

# Spremljanje žensk po ekscizijskem zdravljenju displastičnih sprememb materničnega vratu: pregled literature

Luka Roškar<sup>1</sup>, Špela Smrkolj<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ginekološko-porodniški oddelek, Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica Dr. Vrtnjaka 6, Murska Sobota

<sup>2</sup> Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, Ljubljana

## Povzetek

Rak materničnega vratu (RMV) se razvije iz visoko tveganih displazij (PIL-VS), ki so predstopnje invazivne oblike raka in so povezane s persistentno okužbo z visoko rizičnimi tipi človeškega papilomavirusa (HPV). V primerjavi s splošno populacijo je tveganje za nastanek RMV pri tistih po predhodni konizaciji ali LLETZ zaradi PIL-VS povečano še vsaj 25 let po posegu.

Glavna napovedna dejavnika rezidualne bolezni in recidiva sta stanje kirurških robov konusa in prisotnost visoko rizičnih genotipov HPV po posegu. Test HPV se je izkazal kot zanesljiva metoda za spremljanje ter oceno ozdravitve po predhodnem ekscizijskem zdravljenju PIL-VS. Podatek o pozitivnih kirurških robovih je glede na raziskave za 4,8 krat povečal verjetnost za ponovitev oziroma prisotnost rezidualnega PIL-VS. Vendar pa se je za oceno pooperativne ozdravitve bolje izkazalo testiranje na okužbo s HPV v primerjavi s podatkom o kirurških robovih.

Vedno več nacionalnih smernic poudarja, kako pomembno je spremljanje pacientk s HPV- testom po zdravljenju PIL-VS. V fazi preverjanja učinkovitosti metode je testiranje p16/Ki-67, ki nakazuje obetavne rezultate pri spremljanju po LLETZ, predvsem kot hkraten test ob HPV.

Pacientke so po zdravljenju zaradi PIL-VS še vrsto let izpostavljene večjemu tveganju za ponovitev cervikalne displazije ter nastanek RMV. Cepljenje te skupine proti HPV pomembno zmanjša verjetnost za ponovitev bolezni.

**Ključne besede:** Test ozdravitve, spremljanje po konizaciji, PIL-VS, HPV test, kirurški robovi, p16/Ki67, cepljenje HPV

## Uvod

Rak materničnega vratu (RMV) se razvije iz visoko tveganih displazij (PIL-VS), ki so predstopnje invazivne oblike raka in so povezane s persistentno okužbo z visoko rizičnimi tipi človeškega papilomavirusa (HPV) (1). Verjetnost za nastanek RMV se veča s stopnjo predrakavih sprememb ter njeno površino, ki jo zajema na materničnem vratu (2). Tako bi v primeru nezdravljenega PIL-VS, kot je CIN3, pri približno tretjini pacientk prišlo do napredovanja v invazivno obliko RMV (3). Najpogostejša oblika zdravljenja PIL-VS (CIN2/3) je ekscizija transformacijske cone z električno zanko (*ang. large loop excision of the transformation zone - LLETZ*) (4). V Sloveniji je bilo leta 2020 opravljenih 1419 LLETZ posegov. Druga najpogostejša metoda je konizacija s skalpelom, ki se je v Sloveniji poslužujemo v približno 20 % vseh ekscizij visoko rizičnih displazij materničnega vratu (5). Z eks-

cizijskim zdravljenjem visoko tveganih displazij uspešno preprečimo nastanek invazivne oblike RMV. Vendar pa so ženske, ki so bile zdravljenje zaradi PIL-VS, bolj izpostavljene, da se pri njih ponovi PIL-VS v primerjavi s splošno populacijo žensk (6). Neuspešno zdravljenje je posledica rezidualne displazije, predvsem znotraj dveh let po posegu, ali pa novega nastanka displazije (7).

Pri približno 7 % zdravljenih žensk se PIL-VS ponovi znotraj 18 mesecev spremljanja (8).

V primerjavi s splošno populacijo je tveganje za nastanek RMV pri tistih po konizaciji ali LLETZ povečano še vsaj 25 let po posegu (9, 10). Dejavniki tveganja za ponovitev PIL-VS po zdravljenju so velika površina spremembe na materničnem vratu, histopatološko višja stopnja displazije (CIN3), kajenje, višja starost pacientk, pozitivni kirurški robovi in persistenca okužbe s HPV (11).

Opredelitev testa ozdravitve (*ang. test of cure - TOC*) po zdravljenju PIL-VS, ki bi med pacientkami bolje

prepoznal tiste z večjim tveganjem za ponovitev PIL-VS+, bi dodatno pripomogla k bolj individualno pri krojenemu pristopu spremljanja. Z individualnim pristopom pa se zmanjša verjetnost prekomernega zdravljenja, pojav cervikalne insuficience med nosečnostjo in psihološke obremenitve pacientk.

### **Primerjava zanesljivosti metod za spremljanje po zdravljenju PIL-VS**

Trenutno najboljša napovedna dejavnika rezidualne bolezni in recidiva sta stanje kirurških robov konusa in prisotnost visoko rizičnih tipov HPV po posegu (12).

#### **1. Primerjava stanja kirurških robov in test HPV**

Nepopolna ekscizija displastične lezije, na katero kažejo pozitivni kirurški robovi, ima za posledico večjo verjetnost, da zdravljenje ne bo uspešno. Kirurški robovi kažejo na to, kako kakovostno je bilo ekscizijsko zdravljenje. Evropsko združenje za kolposkopijo (*ang. European federation of colposcopy - EFC*) kot kakovostne opredeljuje ekscizije, pri katerih je vsaj 80 % primerov z negativnimi kirurškimi robovi. V Sloveniji je bil delež ekscizij s pozitivnimi kirurškimi robovi 23,5 % v letu 2019 in 22,4 % v letu 2020 (5).

Leta 2017 so v večji metaanalizi preverjali, v kolikšni meri neučinkovitost zdravljenja pokažejo pozitivni kirurški robovi po eksciziji in test hrHPV. V sistematično analizo je bilo vključenih 97 študij s skupno 44.446 pacientkami po zdravljenju PIL-VS, ki so jih spremljali vsaj 18 mesecev. Skupni delež pozitivnih kirurških robov je bil 23,1 % (95 % CI 20,4–25,9), 17,8 % pri metodi laserske konizacije, 25,9 % pri LLETZ. Skupno tveganje za ostanek bolezni ali njeno ponovitev je bilo 6,6 % (95 % CI 4,9–8,4) in je bilo ob pozitivnih kirurških robovih 4,8 krat povečano, v primerjavi z negativnimi kirurškimi robovi. Občutljivost in specifičnost stanja kirurških robov pri napovedi ozdravitve sta bili 55,8 % (95 % CI 45,8–65,5) in 84,4 % (79,5–88,4), za test HPV pa 91,0 % (82,3–95,5) in 83,8 % (77,7–88,7). Negativni kontrolni HPV-test je imel 0,8 % verjetnost ponovitve PIL-VS, kljub negativnim kirurškim robovom pa je prišlo do ponovitve PIL-VS v 3,7 %.

Pozitivni kirurški robovi so napovedali verjetnost za ponovitev PIL-VS v 17,1 %, pozitiven test HPV pa v 28,4 %. Ko sta bila oba testa pozitivna, je bila verjetnost rezidualne bolezni ali ponovitve 53 %. Pozitiven HPV-test in negativni kirurški robovi so predstavljali 13-odstotno verjetnost za ponovni PIL-VS.

Samo 56 % pacientk, pri katerih se je ponovil PIL-VS v obdobju sledenja 18 mesecev, je imelo pozitivne kirurške robove.

Iz rezultatov vidimo, da je verjetnost ponovitve in rezidualnega PIL-VS pomembno večja pri pozitivnih kirurških robovih, vendar pa je za oceno pooperativne ozdravitve bolj zanesljivo testiranje na okužbo s HPV (13).

#### **2. Kolposkopija**

Diagnostična ocena na podlagi izključno kolposkopske slike 6 mesecev po ekscizijskem zdravljenju je slaba. Kolposkopija se prav tako ni izkazala pri ocenjevanju uspešnosti zdravljenja samo pri pacientkah s pozitivnimi kirurškimi robovi. Po kirurškem zdravljenju se pojavi epitelizacija ali brazgotina tkiva materničnega vratu, kar preoblikuje izgled porcije in oteži kolposkopsko prepoznavo displazij, hkrati pa lahko poveča število biopsij na mestih brez displastičnih lezij. Leta 2020 je bila objavljena finska raziskava, ki je obravnavala uspešnost kolposkopije kot metode za spremljanje po ekscizijskem zdravljenju zaradi PIL-VS, ter jo primerjala z ostalimi metodami: BMV, testom HPV in statusom kirurških robov. Kolposkopska preiskava 6 in 12 mesecev po LLETZ se je izkazala za nezanesljivo metodo spremljanja z 0 % občutljivostjo in 97 % specifičnostjo prepoznave ponovitve bolezni. Na isti skupini pacientk je bila občutljivost testa HPV 100 % in specifičnost 85 %. BMV je imel občutljivost 40 %. Stanje kirurških robov je pokazalo 60 % občutljivost in 82 % specifičnost pri prepoznavi ponovitve oz. rezidualne bolezni (14).

#### **3. p16/Ki-67**

Običajno se regulator celičnega cikla – p16 in označevalec za proliferacijo Ki-67 ne izražata v isti epitelni celici, razen če je celica spremenjena zaradi okužbe s HPV. Ta lastnost predstavlja potencialni marker pri prepoznavi PIL-VS+. V prospektivni raziskavi SIMONATH so preverjali uspešnost dvojnega citološkega barvanja p16/Ki-67 kot metode za spremljanje 6 in 12 mesecev po zdravljenju PIL-VS. Test p16/Ki-67 se je kot samostojni kazalec za ponovitev bolezni izkazal z zmerno občutljivostjo 69,2 % in specifičnostjo 90,4 %, kar je bilo več v primerjavi z BMV 70,8 % in HPV z 76,2 % zanesljivostjo. Raziskava je primerjala tudi uspešnost hkratnega testiranja citologija/HPV in p16/Ki-67/HPV. Hkratno testiranje p16/Ki-67/HPV se je v raziskavi pokazalo kot najučinkovitejša metoda za oceno ozdravitve po kirurškem zdravljenju PIL-VS (občutljivost 87,2 % in specifičnost 74,2 %).

Tako je p16/Ki-67 v kombinaciji s HPV potencialen pristop za spremljanje pacientk po zdravljenju PIL-VS. Za vključitev p16/Ki-67 v klinično prakso in smernice pa so potrebne večje randomizirane raziskave (15).

### **Pregled priporočil za spremljanje po zdravljenju PIL-VS**

Slovenske smernice v primeru, ko sprememb v robovih konusa ni (negativni kirurški robovi) ali pri CIN1 v robovih konusa, priporočajo testiranje s citološkim brisom materničnega vratu (BMV) po 6 mesecih. Če je citologija negativna, se po 6 mesecih (12 mesecev od posega) in po 12 mesecih (24 mesecev od posega) ponovi citološki bris ter doda triažni test HPV. Če sta oba testa v obeh obdobjih negativna, žensko vrnemo v presejalni program in ima citološki bris ponovno po treh letih. V primeru pozitivnih citoloških brisov ali pozitivnega testa HPV, je potrebno narediti kolposkopijo, po potrebi biopsijo in ponovni poseg. Pri bolnicah, pri katerih so bile spremembe (CIN2, CIN3) 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) (16).

V slovenski retrospektivni opazovalni raziskavi so preverjali, ali je sledenje po eksciziji v skladu s slovenskimi smernicami ustrezno. V raziskavo so vključili pacientke, ki so imele v letih 2014 in 2015 ekscizijski poseg na materničnem vratu zaradi citološko in/ali histološko potrjenih predrakavih sprememb.

V raziskavo je bilo vključenih 842 pacientk z diagnozo PIL-VS ali rak. Spremljanje je trajalo 4 leta. Po priporočilih smernic je bilo spremljanih 28 % pacientk. Velik delež odstopanja od smernic so predstavljali brisi izven predvidenih časovnih okvirjev. Brez kontrole po posegu je bilo 3,6 % pacientk po ekscizijskem zdravljenju. V raziskavi so ugotavljali, da so bile bolj ogrožene za ponovitev PIL-VS tiste pacientke, pri katerih je bilo prisotno masivno vraščanje v endocervikalne kriptе, prvi kontrolni citološki bris PIL-VS ali prvi kontrolni test HPV pozitiven. Negativen HPV test po posegu je imel najvišjo napovedno vrednost, da se bolezen ne bo ponovila (12).

Smernice Združenega kraljestva priporočajo spremljanje s HPV testom 6 mesecev po ekscizijskem zdravljenju kot obliko testa ozdravitve (TOC) (17). Evropske smernice, sicer že iz leta 2009, priporočajo spremljanje z BMV po 6, 12 in 24 mesecih, natančno pa ne opredelijo vloge HPV testiranja (18).

Novejše Ameriške smernice priporočajo test HPV kot TOC šest mesecev po zdravljenju ne glede na status kirurških robov (19). Finske in Nemške smernice vključujejo v spremljanje po 6 mesecih še dodatno kolposkopsko preiskavo, ki ima sicer zelo majhno zanesljivost za spremljanje po ekscizijskem zdravljenju (20, 21).

### **Učinkovitost cepljenja proti HPV na verjetnost ponovitve displazije po ekscizijskem zdravljenju**

Leta 2006 je bilo za preprečevanje RMV uvedeno 4 valentno cepljenje proti HPV pri mladostnicah. Kmalu so raziskave pokazale učinkovitost HPV cepljenja pri preprečevanju s HPV povezanih bolezni tudi pri ženskah, mlajših od 45 let. Čeprav se cepivo ni pokazalo kot učinkovito pri zdravljenju persistentne HPV okužbe, pa so rezultati raziskav obetavni pri preprečevanju ponovitve PIL-VS+ po kirurškem zdravljenju. Za natančnejšo opredelitev učinkovitosti cepljenja proti HPV v skupini pacientk po zdravljenju predrakavih sprememb materničnega vratu, je bila osnovana večja perspektivna raziskava SPERANZA (SPERimentazione ANti HPV Zona Apuana), ki je zajela 536 pacientk po zdravljenju z LLETZ zaradi PIL-VS+ v starostni skupini med 18 in 45 letom (22). Tiste pacientke, ki so bile 30 dni po ekscizijskem zdravljenju cepljene s štirivalentnim cepivom, so imele za 81,2 % (95 % CI, 34,3–95,7) manjšo verjetnost za ponovitev PIL-VS, ne glede na predhodni tip HPV okužbe. Zaščitna vloga HPV cepljenja v tej skupini pacientk še ni popolnoma raziskana. Prevladujeta pa teoriji reaktivacije imunskega sistema ter delovanja cepljenja kot primarne preventive proti še ne izpostavljenemu tipu HPV (22, 23).

### **Zaključek**

Test HPV se je izkazal za zanesljivo metodo za spremljanje ter ocene ozdravitve po predhodnem ekscizijskem zdravljenju PIL-VS. Kolposkopija in biopsija sta potrebni, če je test HPV pozitiven. Pozitivni kirurški robovi, glede na raziskave, za 4,8-krat povečajo verjetnost za ponovitev oziroma prisotnost rezidualnega PIL-VS. Vendar pa se je za oceno pooperativne ozdravitve bolje izkazalo ugotavljanje HPV v primer-

javi s podatkom o kirurških robovih. Vedno več nacionalnih smernic poudarja, da je pomembno spremljanje s HPV testom po zdravljenju PIL-VS. V fazi preverjanja učinkovitosti metode je testiranje p16/Ki-67, ki nakazuje pri spremljanju po LLETZ obetavne rezultate, predvsem skupaj s testom HPV. Pacientke imajo po zdravljenju zaradi PIL-VS še vrsto let večje tveganje za ponovitev cervikalne displazije ter nastanek RMV. Cepljenje te skupine proti HPV pomembno zmanjša verjetnost za ponovitev bolezni.

## Literatura

- Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol.* 1993;12(2):186–92.
- Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(3):252–8.
- McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008;9(5):425–34.
- Martin-Hirsch PPL, Paraskeva E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane database Syst Rev.* 2013;2013(12):CD001318.
- Ivanuš U, Jerman T, Florjančič M, Podobnik B. Poročilo o rezultatih programa ZORA v letu 2019 in v času pandemije COVID-19. In: Ivanuš U, ur. Zbornik prispevkov: 10. izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo; 2020 Nov 17; Virtualni kongres - Ljubljana, Slovenija. V Ljubljani: Onkološki inštitut Ljubljana; 2020. p. 8–21.
- Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(10):721–8.
- Kocken M, Helmerhorst TJM, Berkhof J, Louwers JA, Nobbenuis MAE, Bais AG, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):441–50.
- Ghaem-Maghami 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(11):985–93.
- Strander B, Hällgren J, Sparén P. Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study of long term incidence and mortality. *BMJ.* 2014;348: f7361.
- Kalliala I, Athanasiou A, Veroniki AA, Salanti G, Efthimiou O, Raftis N, et al. Incidence and mortality from cervical cancer and other malignancies after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Ann Oncol.* 2020;31(2):213–27.
- Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Sparén P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ.* 2007;335(7629):1077–80.
- Brečko TR, Jančar N. Analiza spremljanja žensk po posegu na materničnem vratu: upoštevanje strokovnih priporočil in izidi. In: Ivanuš U, ur. Zbornik prispevkov: 10. izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo; 2020 Nov 17; Virtualni kongres - Ljubljana, Slovenija. V Ljubljani: Onkološki inštitut Ljubljana; 2020. p. 71–80.
- Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghami S, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1665–79.
- Heinonen A, Jakobsson M, Kiviharju M, Virtanen S, Aro K, Kyrgiou M, et al. Role of Colposcopy after Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Cancers (Basel).* 2020;12(6):1–12.
- Polman NJ, Uijterwaal MH, Witte BI, Berkhof J, van Kemenade FJ, Spruijt JWM, et al. Good performance of p16/ki-67 dual-stained cytology for surveillance of women treated for high-grade CIN. *Int J Cancer.* 2017;140(2):423–30.
- 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. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011. p. 1–36.
- Cervical screening: programme and colposcopy management. GOV.UK; 2021 [cited 2022 Nov 2]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-programme-and-colposcopy-management>.
- Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D, et al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2. *Cytopathology.* 2009;20(1):5–16.
- Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):102–31.
- Finnish working group set up by the FMSD and the. Cytological changes in the cervix, vagina and vulva; 2015 [cited 2022 Nov 2]. Available from: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
- Kühn W, Gieseck F. Die aktuellen Empfehlungen der AG-CPC zur Kolposkopie 2015. *Gyn.* 2015;20:25–47.
- Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti A, et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol Oncol.* 2018;151(2):229–34.
- Pieralli A, Bianchi C, Auzzi N, Fallani MG, Bussani C, Fambrini M, et al. Indication of prophylactic vaccines

as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. Arch Gynecol Obstet. 2018;298(6):1205–10.