

Uvod

CIN 1 predstavlja lezijo v bazalnem sloju celic, omejeno na spodnjo tretjino epitela in jo prepoznamo po arhitekturni dezorganizaciji in citoloških atipijah. V povrnjem sloju epitela pogosto najdemo koilocite. Tako prepletanje citoloških značilnosti HPV okužbe kot citološke značilnosti blage displazije (CIN 1) najbolje združimo v pojmu **nizkotveganih displazij** (angl. Low Grade Squamous Intraepithelial Lesions – LGSIL); v nadaljevanju **NTD**. Ugotovljeno je, da znotraj citološko opredeljenih NTD (klasifikacija citoloških sprememb po Bethesda), lahko histološko potrdimo CIN 1 v 40-70%, v primeru atipičnih ploščatih celic pa v 30-50%. V 7% najdemo CIN 1 tudi pri citološko ocenjenih visoko tveganih displazijah (VTD). Zaradi citološke diagnoze NTD v posameznih državah, so njihova priporočila težko primerljiva s tistimi, pri katerih nadaljni postopki izhajajo iz histološko verificiranih CIN 1. Ne glede na to je variabilnost v postopkih v grobem razdeljena med ekspektativno in takojšnje zdravljenje. Namen tega prispevka je tako opredeliti postopke ob CIN 1 in predstaviti smernice, ki temeljijo na znanostjo potrjenih ugotovitvah.

Naravni razvoj NTD

Visok delež spontane regresije sprememb potrjujejo danes številne raziskave. Delež regresije se giblje med 57 in 90 odstotki, odvisno od časa spremljanja, ki je običajno eno do tri leta in sovпада z analizami spontanega izkoreninjenja HPV okužbe (19.9 meseca). Pomembna elementa v regresiji sprememb predstavljata opustitev kajenja in uporaba bariernih zaščitnih sredstev.

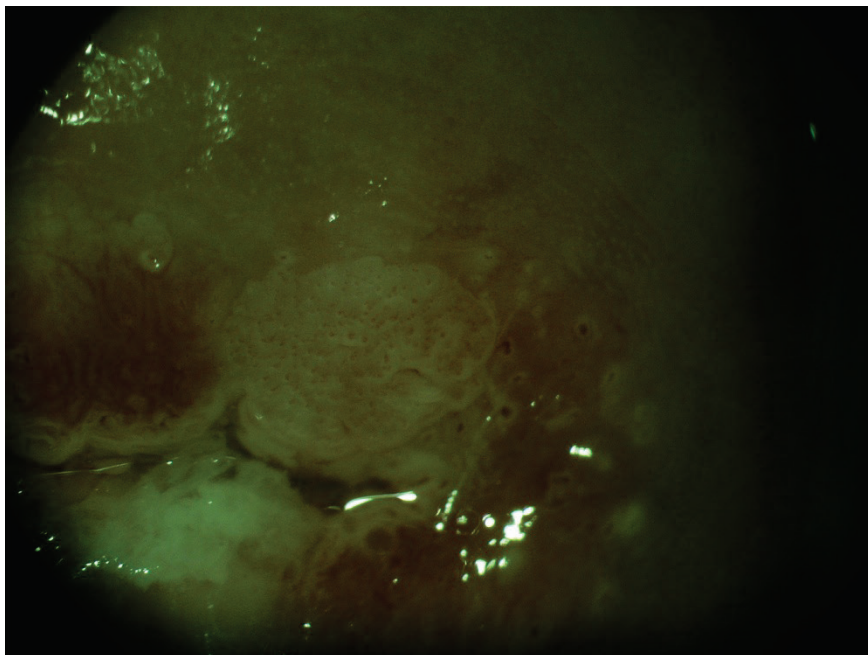
Ocenjuje se, da okrog 11 odstotkov CIN 1 napreduje v VTD, delež perzistence NTD pa se giblje okrog 15 odstotkov po dveh letih. Pri zadnji ugotovitvi ne gre povsem zanemariti možnosti ponovnih okužb s HPV.

Trenutno nimamo na voljo klinično uporabnih bioloških kazalcev, ki bi napovedali napredovanje CIN 1 v VTD. Perzistentna okužba HPV zaenkrat ostaja najpomembnejši dejavnik tveganja za prehod v VTD.

Diagnoza CIN 1

Diagnozo NTD postavimo na podlagi ciljne biopsije in histološke verifikacije CIN 1. Ob tem je nujno treba poudariti probleme povezane s postavitvijo diagnoze:

- Kolposkopska ocena NTD in izbira mesta za biopsijo. Za zanesljivo diagnozo sta najpomembnejša elementa zadovoljiva kolposkopija in ustrezna izkušnost kolposkopista. Kadar ta pogoja nista izpolnjena, lahko pričakujemo VTD tudi med 23 in 55% v eksciziji Tz.
- Analize variabilnosti histopatološke diagnoze so pokazale, da obstoja visoko intra in interopazovalno neskladje pri oceni CIN 1. Ocenjuje se, da NTD pri ponovnem ekspertnem pregledu potrdimo le v slabi polovici primerov, v približno 10 odstotkih pa potrdimo VTD.



Slika 1. prikazuje značilno kolposkopsko sliko NTD.

Problem spregledanja VTD ob postavitvi diagnoze CIN1

Je majhen v primeru zadovoljive kolposkopije in kakovostne kolposkopske ocene in z njo ustrezno odvzete biopsije. Možnost diskordance med citološkim (PIL visoke stopnje) in histološkim izvidom (CIN1) je med 5-7%. V primeru zadovoljive kolposkopije in ustrezne kolposkopske ocene menimo, da se prepusti nadaljne postopke referenčnim kolposkopskim centrom. Kiretaža cervikalnega kanala je v takih primerih nepotrebna, saj doprinese k diagnozi VTD le v 2-5%.

Pri nezadovoljivi kolposkopiji ali manj kakovostni kolposkopski oceni v diagnostiki vedno sledimo citološki oceni (PIL visoke stopnje), kiretaža cervikalnega kanala je smiselna.

Izhodišča za postopke pri CIN 1 – NTD

Ob upoštevanju variabilnosti pri postavitvi histološke diagnoze in ob nejasnem biološkem potencialu sprememb, ki jih na podlagi histološke slike uvrščamo med NTD, ter ob dejstvu, da najmanj dve tretjini sprememb spontano regredira, so klinične odločitve težke in se v posameznih zdravstvenih sistemih razlikujejo tudi znotraj sistema. Kljub temu danes prevladuje prepričanje, da CIN 1 lahko spremljamo brez agresivnih postopkov, v kolikor sta izpolnjena kriterija zadovoljive kolposkopije in ustrezne izkušnosti kolposkopista.

V prid konservativnemu pristopu z ustreznim sledenjem sprememb do dveh let, dodatno govorijo še naslednje ugotovitve:

- CIN 1 je posledica sveže okužbe s HPV in so histološko težko ločljive od drugih oblik okužbe s HPV
- Prevalenca CIN 1 je v funkciji prevalence akutne spolno prenesene s HPV in je visoko odvisna od starosti vzorca spolnega vedenja populacije, ki jo presegamo.
- Praviloma so celične nepravilnosti kot funkcija SPB najpogostejše pri najstnicah in mladih ženskah
- Obstaja relativna povezava med menjavo spolnega partnerja, kajenjem in neuporabo bariernih zaščitnih sredstev
- Dve tretjini sprememb pri mladih ženskah spontano regredira v enem letu, v treh letih spontano regredira do 90% sprememb

- Tveganje za razvoj visoko rizične displazije (VRD) je enako kot pri citološko definiranih atipičnih ploščatih celicah in znaša med 9 in 16 odstotki.

Smernice postopkov pri CIN 1

Pri kliničnih odločitvah o nadaljnih postopkih je treba zato ustvariti sintezo citoloških, kolposkopskih in histopatoloških izvidov, upoštevati starost in sledljivost ženske. V letu 2011 sprejetih 'Smernicah za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu' so podani algoritmi postopkov pri NTD. Iz njih sledi, da ob zadovoljivi kolposkopiji, ustrezni kolposkopski oceni in CIN 1 (potrjenem v biopsiji) opravimo triažni test HPV čez 12 mesecev. V primeru negativnega testa tega ponovimo čez 12 mesecev. V kolikor sta dva zaporedna testa negativna, lahko žensko vrnemo v presejanje, saj tako obdobje sledenja, kot izkoreninjenost HPV govorita za regresijo NTD. Kadar pa je med sledenjem triažni test pozitiven, posumimo na persistenten CIN 1 ali možnost razvoja v VTD ter ukrepamo v tej smeri s ponovno kolposkopijo in biopsijo. V primeru nezadovoljive kolposkopije, težke ali neustrezne kolposkopske ocene in biopsijskega CIN 1 se odločimo za nadaljno obravnavo v referenčnem centru za kolposkopijo. Evalvacija cervikalnega kanala je zaželjena, v kolikor z njo ne dobimo odgovora, kot tudi v primeru, ko je pričakovana sledljivost bolnice slaba, se odločimo za diagnostično ekscizijo z električno zanko (LLETZ).

Zdravljenje

Zdravljenje ob postavitvi diagnoze ponudimo ženskam, ki si zdravljenje, ob polnem razumevanju vseh postopkov želijo; ter ženskam, pri katerih, ne glede na vzrok, ne moremo zagotoviti kvalitetnega sledenja. Optimalno zdravljenje mora zagotoviti visok odstotek ozdravitve ob nizki obolevnosti in ustrezni ekonomičnosti. Izbiro tako predstavlja danes laserska evaporacija oziroma elektrofulguracija porcije, medtem ko ekscizijske metode zdravljenja kot prvi izbor pri NTD niso sprejemljive.

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

Razpravljanje o smernicah in postopkih

V državah, ki uporabljajo klasifikacijo po Bethesda je diagnoza CIN I zajeta v terminu 'LGSIL', v katero so zajete tudi druge spremembe povezane s HPV okužbo; diagnoza je postavljena na podlagi citološke analize in ne bioptičnega vzorca. Zato predstavlja prvi korak v tretiranju LGSIL kolposkopska ocena spremembe na porciji in se zato smernice za specifične skupine ženske populacije razlikujejo od predlaganih (npr. postopki pri mladostnicah ne vključujejo kolposkopije, ampak samo 6-mesečno citološko sledenje). Zgoraj navedene smernice tako veljajo samo za histološko verificirano NTD ob zadovoljivi kolposkopiji.

Šest mesečno citološko sledenje je po novih smernicah nadomestil triažni test HPV po enem letu, saj predstavlja najbolj občutljiv test za progres v VTD, v primerjavi z dosedanjim citološkim sledenjem. Ker okrog 10% NTD napreduje v VTD skozi daljše časovno obdobje (povprečje 16.5 mesecev), predstavlja eno leto, po mnenju večine avtorjev, ustrezen interval za odkrivanje VTD. Napredovanje se pogosteje opaža pri kadilkah in tistih, ki ne uporabljajo bariernih zaščitnih sredstev. Določanje prisotnosti visoko rizičnih HPV po enem letu sledenja, naj bi izluščilo tiste s perzistentno HPV okužbo, ki so v zato v povečanem tveganju za razvoj VRD. Potrditev prisotnosti HPV po enem letu sledenja zahteva ponovno kolposkopijo za oceno in histološko verifikacijo sprememb na MV.

Periodična kolposkopija ob odvzemu triažnega HPV testa ne dvigne občutljivosti za detekcijo VRD.

Perzistenco NRD lahko pričakujemo po dveletnem opazovanju pri približno 15 odstotkih. Kljub možnosti, da gre lahko za novo nastalo NRD, praviloma ponudimo zdravljenje- prednost imajo destruktivne metode ob izpolnjenem pogoju zadovoljive kolposkopije.

Zaključek

Zdravljenje NTD vključno s histološko potrjenim CIN 1 je praviloma ekspektativno, saj imamo z določanjem visokorizičnih HPV, v času sledenja, dovolj občutljiv test za prepoznanje perzistentne HPV okužbe in s tem večjega tveganja za progres v VTD.

Viri

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. 34 str., graf. prikazi.

Schiffman M, Solomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127(8):946-9.

Scheungraber C, Kleekamp N, Schneider A. Management of low-grade squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *Br J Cancer* 2004; 90(5):975-8.

Lee C, Mancuso V, Contant T, Jackson R, Smith-Mccune K. Treatment of women with low-grade squamous intraepithelial lesions on cytologic evidence or biopsy results by board-certified gynecologists. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(3):693-8.

A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(6):1393-400

Schaal JP, Mougin C. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *Int J Cancer* 2003; 106(3):396-403.

Hudelist G, Manavi M, Pischinger KI, Watkins-Riedel T, Singer CF, Kubista E, Czerwenka KF. Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: different levels of viral integration are correlated with lesion grade. *Gynecol Oncol* 2004; 92(3):873-80.

Kourounis G, Ravazoula P, Michail G. Normal colposcopy following abnormal Pap smear evoking LGSIL: a follow-up study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25(5):623-4.

Jones S, Sykes P, Pather S, Peddie D. Is there a role for colposcopy in the follow-up of treated low grade squamous intraepithelial lesions? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004; 44(6):574-6.

Guido R. Guidelines for screening and treatment of cervical disease in the adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004; 17(5):303-11

Cox JT, Schiffman M, Solomon D. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(6):1406-12.

Padilla-Paz LA, Carlson J, Twiggs LB, Lonky N, Crum CP, Felix J, Hunter V, Krumholz B, Massad LS, Benedet JL. Evidence supporting the current management guidelines for high-grade squamous intraepithelial lesion cytology. *J Low Genit Tract Dis* 2004; (2):139-46.

- Apgar BS, Zoschnick L, Wright TC. The 2001 Bethesda System terminology. *Am Fam Physician* 2003; 68(10):1992-8.
- Wright TC, Cox JT, Massad LS, Carlson J, Twigg LB, Wilkinson EJ, et al. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(1):295-304.
- Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twigg LB, Wilkinson EJ, et al. .2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002; 287(16):2120-9
- Rouzier R. Management of CIN1. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008; 37 Suppl 1:S114-20.
- Bosch F.X., Burchell A.N., Schiffman M., Giuliano A.R., de Sanjose S., Bruni L., Tortolero-Luna G., Kjaer S.K., & Munoz N. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*. 2008; 26 Suppl 10, K1-16.
- Zuna RE, Wang SS, Rosenthal DL, Jeronimo J, Schiffman M, Solomon D; ALTS Group. Determinants of human papillomavirus-negative, low-grade squamous intraepithelial lesions in the atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesions triage study (ALTS). *Cancer*. 2005 Oct 25;105(5):253-62.
- Gonzales-Bousquet E, Selva L, Sabria J, Pallares L, Almeida L et al. Predictive factors for the detection of CIN II-III in the follow up of women with CIN I. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2010; 31(4): 369-71.
- Mesher D, Szarewski A, Cadman L et al. Long-term follow-up of cervical disease in women screened by cytology and HPV testing:results from the HART study. *Br.J.Cancer* 2010;102:1405-10.
- Plummer M., Schiffman M., Castle P.E., Maucort-Boulch D., & Wheeler C.M. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis* . 2007; 195: 1582-1589.