreba po poenotenju**
Dušan Deisinger, Iztok Takač, Jakob Koren, Urška Ivanuš, Špela Smrkolj
- 15.00 – 15.15 **Varnostna analiza primerov konizacij s pozitivnimi rezultati histopatoloških preiskav v reseciranem robu in potrebe po ponovni operaciji v SB Jesenice**
Eva Macun, Anita Frelj Fabjan

SEKCIJA B – KOMUNIKACIJA na področju zdravstvene nege

Moderatorici: Mojca Florjančič, Mojca Kuster

- 13.45 – 14.30 **Meje mojega jaz-a so meje mojega komuniciranja**
Vera Štebe
- 14.30 – 14.45 **Rezultati sodelovanja v programu ZORA: dispanzer za ženske Zdravstvenega doma Trebnje**
Kristina Novak
- 14.45 – 15.00 **Odziv žensk na vabila DP ZORA v luči komunikacije**
Mojca Florjančič, Mojca Kuster
- 15.00 – 15.15 **Razprava**
Vera Štebe, Mojca Florjančič

Priloga 2

Kazalo avtorjev (po abecednem vrstnem redu)

Dušan Deisinger
Mojca Florjančič
Anita Frelj Fabjan
Marina Grgič
Lea Hošnjak
Urška Ivanuš
Mateja M. Jelen
Irena Klavs
Veronika Kloboves Prevodnik
Boštjan J. Kocjan
Jakob Koren
Mojca Kuster
Eva Macun
Mateja Marčec
Leon Meglič
Marko Mlinarič
Nataša Nolde
Kristina Novak
Srdjan Novaković
Anja Oštrbenk
Suzana Peternelj Marinšek
Ana Pogačnik
Živa Pohar Marinšek
Mario Poljak
Maja Primic Žakelj
Uršula Prosenc Zmrzljak
Alenka Repše Fokter
Uršula Salobir Gajšek
John H. F. Smith
Špela Smrkolj
Margareta Strojjan Fležar
Simona Šramek Zatlter
Vera Štebe
Iztok Takač
Veronika Učakar
Simona Uhan Kastelic
Tina Žagar

Zora

Državni program zgodnjega odkrivanja
predrakavih sprememb
materničnega vratu



Onkološki inštitut Ljubljana, Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije, Zveza slovenskih društev za boj proti raku

5. IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA

Brdo pri Kranju, 15. oktober 2014



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA



REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE



ZVEZA SLOVENSkih DRUŠTEV
ZA BOJ PROTI RAKU