



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

Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu
asociācija

RĪGA
2021

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 valdes locekle; 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 viceprezidente; Medicīnas sabiedrības ARS ginekoloģijas nodaļas vadītāja.

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

Jana Žodžika, medicīnas zinātņu doktore; ginekologs, dzemdību speciālists; Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācijas valdes locekle; Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas ārsts-ginekologs, kolposkopijas speciālists; Rīgas Stradiņa universitātes Dzemdniecības un ginekoloģijas katedras docente; Latvijas Kolposkopijas biedrības valdes locekle.

Kristīne Pčolkina - ginekologs, dzemdību speciālists; Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācijas biedrs; Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas kolposkopijas speciālists; Rīgas Stradiņa universitātes Dzemdniecības un ginekoloģijas katedras pasniedzēja, Latvijas Kolposkopijas biedrības valdes priekšsēdētāja.

Olga Plisko, ginekologs, dzemdību speciālists; Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācijas biedrs; Rīgas Stradiņa universitātes Dzemdniecības un ginekoloģijas katedras pasniedzēja; Rīgas Stradiņa universitātes doktorante.

Ilze Vīberga, profesore; ginekologs, dzemdību speciālists; Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācijas biedrs.

Nellija Lietuviete, ginekologs, dzemdību speciālists; Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācijas biedrs; Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Ginekoloģijas klīnikas vadītāja.

Mārīte Puksta, 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, kolposkopijas speciālists; Rīgas Stradiņa universitātes Dzemdniecības un ginekoloģijas katedras pasniedzēja.

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

Zane Grabe, ginekologs, dzemdību speciālists; Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācijas biedrs; Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas ārsts-ginekologs.

Svetlana Jagodkina, ginekologs, dzemdību speciālists; Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācijas biedrs; Rīgas Stradiņa universitātes Dzemdniecības un ginekoloģijas katedras pasniedzēja; P. Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas ārsts-ginekologs.

Dace Zavadska, pediatrs, bērnu infektologs; Rīgas Stradiņa universitātes Pediatrijas katedras asociētā profesore; Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Ģimenes vakcinācijas centra vadītāja; LR Veselības ministrijas Imunizācijas valsts padomes priekšsēdētāja.

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 CPV – 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*)

CPV – 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

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

Nevēlami notikumi pēc vakcinācijas aprakstīti nodaļā 7.1.4. “Vakcīnu panesamība un drošums” un zāļu lietošanas instrukcijās. Iespējamie sarežģījumi, kas saistīti ar dzemdes kakla priekšvēža slimību ārstēšanu, aprakstīti 8. nodaļā “Dzemdes kakla priekšvēža izmaiņu ārstēšana”.

Pastāv arī psihoemocionālā diskomforta riska saistība ar vakcinācijas procesa neizpratni, trauksmi bailēm no vakcinācijas teorētiskajiem blakusefektiem, ko var izraisīt sabiedrībā apzināti kaitnieciski izplatītie vakcinācijas pretinieku maldinošie viedokļi. Nozīme ir arī nepatiesas informācijas ietekmei uz sabiedrību un sabiedrības bažām par vakcīnu drošību un efektivitāti.

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 Cītur 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

- Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer

Precursors. J Low Genit Tract Dis. 2020;24(2):102-131.
doi:10.1097/LGT.0000000000000525 [82]

- von Karsa L, Arbyn A, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S & Anttila A (2015). Executive summary. In: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition, Supplements. Anttila A, Arbyn A, 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. XIII–XXIV. [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) uzticamība, darba grupa izstrādājusi orientējošu atbilstību Noteikumu Nr. 469 prasībai.

1.tabula. ASCCP (*American Society for Colposcopy and Cervical Pathology*) 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
I – pierādījumi no vismaz 1 randomizēta kontroles pētījuma		A - Pierādījumi ar augstu ticamību, kas iegūti vairākos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos, par kuriem veikta metaanalīze
II- pierādījumi no vismaz 1 klīniskā pētījuma bez randomizācijas, kohortu vai gadījuma kontroles pētījumiem		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 – pierādījumi no ekspertiem, kas pamatojas uz klīnisku pieredzi, aprakstošiem pētījumiem, ekspertu komisiju ziņojumiem		C - Pierādījumi ar zemu ticamību, kas iegūti atsevišķos pētījumos ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi)
		D - Nepietiekami pierādījumi, kas iegūti gadījumu sēriju novērojumos vai par kuriem saņemts vienprātīgs ekspertu ieteikums
ASCCP vadlīnijās definētais ieteikumu stiprums		
A – pamatojoties uz augsti ticamiem pierādījumiem par efektivitāti un sekojošiem būtiskiem klīniskiem ieguvumiem, tiem rekomendēts lietot		

<p>B - pamatojoties uz vidējas ticamības pierādījumiem par efektivitāti vai dažiem klīniskiem ieguvumiem, tieks rekomendēts lietot</p>		
<p>C – Efektivitātes pierādījumi ir nepietiekami, lai rekomendētu vai nerekomendētu lietošanu, bet rekomendācijām var būt cits pamatojums</p>		
<p>D – Vidēji pierādījumi efektivitātes trūkumam vai nelabvēlīgiem iznākumiem nerekomendē lietošanu</p>		

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

European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening vadlīnijās definētie pierādījumu līmeņi		Noteikumos Nr. 469 definētie ieteikumu pierādījumu līmeņi
I – konsekventi multipli randomizēti kontroles pētījumi (RKP) ar adekvātu pētījuma grupu vai to sistemātisks pārskats	→	A - 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 - 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	↗	C - 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	↗	D - Nepietiekami pierādījumi, kas iegūti gadījumu sēriju novērojumos vai par kuriem saņemts vienprātīgs ekspertu ieteikums
V – gadījumu sērija; pirms/pēc pētījumi bez kontroles grupas, šķērsriezuma apskati	↗	
VI – ekspertu viedoklis		
European guidelines for quality assurance in cervical cancer		

screening vadlīnijās definētais ieteikumu stiprums		
A – iejaukšanās tiek stingri ieteikta visiem pacientiem vai mērķa grupai		
B – iejaukšanās tiek ieteikta		
C – iejaukšanās var tikt apsvērta, bet ar nenoteiktu iznākumu		
D – iejaukšanās netiek ieteikta		
E – iejaukšanos stingri neiesaka		

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

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

Vadlīniju izstrādes finansētājs

Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācija.

Satura rādītājs

1. Ievads	15
2. Cilvēka papilomas vīrusa raksturojums	16
3. CPV klasifikācija	16
4. CPV izplatība	19
5. CPV transmisija	20
6. CPV infekcijas patogēnēze	21
7. Dzemdes kakla priekšvēža un vēža profilakse	23
7.1. Primāra profilakse	23
7.1.1. CPV vakcīnu raksturojums	23
7.1.2. Vakcinācijas mērķa grupas	30
7.1.3. CPV vakcīnu imunogenitāte un revakcinācijas nepieciešamība	31
7.1.4. Vakcīnu panesamība un drošums	32
7.1.5. Kontrindikācijas vakcinācijai	33
7.1.6. Vakcinācija pēc dzemdes kakla vēža saslimšanu ārstēšanas	33
7.1.7. Īpaša piesardzība vakcinācijas praksē	33
7.1.8. Pediatru un ģimenes (vispārējās prakses) ārstu loma dzemdes kakla priekšvēža primārajā profilaksē	34
7.2. Sekundāra profilakse	35
7.2.1. Priekšvēža slimību diagnostika: citoloģija un kolposkopija	35
7.2.2. Mērķa grupas pacienšu novērošanas un ārstēšanas taktika pēc histoloģisko rezultātu saņemšanas	43
7.2.2.1. Labdabīgas izmaiņas (iekaisums, metaplāzija, ectropion u.tml.)	46
7.2.2.2. CIN I	46
7.2.2.3. CIN II/III	47
7.2.2.4. Cervikāla glandulāra intraepiteliāla neoplāzija (CGIN)	47
7.2.2.5. Invāzija	47
7.2.3. Augsta riska CPV testu nozīme dzemdes kakla priekšvēža izmaiņu diagnostikā	47
7.2.3.1. AR-CPV testu izmantošana primārajā skrīningā	48
7.2.3.2. AR-CPV testu izmantošana citoloģisko analīžu robežu izmaiņu gadījumā	53

7.2.3.3. AR-CPV testa kā izārstēšanās rādītāja izmantošana pēc dzemdes kakla priekšvēža patoloģiju ārstēšanas	53
8. Dzemdes kakla priekšvēža izmaiņu ārstēšana	54
8.1. Dzemdes kakla gļotādas ekscīzijas	54
8.2. Lokāla destruktīva terapija	56
8.3. Taktika pēc ārstēšanas	56
9. Taktika atsevišķām pacienšu grupām	57
9.1. Grūtnieces	57
9.2. Pusaudzes līdz 18 gadu vecumam	57
9.3. Pacientes ar imūnsupresiju	57
9.4. Nesakritība starp citoloģijas uztriepes un kolposkopijas rezultātiem	58
9.5. Kolposkopija postmenopauzālā vecuma sievietēm	58
10. Dzemdes kakla priekšvēža izmaiņu skrīninga, diagnostikas, novērošanas un ārstēšanas kvalitātes indikatori.	59
11. Ieteikumi	65
Literatūras saraksts	67
Pielikumi	
1.pielikums. Vadlīnijās ietvertu, Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts	79
2. pielikums. Kolposkopijas protokols	80

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]. 15-20% gadījumu dzemdes kakla vēzis tiek diagnosticēts IV stadijā, kurai 1 gada mirstība ir ~50-70%. 2017. gadā dzemdes kakla vēzis tika diagnosticēts 202 sievietēm un 107 sievietes mirušas [7].

Pasaulē un arī Latvijā dzemdes kakla vēzis ir otrais biežāk sastopamais audzējs sievietēm līdz 45 gadu vecumam un trešais izplatītākais vēža izraisītas 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

CPV 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 vismaz 14 CPV tipus CPV par cilvēkam kancerogēniem, no kuriem biežākie ir 16. un 18. tipi [12]. 2008. gadā *Harald zur Hausen* saņēma Nobela prēmiju par CPV onkoģenēzes mehānisma skaidrojumu [13].

3. CPV klasifikācija

Pastāv aptuveni 200 CPV veidu, un no tiem vairāk nekā 40 tipi inficē tieši gļotādas: dzemdes kaklu, maksti, vulvu, dzimumlocekli un taisno zarnu, orofaringeālās gļotādas [14, 50]. Savukārt vismaz 14 ir atzīti par augsta riska onkoģeniem tiem [12].

Ar CPV saistītās saslimšanas:

- Dzemdes kakls – cervikāla intraepitēliāla neoplāzija, dzemdes kakla vēzis;
- Maksts – maksts intraepitēliālā neoplāzija, maksts vēzis;
- Vulva – dzimumorgānu kārpas, vulvas intraepitēliālā neoplāzija, vulvas vēzis;
- Dzimloceklis – dzimumlocekļa vēzis;
- Taisnā zarna – anālā intraepitēliālā neoplāzija, anālā kanāla vēzis;
- Orofaringeālas gļotādas – respiratora papilomatoze, orofaringeālais vēzis.

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

- augsta riska jeb onkoģenie tipi, kas var izraisīt dzemdes kakla vēzi;
- zema riska tipi, kuri var izraisīt labdabīgas dzimumorgānu kārpas.

3. tabula. CPV tipi [14; 15]

Augsta riska (onkoģenie) tipi	Zema riska (neonkoģenie) 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>CPV 16</i> ir visbiežākais augsta riska tips, kas atrodams gandrīz pusē dzemdes kakla vēža gadījumā.	<i>CPV 6</i> un <i>CPV 11</i> ir visbiežāk atrodami dzimumorgānu kārpās.

CPV 18 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 CPV tipu (skat. 3. tabulu). Vairāk nekā 99 % dzemdes kakla vēža gadījumu izraisa CPV infekcija [16; 17] (skat. 4. tabulu).

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

Vīrusa tips	Adenokarcinoma	Plakanšūnu epitēlija vēzis
CPV 16	49%	55%
CPV 18	36%	13%
CPV 45	6%	5%
Kopā (CPV 16, 18, 45)	90%	73%

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

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

CPV tips	Attiecīgā CPV 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

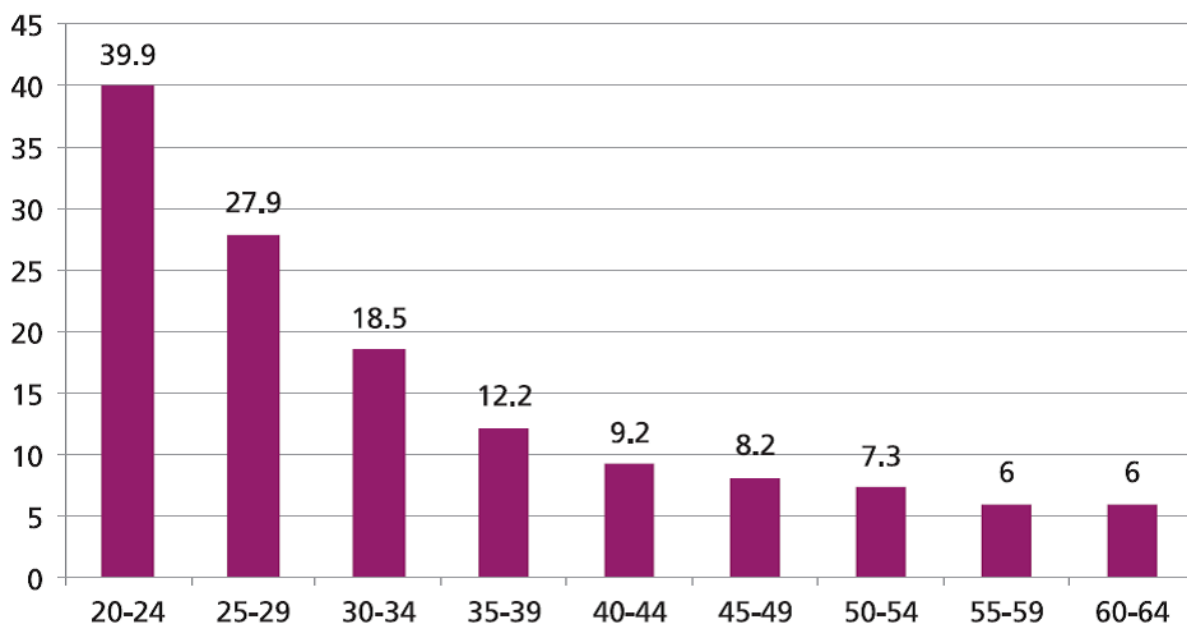
Latvijā biežāk sastopamie CPV DNS tipi dzemdes kakla analīzēs dzemdes kakla vēža pacientēm bija CPV16 (60,6%), CPV18 (9,0%), CPV31 (5,4%), CPV45 (3,2%) un CPV33 (2,7%) [19].

4. CPV izplatība

CPV infekcijas izplatība ļoti variē atkarībā no ģeogrāfiskā reģiona, bet ir aptuveni aprēķināts, ka līdz 79% pasaules sieviešu tiek inficētas vismaz ar vienu dzimumorgānu CPV tipu kādā savā dzīves periodā [4].

Jebkurā brīdī 10,5% sieviešu pasaulē dzemdes kaklā ir diagnosticējams kāds no CPV tiem [21]. Lielāka inficēšanās iespējamība ir pusaudžu gados un otrajā gadu desmitā. Pētījumā par antivielām pret četriem CPV infekcijas tiem (16.,18., 6. un 11.) tika konstatēts, ka ar CPV inficēto sieviešu īpatsvars strauji pieaug vecuma grupā no 14 līdz 24 gadiem [22]. Sievietēm kļūstot vecākām, CPV infekcijas iespējamība samazinās [23; 24] (skat. 1. attēlu). Augsta riska CPV prevalence sievietēm vecumā no 14-19 gadiem ir 22% [115].

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



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

5. CPV transmisija

CPV ir augsti kontagiozs vīruss. Ir aprēķināts, ka ir vidēji 40% iespējamība tikt inficētam dzimumakta laikā [73]. Pēc pēdējiem datiem, transmisijas risks no CPV pozitīvas sievietes vīrietim ir apmēram 3 reizes lielāks, nekā no CPV pozitīva vīrieša sievietei. [26].

Dzimumorgānu CPV 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 CPV 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 CPV 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 CPV [31].

CPV 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.

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

Ir iespējama arī nozokomiāla inficēšanās, vīrusam atrodoties uz medicīnisko ierīču virsmas. [75-77].

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

6. CPV infekcijas patogēnēze

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

CPV ir DNS vīruss, kas replicējas daudzkārtainā plakanā epitēlija šūnās. CPV 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 CPV apakštipu. E gēni nosaka proteīnregulējošās funkcijas, bet L gēni regulē vīrusa kapsīdas proteīnus. No pašreiz zināmajiem vairāk kā 200 CPV 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.

CPV 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 CPV 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]

CPV vairošanās notiek bazālā un parabazālā slāņu dzemdes kakla gļotādas šūnās. Bazālā slāņa šūnas ir relatīvi mazāk aizsargātas un vairāk pakļautas CPV infekcijai pārejas zonā (transformācijas zona), kur daudzkārtainais plakanais 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 CPV E1/E2 un E6/E7 proteīni. Mikroskopiski šie procesi ir diagnosticējami kā CINI = LSIL. Lielākā daļa CPV infekciju ir pārejošas, bet malignizēšanās nav iespējama bez persistēšanas, kas tiek definēta kā viena un tā paša CPV tipa esamība šūnās vismaz 6-12 mēnešus. Jo ilgāk CPV saglabājas šūnās, jo mazāka ir iespēja no tā atbrīvoties. Šūnas inducēta imunoloģiskā reakcija notiek pret CPV 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 CPV virēmijas fāzes. Tas arī nosaka vīrusa persistēšanu inficētajās šūnās. Dabiskā sistēmiskā organisma atbilde uz inficēšanos ar CPV ir nepietiekama. Gluži pretēji ir vakcinējoties pret CPV - tiek inducēta sistēmiska imūna atbilde, pateicoties vakcīnā esošā CPV kapsīdas L1 proteīna aktivitātei reģionālajos limfmezglos [40; 41]. Lielākā daļa CPV infekciju ir tranzitoras un asimptomātiskas. Pētījumi pierāda, ka aptuveni 70% sieviešu ar pirmreizēji diagnosticēto CPV infekciju kļūst CPV DNS negatīvas pēc viena gada un

91% - pēc diviem gadiem [42; 43; 44; 45]. Vidēji CPV klātbūtne pēc inficēšanās ilgst 8 mēnešus [42]. CPV 16 infekcija lielākoties persistē ilgāk un bieži vien spontāni eliminējas pēc 2 gadiem [42]. Tranzitora CPV infekcija var radīt pierādāmas LSIL citoloģiskās izmaiņas, kas spontāni izzūd bez jebkādas terapijas līdz ar spontānu CPV elimināciju. Ja imunoloģiskā reakcija ir ļoti vāja, vīruss var saglabāties šūnā “snaudošā” 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 CPV 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;
- CPV tipi.

7. Dzemdes kakla priekšvēža un vēža profilakse

Saskaņā ar PVO pamatnostādņēm un daudzu starptautisko un nacionālo akadēmisko biedrību (kas pārstāv ginekoloģijas un onkoloģijas nozari) ieteikumiem optimāla dzemdes kakla vēža profilakse ietver **primāro profilaksi (konsultācijas un vakcināciju)**, lai novērstu inficēšanos ar izteikti onkogēnajiem CPV tipiem, **sekundāro profilaksi (agrīnu displāzijas konstatēšanu un vēža skrīninga citoloģiskās pārbaudes) un dzemdes 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. Primārā profilakse

Lai gan regulāra un pareiza prezervatīvu lietošana, kā arī minimāls dzimumpartneru skaits dzīves laikā var samazināt inficēšanās risku ar CPV, tomēr pilnībā to nenovērš [47]. 2006. un 2007. gados Eiropas zāļu aģentūra (European Medicine Agency – EMA) reģistrēja un lietošanai Eiropā apstiprināja divas vakcīnas, kas indicētas priekšvēža dzemdes kakla bojājumu un dzemdes kakla vēža, kas cēloniski saistīts ar CPV infekciju, profilasei. 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*)) - licence ir beigusies 2019.g. 18.februārī, un rekombinanta Cilvēka Papilomas vīrusa bivalenta vakcīna ((16. un 18. tipi) (Recombinant Human Papillomavirus Bivalent (Types 16 and 18) Vaccine, recombinant *Cervarix*)). 2015.gadā EMA tiek reģistrēta jauna vakcīna – Cilvēka Papilomas vīrusa deviņvalentā vakcīna (6., 11., 16., 18., 31., 33., 45., 52., 58. tipi (Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine, recombinant, adsorbed)). Vakcinācijas primārais mērķis ir novērst saslimšanu ar dzemdes kakla vēzi un priekšvēža saslimšanām un nodrošināt efektīvu un ilglaicīgu aizsardzību pret CPV infekciju [52]. Imūnā atbilde pēc CPV vakcinācijas ir daudz spēcīgāka un atšķiras no tās, kas rodas, ja vispār, pēc pārslimošanas. Dabīgās infekcijas radītā imunitāte ir vāja, lēna un antivielu titri ir zemi un neaizsargā no reinfekcijas [53].

7.1.1. CPV vakcīnu raksturojums

Informācija par bivalentās un deviņvalentās vakcīnas raksturīgākajām īpašībām apkopota 6. tabulā.

6. tabula. CPV vakcīnu iezīmes [2; 3; 9; 12; 47; 54-69; 87; 107; 112; 113]

	<i>Cervarix</i>	<i>Gardasil 9</i>	Komentāri
Antigēnu sastāvs	CPV-16, -18 kapsīda ārējā slāņa rekombinanta olbaltumviela (20, 20 µg) VLP veidā	CPV -6, -11,-16, -18, -31, -33, -45, -52, -58 kapsīda ārējā slāņa rekombinanta olbaltumviela (30, 40, 60, 40, 20, 20, 20, 20, 20 µg) VLP veidā	Nesatur CPV DNS – nav infekcijas riska
Adjuvants	AS04 adjuvanta sistēma: - MPL A 50 µg; - alumīnija hidroksīds 500 µg	Amorfs alumīnija hidroksifosfāts (0,5 mg alumīnija).	Alumīnija sāļi – adjuvants, kas nespecifiski stimulē imūnsistēmas atbildes reakciju pret ievadītajiem antigēniem. Vakcīnās izmantots vairāk nekā 80 gadus — tā drošības profils ir labi pierādīts [54]. AS04 –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]
Konservanti	nav	nav	Abas vakcīnas nesatur tiomersālu.
Indikācijas (atbilstoši zāļu aprakstiem) [2; 3]	<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 (CPV) tipi	<i>Gardasil 9</i> indicēts aktīvai imunizācijai personām no 9 gadu vecuma pret šādām CPV izraisītām slimībām: - Dzemdes kakla, vulvas, maksts un anālās atveres pirmsvēža bojājumi un vēzis, ko izraisa vakcīnas CPV tipi; - Dzimūorgānu smailās kondilomas (<i>condyloma</i>	CPV-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]. CPV-6 un -11 nosaka vairāk nekā 80% dzimūorgānu

		<i>acuminata</i>), ko izraisa specifiski CPV tipi.	kondilomu gadījumu [60]. CPV -31, -33, -45, -52 un -58 izraisa apmēram vēl 20% dzemdes kakla vēža gadījumu. Tādējādi Gardasil 9 kopumā nodrošina 90% aizsardzību pret dzemdes kakla vēzi [79]
Mērķa grupa (atbilstoši zāļu aprakstiem) [2; 3]	Meitenes un sievietes no 9 gadu vecuma	Personas no 9 gadu vecuma	Nav
Vakcinācijas shēma [2; 3; 12; 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.	Intramuskulāri (deltveida muskuļa rajonā). <i>Personas no 9 līdz 14 gadiem ieskaitot, pirmreizējas vakcinācijas brīdī</i> Gardasil 9 var ievadīt atbilstoši 2 devu (0., 6. – 12. mēnesī) vakcinācijas shēmai Otrā vakcīnas deva jāievada starp 5 un 13 mēnešiem pēc pirmās devas. Ja otrā vakcīnas deva tiek ievadīta agrāk nekā 5 mēnešus pēc pirmās devas, vienmēr ir jāievada trešā deva.	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 imunogenitāti 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].

	<p>Revakcinācija: pašlaik nav ieteikumu.</p>	<p>Gardasil 9 var ievadīt atbilstoši 3 devu vakcinācijas shēmai (0., 2., 6. mēnesī). Otrā deva jāievada vismaz vienu mēnesi pēc pirmās devas, un trešā deva jāievada vismaz 3 mēnešus pēc otrās devas.</p> <p><i>Personas no 15 gadu vecuma pirmreizējas vakcinācijas brīdī</i></p> <p>Gardasil 9 jāievada atbilstoši 3 devu vakcinācijas shēmai (0., 2., 6. mēnesī). Otrā deva jāievada vismaz vienu mēnesi pēc pirmās devas, un trešā deva jāievada vismaz 3 mēnešus pēc otrās devas.</p> <p>Revakcinācija: pašlaik nav ieteikumu.</p>	
<p>Vakcīnu efektivitāte pret augstas pakāpes dzemdes kakla bojājumiem, kas saistīti ar CPV-16/18 tipiem jaunām sievietēm, kuras iepriekš</p>	<p>Vidēji 40 mēnešu laikā jaunām sievietēm, pamatojoties uz CPV tipa piešķiršanas post-hoc analīzi, pētījuma</p>	<p>Vidēji 6 gadu laikā 16-26 gadu jaunām sievietēm, kuras nebija inficētas ar CPV [79; 80]:</p> <p>-samazina saslimšanu ar CINIII, Adenocarcinoma in situ un dzemdes kakla</p>	<p>Nav</p>

nebija inficētas ar CPV	nobeiguma analīzē [3, 112]: - nebija neviena CINIII+ gadījuma vakcīnas grupā, salīdzinot ar 22 gadījumiem kontrolgrupā (efektivitāte 100% (95% CI: 81,8-100); - bija 1 CINII+ gadījums vakcīnas grupā, salīdzinot ar 92 gadījumiem kontrolgrupā (efektivitāte 98,9% (95% CI: 93,8-100).	vēzi par 100% (95% CI: -∞-100).	
Vakcīnu efektivitāte pret augstas pakāpes dzemdes kakla bojājumiem, kas saistīti ar CPV-31/33/45/52/58 tipiem jaunām sievietēm, kuras iepriekš nebija inficētas ar CPV	nav	Vidēji 6 gadu laikā 16-26 gadu jaunām sievietēm, kuras nebija inficētas ar CPV [79; 80]: -samazina saslimšanu ar CINIII, Adenocarcinoma in situ un dzemdes kakla vēzi par 100% (95% CI: 39,4-100,0).	nav
Imunogenitāte un imūnreakcijas noturīgums	Vienu mēnesi pēc vakcinācijas antivielas pret CPV-16 un -18	Vienu mēnesi pēc vakcinācijas >98% 9-15 un 16-26 gadus vecām meitenēm un	nav

	<p>izveidojas vairāk nekā 99% sieviešu [3; 63; 64; 112].</p> <p>Visas vakcinētās sievietes ir seropozitīvas vismaz 8,9 gadus pēc vakcīnas pirmās devas [3, 112].</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 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</p>	<p>zēniem izveidojās antivielas pret katru no 9 vakcīnā iekļautiem CPV tipiem.</p> <p>Serokonversijas proporcija bija līdzvērtīga 2- un 3-devu vakcinācijas shēmai [102].</p> <p>Antivielas saglabājas stabili augstā līmenī vismaz 60 mēnešus pēc vakcinācijas [79].</p>	
--	---	---	--

	<p>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>		
--	--	--	--

7.1.2. Vakcinācijas mērķa grupas

Vakcinācijas primārā mērķa grupa ir meitenes, kuras vēl nav uzsākušas dzimumdzīvi, parasti 10-13 gadu vecumā [I-A 107; 12], jo visaugstākā vakcinācijas klīniskā efektivitāte ir meitenēm un sievietēm, kuras nav inficētas ar CPV vīrusu (skat. 6. tabulu) [112; 113]. Saskaņā ar Latvijas Republikā noteikto kārtību, 12 gadus vecu meiteņu obligāta vakcinācija pret CPV vakcinācijas kalendārā ir iekļauta 2010. gada 1. septembrī [1]. Valsts apmaksāta vakcinācija pret CPV pienākas visām meitenēm, līdz 18 gadu vecuma, arī ja pirmā deva ir ievadīta dažas dienas pirms 18. dzimšanas dienas.

Kopš 2020. gada 1. janvāra vakcinācija tiek veikta ar 9-valento vakcīnu.

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

CPV kā visbiežākā seksuāli transmisīva infekcija ir izplatīta ne tikai meitenēm, bet arī zēniem. Vīrieši gan piedalās slimības izplatībā populācijā, gan arī paši slimo ar CPV izraisītām saslimšanām – anogēnālām kārpām, anālā kanāla, dzimumlocekļa un orofaringeāliem vēžiem. Pēc epidemioloģisko pētījumu datiem, valstīs, kur ir augsta meiteņu vakcinācijas aptvere (70-85%), kā piemēram, Austrālijā, veidojas t.s. kolektīvā imunitāte, kas veicina inficēšanās samazināšanos arī starp nevakcinētiem zēniem un vīriešiem [103]. Valstīs, kur meiteņu vakcinācijas īpatsvars ir nepietiekams, kopienas imunitāte neveidojas un zēnu iekļaušana vakcinācijas valsts programmā var veicināt nozīmīgu visu ar CPV saistītu saslimšanu samazināšanos abiem dzimumiem [108]. Zviedrijā ir aprēķināts, ka zēnu iekļaušana vakcinācijas

programmā un meiteņu papildus (*catch-up*) vakcinācija 13-18 un 22-26 gadu vecumā samazina saslimstību ar vakcīnā iekļautajiem CPV tipiem vēl par 10.8% [109]. Vācijā aprēķināts, ja meiteņu vakcinācijas aptvere ir 44.6%, papildus vakcinējot 22.3% zēnu, nākamo 100 gadu laikā ir iespējams novērst 22122 dzemdes kakla vēža gadījumus, t.sk. 5834 nāves gadījumus, un 25226 citu ar CPV saistītu vēžu gadījumu sievietēm un vīriešiem, t.sk. 10279 nāves gadījumus [108]. Vairākas valstis jau ir uzsākušas zēnu vakcināciju – Vācija, Austrija, Kanāda, ASV, Austrālija, Zviedrija u.c.

Līdzīgi kā meitenēm, arī zēniem visaugstākā vakcinācijas efektivitāte ir ar CPV neinficētiem indivīdiem, tāpēc rekomendētais vakcinācijas vecums un shēma ir tādi paši kā meitenēm [108].

7.1.3. CPV vakcīnu imunogenitāte un revakcinācijas nepieciešamība

Ņemot vērā, ka risks inficēties ar CPV pastāv visā seksuālās dzīves periodā, būtiski ir nodrošināt ilgstošu imūno aizsardzību. Šobrīd revakcinācija ar *Cervarix* un *Gardasil 9* vakcīnām netiek ieteikta [61; 62], taču klīniskie novērojumi joprojām turpinās.

Līdz šim nav atklāts neviens imunoloģiskais marķieris, kas varētu cieši un tieši korelēt ar klīnisko aizsardzību pret persistējošu CPV infekciju. Tomēr domājams, ka galvenais mehānisms aizsardzībai pret CPV 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 CPV-16 un -18, un visā novērošanas periodā saglabājās konstanti augsta to vidējā koncentrācija (≥ 10 reižu augstāka nekā dabiskas infekcijas gadījumā) [3].

Vismaz 7 gadu garumā meitenēm un zēniem vecumā 9-15 gadi, atkarībā no CPV tipa, seropozitīvi bija 91-99% pētāmo personu [2]. *Gardasil 9* imunogenitātes ziņā sievietēm vecumā 16-26 gadiem 5 gadu periodā ir salīdzināms ar kvadrivalento CPV (*Silgard/Gardasil*) vakcīnu, respektīvi antivielas pret 6., 11., 16. un 18. CPV tipiem saglabājas līdzīgos līmeņos [79]. Ir pierādīts, ka 10 gadus pēc vakcinācijas ar *Silgard/Gardasil* antivielu titri saglabājas augstā līmenī [117]. Tāpēc tiek pieņemts, ka arī pēc *Gardasil 9* imunitāte būs tikpat noturīga. Šobrīd aktīvi notiek pētījumi

par *Gardasil 9* imunogenitāti ilgtermiņā.

Abu vakcīnu imunogenitāte pusaudzēm ir ievērojami izteiktāka nekā vecākām sievietēm, īpaši pēc 35 gadu vecuma [63; 65; 118]. Daudzcentru klīniskajā pētījumā ar *Cervarix* vakcīnu ir pierādīts, ka 10–14 gadus vecām meitenēm CPV-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]. Antivielu veidošanās pēc *Gardasil 9* ir salīdzināma 9-15 un 16-26 vecām meitenēm un zēniem, bet 27-45 gadu vecām sievietēm tie ir zemāki [118]. Taču arī vecākām sievietēm, līdz 45 gadu vecumam, vakcinācija pret CPV ir augsti efektīva un droša [72]. 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 CPV 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 nevēlamu notikumu rašanos visā pētījuma laikā. Iepriekš definētā dalībnieku apakšgrupā (*Cervarix* = 8130 pret kontroles preparātu = 5786) nevēlamie notikumi tika vērotas 30 dienas pēc katras injekcijas [3].

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].

Ja vakcinācijas periodā bija iestājusies grūtniecība, netika novērots paaugstināts grūtniecības pārtraukšanās, nedzīvi dzimušo vai iedzimtu anomāliju risks [119].

Gardasil 9 drošums tika pārbaudīts 7 klīniskos pētījumos. Kopumā 15776 personas (10 495 personas 16–26 gadu vecumā un 5 281 pusaudzis 9–15 gadu vecumā iekļaušanas brīdī) saņēma *Gardasil 9*. Nevēlamas blakusparādības tika novērotas 0,1%. Visbiežāk novērotās blakusparādības *Gardasil 9* lietošanas laikā bija nevēlamas reakcijas injekcijas vietā (84,8% vakcinēto personu 5 dienu laikā pēc jebkuras vakcinācijas reizes) un galvassāpes (13,2% vakcinēto personu 15 dienu laikā pēc jebkuras vakcinācijas reizes). Šīs nevēlamās blakusparādības parasti bija vieglas vai vidēji smagas [120].

Pēc Vакcīnu Nevēlamo Blakusparādību Ziņošanas Sistēmas (Vaccine Adverse Event Reporting System –VAERS, ASV) informācijas laika periodā no 2014. līdz 2017. gadam tika reģistrēti 7244 ziņojumi. Šajā laika periodā tika ievadītas 27 996 934 9-valentās vакcīnas devas. 97,4% no ziņojumiem bija nenozīmīgi (galvas reibums, sinkope, galvassāpes, sāpes vai eritēma injekcijas vietā). Aprēķinātais kopējais smagu blakusparādību (nepieciešama hospitalizācija vai esošās pagarinājums, invaliditāte, dzīvību apdraudoša saslimšana, iedzimta anomālija vai nāve) bija 7 uz 1 milj. devu. Smagas sinkopes biežums tika aprēķināts 26/milj.devu, savukārt, citu smagu blakusparādību <1/milj.devu. Tika novēroti 7 nāves gadījumi, no kuriem 5 nav dokumentu, kas pierādītu nāves saistību ar vакcināciju. 1 gadījumā nāve iestājās aortas dissekcijas rezultātā 7 dienas pēc vакcinācijas 14 gadus vecai meitenei, kas vienlaicīgi bija saņēmusi gripas vакcīnu. 1 gadījumā nāves iemesls bija smadzeņu hemorāģija 16 gadus vecam zēnam 4 dienas pēc vакcinācijas, kurš vienlaicīgi tika vакcinēts pret A hepatītu. Nevienā gadījumā nav pierādījumu nāves cēloniskai sakarībai ar vакcināciju [121].

Vакcīnu drošības datus regulāri izvērtē Globāla Vакcīnu Drošības Komiteja (Global Advisory Committee on Vaccine Safety – GACVS). Pēdējā ziņojumā tika vērtēta CPV vакcīnu ietekme uz auglību un olnīcu funkciju. Kopumā izvērtēti dati no 9 klīniskiem pētījumiem, kuros nav pierādītas saistības starp CPV vакcīnām un neauglību vai priekšlaicīgu olnīcu izsīkumu. Visas vакcīnas tikai atkārtoti atzītas par drošām, bet novērošana tiek turpināta [122].

Kopumā visas vакcīnas GACVS ir atzinusi par ārkārtīgi drošām, un pašreiz nav pierādījumu to saistībai ar autoimūnām saslimšanām, neauglību vai priekšlaicīgu olnīcu izsīkumu, multiplo sklerozi, hronisko sāpju sindromu u.c. [122].

7.1.5. Kontrindikācijas vакcinācijai

Vienīgās absolūtās kontrindikācijas CPV vакcinācijai ir [4]:

- Anafilakse pēc iepriekšējās jebkuras CPV vакcīnas devas;
- Anafilakse pēc jebkura no CPV vакcīnas komponentiem;
- Anafilakse uz rauga sēnītēm (attiecas uz *Gardasil 9*)

7.1.6 Vакcinācija pēc dzemdes kakla vēža saslimšanu ārstēšanas

Esošās dzemdes kakla priekšvēža saslimšanu ārstēšanas metodes ir ļoti efektīvas, tomēr 2.5-18% no ārstētām sievietēm 2 gadu laikā pēc terapijas var izveidoties atkārtots CIN2 vai smagāks bojājums [100]. Saslimšanas rekurence var būt saistīta ar nepilnvērtīgu ārstēšanu, latentas CPV

infekcijas reaktivāciju, vai no jauna iegūtu infekciju [123]. Tāpēc sievietēm pēc dzemdes kakla priekšvēža saslimšanu ārstēšanas ir nepieciešama regulāra kontrole. Ir pierādījumi, ka CPV vakcinācija pēc dzemdes kakla priekšvēža saslimšanu ārstēšanas var samazināt slimības rekurenci, pamatā aizsargājot pret jaunu inficēšanos. Itālijā veiktā pētījumā 18-45 gadus vecām sievietēm pēc dzemdes kakla cilpas ekscīzijas CIN2+ dēļ tika piedāvāts veikt vakcināciju ar 4-valento CPV vakcīnu. 36 mēnešu ilgā periodā CIN2+ rekurence tika novērota 6.4% nevakcinētām sievietēm, salīdzinot ar 1.2% vakcinēto sieviešu grupā ($p=0.01$) [124]. Arī Korejas dati parādīja nozīmīgi mazāku CIN2-3 rekurenci saistītu ar CPV 16 vai 18 vakcinētām sievietēm (2.5%), salīdzinot ar nevakcinētām (8.5%) ($p<0.01$) [125].

7.1.7. Īpaša piesardzība vakcinācijas praksē

CPV vakcināciju nav rekomendējams veikt grūtniecības laikā. Sievietēm, kurām ir iestājusies grūtniecība vakcinācijas kursa laikā, tiek rekomendēts pārtraukt vakcināciju un saņemt atlikušās devas pēc grūtniecības. Sievietes, kuras netīšām saņēma CPV vakcīnu ap apaugļošanās brīdi vai grūtniecības laikā, jāinformē, ka ir pietiekami daudz pierādījumu, ka šajā situācijā netiek nodarīts kaitējums ne mātei, ne auglim [4; 12]. Pētījumos par 9-valento vakcīnu, sievietēm, kuras, neskatoties uz rekomendācijām palika stāvoklī vakcinācijas periodā, kopējais nevēlamo notikumu (spontāns aborts, vēlīnā augļa nāve, jaundzimušais ar iedzimtām anomālijām) skaits neatšķīrās no placebo vai kontroles vakcīnu saņēmējām [4].

Vakcināciju drīkst veikt zīdīšanas periodā [2; 3; 12].

Kā psihogēna reakcija uz injekciju, īpaši pusaudžiem, pēc jebkuras vakcinācijas vai pat pirms tās reizēm var rasties ģībonis, reizēm ar sekojošu kritienu. Tādēļ vakcinētās personas jānovēro apmēram 15 minūtes pēc vakcinācijas. Svarīgi nodrošināt apstākļus, lai izvairītos no kritiena laikā gūtajiem ievainojumiem [2].

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

7.1.8. Pediatru un ģimenes (vispārējās prakses) ārstu loma dzemdes kakla priekšvēža primārajā profilaksē

Ņemot vērā imūnās atbildes apmēru un klīnisko efektivitāti, vislabākais risinājums ir pusaudžu vakcinācija, pirms viņām radusies iespēja inficēties ar CPV. Jaunietes šajā vecumā atrodas pediatru un ģimenes (vispārējās prakses) ārstu aprūpē, kuriem ir pienākums veikt regulāras

apskates un īstenot citus profilaktiskos pasākumus [3]. 12 gadu vecumā paciente ar vecākiem jāaicina uz pārrunām par CPV vakcināciju. Ja pacientes vecāki no vakcinācijas atsakās, tad ieteicams ikgadējā vizītē atkal pārrunāt par dzemdes kakla vēža profilaksi un pārliecinātos vai jaunieta ir saņēmusi pilnu vakcinācijas kursu pret CPV 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. Saskaņā ar LR Pacientu tiesību likumu no 14.g.v pacients ir tiesīgs pats pieņemt lēmumu par savu ārstniecību [126].

Ārstam ir pienākums informēt vecākus un aprūpes personas par CPV 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 CPV 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]. Pēc PVO datiem vispārējas un bezmaksas CPV vakcinācijas programmas meitenēm tiek īstenotas 100 valstīs [20].

7.2. Sekundārā profilakse

7.2.1. Priekšvēža slimību diagnostika

Dzemdes kakla vēzis ir viena no trim ļaundabīgo audzēju lokalizācijām, kuru var diagnosticēt agrīni priekšvēža stadijā. Dzemdes kakla priekšvēža izmaiņas ir obligāts priekšnosacījums turpmākai ļaundabīgas slimības attīstībai un pāriet vairāki gadi (vidēji 10 – 15), kamēr normālās epitēlija šūnās rodas ļaundabīgas transformācijas [81]. Dzemdes kakla priekšvēža izmaiņas nerada sūdzības, tāpēc šīs izmaiņas ir svarīgi konstatēt profilaktiskās apskatēs. Ir pierādīts, ka visefektīvāk dzemdes kakla priekšvēža izmaiņas var konstatēt un pēc tam arī savlaicīgi novērst, ja profilaktiskie testi tiek veikti organizētā populācijas skrīninga programmā. Skrīninga testam jābūt viegli veicamam, pieejamam par samērīgu izmaksu, ar minimālu diskomfortu analīžu paņemšanas laikā un ar augstu jūtīgumu un specifiskumu, lai atklātu dzemdes kakla intraepiteliālu neoplāziju (CIN). Šobrīd ir pieejamas divas skrīninga metodes – dzemdes kakla citoloģija un augsta riska cilvēka papilomas vīrusa (AR CPV) noteikšana [87].

Dzemes kakla citoloģija – daudzas desmitgades citoloģija tika izmantota kā primārais skrīninga tests. Šobrīd ir pieejamas divas citoloģijas metodes – konvencionālā citoloģija (*Papanikolau* metode) un šķidrums citoloģija.

Konvencionālās citoloģijas gadījumā šūnas no dzemes kakla virsmas un dzemes kakla kanāla tiek iegūtas ar koka špāteli un birstīti. Iegūtais materiāls tiek uzņemts uz priekšmetstikliņa. Laboratorijā stikliņi tiek krāsoti un analizēti zem mikroskopa - meklējot atipiskas šūnas. Konvencionālā citoloģija tikai daļēji izpilda skrīninga kritērijus, jo tai ir mērena jutība (50-70%) [87].

Augstāka jutība (70%) ir šķidrums citoloģijai. Šķidrums citoloģijas gadījumā šūnas no dzemes kakla un dzemes kakla kanāla tiek iegūtas ar speciālu slotiņu, un pēc šūnu savākšanas slotiņa tiek iegremdēta trauciņā ar speciālu šķidrumu un nosūtīta uz laboratoriju. Laboratorijā no trauciņa tiek savākts šūnu materiāls, atsijātas asins šūnas, gļotas, iekaisuma šūnas un diagnostiski nozīmīgās dzemes kakla gļotādas šūnas novietotas uz priekšmeta stikliņa [87].

Pētījumos tika atklāts, ka primāra AR CPV testēšana paaugstina CIN diagnostisko jutību līdz 95%, bet specifiskums ir tikai nedaudz zemāks par *Papanikolau* metodi (attiecīgi 91% pret 98%) [87; 107].

Tā kā priekšvēža izmaiņas primāri skar dzemes kakla daudzkārtaini plakanā epitēlija dziļākos slāņus un diagnoze tiek pamatota uz histoloģisko izmeklējumu rezultātiem, izmainītu AR CPV/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; 87]. 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].

Citoloģiskā izmeklējuma rezultāts	Turpmākie izmeklējumi
A0 - Testēšana bez rezultāta	<p>Atkārtoti šķidrums citoloģiju pēc trīs mēnešiem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ja rezultāts nolasāms, izmeklēšanas taktika atbilstoši iegūtajam rezultātam; 2. ja rezultātu nevar nolasīt, nosūta pie speciālista veikt mērķbiopsiju, izmantojot KS
A1 - Nav atrasts intraepiteliāls bojājums	Turpmākie izmeklējumi nav nepieciešami
A2 - ASCUS: neskaidras nozīmes daudzkārtainā plakanā (skvamozā) epitēlija šūnu atipiskās izmaiņas	<p>Laboratorijā veic AR CPV noteikšanu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ja pozitīvs testa rezultāts, nosūta pie speciālista veikt KS ar/bez biopsijas un par tālāko izmeklējumu taktiku lemj kolposkopijas speciālists; 2. ja negatīvs testa rezultāts, turpmākie izmeklējumi nav nepieciešami
AH - ASC-H neskaidras nozīmes daudzkārtainā plakanā (skvamozā) epitēlija šūnu atipiskās izmaiņas, nevar izslēgt HSIL	<p>Nosūta pie speciālista veikt mērķbiopsiju, lietojot KS:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ja biopsijā CIN 2/3, veic ekscīziju un pēc 6-8 mēnešiem paņem dzemdes kakla materiālu, vienlaicīgi šķidrums citoloģijas veikšanai, kā arī AR CPV noteikšanai: <ol style="list-style-type: none"> 1.1. ja pozitīvs testa rezultāts un/vai citoloģiski ir A2 un izteiktākas izmaiņas, veic KS ar/bez biopsijas. Par tālāko izmeklējumu taktiku lemj kolposkopijas speciālists; 1.2. ja negatīvs testa rezultāts un citoloģiski ir A1, turpmākie izmeklējumi nav nepieciešami
A3 - LSIL: viegla displāzija	<p>Laboratorijā veic AR CPV noteikšanu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ja pozitīvs testa rezultāts, nosūta pie speciālista veikt KS ar/bez biopsijas un par tālāko izmeklējumu taktiku lemj kolposkopijas speciālists; 2. ja negatīvs testa rezultāts, turpmākie izmeklējumi nav nepieciešami
A4 - HSIL: vidēja/smaga displāzija	<p>Nosūta pie speciālista veikt mērķbiopsiju, lietojot KS:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ja biopsijā CIN 2/3, veic ekscīziju un pēc 6-8 mēnešiem paņem dzemdes kakla materiālu, vienlaicīgi šķidrums citoloģijas veikšanai, kā arī AR CPV noteikšanai:

	<p>1.1. ja pozitīvs testa rezultāts un/vai citoloģiski ir A2 un izteiktākas izmaiņas, veic KS ar/bez biopsijas. Par tālāko izmeklējumu taktiku lemj kolposkopijas specialist</p> <p>1.2. ja negatīvs testa rezultāts un citoloģiski ir A1, turpmākie izmeklējumi nav nepieciešami</p>
A5 - AGUS: neskaidras nozīmes glandulārā epitēlija šūnu atipiskās izmaiņas	<p>Laboratorijā veic AR CPV noteikšanu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ja testa rezultāts ir negatīvs, turpmākie izmeklējumi nav nepieciešami 2. ja AR CPV testa rezultāts ir pozitīvs, nosūta pie speciālista veikt KS ar/bez biopsijas: <ol style="list-style-type: none"> 2.1. ja biopsijā CGIN vai CIN 2/3, veic ekscīziju un pēc 6-8 mēnešiem paņem dzemdes kakla materiālu, vienlaicīgi šķidrums citoloģijas veikšanai, kā arī AR CPV noteikšanai: <ol style="list-style-type: none"> 2.1.1. ja pozitīvs testa rezultāts un/vai citoloģiski ir ASCUS vai AGUS un izteiktākas izmaiņas, veic KS ar/bez biopsijas. Par tālāko izmeklējumu taktiku lemj kolposkopijas speciālists; 2.1.2. ja negatīvs testa rezultāts un citoloģiski ir A1, turpmākie izmeklējumi nav nepieciešami
A6 - Malignizācijas pazīmes	Nosūta konsultācijai pie onkoloģijas ginekologa

Piezīmes.

1. A0–A7 – citoloģiskais rezultāts no laboratorijas.
2. KS – kolposkopija.
3. AR CPV – augsta riska cilvēka papilomas vīrusi (*human papilloma virus*)
4. ASC-US – neskaidras nozīmes daudzkārtainā plakanā (skvamozā) epitēlija šūnu atipiskas izmaiņas (*atypical squamous cells of unknown significance*).
5. AGUS – neskaidras nozīmes glandulārā epitēlija šūnu atipiskas izmaiņas (*atypical glandular cells of unknown significance*).
6. CGIN – cervikālā glandulāra intraepiteliālā neoplāzija.
7. CIN 1 – viegla cervikālā intraepiteliālā neoplāzija.
8. CIN 2 – mērena cervikālā intraepiteliālā neoplāzija.
9. CIN 3 – izteikta cervikālā intraepiteliālā neoplāzija.
10. LSIL – zemas pakāpes daudzkārtaina plakana epitēla bojājums (*low-grade squamous intraepithelial lesion*).
11. HSIL – augstas pakāpes daudzkārtaina plakana epitēla bojājums (*high-grade squamous intraepithelial lesion*).

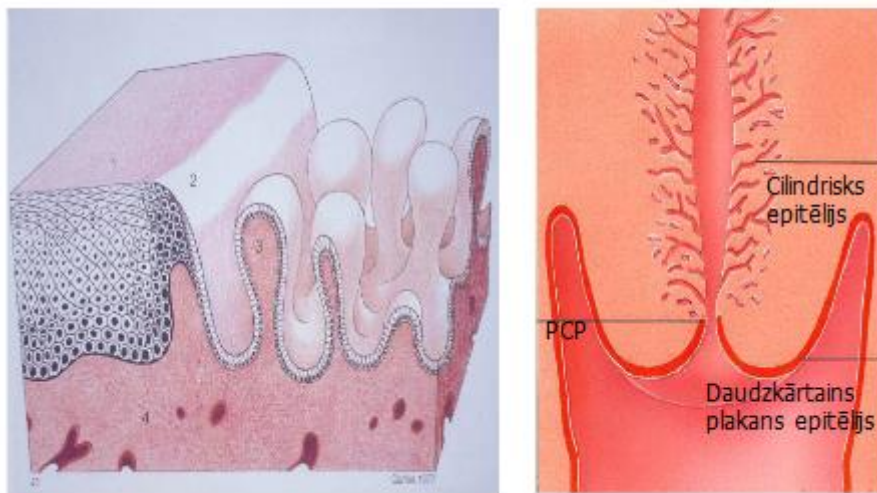
Diagnostiskajā algoritmā ir iekļauta arī kolposkopiskā izmeklēšana, taču nav izstrādāti kritēriji, kā pareizi, atbilstoši Eiropas kvalitātes standartiem ir jāveic kolposkopija, kā arī precīza priekšvēža izmaiņu diagnostika, ārstēšana un novērošana.

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 (*squamocollummar junction*) [90] (skat. 2. attēlu).

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

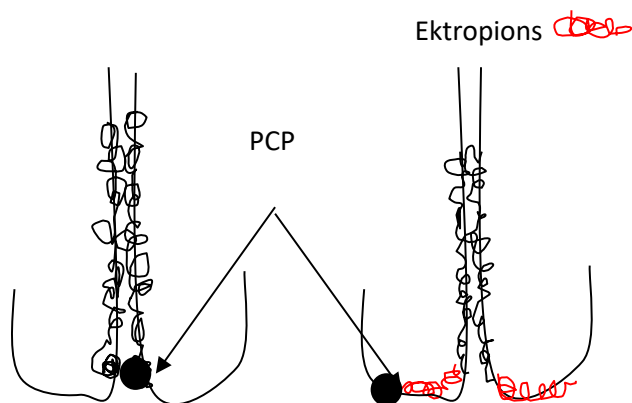


1-daudzkārtaini plakanais epitēlijs, 2-PCP, 3-cilindriskais epitēlijs

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].

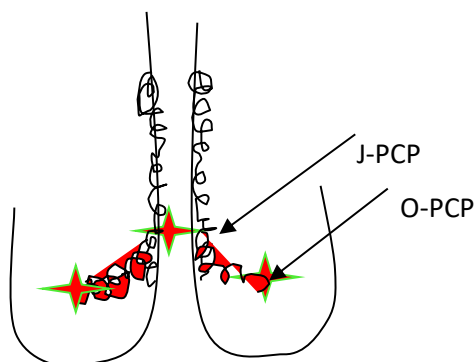


Pusaudzēm un jaunām sievietēm cilindriskā epitēlija ektopija ir fizioloģiska. Sākot ar pubertāti, palielinās estrogēnu līmenis makstī, kas veicina pienskābo baktēriju savairošanos un rada sekojošu skābu maksts vidi [91]. Šo procesu ietekmē notiek metaplāzija, kuras laikā rezerves šūnas, kas

atrodas zem *ectropion* cilindriskā epitēlija ar laiku sāk pārveidoties, savairoties un veidot **jaunu metaplastisku daudzkārtaini plakano epitēliju**, kurā ieaug arī jauni asinsvadi.

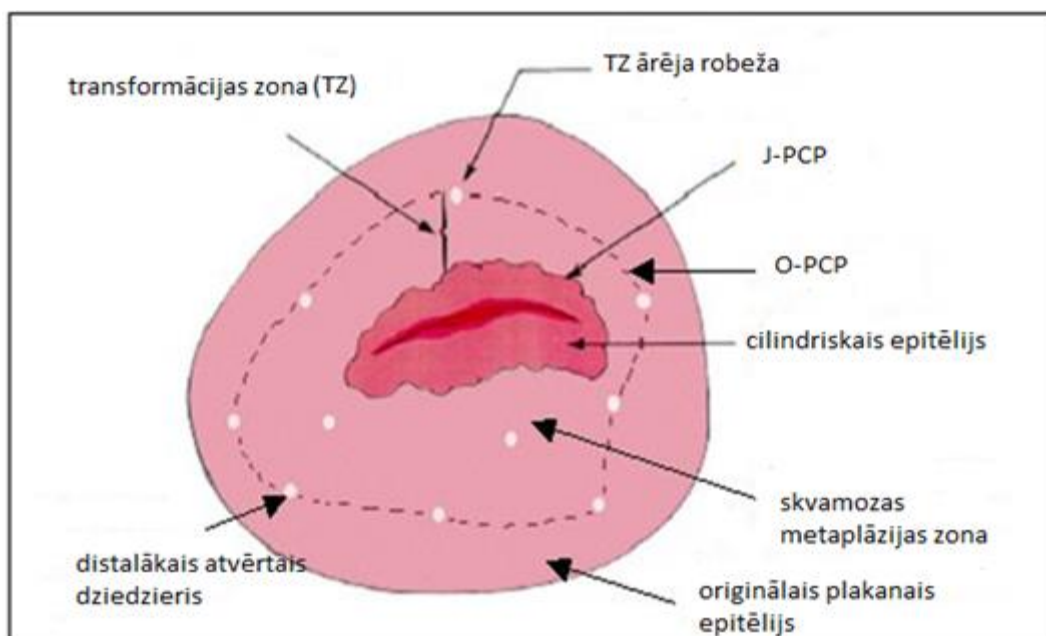
Metaplāzijas rezultātā daudzkārtaini plakanais epitēlijs pārklāj cilindrisko, veidojot jaunu PCP. Histoloģiski nosakāmā metaplāzijas zona atbilst tā saucamajai transformācijas zonai (TZ) kolposkopijā. Transformācijas zona ir tā dzemdes kakla daļa, kas atrodas starp oriģinālo PCP un jauno PCP [90] (skat.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

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

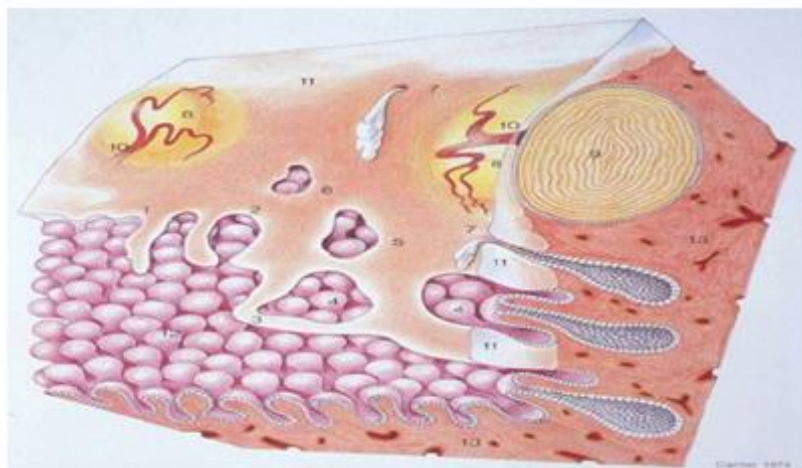


Transformācijas zona iezīmēta starp atzīmēm jeb oriģinālo plakanā - cilindriskā epitēlija pāreju (O-PCP) un jauno plakanā - cilindriskā epitēlija pāreju (J-PCP) (skat. 5. un 6.attēlu).

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

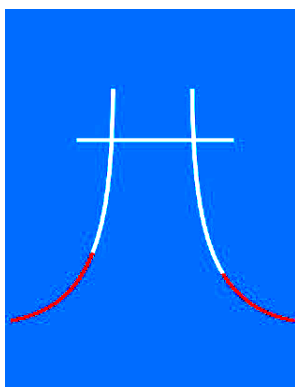


6.attēls. Transformācijas zona un skvamozā metaplāzija [84].

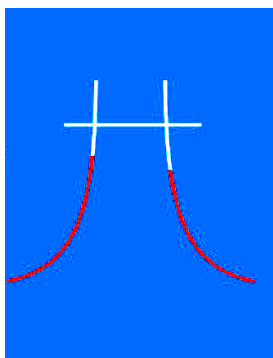


Dzemes kakla transformācijas zonā rodas visas priekšvēža izmaiņas, jo J-PCP ir vieta ar visaktīvāko epitēlija šūnu dalīšanos [83; 87]. Kā jau iepriekš minēts, J-PCP un visas TZ lokalizācija mainās dažādos sievietes dzīves posmos, un, lai veiktu precīzu šīs zonas apskati, kolposkopijā vienmēr ir jāidentificē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

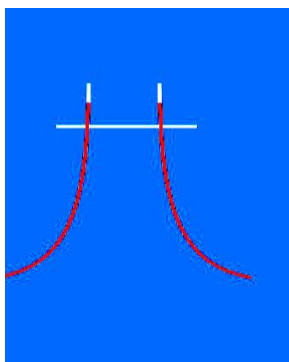
7.attēls. I tips. TZ pilnīgi un labi redzama *ectocervix* zonā [111].



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 plakanu 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]. Indikācijas kolposkopijai: 1) kakla CU ar attiecīgām izmaiņām un/vai pozitīvu AR CPV tests, 2) vizuāli aizdomas par dzemdes kakla vēzi. 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].

Displāzijas pakāpe	CIN	Bethesda sistema
Viegla displāzija	CIN I	LSIL
Vidēji smaga displāzija	CIN II	HSIL
Smaga displāzija	CIN III	

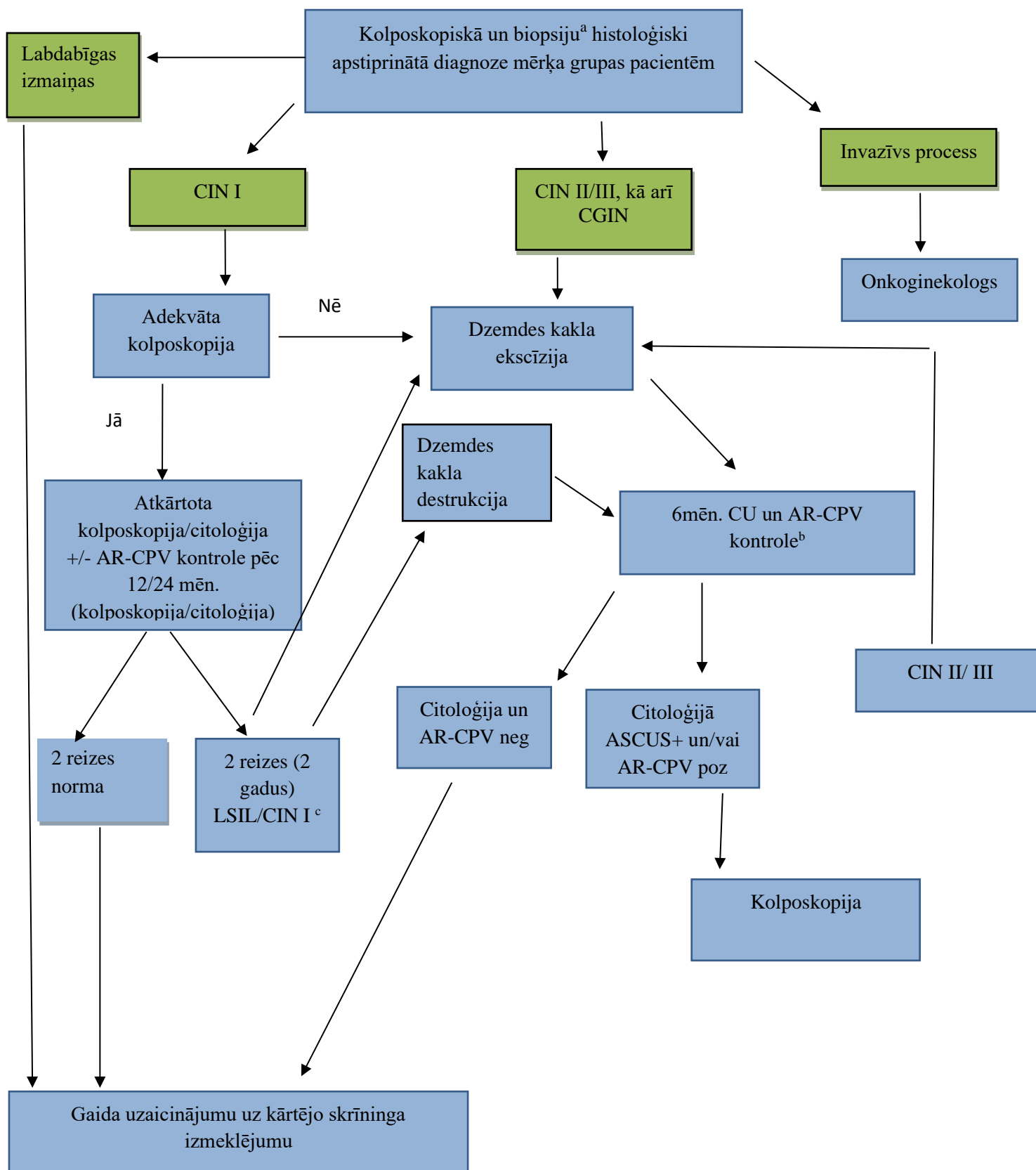
Ja pirmās vizītes laikā, veicot kolposkopiju, tiek konstatēts akūts iekaisuma process, kas apgrūtina vizualizāciju un datu interpretāciju (trihomoniāze u.c.), kolposkopija tiek atlikta. Bakteriālā vaginoze nav kontraindikācija kolposkopijai. Pacientei nozīmē atbilstošu terapiju un plāno nākamo vizīti 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 [AII 82; 87; 89; 92-96, 116].

10.attēls. 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
- c Individuālos gadījumos, ja ir adekvāta kolposkopiska aina var turpināt novērošanu

Veicot kolposkopisko izmeklējumu, speciālists izvērtē indikācijas biopsiju paraugu paņemšanai. Biopsijas no dzemdes kakla var iegūt trīs veidos – kā nelielu audu paraugu ar mērķa biopsijas pieeju, veicot diagnostisku dzemdes kakla elektroexcīziju, kā arī, veicot dzemdes kakla abrāziju. Kolposkopijas kontrolē ņemtām mērķa biopsijām [87, 116, 127]:

- jābūt pietiekošām, lai veiktu audu histoloģisko izmeklēšanu,
- izmeklējuma jutīgums tiek ievērojami uzlabots, ja tiek ņemti vismaz divi paraugi,
- nav informatīvas, ja ir 3. tipa transformācijas zona,
- ja ir citoloģiski LSIL un kolposkopijā nav izmaiņu vai tās ir zema riska, biopsijas nav vienmēr nepieciešamas, tomēr tās tiek rekomendētas,
- ja histoloģiskajā slēdzienā tiek atzīts, ka biopsijas nav informatīvas, tās ir jāatkārto,
- ja ir aizdomas par mikroinvazīvu procesu, mērķa biopsijas var nebūt informatīvas un ir apsverama diagnostiskā excīzija.

Dzemdes kakla elektroexcīzija diagnostiskos nolūkos ir indicēta, ja:

- kolposkopiski ir aizdomas par invāziju,
- ir 3. tipa transformācijas zona, bet nepieciešama histoloģiskā izmeklēšana.

Dzemdes kakla abrāzija **netiek uzskatīta par pietiekoši informatīvu, jo tās negatīvie rezultāti neizslēdz dzemdes kakla patoloģiju**, taču tā ir pieļaujama, ja:

- ir 3. tipa transformācijas zona, bet ir nepieciešama histoloģiskā izmeklēšana,
- ir aizdomas par glandulāro patoloģiju.

7.2.2.1. Labdabīgas izmaiņas (iekaisums, metaplāzija, ectropion u.tml.) [87]

Ja kolposkopija ir adekvāta un biopsijās histoloģijā ir labdabīgas izmaiņas, paciente atgriežas rutīnā skrīningā.

7.2.2.2. CIN I [116]

Pacientes ar histoloģiski pierādītu CIN I un adekvātu kolposkopiju turpina novēroties kolposkopijas kabinetā un tiek aicinātas uz pārbaudēm (citoloģiju/kolposkopiju +/- AR CPV) pēc 12/24 mēnešiem. Ja 2 gadus saglabājas LSIL/CIN I izmaiņas, ir apsverama dzemdes kakla ārstēšana [CIII 82]. Ja ir LSIL/CIN I izmaiņas, bet neadekvāta kolposkopiskā aina, ir

nepieciešama dzemdes kakla gļotādas ekscīzija. Ja kontrolēs 2 reizes, atbilde ir negatīva (nav datu par CIN), paciente atgriežas rutīnā skrīninga programmā.

7.2.2.3. CIN II/III [87; 107]

Pacientēm ar CIN II/III izmaiņām indicēta dzemdes kakla gļotādas ekscīzija [AII-BII 82]. Pēc ārstēšanas kontroles vizītes tiek plānotas pie ambulatorā ginekologa pēc 6 – 8 mēnešiem. Vizītes laikā tiek ņemta CU un AR CPV. Ja citoloģijā nav atrasts intraepiteliāls bojājums un AR CPV negatīvi, paciente atgriežas rutīnā skrīninga programmā. Ja citoloģijā ir ASCUS vai izteiktākas izmaiņas un/vai AR CPV pozitīvi, paciente nosūtāma uz kolposkopiju. 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) [87; 107; 127]

Pacientēm ar jebkuras pakāpes CGIN indicēta dzemdes kakla ekscīzija. Pēc ārstēšanas kontroles vizītes tiek plānotas pie ambulatorā ginekologa pēc 6 mēnešiem. Vizītes laikā tiek ņemta CU un AR CPV. Ja citoloģijā nav atrasts intraepiteliāls bojājums un AR CPV negatīvi, pacientei atkārtoti analizē vēl pēc 12 mēnešiem (18 mēneši pēc ekscīzijas). Ja arī atkārtoti CU un AR CPV ir negatīvi, paciente atgriežas rutīnā skrīninga programmā. Ja citoloģijā ir ASCUS vai izteiktākas izmaiņas un/vai AR CPV pozitīvi, paciente nosūtāma uz kolposkopiju.

7.2.2.5. Invāzija [116]

Invazīvā procesa diagnostikai ir indicēta biopsija. Ja ir vizuāli redzams ļaundabīgs process, tiek ņemta biopsija. Ja vizuālas izmaiņas neredz, ir indicēta kolposkopija. Ja kolposkopiski ir aizdomas par invāziju, ir indicēta diagnostiska dzemdes kakla elektroekscīzija. Invazīva procesa gadījumā paciente tiek sūtīta turpmākai ārstēšanai un novērošanai pie onkoloģijas ginekologa.

7.2.3. Augsta riska CPV 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-CPV) persistējoša infekcija ir pierādīts dzemdes kakla priekšvēža un vēža izmaiņu iemesls. 99,7% dzemdes kakla vēža audos atrod AR-

CPV 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-CPV 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 terapijas.

7.2.3.1. AR-CPV testu izmantošana primārajā skrīningā.

Pētījumi rāda, ka AR-CPV 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-CPV klīniski validēti testi ir daudz efektīvāki dzemdes kakla priekšvēža/vēža primārajā skrīningā vecuma grupā >30 gadiem salīdzinot ar citoloģijām, pie kam, izmantojot CPV 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].

Ieteikumi, izmantojot primāro AR-CPV testēšanu [107]:

7. Primāra AR-CPV noteikšana var tikt lietota tikai organizētā dzemdes kakla vēža skrīninga programmā **(I-A)**.
8. Rutīnais primārais AR-CPV skrīnings tiek rekomendēts 35 gadu vecumā vai vēlāk **(I-A)**. AR-CPV primāro skrīningu neiesaka uzsākt līdz 30 gadu vecumam **(I-E)**. Nav pietiekošu pierādījumu par primārā AR-CPV skrīninga efektivitāti vecuma grupā no 30-35 gadiem **(VI)**.
9. Pārtraukt skrīningu var tajā pašā vecumā kā primārajā citoloģijas skrīningā, ja pēdējais tests ir bijis negatīvs **(II-B)**.
10. Skrīninga intervālam sievietēm ar negatīvu primāru AR-CPV testu vajadzētu būt ne mazākam par 5 gadiem **(I-A)**.
11. Sievietēm, kuras ir skrīninga vecuma grupā, bet neatbilst primārā AR-CPV skrīninga vecuma kritērijiem, tiek turpināts primārais citoloģiskais skrīnings **(VI-A)**.
12. Sievietēm, kurām primārā AR-CPV skrīningā tests ir pozitīvs, nekavējoties ir jāveic citoloģiskais izmeklējums **(I-A)**, vēlams no tā paša analīžu parauga, kas ir izmantots primārā CPV testa paņemšanai **(VI-A)**.
13. Sievietes nosūtīšana uz kolposkopiju pozitīva AR-CPV testa gadījumā bez citoloģijas veikšanas netiek rekomendēta **(I-D)**.

14. Sievietēm, kam primārais AR-CPV tests ir pozitīvs, bet citoloģiskais izmeklējums ir negatīvs (nav atrasts intraepiteliāls bojājums), ir indicēti atkārtoti izmeklējumi laika periodā, kas ir īsāks par skrīninga intervālu (5 gadiem), bet garāks par 6-12 mēnešiem (**VI-A**).

Ņemot vērā CPV testu augstāku jutību, pieaug pozitīvo gadījumu skaits, kurām būs nepieciešama papildus izmeklēšana – kolposkopija [**I** 107; 128]. Daudzos gadījumos AR-CPV pozitīva testa gadījumā būs atrodamas neprogresējošas CIN2+ vai CIN3+ izmaiņas [**II** 107; 128; 129]. Lai kolposkopija tiktu mērķtiecīgi veikta tikai augsta riska izmaiņu gadījumā, ir pieejami vairāki triāžas testi pēc primāri pozitīva AR-CPV testa:

- 1) Citoloģija.
- 2) CPV 16/18 tipēšana.
- 3) Duālā krāsošana p16/Ki67.
- 4) Metilēšanas testi.
- 5) Testu kombinācijas.

Sieviešu ar primāri pozitīvu AR-CPV triāža.

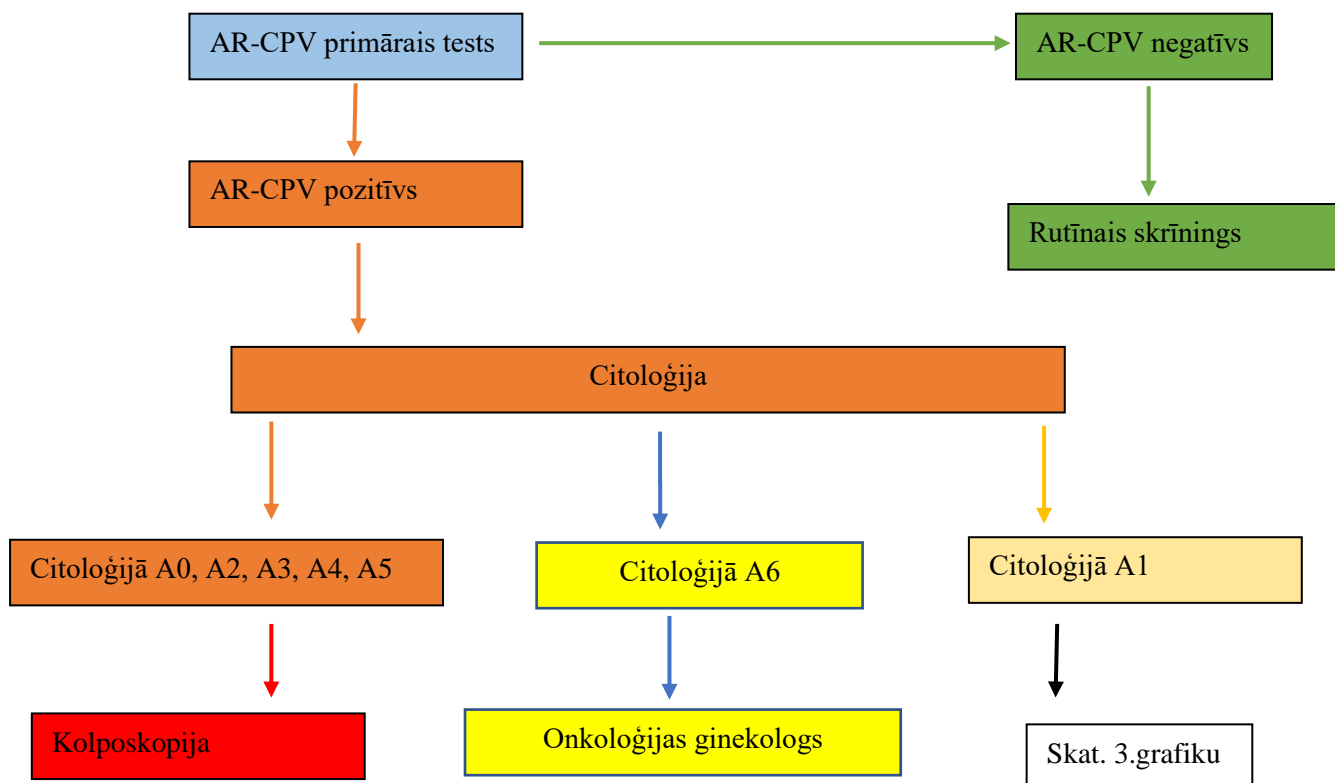
1) Citoloģija

Citoloģiska triāža (jeb pirmā citoloģijas triāža) nozīmē CU veikšanu sievietēm ar pozitīvu AR-CPV un kolposkopijas veikšanu gadījumos, ja tiek atrastas izmaiņas (ASCUS+) [**I-A** 116]. Šādā gadījumā veikto kolposkopiju skaits ir pieņemams – 33.4% no visiem AR-CPV pozitīviem gadījumiem [130].

Vairākos pētījumos ir pierādīts, ka AR-CPV noteikšana ar citoloģiju kā triāžu ir jutīgāka attiecībā uz CIN3+ bojājumu noteikšanu, salīdzinot tikai ar citoloģiju [86; 131; 132].

Sievietēm ar ASC-H, HSIL, AIS vai smagākām izmaiņām pēc citoloģiskas triāžas obligāti jāveic kolposkopija, bez papildus novērošanas vai testiem [**III-A** 107]. Savukārt, sievietēm ar ASCUS, AGC vai LSIL pirmās citoloģiskās triāžas rezultātos var tikt veikts atkārtots AR-CPV tests pēc 6-12 mēnešiem vai kolposkopija [107] (2. grafiks).

11.attēls Taktika pēc AR-CPV testa rezultātiem



AR-CPV pozitīvām, bet citoloģijas negatīvam sievietēm tiek rekomendēti atkārtotie (otrreizējie) testi pēc 6-12 mēnešiem [VI-A 107] (3. grafiks):

1.1.Otrreizējais CPV tests pēc 6-12 mēnešiem [VI-A 107], ar vai bez citoloģiskas triāžas, jo tikai persitējošai CPV infekcijai ir nozīme CIN2+ un invazīva audzēja attīstībā. Ja atkārtots CPV tests ir negatīvs sieviete var atgriezties rutīnajā skrīningā [II-A 107].

Ja atkārtots CPV tests ir pozitīvs un tiek veikta sekojoša citoloģiska izmeklēšana un tiek atrastas izmaiņas ASCUS vai smagākas ir jāveic kolposkopija [VI-A, B 107]. Ja pēc atkārtoti pozitīva CPV testa citoloģijas triāža ir negatīva (CU nav konstatētas izmaiņas), ir iespējamās sekojošas rīcības:

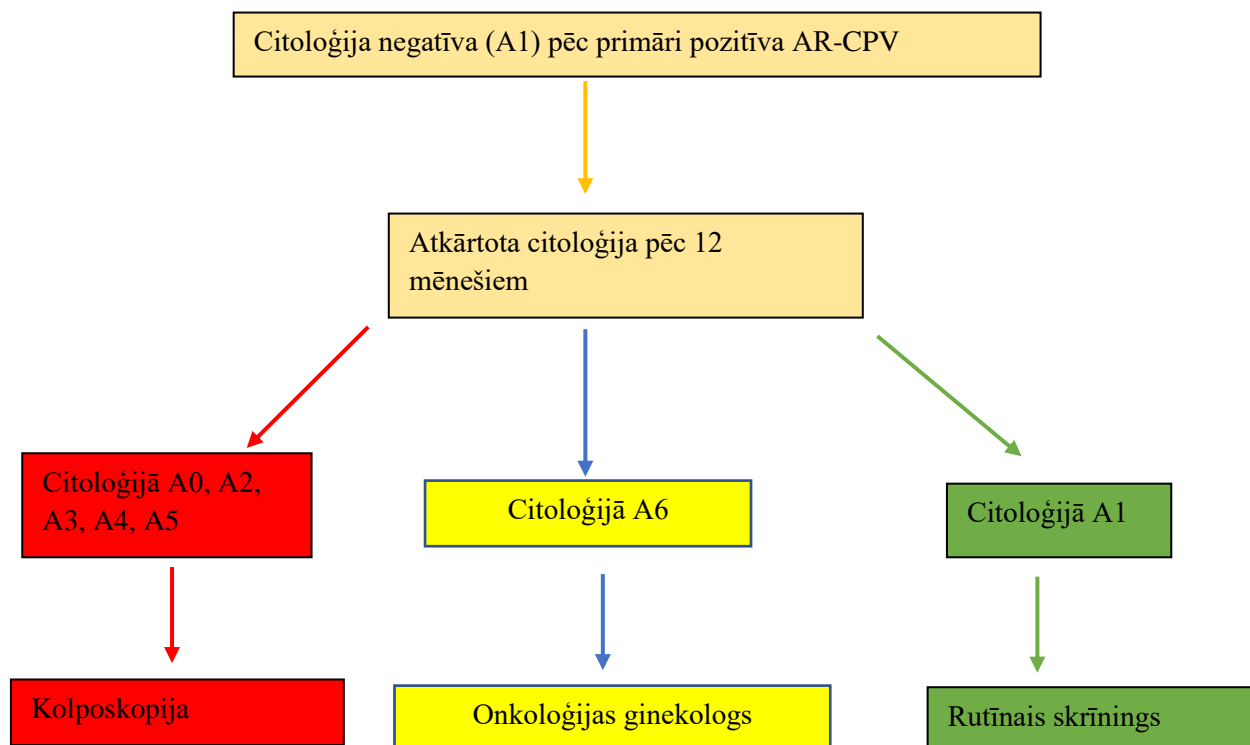
- Atkārtots CPV tests (trešais) pēc vismaz 12 mēnešiem;
- Kolposkopija;
- Atgriešanās rutīnajā skrīningā [107].

Ja pēc atkārtota (otrā) pozitīva CPV testa triāža netiek veikta, pacientei ir veicams kolposkopijas izmeklējums [107].

1.2.Atkārtota (otrreizējā) CU pēc 6-12 mēnešiem ir pieņemama alternatīva atkārtotam (otrreizējam) CPV testam [III-B 107]. Ja atkārtotajā (otrreizējā) CU tiek atrastas ASCUS vai smagākas izmaiņas, jāveic kolposkopija (VI-B), normālas citoloģijas gadījumā paciente atgriežas rutīnajā skrīningā (III-A) [107].

Vienlaicīga AR-CPV un citoloģijas veikšana kā primārais skrīnings tikai par 4.7% paaugstina jutību, bet par 35.2% palielina pozitīvo gadījumu skaitu salīdzinot tikai ar CPV testu [133], tādējādi neuzlabo iznākumu.

12.attēls Taktika pēc primāri pozitīva AR-CPV un negatīvas CU



2) CPV 16/18 tipēšana

Tiek pētīti arī citi primāro AR-CPV pozitīvo gadījumu triāžas testi – CPV 16/18 tipēšana, duālā p16/Ki67 krāsošana, metilēšana, dažādu testu kombinācijas.

Vairāk nekā 70 % no visiem dzemdes kakla vēža gadījumiem Eiropā izraisa divi augsta riska CPV 16 un 18 [16]. Atkarībā no tā, vai šie divi genotipi ir pozitīvi vai negatīvi var tikt modificēta pacientu tālākā novērošana. Veicot CPV 16/18 tipēšanu sievietēm vecākām par 25 gadiem, pieaug CIN3+ noteikšanas jutība [133]. Salīdzinot ar citoloģisko triāžu pēc primāri pozitīva AR-CPV testa CIN3+ diagnostikā, CPV 16/18 genotipēšana uzrāda augstāku jutību – 78.6% pret 64.3% (\geq ASCUS) vecuma grupā 25-55 gadiem [134]. Kā arī ir iespējams noteikt ~25% CIN3+ gadījumu par 1 gadu ātrāk, nosakot CPV 16 un 18 papildus citoloģijai salīdzinot ar tikai atkārtotu citoloģiju [135]. Amerikas Savienotajās Valstīs CPV 16/18 noteikšana ir pierādījusi sevi arī kā izmaksu efektīva metode, rezultējoties agrākā CIN3+ diagnostikā un efektīvā kontroles vizīšu resursu izmantošanā [136]. Šos datus ilgtermiņā var ietekmēt CPV vakcinācija, jo pie adekvātas populācijas

aptveres, ievērojami samazinās to dzemdes kakla vēža gadījumu incidence, kurus izraisa vakcīnā iekļautie CPV tipi.

3) Duālā p16/Ki67 krāsošana

Saimniekšūnas ciklu regulējošo proteīnu dažāda ekspresija var tikt izmantota kā dzemdes kakla priekšvēža saslimšanu papildus marķieris. p16 ir ciklīn-atkarīgs kināzes inhibitors, kas var palēnināt šūnas ciklu. CPV E6 un E7 onkogēni var izraisīt p16 palielinātu ekspresiju [137]. p16 ekspresijas līmenis korelē ar priekšvēža saslimšanas smagumu [138]. Primāri pozitīvo CPV testu triāžai ar p16 noteikšanu ir nozīmīgi augstāka jutība CIN2+ noteikšanai salīdzinot ar citoloģiju kā triāžas testu [139].

Ki 67 ir marķieris, kas tiek asociēts ar audzēja šūnu proliferāciju un augšanu, un tiek plaši lietots rutīnajā patoloģiskajā izmeklēšanā [140].

Duāla p16/Ki67 krāsošana var tikt izmantota kā triāžas tests pēc primāri pozitīva AR-CPV. Pētījumu dati rāda, ka ir novērots augstāks CIN2+ risks, ja duālā krāsošana ir pozitīva, savukārt, ja tā ir negatīva CIN2+ risks ir ievērojami zemāks, salīdzinot ar CU kā triāžas testu [141]. Šajā gadījumā tiek arī pieļauts garāks atkārtota testa intervāls – 3 gadi, ja duāla krāsošana ir bijusi negatīva, kas ir līdzvērtīgs 1 gada negatīvai citoloģijai [142]. p16/Ki67 krāsošanai ir ievērojami augstāks specifiskums attiecībā uz CIN3+ noteikšanu, salīdzinot ar citoloģisko triāžu – 61% pret 49% [143].

4) Metilēšanas testēšana (noteikšana)

DNS metilēšana ir galvenais epiģenētiskais mehānisms, kas regulē gēnu ekspresiju. Diferencētā šūnā veidojas stabils un unikāls DNS metilēšanas patrons, kas regulē audu-specifisko gēnu transkripciju [144]. Izmaiņas metilēšanā var regulēt gēnu ekspresiju neizmainot DNS secību, kas ir nozīmīgs faktors dzemdes kakla vēža progresēšanas patoģenēzē [145]. Metilēšana var tikt noteikta gan pašam CPV vīrusam, gan saimniekorganismam. Pašreiz vēl nav skaidrs, kuram ir lielāka nozīme, taču 2019.g. veiktā meta-analīze parāda, ka DNS metilēšana ir nozīmīgi augstāka CIN2+ un CIN3+ gadījumā salīdzinot ar \leq CIN1. Kā triāžas testam DNS metilēšanai ir augstāks specifiskums, salīdzinot ar citoloģiju ASCUS+, un augstāka jutība nekā CPV16/18 genotipēšanai [146]. Iespējams, metilēšana varētu palīdzēt prognozēt, kurām augsta riska izmaiņām ir potenciāls progresēt līdz invazīvam vēzim.

5) Testu kombinācijas

Triāžas procesā pēc primāri pozitīvā AR-CPV testa, izmantojot dažādu testu kombinācijas, varētu ļaut precīzāk prognozēt smagākas izmaiņas ar potenciālu invazīvā vēža risku. Vienā pētījumā tika aprēķināts, ka CIN3+ attīstības risks trīs gadu laikā visām AR-CPV pozitīvām sievietēm ar ASCUS bija 5.2%, taču augstāks risks bija CPV 16 un 18 pozitīvajām, 16% un 7.4% attiecīgi [147]. CPV 16/18 tipēšana kombinācija ar citoloģiju vai duālu p16/Ki67 krāsošanu, CIN3+ riska identifikācijā bija labāka nekā viens triāžas tests (citoloģija vai duāla krāsošana) [142].

Papildus CPV16/18 tipēšanai veicot DNS metilēšanas noteikšanu ļauj par ~7% palielināt specifiskumu salīdzinot tikai ar metilēšanu [148].

Kopumā dažādu testu kombinācijas šķiet pārākas par kādu vienu testu, bet dotajā brīdī nav rekomendāciju, kura kombinācija būtu vislabākā.

7.2.3.2. AR-CPV testu izmantošana citoloģisko analīžu robežu izmaiņu gadījumā.

Pētījumi pierāda, ka AR-CPV testu izmantošana citoloģisko analīžu robežu (A2) izmaiņu un vieglas pakāpes citoloģisko izmaiņu (A3) gadījumā, salīdzinot ar atkārtotām citoloģijām, ir efektīvāka un ļauj apmēram trešdaļai pacientu atgriezties rutīnajā skrīningā [98]. ASCUS un LSIL gadījumā AR-CPV DNS testu jutība attiecībā uz CIN2+/CIN3+ diagnostiku ir augstāka par 90% [149-152]. Atkārtotas citoloģijas jutība ir 71.5-85% [99; 151-153].

Arī AGUS gadījumā arī ir jāveic AR-CPV tests, jo 27-37% gadījumu tiek diagnosticētas augsta riska plakanšūnu izmaiņas, bet glandulāra patoloģija mazāk nekā 10%. Citoloģijas pozitīvā paredzošā vērtība attiecībā uz augsta riska glandulāro patoloģiju ir 17-96% [153].

Izmantojot vienu AR-CPV testu atkārtotu citoloģisko analīžu vietā, pacientes ar iespējamām patoloģiskām izmaiņām tiek ātrāk identificētas, savukārt AR-CPV negatīvas sievietes atgriežas ātrāk rutīnā skrīninga programmā, mazinot sievietēm stresu, kā arī izdevumus par atkārtotām analīzēm.

7.2.3.3. AR-CPV testa kā izārstēšanās rādītāja izmantošana pēc dzemdes kakla priekšvēža patoloģiju ārstēšanas.

Līdzīga AR-CPV testa pielietojamība ir, veicot novērošanu pēc priekšvēža patoloģiju ārstēšanām [87; 100; 101]. AR-CPV 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-CPV, bet specifiskums ir pat zemāks [100; 101].

8. Dzemes kakla priekšvēža izmaiņu ārstēšana

Dzemes kakla priekšvēža izmaiņu ārstēšanas mērķis ir samazināt dzemes kakla vēža sastopamību un mirstību no šīs ļaundabīgās saslimšanas, novēršot HSIL izmaiņas dzemes kaklā [116].

Indikācijas dzemes kakla priekšvēža ārstēšanai [116]:

- 1) Histoloģiski apstiprinātas CIN II/III, CGIN izmaiņas vai citoloģiski un pēc tam arī, veicot kolposkopiju, ir norādes par augsta riska dzemes kakla priekšvēža izmaiņām;
- 2) Izņēmuma gadījumā augsta riska izmaiņas ir pieļaujams neārstēt, bet novērot – ja **vienlaicīgi** ir sekojoši nosacījumi - sieviete ir jaunāka par 30 gadiem, ir neliels CIN II bojājums, visa transformācijas zonas ir pilnībā redzama, kā arī ir iespējama pacientes regulāra kolposkopiskā novērošana. Kolposkopijas kontrolei ir jābūt ik 6 mēnešus, un, ja 24 mēnešu laikā nav izmaiņu regresijas, ir indicēta ekscīzija;

Pirms katras ārstēšanas no pacientes ir jāsaņem informētā piekrišana procedūrai.

8.1. Dzemes kakla gļotādas ekscīzijas

Mērķis ir pilnībā ekscidēt bojājumu [87]. Dzemes kakla gļotādas ekscīzijas var veikt ar cilpu (LEEP/LLETZ) vai konusu. Izvēles metodei, jo īpaši reproduktīvā vecuma sievietei, ir jābūt ekscīzijai ar cilpu.

Veicot ekscīzijas, jāseko sekojošām rekomendācijām [87; 99; 116; 127]:

- 1) tās ir **jāveic tikai kolposkopa kontrolē**;
- 2) pēc iespējas ekscīzijas jāveic ambulatoros apstākļos lokālajā analgēzijā;
- 3) gļotādas bojājums ir jāizgriež kopā ar visu transformācijas zonu;
- 4) pēc iespējas ir jāizvairās no nevajadzīgas ektocervikālās gļotādas un endocervikālā kanāla bojājuma;
- 5) ekscīzijas apjomu nosaka, kolposkopiski izmeklējot dzemes kaklu un tas ir atkarīgs no, transformācijas zonas tipa;

- **I transformācijas zonas tips**

Ārstējot ektocervikālus bojājumus, ekscīzijas dziļumam ir jāpārsniedz 7mm (95% gadījumu), tomēr mērķa ekscīzijas dziļumam jābūt <10 mm reproduktīvā vecuma pacientēm.

- **II transformācijas zonas tips**

Ekscīzijas izgriešanas dziļumam ir jābūt no 10 -15 mm (95% gadījumu), atkarībā no plakanā-cilindriskā epitēlija pārejas lokalizācijas endocervikālā kanālā.

- **III transformācijas zonas tips**

Ekscīzijas izgriešanas dziļumam ir jābūt no 15 -25 mm (95% gadījumu), atkarībā no plakanā-cilindriskā epitēlija pārejas lokalizācijas endocervikālā kanālā.

- 6) ekscīziju **pēc iespējas ir jāveic vienā audu gabalā**, taču, ja nepieciešams – ir pieļaujama ekscīzija vairākos etapos;
- 7) indikācijas atkārotai ekscīzijai – ja pacientes vecums pārsniedz 50 gadus un CIN 3 ir konstatēts dziļās laterālās vai endocervikālās ekscīzijas robežās un nav iespējams veikt adekvātu testēšanu un kolposkopiju pēc 6-8 mēnešiem, ekscīzija ir jāatkārto, cenšoties bojājumu evakuēt pilnībā. Augstas pakāpes CIN (HSIL) bojājums, kas skar ekscīzijas dziļās laterālās un endocervikālās robežas (vai ekscīzijas robežu statuss nav skaidrs) palielina atkārtotas saslimšanas risku, bet neattaisno atkārtotu ekscīziju un nav indicēts ja nav aizdomu par glandulāru bojājumu vai invāziju, kā arī paciente ir jaunāka par 50 gadiem.

Ārsts informē pacienti par paredzamās operācijas gaitu, rezultātiem, komplikācijām un saņem pacientes rakstisku informētu piekrišanu šai manipulācijai. Vismaz 80% no ekscīzijas operācijām ir jāveic lokālajā analgēzijā [87].

Indikācijas ekscīzijai: [90; 104; 105]

- 1) CIN II/III;
- 2) CGIN;
- 3) CIN I (atbilstošās situācijās, skat. Nodaļu 7.2.2.2.).

Kontrindikācijas:

- 1) akūts iekaisums;
- 2) grūtniecība un 3-4 mēneši pēc dzemdībām (jāizvērtē risks individuāli, pieļaujama diagnostiskos nolūkos, ja ir aizdomas par invazīvu procesu);
- 3) relatīvas kontrindikācijas - vizuāli aizdomas par vēzi (skat. Nodaļu 7.2.2.5.), asins recēšanas traucējumi, nekontrolēta arteriālā hipertensija.

Iespējamie sarežģījumi (risks palielinās līdz ar ekscīzijas apjomu un dzemdes kakla iekšējās mutes bojājuma pakāpi):

- 1) asiņošana operācijas un pēcoperācijas periodā;
- 2) dzemdes kakla iekaisums;
- 3) cervikālā stenoze;
- 4) vēlīni aborti un priekšlaicīgas dzemdības;

- 5) dzemdes kakla distocija dzemdību laikā.

8.2. Lokāla audus destruējoša terapija [87; 90; 104]

Mērķis ir iznīcināt CIN ar audu destruējošām terapijas metodēm. Destrukcijas dziļumam jābūt 4-7 mm. Lokāla destruktīva terapija indicēta, ja ir CIN I persistence [CII 82].

Iespējamās metodes:

- 1) diatermokoagulācija – nerekomendē veikt CIN gadījumā, jo destruktijas dziļums ir tikai 2-3 mm;
- 2) lāzera vaporizācijas ar CO₂ augstfrekvenču lāzeri;
- 3) krioterapija (dubultā sasaldēšana – atkausēšana-sasaldēšana) ar krioterapijas iekārtu, kurā ir caurule nepārtrauktai N₂O vai CO₂ 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) kriodestrukcija nav veicama CIN II/III izmaiņu gadījumā;
- 8) 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 [87; 89; 106; 116]. Kontroles vizītē pie ambulatorā ginekologa tiek ņemta CU un AR-CPV. Ja citoloģijā nav atrasts intraepiteliāls bojājums un AR-CPV negatīvi, paciente atgriežas rutīnā skrīninga programmā. Ja citoloģijā ir ASCUS un izteiktākas izmaiņas un/vai AR-CPV pozitīvi, indicēta kolposkopiskā izmeklēšana. Turpmākā taktika ir atkarīga no kolposkopiskā izmeklējuma rezultātiem (skat. Nodaļu 7.2.2.).

9. Taktika atsevišķām pacienšu grupām

9.1. Grūtnieces [85; 87; 90; 116; 127]

1. Visām grūtniecēm, kuram saskaņā ar algoritmu (skat. nodaļu..) ir indicēta kolposkopija, tā ir jāveic.
2. Kolposkopiju grūtniecēm veic tikai pieredzējuši, sertificēti kolposkopijas speciālisti.
3. Kolposkopijas mērķis grūtniecēm ir izslēgt invazīvu procesu. Ja nav aizdomu par invazīvo procesu, biopsija ir atliekama uz pēcdzemdību periodu.
4. Grūtniecēm rekomendē veikt kolposkopiju I trimestra beigās-II trimestra sākumā.
5. Konstatējot LSIL izmaiņas kolposkopijas laikā, jāplāno kontrole 3 mēnešus pēc dzemdībām.
6. HSIL izmaiņu gadījumā ir jāveic kontrole II trimestra beigās (vidēji ar 3 mēnešu intervālu) un 3 mēnešus pēc dzemdībām. Ja kolposkopija ir veikta vēlāk par II trimestra beigām, tad kontrole jāplāno 3 mēnešus pēc dzemdībām .
7. Ja pacientei jāveic kontroles kolposkopija pēc ārstēšanas vai tiek novērotas LSIL izmaiņas un ir iestājusies grūtniecība, kolposkopija jāpārceļ uz pēcdzemdību periodu.
8. Ja ir aizdomas par invāziju, ir nepieciešama biopsija, taču tās veikšana grūtniecības laikā ir saistīta ar paaugstinātu asiņošanas risku.
9. Ja ir aizdomas par invāziju, ir jāveic diagnostiskā dzemdes kakla elektroekcīzija.

9.2. Pusaudzes līdz 18 gadu vecumam

Konstatējot LSIL izmaiņas dzemdes kakla šūnās kolposkopija nav indicēta, jo CPV 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].

9.5. Kolposkopija postmenopauzālā vecuma sievietēm.

Kolposkopisko ainu var uzlabot, lietojot lokālos estrogēnu preparātus [116].

10. Dzemes kakla priekšvēža izmaiņu skrīninga, diagnostikas, novērošanas un ārstēšanas kvalitātes indikatori [87; 107].

Lai nodrošinātu skrīninga procesa kvalitātes uzraudzību un efektivitāti, kā arī identificētu un savlaicīgi novērstu iespējamās problēmas, Eiropas Dzemes kakla skrīninga kvalitātes vadlīnijās (*European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening*) ir noteikta virkne skrīninga programmas kvalitātes indikatori. Tos var iedalīt divās grupās:

1. Skrīninga indikatori (9. tabula);
2. Pēcskrīninga testu, izmeklējumu un ārstēšanas indikatori (10. tabula).

Skrīninga indikatori tiek analizēti vismaz vienu reizi katrā skrīninga intervālā (atkarībā no skrīninga testa katrus 3 vai 5 gadus). Daļa indikatori tiek pielāgoti atkarībā no izmantotā primārā skrīninga testa – citoloģijas vai AR CPV noteikšanas. Ja dažādās vecuma grupās ir gan primārais citoloģiskais, gan AR CPV testēšanas tests, katram algoritmam atbilstošie indikatori tiek aprēķināti atsevišķi. Lai izvērtētu skrīninga programmas kopējo kvalitāti, dažu indikatori aprēķins var būt arī summārais.

9.tabula. Skrīninga indikatori.

Rādītāja nosaukums	Rādītāja apraksts	Aprēķināšanas formula vai novērtēšanas kārtība	Pielietojamības sfēra	Robežvērtība
Mērķa populācijas aptvere ar uzaicinājuma vēstuli (<i>Coverage of target population by invitation</i>)	Izsūtītas uzaicinājuma vēstules mērķa vecuma sievietēm pēc iedzīvotāju reģistra	% no nepieciešamās kohortas	Kopējā skrīninga efektivitāte	Mērķis >95% (III-A) Pieņemama vērtība 95% (III-A)
Mērķa populācijas aptvere ar citoloģiskiem izmeklējumiem/AR CPV testiem (<i>Coverage of target population by smear</i>)	Veikti citoloģiskie/primārie AR CPV izmeklējumi mērķa populācijas sievietēm pēc	% no nepieciešams kohortas	Kopējā skrīninga efektivitāte	Mērķis 70% (III-A) Pieņemama vērtība >85% (VI-A)

<i>test/HPV primary tests)</i>	iedzīvotāju reģistra datiem			
Uzaicinātās mērķa populācijas iesaistīšanās (<i>Compliance with invitation</i>)	Citoloģiskie izmeklējumi veikti pēc uzaicinājuma vēstules	% no visām veiktajām citoloģijām	Kopējā skrīninga efektivitāte	Mērķis 70% (III-A) Pieņemama vērtība >85% (VI-A)
Citoloģijas laboratorijas kvalitātes kritēriji atbilstoši Eiropas dzemdes kakla vēža skrīninga kvalitātes vadlīnijām(<i>European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening</i>)	Citoloģiskos izmeklējumus nodrošina tikai akreditētā laboratorijā ar kvalitātes nodrošināšanas sistēmu un minimālo kvalitātes prasību izpildi: - minimālo citoloģisko izmeklējumu skaitu 15000 testi gadā, - ar minimālo speciālistu skaitu divi, no kuriem viens ir ārsts - stikliņu arhivēšana minimums 10 gadus, - ir nodrošināts ārējais kvalitātes audits	Prasības nostiprinātas MK 1529 Noteikumos, prasību izpildes kontrole	Kopējā skrīninga kvalitāte	Valsts apmaksā izmeklējumus tikai kvalitātes kritērijiem atbilstošās laboratorijās

Skrīningu veikušo sieviešu sadalījums pēc primārā skrīninga testa (citoloģijas/AR CPV) rezultātiem (<i>Distribution of screened women by the results of cytology/HPV primary tests results</i>)	Skrīninga testu rezultāti skrīningu veikušajām sievietēm	Sieviešu skaits katrā testa rezultāta gadījumā	Kopējā skrīninga efektivitāte	
---	--	--	-------------------------------	--

10.tabula. Pēcskrīninga testu, izmeklējumu un ārstēšanas indikatori.

Rādītāja nosaukums	Rādītāja apraksts	Aprēķināšanas formula vai novērtēšanas kārtība	Pielietojamības sfēra	Robežvērtība
Nepieciešamo kolposkopiju īpatsvars (Referral rate for colposcopy);	Nosūtīta uz kolposkopiju saskaņā ar algoritmu, ja citoloģijas rezultāti patoloģiski	% no visas skrīninga kohortas, kam nepieciešama kolposkopija saskaņā ar algoritmu (izsekojams skrīninga datu bāzē un analizējams izejot no vecuma un primārā testa rezultāta)	Kopējā skrīninga kvalitāte	
Veikto kolposkopiju īpatsvars (<i>Compliance with referral rate for colposcopy</i>)	Veikta kolposkopija, kur tā ir nepieciešama saskaņā ar algoritmu, ja citoloģijas rezultāti patoloģiski	Reāli veiktas kolposkopijas % no visām, kam to vajadzēja veikt	Kopējā skrīninga kvalitāte	100%

		(izsekojams skrīninga datu bāzē un analizējams izejot no vecuma un primārā testa rezultāta)		
Histoloģisko diagnožu īpatsvars (<i>Detection rate by histological diagnosis</i>);	Veikta histoloģiskā dzemdes kakla biopsiju, kas iegūtas kolposkopijas laikā, izmeklēšana saskaņā ar algoritmu	Histoloģiskās diagnozes kodētā veidā ir iespējams ievadīt skrīninga datu bāzē un analizēt, salīdzinot citoloģisko un histoloģisko atradni	Kopējā skrīninga kvalitāte, citoloģijas kvalitāte, kolposkopijas kvalitāte	
Augsta riska dzemdes kakla priekšvēža izmaiņu ārstēšana (<i>Treatment of high-grade intraepithelial lesions</i>)	Veiktā ārstēšana, ja atrastas augsta riska dzemdes kakla priekšvēža izmaiņas saskaņā ar algoritmu	Skrīninga reģistrā ir iespējams šifrētā veidā ievadīt un analizēt pielietotās ārstēšanas metodes, ja tādas bija nepieciešamas saskaņā ar algoritmu pa vecuma grupām	Kopējā skrīninga kvalitāte	
Normālu citoloģiju un negatīvu AR CPV testu īpatsvars pēc priekšvēža izmaiņu ārstēšanas (<i>Proportion of women with</i>	Normālas citoloģija un negatīvi AR CPV testi 6 mēnešus pēc priekšvēža izmaiņu ārstēšanas	% no visām citoloģijām, AR CPV testiem, kas veiktas 6 mēnešus pēc ārstēšanas, iespējams analizēt	Kopējā skrīninga kvalitāte, kolposk	

<i>cytology negative for SIL and HPV negative 6 months after treatment);</i>		katrai pielietotai ārstēšanas metodei atsevišķi	opijas kvalitāte	
Vēža gadījumu sastopamība pēc negatīviem citoloģisko/AR CPV izmeklējumu rezultātiem (<i>Cancer incidence after negative cytology/HPV primary tests results</i>);	Atrasts dzemdes kakla vēzis pēc iepriekš negatīvas citoloģiskas atradnes/negatīviem primāriem AR CPV testu rezultātiem	Pacienta citoloģisko izmeklējumu stikliņi ir pieejami analīzei 10 gadus pēc to paņemšanas sakaņā ar laboratoriju kvalitātes kritērijiem	Kopējā skrīninga kvalitāte, citoloģisko izmeklējumu kvalitāte	
Invazīva vēža gadījumu sastopamība pēc izmainītiem citoloģiskiem rezultātiem/pozitīviem primāriem AR CPV testiem (<i>Incidence of invasive cancer after abnormal cytology/positive primary HPV tests results</i>).	Invazīvi vēža gadījumi pēc iepriekš izmainītiem citoloģiskiem izmeklējumiem	Pacienta citoloģisko izmeklējumu stikliņi ir pieejami analīzei 10 gadus pēc to paņemšanas sakaņā ar laboratoriju kvalitātes kritērijiem	Kopējā skrīninga kvalitāte, citoloģisko, histoloģisko izmeklējumu un kolposkopijas kvalitāte	
Patoloģijas laboratorijas kvalitātes kritēriji atbilstoši Eiropas dzemdes kakla vēža skrīninga kvalitātes vadlīnijām	Patoloģiskos izmeklējumus nodrošina tikai akreditētā laboratorijā kolposkopijas references centra sastāvā, kur iespējams nodrošināt multidisciplināru pieeju (citologs,			

(European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening)	patologs, ginekologs) dzemdes kakla priekšvēža saslimšanu diagnostikā un ārstēšanā			
Kolposkopijas izmeklējumu kvalitātes kritēriji atbilstoši Eiropas dzemdes kakla vēža skrīninga, Eiropas kolposkopijas federācijas kvalitātes vadlīnijām, kolposkopijas metodes sertifikācijas/resertifikācijas aprakstam	<ul style="list-style-type: none"> - Speciālistu kompetence, ko apliecina kolposkopijas metodes sertifikāts, kas iekļauj arī minimālo darba apjomu gadā, - Atbilstošs aprīkojums ar izmeklējumu digitālas dokumentēšanas iespējām, - Ievēroti un kontrolēti Eiropas Kolposkopijas federācijas noteiktie kvalitātes standarti: <ol style="list-style-type: none"> 1) Atzīmēto transformācijas zonu īpatsvars kolposkopijas protokolā (mērķis 100%); 2) Veikto kolposkopisko izmeklējumu īpatsvars pirms dzemdes kakla ārstēšanas izmainītu citoloģiju gadījumā (mērķis 100%); 3) CIN 2+ histoloģisko rezultātu īpatsvars ekscīziju materiālos (ieskaistot visizteiktākās izmaiņas, kas konstatētas kā diagnostiskajās biopsijās, tā arī ekscīziju materiālā) (mērķis 85%); 4) CIN negatīvu robežu īpatsvars ekscīzijas materiālos (mērķis 80%); 	Prasības nostiprinātas MK 1529 Noteikumos, prasību izpildes kontrole	Kopējā skrīninga kvalitāte, kolposkopijas pakalpojumu kvalitāte	Valsts apmaksā izmeklējumus tikai valsts skrīninga kolposkopijas centros (Latvijā: RAKUS, Daugavpilī un Liepājā)

	<p>5) Veikto kolposkopisko izmeklējumu skaits gadā zema riska priekšvēža izmaiņu gadījumā (mērķis vismaz 50 gadījumi);</p> <p>6) Veikto kolposkopisko izmeklējumu skaits gadā augsta riska priekšvēža izmaiņu gadījumā (mērķis vismaz 40 gadījumi);</p> <ul style="list-style-type: none"> - Multidisciplināra pieeja (citoloģija, patoloģija, kolposkopija), - Izsekojami pacienti diagnostika→ārstēšana→novērošana (vienota datu bāze ar skrīninga datu bāzi) 			
--	---	--	--	--

11. 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].
3. Pacientes ar histoloģiski pierādītu CIN I un adekvātu kolposkopiju turpina novēroties kolposkopijas kabinetā un tiek aicinātas uz pārbaudēm (citoloģiju/kolposkopiju +/- AR CPV) pēc 12/24 mēnešiem. Pacientēm ar CIN II/III izmaiņām indicēta dzemdes kakla gļotādas ekscīzija. Pacientēm ar CGIN indicēta dzemdes kakla ekscīzija. Invazīva procesa gadījumā paciente tiek sūtīta turpmākai ārstēšanai un novērošanai pie onkoloģijas ginekologa [AI-BII 82; 87; 89; 92-96].

4. Dzemdes kakla gļotādas ekscīziju mērķis ir pilnībā ekscidēt bojājumu. Ekscīzijas jāveic tikai 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). Ekscīzijas pēc iespējas jāveic ambulatori un lokālajā atsāpināšanā [87; 104].
5. Dzemdes kakla lokālas destruktīvas terapijas mērķis ir iznīcināt CIN ar audus destruējošām terapijas metodēm. Destrukcijas dziļumam jābūt 4-7 mm. Tā ir indicēta, ja ir CIN I persistence [87; 91; 104].
6. Visām pacientēm ar CIN izmaiņām dzemdes kakla šūnās 6 mēnešus (ne vēlāk par 8 mēnešiem) pēc jebkuras ārstēšanas indicēta kontroles citoloģiskā un AR-CPV izmeklēšana neatkarīgi no CIN pakāpes un ārstēšanas metodes [87; 89; 106; 116].
7. AR-CPV ir efektīvi izmantojama kā primārā skrīninga metode sievietēm, kas ir vecākas par 30 gadiem ik 5 gadus. Pozitīva AR-CPV testa gadījumā ir nepieciešama sekojoša citoloģiskā izmeklēšana [107].
8. AR-CPV testu izmantošana citoloģisko analīžu robežu (A2) izmaiņu gadījumā, salīdzinot ar atkārtotām citoloģijām, ir efektīvāka [98-100]. Līdzīga AR-CPV testa pielietojamība ir, veicot novērošanu pēc priekšvēža patoloģiju ārstēšanām [87; 105; 106]. Saņemot citoloģijā rezultātu A2, pacientei indicēta AR-CPV noteikšana. Ja AR-CPV pozitīvi, pacientei jāveic kolposkopija un biopsija (ja nepieciešams). Ja AR-CPV negatīvi, paciente atgriežas rutīnā skrīninga programmā (citoloģiskā analīze pēc 3 gadiem) [90; 98-101].
9. Vakcinācijas primārā mērķa grupa ir meitenes, kuras vēl nav uzsākušas dzimumdzīvi [I-A 107].
10. Vīriešu rutīna vakcinācija tiek ieteikta [108; 109].
11. Abas vakcīnas *Cervarix* un *Gardasil 9* ir labi panesamas un drošas [2; 3; 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, 2019. <http://likumi.lv/doc.php?id=11215>.
2. *Gardasil 9* zāļu apraksts. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_en.pdf.
3. *Cervarix* zāļu apraksts. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf.
4. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). Australian Immunisation Handbook, Australian Government Department of Health, Canberra, 2018. <http://immunisationhandbook.health.gov.au/>.
5. Guidance for the introduction of CPV 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 2017". 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.
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. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, 2017; 92: 241-268.
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: CPV 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 CPV infection in Latvia. *Gyn Onc* 2004; 93:484-492.
20. World Health Organization <https://www.who.int/news-room/detail/31-10-2019-major-milestone-reached-as-100-countries-have-introduced-hpv-vaccine-into-national-schedule>.
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 CPV 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 CPV 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. CPV 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. Balaji R, MacCosham A, Williams K, et al. Directionality of Genital Human Papillomavirus Infection Transmission Within Heterosexual Couples: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Infectious Diseases* 2020 June.
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 CPV Project. http://www.CPV.org.nz/images/pdf/CPV_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 (CPV) 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 CPV 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 CPV 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/CPV/STDFact-CPV.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.
51. WHO position on CPV vaccines, Conference report. *Vaccine* 2009; 27: 7236-7237.
52. McKeage K, Romanowski B. AS04-Adjuvanted Human Papillomavirus (CPV) 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 CPV types. *Drugs* 2001 Mar 5; 71 (4): 465-488.
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 CPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine*, 2006; 24: 5937–5949.

56. Levie K, Gjorup 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, Pr  tet 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 (CPV2, Cervarix) for use in females and updated CPV 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 (CPV) 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 CPV-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 CPV 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 CPV-16/18 AS)-adjuvanted cervical cancer vaccine in preteen/adolescent girls and young women. *EUROGIN*, Monte-Carlo 2010.
67. Joura EA, Kjaer SK, Wheeler CM et al. CPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent CPV vaccine. *Vaccine* 2008; 26: 6844-51.

68. Elmar A, Garland SM, Paavonen J et al. . Effect of the human papillomavirus (CPV) 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 CPV vaccines. *Exoer Rev Vaccines* 2009; 8: 1663-79.
70. Schwarz TF, Leo O. Immune response to human papillomavirus after prophylactic vaccination with AS04-adjuvanted CPV-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. Castellsague X, Munoz N, Pitisuttithum P et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer*, 2011; 105: 28-37.
73. Burchell AN, Richardson H, Mahmud SM et al. Modeling the sexual transmissibility of human papillomavirus infection using stochastic computer simulation and empirical data from a cohort study of young women in Montreal, Canada. *Am J Epidemiol*, 2006; 163(6): 534-43.
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. Casalegno J-S, Carval K, Eibach D et al. High risk HPV contamination of endocavity vaginal ultrasound probes: an underestimated route of nosocomial infection? *PloS One*, 2012; 7(10) e48137.
76. Gallay C, Miranda E, Schaefer S et al. Human papillomavirus (HPV) contamination of gynaecological equipment. *Sex Transm Inf*, 2016; 92(1):19-23.
77. Sabeena S, Bhat P, Kamath V et al. Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus. *J Obstet Gynaecol. Res*, 2017; 43(3):429-435.
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. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2017; 390(10108):2143-2159.

80. Toh ZQ, Kosasih J, Russel FM et al. Recombinant human papillomavirus nonavalent vaccine in the prevention of cancers caused by human papillomavirus. *Infect Drug Resist*, 2019; 12:1951-1967.
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. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):102-131. doi:10.1097/LGT.0000000000000525.
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. Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: Randomised study within organised screening programme. *BMJ*, 2010; 340:c1804.
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. Skafīts: 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. CPV 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 CPV testing in primary and secondary cervical cancer screening. *Obstet Gynecol Int*. 2013; 2013:610373. Doi: 10.1155/2013/610373.
102. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women. *JAMA*, 2016; 316(22):2411-2421.
103. Chow EPF, Machalek DA, Tabrizi SN et al. Quadrivalent vaccine-targeted human papillomavirus genotypes in heterosexual men after the Australian female human papillomavirus vaccination programme: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*, 2017; 17(1):68-77.
104. Martin-Hirsch P.L., Paraskevaidis E., Bryant A., Dickinson H.O. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Review*, 2013: CD001318.
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. von Karsa L, Arbyn A, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S & Anttila A (2015). Executive summary. In: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition, Supplements. Anttila A, Arbyn A, 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. XIII–XXIV.
108. Takla A, Wiese-Rosselt M, Harder T et al. Background paper for the recommendation of HPV vaccination for boys in Germany. *Bundesgesundheitsbl*, 2018; 61:1170-1186.
109. Elfstrom MK, Lazzarato F, Franceschi S et al. Human Papillomavirus Vaccination of Boys and Extended Catch-up Vaccination: Effects on the Resilience of Programs. *J Infect Dis*, 2016; 213(2):199-205.
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 (CPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine gainst cervical infection and precancer caused by oncogenic CPV 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. Valsts organizētā dzemdes kakla vēža skrīninga sniegšanas nosacījumi 01.06.2021. <http://www.vmnvd.gov.lv/ambulatorie-pakalpojumi-1>
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.
116. Kyrgiou M, Arbyn M, Bergenon C et al. Cervical screening: ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) and the European Federation of Colposcopy (EFC). *Br J Cancer*, 2020; 123:510-517.

117. Kjaer SK, Nygard M, Dillner J et al. A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries. *Clin Infect Dis*, 2018; 66(3):339-345.
118. Luxembourg A, Moeller E. 9-Valent human papillomavirus vaccine: a review of the clinical development program. *Expert Rev Vaccines*, 2017; 16(11):1119-1139.
119. Arbyn M, Xu L. Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials. *Expert Rev Vaccines*, 2018; 17(12):1085-1091.
120. Moreira ED Jr, Block SL, Ferris D et al. Safety profile of the 9-valent HPV vaccine: A combined analysis of 7 phase III clinical trials. *Pediatrics*, 2016; 138(2):e20154387.
121. Shimabukuro TT, Su JR, Marquez PL et al. Safety of the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine. *Pediatrics*, 2019;144(6):e20191791.
122. World Health Organisation Weekly epidemiological record. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 4–5 December 2019. 2020; 95:25-36. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330607/WER9504-eng-fre.pdf?ua=1>
123. Velentzidis LS, Brotherton JML, Canfell K. Recurrent disease after treatment for cervical precancer: determining whether prophylactic HPV vaccination could play a role in prevention of secondary lesions. *Climacteric*, 2019; 22(6):596-602.
124. Ghelardi A, Parazzini F, Martella F et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+. *Gynecol Oncol*, 2018; 151(2):229-234.
125. Kang WD, Choi HS, Kim SM 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). *Gynecol Oncol*, 2013; 130(2):264-8.
126. Pacientu tiesību likums. <https://likumi.lv/ta/id/203008-pacientu-tiesibu-likums>.
127. Cervical screening: programme and colposcopy management. Guidelines for commissioners, screening providers and programme managers for NHS cervical screening. <https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-programme-and-colposcopy-management>.
128. Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ et al. HPV DNA testing in population-based cervical screening (VUSA-Screen study): Results and implications. *Br J Cancer*, 2012; 106(5):975-81.
129. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2010; 11(3):249-57.
130. Castle PE, Fetterman B, Poitras N et al. Five-year experience of human papillomavirus DNA and papanicolaou test cotesting. *Obstet Gynecol*, 2009; 113(3):595-600.

131. Leinonen MK, Nieminen P, Lonnberg A et al. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: Prospective randomised trial in Finland. *BMJ*, 2012; 345:e7789.
132. Kitchener HC, Almonte M, Thomson et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2009; 10(7):672-82.
133. Castle PE, Stoler MH, Wright Jr TC et al. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: A subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol*, 2011; 12(9):880-90.
134. Agorastos T, Chatzistamatiou K, Katsamagkas T et al. Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology. *PLoS One*, 2015; 10(3):e119755.
135. Ronco G, Franceschi S, Segnan N HPV16 and HPV18 genotyping in cervical cancer screening. *Lancet Oncol*, 2011; 12(9):831-2.
136. Huh WK, Williams E, Huang J, Bramley T, Poulos N. Cost Effectiveness of Human Papillomavirus-16/18 Genotyping in Cervical Cancer Screening. *Appl Health Econ Health Policy*. 2015.
137. Dabbs DJ. *Diagnostic Immunohistochemistry*.; 2010. doi:10.1016/B978-1-4160-5766-6.X0001-5.
138. Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M, et al. p16INK4a immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2009.
139. Carozzi F, Confortini M, Palma PD, et al. Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2008.
140. Li LT, Jiang G, Chen Q, Zheng JN. Predict Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (Review). *Mol Med Rep*. 2015. doi:10.3892/mmr.2014.2914.
141. Clarke MA, Cheung LC, Castle PE, et al. Five-Year Risk of Cervical Precancer Following p16/Ki-67 Dual-Stain Triage of HPV-Positive Women. *JAMA Oncol*. 2019.
142. Wentzensen N, Clarke MA, Bremer R, et al. Clinical Evaluation of Human Papillomavirus Screening with p16/Ki-67 Dual Stain Triage in a Large Organized Cervical Cancer Screening Program. *JAMA Intern Med*. 2019.
143. Ebisch RMF, Van Der Horst J, Hermsen M, et al. Evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology as triage test for high-risk human papillomavirus-positive women. *Mod Pathol*. 2017.

144. Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology*. 2013.
145. Feng C, Dong J, Chang W, Cui M, Xu T. The Progress of Methylation Regulation in Gene Expression of Cervical Cancer. *Int J Genomics*. 2018.
146. Kelly H, Benavente Y, Pavon MA, De Sanjose S, Mayaud P, Lorincz AT. Performance of DNA methylation assays for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+): a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2019.
147. Schiffman M, Vaughan LM, Raine-Bennett TR, et al. A study of HPV typing for the management of HPV-positive ASC-US cervical cytologic results. *Gynecol Oncol*. 2015.
148. Verhoef VMJ, Heideman DAM, Van Kemenade FJ, et al. Methylation marker analysis and HPV16/18 genotyping in high-risk HPV positive self-sampled specimens to identify women with high grade CIN or cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2014.
149. Waldstrom M, Ornskov D. Comparison of the clinical performance of an HPV mRNA test and an HPV DNA test in triage of atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US). *Cytopathology*. 2012.
150. Westre B, Giske A, Guttormsen H, Sørbye SW, Skjeldestad FE. 5-type HPV mRNA versus 14-type HPV DNA test: Test performance, over-diagnosis and overtreatment in triage of women with minor cervical lesions. *BMC Clin Pathol*. 2016.
151. Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: Baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2001.
152. Lorincz A, Wheeler CM, Arbyn M. Triage of Women With ASCUS and LSIL Abnormal Cytology: The ALTS Experience and Beyond. In: *Human Papillomavirus*; 2020.
153. Tidy J. NHS Cervical Screening Programme. Colposcopy and Programme Management 3rd edition. 2016.

Latvijas Ginekologu un Dzemdību speciālistu
asociācijas prezidente

2021.gada 19.februārī

Vija Veisa

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. Dzemniecības un ginekoloģijas medicīniskie pakalpojumi un
medicīniskās apaugļošanas pakalpojumi**

Latvijā apstiprinātās dzemniecības un ginekoloģijas medicīniskās tehnoloģijas.

Dzemniecība un ginekoloģija

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

“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	III
---	----------	-----------	------------

Fotoattēls 1.*

Fotoattēls 2.

Fotoattēls 3.

Pazīme	0 punktu	1 punkts	2 punkti
Robežas/malas /virsmas	Robežas neskaidras	Robežas asas, bet neregulāras formas, robotas, “ģeogrāfiskā” kontūra. Satelītu bojājumi iet pāri TZ	Robežas asa, taisnas, atšķirīgi virsmas līmeņi, ieskaitot atloku tipa izmaiņas

Krāsa (pēc etiķskābes aplikācijas)	Zemas intensitātes acetobaltais (AB). Neizmainās vai zaurspīdīga, mazizteikta acetobalta (AB) krāsa.	Ēnaina, pienaina AB. Starpnokrāsa starp caurspīdīgo AB un blāvo AB	Izteikta, blāva, necaurspīdīga AB (austeru balta)
Asinsvadu (AV) zīmējums	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.
Bojājuma izmērs	<5 mm	5-15 mm vai aizņem 2 kvadrantus	>15 mm vai aizņem 3-4 kvadrantus, neskaidra izplatība endocervikāli
Lugola prove	Pozitīva Lugola prove (LP)-mahagonija krāsa.	Daļēji pozitīva Lugola prove-raibs izskats.	Negatīva Lugola prove (LN)-dzeltena krāsa.

Fotoattēls 4.

(kopējais punktu skaits)

0-4 Norma vai zema riska izmaiņas, CIN 1

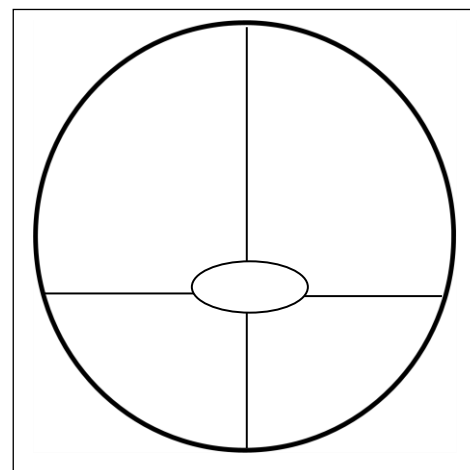
5-6 Augsta riska izmaiņas CIN 2+

7-10 Augsta riska izmaiņas CIN 2+,
nevar izslēgt invazīvu procesu

Histoloģijas rezultāts:

Manipulācijas vizītes laikā (vajadzīgo pasvītrot):

- atkārtota citoloģiskā analīze: jā nē
- CPV tests: jā nē
- mērķa biopsija: jā nē



- vaginoskopija jā nē
- citas

Rezultāti (vajadzīgo pasvītrot):

NORMA

Dzemes kakla shematisks attēls**

REAKTĪVAS IZMAIŅAS/CPV

I PAKĀPES IZMAIŅAS (LSIL)

II PAKĀPES IZMAIŅAS (HSIL)

GLANDULĀRA ATIPIJA

VĒZIS

KOLPOSKOPIJA NAV VEIKTA: (iemesli) iekaisums

Rekomendācijas:

ĀRSTS:

Piezīmes:

P.M. – pēdējo mēnešreizi 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