

## Analiza spremljanja žensk po posegu na materničnem vratu: upoštevanje strokovnih priporočil in izidi

Tina Rajterič Brečko<sup>1</sup>, Nina Jančar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, Novo mesto

<sup>2</sup> Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva 3, Ljubljana

### Povzetek

Ženske, ki so že bile zdravljene zaradi predrakavih sprememb materničnega vratu, imajo petkrat večje tveganje za nastanek RMV kot zdrave ženske, pri čemer ostaja tveganje za RMV povišano še vsaj 20 let. Zato je ključno, da bolnice po posegu redno hodijo na kontrolne ginekološke preglede in so ustrezno spremljane po nacionalnih smernicah. V naši retrospektivni opazovalni raziskavi smo ugotovili, da je delež ustrezno spremljanih zgolj 28 %, vendar je tistih, ki po ekscizijskem posegu nadaljnjih ginekoloških obravnav niso več imele, »le« 3,6 %. Razloge pripisujemo tako pacientkam kot tudi ginekologom. Prizadevati si moramo, da so ginekologi dobro seznanjeni s smernicami in poznajo pomen ter indikacije za uporabo triažnega testa HPV. Prizadevati si moramo tudi za večjo odzivnost žensk po posegu.

**Ključne besede:** nacionalne smernice, predrakave spremembe materničnega vratu, triažni test HPV, ekscizijski poseg

### Uvod

Rak materničnega vratu (RMV) je bil še pred štirimi desetletji pri Slovenkah najpogostejši rak, v nerazvitih deželah sveta pa je še vedno tako. Z uvedbo državnega programa ZORA in Smernic za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu leta 2003 smo z rednimi preventivnimi pregledi, pravočasnim zdravljenjem predrakavih sprememb in spremljanjem po posegu uspeli prepoloviti njegovo pogostost z 20,7/100 000 leta 2003 na 11,8/100 000 leta 2016, kar predstavlja manj kot 4 % vseh rakov pri ženskah. (1, 2, 3).

Najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek RMV je dolgotrajna okužba z onkogenimi genotipi človeškega papilomavirusa (HPV). Visokorizični genotipi so namreč etiološko dokazano povezani s preko 99 % primerov RMV, 70–90 % raka zadnjika in nožnice, 40 % raka vulve, 47 % raka penisa ter 25–30 % raka ustnega dela žrela. (1, 2, 4). V Sloveniji sta med najpogostejšimi genotipa HPV-16 in -18, sledijo jima HPV-33, -45, -31, -51 in -58 (5). Pogostost HPV okužbe med ženskami znaša med 5–40 % in je odvisna od starosti. Kljub visoki pogostosti okužbe, pri večini žensk ne bo nastal rak, 90 % okužb s HPV je namreč prehodnih, trajajo manj kot 1 leto in ne vodijo v nastanek predrakavih in rakavih sprememb. Le pri okoli

5–10 % okuženih žensk se razvije dolgotrajna (perezistentna) okužba z visokorizičnim genotipom, ki predstavlja višje tveganje za nastanek malignih novotvorb in zahteva natančnejše spremljanje in morebitno zdravljenje (4). Odvisno od vrste celičnih sprememb se odločimo za opazovanje ali pa uporabimo destruktivne ali ekscizijske posege (6). Analize v Sloveniji kažejo, da se 10–12 % invazivnih karcinomov razvije po predhodnih zdravljenjih predrakavih sprememb (2).

Ženske, ki so že bile zdravljene zaradi cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN), imajo petkrat večje tveganje za nastanek RMV kot zdrave ženske. To tveganje ostaja povečano še vsaj 20 let. Zato je ključno, da po posegu redno hodijo na kontrolne ginekološke preglede. Ugotovili so namreč, da več kot polovica bolnic, pri katerih se je po zdravljenju CIN razvil invazivni RMV, na preglede ni hodilo (7). Glavni cilj zdravljenja sta odstranitev neoplastičnega tkiva materničnega vratu v celoti in odstranitev visokorizičnih genotipov HPV. Vendar pri tem nismo vedno uspešni – kljub zdravljenju lahko del neoplastičnega tkiva ostane – govorimo o rezidualnem ali preostalem neoplastičnem tkivu, ki ga običajno ugotovimo v prvih dveh letih po posegu. Lahko pa se zgodi, da smo z zdravljenjem bili uspešni, vendar se je bolezen pono-

vila, takrat govorimo o recidivu, običajno ga ugotovimo po treh letih od prvotnega posega. Raziskave navajajo, da je pogostnost rezidualne in recidivne neoplazije po zdravljenju visokorizičnih displazij med 5 in 12 % (6). Glavna napovedna dejavnika rezidualne bolezni in recidiva sta stanje kirurških robov konusa in prisotnost HPV po posegu, med pomembne napovedne dejavnike pa uvrščamo tudi širjenje CIN v kripte cervikalnega kanala in število mitoz (2, 6).

V številnih raziskavah so ugotavljali pogostnost pozitivnih kirurških robov po konizaciji. Po meta-analizi iz leta 2007, ki je zajemala 66 raziskav, naj bi bila 23 %. Visokorizične displazije so se po zdravljenju pojavile pri 3 % žensk s popolno ekscizijo v primerjavi z 18 % pri nepopolni eksciziji (8). Pozitivni kirurški robovi na drugi strani ne pomenijo nujno, da je rezidualna bolezen pri bolnici še vedno prisotna, saj po eksciziji običajno dodatno koaguliramo ležišče konusa (naredimo ablacijo) ter dodatno uničimo tkivo. Potreben je poostren nadzor in spremljanje (9). Pomembno je tudi, da se zavedamo, da se v primerih navidezne odstranitve lezije, torej kadar so bili kirurški robovi konusa negativni, rezidualna neoplazija pojavlja v 3–4 % primerov (6, 10).

Že dolgo je znano, da je učinkovito zdravljenje CIN povezano z odstranitvijo visokorizičnih genotipov HPV pri operaciji (11), zato predstavlja prisotnost okužbe s HPV po operaciji pogoj za nastanek nove ali nadaljevanje še prisotne CIN. Oziroma povedano drugače – triažni test HPV, narejen 12 mesecev po posegu, ima visoko negativno napovedno vrednost in nam olajša odločitev glede morebitnega ponovnega posega, zlasti v primerih vztrajajočega patološkega BMV. Negativna napovedna vrednost kombinacije BMV in HPV testa po posegu je skoraj 100 % (2).

Slovenske smernice so glede sledenja žensk po posegu jasne: pri odsotnosti sprememb v robovih konusa (negativni robovi) ali pri CIN 1 v robovih konusa se priporoča testiranje s citološkim pregledom BMV po 6 mesecih. Če je negativen, po 6 mesecih (12 mesecev od posega) in po 12 mesecih (24 mesecev od posega) ponovno pridejo na kontrolo - ponovimo BMV ter dodamo triažni test HPV. Če sta oba testa v obeh obdobjih negativna, žensko vrnemo v presejalni program, torej ima BMV ponovno po treh letih. Če je katerikoli izmed testov ali BMV in/ali HPV pozitiven, je potrebno narediti kolposkopijo, po potrebi biopsijo in ponovni poseg (2). Ponovna konizacija samo na osnovi pozitivnega testa HPV je nesprejemljiva (12).

Pri bolnicah, pri katerih so bile spremembe (CIN2, CIN3) prisotne v robu konusa (pozitiven rob),

slovenske smernice priporočajo odvzem BMV čez 6 mesecev ali takojšnjo reoperacijo in odstranitev preostale spremembe, slednje vsekakor velja za spremembe v vrhu konusa (pozitiven endocervikalni rob). Pri negativnem BMV je sledenje enako kot pri negativnih robovih (BMV in HPV 12 in 24 mesecev po posegu, v kolikor sta negativna, sledi 3-letno presejanje, v nasprotnem primeru kolposkopija). Pri pozitivnem BMV PIL-NS naredimo kolposkopijo, pri PIL-VS smernice priporočajo takojšen ponovni poseg (re-LLETZ, re-konizacija, histerektomija) (2).

Novejše smernice iz leta 2012 priporočajo kombinirano testiranje BMV in HPV 12 in 24 mesecev po zdravljenju. V kolikor sta oba testa negativna, se lahko žensko vrne v 3-letno presejanje. Če je katerikoli test pozitiven, se priporoča kolposkopija z abrazijo cervikalnega kanala (12).

Prisotnost neoplastičnih sprememb v endocervikalnih kriptah poveča tveganje za ponovni poseg zaradi rezidualne neoplazije za 2,67-krat (6, 13). Slovenske smernice v svojih priporočilih pri spremljanju in zdravljenju ne vključujejo podatka o stanju endocervikalnih kript.

Ekscizijske tehnike, ki jih uporabljamo za zdravljenje CIN na MV, imajo lahko neugoden vpliv na potek nosečnosti – povečajo tveganje za prezgodnji porod, kar je bilo nedavno objavljeno tudi v raziskavi na veliki populaciji slovenskih porodnic z enoplodno nosečnostjo (14). Ablativne tehnike (laserska ablacija, krioterapija) na nosečnost nimajo neugodnih vplivov. Uporaba različnih tehnik zdravljenja ne vpliva na pogostnost uporabe oploditve z biomedicinsko pomočjo (6).

### **Gradivo in metode**

Opravili smo retrospektivno opazovalno raziskavo pri ženskah, ki so v letih 2014 in 2015 imele prvič ekscizijski poseg na materničnem vratu zaradi citološko in/ali histološko potrjenih predrakavih sprememb. Podatke smo pridobili, pregledali in analizirali s pomočjo računalniške baze podatkov Patohistološkega laboratorija Ginekološke klinike UKC Ljubljana in bolnišničnega informacijskega sistema Hipokrat. V raziskavo smo vključili 842 bolnic z diagnozo ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje (PIL-VS) ali diagnozo rak, izključili pa tiste, pri katerih v pregledanem vzorcu tkiva ni bilo displazije ali je šlo za PIL-NS, pri katerih je bil vzorec neustrezen ali pa so ekscizijski poseg že imele opravljen kadarkoli pred letom 2014. Razvrstili smo jih v skupine glede na status kirurških

robov (pozitiven, negativen, suspekten, nedoločljiv) in vraščanje v endocervikalne kripte (masivno, fokalno vraščanje, ne vrašča, ni označeno). Register ZORA nam je posredoval podatke za vse brise (citološke in HPV) ter posege na materničnem vratu, ki so sledili primarnemu ekscizijskemu posegu. Časovno okno smo uskladili s smernicami in ga določili: 1. sledenje po posegu je po 6 mesecih +/- 2 meseca, 2. sledenje je po 12 mesecih +/- 3 mesece od posega in 3. sledenje 24 mesecev +/- 6 mesecev od posega. V primeru potrebnega takojšnjega ponovnega posega je bilo časovno okno 0-3 mesece. Ponovne posege smo histološko razdelili na podoben način v tri skupine: PIL-VS+, PIL-NS ter benigne/brez sprememb.

V opazovanem obdobju 2,5 let po posegu bi po smernicah v skupini, ki jih sledimo z brisi, vsaka ženska celokupno morala imeti odvzete 3 citološke in 2 brisa HPV, predno se vrne v normalno presejanje. Enako velja za ženske, pri katerih je bil potreben takojšen ponovni poseg in je histološki izvid pokazal normalne/benigne spremembe. Tiste, ki pa so imele kolposkopijo ter tiste, ki so imele v histološkem izvidu takojšnjega ponovnega posega patološke spremembe, imajo v nadaljevanju ukrepe po drugih algoritmi, kot jih določajo smernice.

Zanimalo nas je tudi, kakšno je tveganje za ponovni nastanek PIL-VS+ nekaj let po posegu glede na vraščanje v kripte in glede na prvi citološki in prvi HPV izvid po posegu. Kumulativno verjetnost PIL-VS+ za posamezno skupino smo izračunali po Kaplan-Meierjevi metodi izračuna preživetja. Čas sledenja je bil štiri leta od ekscizijskega posega.

## Rezultati in diskusija

Ženske smo razdelili glede na to, ali je po smernicah potreben takojšen poseg ali pa jih sledimo s citološkimi brisi. Podrobnosti so prikazane na Sliki 1.

Med 842 pregledanimi histološkimi vzorci je bilo 723 izvidov (86 %) takšnih, ki po smernicah zahtevajo sledenje s citološkimi brisi, in 119 izvidov (14 %) tistih, kjer je po smernicah potrebna takojšnja abrazija ali ponovitev posega.

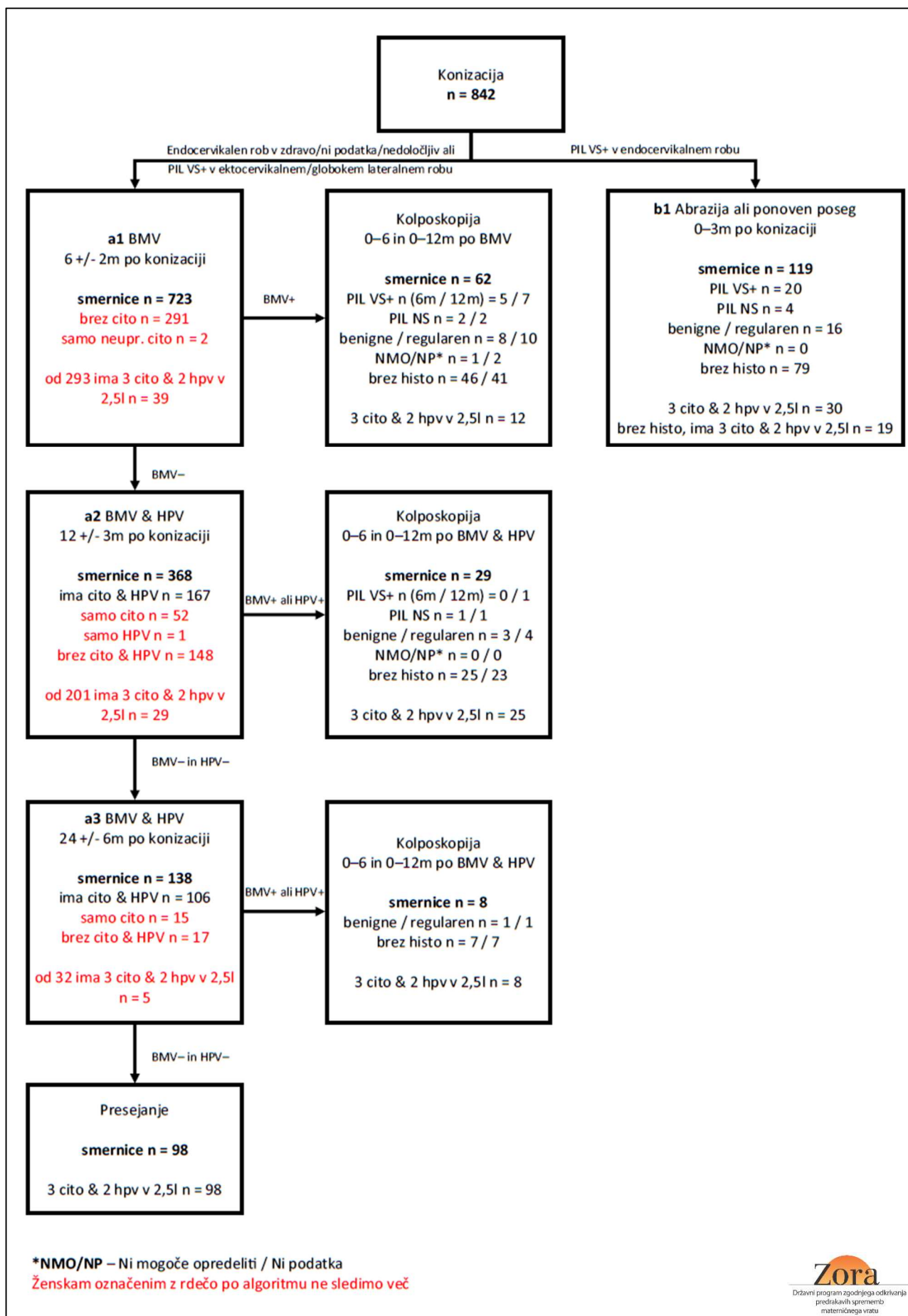
V skupino, ki po smernicah zahteva sledenje z brisi, smo uvrstili naslednje: konus, ki je bil odstranjen v zdravo (negativen rob), konus s pozitivnim, suspektim ali nedoločljivim ektocervikalnim in/ali globokim lateralni robom ter konus s pozitivnim (PIL-NS), suspektim ali nedoločljivim endocervikalnim robom. Iz diagrama vidimo, da je na 1. kontroli/a1 (to

je 6 mesecev +/- 2 meseca po posegu) bilo pravilno sledenih 59 % bolnic (430), to so bile vse z negativnimi brisi ter tiste s patološkimi brisi, ki smo jih v nadaljevanju napotili na kolposkopijo. 40 % bolnic (292) ni imelo ustrezno odvzetega brisa. Na 2. kontroli/a2 (12 mesecev +/- 3 mesece po posegu) je imelo pravilno odvzeta oba brisa BMV in HPV 45 % bolnic, preostalih 55 % bolnic ni bilo ustrezno obravnavanih. Na 3. kontroli/a3 (24 mesecev +/- 6 mesecev po posegu) je imelo pravilno odvzeta oba brisa BMV in HPV 77 % bolnic, neustrezno sledenih je bilo 23 %.

Razlogov, zakaj ženske niso bile sledene po smernicah, je več: bris je bil odvzet izven časovnih okvirjev, ker niso bile ustrezno naročene ali pa so se ženske same prenaročile (zamudnice), bris ni bil odvzet, ker niso prišle na pregled (strah, nesodelovanje, so pozabile, ne živijo več v Sloveniji), bris ni bil ali je bil odvzet izven časovnih okvirjev, ker lečeči ginekolog ni upošteval smernic, šlo je za neuporaben bris, ni bila odvzeta kombinacija obeh brisov, temveč samo en bris.

V skupino, ki po smernicah zahteva abrazijo ali ponovitev posega znotraj prvih 3 mesecev po posegu (b1), smo uvrstili pozitiven endocervikalni rob (PIL VS+). Med 119 ženskami jih je po smernicah bilo obravnavanih 33,6 % (40 žensk), neustrezno sledenih je bilo 66 % (79 žensk). Razlogi, zakaj 66 % bolnic ni imelo takojšnjega posega, kot to priporočajo smernice, so podobni: poseg je bil opravljen izven časovnega okvirja (po 3 mesecih od posega), ker niso bile ustrezno naročene ali pa so se ženske same prenaročile (zamudnice), na poseg niso prišle (strah pred posegom, pozabile, nesodelovanje, ne živijo več v Sloveniji), poseg ni bil opravljen ali pa je bil opravljen izven časovnih okvirjev, ker lečeči ginekolog ni upošteval smernic. Pomemben razlog je tudi individualno odločanje zdravnika v soglasju s pacientko glede na to, kako je prvoten poseg potekal, kakšna je bila stopnja koagulacije ležišča izrezanega konusa in sposobnosti celjenja tkiva, da pride dodatno do spontanega nazadovanja spremembe. Razlog, da smo pri sledenju bolj konzervativni in se z zadržkom odločamo za ponovni poseg, je tudi starost in rodnost ženske ter njene reproduktivne želje. Iz literature vemo (6, 14), da lahko kratek maternični vrat po posegu predstavlja tveganje za prezgodnji porod in nizko porodno težo, zato se pri mlajših pacientkah odločimo za ponovni poseg samo, če je res potreben.

Med 842 ženskami je ustrezno sledenje po posegu zaključilo 237 žensk, kar znaša zgolj 28 %.



Slika 1. Prikaz vključenih žensk in načini sledenja.

Kaj se je dogajalo z 72 % žensk, ki so izpadle iz nacionalnih smernic? Pregledali smo ženske, ki bi morale biti sledene z brisi, skupaj 526 žensk.

V opazovanem obdobju 2,5 let po posegu bi po smernicah vsaka ženska celokupno morala imeti odvzete 3 citološke in 2 HPV brisa, preden se vrne v normalno presejanje. Med tistimi, ki so iz smernic izpadle, je imelo vse omenjene brise 13 % žensk iz 1. sledenja (a1), 14 % žensk iz 2. (a2) in 16 % žensk iz 3. sledenja (a3), preostale so imele manj, več ali nič brisov. Iz Tabele 1 je razvidno, da je v 2,5 letih sledenja večina žensk, ki so iz smernic izpadle, imelo opravljen najmanj en citološki bris (34,4 %) ali kombinacijo citološkega in HPV brisa (50,9 %) ali kombinacijo citološkega in histološkega izvida z morebitnim HPV brisom (10,2 %).

**Tabela 1:** Število izvidov v 2,5 letih pri ženskah, ki niso bile sledene po smernicah.

Št. HISTO	Št. CITO	Št. HPV			
		0	1	2	3
0	0	19	0	0	0
0	1	42	20	0	0
0	2	73	91	32	0
0	3	56	48	46	5
0	4	6	14	8	2
0	5	4	1	1	0
1	0	4	0	0	0
1	1	4	0	0	0
1	2	4	6	2	0
1	3	5	7	8	0
1	4	3	2	1	0
1	6	0	0	1	0
2	2	2	0	2	0
2	3	0	1	0	0
2	5	0	0	1	0
2	8	1	0	0	0
3	2	0	2	0	0
3	3	0	1	0	0
4	2	0	1	0	0

	Št. žensk
Brez izvida	0
Samo HISTO	0
Samo CITO	174
Samo HPV	0
Kombinacije CITO + HPV	94
Kombinacije CITO + HISTO (+ morebiten HPV)	35

To so torej ženske, ki so bile vsaj enkrat po posegu na pregledu pri lečečem ginekologu, večina pa je bila večkrat. Čeprav te ženske niso bile spremljanje po smernicah, kot bi si želeli, smo z rezultatom vseeno lahko zadovoljni, saj pomeni, da so po posegu na pre-

gled prišle, torej jih nismo povsem »izgubili«. Oziroma povedano drugače, samo 3,6 % je takšnih žensk, ki niso prišle na kontrolni pregled, razlog za to je lahko tudi selitev iz Slovenije, vendar je le-ta verjetno zanemarljiv. Skupni odstotek žensk (3,6 %), ki niso imele sledenja po posegu, je nizek, vendar bi si želeli, da je še nižji.

Slikovna ponazoritev brisov pri ženskah, ki so izpadle iz smernic, nam potrjuje naše razloge: vidimo lahko, da so brisi odvzeti zelo razpršeno – manjkajo v predvidenem časovnem območju, kot to določajo smernice, so pa zgoščeni okrog tega časovnega območja – to potrjuje, da so bili odvzeti izven časovnih okvirjev (Slika 2). Prav tako vidimo, da niso bili odvzeti ustrezni brisi (največkrat manjka HPV bris ali pa je odzvet samo HPV bris), večkrat se odločimo za ponovni poseg (biopsijo). Opažamo tudi, da se število brisov z oddaljenostjo od posega zmanjšuje. V skupini b1 brez histologije (brez takojšnjega posega) vidimo, imajo v obdobju prvih 3 mesecev povečano število citoloških brisov, v obdobju 3–6 mesecev pa povečano število citoloških brisov in histologij. To potrjuje našo domnevo, da so se pri nekaterih ženskah raje odločili za spremljanje z brisi z morebitnim kasnejšim posegom ali pa so ponovni poseg imele po 3 mesecih (izven priporočenega časovnega okvirja).

Izračunali smo rast kumulativne verjetnosti za PIL-VS+ glede na vraščanje displazije v endocervikalne kripte pri prvotnem posegu. Spremljali smo 4-letno obdobje po posegu (Slika 3).

Tveganje za nastanek PIL-VS+ štiri leta po posegu je povečano v vseh skupinah, ne glede na vraščanje displazije v endocervikalne kripte. Največje tveganje je v skupini, kjer je šlo za masivno vraščanje v številne endocervikalne kripte, te ženske imajo 15,2 % tveganje, da se jim v 4-letnem obdobju ponovno razvije PIL-VS+. Sledila je skupina z neznanim podatkom glede vraščanja v endocervikalne kripte (6,6 %), najmanjše tveganje pa imata skupina brez vraščanja v kripte (4,8 %) ter skupina s fokalnim vraščanjem v posamezne kripte (4,2 %).

Znano je, da imajo ženske, ki so bile kadarkoli zdravljene zaradi CIN, petkrat večje tveganje za nastanek RMV v primerjavi z ženskami, ki tega zdravljenja niso potrebovale. Sedanje slovenske smernice pri spremljanju in zdravljenju ne vključujejo podatka glede statusa endocervikalnih kript, temveč samo histološki izvid in stanje kirurških robov. Iz grafa pa je razvidno, da je podatek glede vraščanja displazije v kripte pomemben.



**Slika 2.** Razporejanje citoloških, HPV in histoloških izvidov glede na to, kdaj smo ženske nehali slediti.

Izračunali smo tudi rast kumulativne verjetnosti za PIL-VS+ glede na prvi citološki izvid po posegu. Spremljali smo 4-letno obdobje po posegu (Slika 4).

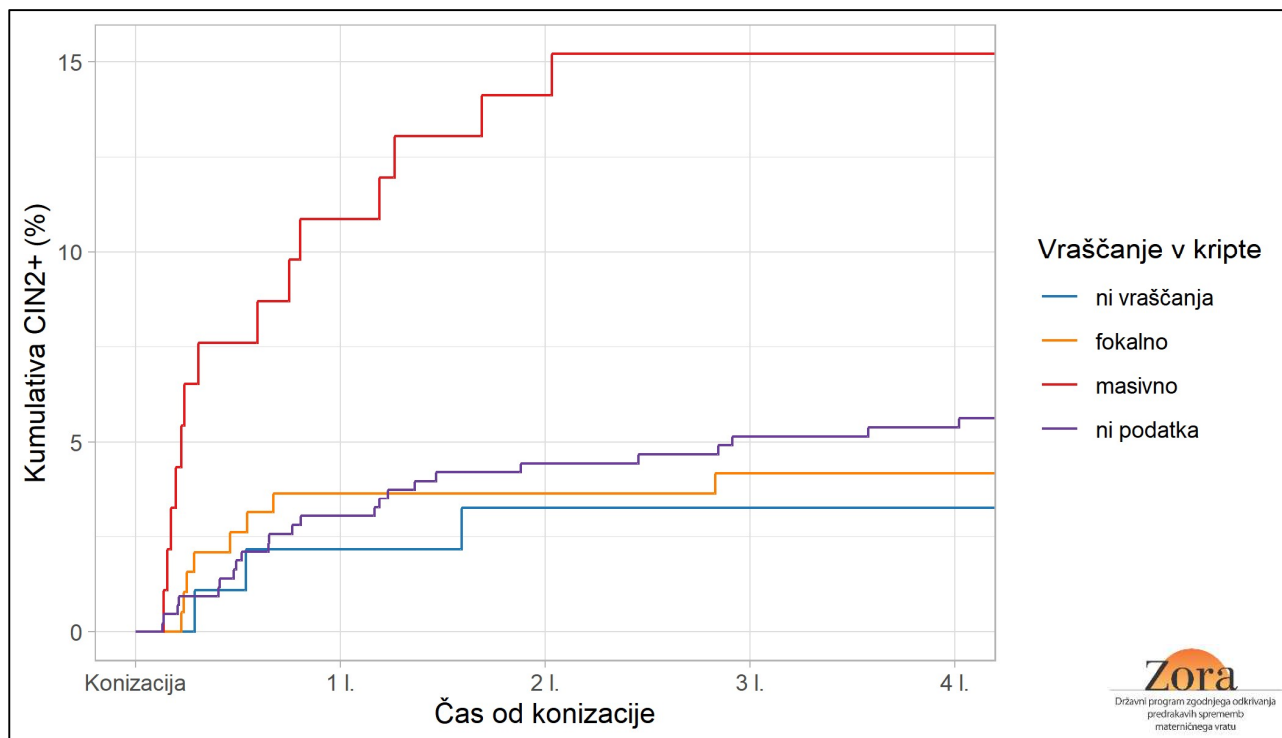
Tveganje za nastanek PIL-VS+ štiri leta po posegu je pričakovano največje pri ženskah, pri katerih je bil prvi citološki izvid po posegu patološki, tveganje znaša 19,5 %, prisotno je od posega naprej in se hitro povečuje do končne vrednosti.

Tveganje za nastanek PIL-VS+ štiri leta po posegu je

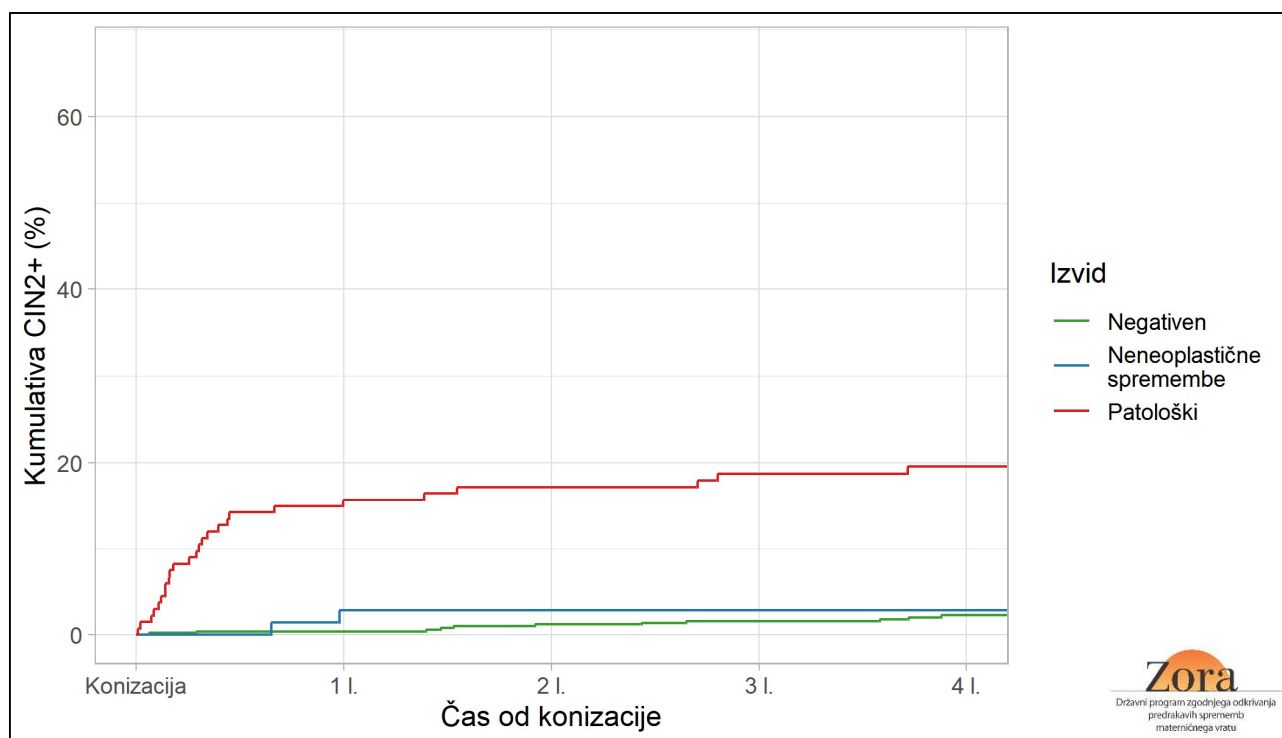
bilo največje pri ženskah, pri katerih je bil prvi citološki izvid po posegu displazija visoke stopnje: pri PIL-VS je bilo tveganje največje, 65 %, pri APC-VS 17,6 %, krivulji obeh tveganj hitro narasteta do končne vrednosti (Slika 5).

Glede na tveganje in strmino krivulje lahko vidimo, da je sledenje po smernicah pri patoloških brisih z displazijo visoke stopnje, torej takojšnja kolposkopija z morebitnim ponovnim posegom, utemeljeno,

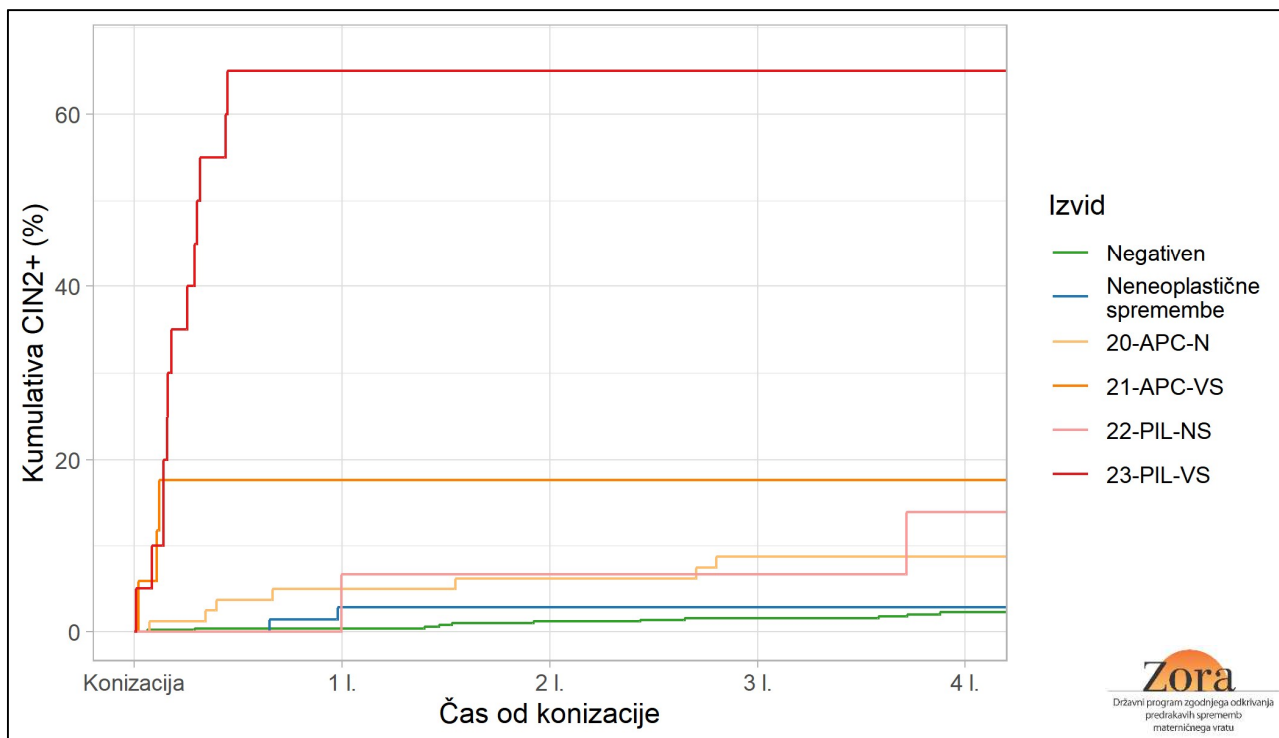




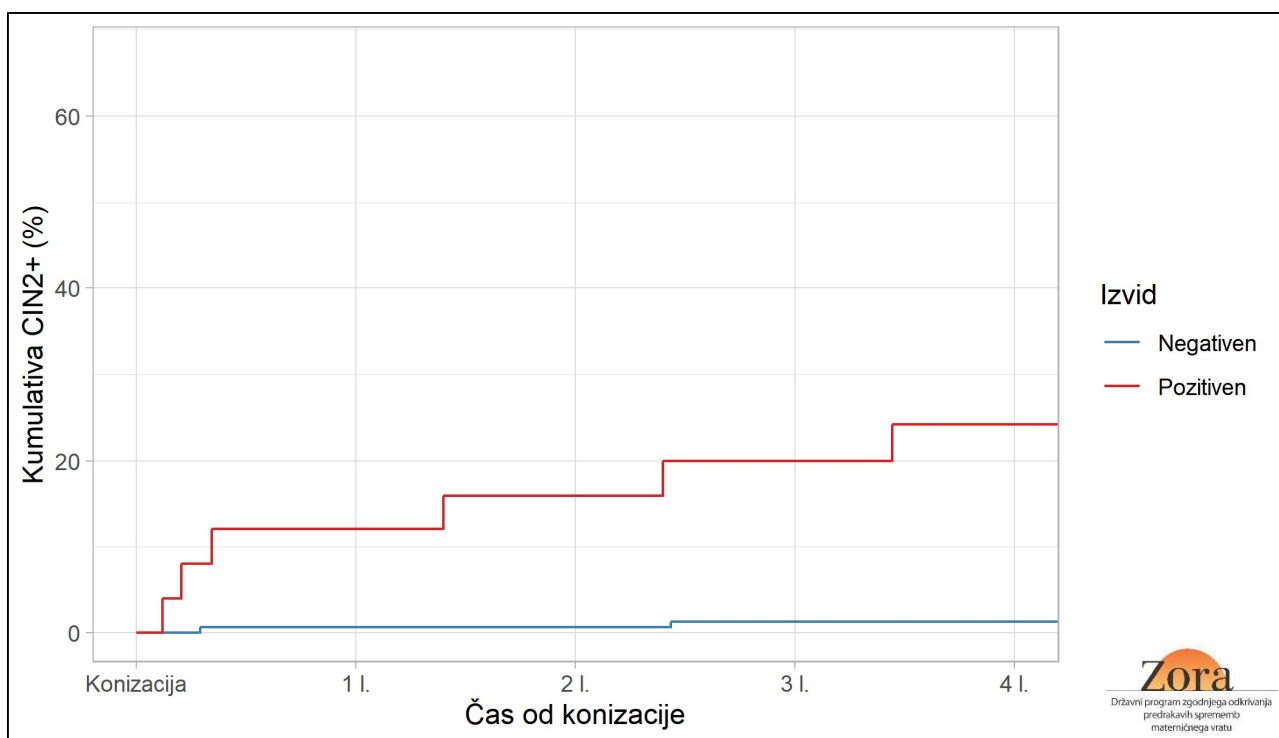
**Slika 3.** Kumulativna verjetnost za PIL-VS+ glede na vraščanje displazije v endocervikalne kripe pri posegu. Opazovano obdobje je 4 leta po posegu.



**Slika 4.** Kumulativna verjetnost za PIL-VS+ glede na prvi citološki izvid po posegu. Čas sledenja žensk je 4 leta po posegu.



**Slika 5.** Kumulativna verjetnost za PIL-VS+ glede na vrsto patoloških sprememb pri prvem citološkem izvidu po posegu. Čas sledenja žensk je 4 leta po posegu.



**Slika 6.** Kumulativna verjetnost za PIL-VS+ glede na HPV izvid, odvzet 1 leto po posegu. Čas sledenja žensk je 4 leta po posegu.



saj so te ženske zelo ogrožene za rezidualni ali recidivantni PIL-VS+. Zdi pa se, da bi morda lahko bili manj agresivni pri sledenju skupin s patološkimi brisi PIL-NS in APC-N – te ženske so manj ogrožene, poleg tega njihovo tveganje narašča počasneje, podobno kot pri negativnih brisih in brisih z neneoplastičnimi spremembami, ki jih sicer v nadaljevanju sledimo s citološkimi in HPV brisi.

Tveganje za nastanek PIL-VS+ štiri leta po posegu je pričakovano največje pri ženskah, pri katerih je bil HPV izvid, odvzet 1 leto po posegu, pozitiven (Slika 6). Tveganje doseže 24,2 % in strmo narašča vse od posega naprej. Tveganje je minimalno, če je bil izvid HPV, 1 leto po posegu, negativen (1,3 %).

Preverili smo, kateri dejavnik ima največjo napovedno vrednost za ponovitev bolezni. Primerjali smo vse tri grafe med seboj in sicer najprej »slabše« izvide (masivno vraščanje v kripte, APC-VS kot 1. BMV in 1. pozitiven HPV po posegu). Vidimo, da so tveganja za PIL-VS+ po 2 letih približno enako povišana, po vrsti: pri APC-VS 17,6 % tveganje, pri pozitivnem HPV 16 % tveganje, pri vraščanju v kripte 14 % tveganje. Po 5 letih se tveganje najbolj zviša pri pozitivnem HPV (24 %), pri ostalih dveh ostaja enako ali minimalno povišano. Nakazuje se, da je, gledano dolgoročno, perzistentna prisotnost HPV boljši napovedni dejavnik za ostanek ali ponovni razvoj patoloških sprememb, vendar bi bilo potrebno opazovano obdobje podaljšati.

Nato smo primerjali med seboj še »najboljše« izvide (brez vraščanja v kripte, normalen 1. BMV in negativen 1. HPV bris po posegu) in skušali ugotoviti, kateri je najboljši napovedni dejavnik, da se bolezen ne bo ponovila. Tveganje za PIL-VS+ po 2 letih je bilo najnižje pri negativnem 1. HPV izvidu po posegu (0,6 %), pri negativnem 1. BMV je bilo 1,2 %, najvišje pa pri tistih, kjer ni bilo vraščanja v kripte (3,3 %). Po 5 letih tveganja nekoliko narastejo (neg. HPV 1,3 %, neg. BMV 2,3 % in brez vraščanja v kripte 4,8 %). Najboljši napovedni dejavnik, da se bolezen ne bo ponovila, je odsotnost HPV. Cilj zdravljenja je zato odstranitev patološkega tkiva in virusa HPV, ki bi lahko povzročal nadaljnje patološke procese (rezidualne ali recidivne).

## Zaključek

Ženske, ki so že bile zdravljene zaradi CIN, imajo petkrat večje tveganje za nastanek RMV kot ženske, ki nikoli niso imele CIN. To tveganje ostaja povečano še

vsaj 20 let. Zato je ključno, da po posegu redno hodijo na kontrolne ginekološke preglede in so ustrezno spremljane po nacionalnih smernicah. V raziskavi smo ugotovili, da je delež ustrezno spremljanih zgolj 28 %, vendar je tistih, ki na preglede po posegu niso več hodile, »le« 3,6 %. Razloge pripisujemo tako ženskam kot tudi zdravnikom. Večina jih je na pregledu bila in imela najmanj en citološki ali kombinacijo citološkega in HPV brisa. S slikovno ponazoritvijo pa smo prikazali, da je velikokrat šlo tudi za odvzeme brisov izven časovnih okvirjev, kar je vsekakor manjše zlo, kot pa da brisov sploh ne bi imele odvzetih. Prizadevati si moramo, da so vsi ginekologi dobro seznanjeni s smernicami in se zavedajo pomena triažnega testa HPV, prizadevati si moramo tudi za večjo odzivnost žensk po posegu. Poudariti pa je potrebno, da se razlog, zakaj ženske niso vedno vodene po smernicah, skriva tudi v individualnih dogovorih in odločitvah med zdravnikom in pacientko, čemur botrujejo tudi pacientkina starost, reproduktivne želje, njihov strah pred posegi. V teh primerih lahko trdimo, da gre prav tako za skrben nadzor in varovanje reproduktivnega zdravja žensk, vendar individualen pristop. Ugotovili smo, da so za ponovitev bolezni bolj ogrožene tiste ženske, pri katerih je šlo za masivno vraščanje v endocervikalne kripte, pri katerih je bil 1. kontrolni citološki bris displazija visoke stopnje in 1. kontrolni HPV bris pozitiven. Odsotnost HPV po posegu pa ima najvišjo napovedno vrednost, da se bolezen ne bo ponovila. Za ohranjanje majhnega bremena RMV je nujno nadaljevati preventivne ukrepe, kot sta presejanje in cepljenje proti HPV, ter pravočasno odkrivanje in zdravljenje (ponovnih) predrakavih sprememb.

## Zahvala

Zahvaljujemo se osebju Registra ZORA za pripravo in analizo podatkov.

## Viri

Objavljeni in neobjavljeni podatki Presejalnega registra ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, november 2020.

## Literatura

1. Takač I, Smrkolj Š. Bolezenske spremembe materničnega vratu. V: Takač I, Geršak K. Ginekologija in perinatologija. Maribor: Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta; 2016. p. 247–254.
2. Uršič Vrščaj M, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu.

- Posodobitev 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
3. Spletna stran državnega programa ZORA. Publikacije, letna poročila. Onkološki inštitut Ljubljana, nazadnje posodobljeno januarja 2019. Dostopno na: <https://zora.onko-i.si/publikacije/letna-porocila/>
  4. Poljak M, Petrovec M. Papilomavirusi. V: Medicinska virologija. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2011. p. 41–60.
  5. Jancar N, Kocjan BJ, Poljak M, Lunar MM, Bokal EV. Distribution of human papillomavirus genotypes in women with cervical cancer in Slovenia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 145: 184–8.
  6. Takač I, Arko D, Dovnik A. Sodobno zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu in sledenje. V: Obnovitveni kolposkopski tečaj. Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD, Onkološki inštitut Ljubljana; 2019. p. 141–61.
  7. Kalliala I, Dyba T, Nieminen P, Hakulinen T, Anttila A. Mortality in a long-term follow-up after treatment of CIN. *Int J Cancer* 2010; 126: 224–31.
  8. Ghaem-Maghami S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8: 985–93.
  9. Ostojić DV, Vrdoljak-Mozetic D, Stemberger-Papić S, Finderle A, Eminović S. Cervical cytology and HPV test in follow-up after conisation or LLETZ. *Coll Antropol* 2010; 34: 219–24.
  10. Verguts J, Bronselaer B, Donders G, Arbyn M, Van Eldere J, Drijkoningen M, et al. Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conisation. *BJOG* 2006; 113: 1303–7.
  11. Jain S, Tseng CJ, Horng SG, Soong YK, Pao CC. Negative predictive value of human papillomavirus test following conization of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 177–80.
  12. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 829–46.
  13. Kodampur M, Kopeika J, Mehra G, Pepera T, Menon P. Endocervical crypt involvement by high-grade cervical intraepithelial neoplasia after large loop excision of transformation zone: Do we need a different follow-up strategy? *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39: 280–6.
  14. Jančar N, Mihevc Ponikvar B, Tomšič S. Cold-knife conisation and large loop excision of transformation zone significantly increase the risk for spontaneous preterm birth: a population-based cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 203: 245–9.