

## Uvod

Od leta 2011 v Sloveniji pri poročanju rezultatov brisov materničnega vratu (BMV) uporabljamo klasifikacijo po Bethesda, ki deli prekursorje raka materničnega vratu v ploščatocelično neoplazijo nizke stopnje (PIL-NS) in visoke stopnje (PIL-VS). Četrta klasifikacija SZO sedaj povzema citopatološko klasifikacijo dveh kategorij prekursorjev raka materničnega vratu in dokončno opušča tristopenjsko klasifikacijo iz leta 2003, ki je prekursorje delila v tri stopnje cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN). Razlogi za spremembe so opisane v poglavju tega zbornika 'Nova klasifikacija tumorjev ženskih reproduktivnih organov Svetovne zdravstvene organizacije'.

CIN 1, ki ga histopatološko potrdimo, na podlagi kakovostne in kolposkopsko vodene biopsije, kot lezijo v bazalnem sloju celic, omejeno na spodnjo tretjino epitela z arhitekturno dezorganizacijo in citološkimi atipijami, tako danes klasificiramo kot del širše skupine PIL-NS (angl. »low grade SIL«, LGSIL), v katero so zajete tudi druge spremembe, povezane z okužbo s HPV. Kliniki bomo morali postopoma sprejeti novo terminologijo v katero je CIN1 obravnavamo kot PIL-NS. Ugotovljeno je, da znotraj citološko opredeljenih PIL-NS lahko tega histološko potrdimo v 40-70 %, v primeru atipičnih ploščatih celic pa v 30-50 %. V 7 % najdemo PIL-NS tudi pri citološko ocenjenih visoko tveganih displazijah (PIL-VS). Zaradi citološke diagnoze PIL-NS v posameznih državah, so njihova priporočila težko primerljiva s tistimi, pri katerih nadaljni postopki izhajajo iz histološko verificiranih PIL-NS. Ne glede na to, je variabilnost v postopkih pri PIL-NS v grobem razdeljena med ekspektativno in takojšnje zdravljenje. Namen tega prispevka je tako opredeliti postopke ob PIL-NS (CIN1) in predstaviti smernice, ki temeljijo na znanostjo potrjenih ugotovitvah.

## Naravni razvoj PIL-NS

Visok delež spontane regresije sprememb potrjujejo danes številne raziskave ki jih pregledno navajamo na dnu tega poglavja.

Delež spontane regresije se giblje med 57 in 90 odstotki, odvisno od časa spremljanja, ki je običajno eno do tri leta in sovpada 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 PIL-NS napreduje v PIL-VS, delež persistence PIL-NS pa se giblje okrog 15 % po dveh letih spremljanja. Trenutno nimamo na voljo klinično uporabnih bioloških kazalcev, ki bi napovedali napredovanje PIL-NS v PIL-VS. Perzistentna okužba HPV zaenkrat ostaja najpomembnejši dejavnik tveganja za prehod v PIL-VS.

## **Diagnoza PIL-NS**

Diagnozo PIL-NS postavimo na podlagi ciljane biopsije in histološke verifikacije. Ob tem je nujno treba poudariti probleme povezane s postavitvijo diagnoze:

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

Problem spregledanja PIL-VS ob postavitvi diagnoze PIL-NS je majhen v primeru zadovoljive kolposkopije in kakovostne kolposkopske ocene in z njo ustrezno odvzete biopsije. Možnost diskordance med citološkim PIL-VS in histološkim izvidom PIL-NS 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 PIL-VS le v 2-5 %. Pri nezadovoljivi kolposkopiji ali manj kakovostni kolposkopski oceni vdiagnostiki vedno sledimo citološki oceni PIL visoke stopnje, kiretaža cervikalnega kanala je smiselna.

## **Izhodišča za postopke pri PIL-NS**

Ob upoštevanju variabilnosti pri postavitvi histološke diagnoze in ob nejasnem biološkem potencialu sprememb, ki jih na podlagi histološke slike uvrščamo med PIL-NS, 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 PIL-NS lahko spremljamo brez agresivnih postopkov, v kolikor sta izpolnjena kriterija zadovoljive kolposkopije in ustrezne izkušnosti kolposkopista.

Temeljni pristop pri obravnavi nizko tveganih displazij je tako ekspektativen. V pričakovanju izzvenenja okužbe s HPV napravimo triažni test HPV po enem letu, saj po tem obdobju pričakujemo negativen izvid v 70 % primerov. Prisotnost onkogenih HPV po tem obdobju zahteva ponovno kolposkopijo in po potrebi ponovno biopsijo. Ob ponovni potrditvi PIL-NS lahko pričakujemo nadaljnje izzvenenja HPV okužbe, saj je stopnja spontane izginitja HPV po dveh letih 90 %. Slednje še posebej velja za mlade ženske, pri katerih je delež okužb s HPV visok. Napredovanje PIL-NS v PIL-VS je tesno povezano z vztrajajočo okužbo s HPV, zato pri pozitivnem izvidu ponovljenega triažnega testa HPV oziroma najkasneje po dveh letih ponudimo zdravljenje PIL-NS. V kolikor ne delamo triažnega HPV testa lahko lahko priporočamo BMV čez eno leto, če je bil pred biopsijo bris APC-N ali PIL-NS. Pri negativnem izvidu ponovljenega BMV, ponovimo BMV še enkrat čez eno leto - če je BMV negativen, nadaljujemo z rednim presejanjem. Pri izvidu ponovljenega BMV po prvem ali drugem letu, ki ni popolnoma negativen, napravimo kolposkopijo in po potrebi ponovno biopsijo, enako ukrepamo pri izvidu ponovljenega BMV APC-VS ali PIL-VS.

## **Zdravljenje**

Zdravimo samo ženske z vztrajajočo PIL-NS in ženske z napredovanjem v PIL-VS, pri čemer triažni test HPV najbolj izpostavi najpomembnejši dejavnik tveganja – vztrajajočo okužbo s HPV. Zdravljenje ob postavitvi diagnoze lahko ponudimo tudi 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 obolenosti in ustrezni ekonomičnosti. Izbiro tako predstavlja danes laserska evaporacija oziroma elektrofulguracija porcije, medtem ko ekscizijske metode zdravljenja kot prvi

izbor pri PIL-NS niso sprejemljive. Po zdravljenju PIL-NS zadostuje citološko sledenje, kolposkopija ni potrebna razen v primeru citoloških sprememb v smeri PIL-VS. Izkoreninjenje visokorizičnih HPV lahko pričakujemo ob koncu prvega leta po zdravljenju (v povprečju 7.7 meseca).

## **Smernice**

S smernicami želimo zavezati prekomerno in nepotrebno zdravljenje žensk ob postavitvi diagnoze, kar še posebej velja za mlade ženske od 20 do 24 let starosti. Ker je pri njih verjetnost napredovanja PIL-NS v PIL-VS majhna, delež okužbe s HPV pa visok,

Pri smernicah upoštevamo, da so PIL-NS posledica sveže okužbe s HPV in jih histološko težko ločimo od drugih oblik okužbe s HPV. Praviloma so zaradi narave spolno prenosljivih okužb najpogostejše pri najstnicah in mladih ženskah, obstaja pa tudi relativna povezava z menjavanjem spolnih partnerjev, kajenjem in neuporabo bariernih zaščitnih metod. Dve tretjini sprememb spontano nazaduje po enem letu, do 90 % pa v treh letih. Tveganje za razvoj PIL-VS je enako kot pri citološko opredeljeni blagi diskariozi. Vsi zgoraj naštetih dejavniki omogočajo konservativen pristop z ustreznim sledenjem PIL-VS do dveh let, ob upoštevanju, da je bil izvid pridobljen po kakovostni in zadovoljivi kolposkopsko vodeni biopsiji.

## **Z dokazi podprte ugotovitve:**

- Prevalenca PIL-NS je soodvisna od prevalence HPV okužbe (Coutlee F, Ratnam S, 2011) in je močno odvisna od starosti in vzorca spolnega vedenja presejane populacije (Bosch FX, Burchell AN, 2008; Howell-Jones R, de Silva N, 2012; Oakeshott P, Aghaizu A, 2012).
- Cin 1 ali PIL-NS ne obstaja kot posebna oblika cervikalne intraepitelijske spremembe brez okužbe s HPV (Zuna RE, Wang SS, 2005).
- Pri spolno aktivnih mladostnicah in mladih ženskah se stopnja spontanega nazadovanja PIL-NS giblje med 60 in 70 % v prvem letu in doseže 90 % po treh letih (Tarkowski TA, Koumans EH, 2004; Schmeink CE, Massuger LF, 2013).
- Ocenjujejo, da približno 10-13 % PIL-NS napreduje v PIL-VS skozi daljše časovno obdobje (povprečje 16,5 mesecev) in da obstaja tesna povezava z vztrajajočo okužbo s HPV, kot tudi s kajenjem

(Schaal JP, Mougin C, 2003; Lee C, Mancuso V, 2003; Bansal N, Wright JD, 2008).

- Določanje onkogenih ali visokotveganih HPV ob postavitvi diagnoze ni smiselno, triažni test HPV pa je najprimernejša oblika sledenja (Mesher D, Szarewski A, 2010; Wright TC, Cox JT, 2003; Jones S, Sykes P, 2004).
- Kolposkopija je v obdobju spremljanja smiselna le ob pozitivnem triažnem testu HPV (Mesher D, Szarewski A, 2010).
- Pri ženskah v starosti od 20 do 24 let je tveganje za PIL-VS zelo nizko (Bernard VB, Watson M, 2012), pri njih lahko priporočamo sledenje s ponovnim BMV (Massad LS, Einstein MH, 2012 ASCCP guidelines ), če je bil pred biopsijo bris APC-N ali PIL-NS.
- Metode zdravljenja z izrezom (ekscizijske metode) kot prva izbira pri PIL-NS niso sprejemljive (Roy MC, Mayrand MH, 2004; Elit L, Levine MN, 2011).
- Za destruktivne oblike zdravljenja se primarno odločamo v posameznih primerih, ko ne moremo zagotoviti ustreznega sledenja in ob pogojih zadovoljive kolposkopije (Padilla-Paz LA, Carlson J, 2004).
- Vztrajanje PIL-NS (CIN 1) je v tesni povezavi z vztrajajočo okužbo s HPV in jo pričakujemo po dvoletnem opazovanju pri približno 15 %. Takrat praviloma ponudimo zdravljenje – prednost imajo destruktivne metode (krioterapija, laser ipd.) (Roy MC, Mayrand MH, 2004; Padilla-Paz LA, Carlson J, 2004; Robertson AJ, Anderson JM, 1989; Plummer M, Schiffman M, 2007; Monsonego J, 2004; Stoler MH, Schiffman M, 2001).

## **Zaključek**

Zdravljenje PIL-NS 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 PIL-VS. Pri zdravljenju je prva izbira uporaba destruktivnih metod – predvsem laserske vaporizacije.

## Ostali 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 highgrade 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, Twiggs 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, Twiggs 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.