

EMAKAKAELA VÄHIEELSETE SEISUNDITE DIAGNOOSIMINE, JÄLGIMINE JA RAVI.



ENS-i ravijuhend, versioon 2

Kinnitatud ENS juhatuse poolt 24.08.2007

Koostajad: Terje Raud; Helle Karro

Autorid: Lee Padrik *Skriiningtestid. Diagnostilised uurimismeetodid. HPV vaktsineerimissoovitused.* Terje Raud: *Mõisted. ASCUS, AGUS. Kolposkoopia.*

Aire Sekavin: *LGSIL, HGSIL ja nende ravi.* Inga Vaasna: *HPV.* Marek Šois: *Reidi kolposkoopia-indeksi tabel.*

MÕISTED

Testi spetsiifilisus – näitab kui suur on tõenäosus, et haiguse puudumisel annab test negatiivse tulemuse (st testi tõenäosust välja selgitada terved naised).

Testi sensitiivsus (tundlikkus) - näitab kui suur on tõenäosus, et haiguse korral annab test positiivse tulemuse (st testi tõenäosust välja selgitada haiged naised).

NILM (*Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy*) – normaalse Pap proovi vastus; analüüsis ei esine intraepiteliaalset lesiooni ja pahaloolumulisi muutusi.

ASCUS (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*) - kindlaks määramata tähendusega atüüpilised skvamoossed (lameepiteeli) rakud.

ASC-H (*Atypical Squamous Cells, cannot exclude HSIL*) – kindlaks määramata tähendusega atüüpilised skvamoossed (lameepiteeli) rakud, mille puhul ei saa välistada kõrge astme intraepiteliaalset lesiooni (HSIL).

AGUS (*Athypical Glandular Cells of Undetermined Significance*) kindlaks määramata tähendusega atüüpilised glandulaarsed (silinderepiteeli) rakud.

LSIL (*low-grade squamous intraepithelial lesion*) madala astme lamerakuline intraepiteliaalne lesioon.

HSIL (*high-grade squamous intraepithelial lesion*) kõrge astme lamerakuline intraepiteliaalne lesioon.

CIN (*cervical intraepithelial neoplasia*) emakakaela intraepiteliaalne neoplaasia, mis jaotatakse 3 raskusastmesse:

CIN I nõrk e kerge düsplaasia

CIN II mõõdukas e keskmine düsplaasia

CIN III tugev e väljendunud düsplaasia, *in situ* lamerakk-kartsinoom

AIS (*adenocarcinoma-in-situ*) emakakaela silinderepiteeli prekantseroos.

Kolposkoopia on emakakaela, tupe ja vulva uuring kolposkoobi abil, mille käigus kasutatakse ka 3-5% äädikhappe testi ja sihtbiopsia võtmist leioonidelt, mis võivad kujutada neoplaasiat.

Inimese Papilloomiviirus (HPV) on seksuaalsel teel edasileviv haigus, mille kõrge riskiga tüved võivad põhjustada emakakaela premaliigset leiooni ja vähki.

Transformatsioonitsoon on piirkond neonataalse ekso-endotservikaalse ühenduspiiri ja puberteedijärgse funktsionaalse SCJ vahel, mida iseloomustab metaplastiline epiteel.

SCJ (*squamo-columnar junction*) on silinderepiteeli ja lameepiteeli ühenduspiir. Fertiilses eas naistel paikneb peamiselt ektotserviksil, postmenopausaalses eas on nihkunud emakakaelakanalisse.

Metaplaasia on füsioloogiline protsess, mille käigus emakakaela silinderepiteel muundub mitmekihiliseks lameepiteeliks.

2. SKRIININGTESTID

2.1. Papanicolau (Pap) test

Pap-test on tsütoloogiline skriiningtest, mille alusel võimalik diagnoosida emakakaelavähki ja prekantseroose. Testi esmaesitlus toimus 1941 aastal dr. George Papanicolau poolt. Testi standardiseerimine viidi lõpule Bethesda süsteemi kasutuselevõtmisega 1988 aastal ja viimati on seda revideeritud 2001 aastal.

2.2. Pap-testi sensitiivsus ja spetsiifilisus

Metodoloogiliste raskuste tõttu on Pap-testi täpset sensitiivsust ja spetsiifilisust keeruline määrata. Pap-test on kõrgelt spetsiifiline HSIL ja emakakaelavähi suhtes, kuid tema sensitiivsus on mõõdukas. Uuringutes, kus võrreldakse normaalset leidu järgnevate analüüsidega on spetsiifilisus üle 90% ja sensitiivsus jääb 50-80 % vahele. Ei ole võimalik tõsta Pap-testi sensitiivsust säilitades tema kõrget spetsiifilisust.

2.3. Testi teostamise tehnika

Aktsepteeritakse mitmeid testi teostamise tehnikaid. Emakakaela skriinimiseks võetakse materjal ekto- ja endotserviksilt. Mittenähtava transformatsioonitsooni puhul tuleb kasutada spaatlit ja endotservikaalset harja korraga. Ei tohi kasutada endotservikaalset harja üksinda.

Säilitades kaelaga pidevat kontakti ja haarates transformatsioonitsooni tõmmatakse spaatliga, 360 kraadise ringja liigutusega, üle ektotserviksi. Endotservikaalne materjal võetakse kaelakanalist teravatipulise spaatli või tsütoharjaga. Vältides kaelakanali veritsust roteeritakse harja 90 kraadi ulatuses.

Saadud materjal kantakse alusklaasile, harjaga võetud materjal rullitakse ja fikseeritakse koheselt kas etüületris ja 95% etüülalkoholis või ainult 95% etüülalkoholis. Parim tulemus saadakse teravatipulise spaatli ja tsütoharja samaaegsel kasutamisel.

2.4. Nõuded adekvaatse analüüsi tagamiseks

- Materjal ei tohi kokku puutuda lubrikandiga, seetõttu tuleb analüüs võtta enne bimanuaalset läbivaatust.
- Pap-test tuleb võtta enne teisi emakakaela analüüse.
- Rohkenenud tupevooluse korral tuleb emakakael eelnevalt puhastada tampooniga.
- Ektotservikaalne (spaatliga) analüüs tuleb võtta enne endotservikaalset (harjaga).
- Profülaktilist analüüsi ei võeta veritsuse esinemisel suguteedest.
- Materjal tuleb kanda ühtlaselt alusklaasile, mitte lasta õhu käes kuivada. Analüüs asetatakse konteinerisse ja hoitakse seal fikseerimiseks vähemalt 30 minutit. Aerosool-fiksaatorit kasutades tuleb klaasi hoida vähemalt 25 cm kaugusel pihustist, et vältida rakkude mehhaanilist purunemist ja pühkumist alusklaasilt.

2.5. Skriiningtesti teostamise sagedus

Üleriigilised emakakaela skriiningprogrammid on Euroopa riikidest Rootsis, Soomes, Taanis, Hollandis ja Suurbritannias.

Soovitused, mis vanuses alustada ja lõpetada ning millise intervalliga võtta Pap-testi, varieeruvad erinevate riikide ja professionaalsete organisatsioonide vahel.

Pap-testi soovitatakse teha alates 20ndast eluaastast neil, kes on olnud seksuaalvahekorras. Algselt kaks testi üheaastase intervalliga ja kui need analüüsid on korras, tuleks skriinimist jätkata 2 aastase vahega kuni 69nda eluaastani.

67-aastaseid või vanemaid naisi, kes kunagi varem ei ole teinud Pap-testi, tuleks skriinida 2 korda 6 kuulise vahega ja kui mõlemad analüüsid on korras võib skriinimise lõpetada.

Kui naine ei ole teinud Pap-testi viimase 5 aasta jooksul, tuleks temalt võtta üheaastase vahega kaks analüüsi. Juhul, kui mõlemad on korras, võib üle minna kaheaastasele intervallile.

Hormoonasendusravi ei tõsta ebanormaalsete tsütoloogiliste analüüside hulka.

Naised, kellel on teostatud subtotaalne hüsterektoomia, peavad läbima skriiningu analoogselt eelpooltoodud juhistele.

Naised, kellel on teostatud totaalne hüsterektoomia, läbivad skriiningu olenevalt hüsterektoomia põhjustest:

- kui hüsterektoomia põhjuseks on olnud vähk või emakakaela düsplaasia, tuleb Pap-testi teostada üks kord aastas tupe limaskestalt ja kontrollida vulva ja perineumi seisundit;
- healoomulise patoloogia tõttu teostatud hüsterektoomia korral on soovitatav Pap-testi teha kord 3-5 aasta jooksul.

HIV-positiivsel naisel on soovitatav läbida günekoloogiline bimanuaalne läbivaatus koos Pap-testiga diagnoosi selgumisel ja järgnevalt korrata seda 6 kuu pärast. Edaspidi teha Pap-testi üks kord aastas.

3. DIAGNOSTILISED UURIMISMEETODID

3.1. Visuaalne vaatlus

Igasugusest pinnast kõrgemast, lagunevast või kondüloomi meenutavast palja silmaga nähtavast muutusest emakakaelal tuleb võtta biopsia ka siis, kui Pap-test on normaalne. Lisauuringuid vajavad naised, kellel esineb postkoitaalne või ebaregulaarne veritsus suguteedest. Pap-test võib olla negatiivne rohke vere või põletikurakkude sisalduse tõttu.

3.2. Tservikoskoopia

Visuaalne emakakaela vaatlus (VIA) peale emakakaela töötlemist äädikhappe lahusega on soovitatav alternatiivne skriiningu meetod juhul, kui puudub kolposkoopia võimalus.

4. JÄLGIMISTAKTIKA ASCUS'e ja ASC-H KORRAL

ASCUS (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) - kindlaks määramata tähendusega atüüpilised lameepiteeli rakud.

2001. aasta Bethesda süsteem jaotab atüüpilised lameepiteeli rakud (ASC) kahte alarühma:

- kindlaks määramata tähendusega atüüpilised lameepiteeli rakud **ASC-US**
- atüüpilised lameepiteeli rakud, mille puhul ei ole välistatud kõrge astme lamerakkude intraepiteeliline lesioon (HSIL) **ASC-H**

Mõlema alarühma korral on vajalik emakakaela edasine uuring ja jälgimine.

Kliinilised uuringute käigus on leitud, et 5%-17% naistest diagnoosiga ASC-US ja 24%-94% naistest diagnoosiga ASC-H on biopsia tulemuseks CIN II või raskem muutus (CIN III). Siiski on lamerakkude atüüpia korral invasiivse vähi oht minimaalne (ligikaudu 0,1%-0,2%).

ASCUSE korral tuleb välistada tupe ja emakakaela põletiku olemasolu (patsiendi kaebused, kliiniline pilt, laboratoorsed uuringud). Korduv tsütoloogiline analüüs on soovitatav võtta 3-6 kuud pärast infektsiooni ravi.

4.1. ASCUSE jälgimise viisid

Kui viited infektsioonile puuduvad, on ASCUS'e edasisel käsitlemisel 3 võimalikku skeemi:

- 1) teostada HPV DNA test,
- 2) korrata Pap-test,
- 3) kolposkoopiline uuring.

4.1.1. DNA test inimese papilloomiviiruse (HPV) kõrge vähiriskiga tüvede väljaselgitamiseks

Kui kõrge onkogeense riskiga **HPV analüüs on positiivne** – soovitatav kohene emakakaela kolposkoopiline uuring.

Kui kolposkoopilisel uuringul võetud sihtbiopsia ei kinnita emakakaela intraepiteliaalset lesiooni (CIN), soovitatakse:

- kas korrata tsütoloogilist uuringut 6 ja 12 kuu möödudes ja kordus kolposkoopiline uuring koos sihtbiopsiaga, kui analüüsis kinnitub ASCUS'e või CIN I - CIN III diagnoos,
- või HPV DNA uuring 12 kuu möödudes koos kolposkoopia ja sihtbiopsia uuringuga.

Kui kolposkoopilisel uuringul võetud sihtbiopsia kinnitab emakakaela intraepiteliaalset lesiooni (CIN), siis edasine jälgimine ja ravi vastavalt düsplaasia raskusastmele.

Kui kõrge onkogeense riskiga **HPV analüüs on negatiivne** – soovitatav jälgida ja korduv tsütoloogiline uuring 12 kuu möödudes.

Vaata joonis 1

4.1.2. Tsütoloogilise uuringu (Pap-testi) kordamine

ASCUS'e korral on soovitatav korrata tsütoloogilist analüüsi 4 kuni 6 kuulise intervalliga, kuni saadakse kaks negatiivset analüüsi “intraepiteliaalsele lesioonile (CIN) või pahaloolumisusele”. Peale kahte negatiivset tsütoloogilist analüüsi jätkata tavapärasest jälgimist kaheaastase intervalliga.

Naistel, kellel kordusanalüüsis püsib ASCUS (või ilmneb intraepiteliaalne lesioon), suunatakse kolposkoopilisele uuringule.

Vaata joonis 2

4.1.3. Kohene kolposkoopiline uuring koos sihtbiopsiaga

Kui sihtbiopsial võetud histoloogilises uuringu käigus ei kinnitu tservikaalse intraepiteliaalse lesiooni (CIN) diagnoos, on soovitatav võimalusel tsütoloogilise, kolposkoopilise ja histoloogilise analüüsi ülevaatamine.

Kui tulemus jääb intraepiteliaalse lesiooni suhtes negatiivseks, soovitatakse korrata tsütoloogilist analüüsi 6 ja 12 kuu möödudes või HPV DNA uuringut 12 kuu möödudes.

Kolposkoopilise uuringu käigus saadud positiivse intraepiteliaalse lesiooni leiu korral käituda edasi vastavalt ravijuhendile.

Kuna kolposkoopilise uuringu käigus on oht emakakaela üleravimisele, siis ASCUS'e korral (histoloogiliselt CIN ei kinnitu) diagnostilist konisatsiooni ei kasutata.

Vaata joonis 3

4.2. ASC-H jälgimise viis

ASC-H korrale ei ole näidustatud Pap-testi kordamine ning samuti ei soovitata HPV DNA testi. ASC-H korral on vajalik kolposkoopiline uuring.

- Kui koloskoopial võetud proovitüki histoloogilises vastuses esineb CIN (erinevad raskusastmed) – edasine jälgimine või ravi vastavalt ravijuhisele.
- Kui koloskoopial võetud proovitüki histoloogilises vastuses ei esine intraepiteliaalset neoplaasiat (CIN), soovitatakse 6 ja 12 kuu möödudes Pap-test või HPV DNA test 12 kuu möödudes. Edasine jälgimine vastavalt kordusanalüüsile.

Vaata joonis 4

4.3. ASCUS eriolukordades

4.3.1. Postmenopausaalses eas naised

Kui esineb ASCUS ja tupe limaskesta atroofia (kliinilise ja tsütoloogilise leiu põhjal), soovitatakse lokaalset östrogeenravi (vaginaalsed oovulid, tabletid, salvid). Tsütoloogiline analüüs korrata 1-2 kuud peale lokaalse hormoonravi määramist.

Kui kordustsütoloogia on negatiivne “intraepiteliaalse lesiooni (CIN) või pahaloolumisuse” suhtes, korratakse Pap-testi 4 või 6 kuu möödudes.

- Kui mõlemad tsütoloogilised analüüsid on negatiivsed “intraepiteliaalse lesiooni (CIN) või pahaloolumisuse” suhtes, jätkatakse tavapärase emakakaela jälgimisega.
- Kui kasvõi ühes korduvast tsütoloogilises testis on diagnoositud ASCUS või CIN, suunatakse patsient edasi kolposkoopilisele uuringule.

ASCUS’e esinemisel võib teostada ka kohese kolposkoopilise uuringu või HPV DNA testi.

Vaata joonis 5

4.3.3. Rasedad

Soovitused emakakaela jälgimiseks on samad kui mitterasedatel.

4.3.4. Immuunpuudulikkusega naised

Kõikidel immuunpuudulikkusega naistel soovitatakse ASCUS’e korral teostada kohene kolposkoopiline uuring.

5. JÄGIMISTAKTIKA AGUS’e KORRAL

AGUS (Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance) kindlaks määramata tähendusega atüüpilised glandulaarsed (silinderepiteeli) rakud

- Emakakaelakanali, endomeetriumi või muu täpsustamata asetsusega atüüpilised glandulaarsed rakud (tõenäoliselt reaktiivsed),
- Emakakaelakanali endomeetriumi või muu täpsustamata asetsusega atüüpilised glandulaarsed rakud (tõenäoliselt neoplastilised),

- Emakakaelakanali *adenocarcinoma in situ* (AIS).AGUS'e korral on emakakaela neoplaaside esinemise risk suurenenud.

5.1. Soovitused emakakaela jälgimiseks AGUS'e korral

Patsientidele, kellel tsütoloogilises analüüsis on diagnoositud AGUS või AIS, on vajalik kolposkoopiline uuring ja sihtbiopsia koos emakakaelakanali abrasiooniga. AGUS ja AIS puhul tsütoloogilise analüüsi kordamine ei ole näidustatud. Samuti on HPV DNA analüüs ebapiisav AGUS'e ja AIS edasiseks uuringuks.

Täiendavalt on vajalik endomeetriumi uuring (tsütoloogiline või histoloogiline analüüs):

- üle 35 aastastele patsientidele,
- alla 35 aastastele patsientidele, kellel on esinenud või esinevad anormalsed emakaverejooksud.

Edasine taktika vastavalt proovitüki histoloogilisele vastusele:

- **Kui ei esinenud emakakaela invasiivset protsessi või CIN**, soovitatakse korrata tsütoloogilist uuringut 4-6 kuulise intervalliga, kuni 4 analüüsi on negatiivsed intraepiteliaalse leiooni või pahaloomulisuse suhtes.
- **Kui kordub tsütoloogilises uuringus on diagnoositud ASCUS või LSIL**, on vaja korrata kolposkoopilist uuringut.
- **Kui kordub tsütoloogilises uuringus on diagnoositud AGUS või HSIL**, on vajalik emakakaela diagnostiline konisatsioon.
- **Kui esines emakakaela intraepiteliaalne neoplaasia** (CIN mistahes raskusastmes), emakakaela edasine jälgimine vastavalt ravijuhendile.

Vaata joonis 6

6. JÄLGIMISTAKTIKA LSIL KORRAL

LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion): madala astme lamerakuline intraepiteliaalne leioon.

Histoloogiliselt leitakse LSIL korral 70-85 % CIN I, 15-30 % CIN II-CIN III, invasiivset vähki kuni 0,1 %.

6.1. Jälgimisvõimalused

LSIL korral soovitatakse jälgimiseks:

- tsütoloogilise analüüsi kordamine,
- teostada kolposkoopiline uuring.

6.1.1. kui transformatsiooni tsoon on täielikult nähtav, korrata tsütoloogiline analüüs 6 ja 12 kuu möödudes.

- Kui mõlemas tsütoloogilises analüüsis **puudub ASCUS või intraepiteliaalne lesioon** - jätkub tavapärane jälgimine.
- Kui tsütoloogilises analüüsis **püsib LSIL** - on soovitatav määrata HPV DNA (80 % nendest naistest on kõrge riskiga HPV tüüp).
- Kui kõrge onkogeense riskiga HPV analüüs on positiivne, vajalik kolposkoopiline uuring.
- Kui kõrge onkogeense riskiga HPV analüüs on negatiivne, korrata tsütoloogiline analüüs 12 kuu möödudes.
- Kui korduvas tsütoloogilises analüüsis **esineb HSIL**, on vajalik kolposkoopiline uuring.
- Kui transformatsioonitsoon ei ole täielikult visualiseeritav, on soovitatav teha lisaks ka emakakaelakanali abrasioon .

Vaata joonis 7

6.1.2. Kolposkoopiline uuring koos sihtbiopsiaga

- Kui sihtbiopsial on histoloogilises vastuses CIN, tuleb käituda vastavalt ravijuhistele. Emakakaelavähi korral suunata onkoloogi konsultatsioonile.
- Kui sihtbiopsia vastus ei kinnita emakakaela lesiooni, korrata tsütoloogiline analüüs 6 ja 12 kuu möödudes või määrata HPV DNA 12 kuu möödudes.
 - Kui korduvates tsütoloogilistes analüüsides on ASCUS või düsplaasia või patsiendil on kõrge onkogeense riskiga HPV analüüs positiivne, tuleks korrata kolposkoopiline uuring.
 - Kui kordustsütoloogiad on korras või patsiendil on kõrge onkogeense riskiga HPV analüüs negatiivne, jätkub tavapärane jälgimisskeem.

Kui kolposkoopial transformatsioonitsoon ei ole täielikult visualiseeritav või lesioon ei ole leitav, on vajalik teostada lisaks emakakaelakanali abrasioon.

Vaata joonis. 8

6.2. LSIL eriolukordades

6.2.1. Rasedad

Abnormset tsütoloogiat avastatakse 1-8 % rasedatest. Jälgimine on sarnane mitterasedaga, kuid tsütoloogilist analüüsi tuleb võtta ettevaatlikult, et mitte vigastada limakorki.

Emakakaela kanali küreetaži rasedatel ei teostata.

Vaatamata gestatsiooniajale tuleb lesiooni kahtlusel teostada kolposkoopiline uuring, kuid sihtbiopsiat teostatakse ainult siis kui on kahtlus väljendunud lesioonile. Emakakaela biopsia ei tõsta raseduse katkemise ohtu. Kui tekib veritsus biopsia kohalt, siis koheselt suruda haavale vatitampoon ja hoida, vajadusel võib teostada ka termokoagulatsiooni.

Peale sünnitust on võimalik regressioon kuni 80 % juhtudest.

Sünnitusjärgne emakakaela kontroll mitte varem kui 6-8 nädalat peale sünnitust.

6.2.2. Postmenopausaalses eas naised

Kohene kolposkoopiale suunamine ei ole selles eagrupidis vajalik, kuna postmenopausaalses eas 60 % naistest SCJ paikneb emakakaelakanalis.

Jälgimiseks 3 soovitatavat võimalust:

- 1) **Kui esineb LSIL ja tupe limaskesta atroofia**, on soovitatav lokaalne östrogenravi. Tsütoloogiline uuring korrata 3 kuu möödudes ravi määramisest.
 - Kui LSIL püsib, vajalik kolposkoopiline uuring.
 - Kui kordusanalüüs on patoloogiata, tuleb järgnev Pap-test korrata 6 kuu möödudes.
 - Kui kaks järjestikust tsütoloogia analüüsi on patoloogiata, jätkub tavapärane emakakaela jälgimine.
 - Kui üheski kordusanalüüsist esineb intraepiteliaalne lesioon, on vajalik teostada kolposkoopiline uuring.

- 2) **Kui esineb LSIL ja tupe limaskesta atroofia puudub**, korrata tsütoloogiline analüüs 6 ja 12 kuu möödudes.
 - Kui tsütoloogiline leid püsib on vajalik kolposkoopiline uuring.
 - Kui kordustsütoloogiad on patoloogiata, jätkub emakakaela tavapärane jälgimine.
 - Kui üheski kordustsütoloogiatest on intraepiteliaalne lesioon, tuleb teostada emakakaela kolposkoopiline uuring.

3) HPV DNA määramine 12 kuu möödudes.

- Kui HPV on positiivne kõrge onkogeense riskiga tüvele, on vajalik teostada kolposkoopiline uuring.
- Kui HPV on negatiivne kõrge onkogeense riskiga tüvele, korrata tsütoloogiline analüüs 12 kuu möödudes.

Vaata joonis 9

7. JÄLGIMISTAKTIKA HSIL KORRAL

HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion) – kõrge astme lamerakuline intraepiteliaalne lesioon.

Võib viidata väljendunud düsplaasiale – 70-75 % histoloogias CIN II või CIN III, kuni *Ca in situ!* (CIS), invasiivset vähki 1-2 %.

7.1. Käitumisjuhised:

Kõik naised tuleb suunata **kolposkoopilisele uuringule** koos sihtbiopsiaga ja vajadusel **emakakaelakanali abrasioonile**. Edasine taktika sõltub sellest, kas kolposkoopiline uuring on adekvaatne või mitte.

7.1.1. HSIL ja adekvaatne kolposkoopiline uuring

- Kui **sihtbiopsia vastus CIN II või CIN III** tuleb teostada emakakaela konisatsioon (transformatsioonijoont ja endotservikaalkanalit haarav).
- Kui sihtbiopsia vastuses **CIN I või düsplaasiat ei leita** tuleks võimalusel üle vaadata kõik eelnevad analüüsid (tsütoloogilised preparaadid, kolposkoopilise uuringu protokoll, kõigi biopsiate materjalid).
 - Kui püsib erinevus tsütoloogilise ja histoloogilise leiu vahel, tuleb **üle 30-aastaselt patsiendil** teostada emakakaela diagnostiline konisatsioon.
 - **Alla 30-aastastaseid** naisi võib jälgida, korrates kolposkoopiat ja tsütoloogiat 4-6 kuu järel ühe aasta jooksul.
- Kui kolposkoopial lesiooni progresseerub või tsütoloogilises analüüsis püsib HSIL on vajalik emakakaela konisatsioon. Kui diagnoos muutub - käitu vastavalt juhendile.

7.1.2. HSIL ja ebaadekvaatne kolposkoopiline uuring

- Kui sihtbiopsias kinnitub düsplaasia (CIN I-CIN III), teostada **emakakaela konisatsiooni**.
- Kui kolposkoopial lesiooni ei leita, tuleb uuesti üle vaadata kõik eelnevad analüüsid (tsütoloogilised preparaadid, kolposkoopilise uuringu protokoll, kõigi biopsiate materjalid).
 - kui lahknevus diagnoosides püsib või materjali ülevaatamine ei ole võimalik, tuleb patsient suunata **diagnostilisele konisatsioonile**.

- kui analüüside vastused muutuvad peale ülevaatamist, tuleb toimida vastavalt ravijuhistele.

Vaata joonis 10.

7.2. HSIL raseduse ajal

Vaatamata gestatsiooniajale tuleb kõik rasedad, kelle tsütoloogilises analüüsis leitakse HSIL suunata **kolposkoopilisele uuringule**.

Kui kolposkoopia tekib kahtlus väljendunud lesioonile, tuleb teostada ka **sihtbiopsia**. Emakakaela biopsia ei tõsta raseduse katkemise ohtu. Kui tekib veritsus biopsia kohalt, siis koheselt suruda haavale vatitampoon ja hoida, vajadusel võib teostada ka termokoagulatsiooni.

Emakakaela kanali kureetaži rasedatel ei teostata.

Kui kolposkoopiline uuring ei ole rahuldav, tuleks tsütoloogilist analüüsi korrata 3 kuu möödudes ja HSIL püsimisel korrata kolposkoopilist uuringut. Vajadusel konsulteerida onkoloogiga.

Peale sünnitust võimalik regressioon kuni 69 %. Sünnitusjärgne emakakaela kontroll teostada mitte varem kui 6 nädalat peale sünnitust.

8. DÜSPLAASIADE RAVI

- Mitte kõik CIN I patsiendid ei vaja ravi, kuni 80 % sellistest lesioonidest regresseerub.
- Ravida tuleb CIN II ja CIN III.
- Võimalusel ravida menstruatsioonitsükli esimeses faasis.

8.1. Ravimeetodid

8.1.1 emakakaela kirurgiline ravi (eelistatud ravimeetod)

8.1.1.1 emakakaela konisatsioon:

- laseriga,
- skalpelliga (cold-knife conization),
- linguga.
 - LOOP (Loop electrosurgical excisional procedure)
 - LLETZ (Large loop electrosurgical excision of transformation zone)

8.1.1.2 emakakaela amputatsioon

8.1.2. emakakaela destruktivne ravi

- laserablatsioon (vaporisatsioon),
- diatermokoagulatsioon,
- krüoteraapia.

8.1.2.1 destruktiivse ravi tingimused:

- adekvaatne kolposkoopiline uuring,
- täielikult visualiseeritav lesioon,
- invasiooni välistav histoloogiline diagnoos
- tsütoloogia ja histoloogia vastavus (CIN I),
- soovitatav, et lesioon on pindmine, läbimõõt <2 cm, ei haaraks üle neljandiku emakakaela pinnast,
- vajalik adekvaatne aparatuur.

8.2. CIN I ravi

Võimalik 2 erinevat taktikat.

- 1) CIN I võib jälgida kahe aasta jooksul, tehes tsütoloogilisi uuringuid vähemalt 6 kuu intervalliga (tingimusel, et kogu lesioon ja transformatsioonitsoon on täielikult visualiseeritavad).

Raviplaan tuleb üle vaadata, kui lesioon püsib rohkem kui kaks aastat.

Kui lesioon püsib 12-24 kuud ja kõrge onkogeense riskiga HPV analüüs on positiivne, või kolposkoopiline ja tsütoloogiline diagnoos ei ühti, tuleb naine suunata emakakaela konisatsioonile.

- 2) Üle 30 aastased naised võib suunata ka emakakaela kirurgilisele või destruktiivsele ravile.

8.3. CIN II ja CIN III ravi

Soovitatav ravitaktika on emakakaela kirurgiline ravi (konisatsioon).

Alla 21 aastaseid noori naisi võib CIN II korral teatud tingimustes (adekvaatne kolposkoopia, lesioon ektotserviksil, patsient koostöövalmis) ka jälgida. 6 kuu möödudes korrata tsütoloogiline analüüs ja kolposkoopia. CIN II püsimisel või lesiooni süvenemisel suunata naine emakakaela konisatsioonile.

9. JÄRELKONTROLL PEALE LSIL RAVI

- 6 kuu möödudes HPV DNA test.
- Edaspidi tsütoloogiline analüüs üks kord aastas kahe aasta jooksul.
- Kui kõik analüüsid patoloogiata jätkub tavapärane jälgimine.
- Kui lesioon püsib, vajalik kolposkoopiline uuring.

10. JÄRELKONTROLL PEALE HSIL RAVI

10.1. Järelkontroll esimesel aastal

- korrata tsütoloogilisi analüüse iga 3-4 kuu möödudes.
- kui düsplaasia asetses konisatsiooni piiril on vajalik kolposkoopiline uuring ja emakakaelakanali küreetaž 6 kuulise intervalliga.
- 6 kuu möödudes on soovitatav määrata HPV DNA (kuni 20 –30 % jääb positiivseks, nendest 45 % retsidiivi võimalus).
- retsidiivi esinemisel on soovitatav emakakaela eemaldamine (emakakaela amputatsioon või totaalne hüsterektoomia).
- Naistel, kellel on teostatud hüsterektoomia ja kellel oli CIN II–III, tuleb teostada tupevõlvist tsütoloogiline analüüs 6 ja 18 kuud peale operatsiooni.
- Kõik CIN II-III naised omavad kõrge riski tupe düsplaasia tekkeks.

10.2. Järelkontroll alates teisest aastast

- tsütoloogiline uuring teostada üks kord aastas 5 aasta jooksul.
- kõrge riskigrupi naistel (HIV-positiivsed, kõrge onkogeense riskiga HPV positiivsed, immuunosupressiooni korral, suitsetajad, palju seksuaalelu partnereid) teostada tsütoloogiline analüüs kaks korda aastas 5 aasta jooksul.
 - kui 5 aasta jooksul retsidiive ei ole esinenud, jätkub tavapärase emakakaela jälgimine.
 - kui esineb retsidiiv, on soovitatav emakakaela eemaldamine (retsidiivi võimalus kuni 21 % CIN II- CIN III ravitutest, immuunosupressiooni korral kuni 48,9 %).

11. KOLPOSKOOPIA

Kolposkoopia on emakakaela, tupe ja vulva uuring kolposkoobi abil, mille käigus kasutatakse ka 3-5% äädikhappe ning Lugol testi ja sihtbiopsia võtmist lesioonilt, mis võib olla neoplaasia. Laiaulatusliku muutuse korral on soovitatav võtta mitmeid koeproove. Juhul kui biopsiat ei võetud, märgi alati selle põhjus!

Enne kolposkoopilise uuringu tegemist peab teada olema Pap-testi tulemus, mis parandab kolposkoopilise uuringu täpsust.

11.1. Kolposkoopial kasutatav terminoloogia

Normaalne kolposkoopiline leid

- Algne lameepiteel
- Silinderepiteel

- Normaalne transformatsioonitsoon
- Silinderepiteeli ja lameepiteeli ühendusjoon
- Lameepiteeli metaplaasia

Abnormaalne kolposkoopiline leid (sihtbiopsia võtmise kohad)

1. Transformatsioonitsoonis

A. Atsetovalge epiteel

- Lame (piiritlemata või kindlapiiriline)
- Mikropapillaarne või mikrokeerdunud struktuur

B. Punktuatsioon.

- Vaskulaarne joonis
- Intrakapillaarne distant

C. Mosaiiksus

D. Leukoplaakia

- Piiritletud (kindlapiiriline)
- Iseloomulik

E. Iood-negatiivne epiteel

F. Atüüpilised veresooned

- Väljendunud
- Intrakapillaarne distant
- Seotud atsetovalge epiteeliga
- “Korgitserikujulised” veresooned
- Laiaulatuslik veritsev ala
-

2. Transformatsioonitsoonist väljaspool (ektotserviks või tupp)

A. Atsetovalge epiteel

- Lame kondüloom
- Mikrokapillaarne või mikrokeerdunud struktuur

B. Punktuatsioon

C. Mosaiiksus

D. Leukoplaakia

E. Iood-negatiivne epiteel

F. Atüüpilised veresooned

G. Adenoos

11.2. Normaalne kolposkoopiline leid

Kolposkoopiline uuring on adekvaatne (piisav), kui kolposkopist näeb:

- emakakaela täies ulatuses,
- algset lameepiteeli ja silinderepiteeli ning nende omavahelist ühenduspiiri (SCJ),
- emakakaela transformatsioonitsooni täies ulatuses,
- olemasolevaid abnormaalsusi täies ulatuses.

Normaalne kolposkoopiline läbivaatus peab täitma 3 esimest kriteeriumi ja välistama lesiooni olemasolu emakakaelal. Olemasolevad abnormaalsused on tarvilik kirjeldada (pildistada, fikseerida arvutis).

Ebaadekvaatne kolposkoopiline uuring.

Kui mõni eelnevast 4 kriteeriumist ei ole täidetud, loetakse kolposkoopiline uuring ebapiisavaks. Kui silinderepiteeli ja lameepiteeli ühenduspiir on nähtav endotservikaalse peegli abil, loetakse läbivaatus adekvaatseks (piisavaks).

11.3. Abnormaalne kolposkoopiline leid

Emakakaela kolposkoopilisel uuringul on abnormaalsused nähtavad kas transformatsioonitsoonis või väljaspool seda.

Transformatsioonitsoon on atüüpiline, kui esineb mõni nendest 5 abnormaalsusest

- Leukoplaakia
- Atseetovalge epiteel
- Vaskulaarne mosaiikne joonis (muster)
- Vaskulaarne punktsioon
- Veresoonte atüüpiline kulg

Kui transformatsioonitsoonis esineb atüüpiline epiteel või atüüpiline veresoonte kulg, viitab see atüüpilisele transformatsioonitsoonile.

11.4. Kolposkoopilise uuringu teostamine

Oluline on informeerida patsienti uuringu vajalikkusest ning kirjeldada uuringu läbiviimise käiku. See tagab parema koostöö kolposkopist ja patsiendi vahel. Parim aeg kolposkoopilise uuringu läbiviimiseks on menstruatsioonitsükli 10-14 päev.

24 tundi enne uuringut ei ole soovitatav:

- kasutada vaginaalseid kreeme ja lubrikante,
- kasutada vaginaalseid kontratseptiive,
- teostada tupeloputust,
- elada suguelu,
- lasta võtta emakakaelalt PAP-testi või bakterioloogilisi külve.

Samuti ei tohi kolposkoopilise uuringu käigus kasutada lubrikante.

Emakakael peab olema täies ulatuses nähtav. Kui tupe külgseinad segavad emakakaela visualiseerimist täies ulatuses, on tarvis kasutada lateraalseid vaginaalseid ekstraktoreid.

Enne kolposkoopilise uuringu algust puhastatakse tupp füsioloogilise soolalahusega.

Emakakaela abnormaalse leiu visualiseerimiseks kasutatakse 3-5% äädikhappe lahust. Lugoli lahuse kasutamine kolposkoopilise uuringu käigus on soovitatav, kui äädikhappe test ei anna oodatut tulemust.

11.5. Kolposkoopilise uuringu hinnang

Reidi kolposkoopiaindeks (RCI) aitab kolposkoopilisi leide hinnata.

- Hinnatakse emakakaela transformatsiooni servi, värvi ja veresoonestikku ning vajadusel värvumust joodiga.
- Leidudele antakse punkte skaalal 0, 1 ja 2.
- Kokkuliidetud punktiarv korreleerub hästi emakakaela muutuse raskusastmega.

Tabel 1. Reidi kolposkoopiaindeks

Kolposkoopiline tunnus	0 punkti	1 punkti	2 punkti
Kahjustuskolde piirjoon	Kondülomatoosne või mikropapillaarne pinnajoonis. Ebaselge piirjoon. Karvase või sulelise iseloomuga piir. Sakiline, nurklik, geograafilist piirjooni meenutav kolle. Satelliitkollete esinemine.	Sujuva selgepiirilise joonega korrapärane sümmeetriline kolle	Tõusnud või koorunud servaga kolle. Kolle kolde sees – tugevama atüüpiaga kolle on ümbritsetud nõrgema atüüpiat omava alaga, kusjuures antud atüüpiate piir on selgelt eristatav.
Värvus	Poolläbipaistev, särav lumivalge, Pöörduv ähmane atseetovalge	Vahepealne valge	Matt, läbipaistmatu valge, austri hallikas, kollakas. Pöördumatu atseetovalge ala.
Veresoonte joonis	Peen punktatsioon, peen mosaiik. Ühtlased, peene läbimõõduga mitte laienenud kapillaari aasad.	Peale äädikhappe lahuse aplitseerimist pindmised veresooned kaovad	Jäme punktatsioon, jäme mosaiik. Üksikute kapillaaride patol. laienemine. Lai kapillaaride vaheline ala.
0 – 2 punkti	Norm. Mitteküps metaplaasia. HPV puhused muutused		
3 – 4 punkti	CIN 1 (Dysplasia levis); CIN 2 (Dysplasia moderata)		
5 – 6 punkti	CIN 2; CIN 3 (Dysplasia gravis) Ca in situ		

11.6. Näidustused kolposkoopiaks

- Emakakaela tsütoloogilises analüüsis leitud püsiv LSIL (ASCUS) muutus.
- Patsiendid, kellel on kõrge riskiga HPV infektsioon.
- Emakakaela tsütoloogilises uuringus leitud HSIL muutus.
- Emakakaelal veritsevad või pinnast kõrgemal asuvad alad, visuaalsel vaatlusel kahtlus emakakaelavähile.
- Ebaselged verejooksud genitaalidest, kontaktverejooksud.

11.7. Vastunäidustused kolposkoopiaks

- Absoluutsed vastunäidustused puuduvad.
- Äge emakakaelapõletik; vajalik ravida enne kolposkoopilist uuringut, kuna põletikulised koed võivad raskendada õige hinnangu andmist ja põhjustavad läbivaatusel märkimisväärset ebamugavust.

11.8. Kolposkoopia tüsistused

- Esinevad üliharva.
- Mõnikord on võimalik verejooks sihtbiopsia järgselt (esineb sagedamini raseduse ajal või laiaulatusliku ekstsisiooni järgselt).

12. INIMESE PAPILLOOMIVIIRUS (HPV)

Inimese Papilloomiviirus (HPV) on peamiselt seksuaalsel teel edasileviv haigus, mille kõrge riskiga tüved võivad põhjustada emakakaela neoplaasiat ja vähki.

Erinevad tüved, mis infitseerivad alumist genitaaltrakti, jagunevad:

- Kõrge riskiga HPV tüved – põhjustavad emakakaela rasket düsplaasiat ja invasiivset vähki;
- Madala riskiga HPV tüved – on seotud kondüloomidega ja kerge düsplaasiaga.

12.1. HPV tüübid

HPV **kõrge onkogeneenne risk** – tüüp 2b, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 68, 73, MM4, MM7.

HPV alatüübid 16 ja 18 põhjustavad 70 % kõigist emakakaelavähkidest ning kõrge astme lamerakulistest intraepiteliaalsetest vähieelsetest seisunditest (CIN 2 ja 3).

HPV **madal onkogeneenne risk** – tüüp 6, 11, 42, 53, 54, 57, 66, MM8.

HPV alatüüpide 6 ja 11 infektsioon põhjustab kuni 90% suguelundite kondüloomidest ning ligikaudu 10% madala astme emakakaela kahjustustest.

Kõik alatüübid, mis on seotud ka emakakaela haigusseisunditega, võivad põhjustada anogenitaalset piirkonda (nt häbeme, tupe, peenise ja päraku) düsplaasiat ning vähki.

12.2. HPV levimus ja vähirisk

HPV võib olemas olla palju aastaid enne seda, kui arenevad rakulised muutused emakakaelal. HPV infektsioon esineb sageli 20-40 aastastel seksuaalselt aktiivsetel naistel, kuid emakakaelavähi tekkimise tõenäosus on väike (0,1%).

HPV infektsiooni esinemissagedus on suurim noortel kohe pärast suguelu algust. Ühe seksuaalpartneriga noore naise HPV infektsiooni kumulatiivne risk viis aastat pärast suguelu algust on 60%.

Persisteeruv ja retsidiveeruv HPV infektsioon (kõrge onkogeense riskiga tüved) on peamine põhjus HSIL ja emakakaelavähi arenemiseks. Kõrge riskiga HPV tüve põhjustatud krooniline infektsioon suurendab küll vähieelse seisundi tekkimise riski, kuid vähieelse seisundi ja pikaajalise infektsiooni tekkimiseks on vaja siiski teisi riskitegureid, mis nõrgendavad või muudavad organismi immuunsüsteemi. Üle 70 % juhtudest HPV infektsioon regresseerub 1-2 aasta jooksul.

12.3. Soovitused HPV testi tegemiseks

1) HPV test on soovitatav

- ebaselge tsütoloogilise vastuse (peamiselt ASCUS'e) esinemisel (vt 4.1.1.),
- LSIL jälgimiseks (vt LSIL 6.1.1.),
- kuue kuu möödumisel emakakaela konisatsioonist (ravi efektiivsuse kontrolliks).

2) HPV test ei ole vajalik:

- enne 30.eluaastat, juhul kui patsiendil on Pap-testid olnud normaalsed,
- enne HPV vastast vaksineerimist.

12.4. Toimimine kui HPV on positiivne kõrge onkogeensusega tüvedele ja Pap-testid on olnud normis

Soovitatav teostada kolposkoopia:

- Kui kolposkoopia on adekvaatne ja lesiooni ei näe, korrata Pap-test ühe aasta ja HPV test kahe aasta möödudes.
- Kui kolposkoopia on ebaadekvaatne, siis on vajalik emakakaelakanali abrasioon
 - kui histoloogiline vastus normis, siis teha kordus Pap-test ühe aasta ja HPV-test kahe aasta möödudes.
 - kui histoloogiline uuring näitab intraepiteliaalset neoplaasiat, tuleb käituda vastavalt ravijuhisele.

12.5. HPV vastane vaktsineerimine

Eesti Naistearstide Seltsi soovitusel HPV vastaseks vaktsineerimiseks põhinevad vaktsiinide kliiniliste uuringute tulemustel, maailmas teostatud kokkuvõtlike HPV epidemioloogiliste uuringute tulemustel ja andmetel suguelu alguse keskmise vanuse kohta Eestis.

Esmane sihtgrupp: 9-13 aastased tüdrukud ja poisid, selle grupi rutiinne vaktsineerimine on teostatav lisades vaktsiini kooli vaktsineerimiskalendrisse.

Teisene sihtgrupp: 14-15-aastased tüdrukud ja poisid ja 16-26-aastased naised.

Ideaalsel juhul peaks vaktsiini manustama enne võimalikku kokkupuudet HPVga, seega enne suguelu algust. Et HPV võib suguelundite kontakti korral üle kanduda ka ilma penetratiivse vahekorraga, tuleks maksimaalse protektiivse kaitse saavutamiseks vaktsineerida enne igasuguse seksuaalse tegevuse algust.

Seksuaalselt aktiivsed naised, kes ei ole nakatunud mitte ühegi vaktsiinis sisalduva HPV tüübiga, saavad vaktsineerimisest saajaprotsendilist kasu. Nakatunud naiste vaktsineerimine annab neile kaitse vaktsiinis sisalduvate HPV tüüpide eest, millesse nad veel nakatunud ei ole.

12.5.1. Eriolukorrad:

- HPV vastaste vaktsiinidega võib vaktsineerida naisi, kelle Pap-testi tulemus on ebaselge (ASCUS) või selles esineb kõrvalekaldeid, kelle HPV DNA test on positiivne, või kellel esinevad kondüloomid. On ebatõenäoline, et need naised on infitseerunud kõikide vaktsiinis sisalduvate HPV tüübidega. Vaktsineeritavaid tuleks teavitada sellest, et kliinilistest uuringutest saadud andmed ei näita, et vaktsiinid omaks ravitoimet olemasolevatele kõrvalekalletele Pap-testi tulemustes, HPV nakkustele või kondüloomidele.
- HPV vastaste vaktsiinidega võib vaktsineerida naisi, kellel on olnud varasem kokkupuude vaktsiinis sisalduvate HPV tüüpidega (HPV DNA negatiivsed, HPV seroloogia positiivsed, esineb madal looduslik antikehade foon) või kellel on ravitud CIN muutus.
- Rasedate vaktsineerimise ohutuse kohta andmed puuduvad, seetõttu raseduse ajal vaktsiini manustada ei soovitata. Kui vaktsineerimise käigus selgub, et naine on rase, siis raseduse katkestamine ei ole vajalik. Vaktsineerimine jätkub pärast sünnitust.
- HPV vastaste vaktsiinidega võib vaktsineerida rinnaga toitvaid naisi.
- HIV-positiivsete ja teiste kahjustunud immuunvastusega isikute vaktsineerimise efektiivsuse ja ohutuse kohta ei ole piisavalt andmeid.

Tabel 2. HPV-vastase vaktsiinidega vaksineerimise eeldatavad kasutegurid teatud kliinilistel juhtudel

Kliiniline juht	HPV DNA ja seroloogia *	Eeldatav tõhusus	Individuaalsete näidustuste tugevus vaksineerimiseks
Nakatumata isikud (nt. enne suguelu alustamist)	DNA HPV (-) Seroloogia (-)	Täielik 100-% kaitse vaktsiinis sisalduvate HPV tüüpide poolt põhjustatud haiguste vastu	+++
Anamneesis olnud teatud HPV infektsioon või CIN muutus. Hetkel ei ole nakatunud (nt. nakkuse spontaanne remissioon või konisatsioonijärgne staatus)	DNA HPV (-) Seroloogia (+) Looduslike spetsiifiliste antikehade madal tiiter	Suure tõenäosusega: täiskaitse kroonilise taasnakatamise vastu sama HPV tüübiga; täiskaitse vaktsiinis sisalduvate HPV tüüpide poolt põhjustatud haiguste vastu	++
Hiljutine, äsjatekinud HPV teatud tüübi infektsioon (tavaliselt < kui 6 kuud)	DNA HPV (+) Seroloogia (-)	Osaline kaitse antud HPV tüübist põhjustatud CIN'i vastu, täielik kaitse teiste HPV tüüpide poolt põhjustatud nakkuste vastu	++
Krooniline olemasolev HPV infektsioon , kõrvalekalletega Pap testis, CIN muutustega, genitaaltüügastega või ilma nendeta.	DNA HPV (+) Seroloogia (+)	Täielik kaitse teiste vaktsiinis sisalduvate HPV tüüpide poolt põhjustatud nakkuse vastu, ei avalda mõju olemasolevale infektsioonile, vajadusel rakendada ravi vastavalt juhisele	+

* Vaksineerimise eelselt ei ole vaja teostada HPV DNA ja seroloogilist HPV analüüsi. Seroloogilised HPV analüüsid ei ole kliinilises praktikas kasutusel.

12.5.2. HPV vaktsiin on vastunäidustatud:

- isikutel, kellel esineb ülitundlikkus toimeainete või ükskõik milliste abivainete suhtes,
- raseduse korral,
- ägeda infektsiooni korral.

12.5.3. Emakakaelavähi sõeluuring vaktsineeritud naistel

Vaktsineerimine ei asenda tavalist Pap-testil põhinevat emakakaela sõeluuringut. Kuna vaktsineerimine ei anna kaitset kõikide HPV tüüpide poolt põhjustatud haiguste suhtes siis rakendatakse vaktsineeritud naistele Eestis kehtivaid sõeluuringu soovitusi.

20. septembril 2006 väljastas Euroopa Komisjon neljavalentsele vaktsiinile müügiloa, mis kehtib kogu Euroopa Liidu territooriumil.

Eesti Ravimiameti poolt kinnitatud näidustuse kohaselt on neljavalentne vaktsiin **Silgard** (registreeritud kaubamärk Eestis), vaktsiin emakakaela raskekujulise düsplaasia (emakakaela intraepiteeliale neoplaasia 2/3 astme, ik. *Cervical intraepithelialneoplasia, CIN 2/3*), emakakaelakartsinoomi, häbeme raskekujuliste düsplastiliste kahjustuste (häbeme intraepiteeliale neoplaasia 2/3 astme, ik *vulvar intraepithelial neoplasia 2/3, VIN 2/3*) ning välissuguelundite tüügaste vältimiseks, mis on põhjustatud inimese papilloomiviiruse (HPV) tüüpide 6, 11, 16 ja 18 poolt.

Peamine vaktsinatsiooniskeem koosneb kolmest eraldi 0.5 ml annusest, mis manustatakse intramuskulaarselt, eelistatult õlavarre deltalihasesse. Teine ja kolmas annus 2 ja 6 kuud peale esimest annust.

24. septembril 2007 väljastas Euroopa Komisjon kahevalentsele vaktsiinile müügiloa, mis kehtib kogu Euroopa Liidu territooriumil.

Eesti Ravimiameti poolt kinnitatud näidustuse kohaselt on kahevalentne vaktsiin **Cervarix** näidustatud inimese papilloomiviiruse (HPV) alatüüpide 16 ja 18 põhjustatud kõrge astme emakakaela intraepiteeliale neoplaasia (CIN 2/3) ja emakakaelavähi profülaktikaks.

Peamine vaktsinatsiooniskeem koosneb kolmest eraldi 0.5 ml annusest, mis manustatakse intramuskulaarselt, eelistatult õlavarre deltalihasesse. Teine ja kolmas annus 1 ja 6 kuud peale esimest annust.

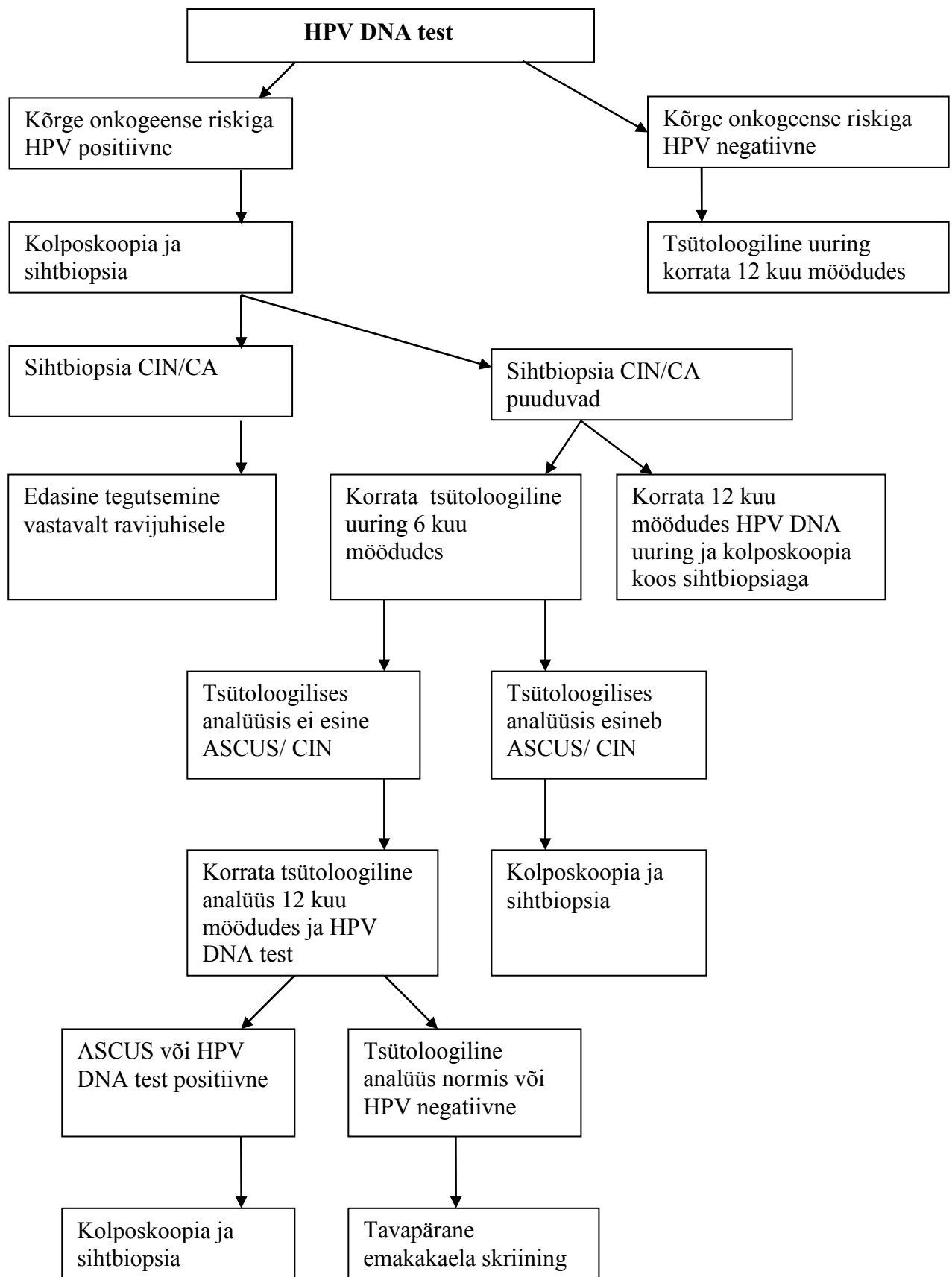
Kasutatud kirjandus:

1. European Journal for Infectious and Immunological Diseases in Obstetrics and Gynecology. (Recommendations for the Diagnosis and Treatment of HPV Infections of the Female Tract.).2001;6
2. Economic and Clinical Implications of HPV Testing. Health Policy and Cervical Cancer Screening in the 21st Century - February 2001 Meeting Report, Geneva, Switzerland.
3. Cervical Cancer – Screening beyond the year 2000. The LANCET Oncology . 2001;2:1
4. Euroopa emakakaela varajase patoloogia kongressi materjalid – Rhodos, oktoober, 2001
5. Atlas of Tumour Pathology, Tumours of the Cervix, Vagina, and Vulva by Robert J. Kurman, M.D.; Henry J. Norris, M.D.; Edward Wilkinson, M.D.
6. Programmatic Guidelines for Screeening for cancer of the cervix in Canada
7. Cervical Cancer Prevention, Program for Appropriate Technology in Helth, 2001;2
8. www.uptodate.ee; Screening for cervical cancer, 2002

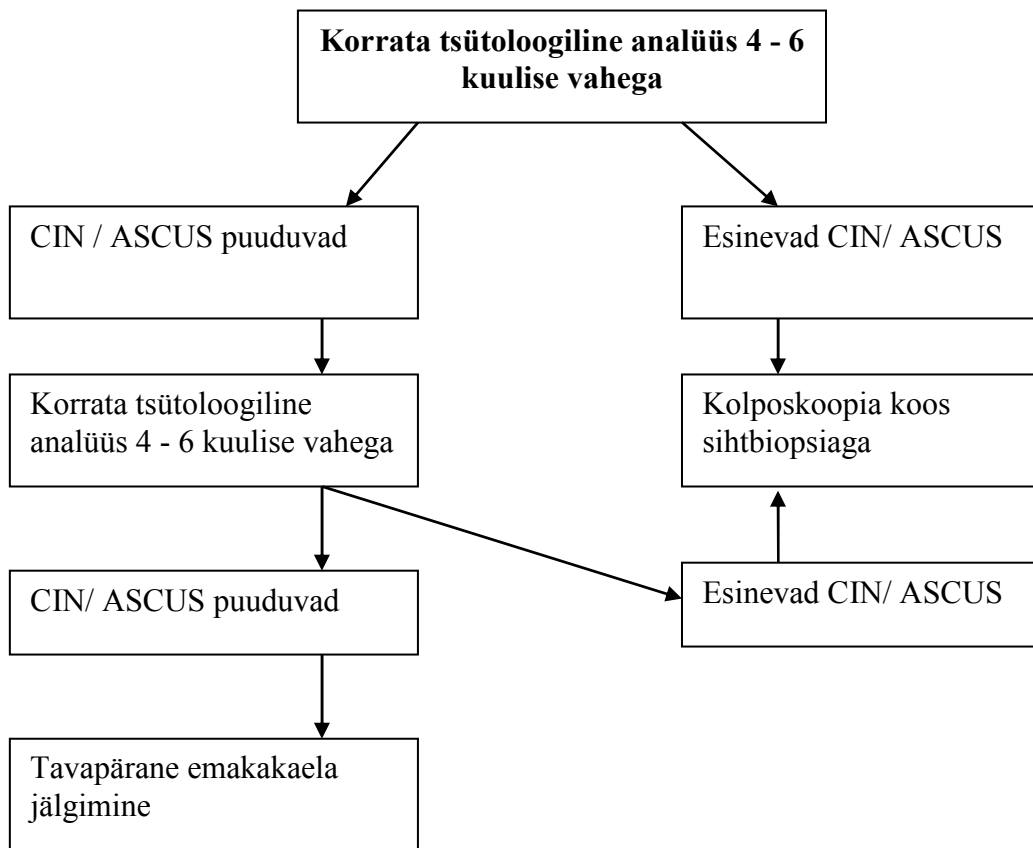
9. Thomas C. Wright, Ir, MD; Thomas Cox, MD; Stewart Massad, MD; Leo B, Twiggs, MD; Edward I. Wilson, MD; 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women With Cervical Cytological Abnormalities. *JAMA*. 2002;278:2120-2129
10. Cox, IT, MD. ASCCP Practice Guidelines: Management of glandular abnormalities in the cervical smear. *T Lower Gen. Tract Dis*. 2001;1:41
11. Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesion: Baseline data from a randomized trial. *Nat. Cancer Inst*. 2000;92:397
12. F. Miniello, MD; The role of colposcopy in glandular cytological abnormalities. 2001 European congress for colposcopy and cervical pathology;. 2001:72-73
13. K. Pitynski, A. Basta, A. Szczudrawa, M. Oplawski, P. Basta. Clinical findings in cases of Pap smears indicating atypical glandular cells of undetermined significance. 2001 European congress for colposcopy and cervical pathology. 2001:103.
14. Cervical cytology screening. ACOG practice bulletin. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2002;83:237-247.
15. H.S. Cronje. Screening for cervical cancer in developing countries. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2004;84:101-108.
16. Programmatic Guidelines for Screening for cancer of the cervix in Canada
17. Cervical Cancer Prevention, Program for Appropriate Technology in Health, February 2001
18. World Health Organization. State of the art of new vaccines research and development: Initiative for vaccine research. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2003:1–74.
19. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 2.0. IARC CancerBase no. 5. Lyon, France: IARC Press, 2004.
20. International Agency for Research on Cancer. Handbooks of cancer prevention, vol. 9. Cervix Cancer screening. Lyon: IARC Press, 2004.
21. Paavonen J, Lehtinen M. Papilloomavirusrokote käitööön – häviääkö kohtunkaulan syöpä? *DUDECIM*. 2006;122:2409–14.
22. Eesti Vähiregister. Vähihaigestumus Eestis 2000. Tallinn, 2003:47.
23. Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine*. 2005;23(17-18):2388–94.
24. Jansen KU, Shaw AR. Human papillomavirus vaccines and prevention of cervical cancer. *Annu Rev Med*. 2004;55:319–31.
25. Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;31:3–13.
26. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL. HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *HPV Vaccines and Screening in the Prevention of Cervical Cancer Vaccine* 2006;24:26–34.
27. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, et al. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(5):1157–64.
28. Lõhmus L, Trummal A. HIV/AIDS-i teematikaga seotud teadmised, hoiakud ja käitumine Eesti noorte hulgas. TAI, Tallinn. 2005:93-94
29. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2007;12
30. Koutsky LA, Harper DM. Current findings from prophylactic HPV vaccine trials. *HPV Vaccines and Screening in the Prevention of Cervical Cancer Vaccine*.

- 2006;24:114–121.
31. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111(2):278–85.
 32. Wright TC, Damme P, Schmitt H-J, Meheeus A. HPV vaccine introduction in industrialized countries. *Vaccine*. 2006;31:122–131.
 33. Daron G.Ferris, J. Thomas Cox, Dennis M O'Connor, V. Cecil Wright, John Foerster. Colposcopy of Cervical Intraepithelial Neoplasia . *Modern Colposcopy Textbook and Atlas* Second edition. 2004;250-31

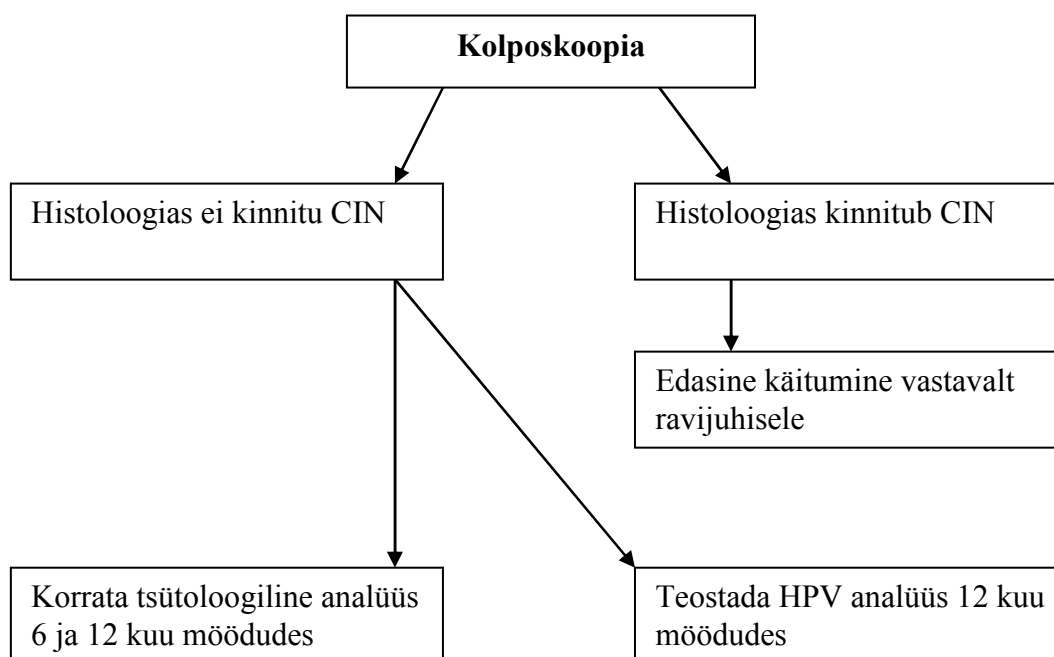
Joonis 1. ASCUSE'e jälgimine koos HPV DNA testi teostamisega.



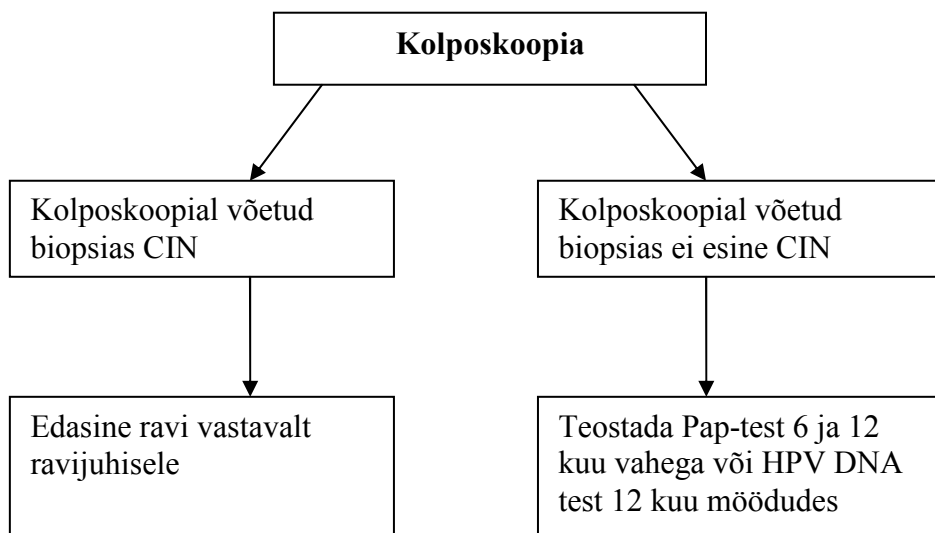
Joonis 2. ASCUS'e jälgimine Pap-testi kordamise teel



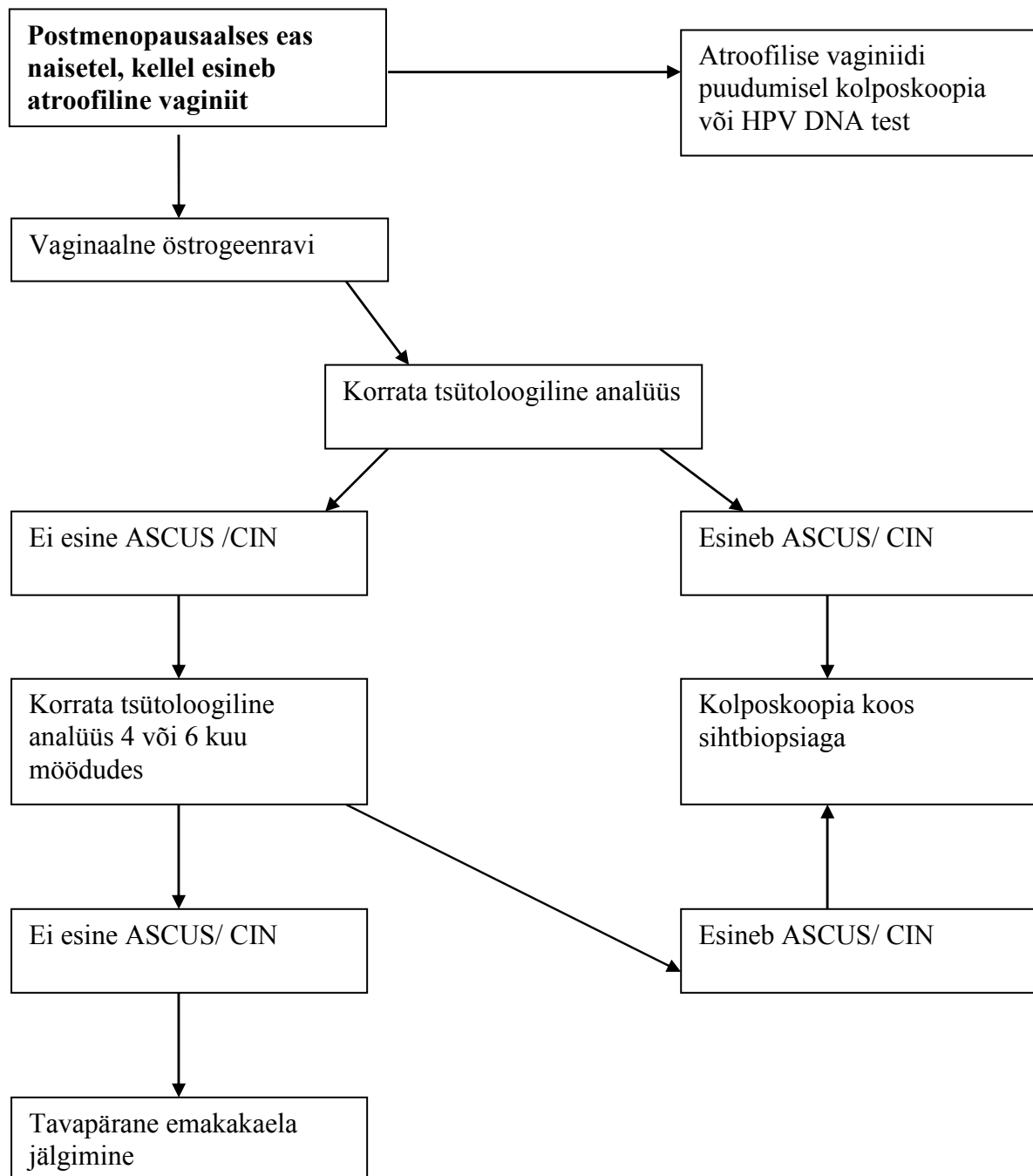
Joonis 3. ASCUS'e jälgimine kolposkoopilise uuringuga.



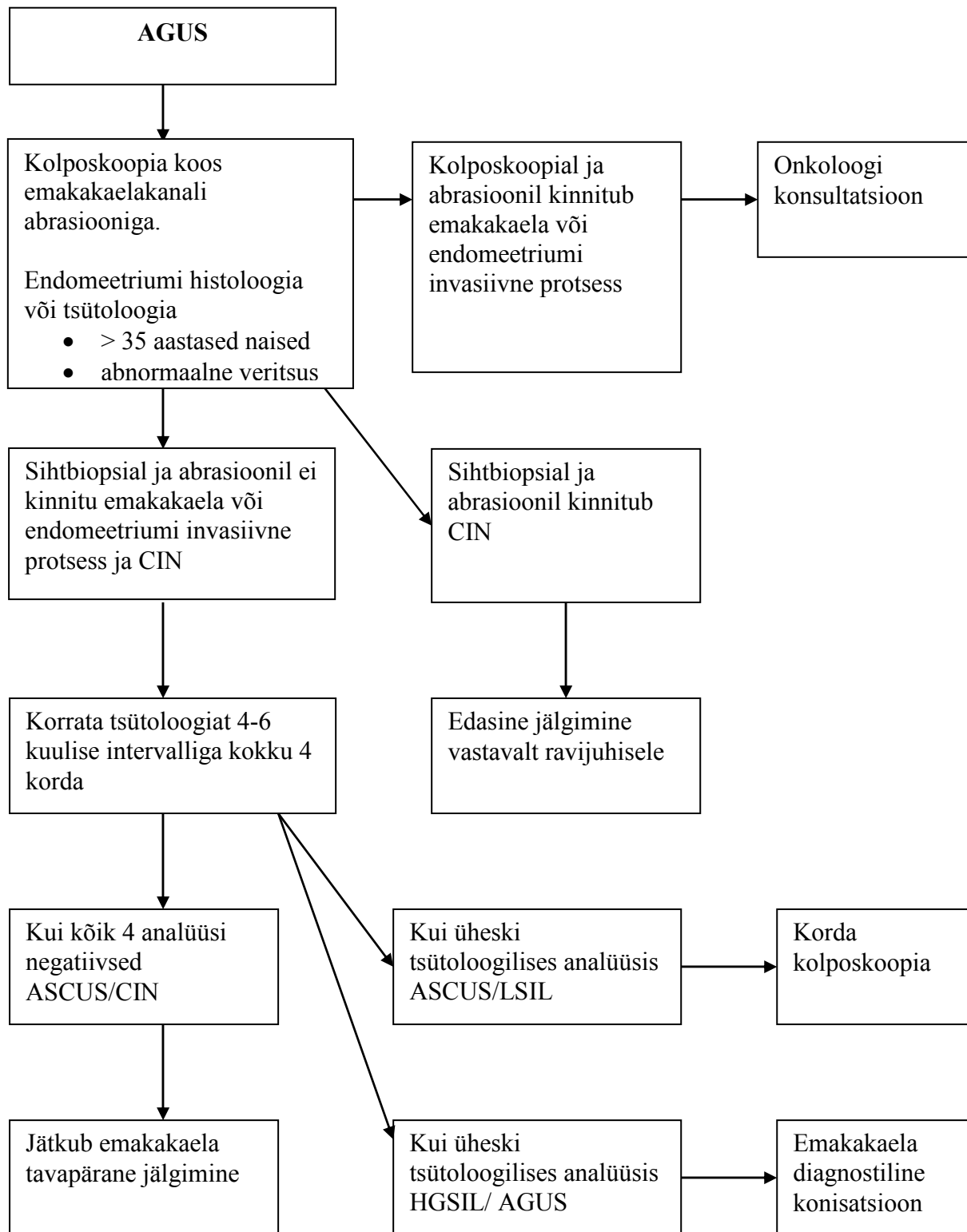
Joonis 4. ASC-H jälgimine kolposkoopilise uuringuga.



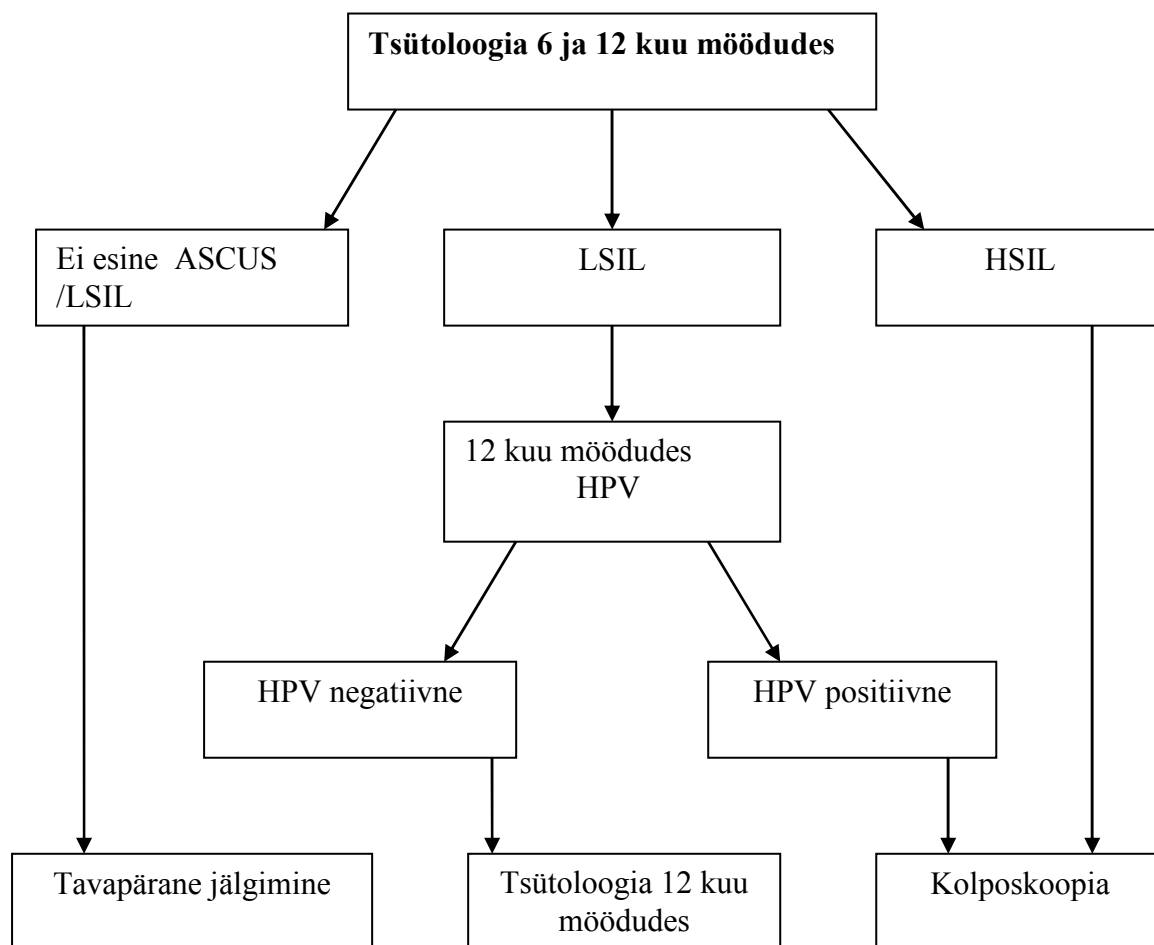
Joonis 5. Postmenopausaalses eas naistel ASCUS'e jälgimine.



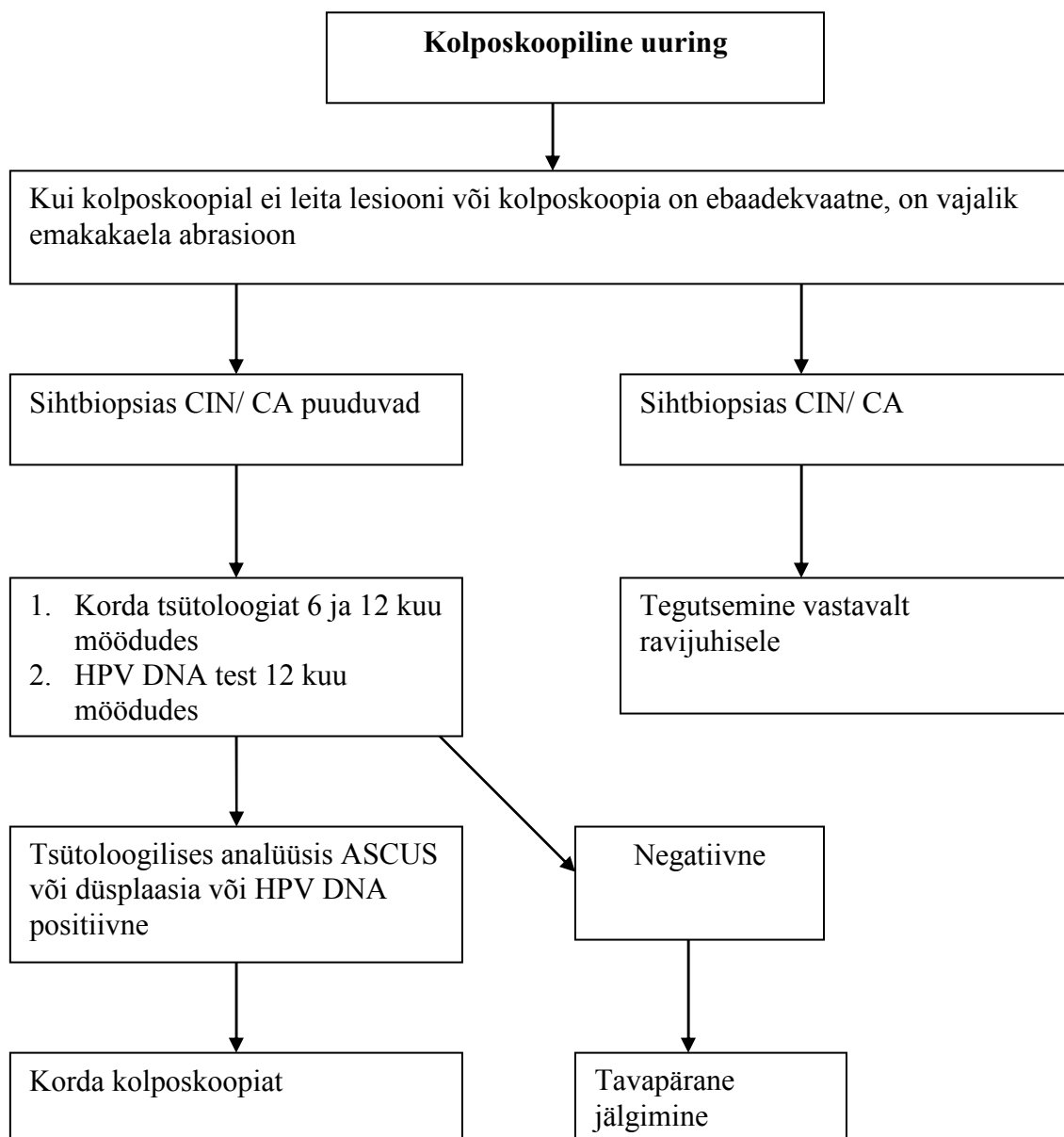
Joonis 6. Emakakaela jälgimine AGUS'e korral.



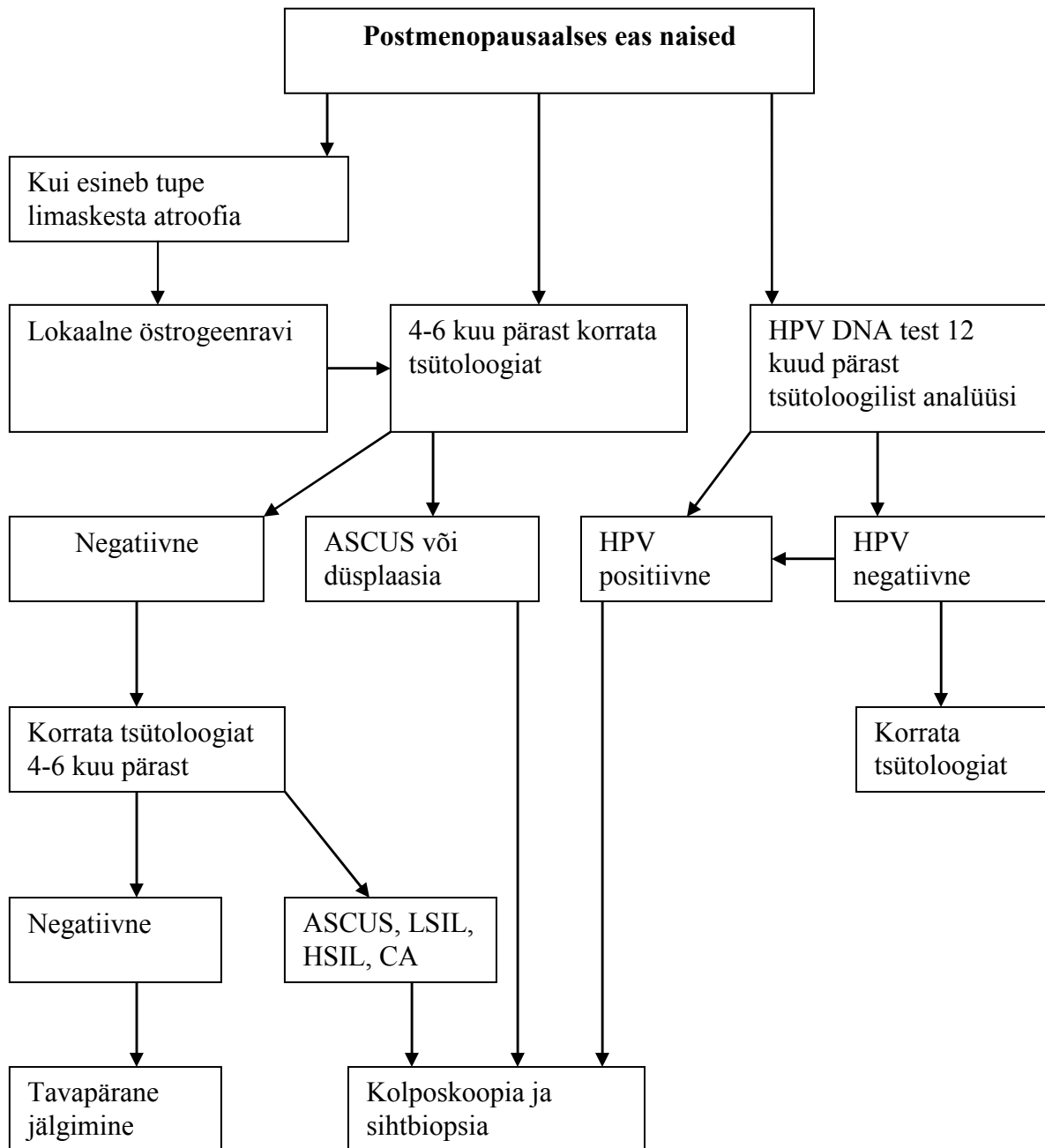
Joonis 7. LSIL jälgimine tsütoloogilise analüüsi kordamisel



Joonis 8. Emakakaela kolposkoopiline jälgimine LSII korral



Joonis 9. LSIL jälgimine postmenopausaalses eas



Joonis10. HSIL kolposkoopiline jälgimine

