



**Klīniskās vadlīnijas**  
**“Dzemes kakla priekšvēža slimību**  
**profilakse, diagnostika, ārstēšana un**  
**novērošana”**

**Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu**  
**asociācija**

**RĪGA**  
**2016**

## ***Vadlīniju izstrādātājs***

Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācija.

## ***Vadlīniju izstrādes darba grupas vadītājs***

**Dace Rezeberga**, profesore; ginekologs, dzemdību speciālists; Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācijas biedrs; Rīgas Dzemdību nama galvenā ginekoloģe; Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas galvenā speciāliste dzemdniecībā un ginekoloģijā; Rīgas Stradiņa universitātes Dzemdniecības un ginekoloģijas katedras vadītāja.

## ***Darba grupa***

**Dace Matule**, ginekologs, dzemdību speciālists; Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācijas prezidente; Medicīnas sabiedrības ARS ginekoloģijas nodaļas vadītāja.

**Irina Jermakova**, ginekologs, dzemdību speciālists; Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācijas biedrs; Rīgas Dzemdību nama ginekoloģe; Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas ārsts-ginekologs; Rīgas Stradiņa universitātes doktorante; Kolposkopijas biedrības valdes locekle.

**Jana Žodžika**, medicīnas zinātņu doktore; ginekologs, dzemdību speciālists; Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācijas biedrs; Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas vadošā pētniece, ārsts-ginekologs; Rīgas Stradiņa universitātes Dzemdniecības un ginekoloģijas katedras docente; Kolposkopijas biedrības priekšsēdētāja.

**Ilze Vīberga**, profesore; ginekologs, dzemdību speciālists; Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācijas biedrs; klīnikas „Medeora” ginekoloģe.

**Nellija Lietuviete**, ginekologs, dzemdību speciālists; Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācijas biedrs; Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Ginekoloģijas klīnikas vadītāja; Rīgas Stradiņa universitātes Dzemdniecības un ginekoloģijas katedras pasniedzēja.

**Mārīte Puksta**, ginekologs, dzemdību speciālists; Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācijas biedrs; Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas ārsts-ginekologs.

**Renāte Renemane**, ginekologs, dzemdību speciālists; Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācijas biedrs; Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas ārsts-ginekologs.

**Diāna Kuņicina**, ginekologs, dzemdību speciālists; Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācijas biedrs; Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas ārsts-ginekologs; Rīgas Stradiņa universitātes Dzemdniecības un ginekoloģijas katedras pasniedzēja.

**Dace Siviņa**, ginekologs, dzemdību speciālists; Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācijas biedrs; Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas ārsts-ginekologs.

**Olga Plisko**, Rīgas Stradiņa universitāte, Tālākizglītības fakultāte, Rezidentūras programma Ginekologs, dzemdību speciālists; Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas ārsts-rezidents.

**Svetlana Jagodkina**, Rīgas Stradiņa universitāte, Tālākizglītības fakultāte, Rezidentūras programma Ginekologs, dzemdību speciālists; Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas ārsts-rezidents.

### ***Vadlīniju mērķis***

Uzlabot dzemdes kakla priekšvēža un vēža slimību diagnostiku, ārstēšanu, profilaksi un pacienšu novērošanu.

### ***Vadlīniju uzdevumi***

Pamatot dzemdes kakla vēža primārās profilakses nepieciešamību Latvijā.

Sniegt ieteikumus vienotu dzemdes kakla priekšvēža slimību diagnostikas, ārstēšanas un novērošanas principu ieviešanai Latvijā.

### ***Paredzami vadlīniju lietotāji***

Ginekologi, dzemdību speciālisti; ģimenes (vispārējās prakses) ārsti; onkoloģijas ginekologi; atbilstošo specialitāšu rezidenti un medicīnas studenti (kā mācību materiāls apmācību procesa ietvaros).

### ***Ieguvumi, kas varētu rasties, ievērojot vadlīniju ieteikumus***

- Medicīniskie:
  - savlaicīga un uz pierādījumiem balstīta dzemdes kakla priekšvēža slimību diagnostika, ārstēšana un profilakse;
  - vienota dzemdes kakla priekšvēža slimību diagnostikas, ārstēšanas un profilakses stratēģija, kas ļaus korekti salīdzināt rezultātus starp ārstniecības iestādēm Latvijā un pasaulē;
  - uzlabota mērķa grupas ginekoloģisko pacienšu nosūtīšana uz atbilstoša profila ārstniecības iestādi;
  - uzlabota pacienšu novērošanas kvalitāte.
- Sociālie ieguvumi:
  - palielināta iespēja pilnībā izārstēties, savlaicīgi diagnosticējot priekšvēža dzemdes kakla slimības;

- samazināts ielaistu onkoloģisko dzemdes kakla slimību un ārstēšanas komplikāciju radītās invaliditātes un nāves gadījumu skaits.
- Finansiālie ieguvumi:
  - medicīniski pamatota ārstniecībai paredzēto naudas līdzekļu izlietošana;
  - samazinātas izmaksas, kas saistītas ar ielaistu vai neatbilstoši ārstētu onkoloģijas ginekoloģisko slimību seku novēršanu vai to mazināšanu.

### ***Blakusefekti un riski, kas varētu rasties, ievērojot vadlīniju ieteikumus***

Vakcīnu nevēlamas blakusparādības aprakstītas nodaļā 7.1.4. “Vakcīnu panesamība un drošums” un zāļu aprakstos. Iespējamie sarežģījumi, kas saistīti ar dzemdes kakla priekšvēža slimību ārstēšanu, aprakstīti 8. nodaļā “Dzemdes kakla priekšvēža izmaiņu ārstēšana”.

### ***Vadlīniju piemērošanas mērķa grupa***

Vadlīniju piemērošanas mērķa grupa saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas pieņemto Starptautiskās statistiskās slimību un veselības problēmu klasifikācijas 10. redakciju (SSK 10 klasifikators):

- **N86** Dzemdes kakla erozija un ektropija
- **N87** Dzemdes kakla displāzija
  - N87.0 Viegla dzemdes kakla displāzija
  - N87.1 Vidēji smaga dzemdes kakla displāzija
  - N87.2 Citur neklasificēta smaga dzemdes kakla displāzija
  - N87.9 Neprecizēta dzemdes kakla displāzija
- **N88** Citas neiekaisīgas dzemdes kakla pārmaiņas
  - N88.0 Dzemdes kakla leukoplakija
  - N88.1 Vecs dzemdes kakla plīsums
  - N88.2 Dzemdes kakla striktūra un stenoze
  - N88.3 Dzemdes kakla nepilnvērtība
  - N88.4 Dzemdes kakla hipertrofiska pagarināšanās
  - N88.8 Citas precizētas neiekaisīgas dzemdes kakla pārmaiņas
  - N88.9 Neprecizētas neiekaisīgas dzemdes kakla pārmaiņas

## ***Pierādījumu informācijas avoti un kritēriji to izvēlei***

### **Avoti**

- 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. 2009 addendum. Hagerstown (MD): American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; 2009. [82]
- De Vuyst H, Howell-Jones R, Levy-Bruhl D, Giorgi Rossi P, Franceschi S (2015). Implementation of vaccination against human papillomavirus in Europe. S3. In: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition, Supplements. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S, von Karsa L (eds.), 2015. [107]

### ***Kritēriji***

Vadlīniju izstrādes procesā izmantotas elektroniskas medicīniskas datu bāzes – PubMed, Cochrane library, EBSCO, OVID, kā arī citu pasaules un Eiropas valstu spēkā esošās vadlīnijas.

## Vadlīniju ieteikumu pierādījumu līmenis

Latvijā, atbilstoši 2010.gada 25.maija MK noteikumiem Nr.469 „Kārtība, kādā izstrādā, izvērtē, reģistrē un ievieš klīniskās vadlīnijas” (turpmāk – Noteikumi Nr.469), norādāms vadlīniju ieteikumu pierādījumu līmenis (A – D). Tā kā pierādījumu informācijas avotos norādīta pierādījumu kvalitāte un ieteikumu (rekomendāciju) stiprums, darba grupa izstrādājusi orientējošu atbilstību Noteikumu Nr. 469 prasībai.

**1.tabula.** ASCCP vadlīnijās [82] norādītās pierādījumu kvalitātes un ieteikumu stipruma orientējošā atbilstība Noteikumiem Nr.469.

ASCCP vadlīnijās definētā pierādījumu kvalitāte		Noteikumos Nr. 469 definētie ieteikumu pierādījumu līmeņi
<b>I</b> – pierādījumi no vismaz 1 randomizēta kontroles pētījuma	→	<b>A</b> - Pierādījumi ar augstu ticamību, kas iegūti vairākos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos, par kuriem veikta metaanalīze
<b>II</b> - pierādījumi no vismaz 1 klīniskā pētījuma bez randomizācijas, kohortu vai gadījuma kontroles pētījumiem	→	<b>B</b> - Pierādījumi ar vidēju ticamību, kas iegūti atsevišķos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos vai metaanalīzē par vairākiem labi organizētiem pētījumiem ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi)
<b>III</b> – pierādījumi no ekspertiem, kas pamatojas uz klīnisku pieredzi, aprakstošiem pētījumiem, ekspertu komisiju ziņojumiem	→	<b>C</b> - Pierādījumi ar zemu ticamību, kas iegūti atsevišķos pētījumos ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi)
	→	<b>D</b> - Nepietiekami pierādījumi, kas iegūti gadījumu sēriju novērojumos vai par kuriem saņemts vienprātīgs ekspertu ieteikums
<b>ASCCP vadlīnijās definētais ieteikumu stiprums</b>		
<b>A</b> – pamatojoties uz augsti ticamiem pierādījumiem par efektivitāti un sekojošiem būtiskiem klīniskiem ieguvumiem, <b> tiek rekomendēts lietot</b>		
<b>B</b> - pamatojoties uz vidējas ticamības pierādījumiem par		

efektivitāti vai dažiem klīniskiem ieguvumiem, <b>tieks rekomendēts lietot</b>		
<b>C</b> – Efektivitātes pierādījumi ir nepietiekami, lai rekomendētu vai nerekomendētu lietošanu, bet rekomendācijām var būt cits pamatojums		
<b>D</b> – Vidēji pierādījumi efektivitātes trūkumam vai nelabvēlīgiem iznākumiem nerekomendē lietošanu		

**2. tabula.** European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening vadlīnijās [107]  
norādīto pierādījumu līmeņu un ieteikumu stipruma orientējošā atbilstība Noteikumiem Nr.469

<b>European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening vadlīnijās definētie pierādījumu līmeņi</b>		<b>Noteikumos Nr. 469 definētie ieteikumu pierādījumu līmeņi</b>
I – konsekventi multipli randomizēti kontroles pētījumi (RKP) ar adekvātu pētījuma grupu vai to sistemātisks pārskats	→	<b>A</b> - Pierādījumi ar augstu ticamību, kas iegūti vairākos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos, par kuriem veikta metaanalīze
II – viens RKP ar adekvātu kontroles grupu, vai viens vai vairāki RKP ar mazu pētījuma grupu	→	<b>B</b> - Pierādījumi ar vidēju ticamību, kas iegūti atsevišķos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos vai metaanalīzē par vairākiem labi organizētiem pētījumiem ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi)
III – prospektīvi kohortu pētījumi vai to sistemātisks pārskats	→	<b>C</b> - Pierādījumi ar zemu ticamību, kas iegūti atsevišķos pētījumos ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi)
IV – retrospektīvi gadījumu kontroles pētījumi vai to sistemātisks pārskats	→	<b>D</b> - Nepietiekami pierādījumi, kas iegūti gadījumu sēriju novērojumos vai par kuriem saņemts vienprātīgs ekspertu ieteikums
V – gadījumu sērija; pirms/pēc pētījumi bez kontroles grupas, šķērsgriezuma apskati	→	
VI – ekspertu viedoklis	→	
<b>European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening vadlīnijās definētais ieteikumu stiprums</b>		
A – iejaušanās tiek stingri ieteikta visiem pacientiem vai mērķa grupai		
B – iejaušanās tiek ieteikta		
C – iejaušanās var tikt apsvērta, bet		



ar nenoteiktu iznākumu		
<b>D</b> – iejaukšanās netiek ieteikta		
<b>E</b> – iejaukšanos stingri neiesaka		

Vadlīniju ieteikumu pierādījumu līmenis atbilstoši Noteikumiem Nr.469 ir A-B.

***Vadlīnijās izmantoto ieteikumu sasaiste ar pierādījumiem, norādot konkrētas atsauces***

Skatīt vadlīniju tekstā esošās atsauces un izmantotās literatūras sarakstu.

***Vadlīnijās ietvertās Latvijā apstiprinātās medicīniskās tehnoloģijas***

Vadlīnijās ietverta, Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts iekļauts vadlīniju 1.pielikumā „Vadlīnijās ietverta, Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts”.

***Vadlīniju izstrādes finansētājs***

Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācija.

## Satura rādītājs

Lietotie saīsinājumi	12
<b>1. Ievads</b>	14
<b>2. Cilvēka papilomas vīrusa raksturojums</b>	15
<b>3. HPV klasifikācija</b>	15
<b>4. HPV izplatība</b>	18
<b>5. HPV transmisija</b>	19
<b>6. HPV infekcijas patoģenēze</b>	20
<b>7. Dzemdes kakla priekšvēža un vēža profilakse</b>	22
<b>7.1. Primāra profilakse</b>	22
7.1.1. HPV vakcīnu raksturojums	22
7.1.2. Vakcinācijas mērķa grupas	27
7.1.3. HPV vakcīnu imunogenitāte un revakcinācijas nepieciešamība	27
7.1.4. Vakcīnu panesamība un drošums	28
7.1.5. Kontrindikācijas vakcinācijai	29
7.1.6. Īpaša piesardzība vakcinācijas praksē	29
7.1.7. Pediatru un ģimenes (vispārējās prakses) ārstu loma dzemdes kakla priekšvēža primārajā profilaksē	30
<b>7.2. Sekundāra profilakse</b>	31
7.2.1. Priekšvēža slimību diagnostika: citoloģija un kolposkopija	31
7.2.2. Mērķa grupas pacienšu novērošanas un ārstēšanas taktika pēc histoloģisko rezultātu saņemšanas	38
7.2.2.1. Iekaisums, metaplāzija	41
7.2.2.2. CIN I	41
7.2.2.3. CIN II/III	41
7.2.2.4. Cervikāla glandulāra intraepiteliāla neoplāzija (CGIN)	41
7.2.2.5. Invāzija	41
7.2.3. Augsta riska HPV testu nozīme dzemdes kakla priekšvēža izmaiņu diagnostikā	41
7.2.3.1. Citoloģijā A2	43

<b>8. Dzemdē kakla priekšvēža izmaiņu ārstēšana</b>	44
<b>8.1. Dzemdē kakla gļotādas ekscīzijas</b>	44
8.1.1. Konusveida ekscīzija	44
8.1.2. Ekscīzija ar cilpu	45
<b>8.2. Lokāla destruktīva terapija</b>	46
<b>8.3. Taktika pēc ārstēšanas</b>	46
8.3.1. Novērošana pēc CIN I ārstēšanas	46
8.3.2. Novērošana pēc CIN II/III ārstēšanas	47
8.3.3. Novērošana, ja histoloģijas atbildē elektroekscīzijas robežā CIN I+	47
8.3.4. Novērošana pēc histerektomijas pacientēm ar CIN	47
8.3.5. Novērošana izmantojot AR-HPV noteikšanu	47
8.3.6. Novērošana pēc CGIN	48
<b>9. Taktika atsevišķām pacienšu grupām</b>	49
9.1. Grūtnieces	49
9.2. Pusaudzes līdz 18 gadu vecumam	49
9.3. Pacientes ar imūnsupresiju	49
9.4. Nesakritība starp citoloģijas uztriepes un kolposkopijas rezultātiem	49
<b>10. Ieteikumi</b>	50
Literatūras saraksts	52
Pielikumi	
1.pielikums. Vadlīnijās ietverti, Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts	61
2. pielikums. Kolposkopijas protokols	62

## Lietotie saīsinājumi

A1 - nav atrasts intraepiteliāls bojājums

A2 – ASC-US: neskaidras nozīmes daudzkārtainā plakanā (skvamozā) epitēlija šūnu atipiskas izmaiņas (*atypical squamous cells of unknown significance*)

A3 – LSIL (*Low-grade squamous intraepithelial lesion*): viegla displāzija

A4 – HSIL (*High-grade squamous intraepithelial lesion*): vidēja /smaga displāzija

A5 – AGUS (*Atypical glandular cells of unknown significance*): neskaidras nozīmes glandulārā epitēlija šūnu atipiskas izmaiņas

A6 – malignizācijas pazīmes

ASCCP – Amerikas dzemdes kakla patoloģijas un kolposkopijas biedrība (*American society for cervical pathology and colposcopy*)

AR-HPV – augsta riska cilvēka papilomas vīruss (*human papilloma virus*)

CGIN – cervikāla glandulāra intraepiteliāla neoplāzija

CI – ticamības intervāls (*confidence interval*)

CIN - cervikāla intraepiteliāla neoplāzija

CIN I – viegla cervikāla intraepiteliāla neoplāzija

CIN II – mērena cervikāla intraepiteliāla neoplāzija

CIN III – izteikta cervikāla intraepiteliāla neoplāzija

CIN I+ - CIN I un smagākas pakāpes cervikāla intraepiteliāla neoplāzija

CIN II+ - CIN II un smagākas pakāpes cervikāla intraepiteliāla neoplāzija

CIN III+ - CIN III un smagākas pakāpes cervikāla intraepiteliāla neoplāzija

CU – citoloģijas uztriepe

DNS – dezoksiribonukleīnskābe

ECDC – Eiropas slimību profilakses un kontroles centrs (*European center for disease prevention and control*)

EMA – Eiropas zāļu aģentūra (*European medicines agency*)

J-PCP – jaunā plakanā - cilindriskā epitēlija pāreja

HIV – cilvēka imūndeficīta vīruss (*human immunodeficiency virus*)

HLA – cilvēka leikocītu antigēns (*human leukocyte antigen*)

HPV – cilvēka papilomas vīruss (*human papilloma virus*)

HSIL – augstas pakāpes daudzkārtainā plakanā epitēlija bojājums (*high-grade squamous intraepithelial lesion*)

LEEP – dzemdes kakla elektroekscīzija ar cilpu (*Loop Electrosurgical Excision Procedure*)

LLETZ – plaša transformācijas zonas elektroekscīzija ar cilpu (*large loop excision of the transformation zone*)

LSIL - zemas pakāpes daudzkārtainā plakanā epitēlija bojājums (*low-grade squamous intraepithelial lesion*)

mēn. - mēneši

MHRA – Medicīnas un veselības aprūpes produktu regulācijas aģentūra (*Medicines and healthcare product regulatory agency*)

mm - milimetri

MPL – monofosfolipīds (*monophospholipid*)

PCP - plakanā - cilindriskā epitēlija pāreja

Post hoc analīze – pakāpeniska multipla salīdzinājuma procedūra, kas izmantota, lai identificētu ievērojami atšķirīgu paraugu nozīmi

O - PCP – oriģinālā plakanā - cilindriskā epitēlija pāreja

PVO – Pasaules veselības organizācija

SPKC – Slimību profilakses un kontroles centrs

VLP – vīrusam līdzīgas daļiņas (*virus like particles*)

VRC – vakcinācijas karte (*vaccination report card*)

TZ – transformācijas zona

TLR-4 - *Toll-like receptor 4*

µg - mikrogrami

## 1. Ievads

Saslimstība ar onkoloģiskām slimībām pieaug visā pasaulē. Latvijā primāri diagnosticēto slimnieku skaits kopš 1999. gada ik gadu palielinājies vidēji par 2%. Latvijā nāves iemeslu vidū ļaundabīgie audzēji ieņem otro vietu aiz sirds un asinsvadu slimībām [6]. 20% gadījumu dzemdes kakla vēzis tiek diagnosticēts IV stadijā, kurai 1 gada mirstība ir 71%. 2014. gadā dzemdes kakla vēzis tika diagnosticēts 271 sievietei [7].

Pasaulē un arī Latvijā dzemdes kakla vēzis ir otrais biežāk sastopamais audzējs sievietēm līdz 45 gadu vecumam un trešais izplatītākais vēža izraisītais nāves cēlonis sievietēm pēc krūts un plaušu vēža. Saslimstība ar dzemdes kakla vēzi pēdējo 10 gadu laikā ir pieaugusi par 20% - ik mēnesi šī slimība tiek diagnosticēta apmēram divdesmit sievietēm un apmēram 10 sievietēm ir mirstības iemesls [8].

Dzemdes kakla vēzis ir novēršama slimība, ko var panākt, izmantojot kā primāro, tā arī sekundāro profilaksi. Tā ir viena no retajām onkoloģiskajām patoloģijām, kurai ir zināms izsaucējs – cilvēka papilomas vīruss, pret kuru ir izstrādātas un tiek lietotas vakcīnas, kas pasargā no inficēšanās. Nonākot vīrusam šūnās, to izmaiņas notiek pakāpeniski un garā laika periodā (no 5 līdz 12 gadiem), kas rada iespēju konstatēt priekšvēža slimības jeb displāzijas un savlaicīgi arī tās izārstēt.

Salīdzinot Latvijas dzemdes kakla vēža saslimstības un mirstības rādītājus, Ziemeļeiropā tie ir daudz zemāki. Viens no iespējamajiem izskaidrojumiem - Latvijā netiek efektīvi realizēta dzemdes kakla priekšvēža un vēža primāra un sekundāra profilakse. Šo vadlīniju mērķis ir uzlabot un pamatot dzemdes kakla priekšvēža un vēža saslimšanu profilaksi, diagnostiku, ārstēšanu un pacientu novērošanu. Medicīniskā rehabilitācija konkrētā ārstniecības procesa ietvaros netiek ordinēta.

Vadlīnijās sniegtie ieteikumi dzemdes kakla priekšvēža un vēža slimību profilaksei, diagnostikai, ārstēšanai un pacienšu novērošanai pielietojami Latvijā.

## 2. Cilvēka papilomas vīrusa raksturojums

HPV ir DNS vīruss, kas inficē ādas un gļotādas epitēliju. Pierādīts, ka cilvēka papilomas vīruss ir faktors, kas izraisa dzemdes kakla vēzi [9; 10; 11].

PVO ir atzinusi HPV 16. un 18. tipu par cilvēkam kancerogēniem [12]. 2008. gadā *Harald zur Hausen* saņēma Nobela prēmiju par HPV onkoģenēzes mehānisma skaidrojumu [13].

## 3. HPV klasifikācija

Pastāv aptuveni 100 HPV veidu, un no tiem vairāk nekā 40 tipi inficē tieši gļotādas: dzemdes kaklu, maksti, vulvu, uretru, dzimumlocekli un taisno zarnu [14,50]. Savukārt 15 ir atzīti par augsta riska onkogēniem tipiem.

Dzimumorgānu HPV klasificē šādi (skat. 3.tabulu):

- augsta riska jeb onkogēnie tipi, kas izraisa agrīnas izmaiņas dzemdes kaklā, kuras saistītas ar dzemdes kakla vēzi;
- zema riska tipi, kuri izraisa labdabīgas dzimumorgānu kārpas.

3. tabula. HPV tipi [14; 15]

Augsta riska (onkogēnie) tipi	Zema riska (neonkogēnie) tipi
16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 73, 81
Tiek uzskatīti par augsta riska, jo ir atrastas asociācijas ar dzemdes kakla, vulvas, dzimumlocekļa un taisnās zarnas invazīvajiem vēžiem.	Šie tipi var izraisīt labdabīgas vai zema riska izmaiņas dzemdes kakla šūnās un dzimumorgānu kārpas, bet gandrīz nekad nav atrodami asociācijā ar invazīvajiem vēžiem.
<i>HPV 16</i> ir visbiežākais augsta riska tips, kas atrodams gandrīz pusē dzemdes kakla vēža gadījumū.	<i>HPV 6</i> un <i>HPV 11</i> ir visbiežāk atrodami dzimumorgānu kārpās.
<i>HPV 18</i> ir otrs visbiežāk sastopamais augsta riska tips, kas atrodams gan plakanšūnu, gan	

glandulārajos dzemdes kakla vēžos.	
------------------------------------	--

Lai rastos dzemdes kakla vēzis, ir nepieciešama inficēšanās ar augsta riska HPV tipu (skat. 3. tabulu). Vairāk nekā 99 % dzemdes kakla vēža gadījumu izraisa HPV infekcija [16; 17] (skat. 4. tabulu).

**4. tabula.** Dažādu HPV tipu infekcija atkarībā no vēža histopatoloģiskā veida [17]

Vīrusa tips	Adenokarcinoma	Plakanšūnu epitēlija vēzis
HPV 16	49%	55%
HPV 18	36%	13%
HPV 45	6%	5%
<b>Kopā (HPV 16, 18, 45)</b>	<b>90%</b>	<b>73%</b>

Vairāk nekā 70 % no visiem dzemdes kakla vēža gadījumiem Eiropā izraisa divi augsta riska tipi, proti, HPV 16 un HPV 18 [16]. Pie citiem augsta riska HPV tiptiem, kuri izraisa dzemdes kakla vēzi, pieskaitāmi 31., 33., 35., 39., 45., 51., 52., 56., 58., 59. un 66. HPV tipi [18] (skat. 5. tabulu).

**5. tabula.** Eiropā biežāk sastopamie HPV tipi dzemdes kakla vēža audos [16;18].

HPV tips	Attiecīgā HPV tipa izraisīto dzemdes kakla vēža gadījumu procentuālais daudzums	Kumulatīvais kopējais rādītājs (%)
16	58,1	58,1
18	15,7	73,8
33	4,4	78,2
31	4,0	82,2
45	2,9	85,1
35	1,6	86,7
58	1,2	87,9
56	1,0	88,9



52	0,6	89,5
39	0,2	89,7
51	0,2	89,9
68	0,3	90,2
59	0,1	90,3
Citi	1,4	91,7
Tips nav noskaidrots	8,3	100,0

Latvijā biežāk sastopamie HPV DNS tipi dzemdes kakla analīzēs dzemdes kakla vēža pacientēm bija HPV16 (60,6%), HPV18 (9,0%), HPV31 (5,4%), HPV45 (3,2%) un HPV33 (2,7%) [19].

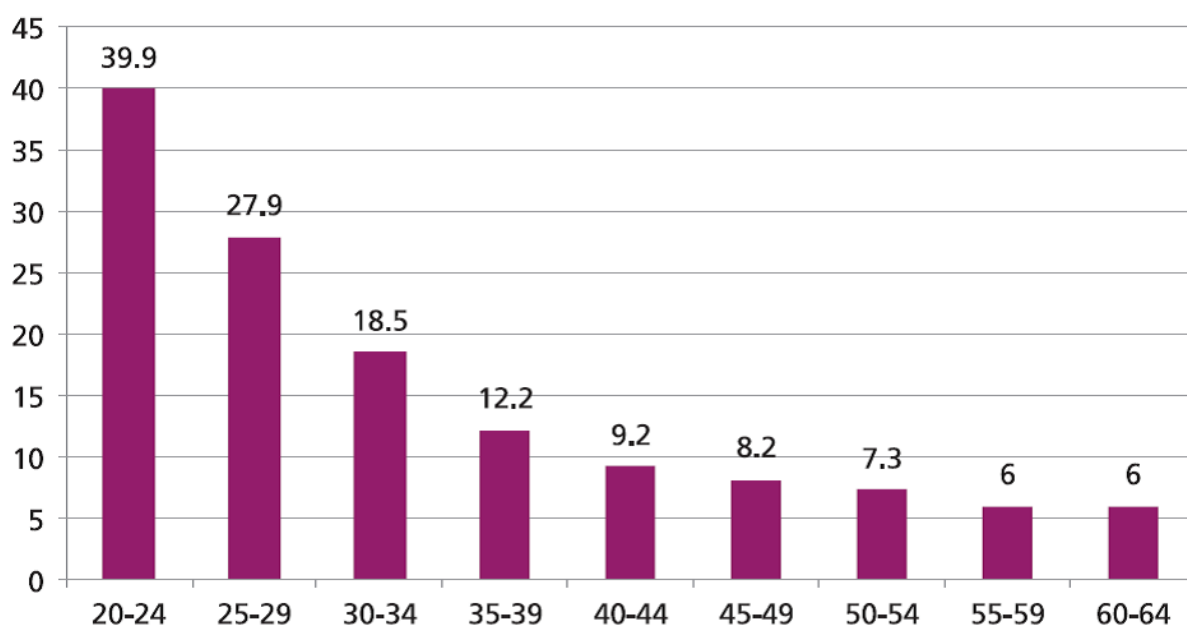
## 4. HPV izplatība

HPV infekcijas izplatība ļoti variē atkarībā no ģeogrāfiskā reģiona, bet ir apmēram aprēķināts, ka līdz 79% pasaules sieviešu tiek inficētas vismaz ar vienu dzimumorgānu HPV tipu kādā savā dzīves periodā [20].

Jebkurā brīdī 10,5% sieviešu pasaulē dzemdes kaklā ir diagnosticējams kāds no HPV tiem [21].

Lielāka inficēšanās iespējamība ir pusaudžu gados un otrajā gadu desmitā. Pētījumā par antivielām pret četriem HPV infekcijas tiem (16., 18., 6. un 11.) tika konstatēts, ka ar HPV inficēto sieviešu īpatsvars strauji pieaug vecuma grupā no 14 līdz 24 gadiem [22]. Individuāli kļūstot vecākiem, HPV infekcijas iespējamība samazinās [23; 24] (skat. 1. attēlu). Augsta riska HPV prevalence sievietēm vecumā no 14-19 gadiem ir 22% [115].

**1.attēls** Augsta riska HPV izplatība atkarībā no vecuma, sadalot pa piecgadēm [23; 24]



HPV prevalence vīriešiem ir zemāka nekā sievietēm, jo pārragots dzimumlocekļa epitēlijs ir vairāk rezistents pret infekciju [25].

## 5. HPV transmisija

HPV ir augsti kontagiozs vīruss. Izmantojot datorizēto modeli, *Barnabas et al* izrēķināja, ka transmisijas risks no HPV pozitīva vīrieša sievietei ir 60% [26].

Dzimumorgānu HPV infekcijas izplatās galvenokārt tiešā āda-āda kontakta laikā, visbiežāk seksuālo kontaktu ceļā, jo īpaši dzimumakta laikā (vagināla vai anāla). Citi ģenitāla kontakta veidi bez penetrācijas (orāli-ģenitāls, manuāli-ģenitāls, ģenitāls-ģenitāls) sastopami retāk [27]. Neseksuālie HPV transmisijas ceļi ir vīrusa pāreja no mātes uz bērnu neilgi pirms un pēc dzemdībām, kā arī roku-dzimumorgānu kontakta ceļš, ar ko var izskaidrot dažus gadījumus, kad inficēšanās notikusi bērnībā [28]. Tāpat reta ir arī autoinokulācija. Ģenitāla HPV infekcija sievietēm, kurām nav bijis dzimumakts, sastopama apmēram tikai 2% [27; 29; 30]. Vīrusa transmisija nenotiek ar asinīm, spermu vai citiem organisma šķidrumiem. Prezervatīvi pilnībā neaizsargā no inficēšanās ar HPV [31].

HPV infekcijas iegūšanas riska faktori ir saistīti ar seksuālo uzvedību un vecumu [27]:

- vecums <25 gadiem;
- pieaugošs seksuālo partneru skaits;
- agrīni uzsākta dzimumdzīve (16 gadi vai mazāk);
- sievietes partnerim ir vai ir bijuši vairāki seksuālie partneri.

HPV infekcija ir bieži sastopama arī homoseksuālo vīriešu un sieviešu vidū [32]. HPV DNS no anālā kanāla ir atrodams vairāk nekā 50% homoseksuālo vīriešu [33].

HPV var atrast arī uz sadzīves priekšmetiem, piemēram, uz apģērba vai vides virsmām, tomēr nav pierādīta infekcijas transmisija šāda ceļā [34; 35].

## 6. HPV infekcijas patoģenēze

Ir pierādīts, ka inficēšanās ar HPV ir galvenais un 99,8 % gadījumu nepieciešamais priekšnosacījums dzemdes kakla vēža attīstībai [36; 37; 38; 39].

HPV ir DNS vīruss, kas replicējas daudzkārtainā plakanā epitēlija šūnās. HPV inficē keratinocītus – daudzkārtaino plakano ādas, gļotādas epitēliju. Tā DNS genomu veido t.s. E gēni-proteīni: E1, E2, E4, E5, E6, E7 un L gēni-proteīni: L1, L2. Atšķirības L1 proteīnā definē HPV apakštipu. E gēni nosaka proteīnregulējošās funkcijas, bet L gēni regulē vīrusa kapsīdas proteīnus. No pašreiz zināmajiem vairāk kā 100 HPV tipiem aptuveni 40 inficē apakšējā ģenitālā trakta daudzkārtaino plakano epitēliju. Šos tipus iedala divās kategorijās: augsta un zema riska genotipos, pamatojoties uz to spēju izraisīt displastiskas un karcinomatozas izmaiņas epitēlija šūnā.

HPV riska kategoriju determinē ģenētiskie mehānismi. Zema riska tipu E6 un E7 proteīni replicējas šūnā kā episomas un reti inkorporē savu ģenētisko materiālu saimniekšūnas DNS struktūrā. Vidēja un augsta riska HPV DNS iebūvējas cilvēka šūnas DNS un to proteīni E6 un E7 var producēt onkoproteīnus, kas bojā saimniekšūnas augšanas regulācijas mehānismu. E6 onkoproteīns inaktivē p53 un E7 onkoproteīns neitralizē pRb gēnus, kas šūnā ir audzēju supresīvie gēni. [40; 41]

HPV vairošanās notiek bazālā un parabazālā slāņu dzemdes kakla gļotādas šūnās. Bazālā slāņa šūnas ir relatīvi mazāk aizsargātas un vairāk pakļautas HPV infekcijai pārejas zonā (transformācijas zona), kur daudzkārtainais plakana epitēlijs pāriet cilindriskajā. Bazālā slāņa šūnām diferencējoties un migrējot augstāk uz virspusējo slāni, notiek arī vīrusa DNS aktīva replicēšanās. Tas arī nosaka šūnu metaplastisko procesu attīstību tieši šajā vietā. Tas notiek, pateicoties saimniekšūnu enzīmiem un kā mediatori darbojas HPV E1/E2 un E6/E7 proteīni. Mikroskopiski šie procesi ir diagnosticējami kā CINI = LSIL. Lielākā daļa HPV infekciju ir pārejošas, bet malignizēšanās nav iespējama bez persistēšanas, kas tiek definēta kā viena un tā paša HPV tipa esamība šūnās vismaz 6-12 mēnešus. Jo ilgāk HPV saglabājas šūnās, jo mazāka ir iespēja no tā atbrīvoties. Šūnas inducēta imunoloģiskā reakcija notiek pret HPV L1 un L2 proteīniem. Antivielu veidošanās lielākoties ir lēna un vāja un arī ne visas inficētas šūnas tiek iesaistītas procesā. Imunoloģiska reakcija ir vietēja un nav HPV virēmijas fāzes. Tas arī nosaka vīrusa persistēšanu inficētajās šūnās. Dabiskā sistēmiskā organisma atbilde uz inficēšanos ar HPV ir nepietiekama. Gluži pretēji ir vakcinējoties pret HPV - tiek inducēta sistēmiska imūna

atbilde, pateicoties vakcīnā esošā HPV kapsīdas L1 proteīna aktivitātei reģionālajos limfmezglos [40; 41].

Lielākā daļa HPV infekciju ir tranzitoras un asimptomātiskas. Pētījumi pierāda, ka aptuveni 70% sieviešu ar pirmreizēji diagnosticēto HPV infekciju kļūst HPV DNS negatīvas pēc viena gada un 91% - pēc diviem gadiem [42; 43; 44; 45]. Vidēji HPV klātbūtne pēc inficēšanās ilgst 8 mēnešus [42]. HPV 16 infekcija lielākoties persistē ilgāk un bieži vien spontāni eliminējas pēc 2 gadiem [42]. Tranzitora HPV infekcija var radīt pierādāmas LSIL citoloģiskās izmaiņas, kas spontāni izzūd bez jebkādas terapijas līdz ar spontānu HPV elimināciju. Ja imunoloģiskā reakcija ir ļoti vāja, vīruss var saglabāties šūnā „gulošā” stāvoklī, kas apgrūtina tā diagnosticēšanu [46]. Persistence notiek apmēram 10% gadījumu [47]. Persistence ir riska faktors smagu displastisku izmaiņu (CIN II/CIN III = HSIL - *High grade Squamous Intraepithelial Lesion*) un vēža attīstībai [48; 49].

Riska faktori HPV persistencei [15]:

- partneru skaits;
- seksuāli transmisīvas infekcijas - *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex*;
- smēķēšana;
- hormonālie kontracepcijas līdzekļi – ilgstoša kombinētās orālās kontracepcijas lietošana;
- dzemdību skaits;
- agrīna dzimumdzīves uzsākšana un agrīna pirmā grūtniecība;
- imunosupresijas stāvokļi;
- HLA gēnu polimorfisms, kas veido imūnās aizsardzības barjeras;
- HPV tipi.

## 7. Dzemes kakla priekšvēža un vēža profilakse

Saskaņā ar PVO pamatnostādnēm un daudzu starptautisko un nacionālo akadēmisko biedrību (kas pārstāv ginekoloģijas un onkoloģijas nozari) ieteikumiem optimāla dzemes kakla vēža profilakse ietver **primāro profilaksi (konsultācijas un vakcināciju)**, lai novērstu inficēšanos ar izteikti onkogēnajiem HPV tiem, **sekundāro profilaksi (agrīnu displāzijas konstatēšanu un vēža skrīninga citoloģiskās pārbaudes) un** dzemes kakla priekšvēža gļotādas bojājumu **ārstēšanu** [51]. Profilakses programmas būs sekmīgas tikai pie nosacījuma, ja sabiedrība būs informēta par profilakses iespējām un slimības savlaicīgu diagnosticēšanu un arī ārstēšanu.

### 7.1. Primāra profilakse

Lai gan regulāra un pareiza prezervatīvu lietošana, kā arī minimāls dzimumpartneru skaits dzīves laikā var samazināt inficēšanās risku ar HPV, tomēr pilnībā to nenovērš [47]. 2006. un 2007. gados EMEA reģistrēja un lietošanai Eiropā apstiprināja divas vakcīnas, kas indicētas priekšvēža dzemes kakla bojājumu un dzemes kakla vēža, kas cēloniski saistīts ar HPV infekciju, profilaksei. Tās ir rekombinanta Cilvēka Papilomas vīrusa kvadrivalenta vakcīna ((6., 11., 16., 18. tipi) (Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, 18) Vaccine, recombinant *Silgard/Gardasil*)) un rekombinanta Cilvēka Papilomas vīrusa bivalenta vakcīna ((16. un 18. tipi) (Recombinant Human Papillomavirus Bivalent (Types 16 and 18) Vaccine, recombinant *Cervarix*)). Vakcinācijas primārais mērķis ir novērst saslimšanu ar dzemes kakla vēzi un priekšvēža saslimšanām un nodrošināt efektīvu un ilglaicīgu aizsardzību pret HPV infekciju [52]. Imūnā atbilde pēc HPV vakcinācijas ir daudz spēcīgāka un atšķiras no tās, kas rodas pēc pārslimošanas. Dabīgās infekcijas radītā imunitāte ir vāja un antivielu titri ir zemi un neaizsargā no reinfekcijas [53].

#### 7.1.1. HPV vakcīnu raksturojums

Informācija par abu šo vakcīnu raksturīgākajām īpašībām apkopota 6.tabulā.

**6.tabula.** HPV vakcīnu iezīmes [2; 3; 4; 9; 47; 54-69; 87; 107; 112; 113]

	<i>Cervarix</i>	<i>Silgard/Gardasil</i>	Komentāri
<b>Antigēnu sastāvs</b>	HPV-16, -18 kapsīda ārējā slāņa	HPV-16, -18, -6, -11 kapsīda ārējā slāņa	Nesatur HPV DNS – nav

	rekombinanta olbaltumviela (20, 20 µg) VLP veidā	rekombinanta olbaltumviela (40, 20, 20, 40 µg) VLP veidā	infekcijas riska
<b>Adjuvants</b>	AS04 adjuvanta sistēma: - MPL A 50 µg; - alumīnija hidroksīds 500 µg	Amorfs alumīnija hidrofosfāts (225 µg alumīnija).	<b>Alumīnija sāļi</b> – kā vecākās paaudzes adjuvants, kas nespecifiski stimulē imūnsistēmas atbildes reakciju pret ievadītajiem antigēniem. Vakcīnās izmantots vairāk nekā 80 gadus — tā drošības profils ir labi pierādīts [54]. <b>AS04</b> – jaunākās paaudzes adjuvants, kas specifiski stimulē imūnsistēmas atbildes reakciju dendrītisko šūnu (antigēnus prezentējošo šūnu) TLR-4 receptoru stimulācijas rezultātā caur MPL – lielākā mērā nekā alumīnija sāļi stimulē šūnu imunitāti (B limfocīti) un specifisko humorālo imunitāti (noteiktu antivielu līmenis ir augstāks un saglabājas ilgāk) [55, 56]. Drošība apstiprināta nejaušinātos pētījumos, kuros piedalījušies aptuveni 40 000 vakcinētu sieviešu, kuras novērotas aptuveni 9 gadus vai ilgāk [3, 57]
<b>Konservanti</b>	nav	nav	Abas vakcīnas nesatur tiomersālu
<b>Indikācijas</b> (atbilstoši zāļu aprakstiem) [2; 3;4]	<i>Cervarix</i> ir vakcīna lietošanai no 9 gadu vecuma priekšvēža dzemdes kakla bojājumu un dzemdes kakla vēža profilaksei, ko izraisījuši noteikti onkogēni cilvēka papilomas vīrusa (HPV) tipi	<i>Silgard/Gardasil</i> ir vakcīna, ko lieto no 9 gadu vecuma sekojošu stāvokļu profilaksē: - dzimumorgānu (dzemdes kakla, vulvas un maksts) priekšvēža bojājumi un dzemdes kakla vēzis, ko izraisa	HPV-16 un -18 nosaka aptuveni līdz 70% plakanšūnu epitēlija vēža gadījumu un vairāk nekā 80% adenokarcinomu gadījumu [9; 58], kā arī lielāko daļu maksts, vulvas un anālās atveres vēža gadījumu, kas sastopami retāk [59]. HPV-6 un -11 nosaka vairāk nekā 80%

		noteikti onkogēni cilvēka papilomas vīrusa (HPV) tipi;  - dzimumorgānu smailās kondilomas ( <i>condyloma accuminata</i> ), ko izraisa specifiski HPV tipi	dzimumorgānu kondilomu gadījumu [60].
<b>Mērķa grupa</b> (atbilstoši zāļu aprakstiem) [2; 3; 4]	Meitenes un sievietes no 9 gadu vecuma	Meitenes un sievietes no 9 gadu vecuma	Nav
<b>Vakcinācijas shēma</b> [2; 3; 4; 107]	Intramuskulāri (deltveida muskuļa rajonā).  2 vai 3 devu shēma atkarībā no vecuma.  Meitenēm vecumā 9-14 gadi 2 devas ar 6 mēnešu intervālu (ja nepieciešams 2.devu var ievadīt 5-13 mēn. pēc 1. devas).  Meitenēm un sievietēm vecākām par 15 gadiem 3 devu shēma: 0., 1. un 6. mēnesī.  Revakcinācija: pašlaik nav ieteikumu	Intramuskulāri (deltveida muskuļa rajonā).  Meitenēm vecumā 9-13 gadi 2 devas ar 6 mēnešu intervālu (ja intervāls ir mazāks par 6 mēnešiem, tad ir nepieciešama arī 3.devā). Tāpat šajā vecumā var lietot arī 3 devu shēmu (0., 2. un 6. mēnesī).  Meitenēm un sievietēm vecākām par 14 gadiem 3 devu shēma: 0., 2. un 6. mēnesī.  Revakcinācija: pašlaik nav ieteikumu	Visas 3 devas jāievada 12 mēnešu periodā. Ja vakcinācijas shēma ir pārtraukta pēc 2 devu saņemšanas, trešā deva jālieto, cik drīz iespējams (nav nepieciešams sākt no sākuma) [61; 62]. Pamatojoties uz jaunākajiem datiem par vakcīnu imunitāti un drošību, PVO piedāvā 2 devu shēmu ar 6 mēnešu intervālu (maksimāli līdz 15 mēn.). 3 devu shēma joprojām tiek rekomendēta meitenēm un sievietēm vecākām par 15 gadiem [107]
<b>Vakcīnu efektivitāte pret augstas pakāpes dzemdes kakla bojājumiem neatkarīgi no HPV veida bojājuma vietā jaunām sievietēm, kuras iepriekš nebija inficētas ar HPV</b>	Vidēji 44 mēnešu laikā [3, 87, 112]:  - samazina saslimšanas risku ar Adenokarcinoma in situ par 100% (95% CI: 3,1-100);  - samazina saslimšanas risku ar CINIII+ par 93,2% (95% CI: 78,9-98,7);  - samazina	Vidēji 3,6 gadu laikā: – samazina saslimšanas risku ar CINIII+ par 43,0% (95% CI: 13-63); [113];  - samazina saslimšanas risku ar CINII+ 42,7% (95% CI: 23,7-57,3) [113]	Šo divu vakcīnu klīniskā efektivitāte nekad nav salīdzināta vienā pētījumā (salīdzināta tikai imunitāte un panesamība; skat. tālāk).  Bez augstās efektivitātes pret HPV-16 un -18 izraisītiem CINII+ un CINIII+ veidojas arī papildu krusteniskā aizsardzība, samazinot tādu bojājumu risku, ko



	<p>saslimšanas risku ar CINII+ par 64,9% (95% CI:52,7-74,2)</p>		<p>izraisījuši vakcīnā neiekļautie HPV tipi [3,4].</p> <p>- <i>Cervarix</i>: HPV-31, 33 un 45 bija nemainīga krustotā aizsardzība 6 mēnešu persistējošas infekcijas un CINII+ gala uzstādījumos [112].</p> <p>- <i>Silgard/Gardasil</i>: atsevišķiem HPV tiptiem statistiski ticami rādītāji tika sasniegti tikai HPV 31 tipam [113]</p>
<p><b>Vakcīnu efektivitāte pret augstas pakāpes dzemdes kakla bojājumiem, kas saistīti ar HPV-16/18 tiptiem jaunām sievietēm, kuras iepriekš nebija inficētas ar HPV</b></p>	<p>Vidēji 40 mēnešu laikā jaunām sievietēm, pamatojoties uz HPV tipa piešķiršanas post-hoc analīzi, pētījuma nobeiguma analīzē [3, 112]:</p> <p>- nebija neviena CINIII+ gadījuma vakcīnas grupā, salīdzinot ar 22 gadījumiem kontrolgrupā (efektivitāte 100% (95% CI: 81,8-100));</p> <p>- bija 1 CINII+ gadījums vakcīnas grupā, salīdzinot ar 92 gadījumiem kontrolgrupā (efektivitāte 98,9% (95% CI: 93,8-100))</p>	<p>Vidēji 3,6 gadu laikā jaunām sievietēm, kuras nebija inficētas ar HPV [113]:</p> <p>- samazina saslimšanu ar Adenokarcinoma in situ par 100% (95% CI: 30,6-100,0);</p> <p>-samazina saslimšanu ar CINIII+ par 96,9% (95% CI: 88,4-99,6);</p> <p>- samazina saslimšanu ar CIN II+ par 98,2% (95% CI: 93,5-99,8).</p>	<p>Nav</p>
<p><b>Imunogenitāte un imūnreakcijas noturīgums</b></p>	<p>Vienu mēnesi pēc vakcinācijas antivielas pret HPV-16 un -18 izveidojas vairāk nekā 99% sieviešu [3; 63; 64; 112].</p> <p>Visas vakcinētās sievietes ir seropozitīvas vismaz 8,9 gadus pēc</p>	<p>Vienu mēnesi pēc vakcinācijas antivielas pret HPV -16 un -18 sievietēm 16 līdz 26 gadu vecumā izveidojās atbilstoši 99,8% un 95,5% sieviešu un 24 līdz 45 gadu vecumā atbilstoši 98,8% un 97,4% sieviešu [47;</p>	<p>Pētījumā, kurā tieši salīdzināja abas šīs vakcīnas 7 mēnešus pēc pirmās devas, <i>Cervarix</i> vakcinēto sieviešu grupās salīdzinājumā ar <i>Silgard/Gardasil</i> grupām novēroja [69]:</p> <p>- 2,3-4,8 reizes lielākus ģeometriskos vidējos titrus antivielu līmenim</p>

	<p>vakcīnas pirmās devas [3, 112].</p> <p>Specifisku antivielu pret HPV-16 un -18 līmenis jaunu sieviešu serumā pēc vakcinācijas ir vairāk nekā 10 reižu augstāks nekā pēc dabiskas infekcijas, un tāds tas saglabājas vismaz 8,9 gadus pēc pirmās devas [3; 112].</p> <p>Imunogenitāte novērota sievietēm no 9 līdz 55 gadu vecumam [3; 65; 112].</p> <p>Jaunām pusaudzēm specifisko antivielu līmenis ir augstāks nekā pieaugušām sievietēm, jo īpaši pēc 35 gadu vecuma [63; 65; 66].</p> <p>Anamnētiska (imūnās atmiņas) atbildes reakcija saglabājas vismaz 6,8 gadus pēc pirmās vakcīnas devas ievadīšanas [3]</p>	<p>63; 67].</p> <p>Sievietēm 24 līdz 45 gadu vecumā novērotie antivielu titri bija zemāki nekā novērots sievietēm 16 līdz 26 gadu vecumā [4; 113].</p> <p>Anti-HPV līmeņi placebo grupas personām, kuras sekmīgi tika izārstētas no HPV infekcijas bija ievērojami zemāki kā vakcīnas inducētie.</p> <p>III fāzes pētījumos ar 16 līdz 26 gadus vecām sievietēm 98% un 60% pacienšu, kas saņēma <i>Silgard/Gardasil</i> atrodoties protokola imunogenitātes pacientu grupā, pētījuma beigās bija attiecīgi anti-HPV 16 un anti HPV 18 seropozitīvi [4; 113].</p> <p>III fāzes pētījumā ar 24 līdz 45 gadus vecām sievietēm, pēc vidēji 4,0 gadus ilga novērošanas perioda, 97,4% un 47,9% personas, kuras saņēma <i>Silgard</i>, pētījuma beigās bija anti-HPV 16 un anti HPV 18 seropozitīvas [4; 113].</p> <p>Imunogenitāte novērota sievietēm līdz 45 gadu vecumam [4; 68; 113]</p>	<p>serumā pret HPV-16 un 6,8-9,1 reizes lielākus pret HPV-18 pēc vakcinācijas ar <i>Cervarix</i>, salīdzinot ar <i>Silgard/Gardasil</i>;</p> <p>- lielāku neitralizējošo antivielu līmeni pret HPV-16 un HPV-18 cervikovaginālajā sekrētā</p>
--	--	--	---

### 7.1.2. Vakcinācijas mērķa grupas

Vakcinācijas primāra mērķa grupa ir meitenes, kuras vēl nav uzsākušas dzimumdzīvi, parasti 10-13 gadu vecumā [I-A 107], jo visaugstākā vakcinācijas klīniskā efektivitāte ir meitenēm un sievietēm, kuras nav inficētas ar HPV vīrusu (skat. 6. tabulu) [112; 113]. Saskaņā ar Latvijas Republikā noteikto kārtību, 12 gadus vecu meiteņu obligāta vakcinācija pret HPV vakcinācijas kalendārā ir iekļauta 2010. gada 1. septembrī [1]. Valsts apmaksāta vakcinācija pret HPV pienākas visām meitenēm, kuras 2010. gada 1. septembrī bija sasniegušas 12 gadu vecumu.

Abu vakcīnu imunogenitātes pētījumi parādīja, ka pusaudzēm imunogenitāte ir augstāka nekā jaunām sievietēm pēc 15 gadu vecuma. Atbilstoši zāļu aprakstiem *Cervarix* un *Silgard/Gardasil* vakcīnu mērķa grupas ir meitenes un sievietes no 9 gadu vecuma [2; 3; 4].

### 7.1.3. HPV vakcīnu imunogenitāte un revakcinācijas nepieciešamība

Nemot vērā, ka risks inficēties ar HPV pastāv visā seksuālās dzīves periodā, būtiski ir nodrošināt ilgstošu imūno aizsardzību. Šobrīd revakcinācija ar *Cervarix* un *Silgard/Gardasil* vakcīnām netiek ieteikta [61; 62], taču klīniskie novērojumi joprojām turpinās.

Līdz šim nav atklāts neviens imunoloģiskais marķieris, kas varētu korelēt ar klīnisko aizsardzību pret persistējošu HPV infekciju. Tomēr domājams, ka galvenais mehānisms aizsardzībai pret HPV infekciju ir augsts specifisko antivielu līmenis serumā, kas korelē ar antivielu līmeni dzemdes kakla gļotās [65] un ka profilaktiskās vakcīnas iniciē to rašanos, pateicoties antigēnu un adjuvantu kombinācijai [69; 70].

Abu vakcīnu gadījumā maksimālo aizsardzību pret progresējošiem priekšvēža bojājumiem var panākt, vakcinējot pusaudžus pirms dzimumdzīves uzsākšanas [71]. Imunogenitātes pētījumos konstatēts, ka 8,9 gadus pēc vakcinācijas ar *Cervarix* 100% vakcinēto pusaudžu un jauno sieviešu (vecums 15–25 gadi) serumā bija specifiskās antivielas pret HPV-16 un -18, un visā novērošanas periodā saglabājās konstanti augsta to vidējā koncentrācija ( $\geq 10$  reizu augstāka nekā dabiskas infekcijas gadījumā) [3].

Arī attiecībā uz *Silgard/Gardasil* vakcīnu ir pierādīts, ka aptuveni 4 gadus pēc vakcinācijas uzsākšanas specifiskās antivielas pret HPV-16 ir nosakāmas vairāk nekā 98% sieviešu vecumā no 16 līdz 26 gadiem un to vidējā koncentrācija bija aptuveni 3–4 reizes augstāka, nekā pēc dabiskas infekcijas [67]. Tomēr seropozitīvas pret HPV-18 pēc šī perioda bija tikai 60% sieviešu un specifisko antivielu vidējā koncentrācija visā grupā strauji pazeminājās līdz vērtībām, kādas

novēro dabiskas infekcijas gadījumā. Tomēr visā šajā laikā saglabājās augsta klīniskā efektivitāte ar HPV-18 saistīto CIN profilaksē [2; 4; 67].

Abu vakcīnu imunogenitāte pusaudzēm ir ievērojami izteiktāka nekā sievietēm, īpaši pēc 35 gadu vecuma [63; 65; 72; 73]. Daudzcentru klīniskajā pētījumā ar *Cervarix* vakcīnu ir pierādīts, ka 10–14 gadus vecām meitenēm HPV-16 un -18 specifisko antivielu līmenis gan pēc 7, gan 48 pētījuma mēnešiem ir gandrīz divas reizes augstāks nekā 15–25 gadu vecuma grupā [66; 74]. Līdzīga situācija novērota arī pētījumos ar *Silgard/Gardasil* vakcīnu [73]. Augsta specifisko antivielu titra izveidošanās pēc vakcinācijas jaunāka vecuma grupā un tā saglabāšanās līdzīgā līmenī vairāku gadu garumā (*plato*) varētu būt labvēlīgs prognostiskais faktors attiecībā uz klīnisko aizsardzību pret HPV infekciju un dzemdes kakla vēža rašanos [66]. Tomēr turpmākie novērojumi un klīniskie pētījumi ar katru vakcīnu atsevišķi parādīs, vai un kad būs nepieciešama revakcinācija, lai ilgstoši nodrošinātu imūno aizsardzību.

#### **7.1.4. Vakcīnu panesamība un drošums**

*Cervarix* klīniskajos pētījumos, kuros bija iekļautas 9 – 72 gadus vecas meitenes un sievietes (no kurām 79,2% bija 9 – 25 gadus vecas iekļaušanas brīdī), *Cervarix* tika ievadīts 16 142 sievietēm, bet 13 811 saņēma kontroles preparātu. Šos pētījumu dalībniekus novēroja attiecībā uz smagu blakusparādību rašanos visā pētījuma laikā. Iepriekš definētā dalībnieku apakšgrupā (*Cervarix* = 8130 pret kontroles preparātu = 5786) blakusparādības tika vērotas 30 dienas pēc katras injekcijas.

Pēc vakcīnas ievadīšanas visbiežāk novērotās blakusparādības bija sāpes injekcijas vietā, kas radās 78% gadījumu no visu devu ievadīšanas. Vairums šo blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas un nebija ilgstošas [3].

*Silgard/Gardasil* 7 klīniskos pētījumos (6 placebo - kontrolēti) sievietēm ievadīja *Silgard/Gardasil* vai placebo reģistrēšanas dienā un apmēram 2 un 6 mēnešus vēlāk. Dažām dalībniecēm (0,2%) vakcinēšana blakusparādību dēļ tika atcelta. Visos klīniskajos pētījumos (6 pētījumi) vai iepriekš norobežotā pētāmās populācijas apakšgrupā (viens pētījums) 14 dienas pēc katras *Silgard/Gardasil* vai placebo injekcijas tika izvērtēta drošība, uzraudzībai izmantojot VRC. Uzraudzība ar VRC tika veikta 10088 personām (6995 meitenēm un sievietēm 9 līdz 45 gadu vecumā un 3093 vīriešu kārtas personām 9 līdz 26 gadu vecumā reģistrēšanas brīdī), kuras saņēma *Silgard/Gardasil*, un 7995 personām (5692 sievietes un 2303 vīrieši), kuri saņēma placebo.

Visbiežāk novērotās blakusparādības bija nevēlamas reakcijas injekcijas vietā (77,1% no vakcinētajām personām 5 dienu laikā pēc jebkuras vakcinācijas reizes) un galvassāpes (16,6% no vakcinētajām personām). Šīs nevēlamās blakusparādības parasti bija vieglas vai vidēji smagas [2; 4].

Lielbritānijā publicētajā ziņojumā par drošību ko sagatavojusi MHRA, iekļauta informācija, kas pierāda vakcinācijas drošumu. *Cervarix* devu lietošana meitenēm vakcinācijas programmas ietvaros apliecina vakcinācijas drošību [75]. Ieguvumu un riska attiecība saistībā ar nevēlamajām blakusparādībām abām vakcīnām ir pozitīva [76; 77].

### **7.1.5. Kontrindikācijas vakcinācijai**

HPV vakcīnas ir kontrindicētas šādās situācijās [2; 3; 4]:

- paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām *Cervarix* vai *Silgard/Gardasil* sastāvā;
- *Cervarix* ievadīšana jāatliek personām, kurām ir akūta smaga slimība ar drudzi, taču viegla infekcija, piemēram, saaukstēšanās nav kontrindikācija imunizācijai;
- personas, kurām pēc *Silgard/Gardasil* devas attīstās simptomi, kas liecina par paaugstinātu jutību, turpmākās devas nedrīkst saņemt;
- *Silgard/Gardasil* ievadīšana jāatliek personām, kurām ir akūta, smaga slimība ar drudzi. Tomēr neliela infekcija, piemēram, viegla augšējo elpceļu infekcija vai neliels drudzis nav kontrindikācija imunizācijai.

### **7.1.6. Īpaša piesardzība vakcinācijas praksē**

Intramuskulāri ievadāmās vakcīnas piesardzīgi jālieto pacientēm ar trombocitopēniju vai jebkāda veida asinsreces traucējumiem [2; 3; 4].

Pacientēm ar akūtu infekciju, ko pavada stiprs drudzis, vai pacientēm ar hroniskas slimības saasinājumu, vakcinācija jāatliek, līdz vispārējais veselības stāvoklis uzlabojies un klīniskie simptomi izzuduši [2; 3; 4].

Klīnisko pētījumu dati nav pietiekami, lai varētu ieteikt vakcināciju grūtniecības laikā, tādēļ vakcinācija jāatliek līdz brīdim, kad grūtniecība būs beigusies. Vakcināciju drīkst veikt zīdīšanas periodā [2; 3; 4].

Ņemot vērā faktu, ka vakcinācijas laikā vai uzreiz pēc vakcinācijas (lietojot jebkuru vakcīnu) var rasties vazovagāla sinkope, kā rezultātā var tikt gūtas smagas traumas kritiena dēļ, ieteicams vakcinēt sēdus vai guļus stāvoklī un pēc tam 15 minūtes novērot pacienti, viņai atrodoties šajā stāvoklī [78].

Vakcinācija neaizstāj nedz regulāras citoloģiskās analīzes dzemdes kakla vēža noteikšanai, nedz kādas citas metodes HPV infekcijas un seksuāli transmisīvo slimību profilaksei.

Pašreiz joprojām nav skaidra vakcinācijas efektivitāte HPV reinfekcijas profilaksē pēc dzemdes kakla ekscīziju operācijām, pētījumi vēl turpinās [79].

### **7.1.7. Pediatru un ģimenes (vispārējās prakses) ārstu loma dzemdes kakla priekšvēža primārajā profilaksē**

Ņemot vērā imūnās reakcijas apmēru un klīnisko efektivitāti, vislabākais risinājums ir pusaudžu vakcinācija, pirms viņām radusies iespēja inficēties ar HPV. Jaunietes šajā vecumā atrodas pediatru un ģimenes (vispārējās prakses) ārstu aprūpē, kuriem ir pienākums veikt regulāras apskates un īstenot citus profilaktiskos pasākumus [3]. Vizīte vakcinācijai 14 gadu vecumā pret difteriju, stinguma krampjiem un poliomiēlītu ir optimālais laiks, lai ar vecākiem vēlreiz pārrunātu dzemdes kakla vēža profilaksi un pārliecinātos vai jaunieta ir saņēmusi pilnu vakcinācijas kursu pret HPV un mātēm pašām atgādinātu par regulāru CU nepieciešamību. Šajā vecumā meitenes ārstu parasti apmeklē kopā ar vecākiem, tādēļ ir iespējams veikt šādas pārrunas un sniegt nepieciešamo informāciju, lai varētu pieņemt lēmumu un vienoties par vakcināciju, ja tā nav veikta 12 gadu vecumā.

Ārstam ir pienākums informēt vecākus un aprūpes personas par HPV vakcināciju. Bērnu un jauniešu interesēs un viņu nākotnes veselības labad ir vērts pārrunāt ieguvumus, kādus rada infekciju slimību profilakse vakcinējoties un drošs sekss.

Vispārēju vakcināciju pret HPV 11–12 gadus vecām meitenēm un 13–18 gadus vecām meitenēm, kuras nav vakcinētas agrāk vai kurām nepieciešams turpināt vakcinācijas shēmu, iesaka PVO un ECDC un starptautiskās un valstu mēroga akadēmiskās organizācijas, kuras pārstāv pediatrus, ginekologus un onkologus [5; 51]. Vispārējas un bezmaksas HPV vakcinācijas programmas meitenēm tiek īstenotas Austrālijā, Kanādā, ASV, Beļģijā, Apvienotajā Karalistē, Dānijā, Francijā, Spānijā, Luksemburgā, Vācijā, Norvēģijā, Slovēnijā un Šveicē [80].

## 7.2. Sekundāra profilakse

### 7.2.1. Priekšvēža slimību diagnostika: citoloģija un kolposkopija

Dzemes kakla vēzis ir viena no trim ļaundabīgo audzēju lokalizācijām, kuru var diagnosticēt agrīni priekšvēža stadijā. Dzemes kakla priekšvēža izmaiņas ir obligāts priekšnosacījums turpmākai ļaundabīgas slimības attīstībai un pāiet vairāki gadi (vidēji 10 – 15), kamēr normālās epitēlija šūnās rodas ļaundabīgas transformācijas [81]. Dzemes kakla priekšvēža izmaiņas nerada sūdzības, tāpēc to pamata diagnostikas metode ir CU (citoloģiskā uztriepe), [82; 83], kas ņemta organizētā skrīninga ietvaros un kas ļauj diagnosticēt izmaiņas dzemes kakla epitēlija virspusējās šūnās. Tā kā priekšvēža izmaiņas primāri skar dzemes kakla daudzkārtaini plakanā epitēlija dziļākos slāņus un diagnoze tiek pamatota uz histoloģisko izmeklējumu rezultātiem, izmainītu citoloģisko izmeklējumu gadījumā ir nepieciešamas biopsijas, kuras precīzi var paņemt tikai kolposkopijas kontrolē.

Kolposkopija ir dzemes kakla, maksts un vulvas izmeklēšana palielinājumā, izmantojot speciālu binokulāro mikroskopu (kolposkopu) un ārēju gaismas avotu. Kolposkopija ir ne tikai svarīga diagnostikas metode, kura ļauj precīzi novērtēt un identificēt dzemes kakla vēzi vai priekšvēža izmaiņu pakāpi, paņemt precīzu mērķtiecīgu materiālu histoloģiskai izmeklēšanai, bet ir arī nepieciešama, lai veiktu precīzu ārstēšanu [78; 83; 84].

Tādās valstīs kā ASV [82], Lielbritānija [85], kur saslimstība ar dzemes kakla vēzi pēdējās desmitgades laikā ir ievērojami mazinājusies, dzemes kakla vēzdraudes slimību ārstēšana un ilgtermiņa novērošana balstās tieši uz kolposkopijas datiem [I 82; 86]. Arī Eiropas vadlīnijās kolposkopija ir viena no dzemes kakla priekšvēža slimību diagnostikas un ārstēšanas stūrakmeņiem [87]. Latvijā no 2009. gada ir uzsākta organizēta dzemes kakla vēža skrīninga programma un pieņemts diagnostiskais algoritms, kas nosaka taktiku, kā rīkoties dažādu citoloģisko rezultātu gadījumā (7. tabula).

**7. tabula.** Sievietes izmeklēšanas algoritms pēc citoloģiskā testa rezultātu saņemšanas [114]

Citoloģiskais rezultāts		Novērošanas programma, ko nodrošina ginekologs vai ģimenes ārsts
A0	Testēšana bez rezultāta	Atkārtot testu pēc 3 mēnešiem
		Mērķbiopsija, lietojot KS, ja, atkārtojot testu, nevar nolasīt

		Mērķbiopsija, lietojot KS, ja pēc terapijas kursa nevar nolasīt
A1	Nav atrasts intraepiteliāls bojājums	Nav ieteikumu – iziet no skrīninga, ja vecums $\geq 67$ gadi
		Uzaicinājums uz nākamo skrīninga raundu pēc 3 gadiem programmas ietvaros, ko nodrošina dienests
A2	ASC-US: neskaidras nozīmes daudzkārtainā plakanā (skvamozā) epitēlija šūnu atipiskās izmaiņas	Atkārtot testu 2 reizes ar 6 mēnešu starplaiku. Ja nepieciešams, papildus izmeklēt un ārstēt.
		Ja 3 reizes veicot testu, ir A2, mērķbiopsija, lietojot KS.
A3	LSIL: viegla displāzija	Atkārtot testu pēc 6 mēnešiem
		Mērķbiopsija, lietojot KS, ja, atkārtojot testu pēc iniciāla A3, testa atbilde nav A1
		Atkārtot testu pēc 6 mēnešiem, ja biopsijā nav CIN
		Ekscīzija KS kontrolē, ja biopsijā CIN 2/3
A4	HSIL: vidēja /smaga displāzija	Mērķbiopsija, lietojot KS
		Atkārtot testu pēc 6 mēnešiem, ja biopsijā nav CIN
		Ekscīzija KS kontrolē, ja biopsijā CIN 2/3
A5	AGUS: neskaidras nozīmes glandulārā epitēlija šūnu atipiskās izmaiņas	KS, kuras laikā izvērtē mērķbiopsijas vai diagnostiskas ekscīzijas nepieciešamību
		Ja biopsijas vai diagnostiskās ekscīzijas materiālā nav CGIN vai CIN, izvērtēt iekšējo dzimumorgānu patoloģiju izmeklēšanas nepieciešamību un/vai atkārtot testu pēc 6 mēnešiem,
		Ekscīzija KS kontrolē, ja biopsijā CGIN vai CIN 2/3
A6	Malignizācijas pazīmes	Nosūta konsultācijai pie onkoloģijas ginekologa
A7	Saplīsis stikliņš	Atkārtot testu pēc 3 mēnešiem programmas ietvaros

Piezīmes.

1. A0–A7 – citoloģiskais rezultāts no laboratorijas.
2. KS – kolposkopija.
3. ASC-US – neskaidras nozīmes daudzkārtainā plakanā (skvamozā) epitēlija šūnu atipiskas izmaiņas (*atypical squamous cells of unknown significance*).



4. AGUS – neskaidras nozīmes glandulārā epitēlija šūnu atipiskas izmaiņas (*atypical glandular cells of unknown significance*).
5. CGIN – cervikālā glandulāra intraepiteliālā neoplāzija.
6. CIN 1 – viegla cervikālā intraepiteliālā neoplāzija.
7. CIN 2 – mērena cervikālā intraepiteliālā neoplāzija.
8. CIN 3 – izteikta cervikālā intraepiteliālā neoplāzija.
9. LSIL – zemas pakāpes daudzkārtaina plakana epitēla bojājums (*low-grade squamous intraepithelial lesion*).
10. HSIL – augstas pakāpes daudzkārtaina plakana epitēla bojājums (*high-grade squamous intraepithelial lesion*).

Diagnostiskajā algoritmā ir iekļauta arī kolposkopiskā izmeklēšana, taču nav izstrādāti kritēriji, kā pareizi, atbilstoši Eiropas kvalitātes standartiem ir jāveic kolposkopija, kā arī precīza priekšvēža izmaiņu diagnostika, ārstēšana un novērošana.

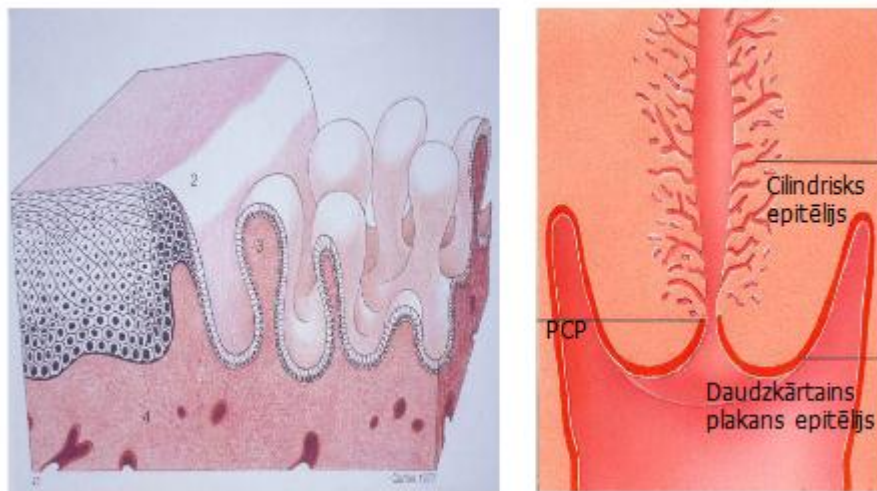
Kolposkopijas izmantošana ir pamatota gan medicīniski, gan ekonomiski. Kolposkopiju var veikt ambulatori, nav nepieciešama anestēzija, izmeklēšana ilgst apmēram 15 minūtes un iegūtie rezultāti korelē ar histoloģiski noteikto diagnozi [84; 88]. Kolposkopija kombinācijā ar mērķtiecīgo citoloģiju, biopsiju vai cilvēka papilomas vīrusa testu dod vislabākos rezultātus dzemdes kakla priekšvēža slimību pilnvērtīgai un savlaicīgai diagnostikai, tādējādi ļaujot sievieti izārstēt, saglabājot ne tikai reproduktīvo funkciju un dzīves kvalitāti, bet arī būtiski samazinot saslimstību ar dzemdes kakla vēzi [84; 88; 89].

Lai veiktu kvalitātes standartiem atbilstošu kolposkopisko izmeklēšanu, ir ļoti svarīgi zināt un saprast ne tikai sievietes dzimumceļu anatomiju, bet arī dažādas dinamiskas izmaiņas audos atšķirīgos sievietes dzīves posmos. Šo procesu izpratne nodrošina speciālista spēju atšķirt normālas izmaiņas dzemdes kakla gļotādā no patoloģiskām, tādējādi uzlabojot kolposkopiskās izmeklēšanas jutību un specifiskumu.

Kolposkopijai vislielākā patoloģiju paredzēšanas vērtība ir tieši dzemdes kakla izmeklēšanā. Dzemdes kaklu veido epitēlijs un stroma, un mijiedarbība starp abām šīm struktūrām rada kolposkopisko ainu. Epitēlijs ir kā filtrs, caur kuru kolposkopijas laikā dažādas izteiktības pakāpēs ir redzama sārta stroma ar tajā esošiem asinsvadiem. Dzemdes kaklam izšķir ārējo daļu, kas vērsta uz maksti – *ectocervix*, un iekšējo – *endocervix*. Dzemdes kakla *ectocervix* daļu klāj daudzkārtaini plakanais epitēlijs, savukārt *endocervix* ir klāts ar cilindrisko epitēliju. Dzemdes

kakla gļotādā savstarpēji savienojas daudzkārtainais plakanais epitēlijs (*ectocervix*) un cilindriskais epitēlijs (*endocervix*) un šo vietu sauc par plakanā - cilindriskā epitēlija savienojumu jeb pāreju (*squamocolumnnar junction*) [90] (skat. 2. attēlu).

**2.attēls.** Plakanā – cilindriskā epitēlija pāreja (PCP) [84]

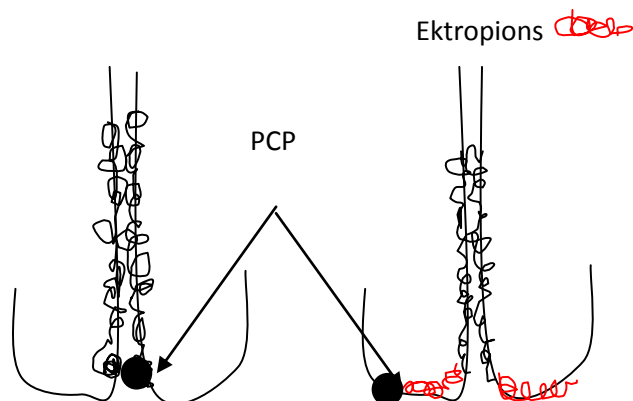


1-dauzkārtaini plakanais epitēlijs, 2-PCP, 3-cilindriskais epitēlijs

PCP attiecībā pret dzemdes kakla ārējo muti mēdz mainīties dažādos sievietes dzīves periodos un ir atkarīga no vecuma, menstruālā cikla fāzes, medikamentu lietošanas (orāliem kontracepcijas līdzekļiem, estrogēnu preparātiem), grūtniecības [90].

Cilindriskā epitēlija izvēršanos uz āru sauc par ektopiju vai ektropionu – šajā gadījumā PCP izvirzās *ectocervix* daļā un ir labi redzama vaginālas apskates laikā (skat. 3. attēlu).

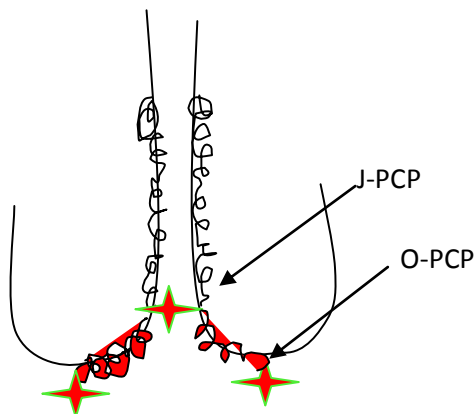
**3. attēls.** Plakanā – cilindriskā epitēlija pāreja normā un ektropiona (*ectropion*) gadījumā [darba grupa]



Pusaudzēm un jaunām sievietēm cilindriskā epitēlija ektopija ir fizioloģiska. Sākot ar pubertāti, palielinās estrogēnu līmenis makstī, kas veicina pienskābo baktēriju savairošanos un rada sekojošu skābu maksts vidi [91]. Šo procesu ietekmē notiek metaplāzija, kuras laikā rezerves šūnas, kas atrodas zem *ectropion* cilindriskā epitēlija ar laiku sāk pārveidoties, savairoties un veidot **jaunu metaplastisku daudzkārtaini plakano epitēliju**, kurā ieaug arī jauni asinsvadi.

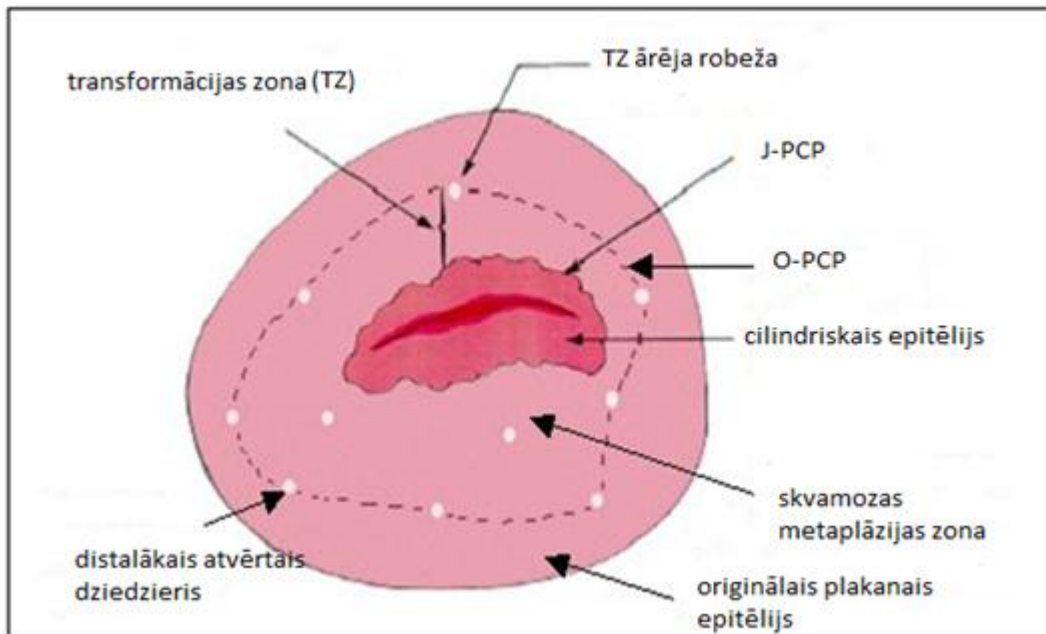
Metaplāzijas rezultātā daudzkārtaini plakana epitēlijs pārklāj cilindrisko, veidojot jaunu PCP. Histoloģiski nosakāmā metaplāzijas zona atbilst tā saucamajai transformācijas zonai (TZ) kolposkopijā. Transformācijas zona ir tā dzemdes kakla daļa, kas atrodas starp oriģinālo PCP un jauno PCP [90] (skat. 4. attēlu).

**4.attēls.** Transformācijas zonas atrašanās vieta [darba grupa]

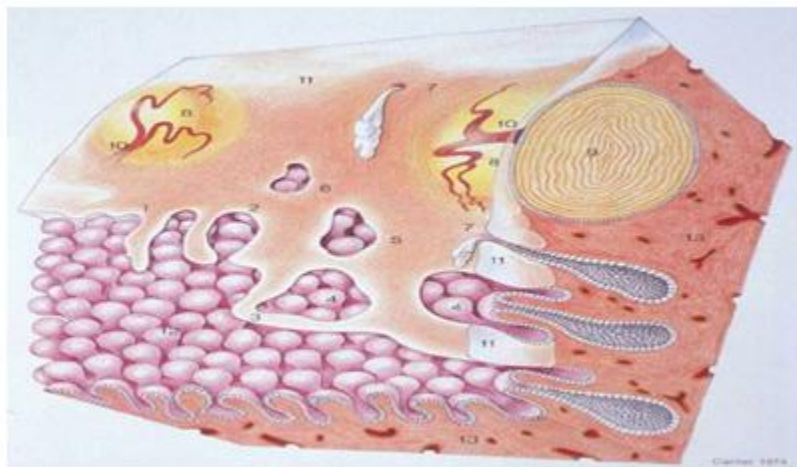


Transformācijas zona iezīmēta starp atzīmēm jeb oriģinālo plakanā - cilindriskā epitēlija pāreju (O-PCP) un jauno plakanā - cilindriskā epitēlija pāreju (J-PCP) (skat. 5. un 6.attēlu).

5. attēls. Transformācijas zonas ārējas un iekšējas robežas noteikšana [84]

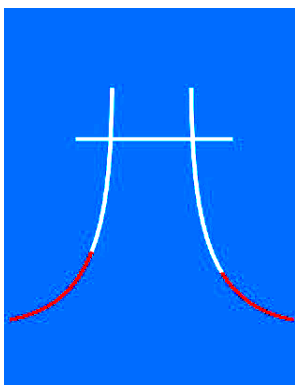


6.attēls. Transformācijas zona un skvamozā metaplāzija [84].

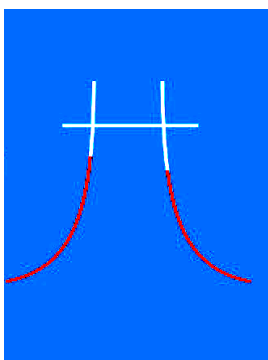


Dzemes kakla transformācijas zonā rodas visas priekšvēža izmaiņas, jo J-PCP ir vieta ar visaktīvāko epitēlija šūnu dalīšanos [83; 87]. Kā jau iepriekš minēts, J-PCP un visas TZ lokalizācija mainās dažādos sievietes dzīves posmos, un, lai veiktu precīzu šīs zonas apskati, kolposkopijā vienmēr ir jāidentificē TZ lokalizāciju jeb TZ tipus. Izšķir 3 TZ tipus (skat. 7.-9. attēlus).

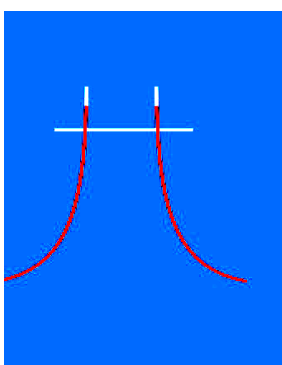
**7.attēls.** I tips. TZ pilnīgi un labi redzama *ectocervix* zonā [111]



**8.attēls.** II tips. TZ lokalizēta *endocervix*, bet labi redzama kolposkopējot [111]



**9. attēls.** III tips. TZ lokalizēta *endocervix* daļā un nav pilnībā redzama [111]



Ja visa transformācijas zona nav redzama, kolposkopisko ainu uzskata par neapmierinošu jeb neadekvātu [87; 90].

TZ tipa noteikšana kolposkopijas laikā ļauj korekti izvēlēties papildus izmeklējumu – biopsiju, veidu diagnozes precizēšanai, kā arī ķirurģiskās ārstēšanas apjomu un veidu.

Kolposkopijas laikā, lai identificētu priekšvēža izmaiņas, izmanto etiķskābes un Lugola testu. Etiķskābe denaturē olbaltumus epitēlija šūnu kodolos, piešķirot epitēlijam baltu nokrāsu – jo vairāk ir izmainītas šūnas ar lielākiem kodoliem, jo baltāks ir epitēlijs. Savukārt Lugola šķīdumā esošais jods iekrāso šūnas, kas satur glikogēnu (daudzkārtaino plakano epitēliju), bet ar jodu neiekrāsojas patoloģisks un cilindriskais epitēlijs [87; 90].

Svarīgi kolposkopijā ir arī identificēt dzemdes kakla asinsvadu raksturu. Stromas audi var veidot „izaugumus” jeb papillas daudzkārtaini plakanā epitēlijā, kurās ir terminālie asinsvadi. Ja šie asinsvadi stromas papillās sasniedz epitēlija virsmu, tad kolposkopiski tie būs redzami kā punkti (**punktācija**) pirms etiķskābes izmantošanas. Ja šie asinsvadi tikai daļēji iebīdās stromā, tos var vizualizēt kā sārtas līnijas ap epitēlija šūnu blokiem (**mozaika**) pēc etiķskābes uzlikšanas [90].

### **7.2.2. Mērķa grupas pacienšu novērošanas un ārstēšanas taktika pēc histoloģisko rezultātu saņemšanas**

Pacientes, kurām indicēta kolposkopija, saskaņā ar Latvijas valstī noteikto kārtību, tiek sūtītas uz kolposkopiju [114]. Iepriekš veicamie izmeklējumi: dzemdes kakla CU ar attiecīgām izmaiņām, kuru gadījumā ir indicēta kolposkopija. Visām mērķa grupas pacientēm kolposkopija tiek veikta atbilstoši kolposkopijas izmeklēšana protokolam. Ja ir indikācijas (patoloģiska kolposkopiskā aina), tiek ņemtas mērķa biopsijas histoloģiskai izmeklēšanai. Tā kā pastāv vairākas dzemdes kakla priekšvēža histoloģiskās klasifikācijas sistēmas, tabulā Nr. 8 norādītas to korelācijas.

**8.tabula.** Dzemdes kakla priekšvēža saslimšanu klasifikācija (terminoloģija) [darba grupa]

<b>Displāzijas pakāpe</b>	<b>CIN</b>	<b>Bethesda sistema</b>
Viegla displāzija	CIN I	LSIL
Vidēji smaga displāzija	CIN II	HSIL
Smaga displāzija	CIN III	

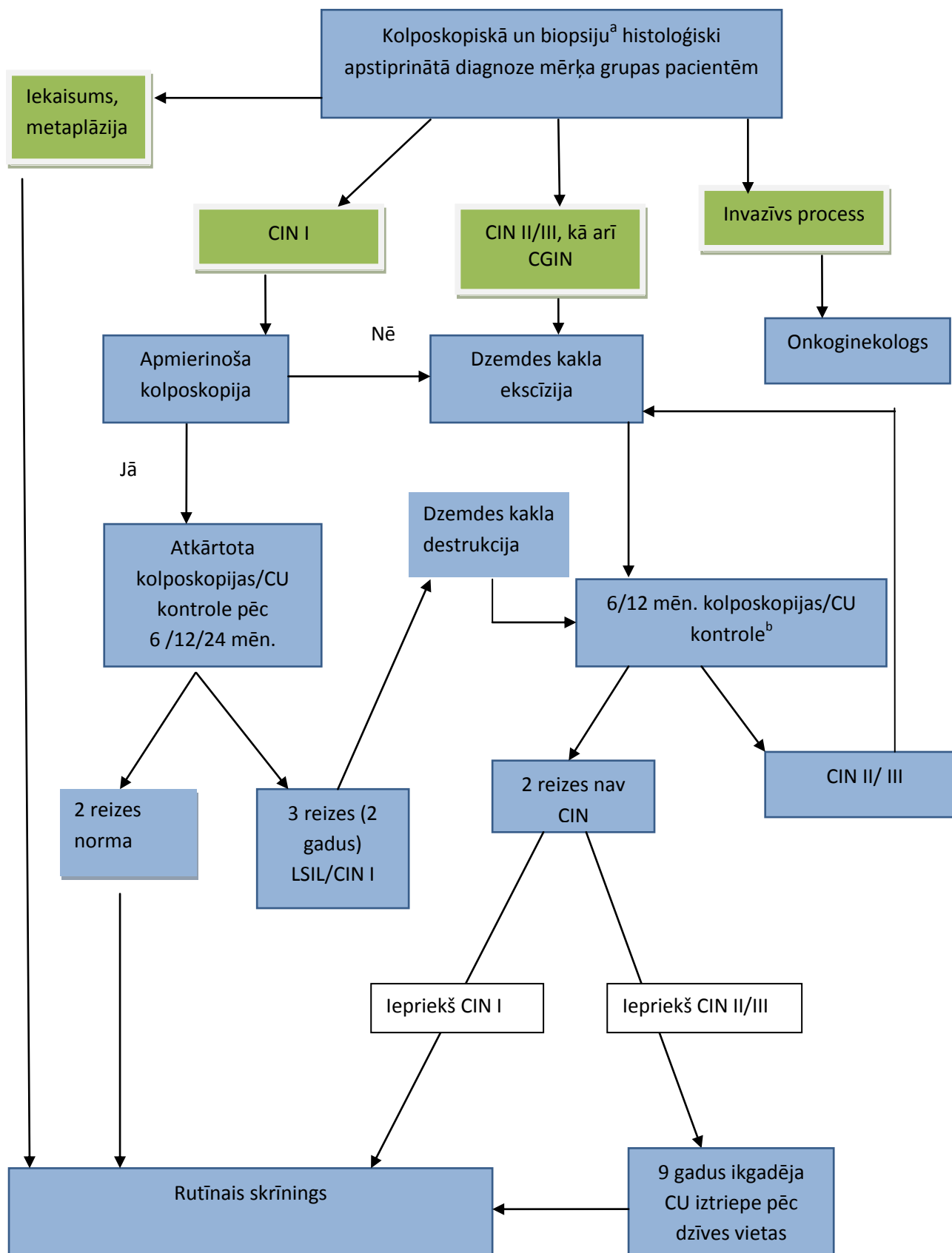
Ja pirmās vizītes laikā, veicot kolposkopiju, tiek konstatēts akūts iekaisuma process, kas apgrūtina vizualizāciju un datu interpretāciju (trihomonīāze u.c.), kolposkopija tiek atlikta. Bakteriālā vaginoze nav kontrindikācija kolposkopijai. Pacientei nozīmē atbilstošu terapiju un plāno nākamo vizīti pēc ārstēšanas kursa.

**Nosacījumi, veicot kolposkopiju [83; 87; 92; 93]:**

- jāaizpilda atbilstošs protokols (skat. 2. pielikumu);
- kolposkopija un mērķa biopsija kolposkopijas kontrolē;
- izmeklējuma rezultāts jādokumentē (digitāla attēla ieraksts);
- jābūt pieejamai elektroniskai dokumentēšanas sistēmai.

Izmeklēšanas algoritmu pacientēm pēc kolposkopijā noteiktām diagnozēm skatīt 1.grafikā [A II 82; 86; 89; 92-96].

1. grafiks. Izmeklēšanas algoritms pacientēm pēc kolposkopijā noteiktām diagnozēm



a Biopsijas nepieciešamība atkarīga no kolposkopiskās atradnes

b CU ar/bez kolposkopijas – skatīt nodaļu 8.3. par novērošanu pēc ārstēšanas



### **7.2.2.1. Iekaisums, metaplāzija**

Ja kolposkopija ir apmierinoša un biopsijās histoloģijā ir iekaisums vai metaplāzija, paciente atgriežas rutīnā skrīningā.

### **7.2.2.2. CIN I**

Pacientes ar histoloģiski pierādītu CIN I un apmierinošu kolposkopiju turpina novēroties kolposkopijas kabinetā un tiek aicinātas uz pārbaudēm (citoloģiju/kolposkopiju) pēc 6/12/24 mēnešiem. Ja 3 reizes saglabājas LSIL/CIN I izmaiņas, kā arī ar LSIL/CIN I izmaiņām, bet neapmierinošu kolposkopisko ainu, ir nepieciešama dzemdes kakla gļotādas ekscīzija. Ja, kontrolējot 2 reizes, atbilde ir negatīva (nav datu par CIN), paciente atgriežas rutīnā skrīninga programmā.

### **7.2.2.3. CIN II/III**

Pacientēm ar CIN II/III izmaiņām indicēta dzemdes kakla gļotādas ekscīzija. Pēc ārstēšanas kontroles vizītes tiek plānotas pēc 6/12/24 mēnešiem. Vizītes laikā tiek ņemta CU. Jautājums par kolposkopijas nepieciešamību tiek lemts individuāli (skat. sadaļu par novērošanu pēc ārstēšanas). Ja šo vizīšu laikā nav datu par patoloģiju, pacientei tiek rekomendēta 9 gadus ikgadēja CU ņemšana pie ginekologa, dzemdību specialista un pēc tam atgriešanās rutīnā skrīninga programmā. Dati par CIN II/III recidīvu pēc ārstēšanas kontroles vizītes laikā (pozitīva atbilde) liecina par atkārtotas dzemdes kakla elektroekscīzijas nepieciešamību.

### **7.2.2.4. Cervikāla glandulāra intraepiteliāla neoplāzija (CGIN)**

Pacientēm ar CGIN indicēta dzemdes kakla konusveida ekscīzija.

### **7.2.2.5. Invāzija**

Invazīva procesa gadījumā paciente tiek sūtīta turpmākai ārstēšanai un novērošanai pie onkoloģijas ginekologa.

## **7.2.3. Augsta riska HPV testu nozīme dzemdes kakla priekšvēža izmaiņu diagnostikā**

Dzemdes kakla vēzis ir plaši izplatītas seksuāli transmisīvas infekcijas – cilvēka papilomas vīrusa komplikācija. Augsta riska cilvēka papilomas vīrusa (AR-HPV) persistējoša infekcija ir pierādīts dzemdes kakla priekšvēža un vēža izmaiņu iemesls. 99,7% dzemdes kakla vēža audos

atrod AR-HPV tipus, visbiežāk 16, 18, 45, 31 tipus [97], tāpēc ir secināts, ka, ja dzemdes kakla audos šos vīrusa tipus neatrod, ar vēzi saistītās izmaiņas šūnās nenotiks.

AR-HPV tipu noteikšanu audos var izmantot vairākos klīniskos aspektos [87, 107]:

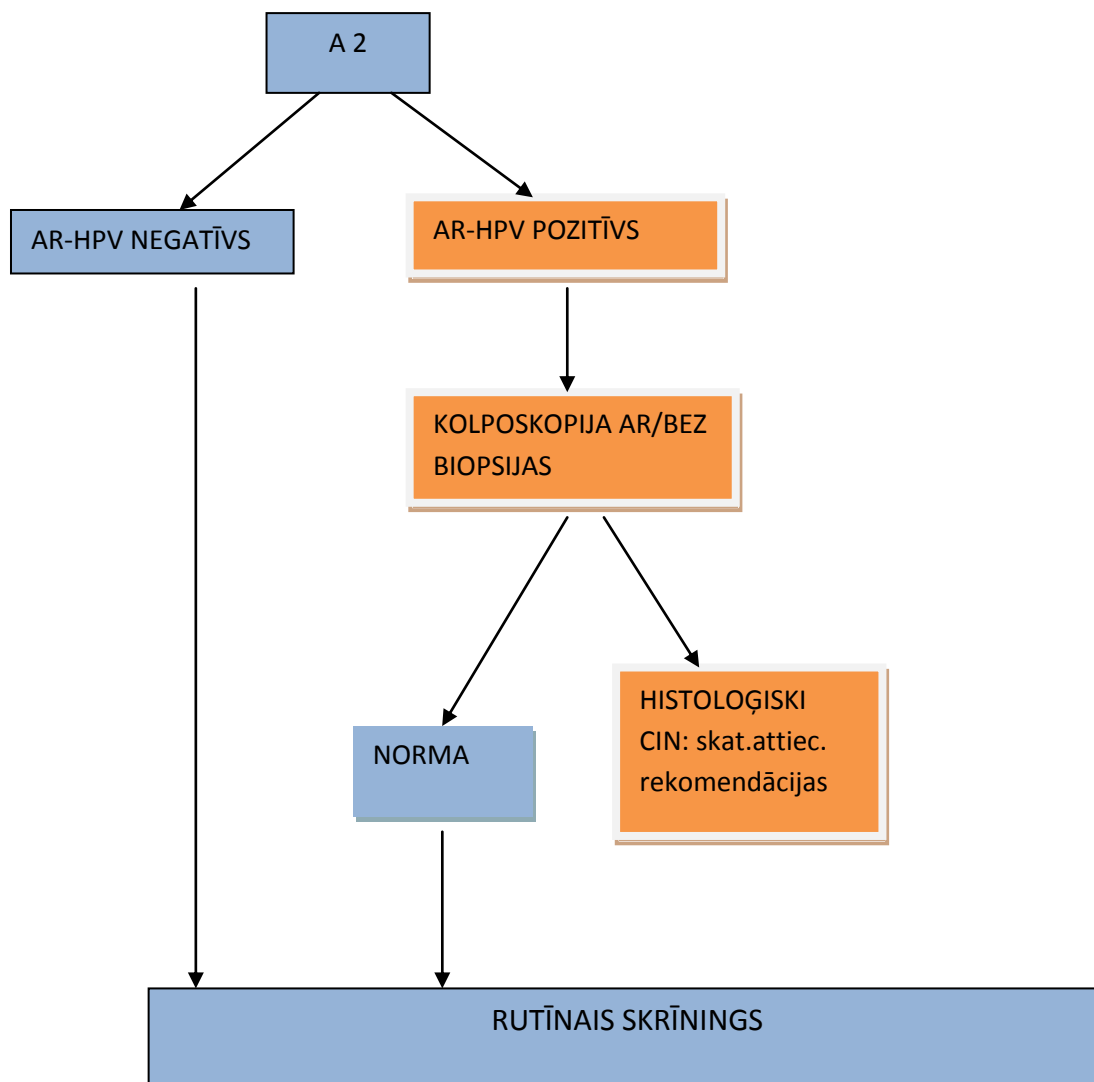
- 1) kā primāro skrīninga testu [I-A 107];
- 2) kā testu, kas palīdz identificēt pacientes ar nelielas pakāpes izmaiņām citoloģiskajās analīzēs, kurām ir nepieciešama papildus izmeklēšana;
- 3) kā izārstēšanās rādītāju pēc dzemdes kakla priekšvēža patoloģiju operācijām.

Pētījumi rāda, ka AR-HPV tests kā primārā skrīninga metode ir augsti jutīgs, taču ar zemu specifiskumu, un varētu būt pielietojams sievietēm pēc 30 gadu vecuma [88]. Pētījumi pierāda, ka AR-HPV testu izmantošana citoloģisko analīžu robežu (A2) izmaiņu gadījumā, salīdzinot ar atkārtotām citoloģijām, ir efektīvāka, jo AR-HPV testiem ir daudz lielāka jutība un tikpat liels specifiskums, taču vieglas pakāpes citoloģisko izmaiņu (A3) gadījumā šo testu izmantošana nav pierādīta, jo, salīdzinot ar atkārtotām citoloģijām, jutība ir augstāka, taču ir zemāks specifiskums [98-100]. Izmantojot vienu AR-HPV testu atkārtotu citoloģisko analīžu vietā, pacientes ar iespējamām patoloģiskām izmaiņām tiek ātrāk identificētas, savukārt AR-HPV negatīvas sievietes atgriežas ātrāk rutīnā skrīninga programmā, mazinot sievietēm stresu, kā arī izdevumus par atkārtotām analīzēm.

Līdzīga AR-HPV testa pielietojamība ir, veicot novērošanu pēc priekšvēža patoloģiju ārstēšanām [87; 100; 101]. AR-HPV testēšana pēc terapijas ir ar daudz lielāku jutību un tikpat lielu specifiskumu kā citoloģiskā izmeklēšana, tomēr, izmantojot vienlaicīgi abus šos testus jutība ir tikpat liela kā izmantojot tikai AR-HPV, bet specifiskums ir pat zemāks [100; 101]. Latvijā jo īpaši šāda taktika ir aktuāla, jo citoloģijā tā saucamās robežu izmaiņu analīzes tika atrastas 45,5% sievietēm, savukārt dzemdes kakla vēža saslimstība un mirstība Latvijā ir augstāka nekā daudzās citās Eiropas valstīs [102; 103].

Pētījumi pierāda, ka AR-HPV klīniski validēti testi ir daudz efektīvāki dzemdes kakla priekšvēža/vēža primārajā skrīningā vecuma grupā >30 gadiem salīdzinot ar citoloģijām, pie kam, izmantojot HPV testus, skrīninga intervālus var droši pagarināt līdz 5 gadiem, taču, lai šādu praksi realizētu, ir jābūt ļoti labi organizētai valsts dzemdes kakla priekšvēža saslimšanu skrīninga programmai ar stingrām rekomendācijām [100; 101]. Konstatējot AR HPV paraugos no dzemdes kakla primārajā skrīningā, turpmākai diagnozes precizēšanai kā sekojošus izmeklējumus jāveic citoloģiju un HPV 16, 18 genotipēšanu [100; 101].

**2.grafiks.** AR-HPV testa izmantošana citoloģiskajā skrīningā [90; 98-101]



**7.2.3.1. Citoloģijā A2**

Saņemot citoloģijā rezultātu A2, pacientei indicēta AR-HPV noteikšana. Ja AR –HPV pozitīvi, pacientei jāveic kolposkopija un biopsija (ja nepieciešams). Ja kolposkopijā un/vai biopsijā nav CIN, paciente atgriežas rutīnā skrīninga programmā (citoloģiskā analīze pēc 3 gadiem). Taktika, konstatējot CIN – skat. 1. grafiku.

Ja AR –HPV negatīvi, paciente atgriežas rutīnā skrīninga programmā (citoloģiskā analīze pēc 3 gadiem).

## 8. Dzemes kakla priekšvēža izmaiņu ārstēšana

### 8.1. Dzemes kakla gļotādas ekscīzijas

Mērķis ir pilnībā ekscidēt bojājumu [87]. Dzemes kakla gļotādas ekscīzijas var veikt ar cilpu (LEEP/LLETZ) vai konusu.

Veicot ekscīzijas, jāseko sekojošām rekomendācijām [87; 99]:

- 1) tās ir jāveic kolposkopa kontrolē;
- 2) gļotādas bojājums ir jāizgriež kopā ar visu transformācijas zonu;
- 3) pēc iespējas ir jāizvairās no nevajadzīgas ektocervikālās gļotādas un endocervikālā kanāla bojājuma;
- 4) ekscīzijas apjomu nosaka, kolposkopiski izmeklējot dzemes kaklu;
- 5) ekscīziju pēc iespējas ir jāveic vienā audu gabalā, taču, ja nepieciešams – ir pieļaujama ekscīzija vairākos etapos;
- 6) izmeklējot ekscidēto gļotādas fragmentu, histoloģiskā analīzē ir jābūt aprakstītām materiāla robežām (ir/nav CIN izmaiņas).

Ārsts informē pacienti par paredzamās operācijas gaitu, rezultātiem, komplikācijām un saņem pacientes rakstisku informētu piekrišanu šai manipulācijai. 80% no ekscīzijas operācijām ir jāveic lokālā anestēzijā [86].

#### 8.1.1. Konusveida ekscīzija [90; 104; 105]

- Indikācijas:
  - 1) neapmierinoša kolposkopiskā aina CIN II/III gadījumā;
  - 2) aizdomas par invāziju;
  - 3) aizdomas par glandulāru atipiju;
  - 4) nesakrīšana starp citoloģiskiem, kolposkopiskiem un biopsiju histoloģiskiem rezultātiem.
- Kontrindikācijas:
  - 1) vulvīts, vaginīts, cervicīts;
  - 2) grūtniecība;
  - 3) 3-4 mēneši pēc dzemdībām;
  - 4) ļoti plašs defekts;
  - 5) defekta izplatīšanās uz maksti;
  - 6) vizuāli aizdomas par vēzi;
  - 7) relatīvas kontrindikācijas-asins recēšanas traucējumi, nekontrolēta arteriālā hipertensija.

- Veidi:
  - 1) neliela dziļuma – ja plakanā cilindriskā epitēlija pāreja PCP un bojājumu vietas ir ektocervikāli;
  - 2) dziļa – ja plakanā cilindriskā epitēlija pāreja un bojājumu vietas nav redzamas. Neveic pacientēm, kas plāno grūtniecību.
- Iespējamie sarežģījumi (risks palielinās līdz ar ekscīzijas apjomu un dzemdes kakla iekšējās mutes bojājuma pakāpi):
  - 1) asiņošana operācijas un pēcoperācijas periodā;
  - 2) cervikālā stenoze;
  - 3) vēlīni aborti un priekšlaicīgas dzemdības;
  - 4) dzemdes kakla distocija dzemdību laikā.

### **8.1.2. Ekscīzija ar cilpu [90; 99; 101]**

- Indikācijas:
  - 1) CIN II/III;
  - 2) CIN I (atbilstošās situācijās, skat. iepriekš).
- Kontrindikācijas:
  - 1) vulvīts, vaginīts, cervicīts;
  - 2) 3-4 mēneši pēc dzemdībām;
  - 3) ļoti plašs defekts;
  - 4) defekta izplatīšanās uz maksti;
  - 5) vizuāli aizdomas par vēzi;
  - 6) relatīvas kontrindikācijas – glandulāra atipija; asins recēšanas traucējumi, nekontrolēta arteriālā hipertensija, grūtniecība un 3-4 mēneši pēc dzemdībām (jāizvērtē risks individuāli, pieļaujama diagnostiskos nolūkos, ja ir aizdomas par invazīvu procesu).
- Ekscīzija jāveic kolposkopijas kontrolē ar 5 mm atkāpi no ārējās robežas, 8 mm dziļumā.
- Iespējamie sarežģījumi (risks palielinās līdz ar ekscīzijas apjomu):
  - 1) asiņošana operācijas un pēcoperācijas periodā;
  - 2) cervikālā stenoze;
  - 3) vēlīni aborti un priekšlaicīgas dzemdības;
  - 4) dzemdes kakla distocija dzemdību laikā.

## 8.2. Lokāla destruktīva terapija [87; 90; 104]

Mērķis ir iznīcināt CIN ar audu destruktīvām terapijas metodēm. Destrukcijas dziļumam jābūt 4-7 mm. Lokāla destruktīva terapija indicēta, ja ir CIN I persistence.

Iespējamās metodes:

- 1) diatermokoagulācija – nerekomendē veikt CIN gadījumā, jo destruktijas dziļums ir tikai 2-3 mm;
- 2) lāzera vaporizācijas ar CO<sub>2</sub> augstfrekvenču lāzeri;
- 3) krioterapija (dubultā sasaldēšana – atkausēšana-sasaldēšana) ar krioterapijas iekārtu, kurā ir caurule nepārtrauktai N<sub>2</sub>O vai CO<sub>2</sub> padevei;
- 4) dzemdes kakla dozētā koagulācija (*cold coagulation* – „aukstā koagulācija”).

Obligātie nosacījumi lokālo destruktīvo ārstēšanas metožu pielietošanai CIN terapijā:

- 1) pirms terapijas visos gadījumos ir jāveic kolposkopija;
- 2) visai transformācijas zonai ir jābūt redzamai;
- 3) pirms terapijas ir jāpaņem vairākas biopsijas kolposkopijas kontrolē;
- 4) krioterapiju (un auksto koagulāciju) nedrīkst veikt plašu bojājumu gadījumā, kad skarts vairāk nekā 75% no *ectocervix* un bojājums izplatās uz maksti;
- 5) citoloģijā, kolposkopijā un biopsijās nav invāzijas pazīmes;
- 6) citoloģijā nav atipiskas glandulārās šūnas;
- 7) ir jābūt adekvātai novērošanai pēc terapijas.

## 8.3. Taktika pēc ārstēšanas

Visām pacientēm ar CIN izmaiņām dzemdes kakla šūnās 6 mēnešus (ne vēlāk par 8 mēnešiem) pēc jebkuras ārstēšanas indicēta kontroles izmeklēšana neatkarīgi no CIN pakāpes [89; 106]. Novērošanas taktiku un kontroles pārbaužu biežumu (intensitāti) ietekmē vairāki faktori – priekšvēža izmaiņu izteiktība, ekscīzijas audu robežu stāvoklis.

### 8.3.1. Novērošana pēc CIN I ārstēšanas

Pacientēm, kurām veikta CIN I ārstēšana, ņem citoloģiskās analīzes 6, 12 un 24 mēnešos. Ja visās analīzēs A1 (nav atrasts intraepiteliāls bojājums) – atgriežas rutīnā skrīninga programmā. Ja kādā no analīzēm A2 un vairāk – indicēta kolposkopija ar/bez biopsijas [AII 82; 85; 87; 92; 94; 106].

### **8.3.2. Novērošana pēc CIN II/III ārstēšanas**

Pacientēm, kurām veikta CIN II/III ārstēšana, ņem citoloģiskās analīzes 6, 12 mēnešos un tad ik gadu 9 gadus. Ja visās analīzēs A1 (nav atrasts intraepiteliāls bojājums) – atgriežas rutīnā skrīninga programmā. Ja kādā no analīzēm A2 un vairāk – indicēta kolposkopija ar/bez biopsijas. Ja konstatē A4 – atkārtota ekscīzija [**BII** 82; 85; 87; 92; 94; 106].

### **8.3.3. Novērošana, ja histoloģijas atbildē elektroekscīzijas robežā CIN I+**

Pozitīvas ekscīzijas robežas ir saistītas ar paaugstinātu risku procesa ilgstošākai persistēšanai un/vai patoloģisko izmaiņu recidīvam. Pacientēm ar HSIL izmaiņām un pozitīvām ekscīzijas robežām katras 6, 12 mēnešu kontroles vizītes laikā jāveic kolposkopiju ar CU. Ja kolposkopija nav apmierinoša un /vai eksistē CIN III izmaiņas, jāveic atkārtotu ekscīziju [**BII** 82; 85; 87; 92; 94; 106].

### **8.3.4. Novērošana pēc histerektomijas pacientēm ar CIN**

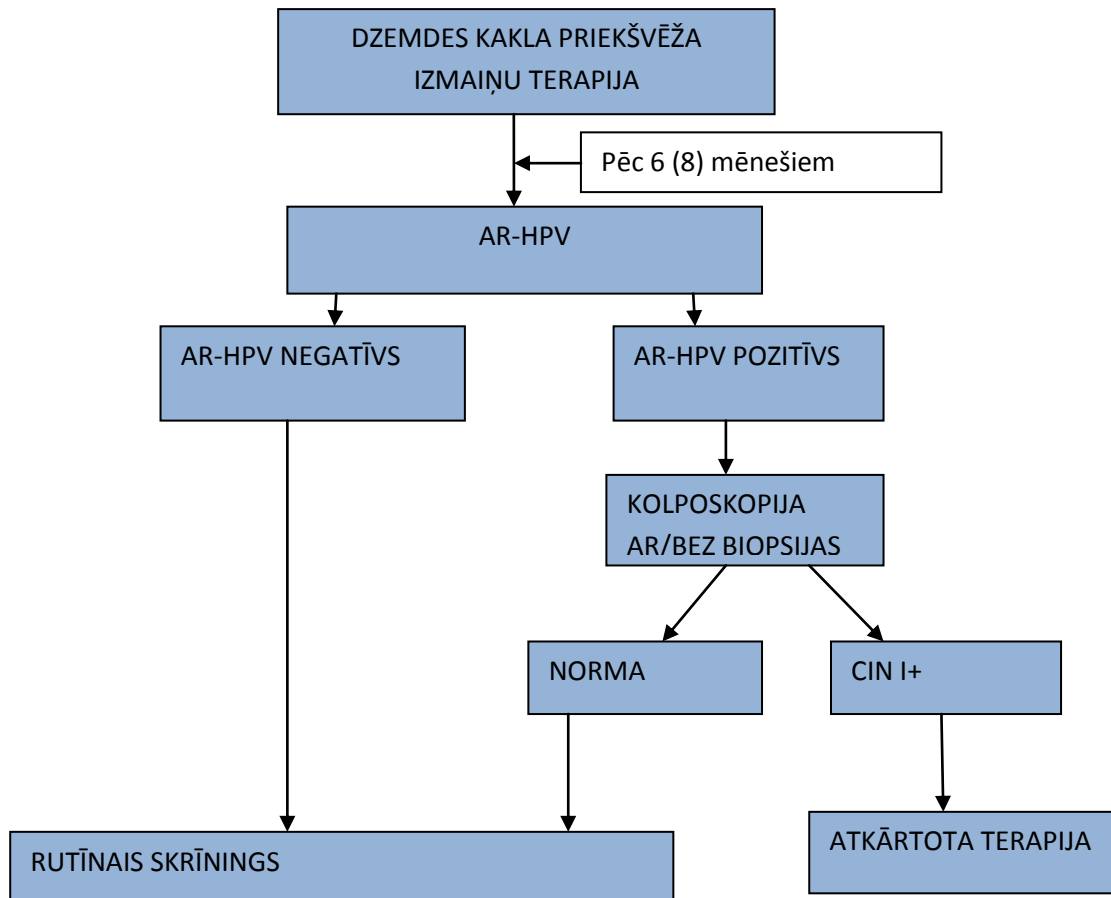
Ja pēc histerektomijām CIN izgriezts pilnībā, tad jāveic maksts stumbra citoloģisko izmeklēšanu 6 un 18 mēnešus pēc operācijas. Ja 18 mēnešu citoloģija ir negatīva, atkārtotas pārbaudes nav nepieciešamas.

Ja pēc histerektomijām CIN skartie audu apvidi nav pilnībā ekscidēti vai robežas nav skaidras, tad taktika ir kā pie attiecīgas novērošanas pēc ārstēšanas atkarībā no CIN pakāpes (skat. 7.2.2.2. un 7.2.2.3. apakšnodaļas) [**AII** 82; 85; 87; 92; 94; 106].

### **8.3.5. Novērošana izmantojot AR-HPV noteikšanu**

Izmantojot AR-HPV testu, visām pacientēm 6(8) mēnešus pēc jebkuras ārstēšanas veic AR-HPV noteikšanas testu (skat. 3. grafiku) [84; 99; 104; 108; 109].

**3.grafiks.** AR-HPV testa izmantošana pēc dzemdes kakla priekšvēža izmaiņu ārstēšanas



Ja AR-HPV negatīvs, paciente uzreiz atgriežas rutīnā skrīninga programmā (citoloģiskās analīzes ik 3 gadus). Ja AR –HPV pozitīvs, pacientei veic kolposkopiju ar/bez biopsijas. Ja kolposkopijā (kā arī biopsijā) patoloģiju neatrod, paciente atgriežas rutīnā skrīninga programmā. Ja ir CIN I un vairāk- indicēta atkārtota terapija (CIN II/III izmaiņu gadījumā – ekscīzija).

### 8.3.6. Novērošana pēc CGIN

Pacientēm, kurām veikta CGIN ārstēšana, ņem citoloģiskās analīzes 6, 12 mēnešos un tad ik gadu 9 gadus. Ja visās analīzēs A1 (nav atrasts intraepiteliāls bojājums) – atgriežas rutīnā skrīninga programmā. Ja kādā no analīzēm atkārtoti CGIN, atkārtota konusveida ekscīzija vai histerektomija, ja paciente neplāno grūtniecību [AII 82; 85; 87; 92; 94; 106]. AR-HPV noteikšanu šīs grupas pacientēm nepiemēro.



## **9. Taktika atsevišķām pacienšu grupām**

### **9.1. Grūtnieces [85, 87, 90]**

1. Visām grūtniecēm ar CIN izmaiņām CU jāveic kolposkopija.
2. Kolposkopijas mērķis grūtniecēm ir izslēgt invazīvu procesu.
3. Konstatējot LSIL izmaiņas kolposkopijas laikā, nepieciešama kontrole 3 mēnešus pēc dzemdībām.
4. HSIL izmaiņu gadījumā ir jāveic ik 3 mēnešus kontroli grūtniecības laikā un 3 mēnešus pēc dzemdībām.
5. Ja ir aizdomas par invāziju, ir nepieciešama biopsija, taču tās veikšana grūtniecības laikā ir saistīta ar paaugstinātu asiņošanas risku.

### **9.2. Pusaudzes līdz 18 gadu vecumam**

Konstatējot LSIL izmaiņas dzemdes kakla šūnās kolposkopija nav indicēta, jo HPV infekcijai nav raksturīga ilgstoša persistēšana šajā vecuma grupā. Iesaka atkārtot CU pēc 12 mēnešiem [84]. Ja ir HSIL izmaiņas, nepieciešama kolposkopija un biopsija, taktiku skat. 1. grafikā.

### **9.3. Pacientes ar imūnsupresiju**

Tā kā pacientēm ar imūnsupresiju (pēc orgānu transplantācijas, ar sistēmiskām saslīmšanām, HIV inficētas) ir 5 reizes biežāks CIN attīstības risks nekā vidējā populācijā, konstatējot LSIL/HSIL izmaiņas CU, kolposkopija ir obligāta [85; 87; 110].

### **9.4. Nesakritība starp citoloģijas uztriepes un kolposkopijas rezultātiem**

Ja CU ir ar LSIL/HSIL izmaiņām, bet kolposkopija ir bez patoloģiskām atradnēm, ir indicēta atkārtotā CU un tālāka taktika vadoties pēc citoloģijas rezultātiem [AII 82; 87].

## 10. Ieteikumi

1. Kolposkopija ir svarīga diagnostikas metode, kura ļauj precīzi novērtēt un identificēt dzemdes kakla vēzi vai priekšvēža izmaiņu pakāpi izmainītu citoloģisko analīžu gadījumā. Lai paņemtu precīzu mērķtiecīgu materiālu histoloģiskai izmeklēšanai un veiktu ārstēšanu, ir nepieciešama kolposkopija [83; 84; 87].
2. Veicot kolposkopiju, aizpilda atbilstošu protokolu (skat. 2.pielikums “Kolposkopijas protokols”), veic mērķa biopsiju kolposkopijas kontrolē, dokumentē izmeklējuma rezultātu (digitāla attēla ierakstā) [83; 87; 92; 93].
4. Pacientes ar biopsijās histoloģiski pierādītu CIN I un apmierinošu kolposkopiju turpina novērot un aicina uz pārbaudēm (citoloģiju/kolposkopiju) pēc 6/12/24 mēnešiem. Pacientēm ar CIN II/III izmaiņām indicēta dzemdes kakla gļotādas ekscīzija. Pacientēm ar CGIN indicēta dzemdes kakla konusveida ekscīzija. Invazīva procesa gadījumā paciente tiek sūtīta turpmākai ārstēšanai un novērošanai pie onkoloģijas ginekologa [**AI-BII** 82; 86; 89; 92-96].
5. Dzemdes kakla gļotādas ekscīziju mērķis ir pilnībā ekscidēt bojājumu. Ekscīzijas veic kolposkopa kontrolē, gļotādas bojājums ir jāizgriež kopā ar visu transformācijas zonu, pēc iespējas ir jāizvairās no nevajadzīgas ektocervikālās gļotādas un endocervikālā kanāla bojājuma. Ekscīzijas apjomu nosaka, kolposkopiski izmeklējot dzemdes kaklu, ekscīziju pēc iespējas ir jāveic vienā audu gabalā, taču, ja nepieciešams, ir pieļaujama ekscīzija vairākos etapos, izmeklējot ekscidēto gļotādas fragmentu; histoloģiskā analīzē ir jābūt aprakstītām materiāla robežām (ir/nav CIN izmaiņas) [87; 104].
6. Dzemdes kakla lokālas destruktīvas terapijas mērķis ir iznīcināt CIN ar audu destruktīvām terapijas metodēm. Destrukcijas dziļumam jābūt 4-7 mm. Tā ir indicēta, ja ir CIN I persistence [87; 91; 104].
7. Visām pacientēm ar CIN izmaiņām dzemdes kakla šūnās 6 mēnešus (ne vēlāk par 8 mēnešiem) pēc jebkuras ārstēšanas indicēta kontroles citoloģiskā izmeklēšana neatkarīgi no CIN pakāpes [89; 106].
8. AR-HPV testu izmantošana citoloģisko analīžu robežu (A2) izmaiņu gadījumā, salīdzinot ar atkārtotām citoloģijām, ir efektīvāka [98-100]. Līdzīga AR-HPV testa pielietojamība ir, veicot novērošanu pēc priekšvēža patoloģiju ārstēšanām [87; 105; 106]. Saņemot citoloģijā rezultātu A2, pacientei indicēta AR-HPV noteikšana. Ja AR –HPV pozitīvi, pacientei jāveic kolposkopija un biopsija (ja nepieciešams). Ja AR –HPV negatīvi,

paciente atgriežas rutīnā skrīninga programmā (citoloģiskā analīze pēc 3 gadiem) [90; 98-101].

Izmantojot AR-HPV testu, visām pacientēm 6 (8) mēnešus pēc jebkuras ārstēšanas veic AR-HPV noteikšanas testu. Ja AR-HPV negatīvs, paciente uzreiz atgriežas rutīnā skrīninga programmā (citoloģiskās analīzes ik 3 gadus). Ja AR –HPV pozitīvs, pacientei veic kolposkopiju ar/bez biopsijas [84; 99; 101; 108; 109].

9. Vakcinācijas primārā mērķa grupa ir meitenes, kuras vēl nav uzsākušas dzimumdzīvi [IA 107].
10. Vīriešu rutīna vakcinācija netiek ieteikta [87].
11. Abas vakcīnas *Cervarix* un *Silgard/Gardasil* ir labi panesamas un drošas [2; 3; 4; 112; 113].
12. Vakcinācija neaizstāj dzemdes kakla priekšvēža slimību skrīningu [87].

## Literatūras saraksts

1. Ministru kabineta noteikumi Nr. 330 Vakcinācijas noteikumi 1. Pielikums Vakcinācijas kalendārs, 2015. <http://likumi.lv/doc.php?id=11215> [Citēts 26.04.2016]
2. *Silgard* zāļu apraksts. European Medicines Agency. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000732/WC500051549.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000732/WC500051549.pdf) [Citēts 26.02.2016]
3. *Cervarix* zāļu apraksts. European Medicines Agency. [http://www.ema.europa.eu/docs/lv\\_LV/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000721/WC500024632.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf). [Citēts 26.02.2016]
4. *Gardasil* zāļu apraksts. European Medicines Agency. [http://www.ema.europa.eu/docs/lv\\_LV/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000703/WC500021142.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf). [Citēts 26.02.2016]
5. Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU countries, European Center for Disease Prevention and Control, Stockholm, January 2008.
6. Sabiedrības Veselības Aģentūra. Neinfekcijas slimību izpaltība. Vizuālās lokalizācijas un plaušu audzēji. Rīga, 2007.
7. "Latvijas veselības aprūpes statistikas gadagrāmata 2014". SPKC.
8. Informatīvais buklets - "Kā pasargāt sevi no dzemdes kakla vēža?" Slimību profilakses un kontroles centrs, 2015. [file:///E:/Downloads%20Chrome/Buklets\\_Dzemdes\\_kakla\\_vezis.pdf](file:///E:/Downloads%20Chrome/Buklets_Dzemdes_kakla_vezis.pdf) [Citēts 26.02.2016]
9. Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine* 2005; 23: 2388-2394.
10. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-65.
11. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-9.
12. Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and programme guidance for countries, 2006. World Health Organisation.
13. Zur Hausen H. The search for the infectious causes of human cancers: where and why? *Angew Chem Int Ed Eng* 2009; 48: 5798-5808.
14. Human Papillomavirus: HPV information for clinicians, April 2007. Center for disease prevention and control.
15. Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer - burden and assessment on causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 3: 3-13.

16. Smith JS, Lindsay L, Hoots B et al. human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121(3):621-32.
17. Bosch FX, Burchell AN, Schiffmann M et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications cervical neoplasia. *Vaccine* 2008; 265:K1-K16.
18. Human Papillomaviruses. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2007. WHO IARC.
19. Silins I, Wang X, Tadesse A et al. A population based study of cervical carcinoma and HPV infection in Latvia. *Gyn Onc* 2004; 93:484-492.
20. The Australian Immunisation Handbook 9th edition, 2008. Australian Government, Department of Health and Ageing.
21. Clifford GM, Gallus S, Herrero R. et al. 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 Sep 17-23; 366(9490):991-8.
22. Jit M, Vyse A, Borrow R et al. Prevalence of human papillomavirus antibodies in young female subjects in England. *Br J Cancer* 2007; 97 (7): 989-91.
23. Clifford GM, Smith JS, Aguado et al. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta analysis. *Br J Cancer* 2003; 89 (1): 101-5.
24. Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P et al. HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from ARTISTIC trial. *br J Cancer* 2006; 95(1): 56-61.
25. Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *The Lancet Infectious Diseases* 2006 Jan; 6(1): 21-31.
26. Barnabas RV et al. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analysis. *PLOS Medicine/Public Library of Science* 2006 May; 3(5): e138.
27. Winer RL, Lee SK, Hughes JP et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *AM J Epidemiol* 2003; 157 (3): 218-226.
28. Cubie HA, Plumstead M, Zhang W et al. Presence of Antibodies to humanpapillomavirus like particles (VLPs) in 11-13-year-old schoolgirls. *J Med Virol* 1998; 56 (3): 210-6.
29. Rylander E, Ruusuvaara L, Almstromer MW. The absence of vaginal humal papillomavirus 16 DNA in women who have not experienced sexual intercourse. *Obstet Gynecol* 1994; 83 (5 Pt 1): 735-737.

30. Kjaer S, Chackerian B, van de Brule A et al. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow up study of virgins starting sexual activity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10 (2): 101-106.
31. Sexually Transmitted Infections: Summary of Guidelines, 2013. New Zealand HPV Project. [http://www.hpv.org.nz/images/pdf/HPV\\_Guidelines.pdf](http://www.hpv.org.nz/images/pdf/HPV_Guidelines.pdf).
32. Marazzo JM, Koutsky LA, Kiviat NB et al. Papanicolaou test screening and prevalence of genital human papillomavirus among women who have sex with women. *Am J Public Health* 2001; 91(6): 947-952.
33. Ching-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD et al. Age-related prevalence of anal cancer precursors in homosexual men: the EXPLORE study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (12): 896-905.
34. Roden RB, Lowy DR, Schiller Jt et al. Papillomavirus is resistant to dessication. *J Inf Dis* 1997; 176(4): 1076-1079.
35. Czegledy J. Sexual and nonsexual transmission of human papillomavirus. *Acta Microbiol immunol Hung* 2001; 48 (3-4):511-17.
36. Kjaer SK, van den Brule AJC, Paull G, Svare EI, Sherman MB, Thomsen BL, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ*. 2002 Sep 14;325(7364):572.
37. Zur Hausen H. Papillomavirus and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature Rev Cancer* 2002; 2:342-350.
38. Roden R, Wu TC. How will HPV vaccines affect cervical cancer? *Nature Rev Cancer* 2006; 6: 753-763.
39. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci* 2006; 110:524-541.
40. Jeon S, Allen-Hoffmann BL, Lambert PF. Integration of human papillomavirus type 16 into the human genome correlates with a selective growth advantage of cells. *J Virol* 1995; 69:2989-2997.
41. Jeon S, Lambert PF. Integration of human papillomavirus type 16 DNA into the human genome leads to increased stability of E6 and E7mRNAs: implications for cervical cancerogenesis. *Proc Nati Acad Sci USA* 1995; 92:1654-1658.
42. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. . Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *N Engl J Med*. 1998;338(7):423-428.
43. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, et al. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA*. 2001;285(23):2995-3002.

44. Woodman CB, Collins S, Rollason TP, et al. Human papillomavirus type 18 and rapidly progressing cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet*. 2003;361(9351):40-43.
45. Sun XW, Kuhn L, Ellerbrock TV, et al. . Sun XW, Kuhn L, Ellerbrock TV, et al. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 1997;337(19):1343-1349.
46. Weinstock H, Berman S, Cates W, Jr. . Weinstock H, Berman S, Cates W, Jr. Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates, 2000. *Perspect Sex Reprod Health*. Jan-Feb 2004;36(1):6-10.
47. Genital HPV Infection – CDC Fact Sheet. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Ga. 2014.  
<http://www.cdc.gov/std/HPV/STDFact-HPV.htm#cancer>.
48. Schlect NF, Kulaga S, Robitaille J, et al. . Schlect NF, Kulaga S, Robitaille J, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA*. 2001;286:3106-3114.
49. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, et al. . Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical cancer screening: a prospective study. *Lancet*. 1999;354:20-25.
50. Human Papillomavirus Vaccination. Committee Opinion Number 467, September 2010. The American College of Obstetricians and Gynecologists.  
[http://www.acog.org/Resources\\_And\\_Publications/Committee\\_Opinions/Committee\\_on\\_Adolescent\\_Health\\_Care/Human\\_Papillomavirus\\_Vaccination](http://www.acog.org/Resources_And_Publications/Committee_Opinions/Committee_on_Adolescent_Health_Care/Human_Papillomavirus_Vaccination).
51. WHO position on HPV vaccines, Conference report. *Vaccine* 2009; 27: 7236-7237.
52. McKeage K, Romanowski B. AS04-Adjuvanted Human Papillomavirus (HPV) types 16 and 18 vaccine: A Review of its use in the prevention of premalignant cervical lesions and cervical cancer causally related to certain oncogenic HPV types. *Drugs* 2001 Mar 5; 71 (4): 465-88.
53. Stanley MA. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006; 24: 16-22.
54. Baylor NW, Egan W, Richman P. Aluminum salts in vaccines US perspective. *Vaccine*, 2002; 20, suppl. 3: S18-23.
55. Giannini SL, Hanon E, Moris P et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine*, 2006; 24: 5937–5949.
56. Levie K, Gjørup I, Skinhrj P I et al. A 2-dose regimen of a recombinant hepatitis B vaccine with the immune stimulant AS04 compared with the standard 3-dose regimen of Engerix-B in healthy young adults. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2002; 34: 610–614.

57. Verstaelen T, Descamps D, David MP et al. Analysis of adverse events of potential autoimmune etiology in a large integrated safety database of AS04-adjuvanted vaccines. *Vaccine* 2008; 26: 6630-38.
58. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370: 890–907.
59. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis: *Int J Cancer* 2009; 124:1626-36.
60. Aubin F, Prétet JL, Jacquard AC et al. Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a Large French National Study (EDiTH IV). *Clin. Infect. Dis.*, 2008; 47: 610 615.
61. FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, May 28, 2010; 59(20):626-629. Center for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5920.pdf>.
62. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007; 56: 1-25. Center for Disease Control and Prevention.
63. Einstein MH, Baron M, Levin MJ et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Human Vaccines* 2009; 5: 1-15.
64. Romanowski B, de Borja PC, Naud PS et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: follow up to 8,4 years. *European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID)*, Nicea 2010.
65. Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A et al. Immunogenicity and tolerability of an HPV 16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine* 2009; 27: 581-587.
66. Pedersen C, Petaja T, Poder A et al. Long term persistence of immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in preteen/adolescent girls and young women. *EUROGIN*, Monte-Carlo 2010.
67. Joura EA, Kjaer SK, Wheeler CM et al. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 2008; 26: 6844-51.
68. Elmar A, Garland SM, Paavonen J et al. . Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012;344.



69. Harper DM. Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Exoer Rev Vaccines* 2009; 8: 1663-79.
70. Schwarz TF, Leo O. Immune response to human papillomavirus after prophylactic vaccination with AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine: improving upon nature. *Gynecol. Oncol.*, 2008; 110: S1–S10.
71. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection. A randomized trial. *JAMA*, 2007; 298: 743–753.
72. Munoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P et al. safety, immunogenicity and efficacy of quadrivalent humanpapillomavirus (types 6, 11, 16, 18)recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 373: 1949-57.
73. Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa L et al. Impact of baseline covariates on the immunogenicity of a quadrivalent (types 6, 11, 16, and 18) human papillomavirus virus-like-particle vaccine. *J. Infect. Dis.*, 2007; 196: 1153 1162.
74. Pedersen C, Petaja T, Strauss G et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health.*, 2007; 40: 564-571.
75. MHRA Public Assesment Report. Cervarix HPV vaccine: update on UK safety experience at end of 4 years use in the HPV routine immunisation programme, December 2012. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency.  
<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con213228.pdf>.
76. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C et al. Postlicensure safety surveillance for qHPV recombinant vaccine. *JAMA* 2009; 302: 750-757.
77. Suspected Adverse Reaction Analysis CERVARIX Human papillomavirus (HPV) vaccine, 29 July 2010. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con028377.pdf>.
78. Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics. Prevention of Human Papillomavirus Infection: Provisional Recommendations for Immunization of Girls and Women With Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine, *Pediatrics* 2007; 120: 666-66.
79. Woo Dae Kang, Ho Sun Choi, Seok Mo Kim. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2–3). *Gynecologic Oncology* [2013, 130(2):264-268].
80. ECDC Guidance. Introduction of HPV vaccines in European Union Countries - an update, 2012. ECDC.  
[http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/20120905\\_gui\\_hpv\\_vaccine\\_update.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/20120905_gui_hpv_vaccine_update.pdf).

81. Van Oortmarssen G.J., Habbema J.D. Epidemiological evidence for age –dependent regression of pre-invasive cervical cancer. *Br J Cancer*, 1991; 64:559-565
82. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. 2009 addendum. Hagerstown (MD): American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; 2009. 3 p.
83. Soutter W.P., Sasieni P., Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*, 2006; 118: 2048–2055
84. Sellars J.W., Sankaranarayanan R. (eds) *Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia*. Lyon, IARC, 2003/4
85. Luesley D., Leeson S. *Colposcopy and Programme Management Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme*. Second edition NHSC SP Publication No 20, 2010. Pieejams: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/nhscsp20.pdf>.
86. Schiffman M., Castle P.E., Jeronimo J., Rodriguez A.C., Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*, 2007; 370(9590):890-907
87. Arbyn M., Anttila P., Jordan J., Ronko G., Schenck U., Segnan N., Wiener H.G., Herbert A., Daniel J., Von Karsa L. *European guidelines of quality assurance of cervical cancer screening*. 2nd edition. 2008
88. Moss S., Gray A., Legood R. 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
89. Ind T. Treatment for CIN (2004). Pieejams: [www.colposcopy.co.uk/treatment.htm](http://www.colposcopy.co.uk/treatment.htm). Skatīts: 02.02.2013.
90. Shakuntala Baliga B. *Principles and practice of Colposcopy*. Jaypee Brothers Medical Publishers, 2011
91. Linda O., Eckert M.D. Acute vulvovaginitis. *N Engl J Med*, 2006; 335: 1244-1255
92. Apgar B.S., Brotzman G.L., Spitzer M. *Colposcopy. Principles and Practice* (Chapter 3, 5, 6-9). Philadelphia, WB Saunders, 2002
93. Kyrgiou M., Koliopoulos G., Martin-Hirsch P. et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2006, 367: 489–498
94. Shakuntala Baliga B. *Step by step. Colposcopy, cryosurgery and LEEP*. JAYPEE.2008
95. Dey P., Gibbs A., Arnold D.F. et al. Loop diathermy excision compared with cervical laser vaporisation for the treatment of intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *BJOG*, 2002, 109(4): 381–385

96. Arbyn M., Kyrgiou M., Simoens C. et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcome associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ*, 2008, 337: a1284.
97. Bosch F.X., Lorinz A.T., Munoz N., Meijer C.J., Shah K.V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 2002; 55:244-265
98. Kelly R.S., Patnick J., Kitcher H.C., et al. HPV testing as a triage for borderline or mild dyskaryosis for cervical cancer: results from the Sentinel Sites study. *Br J Cancer*, 2011; 105:983-988
99. Arbyn M., Roelens J., Simoens C., et al. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *Cochrane data base Syst Rev*. 2013; 28; 3. Doi: 10.1002/14651858.
100. Arbyn M., Ronco G., Anttila A. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012; 5:F88-99. Doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.095.
101. Hoste G., Vossaert K., Poppe W.A. The clinical role of HPV testing in primary and secondary cervical cancer screening. *Obstet Gynecol Int*. 2013; 2013:610373. Doi: 10.1155/2013/610373.
102. Vēža savlaicīgas atklāšanas programmas rezultāti. Nacionālais Veselības dienests. 2015 <http://www.vmnvd.gov.lv/lv/469-veselibas-aprupes-pakalpojumi/veza-savlaicigas-atklšanas-programma/626-veza-savlaicigas-atklšanas-programmas-rezultati> [citēts 05.03.2015].
103. Human papilloma virus and related cancers. HPV information centre. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
104. Martin-Hirsch P.L., Paraskevidis E., Bryant A., Dickinson H.O. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Review*, 2013: CD001318. Doi: 10.1002/14651858.
105. Dey P., Gibbs A., Arnold D.F. et al. Loop diathermy excision compared with cervical laser vaporisation for the treatment of intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *BJOG*, 2002, 109(4): 381–385
106. TOMBOLA group. Cytological surveillance compared with immediate referral for colposcopy in management of women with low grade cervical abnormalities: multicentre randomised controlled trial. *BMJ*, 2009, 339; b2546.
107. De Vuyst H, Howell-Jones R, Levy-Bruhl D, Giorgi Rossi P, Franceschi S (2015). Implementation of vaccination against human papillomavirus in Europe. S3. In: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition, Supplements. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan

N, Suonio E, Törnberg S, von Karsa L (eds.). Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, pp. 109–141.

108. Coupe V.M., Berkhof J., Verheijen R.H., et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus testing after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG*, 2007; 114(4): 416–424

109. Kitchener H.C., Almonte M., Gilham C. et al, on behalf of the ARTISTIC Trial Study Group. ARTISTIC: a randomized trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technol Assess*, 2009; 13(51):150-151

110. Ellerbrock T.V., Chiasson M.A., Bush T.J., et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV infected women. *JAMA*, 2000, 283: 1031–1037

111. Bornstein J et al 2011 Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2012 Jul;120(1):166-72.

112. Paavonen J, Naud P, Salmarelo J et al PATRICIA study group, Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine gainst cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *The Lancet*, 2009, 374 (9686):301-314.

113. FUTURE I/II study group, Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomized controlled trial. *BMJ*, 2010, 341: c3493.

114. Ministru kabineta noteikumi Nr. 1529 Veselības aprūpes organizēšanas un finansēšanas kārtība 7.pielikums Valsts organizēts vēža skrīnings, 2013. <http://likumi.lv/doc.php?id=263457> [Citēts 26.02.2016]

115. Hariri S, Unger ER, Sternberg M, Dunne EF, Swan D, Patel S, et al. Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2006. *J Infect Dis* 2011;204(4):566–73.

Latvijas Ginekologu un dzemdību  
speciālistu asociācijas prezidente

Dace Matule

Rīgā, 2016. gada 09. augustā.

***Vadlīnijās ietverti, Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts***

**3.Laboratoriskās izmeklēšanas medicīniskie pakalpojumi**

Latvijā apstiprinātās laboratoriskās izmeklēšanas medicīniskās tehnoloģijas.

**1.7. Morfoloģiskās laboratoriskās tehnoloģijas:**

La/ MOR 006; La/ MOR 084; La/ MOR 086

**17. Dzemdniecības un ginekoloģijas medicīniskie pakalpojumi un medicīniskās apaugļošanas pakalpojumi**

Latvijā apstiprinātās dzemdniecības un ginekoloģijas medicīniskās tehnoloģijas.

**Dzemdniecība un ginekoloģija**

4. Kolposkopija.
7. Dzemdes kakla diatermokoagulācija.
8. Ārējo dzimumorgānu, maksts vai dzemdes kakla krioterapija.
9. Dzemdes kakla konusveida elektroekscīzija.
10. Maksts sienīņas vai dzemdes kakla biopsija.

klīniskajām vadlīnijām  
 “Klīniskās vadlīnijas dzemdes kakla priekšvēža saslimšanu  
 profilaksei, diagnostikai, ārstēšanai un novērošanai”  
**Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācija**

## Kolposkopijas protokols Nr

pirmā atkārtota (vajadzīgo pasvītrot) Datums:----/----/----

**Vārds Uzvārds:**

**Vecums:**

**Personas kods:**

P.M. \_\_\_\_\_ P \_\_\_\_\_ Pēdējā grūtniecība(gads): \_\_

Kontracepcija (vajadzīgo pasvītrot): nē jā: KOK \_\_\_\_\_ POK \_\_\_\_\_ IUK \_\_\_ IUHS \_\_\_ cita \_\_\_

HAT

Smēķēšana (vajadzīgo pasvītrot): nē jā, \_\_\_ cigaretes/dienā,

Pēdējā citoloģiskā uztriepe (datums, rezultāts) \_\_\_\_\_

Iepriekš veikta terapija (datums, rezultāts) \_\_\_\_\_

Hroniskas saslimšanas/medikamentu lietošana \_\_\_\_\_

Alerģijas \_\_\_\_\_

Kolposkopija (vajadzīgo pasvītrot)	adekvāta		neadekvāta	
	Transformācijas zonas tips (vajadzīgo pasvītrot)		I	II
Pazīme	0 punktu	1 punkts	2 punkti	
<b>Robežas/malas /virsmas</b>	Kondilomatoze/mikropapilāras kontūras. Plakans bojājums ar neskaidrām robežām/ smalki robotām malām. Kantains, robains bojājums. Satelītu bojājumi iet pāri TZ.	Regulāras formas simetriskie bojājumi ar gludām, taisnām kontūrām.	Biezas malas ar lobīšanas pazīmēm. Iekšējās robežas starp dažāda kolposkopiskā izskata zonām.	
<b>Krāsa (pēc etiķskābes aplikācijas)</b>	Zemas intensitātes acetobaltais (AB). Mazizteikts AB, caurspīdīgi /daļēji caurspīdīgs AB.	Starnokrāsa-pelēka/balta krāsa un spīdīga virsmas.	Blāva, necaurspīdīga, austeru balta; pelēka.	

Fotoattēls 1.\*

Fotoattēls 2.

Fotoattēls 3.

Fotoattēls 4.

	Sniega balta krāsa ar intensīvu virsmas spīdumu.		
<b>Asinsvadu (AV) zīmējums</b>	Smalkie/vienotā kalibra AV ar regulāru zarojumu. Smalka punktācija(P) un/vai mozaīka(M).	Nav redzami.	Rupja punktācija vai mozaīka. Plaši izvietoti AV ar neregulāru zarojumu.
<b>Lugola prove</b>	Pozitīva Lugola prove (LP)-mahagonija krāsa.	Daļēji pozitīva Lugola prove-raibs izskats.	Negatīva Lugola prove (LN)-dzeltēna krāsa.

**(kopējais punktu skaits)**

**Histoloģijas rezultāts:**

0-2 Varētu būt HPV/CIN 1

3-4 Pārklājas bojājums: varētu būt CIN 1 vai CIN 2

5-8 Varētu būt CIN 2-3(HSIL)

**Manipulācijas vizītes laikā** (vajadzīgo pasvītrot):

- |                                  |    |    |
|----------------------------------|----|----|
| • atkārtota citoloģiskā analīze: | jā | nē |
| • HPV tests:                     | jā | nē |
| • mērķa biopsija:                | jā | nē |
| • vaginoskopija                  | jā | nē |
| • citas                          |    |    |

**Rezultāti** (vajadzīgo pasvītrot):

NORMA

REAKTĪVAS IZMAIŅAS/HPV

I PAKĀPES IZMAIŅAS (LSIL)

II PAKĀPES IZMAIŅAS (HSIL)

GLANDULĀRA ATIPIJA

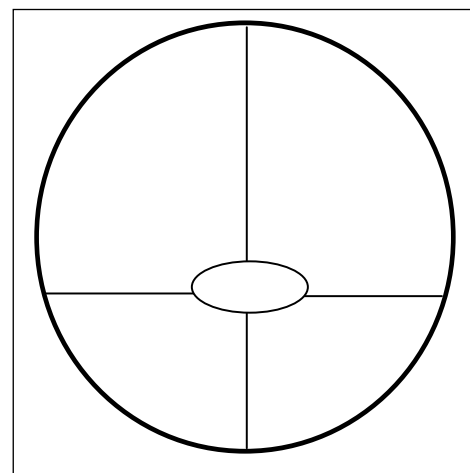
VĒZIS

KOLPOSKOPIJA NAV VEIKTA: (iemesli) iekaisums

**Rekomendācijas:**

**ĀRSTS:**

Piezīmes:



Dzemes kakla shematisks attēls\*\*

P.M. – pēdējo mēnešreižu datums

P – dzemdību skaits

KOK – kombinēta orāla kontracepcija

POK – progestīnu orāla kontracepcija

IUK – intrauterīna kontracepcija

IUHS – intrauterīna hormonāla sistēma

HAT – hormonaizvietotāj terapija

\* Iespējams ievietot fotoattēlus no kolposkopijas izmeklējuma

\*\*Iespējams uzzīmēt bojājuma robežas, biopsijas paņemšanas vietas