



SPKC.gov.lv
SLIMĪBU PROFILAKSES UN KONTROLES CENTRS



LATVIJAS REPUBLIKAS
VESELĪBAS MINISTRIJA

LATVIJAS KOLPOSKOPIJAS BIEDRĪBA

**Dzemes kakla vēža primārā un sekundārā
profilakse: vakcinācija un dzemes kakla vēža
skrīnings: mērķa grupas, testi, to interpretācija,
taktika izmainītu testu gadījumā, kolposkopijas
vieta dzemes kakla vēža skrīningā**

Profesore Dace Rezeberga, Dr. med. Jana Žodžika, Dr. Dace Matule,

Dr. Irina Jermakova

Rīga, 2015

Satura rādītājs

1. Ievads	3
2. Organizētā dzemdes kakla vēža programmas nozīme un rezultāti Latvijā	3
3. Dzemdes kakla vēža primārā profilakse: vakcinācija, tās efektivitāte un drošība	6
4. Dzemdes kakla priekšvēža izmaiņu etiopatogēnēze	11
5. Dzemdes kakla priekšvēža slimību diagnostika: citoloģija, cilvēka papilomas vīrusa noteikšana, kolposkopija, histoloģiskie izmeklējumi	13
6. Kolposkopiskās izmeklēšanas principi – normāla un izmainīta kolposkopiskā aina	19
7. Dzemdes kakla priekšvēža izmaiņu ārstēšana un novērošana	26
8. Maksts un vulvas priekšvēža slimību diagnostika, diferenciālā diagnostika un ārstēšana	29
9. Vēres	32

1. Ievads

Latvijā ir viena no augstākajām dzemdes kakla vēža saslimstībām un mirstībām Eiropā. Lielākā daļa gadījumu tiek diagnosticēti vēlīnās stadijās.

Dzemdes kakla vēzis ir viena no retajām onkoloģiskajām slimībām, kuras cēlonis ir zināms. To izsauc cilvēka papilomas vīruss. Mūsdienās ir pieejama efektīva kā primārā (vakcinācija), tā arī sekundārā (priekšvēža izmaiņu diagnostika un ārstēšana) dzemdes kakla vēža profilakse. Mūsu valstī šīs iespējas nodrošina valsts.

Pašreiz ir pietiekoši pierādījumi, ka vakcinācija pret cilvēka papilomas vīrusu ievērojami samazina augstas pakāpes dzemdes kakla priekšvēža izmaiņu veidošanos. Vakcīnas ir drošas un it īpaši efektīvas, ievadot meitenēm vecumā no 12-14 gadiem.

Tādās valstīs, kur jau ilgstoši notiek labi organizēta dzemdes kakla vēža skrīninga programma (piemēram, Lielbritānijā, Somijā), ir ļoti zema saslimstība un mirstība no dzemdes kakla vēža. Šāda pieeja nodrošina regulāro sieviešu citoloģisko pārbaudi, izmainītu rezultātu gadījumā sekojošu izmeklēšanu un ārstēšanu. Liela nozīme ir tieši kolposkopijai. Būtisks skrīninga programmas nosacījums – kvalitāte katrā etapā, sākot no citoloģisko analīžu paņemšanas, beidzot ar ārstēšanu. Arvien lielāka nozīme ir arī cilvēka papilomas vīrusa diagnostikai.

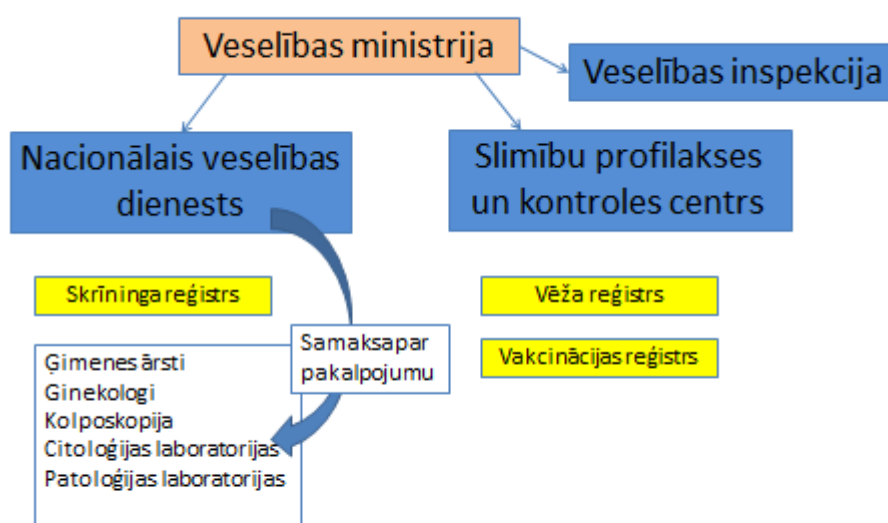
Semināra mērķis – informēt par vakcinācijas nozīmi dzemdes kakla vēža novēršanā, dzemdes kakla vēža sekundārās profilakses jeb organizētā vēža skrīninga organizēšanas pamatprincipiem, testu pareizu paņemšanu, rezultātu interpretāciju, taktiku pēc izmainītiem testiem, ārstēšanas principiem, pacientu novērošanu, kolposkopijas vietu dzemdes kakla vēža skrīningā.

2. Organizētā dzemdes kakla vēža programmas nozīme un rezultāti Latvijā

Dzemdes kakla vēzis (turpmāk - DzKV) ir Latvijā otrā biežāk sastopamā vēža lokalizācija sievietēm līdz 45 gadu vecumam, turklāt pēdējo 10 gadu laikā saslimstība ar DzKV Latvijā ir pieaugusi par 60%. Palielinās arī sastopamība tieši gados jaunām sievietēm. Mūsu valstī saslimstība ar DzKV ir 17,6, bet mirstība 13.3 uz 100 000 iedzīvotājiem, kas ir salīdzinoši augstāka nekā citās Eiropas zemēs, piemēram, Somijā saslimstība un mirstība attiecīgi ir 5,2 un 1,9, Lielbritānijā 9,3 un 3,6, Zviedrijā 9,7 un 3,8. Gandrīz puse no jauniem DzKV gadījumiem Latvijā tiek konstatēti vēlīnās stadijās, kaut gan ir skaidri zināms, ka, veicot savlaicīgus diagnostikas testus un atbilstošu ārstēšanu, šo ļaundabīgo slimību var novērst pilnībā jau pirmsvēža stadijā,

turklāt savlaicīgi diagnosticētu un ārstētu slimību gadījumos iespējams saglabāt reproduktīvo funkciju, dzīves kvalitāti un pagarināt dzīvildzi. Dzemdes kakla vēzim ir pieejama primārā profilakse – vakcinācija un sekundārā profilakse – organizētais dzemdes kakla vēža skrīnings, abi profilakses veidi ir pieejami Latvijā. DzKV skrīninga programma Latvijā ir uzsākta kopš 2009.gada, tomēr joprojām daudzi ar skrīningu saistītie posmi daļēji vai pilnībā mūsu valstī netiek realizēti atbilstoši Eiropas vadlīnijām dzemdes kakla vēža skrīninga kvalitātes nodrošināšanā.

Dzemdes kakla vēža skrīninga un saslimstības kontrolē piedalās sekojošas Veselības ministrijas institūcijas:



Dzemdes kakla vēža skrīninga organizatorisko kārtību nosaka MK Noteikumu Nr. 1529 „Veselības aprūpes organizēšanas un finansēšanas kārtība” 7.pielikums: Organizētā vēža skrīninga programmas.

- Skrīnings ietver ginekoloģisku izmeklēšanu, krūšu palpāciju un citoloģijas paņemšanu
- Skrīninga tests ir dzemdes kakla citoloģija
- Mērķa grupa 25 – 69 gadus vecas sievietes
- Izmeklējumu biežums - reizi 3 gados, ja nav atrasts intraepiteliāls bojājums
- Noteikumi nosaka taktiku izmainītas citoloģijas gadījumā

Dzemes kakla vēža skrīninga organizācijas principi:

- 1) 25-69 gadus vecas sievietes saskaņā ar populācijas reģistra datiem uz savu deklarēt dzīvesvietu reizi 3 gados saņem uzaicinājuma vēstuli no NVD veikt dzemes kakla vēža skrīningu.
- 2) Ar uzaicinājuma vēstuli sieviete dodas pie jebkura ginekologa (valsts apmaksāta vai privāti praktizējoša) vai ģimenes ārsta, kurš saņem dzemes kakla citoloģiju, aizpilda nosūtījuma veidlapu, ko sieviete saņēmusi reizē ar uzaicinājuma vēstuli. Par citoloģisko izmeklējumu sievietei nav jāmaksā, taču pie privāti praktizējoša ārsta ir jāmaksā par apskati un citoloģijas paņemšanu.
- 3) Sieviete interesējas par citoloģisko atbildi pie ārsta, kas paņēmis citoloģiju.
- 4) Laboratorija nosūta rezultātu uz skrīninga datu bāzi, kas to reģistrē.
- 5) Izmainītu citoloģiju gadījumā ārsts rīkojas kā paredzēts algoritmā.
- 6) Ja nepieciešama kolposkopija un/vai ārstēšana, ārsts nosūta pacienti uz kolposkopijas references centru nosūtījumā minot pacientei piešķirto unikālo skrīninga kodu.

Būtiski: Ginekologs ņem dzemes kakla citoloģiju tikai dzemes kakla vēža skrīninga programmas ietvaros ar uzaicinājuma vēstuli veselai sievietei reizi 3 gados!

Kas ir **oportūnistiska dzemes kakla citoloģija**? Tā ir citoloģija, ko ārsts saņem bez uzaicinājuma vēstules un par kuru samaksa valsts.

!!! Neņem dzemes kakla citoloģiju bez uzaicinājuma vēstules! Sūti pacientu atjaunot vēstuli, ja tā ir pazaudēta! Neņem citoloģiju katru gadu – tas nav pamatoti!

Skrīninga pacientu pazīšana veselības aprūpes sistēmā

- Uzaicinājuma vēstule uz dzemes kakla skrīningu satur unikālu personalizētu skrīninga kodu.
- Ja patoloģija atrasta skrīninga ietvaros, nav ierobežojumu turpmāko valsts pakalpojumu saņemšanai pēcskrīninga izmeklējumiem un ārstēšanai, bet visos nosūtījumos jāmin skrīninga kods.
- Ja patoloģija ir atklāta veicot oportūnistisku citoloģisko izmeklējumu, turpmākus izmeklējumus var saņemt kolposkopijas centrā pieejamā finansējuma ietvaros (gaidīšanas rinda).

Pazaudētas uzaicinājuma vēstules atjaunošana

- To var atjaunot ģimenes ārsts vai paciente pati
- To nevar izdarīt ginekologs

Vēstules atjaunošanas algoritms pacientei: www.nvd.gov.lv→veselības aprūpes pakalpojumi→vēža savlaicīgas atklāšanas programma→kā atjaunot uzaicinājuma vēstuli (<http://www.vmnvd.gov.lv/lv/469-veselibas-aprupes-pakalpojumi/veza-savlaicigas-atklšanas-programma/uzaicinjuma-vstuu-kopiju-izgatavoana>)

Apstākļos, kad ir nepietiekoši finanšu resursi, līdzekļi jātērē īpaši racionāli un apdomīgi. Galvenie rīcības virzieni dzemdes kakla vēža skrīninga efektivitātes un kvalitātes uzlabošanai:

1. Panākt augstāku sieviešu iesaistīšanos skrīningā – vienmēr jautāt uzaicinājuma vēstuli,
2. Uzlabot citoloģisko izmeklējumu kvalitāti, definējot kvalitātes prasības citoloģiskajām laboratorijām, mainot ārstu citologu izglītības principus
3. Ieviest cilvēka papilomas vīrusa noteikšanu dzemdes kakla vēža skrīninga ietvaros:
 - a. Ja citoloģijas izmeklējumos atbilde ir A2 vai ASC-US;
 - b. Pēc dzemdes kakla priekšvēža izmaiņu ķirurģiskas ārstēšanas
4. Veidojot dzemdes kakla priekšvēža saslimšanu diagnostikas un ārstēšanas centrus Rīgā RAKUS, Daugavpilī un Liepājā, ievērojot stingrus kvalitātes kritērijus.

Būtiska sadaļa pacientu motivēšanai iesaistīšanai dzemdes kakla vēža primārās un sekundārās profilakses programmās ir sieviešu izglītošanai. NVD reizi gadā organizē kampaņu «Pārbaudi veselību, valsts maksā», informējot sabiedrību par vēža skrīninga programmām. Reproductīvās veselības pakalpojumu sniedzējiem ir jāizmanto informācijas telpā māte – meita, lai saskarsmē ar sievietēm un meitenēm informētu par dzemdes kakla vēža profilakses abu komponentu nozīmīgumu.

3. Dzemdes kakla vēža primārā profilakse: vakcinācija.

Tās efektivitāte un drošība

2006. un 2007. gadā Eiropas Zāļu aģentūra (EMA) reģistrēja un lietošanai Eiropā apstiprināja divas vakcīnas, kas indicētas pirmsvēža dzemdes kakla bojājumu un dzemdes kakla vēža, kas cēloniski saistīts ar HPV infekciju, profilaksei. Tās ir *Silgard (Gardasil)* (no MSD) un *Cervarix* (no GSK). Vakcinācijas primārais mērķis ir novērst saslimšanu ar dzemdes kakla vēzi un priekšvēža saslimšanām un nodrošināt efektīvu un ilglaicīgu aizsardzību pret HPV infekciju. Imūnā atbilde pēc HPV

vakcinācijas atšķiras no tās, kas rodas pēc pārslimošanas. Dabīgās infekcijas radītā imunitāte ir vāja un antivielu titri ir zemi, un neaizsargā no reinfekcijas.

HPV vakcīnu raksturojums

HPV vakcīnu iezīmes (pamatojoties uz zāļu aprakstiem un nozīmīgāko klīnisko pētījumu rezultātiem:

	<i>Cervarix™</i>	<i>Silgard®</i>	Komentāri
Antigēnu sastāvs	HPV-16, -18 kapsīda ārējā slāņa rekombinanta olbaltumviela (20, 20 µg) vīrusam līdzīgu daļiņu (VLP) veidā.	HPV-16, -18, -6, -11 kapsīda ārējā slāņa rekombinanta olbaltumviela (40, 20, 20, 40 µg) vīrusam līdzīgu daļiņu (VLP) veidā.	Nesatur HPV DNS – nav infekcijas riska.
Adjuvants	AS04 adjuvanta sistēma: - monofosforillipīds A (MPL), 50 µg; - alumīnija hidroksīds, 500 µg.	Amorfs alumīnija hidrofosfāts, 225 µg.	Alumīnija sāļi – kā vecākās paaudzes adjuvants, kas nespecifiski stimulē imūnsistēmas atbildes reakciju pret ievadītajiem antigēniem. AS04 – 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 atmiņas šūnas), un specifisko humorālo imunitāti (noteiktu

			antivielu līmenis ir augstāks un saglabājas ilgāk).
Indikācijas (atbilstoši zāļu aprakstiem)	Dzemdē kakla pirmsvēža bojājumu un dzemdē kakla vēža, kas cēloniski saistīts ar 16. un 18. HPV tipu, profilakse.	Dzimumorgānu (dzemdē kakla, vulvas un maksts) pirmsvēža bojājumu un dzemdē kakla vēža un ārējo dzimumorgānu kondilomu, kas cēloniski saistīti ar 6., 11., 16. vai 18. HPV tipu, profilakse.	HPV-16 un -18 nosaka aptuveni līdz 70% plakanšūnu epitēlija vēža gadījumu un vairāk nekā 80% glandulārā dzemdē kakla vēža gadījumu, kā arī lielāko daļu maksts, vulvas un anālās atveres vēža gadījumu, kas sastopami retāk.
Mērķa grupa (atbilstoši zāļu aprakstiem)	no 9 gadu vecuma pirmsvēža dzemdē kakla bojājumu un dzemdē kakla vēža profilaksei, ko izraisījuši noteikti onkogēni cilvēka papilomas vīrusa (CPV) tipi.	Dzimumorgānu (dzemdē kakla, vulvas un maksts) pirmsvēža bojājumi un dzemdē kakla vēzis, ko izraisa noteikti onkogēni cilvēka papilomas vīrusa (CPV) tipi; - dzimumorgānu smailās kondilomas (<i>condyloma acuminata</i>), ko izraisa specifiski HPV tipi	
Vakcinācijas shēma (atbilstoši zāļu aprakstiem)	Intramuskulāri (deltveida muskuļa rajonā). Pamata vakcinācija (3 devas): 0., 1., 6. mēnesī Revakcinācija: pašlaik nav ieteikumu.	Intramuskulāri (deltveida muskuļa rajonā) Pamata vakcinācija (3 devas): 0., 2., 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)

Klīniskā efektivitāte progresējošu pirmsvēža bojājumu profilaksē	8.9 gadu laikā jaunām sievietēm, kuras nebija inficētas ar CPV: - samazina saslimšanas risku ar CIN2+ par 64.9% - samazina saslimšanas risku ar CIN3+ par 93.2% , - samazina saslimšanu risku Adenokarcinoma in situ 76%	Vidēji 3,6 gadu laikā jaunām ar CPV neinficētām sievietēm: - samazina saslimšanas risku ar CIN2+ par 43% - samazina saslimšanas risku ar CIN3+ par 45,5% Vidēji 3,6 gadu laikā jaunu, seksuāli aktīvu sieviešu kopējā populācijā: - samazina saslimšanas risku ar CIN2+ par 19% - samazina saslimšanas risku ar CIN3+ par 19%	Šo divu vakcīnu klīniskā efektivitāte nekad nav salīdzināta vienā pētījumā. Bez augstās efektivitātes pret CPV-16 un -18 izraisītiem CIN2+ un CIN3+ veidojas arī papildu krusteniskā aizsardzība, samazinot tādu CIN 2+ risku, ko izraisījuši vakcīnā neiekļautie CPV tipi: - <i>Cervarix</i> : CPV-31, -45, -58 - <i>Silgard</i> : CPV -31
Klīniskā efektivitāte dzimumorgānu kondilomu profilaksē	Nav piemērojams	Vidēji 3,6 gadu laikā jaunām ar CPV neinficētām sievietēm: - samazina saslimšanas risku par 83% , Vidēji 3,6 gadu laikā jaunu, seksuāli aktīvu sieviešu kopējā populācijā: - samazina saslimšanas risku par 62%	
Imunogenitāte un imūnreakcijas noturīgums	-Vienu mēnesi pēc vakcinācijas antivielas pret CPV-16 un -18 izveidojas ~100% sieviešu; visas	- Pēc trešās vakcīnas devas antivielas izveidojas ~100% sieviešu ; - Aptuveni 41 mēnesi pēc trešās devas aptuveni 40%	Pētījumā, kurā tieši salīdzināja abas šīs vakcīnas, 1, 12 un 18 mēnešus pēc trešās devas ar <i>Cervarix</i>

	<p>vakcinētās sievietes ir seropozitīvas vismaz 8,9 gadus;</p> <p>- Specifisku antivielu pret CPV-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;</p> <p>- Imunogenitāte novērota sievietēm līdz 55 gadu vecumam;</p> <p>- Jaunām pusaudzēm specifisko antivielu līmenis ir augstāks nekā pieaugušām sievietēm, jo īpaši pēc 35 gadu vecuma</p>	<p>jaunu sieviešu ir seronegatīvas attiecībā uz CPV-18, un 2 gadu laikā specifisko antivielu līmenis pazeminās līdz vērtībām, kādas novēro pēc dabiskas infekcijas; antivielu pret CPV-16 līmenis ir dažas reizes augstāks nekā dabiskās infekcijas gadījumā;</p> <p>- imunogenitāte novērota sievietēm līdz 45 gadu vecumam;</p> <p>- jaunām pusaudzēm specifisko antivielu līmenis ir augstāks nekā pieaugušām sievietēm, jo īpaši pēc 35 gadu vecuma</p>	<p>vakcinēto sieviešu grupās salīdzinājumā ar <i>Silgard</i> grupām novēroja (attiecībā uz CPV-16 un -18):</p> <p>-līdzīgus serokonversijas rādītājus;</p> <p>-vairākas reizes augstāku specifisko antivielu līmeni serumā (2,3–9,4 reizes);</p> <p>- lielāku tādu sieviešu īpatsvaru, kurām dzemdes kakla gļotās veidojās CPV-16 vai CPV-18 neitralizējošas antivielas (atšķirība par 20–30%)</p>
--	--	---	--

Vakcinācijas mērķa vecuma grupas - visaugstākā vakcinācijas klīniskā efektivitāte ir meitenēm un sievietēm, kuras nav inficētas ar CPV vīrusu. Atbilstoši zāļu aprakstiem vakcīnu mērķa grupas ir meitenes un sievietes 9 līdz 25 gadu vecumam.

Vakcīnu panesamība un drošums - CPV vakcīnu klīniskajos pētījumos visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kas grupā, kurā lietoja CPV vakcīnu, novērotas par 10–30% biežāk nekā kontroles grupā, bija viegli izteiktas un pārejošas vietējas vakcīnas izraisītās blakusparādības: apsārtums, sāpes, pietūkums. Sāpes injekcijas vietā bija visbiežākā dokumentētā blakusparādība, ko novēroja 83.0-93.4% vakcīnas grupā un 75.4-87.2% kontroles grupā. Galvassāpes un vājums bija visbiežākās vakcīnas asociētās sistēmiskās blakusparādības 50-60% visu dalībnieku vidū. Vakcinācijas grupā netika novērota augstāka augļa attīstības anomāliju sastopamība kā kontroles grupā. Lokālu reakciju - stipras sāpes injekcijas vietā - ievērojami biežāk novēroja, lietojot *Cervarix*, nekā *Silgard*. Pētījuma grupā, kurā saņēma *Cervarix*, biežāk nekā

kontroles grupā novērota arī mialģija un artralģija, kas radās vairāku dienu laikā pēc vakcinācijas.

Vakcīnu izraisīto nopietno blakusparādību monitorings pēc *Cervarix* lietošanas klīnisko pētījumu ietvaros (vairāk nekā 37 000 vakcinētu pacienšu un vairāk nekā 32 000 pacienšu kontroles grupā; novērošanas ilgums līdz 6,4 gadi) liecināja, ka jaunu hronisko slimību, tostarp autoimūno slimību, gadījumu risks vakcinācijas un kontroles grupās bija vienāds. Nav veikti specifiski vakcīnas pētījumi grūtniecēm, taču klīniskās izstrādes programmas laikā tika ziņots kopumā par 10 476 grūtniecības gadījumiem, to vidū 5387 sievietēm, kuras bija saņēmušas *Cervarix*. Kopumā grūtnieču daļa, kurām bija specifiski iznākumi (t. i., normāls bērns, patoloģisks bērns, to vidū ar iedzimtām kromosomu, priekšlaicīgas dzemdības, kā arī spontānais aborts), ārstēšanas grupās bija vienāda.

Kontrindikācijas vakcinācijai:

1. Paaugstināta jutība, piemēram, ģeneralizēta anafilakse (piem., anafilaktiskais šoks vai anafilaktiskie simptomi, kas saistīti vismaz ar 2 sistēmām) pret kādu no palīgvielām;
2. Ja pēc iepriekš ievadītas vakcīnas devas personai radušies simptomi, kas liecina par paaugstinātu jutību, piemēram, ģeneralizēta anafilakse (piem., anafilaktiskais šoks vai anafilaktiskie simptomi, kas saistīti vismaz ar 2 sistēmām).

4. Dzemdes kakla priekšvēža izmaiņu etiopatogēnēze, cilvēka papilomas vīrusa infekcija

Cilvēka papilomas vīrusa (CPV) infekcija ir viena no visizplatītākajām seksuāli transmisīvajām infekcijām, ko vecumā grupā līdz 30 gadiem var atrast līdz pat 20-75% seksuāli aktīvu cilvēku. Ir zināmi aptuveni 200 CPV genotipi, kas var izraisīt gan ādas, gan gļotādu bojājumus.

2008. gada profesors *Harald zur Hausen* saņēma Nobela prēmiju par atklājumu, ka CPV izraisa anoģenitālos vēžus. Atkarībā no CPV potenciāla izraisīt ļaundabīgas izmaiņas tos iedala:

1. Augsta riska CPV (AR-CPV) – ir atrasta saistība ar vēža procesiem. Tie ir **16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82.**

2. Zema riska CPV (ZR-CPV) – izraisa labdabīgas vai zema riska izmaiņas šūnās, gandrīz nekad nav saistīti ar vēzi. Tie ir **6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 73, 81**.

Ļaundabīgās izmaiņas visbiežāk izraisa CPV 16., 18. tipi.

CPV var izraisīt sekojošu lokalizāciju vēžus:

- | | |
|-------------------------|------|
| 1) Dzemdes kakla vēzis | 100% |
| 2) Taisnās zarnas vēzis | 90% |
| 3) Dzimumlocekļa vēzis | 40% |
| 4) Vulvas vēzis | 40% |
| 5) Maksts vēzis | 40% |
| 6) Rīkles vēzis | 12% |
| 7) Mutes dobuma vēzis | 3% |

Ar CPV var inficēties dzimumkontaktā (saskaroties ka ar gļotādām, tā arī ar ādu), retāk – autoinokulācijas, vertikālās, peripartālās, nozokomiālās infekcijas ceļā.

CPV primāri skar dzemdes kakla transformācijas zonas plakanā-cilindriskā epitēlija pāreju, pirmās inficējot bazālā slāņa šūnas. Tām daloties, notiek arī vīrusa migrācija uz augšējiem šūnu slāņiem. Vīruss mijiedarbojas ar epitēlija receptoriem un endocitozes ceļā nonāk šūnā. Vīrusa DNS var atrasties šūnas citoplazmā (episomālā DNS). Ja vīrusa DNS ar L1 kapsīdas proteīna palīdzību integrējas šūnas kodolā, notiek CPV E6/E7 gēnu ekspresija, kuri savukārt inaktivē audzēju supresorus p53 un pRB. Nonākot CPV organismā, tiek aktivizēta arī imūnā sistēma. Pret CPV pamatā darbojas celulārā imūnā atbilde. Šīs reakcijas dēļ lielākoties organisms atbrīvojas no CPV: no ZR-CPV 4-9 mēnešu, bet no AR-CPV 12-18 mēnešu laikā.

CPV infekcijas norises veidi:

- 1) latentā infekcija,
- 2) produktīva infekcija (kārpas, CIN I),
- 3) persistējoša (vairāk nekā 2 gadus) un sekojoši transformējoša infekcija.

Gados jaunām sievietēm (< 30-35 gadiem) visbiežāk ir tranzitora infekcija. No visām sievietēm, kas inficējušās ar CPV, tas persistē tikai 20-30%. **Persistenta CPV infekcija** – OBLIGĀTS nosacījums, lai izveidotos dzemdes kakla vēzis. Ir pierādīts, no brīža, kad CPV inficē veselu šūnu, līdz pirmajām transformējošām priekšvēža izmaiņām jāpaiet vismaz 3 gadiem, bet vēzis attīstās ne ātrāk kā pēc 10-15 gadiem. Līdz šim nav pierādīta kādas medikamentozas ārstēšanas efektivitāte, kas atbrīvotu organismu no CPV.

Faktori, kas nosaka CPV persistenci:

1. Vīrusa faktori: tips, vīrusa slodze, DNS integrēšanās, vīrusu onkogēnu E6/E7 ekspresija;

2. Cilvēka faktori: imūnās sistēmas stāvoklis, ģenētiskie faktori;

3. Vides faktori: smēķēšana, KOK, diēta.

Lielākajai daļai sieviešu ar CPV infekciju izveidojas zemas pakāpes priekšvēža izmaiņas (LSIL jeb CIN I) dzemdes kaklā. Tikai 15% divu gadu laikā var attīstīties augstas pakāpes (HSIL jeb CIN II-III) izmaiņas. HSIL izmaiņām ir palielināts malignizācijas potenciāls – 1/3 desmit gadu laikā var attīstīties vēzis.

CIN izmaiņu iespējas.

	Regresē	Persistē	Progresē līdz CIN III	Progresē līdz invāzijai
CIN I	57%	32%	11%	1%
CIN II	43%	35%	22%	5%
CIN III	32%	<56%	-	12%

5. Dzemdes kakla priekšvēža slimību diagnostika: citoloģija, cilvēka papilomas vīrusa testēšana, kolposkopija, histoloģiskie izmeklējumi

Dzemdes kakla priekšvēža (DzKP) slimību diagnostikas principi un kvalitātes prasības ir detalizēti aprakstītas „Eiropas dzemdes kakla vēža skrīninga kvalitātes vadlīnijās” (*European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening*). Visām Eiropas Savienības dalībvalstīm ir pienākums ieviest un dzīvē realizēt šajās vadlīnijās aprakstītās rekomendācijas.

Izšķir sekojošas DzKP slimību diagnostikas metodes:

- 1) citoloģija (konvencionālā un šķidrums citoloģija);
- 2) CPV testēšana;
- 3) kolposkopija ar/bez biopsijām;
- 4) histoloģija.

Citoloģija

Lai nodrošinātu kvalitatīvas citoloģiskās uztriepes (CU), ir ļoti būtiski tās pareizi paņemt. Pētījumi ir pierādījuši, ka nepareiza CU paņemšana no dzemdes kakla ir saistīta kā ar viltus negatīviem, tā arī viltus pozitīviem rezultātiem.

Faktori, kas nelabvēlīgi ietekmē citoloģisko analīžu kvalitāti: asins, maksts infekcija, iekaisums, dzimumdzīve 24 h pirms CU paņemšanas, izteikta gļotādu atrofija (menopauze), grūtniecība, pēcdzemdību periods, laktācija, manipulācijas/ķīmiskie faktori (vagināla izmeklēšana, dezinfekcijas līdzekļi, lubrikanti, vaginālie medikamenti, spermicīdu lietošana 24 h pirms CU paņemšanas, **kolposkopija ar etiķskābi 24 h pirms CU paņemšanas, atkārotas citoloģiskās analīzes 3 mēnešu laikā, dzemdes kakla ķirurģiskas manipulācijas 3 mēnešus pirms CU paņemšanas**), staru terapija.

Grūtniecības un agrīnā pēcdzemdību periodā dēļ iekaisīgām, reaktīvām izmaiņām CU kvalitāte var būt neapmierinoša, tāpēc, ja sievietei pirms grūtniecības skrīninga citoloģija ir bijusi normāla (pēdējo 3 gadu laikā), tad CU paņemšanu var atlikt līdz 6-8 nedēļām pēc dzemdībām, taču, ja CU pēdējo 3 gadu laikā nav ņemta, paciente nav līdzestīga vai arī CU nav bijušas normālas, tās ir jāņem arī grūtniecības laikā.

Transformācijas zonas izmeklēšana

Tā kā priekšvēža izmaiņas rodas transformācijas zonā – visbiežāk vietā, kur saskaras daudzkārtaini plakanais ar cilindrisko epitēliju (**plakanā cilindriskā epitēlija pāreja**), ir būtiski pirmkārt izmeklēt tieši šo zonu. Ja analīžu paraugā atrod kā daudzkārtaini plakanā, tā arī metaplastiskā jeb proliferējošā un cilindriskā jeb glandulārā jeb endocervikālā epitēlija šūnas, tas norāda, ka transformācijas zona ir pilnībā izmeklēta. Agrāk, ja CU paraugos nekonstatēja cilindriskā jeb glandulārā epitēlija šūnas, analīzes rekomendēja atkārtot, tomēr pētījumi ir pierādījuši, ka endocervikālo šūnu trūkums CU sievietēm, kurām iepriekš nav bijušas izmaiņas, nav saistīts ar palielinātu vēža veidošanās risku.

Plakanā cilindriskā epitēlija pārejas novietojums mainās atkarībā no hormonālā stāvokļa. Tā jaunām sievietēm tas lokalizējas ektocervikālā daļā, kā rezultātā ir redzams cilindriskais epitēlijs un zem tā esošie asinsvadi – to sauc par *ectropion*. *Ectropion* ir fizioloģiskas dzemdes kakla izmaiņas, kuras nevajag nepareizi dēvēt par čūlu. Nav nepieciešama nedz izmeklēšana, nedz arī ārstēšana!

Ņemot citoloģiskās analīzes, ir būtiski vienmēr izmeklēt gan ekto-, gan endocervikālo daļu. Nedrīkst lietot tikai citoloģisko birstīti! Ja tiek ņemts materiāls konvencionālajai citoloģijai, vislabāk dzemdes kakla ārējās virsmas izmeklēšanai izmantot koka špāteles platāko galu, to rotējot par 360⁰, bet kanāla izmeklēšanai – birstīti, to rotējot par 90-180⁰. Ja tiek ņemti paraugi šķidrums citoloģijai, izmanto

citoloģisko slotiņu, to, rotējot 5 reizes par 360⁰, ja nepieciešams arī šajā gadījumā var izmantot speciālu endocervikālo birstīti.

Konvencionālās citoloģijas gadījumā materiāls no dzemdes kakla tiek uzlikts uz stikliņa, nožāvēts, nogādāts laboratorijā, kur to krāso (Latvijā izmanto Leišmaņa, bet citur pasaulē *Papanicolau* krāsošanas tehniku), savukārt šķidrums citoloģijas gadījumā paraugi no dzemdes kakla tiek ievietoti speciālā konservantā un tālāk nogādāti uz laboratoriju, kur šo šķidrumu, vai centrifugējot vai filtrējot, tiek iegūts šūnu maisījums, kas tiek uzklāts uz stikliņa un tālāk krāsots. Tā rezultātā šķidrums citoloģijas gadījumā materiālā ir mazāk gļotu, iekaisuma šūnu, baktēriju un tos ir vieglāk interpretēt.

Citoloģiskās izmeklēšanas laikā par šūnu izmaiņām liecina sekojošas pazīmes:

- izmainīta kodola/citoplazmas proporcija – kodols lielāks, citoplazma mazāk ap to,
- kodoliem ir neregulāra forma/kontūra,
- tumšs krāsojums (hiperhromija),
- kodolu dubultošanās,
- neregulārs hromotīna izvietojums kodolā,
- izmainīts nukleolu skaits, izmērs, forma.

Mūsdienās citoloģisko izmeklējumu rezultātu izvērtēšanai izmanto *Bethesda* sistēmu, kas kopš 2015. gada ir ieviesta arī Latvijā.

Citoloģiskas šūnu izmaiņas izsaka, izmantojot **tikai SIL** terminus:

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

intraepithelial lesion)

HSIL - augstas pakāpes daudzkārtainā plakanā epitēlija bojājums (*high-grade squamous*

intraepithelial lesion).

Turpmāko taktiku dažādu citoloģisko rezultātu gadījumā nosaka Ministru Kabineta izdotie 1529. noteikumi.

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 ≥ 67 gadi Uzaicinājums uz nākamo skrīninga raundu pēc 3 gadiem programmas ietvaros, ko nodrošina dienests
A2	ASC-US: neskaidras nozīmes daudzkārtainā plakanā (skvamoza) 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

ASCUS jeb neskaidras nozīmes daudzkārtainā plakanā (skvamoza) epitēlija šūnu atipiskas izmaiņas (*atypical squamous cells of unknown significance*) var būt saistītas ar sekojošām problēmām:

- 1) hormonālas izmaiņas – atrofija menopauzē/laktācijas periodā;
- 2) epitēlija dzīšanas process;
- 3) IUK;
- 4) iekaisums, t. sk., saistīts ar HPV klātbūtni;
- 5) paraugu paņemšana no dzemdes apakšējā segmenta;
- 6) mikroglandulāru hiperplāzija;
- 7) 10% CIN 2/3.

AGUS: neskaidras nozīmes glandulārā epitēlija šūnu atipiskas izmaiņas (*atypical glandular cells of unknown significance*) izmaiņas ir daudz **retāk** sastopamas

nekā skvamozo, tomēr klīniski nozīmīgas, jo daudz grūtāk atpazīstamas citoloģiski un kolposkopijas laikā.

Glandulārās šūnas citoloģijas preparātā var būt sekojošās situācijās:

Anatomiskā lokalizācija	Norma	Patoloģija - AGUS
No dzemdes kakla	+	+
No dzemdes dobuma	+ 1) <40 g., bez klīnikas 2) >40 g., bez klīnikas, bet lieto KOK, HAT, TMX, IUK, ir I MC fāze	+ 1) klīniskie simptomi, 2) >40 g. II MC fāzē, nelieto KOK, HAT, TMX, IUK 3) menopauzē <u>Iespējamie iemesli:</u> endometrija polips, hronisks endometrīts, endometrija hiperplāzija, endometrija Ca
Cita (olvadi, peritonejs)	-	+

Histoloģiskā izmeklēšana

Histoloģiski DzKP izmaiņas izsaka CIN (cervikāla intraepiteliāla neoplāzija) vai SIL (LSIL vai HSIL) terminoloģijā. CIN izmanto tikai histoloģisko rezultātu aprakstīšanai!

Histoloģiskās izmeklēšanas laikā par dzemdes kakla epitēlija priekšvēža izmaiņām liecina sekojošas pazīmes:

- atkarībā no CIN pakāpes novēro epitēlija nobriešanu 2/3, 1/3 vai nenovēro vispār,
- atkarībā no CIN pakāpes redz izmainītas šūnas apakšējā 1/3, 2/3 vai visā epitēlija slānī
- novēro šūnu mitotisko aktivitāti.

Pie CIN 1 izmaiņas skar epitēlija apakšējo 1/3, pie CIN 2 – 2/3, pie CIN 3 – visā šūnu slānī, ja ir bojāta arī bazālā membrāna – tas liecina par invāziju.

Cervicīts - dzemdes kakla iekaisums. Cervicītu var iedalīt akūtā un hroniskā, kā arī infekciozā un neinfekciozā. Infekciozo jeb akūto cervicītu var izraisīt tādi seksuāli transmisīvi ierosinātāji kā gonokoki, hlamīdijas u.c.

Neinfekciozo cervicītu var izsaukt lokāla audu traumatizācija (tamponu, diafragmu, intrauterīnās kontracepcijas, vaginālo riņķu lietošana), dažādu hormonu ietekme uz dzemdes kakla gļotām, ķīmisks kairinājums (maksts skalošana, latekss, spermicīdi), apstarošana, u.c. Hronisks cervicīts parasti nav infekciozas dabas. Visbiežāk sūdzības nav. Raksturīgās sūdzības ir pastiprināti izdalījumi, kontakta asiņošana, smērēšanās starp mēnešreizēm. Raksturīgās izmaiņas var redzēt ginekoloģiskās apskates laikā. Lai konstatētu infekcijas, ir nepieciešams ņemt STI analīzes. Cervicītam raksturīgas izmaiņas var konstatēt arī citoloģiskās uztriepēs, kā arī biopsijās. Hronisku cervicītu biopsijās atrod gandrīz visām seksuāli aktīvām sievietēm, tāpēc, ja nav atbilstoši cervicītam raksturīgi simptomi, tam nav klīniskas nozīmes. Ja konstatē infekciozo izraisītāju, ir jālieto antibakteriālā terapija. Ja ir izslēgtas infekcijas, un nav sūdzību, hronisks cervicīts nav jāārstē. Ja ir sūdzības, var veikt dzemdes gļotādas destrukciju ar krioterapijas, koagulācijas vai lāzera terapijas metodēm, tomēr šādas ārstēšanas gadījumā pastāv iespēja, ka šī problēma var atjaunoties, kā arī iespējama dzemdes kakla gļotādas traumatizācija.

CPV diagnostika

1. CPV testēšana – nosaka kopumā AR CPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82) klātbūtni, neprecizējot tipu.
2. CPV tipēšana – nosāka konkrētu CPV tipu klātbūtni (visbiežāk 16, 18 tipus).

CPV diagnostikas testus var iedalīt DNS un RNS testos, tie var būt DNS hibridizācijas testi ar signāla pastiprināšanu (HC2, Cervista) vai nukleīnskābju amplifikācijas testi (PQR, mRNS u.c.).

Visilgāk izmantotais un pētītais ir HC2 tests - ar hibridizācijas metodi tiek noteikta augsta riska CPV klātbūtne. Izmantot var arī polimerāzes ķēdes reakcijas testus - nosaka tieši vai ar amplifikāciju dažādu CPV tipu DNS, augsta jutība, taču ierobežota klīniskā vērtība – «viltus pozitīvi» (infekcija var regresēt, nav klīnisku izmaiņu, vīruss episomālā stāvoklī – nav integrējies saimnieka DNS). RNS testos nosaka virālā onkogēna E6/E7 mRNS – gēnu ekspresijas produktu, kas norāda, ka persistējošās infekcija iespēja regresēt samazinās un pieaug CIN 2+ risks, ir samazināta viltus pozitīvu rezultātu iespēja.

Situācijas, kad ir mērķtiecīga CPV noteikšana:

- 1) kā primārais skrīninga tests,
- 2) kā «triāžas» tests – citoloģisko robežu izmaiņu (ASCUS) gadījumā palīdz identificēt pacientus, kurām ir nepieciešama papildus izmeklēšana (kolposkopija), lai izslēgtu priekšvēža izmaiņas,
- 3) kā kontroles tests pēc dzemdes kakla priekšvēža patoloģiju ārstēšanas.

Triāžas tests – ja ir ASCUS, paņem AR CPV – ja tie pozitīvi – nosūta uz kolposkopiju, ja negatīvi – rutīnais skrīnings.

Kontroles tests pēc terapijas – 6-8 mēnešus pēc DzKP izmaiņu ārstēšanas ņem AR HPV, ja tie pozitīvi – nosūta uz kolposkopiju, ja negatīvi – rutīnais skrīnings.

Primārais skrīninga tests – tikai sievietēm, kas vecākas par 30 gadiem un tikai labi organizētas skrīninga programmas ietvaros. Ņem AR CPV – ja tie pozitīvi – citoloģija, ja tā \geq ASCUS – kolposkopija. Ja AR CPV pozitīvi, bet citoloģija negatīva – citoloģijas kontrole pēc 6 un 12 mēnešiem. Ja AR CPV negatīvi – CPV kontrole pēc 5 gadiem.

CPV testi, kurus var izmantot primārā skrīningā - HC2, GP 5+/6+ ar 14 AR-HPV identifikāciju, Abbott AR-HPV PQR, COBAS-4800, PapilloCheck, qPCR (E6/E7), Cervista, APTIMA RNS tests.

6. Kolposkopiskās izmeklēšanas principi. Normāla un izmainīta kolposkopiskā aina

- **Kolposkopija** ir dzemdes kakla, maksts un vulvas neinvazīva izmeklēšanas metode ar speciālu binokulāro mikroskopu (kolposkopu).

- **Indikācijas:**

- ✓ Izmaiņas citoloģiskās analīzēs
- ✓ Klīniski aizdomas par vēzi

Kolposkopija ļauj:

- novērtēt un identificēt dzemdes kakla vēzi vai pirmsvēža izmaiņu pakāpi,
- paņemt mērķtiecīgu materiālu histoloģiskai izmeklēšanai,
- veikt precīzu ārstēšanu.

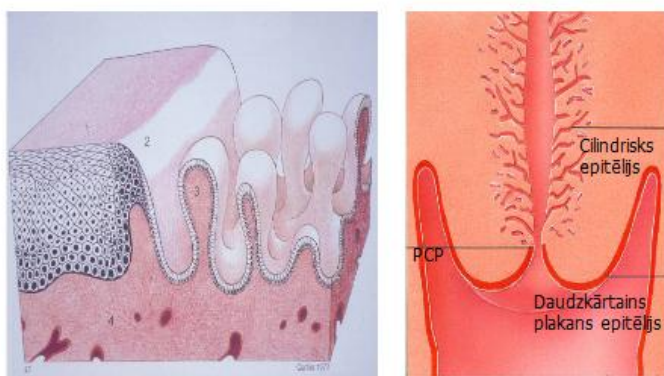
Kolposkopiju var veikt ambulatori, nav nepieciešama anestēzija, izmeklēšana ilgst apmēram 15 minūtes, un iegūtie rezultāti korelē ar histoloģiski uzstādīto diagnozi.

Nerekomendē veikt kolposkopiju katras ginekoloģiskas apskates laikā.

Kolposkopijas anatomiskie un histoloģiskie pamati.

Dzemes kakls ir gludās muskulatūras orgāns, ko veido saistaudi (stroma), asinsvadi un muskuļi. Dzemes kakla maksts daļu (*ectocervix*) klāj daudzkārtainais plakanais epitēlijs un dzemes kakla kanālu (*endocervix*) - cilindriskais epitēlijs. Vietu, kur savstarpēji savienojas abi epitēlija tipi sauc par plakanā – cilindriskā epitēlija savienojumu jeb pāreju

Plakanā-cilindriskā epitēlija pāreja (PCP).



1-dauzkārtainais plakanais epitēlijs 2-PCP 3-cilindriskais epitēlijs

Plakanā-cilindriskā epitēlija pāreja – PCP, attiecībā pret dzemes kakla ārējo muti mēdz mainīties dažādos sievietes dzīves periodos un ir atkarīga no vecuma, menstruāla cikla fāzes, medikamentu lietošanas (orāliem kontracepcijas līdzekļiem, estrogēnu preparātiem), grūtniecības.

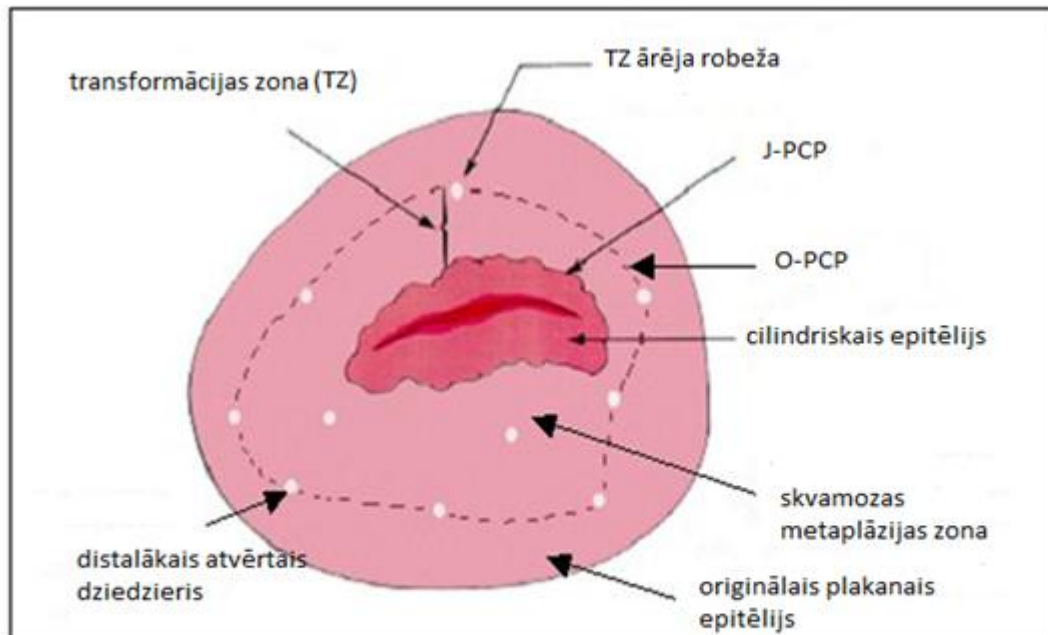
Cilindriskā epitēlija izvēršanos *ectocervix* daļā sauc par **ektropionu**:

- šajā gadījumā PCP izvirzās uz āru no dzemes kakla ārējās mutes robežas un ir labi redzama vaginālas apskates laikā;
- agrāk *ectropion* tika uzskatīts par patoloģiju un ārstēts;
- šādas izmaiņas varētu būt gan iedzimtas (veidojas reproduktīvās sistēmas attīstības periodā estrogēnu ietekmē), gan arī iegūtas (pēc dzemes kakla traumas, iekaisuma, hormonālo traucējumu gadījumā).

Maksts skābās vides ietekmē *ectropion* cilindrisko epitēliju ar laiku sāk aizvietot jauns cilindrisks epitēlijs, kas aug no t.s. zemcilindriskā epitēlija rezerves šūnām - veidojas **jauns metaplastisks dauzkārtainais plakans epitēlijs**, kurā aug arī jauni asinsvadi - notiek *skvamozā metaplāzija*.

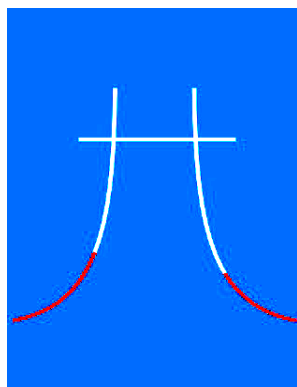
Skvamozās metaplāzijas zonu sauc par **transformācijas zonu (TZ)**.

Transformācijas zona iezīmēta starp divām atzīmēm: oriģinālo plakanā-cilindriska pāreju(O-PCP) un jauno plakanā – cilindriskā epitēlija pāreju (J-PCP).



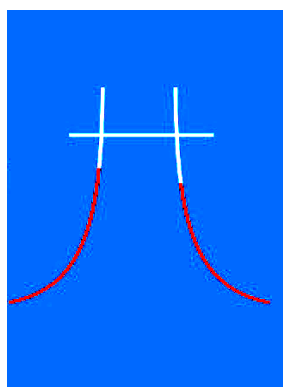
Att.Nr.5 Transformācijas zonas ārējas un iekšējas robežas noteikšana

Morfoloģiski visas pirmsvēža izmaiņas dzemdes kakla šūnās notiek transformācijas zonas ietvaros. Pastāv 3 TZ tipi. TZ tipa noteikšana kolposkopijas laikā ļauj korekti izvēlēties papildus izmeklējumus diagnozes precizēšanai, kā arī ķirurģiskās ārstēšanas apjomu un veidu.



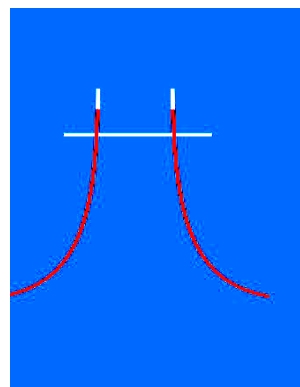
TZ I

Pilnīgi un labi redzama *ectocervix* zonā



TZ II

Lokalizēta *endocervix*, bet labi redzama kolposkopējot



TZ III

Lokalizēta *endocervix* nav pilnīgi un labi redzama

Kolposkopijas klasifikācija un pamata terminoloģija.

Starptautiskās Kolposkopijas un dzemdes kakla patoloģiju federācijas (IFCPC) kolposkopisko ainu klasifikācija (2011)			
Vispārējais novērtējums		<ul style="list-style-type: none"> – Kolposkopiskā aina: adekvāta/neadekvāta (ja neadekvāta, norādīt iemeslu, piemēram, dzemdes kakla apskate apgrūtināta dēļ iekaisuma, asiņošanas, rētaudiem u.c.) – Robeža starp daudzkārtaino plakano un cilindrisko epitēliju redzama: pilnībā; daļēji; nav redzama – Transformācijas zona: I, II, III tips 	
Normāla kolposkopiskā aina		<ul style="list-style-type: none"> – Daudzkārtainais plakanais epitēlijs: nobriedis, atrofisks. – Cilindriskais epitēlijs: ektopija. – Metaplastiskais (nenobriedis) daudzkārtainais epitēlijs: <i>ov.Nabothi</i>, kriptu (dziedzeru) atveres. – Deciduāla reakcija (grūtniecības dēļ). 	
Patoloģiska kolposkopiskā aina	Vispārējie principi	<p>Bojājuma lokalizācija: atrodas ārpus vai transformācijas zonas robežās; lokalizējas atbilstoši pulksteņa rādītājiem.</p> <p>Bojājuma izmēri: cik <i>ectocervix</i> virsmas % ir skarti, cik <i>ectocervix</i> kvadranti ir skarti.</p>	
	I pakāpe (maz izteikts bojājums)	<p>Gluds, vāji izteikti acetobalts epitēlijs.</p> <p>Bojājuma robežas neregulāras, kā „ģeogrāfiskā” karte.</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Smalka mozaīka. •Smalka punktuācija.
	II pakāpe (izteikts bojājums)	<ul style="list-style-type: none"> - Izteikts acetobalts epitēlijs. - Acetobaltais epitēlijs ātri parādās un lēni izzūd. - Izteikts acetobalts riņķis ap kriptu atverēm. 	<ul style="list-style-type: none"> •Rupja mozaīka. •Rupja punktuācija. •Bojājuma iekšējas robežas. • Blīvs

			acetobalts epitēlijs centrāli no iekšējās robežas. • Nelīdzena virsmā.
	Nespecifiska aina	Leikoplākija (keratoze, hiperkeratoze). Erozijs. Lugola prove: pozitīva/negatīva.	
Aizdomas par invāziju		Atipiskie asinsvadi, "trausli" asinsvadi; nelīdzena virsmā; ekzofīts bojājums; nekrozes apvidi, čūlas.	
Citas kolposkopiskas atradnes		<ul style="list-style-type: none"> • Iedzimta transformācijas zona • Kondilomas • Sekas pēc iepriekš veiktas terapijas 	<ul style="list-style-type: none"> • Stenoze • Iedzimtas anomālijas • Iekaisums • Polipi • Endometrioze

Lai precizētu transformācijas zonas robežas, vizualizētu jauno plakanā-cilindriskā epitēlija pāreju un patoloģiskos perēkļus, izmanto **paplašināto kolposkopiju**, kuras laikā dzemdes kaklu apstrādā ar 3% etiķskābes un Lugola šķīdumiem.

Prove ar 3% etiķskābi - pēc apstrādes ar 3% etiķskābi īslaicīgi (1-3 minūtēs) notiek epitēlija tūska, stromas asinsvadu sašaurināšanās un audu anemizācija, kolposkopiski izpaužas ar krāsas izmaiņām, plakanā epitēlija izmaiņas iekrāsojās atkarībā no patoloģijas pakāpes dažādas intensitātes baltā krāsā, ko sauc par **acetobalto reakciju**. Acetobaltais epitēlijs ir viena no svarīgākajām priekšvēža saslimšanu kolposkopiskām pazīmēm. Krāsas intensitāte (vāji balta, pelēki balta krāsa ar spīdīgu virsmu, blāva, necaurspīdīga, austeru balta krāsa), ātrums, ar kuru izmaiņas parādās un pazūd ļauj precīzi diagnosticēt saslimšanas stadiju.

Lugola tests - daudzkārtainais plakanais epitēlijs ir ļoti bagāts ar glikogēnu un pēc apstrādes ar Lugola šķīdumu nokrāsojas brūnā, tā saucamā mahagonija krāsā.

Priekšvēža izmaiņām raksturīgs **negatīvs tests** - dzeltenas krāsas perēklis ar skaidrām robežām. Metaplastiskais, atrofiskais, cilindriskais epitēlijs krāsojas vāji un robežas ir izplūdušas.

Deciduāla reakcija grūtniecības laikā:

<i>Ectocervix</i>	<i>Endocervix</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Stromas hipertrofija • Stromas tūska • Palielināts dzemdes kakls • Vaskulārizācija • Aktīva metaplāzija 	<ul style="list-style-type: none"> • Glandulāra hiperplāzija • «Deciduālie polipi» • Endocervikāla kanāla «izvērsšanās uz āru» • Vizualizējams dzemdes kakla kanāls • Gļotu hipersekrēcija

Kolposkopijas mērķis grūtniecēm ir izslēgt invazīvu procesu.

Menopauze (atrofiskais epitēlijs)

- Bāls, gluds, spīdīgs, plāns epitēlijs, kas sastāv no bazālā un parabazālā slāņiem ar izteiktu asinsvadu tīklu.
- Asinsvadu sienīgas ir plānas - ļoti viegli veidojas **subepiteliāli asinsizplūdumi**, erozijas.
- Glikogēna saturs šūnās samazināts.
- Prove ar etiķskābi nav ļoti informatīva.
- PCP ir dzemdes kakla kanālā.
- **Lokāla estrogēnu terapija 10-14 dienas var uzlabot kolposkopijas rezultātus.**

Atipiskie asinsvadi (AA) - forma ir ļoti daudzveidīga (komati, cilpas, korķvilķi, spageti, koki ar apzāģētiem zariem), nav raksturīgs regulārs zarojums un anastomožu veidošanās. Asinsvadi izvietoti ļoti haotiski, dažādā attāluma viens no otra. Pēc apstrādes ar etiķskābi nesašaurinās, jo trūkst muskuļu slānis.

Punktuācija.

- Atipisko asinsvadu tīklojuma paveids, kad terminālā asinsvada cilpa, atrodoties stromas izaugumā (papillā), sasniedz epitēlija virsmu.
- Kolposkopiski, sevišķi pēc apstrādes ar 3% etiķskābi, izskatās, kā sarkani punkti uz balta epitēlija fona.

- Sīki punkti, kas atrodas vienādā attālumā viens no otra (smalka punktuācija) raksturīgi I pakāpes (maz izteiktiem) bojājumiem.
- Lielāki, sarkani punkti (rupja punktuācija) liecina par izteikto bojājumu.

Mozaīka.

- Histoloģiski tas ir stromas atipisko asinsvadu saturošu papillu kombinācija ar plakanā epitēlija infiltrāciju apakšā esošā stromā.
- Kolposkopējot pirms apstrādes ar etiķskābi aina ir ļoti nespecifiska, bet, veicot paplašinātu kolposkopiju, mozaīka izskatās līdzīga baltas vai dzeltenīgas krāsas ovālas, daudzstūrainas formas laukumiem ar sarkanām starprobežām.
- Rupja mozaīka atgādina bruģi –raksturīga izteiktiem bojājumiem.

Lugola tests mozaīkas un punktuācijas zonās parasti ir negatīvs.

Neadekvāta kolposkopija ir situācijās, kad:

- III tipa transformācijas zonas gadījumā jaunā plakanā-cilindriska epitēlija pāreja atrodas *ectocervix* un nav pilnībā redzama,
- ir izteikts iekaisuma process, kas apgrūtina kolposkopijas datu interpretāciju,
- dzemdes kaklu neizdodas vizualizēt.

Kolposkopiju veic ambulatori speciāli aprīkotajā kabinetā. Pirms tās ārstam ir jāinformē paciente par paredzamās izmeklēšanas gaitu, rezultātiem, komplikācijām un jāsaņem viņas rakstisku piekrišanu šai manipulācijai. Kolposkopiju veic un dokumentē atbilstoši protokolam.

Kolposkopijas atradnes interpretācijai izmanto **kombinēto Reida(Reid) kolposkopijas indeksu (RCI).**

Pazīme	0 punktu	1 punkts	2 punkti
Robežas/malas/virsmas	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. Iekšējā robeža starp dažāda kolposkopiskā izskata zonām
Krāsa(pēc etiķskābes aplikācijas)	Zemas intensitātes acetobaltais (AB). Maz izteikts AB, caurspīdīgi /daļēji caurspīdīgs AB. Sniega balta	Starpnokrāsa-pelēka / balta krāsa un spīdīga	Blāva, necaurspīdīga, austeru balta; pelēka

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

Kopējais punktu skaits(RCI)/Histoloģija

- 0-2 Varētu būt HPV/CIN 1
- 3-4 Pārklājas bojājums: varētu būt CIN 1 (LSIL)vai CIN 2(HSIL)
- 5-8 Varētu būt CIN 2-3(HSIL)

7. Dzemes kakla priekšvēža izmaiņu ārstēšana un novērošana

DzKP gadījumā ir iespējama sekojoša taktika: novērošana, ekscīziju operācijas, ablācijas jeb destrukcijas, atsevišķos gadījumos – histerektomijas.

Ja biopsijā ir konstatēts **CIN 1**, tad ir iespējama:

1. Novērošana – it īpaši gados jaunām (< 35 gadiem) pacientēm. Novērot var 2 gadus.
2. Ārstēšana – destrukcija vai ekscīzija.

Ja biopsijā ir konstatēts **CIN 2/3 vai CGIN**, indicēta ekscīzija. Izņēmums – sievietēm, jaunākām par 25 gadiem CIN 2 gadījumā var veikt destrukciju vai novērot (ja sieviete ir līdzestīga un nesmēķē).

CIN 2/3 ārstēšanas mērķis:

- ▶ izslēgt (pierādīt) iespējamu invāziju,
- ▶ noteikt galīgo diagnozi,
- ▶ samazināt invāzijas risku.

Ekscīzijas.

Mērķis ir evakuēt visus bojātos audos, tos nosūtīt tālāk uz histoloģisko izmeklēšanu. Parasti neveic, ja ir CIN I (izņemot gadījumus, kad ir persistējošs CIN I). Var veikt ar cilpu, konusu, skalpeli, lāzeri, diatermijas adatu.

Veic tikai kolposkopa kontrolē, 80 % jābūt lokālā narkozē. Ekscīzijas laikā jāizgriež visa transformācijas zona ar bojātiem audiem, taču jāizvairās no nevajadzīgas ekto- un endocervikālo audu bojāšanas. Izmēru un formu nosaka pēc kolposkopijas izmeklēšanas datiem. Ekscīziju veikt vēlams vienā gabalā, jo tad ir precīzāka histoloģiskā izmeklēšana, kuras laikā patoloģists nosaka gan bojājuma pakāpi, gan arī robežu stāvokli (ekto – un endocervikālo robežu).

Efektivitāte – 90%.

Komplikācijas:

- ▶ AGRĪNAS: asiņošana, izmainīti izdalījumi, infekcija.
- ▶ VĒLĪNAS: grūtniecības neiznēsāšana (risks palielinās līdz ar ekscīzijas apjomu un iekšējās mutes bojājuma pakāpi, tāpēc priekšrocība ir ekscīzijām ar cilpu), zems dzimšanas svars, cervikāla stenoze.

Destrukcijas jeb ablācijas

Mērķis destruēt CIN skartos audus. Jādestruē visa transformācijas zona. Destrukcijas dziļumam jābūt vismaz 4 mm.

Drīkst veikt tikai pie sekojošiem nosacījumiem:

- 1) ir redzama visa TZ,
- 2) pirms tam ir jābūt paņemtām kolposkopa kontrolē vairākām mērķa biopsijām un rezultātiem jābūt gataviem,
- 3) bojātā zona ir <75% no dzemdes kakla, neskar maksti,
- 4) nav datu par invāziju citoloģijā, histoloģijā un kolposkopijā,
- 5) nav datu par dziedzerepitēlija atipiju,
- 6) veic tikai kolposkopa kontrolē, jābūt regulārām kontrolēm pēc tam.

Veidi:

- ▶ Elektrokoagulācija (diatermija) –izmanto taisnas elektrodiatermijas adatas, destruē audus 10 mm dziļumā. Iespējama rētaudu veidošanās. Netiek rekomendēta.
- ▶ Diatermokoagulācija – destruē audus tikai 2-3 mm dziļumā, tāpēc netiek rekomendēta.

- ▶ Lāzera vaporizācija - augstas frekvences lāzera stars vaporizē šūnas, tās «plīst», ir nepieciešama atsāpināšana; audu destrukcijas dziļums atkarīgs no lāzera stara jaudas, laika, stara lieluma – var panākt līdz 6-7 mm; destruē bojājumu uzreiz, neietekmē reproduktīvo funkciju, piemērots plašiem bojājumiem, efektivitāte 97-70%, dārgs aprīkojums, jābūt ekspertam (liels risks pārmērīgam audu bojājumam!).
- ▶ Krioterapija - veic ar krioterapijas iekārtu, kurā ir caurule nepārtrauktai N₂O vai CO₂ padevei, izmantojot dubultās sasaldēšanas – atkausēšanas – sasaldēšanas metodi, destrukcijas dziļums 3-4 mm; vienkārša, nav nepieciešama atsāpināšana, nav piemērota lieliem bojājumiem (kas aizņem vairāk kā 2 kvadrantus), var izmainīties TZ, tāpēc nerekomendē veikt atkārtoti, efektivitāte 80%.
- ▶ «Aukstā koagulācija» jeb dozētā koagulācija - izmanto līdzīgu zondi kā pie krioterapijas, kas savienota ar uzkaršēšanas iekārtu, audi tiek destruēti 120° temperatūrā (temperatūra mazāka nekā pie elektokoagulācijas), īslaicīgi 20 sekundes (garāks laiks – rētaudu veidošanās risks), nepieciešama atsāpināšana, destrukcijas dziļums 4 mm, efektivitāte 95%, neietekmē reproduktīvo funkciju

Histerektomijas

Veic tikai, ja ir citas indikācijas bez CIN, ja ir izslēgta invāzija.

Novērošana pēc CIN 1 ārstēšanas

- ▶ Pacientēm, kurām veikta ārstēšana dēļ CIN I, ņem citoloģiskās analīzes 6, 12 un 24 mēnešos.
- ▶ Ja visās analīzēs A1 (norma) – atgriežas rutīnā skrīninga programmā.
- ▶ Ja kādā no analīzēm, A2 un vairāk – indicēta kolposkopija ar/bez biopsijas.

Novērošana pēc CIN 2/3 ārstēšanas

- ▶ Pacientēm, kurām veikta ārstēšana dēļ CIN II/III, ņem citoloģiskās analīzes 6, 12 mēnešos un tad ik gadu 9 gadus.
- ▶ Ja visās analīzēs A1 (norma) – atgriežas rutīnā skrīninga programmā.
- ▶ Ja kādā no analīzēm, A2 un vairāk – indicēta kolposkopija ar/bez biopsijas. Ja konstatē A4 – atkārtota ekscīzija.

Novērošana pēc CGIN ekscīzijas

- ▶ Pacientēm, kurām veikta ārstēšana dēļ CGIN, ņem citoloģiskās analīzes 6, 12 mēnešos un tad ik gadu 9 gadus.
- ▶ Ja visās analīzēs A1 (norma) – atgriežas rutīnā skrīninga programmā.

- ▶ Ja kādā no analīzēm atkārtoti CGIN, atkārtota konusveida ekscīzija vai histerektomija, ja pacients neplāno grūtniecību.

Novērošana pēc histerektomijas

Sievietēm, kurām HE ir CIN, ir palielināts VaIN un maksts vēža risks:

- ▶ ja pēdējo 10 gadu citoloģijas negatīvas un HE materiālā nav CIN, citoloģijas kontrole nav nepieciešama
- ▶ ja sievietēm HE ir CIN, kas pilnībā izoperēts, ir indicēta citoloģiju kontrole 6 un 18 mēnešus pēc operācijas, ja abas negatīvas – turpmākas kontroles nav nepieciešamas
- ▶ ja HE ir CIN, kas nav pilnībā izoperēts vai robežu stāvoklis nav skaidrs – taktika kā pie *in situ* dzemdes kakla (citoloģiskā novērošana un kolposkopija pēc indikācijām)

Kā kontroles testu 6-8 mēnešus pēc terapijas var veikt CPV – skat. diagnostikas nodaļu.

8. Maksts un vulvas priekšvēža slimību diagnostika, diferenciālā diagnostika un ārstēšana

Maksts intraepiteliālā neoplāzija (VaIN)

Etioloģija

Salīdzinoši reta patoloģija- 0,4% no visām sieviešu apakšēja reproduktīva trakta priekšvēža izmaiņām, tomēr pēc statistikas datiem pēdējo 30 gadu laikā 3x ir pieaudzis saslimstības biežums. AR-CPV infekcijas persistence ir obligātais etioloģijas faktors. 67% gadījumos VaIN kombinējas ar dzemdes kakla intraepiteliālu neoplāziju(CIN). Pacientēm pēc histerektomijas sakarā ar CIN2/3 izmaiņām VaIN tiek diagnosticēts 7,5-25% gadījumu. 50-70% pacienšu ar VaIN bija/ir citas anogenitālas neoplazmas. Riska grupa - sievietes ar CIN vai invazīvu procesu anamnēzē. 78% gadījumu VaIN atrod maksts augšējā trešdaļā.

Diagnostika

Vaginoskopija – maksts kolposkopiska izmeklēšana.

Indikācijas:

- Izmainīta citoloģijas uztriepe bez dzemdes kakla patoloģijas
- Izmainīta maksts stumbra citoloģijas uztriepe pacientēm pēc histerektomijas
- Anamnēzē - CIN/VIN
- Maksts sienas vizuālie defekti

Kolposkopiskā aina:

- Pēc apstrādes ar etiķskābi varētu būt redzams eritematozais bojājums, dažādas intensitātes acetobalts epitēlijs.
- **Visraksturīgākais ir jodnegatīvais bojājums pēc apstrādes ar Lugola šķīdumu**

Diagnostikas problēmas var radīt sekojoši faktori:

- veicot maksts apstrādi ar Lugola šķīdumu, pacientei var rasties diskomforts dēļ spoguļa rotācijas, sausuma sajūtas,
- laika ietilpīgs process,
- acetobaltā epitēlija izmaiņas attīstās lēnāk, nekā apstrādājot dzemdes kaklu,
- atipiskā vaskularizācija tiek konstatēta retāk,
- pēc histerektomijas: VaIN izplatīšanās virs maksts stumbra līnijas.

Diagnozes apstiprināšanai jāņem **biopsija kolposkopijas kontrolē**. Pēc histoloģiskās klasifikācijas VaIN (1,2,3) pakāpes ir identiskas CIN (1,2,3) pakāpēm.

Ārstēšanas metodes

- **Ja dzemde *in situ***
 - Lokāla audu destrukcija: ar *imiquimod* 5% krēmu, 5FU, CO₂ lāzerdestrukcija;
 - Ķirurģiska ārstēšana (VaIN2/3) - elektroekscīzija/vaginektomija;
 - Dobuma staru terapija
- **Pēc histerektomijas**

Ja VaIN atrodas maksts stumbra līnijā: ekscīzija!!; parciāla vaginektomija (recidīvs -0-5%); 5FU (20-59% recidīvs); staru terapija.

Ja VaIN atrodams ārpus maksts stumbra: CO₂ lāzerdestrukcija/diatermoablācija; virspusēja ekscīzija, recidīvs 10-20%

Augsts recidīvu risks pēc ārstēšanas!

Novērošana-ārstēt tikai procesam progresējot!

Vulvas priekšvēža slimības

Vulvas vēzdraudes slimību klasifikācija(2012)

I. Neoplastiskie vulvas ādas un gļotādas bojājumi

1. *Lichen sclerosus* =VIN diferencētais tips
2. Vulvas plakanšūnu hiperplāzija

II. **Vulvas intraepiteliāla neoplāzija(VIN)**

VIN I-viegla pakāpe neoplāzija (LSIL)

VINII/III-vidējas/smagas pakāpes neoplāzija (HSIL)

III. Vulvas Pedžeta slimība

NB! Jēdziens "*leucoplacia*" vairs netiek lietots, tā vietā būtu jāraksta „*lichen sclerosis*”

Etioloģija

CPV infekcija-svarīgs riska faktors - 60% gadījumu (16,18,33tipi), nozīme ir imūnsistēmas nomākumam. 13-20% kombinējas ar citām priekšvēža izmaiņām (CIN,VaIN). ASV no 1973-2000.g. VIN skaits sievietēm, kas ir jaunākas par 40 gadiem ir pieaudzis 4x. Jaunām sievietēm spontāna regresija notiek apmēram 30% gadījumu. Lokalizācija: lielās kaunuma lūpās-10%, mazās kaunuma lūpās-52%, klitora apvidū -8%, citur starpenē-32%.

Klīnika - nieze, dedzināšana-40%, sāpes, čūla, lokāls pietūkums, apsārtums, dažādas krāsas mono/polifokālie plankumi: balti, dzelteni, brūni.

Diagnostika

- Kolposkopija!
- Biopsija

Indikācijas vulvas biopsijai:

- diagnozes precizēšanai,
- aizdomas par invāziju,
- liels/pigmentēts plankums,
- ja terapija nav efektīva.

Ārstēšanas metodes

- Ekscīzija
- Lāzerablācija
- Lokāla imūnterapija
 - ✓ *Imiquimod* 5%, 5FU
- Kombinēta terapija

LICHEN SCLEROSUS

Etioloģija un patoģenēze skaidri nav zināmas: autoimūna saslimšana? ģenētiska predispozīcija? Pēc klasifikācijas –VIN diferencētais tips.

- Raksturīga klīniska aina:
 - ✓ ziloņkrāsas spīdīga pergamentveida virsma,
 - ✓ mazo kaunuma, lielo kaunumu lūpu atrofija,
 - ✓ *introitus vaginae* stenoze,
 - ✓ galvenā sūdzība –**nieze**.
- **Diagnostika-biopsija!**
- Ārstēšana –lokālie kortikosteroīdi ilgstoši

9. Vēres

1. ACOG Committee on Practice Bulletins--Gynecology. ACOG Practice Bulletin no. 109: Cervical cytology screening. *Obstet Gynecol.* 2009 Dec;114(6):1409.
2. Apgar BS, Brotzman GL, Spitzer M. *Colposcopy. Principles and Practice* (Chapter 3,5,6-9). Philadelphia, WB Saunders, 2002.
3. 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.
4. Anttila A., Arbyn M., De Vuyst H., Dillner J., Dillner L., Franceschi S., et al. *European guidelines of quality assurance of cervical cancer screening - 2nd edition-supplements.* 2015
5. Borruto F., Ridder M. *HPV and Cervical Cancer.* Springer, 2012.
6. Cervarix zāļu apraksts.
7. 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.
8. *Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU countries,* European Center for Disease Prevention and Control, Stockholm, January 2008.
9. <http://www.likumi.lv/doc.php?id=11215>.
10. 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.
11. MK Noteikumi Nr 1529 Vaselības aprūpes organizēšanas un finansēšanas kārtība, <http://m.likumi.lv/doc.php?id=263457>.
12. 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.
13. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2010; 102: 325-339.

14. Shakuntala Baliga. Principles and practice of Colposcopy. Jaypee Brothers Medical Publishers, 2011, pages 226-228.
15. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet. 2007 Sep 8;370(9590):890.
16. Sellars JW, Sankaranarayanan R (eds) Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia. Lyon, IARC, 2003/4.
17. Silgard zāļu apraksts.
18. Stanley MA. Immune responses to human papillomavirus. Vaccine 2006; 24: 16-22.
19. Step by step.Colposcopy,cryosurgery and LEEP. B.Shakuntala Baliga.JAYPEE.2008.
20. 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.
21. Veselības aprūpes statistika (<http://www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika/>).
22. Vēža savlaicīgas atklāšanas programma. Nacionālais Veselības dienests. <http://www.vmnvd.gov.lv/lv/469-veselibas-aprupes-pakalpojumi/veza-savlaicigas-atklšanas-programma/626-veza-savlaicigas-atklšanas-programmas-rezultati>.
23. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D, 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. Am J Obstet Gynecol. 2007 Oct;197(4):346.