

## Gimdos kaklelio intraepitelinės neoplazijos kai kurie diagnostikos bei gydymo aspektai (literatūros apžvalga)

Kristina Jarienė, Vida Čigriejienė

Kauno medicinos universiteto klinikų Akušerijos ir ginekologijos klinika

**Raktažodžiai:** ikivėžinės gimdos kaklelio ligos, rizikos veiksniai, diagnostika, gydymas.

**Santrauka.** Laiku diagnozavus gimdos kaklelio neoplazijas, galima sustabdyti gimdos kaklelio vėžio procesą, nes ši liga iki šiol tebėra viena labiausiai tyrinėjamų onkologinių ligų. Sergamumas šia liga pakito mažai, išskyrus tas šalis, kur vykdomos patikros programos. Lietuvoje sergamumas gimdos kaklelio vėžiu 2000 metais buvo 23,9 iš 100 tūkstančių gyventojų. Palyginimui: 1994 metais sergamumas buvo 20,4 iš 100 tūkstančių gyventojų, o mirtingumas nuo šios ligos atitinkamai siekė 13,2 ir 11,3 iš 100 tūkstančių gyventojų.

Per pastaruosius 50 metų mūsų žinios apie genitalijų plokščialąstelinės neoplazijos etiologiją ir patogenezę labai išsiplėtė, ypač per pastaruosius 15 metų, kuomet vėžys pradėtas nagrinėti molekulinio lygiu. Pasaulyje – tai antra pagal sergamumą onkologinė moterų liga, nes pirmoje vietoje išlieka krūties vėžys.

Jau nuo 1978 metų žinoma, kad žmogaus papilomos virusas yra susijęs su genitalijų ikivėžinėmis ligomis: gimdos kaklelio, vulvos, makšties, varpos, išangės intraepitelinė neoplazija bei su invazine plokščialąsteline karcinoma.

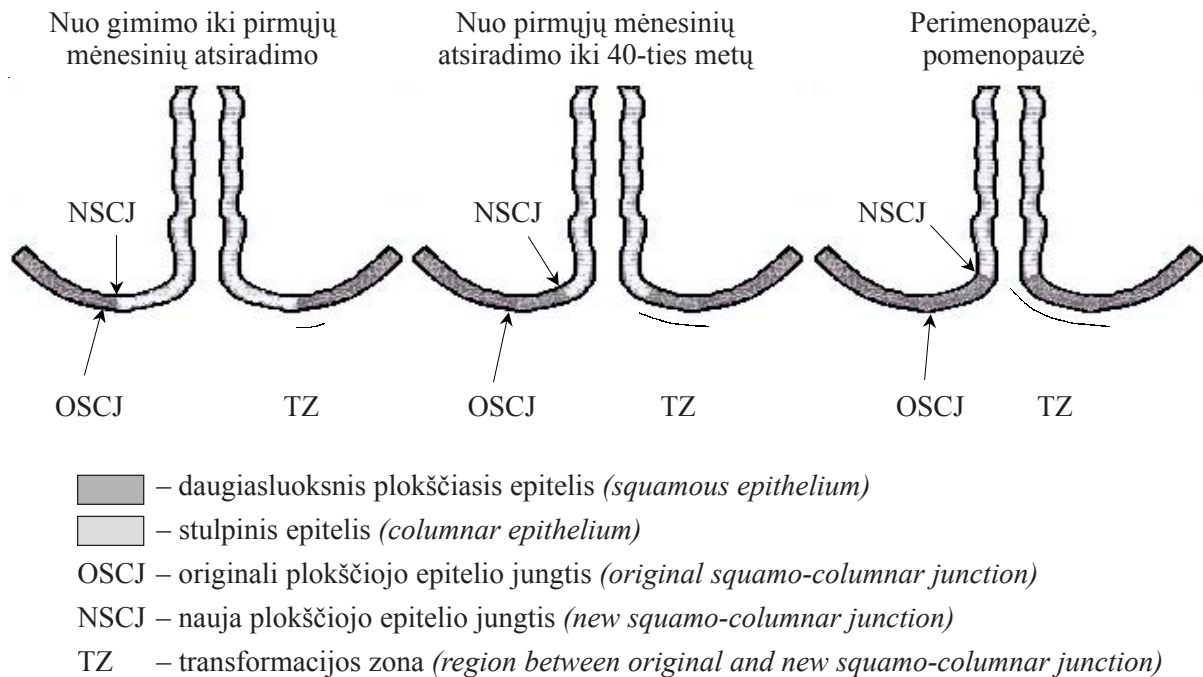
Žinoma, kad citologinis tepinėlis yra patikimas gimdos kaklelio neoplazijos ir vėžio diagnostikos kontrolės būdas, nes jautrumas ir specifiskumas gimdos kaklelio apžiūros (akimi) yra prastas. Citologinio tyrimo paprastumas, platesnės tyrimo atlikimo galimybės – tai sąlygos, kad jis išlieka pagrindiniu patikros testu, o kolposkopija tampa pasirinkimo tyrimu atrenkant moteris su patologiniais citologiniais radiniais.

### Gimdos kaklelio anatomija ir histologija

Gimdos kaklelis sudarytas iš lygiųjų raumenų, stromos ir dviejų epitelio tipų – plokščiųjų ir liaukinių ląstelių. Plokščiasis epitelis yra sluoksniuotas, neragėjantis ir atsparus rūgščiai makšties terpei. Gimdos kaklelio apžiūros metu galima pastebėti, kad plokščiasis epitelis yra šviesiai rausvos spalvos, lygus ir dengia didžiąją dalį išorinio gimdos kaklelio paviršiaus. Liaukinis epitelis sudarytas iš paprastų stulpinių ląstelių, yra intensyvesnės raudonos spalvos, išlenda iš gimdos kaklelio kanalo į egzocerviksą. Riba, kur susisiečia šie epitelio tipai, vadinama *jungtimi*. Su amžiumi vyksta stulpinių ląstelių virtimas plokščiuoju epiteliumi (šis procesas vadinamas *metaplazija*) ir dėl to jungtis kyla link gimdos kaklelio kanalo. Aktyvios metaplazijos vieta vadinama *transformacijos zona* (TZ). Moters gyvenime yra keli pavojingi laikotarpiai, kuomet epitelis kinta. Pavyzdžiui, jau intrauteriniui laikotarpiu, kuomet viršutinė makšties dalis, besiformuodama iš Miulerio latako ir turėdama cilindrinį epitelį, turi virsti plokščiuoju, pirmųjų mėnesinių ar pirmojo nėštumo metu cilindrinis epitelis išsiverčia

ir yra veikiamas makšties aplinkos; mažėjant hormonų aktyvumui, jungtis kyla į gimdos kaklelio vidų (1 pav.). Metaplazinės ląstelės geba fagocituoti svetimkūnius, galbūt dėl to ir yra didesnė neoplazijos tikimybė, kadangi fagocituojami virusai ir panaudojama jų DNR. Metaplazija gali plėtotis trimis būdais (2):

1. Metaplazinis epitelis gali tapti panašus į plokščiąjį daugiasluoksnį ir turėti glikogeno.
2. Metaplazinis epitelis gali ir nebūti panašus į daugiasluoksnį, neturėti glikogeno, gali turėti platų dygliuotųjų ląstelių sluoksnį, patologiškai ragėjantis (parakeratozė-keratozė). Hiperkeratozė dažniausiai rodo esančius neneoplazinius reaktyvius pokyčius.
3. Liaukinis epitelis, paveiktas žmogaus papilomos viruso (ŽPV) ir kitų genus žalojančių veiksnių, atipinės plokščialąstelinės metaplazijos būdu gali virsti displaziniu daugiasluoksniu epiteliumi. Tokia patologija apibūdinama kaip plokščiojo epitelio intraepitelinis pažeidimas arba cervikalinė intraepitelinė neoplazija (CIN – *cervical intraepithelial neoplasia*).



1 pav. Transformacijos zona (pagal T. C. Wright, R. M. Richart)

### Gimdos kaklelio cervikalinė intraepitelinė neoplazija (CIN – *cervical intraepithelial neoplasia*)

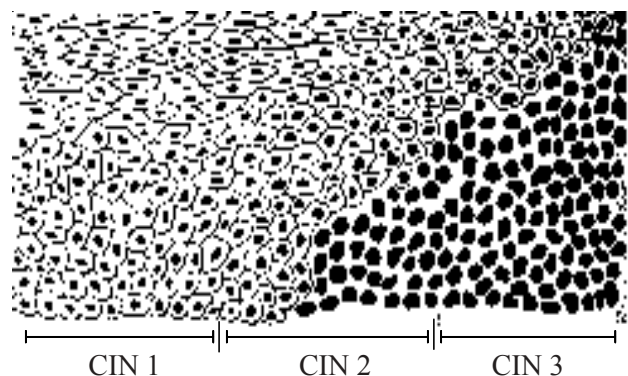
Sutrikus normaliam metaplaziniam procesui, prasideda daugiasluoksnio plokščiojo epitelio neoplazija, kurios patologinis procesas neišplinta už epitelio bazinės membranos ribų. Neoplazija, kitaip displazija, apibrėžiama kaip sutrikęs epitelio augimas ir raida. Tai mikroskopiniai, multicentriniai, neuždegiminiai epitelio proliferacijos židiniai, kurių bazinis aktyvumas padidėjęs. Jame ląstelės išsidėsto keliomis eilėmis, viršutiniai epitelio sluoksniai patologiškai ragėja (1, 3, 7). Epitelyje dalijasi ląstelės, panašios į pamatines, bet turinčios atipiškus, santykinai padidėjusius branduolius ir praradusios kryptingumą, ir dėl to lemiančios epitelio struktūros netvarką, diferenciacijos stoką, nebrandumą (1, 2). Skiriami keli CIN laipsniai (2 pav.):

1. Nežymaus laipsnio displazija (CIN1), kai bazinio sluoksnio epitelio ląstelės sudaro kelias eiles ir užima ne daugiau kaip 1/3 viso epitelio storio.
2. Vidutinio laipsnio displazija (CIN2), kai padidėjusio aktyvumo bazinis sluoksnis užima 1/2 ar mažiau nei 2/3 gimdos kaklelio epitelio, dalis branduolių apsupti plono citoplazmos sluoksnio. Mitozų skaičius padidėjęs 2/3 ir daugiau epitelio sluoksnio.
3. Didelio laipsnio displazija (CIN3/CIS – *carcinoma in situ*) – tai visiškai sutrikęs dauginimasis: ryški

diskariozė, branduolių hiperchromazija. Branduoliai apsupti siauro citoplazmos sluoksnio.

Klinikinėje praktikoje dažniausiai rašoma CIN1 arba CIN3, o CIN2 nustatoma retai. Taip yra dėl to, kad patologijos spektro kraštai yra lengviau patvirtinami ir kriterijai, skirstomi tarp CIN laipsnių, ne visada tobuli. Per pastaruosius metus pereita prie daugiau bazinio grupavimo į du laipsnius pagal Bethesda sistemą, kuri leido formuluoti aprašomąsias diagnozes (1, 2, 5, 7). Šią sistemą sudaro dvi grupės:

- nedidelio laipsnio intraepiteliniai plokščiojo epitelio ląstelių pakitimai (LSIL arba LGSIL – *low grade squamous intraepithelial lesion*);



2 pav. Scheminis gimdos kaklelio intraepitelinės neoplazijos (CIN) pavaizdavimas

CIN1 – displazinės ląstelės užima 1/3 epitelio; CIN2 ir CIN3 – displazinės ląstelės atitinkamai užima 1/2 ir daugiau epitelio

- didelio laipsnio intraepiteliniai plokščiojo epitelio ląstelių pakitimai (HSIL arba HGSIL – *high grade squamous intraepithelial lesion*).

Jei randama atipiškų nenustatytos kilmės daugiasluoksnio plokščiojo epitelio ląstelių, šie pokyčiai atitinka ASCUS (*atypical squamous cells of undetermined significance*), o jei nenustatytos kilmės atipinių liaukinio epitelio ląstelių – tai pokyčiai atitinka AGUS (*atypical glandular cells of undetermined significance*). Pirmoje lentelėje pateikiama gimdos kaklelio pažeidimų klasifikacija.

Buvo pastebėta, kad, laikui bėgant, kai kuriais atvejais displazija regresuoja, kai kada ilgai persistuoja nekisdama ir tik dalis pereina į CIS (1, 2). Dažniau regresuoja neryškūs pažeidimai (LSIL, ŽPV infekcija ir CIN1). Didelio laipsnio pažeidimai (HSIL, CIN2, 3) dažniausiai progresuoja iki invazijos (1, 2, 7). CIN1 spontaniinė regresija įvyksta iki 50 proc. atvejų (2 lentelė) (7). Progresuoti iš nežymios į didelio laipsnio displaziją gali per daugelį metų, o didelio laipsnio displazija į CIS (*carcinoma in situ*) – per 5–10 metų.

#### **Etiologija**

2000 metais Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV)

buvo diagnozuota 12800 gimdos kaklelio vėžio atvejų, 4800 moterų mirė nuo šios ligos (5). Lietuva gimdos kaklelio vėžio susirgimų skaičiumi pirmauja Europoje ir pasaulyje. Tose šalyse, kur vykdomos patikros programos, gimdos kaklelio vėžio atvejų yra žymiai mažiau. Remiantis citologinio tepinėlio duomenimis, galima anksti nustatyti dažnai besimptomes ankstyvas vėžinės ligos stadijas. Dėl to JAV gimdos kaklelio vėžio atvejų žymiai sumažėjo: nuo 32 iš 100 tūkstančių moterų 1940 metais iki 8,3 iš 100 tūkstančių moterų 1980 metais (3).

Dabar jau žinomos tam tikros rizikos grupės moterų, kurias būtina tikrinti kasmet. Riziką didina šie veiksniai:

- rūkymas (per kaklelio liaukas išskiriami rūkalų kancerogenai nikotinas ir kotininas, be to, rūkymas susilpnina imunitetą) (2–4). Rizika padidėja dukart, jei per dieną surūkoma du ir daugiau pakelių cigarečių (4, 7);
- anksčiau diagnozuotos lytiškai plintančios ligos (LPL). Pastebėta, kad *Trichomonas vaginalis* infekcija susijusi su didesne rizika sirgti gimdos kaklelio vėžiu. *Herpes* viruso infekcija sukelia būdingų ląstelių branduolių pokyčių ir epitelio pūs-

#### **1 lentelė. Gimdos kaklelio pažeidimų klasifikacija pagal A. Singer ir J. M. Manghan (1)**

Displazija	CIN	Bethesdos sistema
Norma Atipija	Norma Uždegiminė atipija	Norma / gerybiniai pokyčiai Nepiktybiniai ląstelių pakitimai, atsiradę dėl infekcijos, reaktyvieji pakitimai (AGUS**, ASCUS*)
Nedidelio laipsnio displazija	CIN1	LSIL
Didelio laipsnio displazija	CIN2	HSIL
Didelio laipsnio displazija	CIN3	HSIL
<i>Carcinoma in situ</i>	CIN3/CIS	HSIL
Vėžys	Vėžys	Vėžys

\*ASCUS – atipinės nenustatytos kilmės daugiasluoksnio plokščiojo epitelio ląstelės.

\*\*AGUS – atipinės nenustatytos kilmės liaukinio epitelio ląstelės.

#### **2 lentelė. CIN (gimdos kaklelio intraepitelinės neoplazijos) natūrali eiga pagal A. Oster (7)**

CIN	Regresuoja (proc.)	Persistuoja (proc.)	Progresuoja iki CIS* (proc.)	Progresuoja iki ICC** (proc.)
CIN1	57	32	11	1
CIN2	43	35	22	5
CIN3	32	56	–	12

\*CIS – *carcinoma in situ*.

\*\*ICC – invazinė gimdos kaklelio karcinoma (*invasive cervical carcinoma*).

lėtumą bei išopėjimą. Šie ląstelių pokyčiai Bethesda klasifikacijoje atitinka neneoplazinių uždegiminių pokyčių grupę. *Herpes* viruso vaidmuo vėžio etiologijai nėra svarbiausias. Stulpinėse ląstelėse besiveisiančios *Chlamydia trachomatis* lemia epitelio metaplaziją (2);

- ŽPV infekcija (ypač pavojingi 16 ir 18 ŽPV tipai, kurie dažnai randami esant CIN) (3). Koreliacija tarp ŽPV ir gimdos kaklelio displazijos yra labai ryški. ŽPV plinta lytiniu būdu. Mechanizmas nėra visiškai aiškus, gal dėl to, kad nėra galimybės tyrinėti *in vitro* sistemoje (5). ŽPV 6, 11 ir 42 tipai yra vadinami „žemos rizikos“ tipais, nes yra susiję su nežymia displazija ir kondilomomis. Kiti ŽPV tipai vadinami „didelės rizikos“ tipais (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ir 68) ir yra susiję su didelio laipsnio displazija bei invaziniu vėžiu (5). Beje, dauguma atvejų ŽPV nesukelia jokios aiškios ligos, ir taip greičiausiai yra dėl gimdos kaklelio gleivinės imuninio atsako (5). Įdomu tai, kad ŽPV infekcija gali persistuoti kelerius ir daugiau metų (4). Žinoma, kad ŽPV gali būti išangės, penio, vulvos, temporalinių-mandibularinių sausgyslių, burnos bei gimdos kaklelio vėžio priežastis. Virusas gali būti aptinkamas vyro kapšelyje, nepasireikšti kliniškai mažiausiai septynerius metus ir visgi tuo pat metu plisti lytiniu būdu (4). Apibendrinant galima teigti, kad ŽPV infekcija yra (4):

1. Dažniau randama moterims iki 20 metų.
  2. Perduodama lytiniu būdu.
  3. Gali išnykti.
  4. Didžiausias jos pasireiškimas 16–25 metų moterims.
  5. Gali atsirasti bet kokio amžiaus moterims lytiškai santykiuojant su vyru viruso nešiotoju.
- ŽPV infekcijos simptomai (4):
- skausmingas lytinis aktas;
  - baltų tirštų išskyrų atsiradimas;
  - pasunkėjęs šlapinimasis;
  - nereguliarus kraujavimas;
  - nuovargis;
  - skausmas apatinėje pilvo dalyje;
  - libido sumažėjimas;
- bloga materialinė padėtis;
  - du ir daugiau seksualinių partnerių, anksti pradėtas lytinis gyvenimas (iki 16 metų). Jei lytiškai pradėdama gyventi iki pirmųjų mėnesinių, reliatyvi rizika susirgti gimdos kaklelio vėžiu yra 26:1, jei lytinis gyvenimas prasideda iki 16 metų, rizika yra 16:1, o jei lytinis gyvenimas pradedamas nuo 20 metų, reliatyvi rizika sumažėja iki santykio 1:1 (4). Taip pat pastebėta, kad moterys, kurių vyrai gyvena

aktyvų lytinį gyvenimą ne su viena partnere, taip pat linkusios dažniau sirgti gimdos kaklelio vėžiu, ikivėžinėmis ligomis, ypač jei šie vyrai veda merginas, kurios iki 16 metų nebuvo nepradėjusios lytinio gyvenimo (4, 7);

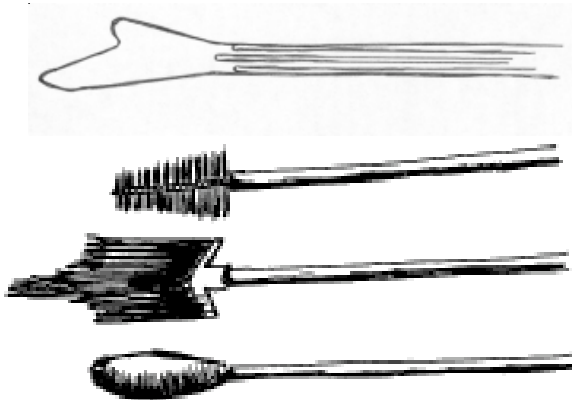
- imunosupresija. Organizmas negeba kovoti su ŽPV, be to, dažnai liga pažeidžia ne tik gimdos kaklelį, bet ir kitas anogenitalines sritis (1, 5, 7);
- gimdos kaklelio displazija dažniau serga moterys, naudojančios geriamuosius kontraceptikus, kurių sudėtyje daug estrogenų. Kuo daugiau estrogenų, tuo didesnė tikimybė, kad endocerviksas išsivers į egzocerviksą. Hormoninės kontracepcijos priemonės sukelia stulpinio epitelio eritemą ir edemą. Tai sudaro palankesnes sąlygas virusinei infekcijai (2). Taigi hormoninės kontracepcijos priemonės, vartojamos paauglystės laikotarpiu, kenkia gimdos kaklelio ektozijos natūraliai regresijai ir sudaro palankias sąlygas lytiniu būdu perduodamai infekcijai. Ilgiau kaip penkerius metus vartojami kontraceptiniai preparatai didina riziką susirgti gimdos kaklelio vėžiu. Kuo jie ilgiau vartojami, tuo tikimybė susirgti gimdos kaklelio vėžiu didėja (2, 7). Po 10 metų rizika susirgti padidėja keturis kartus, lyginant su tomis, kurios nevartoja geriamųjų kontraceptikų (4). Tačiau dabar manoma, kad tai daugiau susiję su moterų aktyvesniu lytiniu gyvenimu (pastebėta, kad vartojančios geriamuosius kontraceptikus moterys yra lytiškai aktyvesnės), bet ne su pačiais geriamaisiais kontraceptikais (4). Tačiau tam būtina atlikti nuodugnesnes studijas;
- vitaminų stygius, ypač folinės rūgšties (5, 7);
- net keliose studijose pastebėta, kad kuo jaunesnės moterys (iki 35–40 metų), tuo joms dažniau diagnozuojama gimdos kaklelio neoplazija. Autoriai tyrinėdami nustatė, kad net 15,8 proc. jaunesnių kaip 35 metų moterų turėjo ASCUS ir tik 1 proc. moterų vyresnių kaip 35 metai, turėjo šią patologiją (1, 5). Statistika byloja, kad moterys iki 35 metų turi būti stebimos ir tikrinamos ypač aktyviai, juolab jei kartu yra ir kitų rizikos veiksnių, paminėtų anksčiau. Kai kurie autoriai, įvertinę šiuos rizikos veiksnius, teigia, kad gimdos kaklelio vėžį galima laikyti lytiškai plintančia liga (3).

### Diagnostika

Neoplazija (CIN) be invazijos gali trukti apie 10–20 metų (1). Moteris niekuo nesiskundžia: nei kraujavimu, nei skausmu, nei išskyromis, nei dispareunija. Tik 0,3 proc. CIN sergančių moterų skundžiasi kraujavimu po lytinio akto, tačiau kraujavimą gali lemti ir kraujagyslių trapumas (1, 3).



Minėta, kad vienas pagrindinių diagnostavimo būdų yra citologinis tyrimas. Citologiniais tyrimais ieškoma, ar nėra piktybinių ląstelių. Kaklelio nuograndos citologiniam tepinėliui imamos medine mentele, vatos tamponėliu, pailgu arba T formos šepetėliu (3 pav.). Citologinio tyrimo esmė yra nustatyti esančią displaziją, o ne įvertinti displazijos laipsnį. Šio tyrimo trūkumas – didelis skaičius klaidingai teigiamų atsakymų – ir tai priklauso nuo medžiagos paėmimo bei vertinimo netikslumų.



3 pav. Priemonės citologiniam tepinėliui iš gimdos kaklelio kanalo paimti

Vis populiariausias ir, be abejo, tiksliausias ikivėžinių gimdos kaklelio ligų diagnostavimo būdas yra *kolposkopija*. Kolposkopas – tai optinis prietaisas, kuriuo gimdos kaklelio vaizdą galima padidinti nuo 5 iki 100 kartų. Kartais, norint aiškiai apžiūrėti gimdos kaklelio paviršines kraujagysles, naudojamas žalias filtras, kuris absorbuoja raudoną spalvą ir kraujagyslės tampa tamsios, beveik juodos spalvos. Patologiją padeda nustatyti tokie pagalbiniai metodai, kaip acto rūgšties 3 arba 5 proc. tirpalas. Patepus juo gimdos kaklelį, atipinės epitelio ląstelės pabąla ir labai aiškiai matomos normalaus rausvo epitelio fone. Geriausia naudoti 5 proc. tirpalą, kadangi efektas greitesnis, o ir pokyčiai išlieka apie 50–60 sekundžių. Taip pat naudojamas ir Šilerio testas, kuomet gimdos kaklelis patepamas Liugolio tirpalu, o pažeistos, glikogeno neturinčios ląstelės, išlieka nenusidažiusios rudai. Diagnostiką ypač supaprastina vaizdo kolposkopas, juolab, kad tokiu būdu gautą informaciją galima įrašyti į kompiuterio atmintį. Naudojant kolposkopą, galima paimti biopsinės medžiagos tiksliai iš pažeistos vietos, be galimų nukrypimų į vieną ar kitą pusę. Biopsija imama, kai aptinkama citologinių intraepitelinių pažeidimų ir matoma įtartinų kolposkopinių požymių. Netiesioginė biopsija imama nepadidinus matomo

vaizdo iš didelių, akimi matomų pakitusio epitelio židinių, išryškėjančių nuo silpno jodo tirpalo (naudojamos biopsinės žnyplės, skalpelis arba mažo galin gumo diaterminė kilpa). Tiesioginė taškinė biopsija atliekama kontroliuojant kolposkopu.

Indikacijos kolposkopijai yra šios:

1. Jei randama LSIL (nedidelio laipsnio displazija), pokyčių randama bent dviejuose citologiniuose tepinėliuose, atliktuose kas 6 mėnesius, kadangi šie pokyčiai gali regresuoti savaime.
2. Jei randama HSIL (vidutinio bei didelio laipsnio displazija).
3. Nuolat randami citologinių tepinėlių patologiniai pokyčiai.
4. Kai citologinis tepinėlis rodo karcinomą.
5. Jei randama liaukų pokyčių, ypač ryški liaukinė atipija / *adenocarcinoma in situ* (AIS).

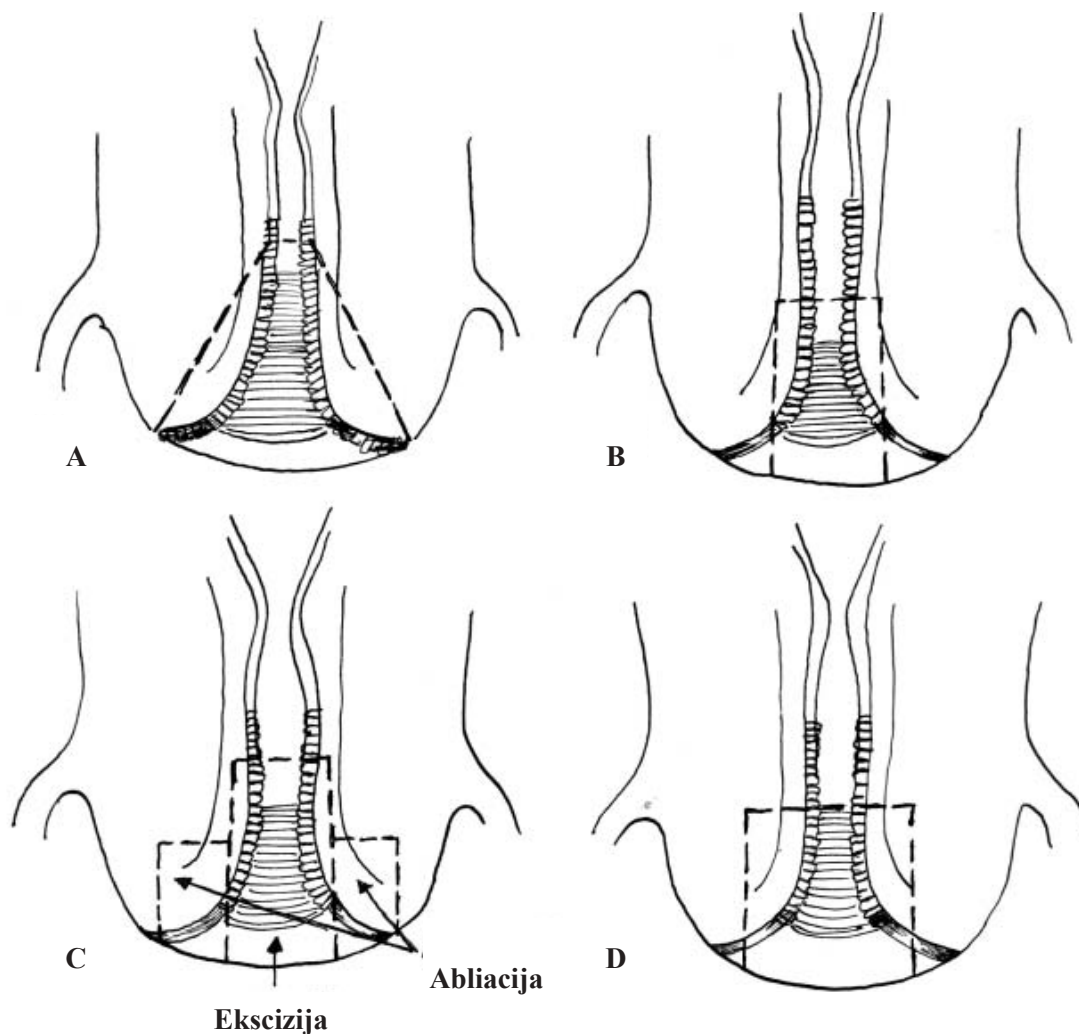
Aišku yra tai, kad tyrimą reikia derinti su klinika: jei yra kontaktinis kraujavimas; kraujavimas tarp menstruacijų arba nereguliarūs kraujavimai iš genitalijų; jei įtariama esant gimdos kaklelio patologinių pokyčių; jei įtariamas maligninis procesas.

*Mikrokolpohisteroskopu* galima apžiūrėti gimdos kaklelio kanalo epitelį (cervikoskopija). Tyrimą geriausiai atlikti preovuliacijos fazėje, kuomet gimdos kaklelio kanalas yra kiek praviras, o gleivės skaidrios. Pomenopauzės laikotarpiu prieš tyrimą aštuonias dienas tikslinga skirti globulių su estrogenais. Pokyčių galima rasti arba jungtyje tarp epitelio, arba tik endocervikse.

Dar vienas diagnostikos būdas yra *gimdos kaklelio kanalo išgrandymas*. Tyrimas naudojamas, kai įtariami ikivėžiniai procesai gimdos kaklelio kanale virš epitelio jungties, kai reikia patikrinti ikivėžinio proceso gydymo efektyvumą ir kai yra stenozuotas gimdos kaklelis, o matyti plokščialąstelinio epitelio jungtį yra neįmanoma. Tyrimas nerekomenduojamas todėl, kad išgrandymo metu paimami tik audinio fragmentai ir sunku spręsti apie epitelio santykį su stroma, ypač jei jų jungtis yra nutraukta, todėl apie epitelio invaziją į stromą labai sunku spręsti. Be to, tai yra labai skausminga procedūra, sunkiai atliekama be anestezijos. Todėl reikėtų taikyti cervikoskopiją, o ne aklą gimdos kaklelio kanalo išgrandymą.

Diagnostikai ir gydymui galima atlikti ir *minikonizaciją* – tai kaklelio makštinėje dalyje ir gimdos kaklelio kanale esančios kitimo srities kūginis išpjovimas, apimantis liaukas. Šį tyrimą visada papildo vidinės kaklelio dalies išgrandymas.

*Išplėstinė gimdos kaklelio biopsinė konizacija* – tai gili gimdos kaklelio konizacija iki pat vidinių žiomenu. Pakitusi gimdos kaklelio dalis kūgiu pašali-



4 pav. Gimdos kaklelio konizacija

A, B, C, D – konizacijos būdas priklauso nuo proceso lokalizacijos.

nama sveiko audinio ribose iki pat istminės angos peiliu, lazeriu ar didele elektrine kilpa. Po to išgrandoma ir gimdos gleivinė. Tai atliekama, kai įtariama Ia ar Ib vėžio stadijos, arba jei atipinis epitelis yra giliai kanale ir epitelijų jungtis nematoma.

Klasikinis „auksinis standartas“, diagnozuojant gimdos kaklelio neoplaziją, vis dėlto išlieka biopsinės medžiagos histologinis tyrimas.

#### Taktika, diagnozavus gimdos kaklelio neoplaziją

2000 m. rugpjūčio 30 d. Kauno medicinos universiteto klinikose buvo priimtas gimdos kaklelio neoplazijų diagnostikos ir gydymo protokolas, rekomendacijos apie taktikos pasirinkimą.

Jei randama nežymių plokščialąstelių intraepitelinė pakitimų (LSIL):

Pasirinktinai:

1. Kartoti citologinį tepinėlį kas 6 mėnesius dvejus

metus:

a) jei trijų tepinėlių iš eilės duomenys normalūs, pacientės toliau stebimos įprasta tvarka;

b) jei pakitimai išlieka, tikslinga kolposkopija.

2. Kolposkopija su endocervikaliu išgrandymu ir bet kurios patologijos tiksline biopsija.

Po biopsijos patvirtinimo:

Jei pažeidimas ir transformacijos zona matoma:

a) ekscizija ar konizacija;

b) negydyti, bet rūpestingai stebėti pacientę.

Jei pažeidimas ir transformacijos zona visiškai nematomi:

a) konusinė biopsija;

b) negydyti, bet rūpestingai stebėti pacientę.

Jei randama didelių plokščialąstelių intraepitelinė pakitimų (HSIL):

Kolposkopija ir endocervikalinis išgrandymas bei patologijos tiksline biopsija.

- po biopsijos patvirtinimo pažeidimo šalinimas arba destrukcija;
- jei pacientė nėščia, gydymas gali būti atidėtas po gimdymo, jei biopsija nepatvirtina invazinio vėžio. Jei randama atipinių plokščiojo epitelio ląstelių nenustatytos kilmės pokyčių (ASCUS):

Pasirinktinai:

1. Kartoti citologinį tepinėlį:
  - kas 6 mėnesius, dvejus metus, kol bus trys iš eilės atsakymai „norma“;
  - kartoti citologinį tepinėlį po 2–3 mėnesių, jei pokyčiai susiję su:
    - a) specifine infekcija (kartoti po jos gydymo);
    - b) pomenopauzine atrofija (kartoti baigus estrogenų kursą).
2. Kolposkopija turi būti atliekama, jei:
  - Dvejus metus iš eilės buvo randama du ar daugiau kartų ASCUS radinių;
  - ASCUS radinys vertinamas kaip būklė, panaši į neoplazinį procesą;
  - pacientė priklauso didelės rizikos grupei dėl buvusio SIL (plokščialąstelinio intraepitelinio pažeidimo).

Jei randama nenustatytos kilmės atipinių liaukinio epitelio ląstelių (AGUS):

1. Radus atipinių endometriumo ląstelių, atliekama endometriumo biopsija, kaklelio išgrandymas arba histeroskopija. Jeigu jokios patologijos nerandama, turi būti aptariama negimdinė lokalizacija.
2. Radus atipinių ląstelių ir diagnozei nepasitvirtinus, aprašoma kaip „būklė, labiau panaši į reaktyviąją“ ir tikslinga kartoti:
  - citologinį tepinėlį naudojant šepetėlį;
  - endocervikalinį ir endometriumo išgrandymą;
  - histeroskopiją;
  - atlikti konusinę biopsiją, jei, atlikus visus aukščiau minėtuosius tyrimus ir atmetus kitą patologiją, ASCUS išliko.
3. Jei randama atipinių endocervikalinio ląstelių ir diagnozė aprašoma kaip neoplazinis ar preneoplazinis pažeidimas, tikslinga atlikti konusinę biopsiją.

Radus patologiją nėščioms moterims, svarbu kuo dažniau jas tikrinti ir atlikti kolposkopiją (1). Per pirmuosius ir antruosius tris mėnesius techniškai tai atlikti nesudėtinga, vėliau gali kilti sunkumų dėl sumažėjusios ertmės makštyje, ypač jei vaisiaus galvutė jau būna įsistačiusi. Kolposkopuotojas turi:

1. Nustatyti atipinio epitelio išplitimą.
  2. Diferencijuoti, ar pokyčiai yra neoplaziniai, ar tai jau yra vėžys.
- Jei yra įtarimų, kad tai invazinis vėžys, tikslinga

atlikti atipinio epitelio biopsiją. Yra trys biopsijos paėmimo būdai:

1. **Tikslinė biopsija.** Šiai procedūrai atlikti anestezija nereikalinga, ji atliekama kontroliuojant kolposkopu. Po to, stabdant galimą negausų kraujavimą, biopsijos vieta tamponuojama maždaug 3 minutes.

2. **Kylinė biopsija.** Procedūrai atlikti reikalinga anestezija, tačiau galima paimti daugiau medžiagos tyrimams. Procedūra atliekama kontroliuojant kolposkopu.

3. **Konusinė biopsija.** Tai tradicinis metodas, tačiau išlieka pirminio ir antrinio kraujavimo tikimybė, taip pat padidėja perinatalinis mirtingumas.

Jei nėščiai moteriai kolposkopu nustatomas neoplazinis procesas, tuomet atliekama taškinė biopsija, arba moteris tik stebima (kolposkopuotojas turi būti labai patyręs, kad galėtų prisiimti atsakomybę už tolesnius sprendimus):

1. Jei diagnozuojama CIN1–3, atmetama invazinio vėžio tikimybė, moteriai gali būti leista gimdyti pačiai, o po 10-ties savaičių tikslinga pakartotinai atlikti tyrimus.

2. Jei pažeidimas nusitęsia į stromą iki 3 milimetrų gylio, o horizontalus jo išplitimas yra iki 7 milimetrų, išimtiniais atvejais galima atlikti konusinę biopsiją (visuomet yra didelis kraujavimo pavojus) ir, jei atlikus konusinę biopsiją aiškiai matomos ribos, tuomet moteriai galima leisti gimdyti pačiai. Po gimdymo tikslingas kolposkopinis ir citologinis tyrimai. Kitais atvejais konusinę biopsiją geriausiai atlikti praėjus dviem mėnesiams po gimdymo.

3. Jei stroma pažeista daugiau nei 3 milimetrai, bet mažiau nei 5 milimetrai, horizontalus jo išplitimas yra didesnis nei 7 milimetrai, infiltruojamas endotelis, tuomet procesas laikomas invaziniu. Tuomet tikslinga atlikti cezario pjūvio operaciją ir histerektomiją. Vaisiaus subrendimas nustatomas ultragarsu. Kiekvienas atvejis aptariamas išplėstinio konsiliumo metu. Gaila, bet kartais tenka nėštumą nutraukti. Atlikus išplėstinę studiją, pastebėta, kad moterų, kurioms buvo atlikta konusinė gimdos kaklelio biopsija, dažniau gimdė prieš laiką ir mažo svorio naujagimius, lyginant su tomis, kurioms CIS nėštumo laikotarpiu nebuvo gydytas (12).

Reikėtų prisiminti, kad nėštumo laikotarpiu dėl progesterogeninio veikimo būna liaukinė endocervikso hiperplazija. Panašiai būna ir moterims, vartojančioms geriamuosius kontraceptikus.

### Gydymas

Kai Europoje pirmą kartą buvo pristatytas kolposkopas, gimdos kaklelio neoplazijos gydymas tapo ne

toks radikalus, nes tiksliai buvo galima nustatyti plokščiojo epitelio jungtį gimdos kaklelio kanale, rasti sveiko audinio ribas. Pastebėta, kad gydymui taikant gimdos kaklelio išpjovimą (eksciziją), o ne kriochirurgiją, elektrodiatermiją, koaguliaciją šaltčiu ar lazerinę vaporizaciją, gydymo rezultatai buvo žymiai geresni (9, 23).

CIN1/LSIL – akivaizdu, kad šie gimdos kaklelio pokyčiai laikui bėgant regresuoja, todėl tikslingas pastovus citologinio tepinėlio kartojimas su (be) kolposkopiniu tyrimu, norint įsitikinti, ar yra regresija ir ar liga progresuoja. Taip pat tikslinga atlikti virusologinius tyrimus, t. y. ištirti, ar nėra žmogaus papildomos viruso (ŽPV).

CIN2–3/HSIL – radus tokius pokyčius, reikalingas gydymas.

Gydymas priklauso nuo rastų pokyčių gimdos kaklelyje ir labai priklauso nuo kolposkopinio tyrimo rodmenų. Kolposkopuotojas turi vadovautis šiais kriterijais:

1. Jei įtariamas invazinis vėžys, turi būti atliktas gimdos kaklelio išpjovimas. Radus didelio laipsnio displaziją (CIN3), taip pat turi būti atliktas išpjovimas, kadangi šie gimdos kaklelio pokyčiai ilgainiui pereina į CIS.
2. Ar gerai atlikta kolposkopija? Jei randamas proceso plitimas į endocerviksą, lokali destruktivinė kontraindikuotina.
3. Ar yra koreliacija tarp citologinio tyrimo rodmenų ir kolposkopinio vaizdo? Jei kolposkopuotojas randa nežymius pokyčius, o citologinio tyrimo metu nustatoma didelio laipsnio neoplazija, turi būti atliktas gimdos kaklelio išpjovimas.

### **Gydymo metodai**

#### **I. Konservatyvus tausojamasis chirurginis gydymas**

A. Vietinė destruktivija. Yra keturi būdai, taikyti vietinei destruktivijai (1):

1. Krioterapija, arba pažeisto ploto šaldymas per zoną. Anestezija nebūtina.
2. Koaguliacija. Dažniausiai anestezijos nereikia arba reikalinga tik minimali vietinė.
3. Elektrodiatermija, taikant vietinę arba bendrąją anesteziją.
4. Lazerinė vaporizacija CO<sub>2</sub> lazeriu.

Kriochirurgijos principas yra skysčio vaporizacija, šilumos atidavimas iš aplinkinių audinių. Azotu iki –40–60°C temperatūros sušaldomas gimdos kaklelio audinys. Kiek jo sušaldoma, priklauso nuo antgalio formos ir poveikio trukmės. Nekrotizavusio audinio destruktivija tęsiasi 3–7 savaites, regeneracija – 4–8

savaites (2). Destrukcijos gylis – apytikriai 2–4 milimetrai. Tačiau šiuo būdu gydant, neužtikrinama, kad žus visos pataloginės ląstelės, o virusai geba išgyventi ir nepalankiomis sąlygomis. Kadangi 30–90 proc. atvejų CIN susijusi su ŽPV, tai nepakanka gimdos kaklelio neoplaziją gydyti šaltčiu (2). Šašas, kuris susidaro po procedūros, nukrenta per 10 dienų. Šiuo laikotarpiu moterį gali varginti negausus kraujavimas arba padidėjęs išskyrų kiekis, dažniausiai gleivinių. Galiausiai iš periferijos ant žaizdos užslinks daugiasluoksnis plokščiasis epitelis ir suformuos tvirtą naują epitelį. Po šios procedūros moteriai turi būti rekomenduota:

- vengti lytinių santykių apie keturias savaites;
- nenaudoti higieninių tamponų pirmųjų atsiradusių mėnesinių laikotarpiu;
- nedirbti jokio varginančio ilgai truncančio arba sunkaus fizinio darbo keturias savaites;
- stebėti įvairias reakcijas, kurių gali atsirasti po procedūros:
  - gali atsirasti gausių vandeningų išskyrų, kurios gali varginti iki 2–3 savaičių;
  - gali atsirasti negausus tepimas kraujingomis išskyromis, kada nukrenta šašas. Tačiau jei atsiranda gausus, į mėnesines panašus kraujavimas, tačiau mėnesinių dar neturėtų būti, tuomet reikėtų įtarti prasidėjusią infekciją;
  - nemalonus kvapo išskyrų taip pat neturėtų būti. Jų atsiradimas rodo esant infekciją, kurią reikia gydyti vagininėmis žvakutėmis arba net antibiotikais (1).

Ligos atkryčių dažnis, taikant šį metodą – 6–29 proc. (2). Dažniau atsinaujina didesnio ploto pažeidimai. Kai į procesą įtrauktos ir kaklelio kanalo liaukos, liga atsinaujina net 27 proc. ligonių (2). Nepakankamai giliai suardytos liaukos netenka ištekamųjų latakų, bet jose toliau vyksta izoliuotas nuo išorės neoplazinis procesas. Vėžį tokiu atveju sunku diagnozuoti, nes paviršiuje susiformuoja normalus epitelis. Manoma, kad šaltis taip pat sutrikdo ir imuninį atsaką, todėl susidaro palankesnės sąlygos vėžiui plėtotis (2).

Koaguliacija. Ginekologinėje praktikoje šis metodas buvo sukurtas 1966 metais (1). Norint sunaikinti pažeistą plotą, aplikatorius pridedamas prie jo ir audiniai paveikiami +120°C temperatūros 2–5 kartus. 30 sekundžių veikiami karščio audiniai išdeginami iki 4 milimetrų gylio. Hemostazė gaunama automatiškai. Visa procedūra trunka apie dvi minutes. J. Goodman ir D. Sumner, apklausę 155 moteris, išsiaiškino, kad toks gydymas moterims labiau priimtinas negu lazerinė vaporizacija, kadangi mažiau skausmingas ir



žymiai greitesnis (13). Metodo atsisakyta todėl, kad negalima histologiškai įvertinti sudegintų audinių, taip pat dėl kaklelio deformacijos.

**Elektrodiatermija.** Metodo galimybės gana ribotos, jei pažeidimas tęsiasi iki makšties. Lazeriu kontroliuoti gylį yra žymiai lengviau. Principas remiasi epitelio ir liaukų koaguliacija ir destrukcija. Blogai yra tai, kad procedūros metu sukeliami liaukų hipersekrecija ir šių procedūrą reikia tęsti tol, kol nelieta gleivių. Gijimas trunka apie keturias savaites, metodas gana skausmingas, reikalinga anestezija. 1983 metais W. Chanen ir R. Rome pasiūlė pirmiausia kaklelį dilatuoti, po to patepti Liugolio tirpalu (10). Dilatacija reikalinga tam, kad vėliau būtų išvengta gimdos kaklelio stenozės. Negalima prisiliesti prie makšties sienelių, nes galimi nudegimai. Po procedūros galimas kraujavimas ir infekcija, randėjimai, stenozė. Australų mokslininkai ištyrė, kad po šios procedūros ŽPV infekcijos, ištyrus pakartotinai, skaičius ne mažesnis negu kontrolinės grupės (16).

**Lazerinė vaporizacija su anglies dioksido lazeriu.** Tai audinių išdeginimas, plačiai taikomas būdas iki vėžinėms gimdos kaklelio ligoms gydyti. Lazeriu galima kontroliuoti sklindžiamos bangos ilgį, nukreipti spindulį į tiksliai norimą vietą (diagonaliai, horizontaliai arba vertikaliai) ir ten sutelkti maksimalią energiją (1). Paveikus elektromagnetiniais spinduliais, audiniui suteikiama papildomos energijos, ir jo temperatūra staiga padidėja daugiau kaip iki 100°C. Audinys sudega, virsta garais (angl. *vapour*) ir anglimi. Lieka išdegintas defektas negiliai koaguluotu paviršiumi. Žaizda gyja be randų ir nesutrikdo kaklelio funkcijos, per tris savaites apsitraukia jaunu daugiasluoksniu epiteliumi (2). Dabar rekomenduotina šios procedūros metu taikyti vietinę anesteziją. Kadangi pasiekiamas 8–10 milimetrų gylis, galima būti tikriems, kad bus pasiektos ir endocervikso bei egzocervikso liaukos. Dėl vaporizacijos kraujavimo išvengiama. Gerų rezultatų pasiekiami iki 96 proc. ligonių (8).

**B. Gimdos kaklelio konizacija.** Žinomos tokios konizacijos procedūros:

1. Konusinė biopsija arba konizacija skalpeliu.
2. Konusinė biopsija lazeriu.
3. Konizacija diatermine kilpa.

**Biopsija skalpeliu.** Daugelį metų biopsija skalpeliu buvo CIN gydymo standartas. Dabar šį metodą pakeitė anglies dvideginio lazeris, konusinė diatermija. Biopsijos buvo atliekamos „aklu“ būdu. Atliekant išplėstinę biopsiją, rezultatai buvo geresni, tačiau nėštumo laikotarpiu būdavo daugiau komplikacijų. Mažo ploto biopsijos mažiau traumuoja, tačiau išlikdavo

CIN grėsmė. Konusinė biopsija yra ir diagnostikos, ir gydymo metodas, todėl šiuo metu ji plačiai naudojama.

Kai kūgio pavidalo sveiko audinio ribose peiliu pjaunami pažeisti audiniai, intensyvų kraujavimą stengiamasi sustabdyti elektrokoaguliuojant kraujagysles. Šturmdorfo siūlės atsisakoma norint išvengti svetimkūnių bei randų. 13 proc. ligonių prasideda intensyvus kraujavimas, 17 proc. ligonių pasireiškia stenozė arba funkcinis kaklelio nepakankamumas, infertiliškumas (2). Be to, peiliu neišnaikinami virusai, nekoaguluojamos kraujagyslės bei limfagyslės.

**Konusinė biopsija lazeriu.** Anglies dvideginio lazeris yra geras tuo, kad ne tik atlieka vaporizaciją, bet ir palieka tik iki 1 milimetro pjovimo žymę. Daugumoje pasaulio gydymo centrų lazerinė konizacija jau seniai pakeitė konizaciją skalpeliu dėl savo tikslumo, mažos nukraujavimo tikimybės, mažo komplikacijų skaičiaus, nes ir gimdos kaklelio forma atsikuria gana greitai (1). Dažniausiai procedūra atliekama naudojant mikromanipuliatorių bei kolposkopą, nors galima išsiversti ir be to. *Minikonizacija* atliekama, kai būna pakitusi išorinė kaklelio dalis, arba histologiškai patvirtinama vidinės kaklelio dalies CIN negimdžiusiai moteriai, arba kai pašalintina daugiau kaip keturi biopsiniai laukai, arba daugiau kaip vienas ketvirtadalis kaklelio paviršiaus (2). Lazeriu pirmiausia apibrėžiama pakitimų riba, paliekant 3 milimetrų kraštelių nuo pakitimo, po to viendantėmis žnyplėmis suimamas kūgio pagrindas ir, jį tempiant į išorę, kaklelio audiniai greitai išpjunami kūgiu. Pjūvio kraterio audinys koaguluojamas labai negiliai, todėl be vazokonstriktorių infiltracijos operuoti negalima. Vėlyvas kraujavimas, operuojant 40W lazeriu, įvyksta 7 proc., 60W – 8,5 proc. ligonių, nėščioms atitinkamai – 5 ir 7 proc. Kraujavimą tenka stabdyti 1,45 proc. nėščią moterų; infekuoja 0,11 pooperacinių žaizdų (2). A. Tabor ir A. Berget per penkerius metus 425 moterims atliko konizacijas (skalpeliu ir lazerines) ir pastebėjo, kad atliekant konizacijas skalpeliu gerų rezultatų pasiekiami 92 proc. ligonių, atliekant konizaciją lazeriu, gerų rezultatų pasiekiami 95 proc. (22). Komplikacijos, atliekant konizaciją lazeriu, yra beveik tokios pačios kaip ir gydant gimdos kaklelio neoplaziją kitais metodais: kraujavimas, kuris įvyksta dėl nepakankamai koaguluotų kraujagyslių arba yra sąlygotas antrinės infekcijos, padidėjęs išskyrų kiekis gijimo laikotarpiu (apie dvi savaites), kartais moterį vargina skausmai. Kraujavimas paprastai gydomas konservatyviai, tik retais atvejais reikalingas papildomas chirurginis gydymas (1). Konizuotą plotą greitai padengia epitelis, kurio didesnę dalį sudaro dau-

giasluoksnis plokščiasis epitelis, o mažesnę – stulpinis. Jei stulpinio epitelio daugiau, moterį gali varginti postkoitalinis arba intermenstruacinis kraujavimai. Kartais konizuoto ploto metaplaziją daugiasluoksniu plokščiuoju epiteliumi tenka skatinti stulpinį epitelį naikinant kriochirurgija, kauterizacija arba net lazerine vaporizacija, bet tai reti atvejai. Jei į transformacijos zoną patenka infekcija, ji vėl gali skatinti CIN (1). Retais atvejais gimdos kaklelis gali randėti, stenožuotis jo anga, po to atsiranda dismenorėjos reiškiniai, bet šiuos sutrikimus galima pašalinti gimdos kaklelio dilatacija arba randą pašalinus lazeriu.

**Konizacija diatermine kilpa.** W. Prendiville 1989 metais įrodė, kad naudojant dideles diatermines kilpas galima atlikti gimdos kaklelio konizaciją gydant iki-vėžinius procesus. Ekscizija diatermine kilpa plačiai pradėta naudoti Didžiojoje Britanijoje. Šis metodas anksčiau buvo labai populiarus, todėl ekscizijos buvo pradėtos daryti netgi esant labai mažiems gimdos kaklelio pokyčiams, net jei CIN nebūdavo.

**Elektrokonizacija siaura didelės įtampos diatermine kilpa.** Maža kilpa atskiromis 4–7 milimetrų gylio skiltimis išpjaunami Liugolio tirpalu nesidažantys plotai, po to atliekamas kaklelio kanalo išgrandymas. Apie elektrodą susidaro 80–100°C temperatūra, giliai audiniuose – 40–50°C temperatūra. Tiksliai nežinoma, ar giliai termiškai paveikiami audiniai. Kaklelyje išlieka koaguliacijos ruožas, kurio ląstelės gali regeneruoti. Todėl šiuo būdu rizikinga gydyti CIN (2). Žaizda gyja 6–8 savaites, gijimas gali komplikuo-tis uždegimu, išsivysta endometrioze židiniai, susiformuoja randai.

**Elektrokonizacija plačia kilpa kitimo sričiai pašalinti.** (LLETZ – large loop excision transformation zone). Šį terminą pateikė W. Prendiville ir kt. 1989 metais. Audiniai pašalinami jų termiškai nepažeidžiant, o konizuojant siaura didelės įtampos diatermine kilpa, biopsinė medžiaga pažeidžiama 3,2 proc. ligonių (2). Apimama visa kitimo sritis ir išpjaunamas vientisas kūgis. Galima pasirinkti įvairaus dydžio kilpas, tačiau dabar rekomenduojama rinktis standartinės 8 milimetrų gylio kilpas. Diaterminė kilpa operacijos metu sudegina nedidelį pjūvio plotą ir koaguliuoja siaurą pjūvio kraštą. Rekomenduotina konizaciją atlikti vienu kilpos pasukimu („mostu“). Per 10 metų, t. y. nuo 1989 iki 1999 buvo atliktos 4944 konizacijos kilpa: 80 proc. ligonių konizacijos atliktos pasukant kilpą vieną kartą; 15 proc. – prireikė dviejų pasukimų ir tik 5 proc. ligonių prireikė daugiau kaip dviejų pasukimų. Nėščiosioms po konizacijos kilpa (LLETZ) gimdos kaklelis užsiuvas *Širodkario* siūle. Dauguma studijų parodė, kad, taikant šį metodą,

gaunama gerų rezultatų iki 96 proc. (17).

**Aukšto dažnio elektroekscizijos kilpa su elektrominiu varžos reguliatoriumi** (LEEP – loop electrical excision procedure). Šiuo prietaisu galima puikiai pjauti ir koaguluoti kaklelio audinį. Žaizdos kraštas būna labai plonas. Pjaunant šia kilpa, nelieta inertiškų arba suanglėjusių audinių, audinyje nevyksta uždegiminė reakcija. Maža infekcijos tikimybė, todėl žaizda greitai gyja, nesusidaro randų, neįvyksta kaklelio stenozė.

## II. Radikalus chirurginis gydymas

### Histerektomija gydant CIN

Pirminiam CIN gydymui histerektomija taikoma retai. Medicinos literatūroje aprašyta atvejų, kad toks gydymo metodas taikytinas tuomet, kai nėra aiškus invazijos išplitimas. Indikacijos histerektomijai yra (1):

1. Anamnezėje buvę disfunkciniai kraujavimai iš gimdos, fibroidai, endometrioze, gimdos bei makšties išskritimas arba pacientės noras sterilizuotis. Tačiau prieš operaciją diagnozė turi būti patvirtinta histologiškai. Jei kolposkopijos metu randama, kad procesas nusitęsęs į gimdos kaklelio kanalą, reikėtų įtarti invazinį vėžį ir atlikti konusinę biopsiją.
2. Kai po konizacijos, konusą ištyrus histologiškai, randama pokyčių kraštuose. Tačiau jaunoms moterims histerektomija atliekama ne visada, nes, literatūros duomenimis, 12–60 proc. ligonių konuse randama intraepitelinis pokyčių, bet jie nebūtinai tampa invaziniais, išskyrus labai retus atvejus (11). Reikėtų atsiminti, kad tokios moterys turi būti atidžiai stebimos.
3. Kai ilgai stebimi patologiniai tepinėliai taikant kitą konservatyvų gydymą. Tai nėra tipiška indikacija, kadangi liga, nesvarbu kaip ji patvirtinta (kolposkopiškai ar citologiškai), turėtų būti gydoma skalpeliu, anglies dvideginio lazeriu arba diatermine kilpa.
4. Kai pomenopauziniu laikotarpiu moteriai randama pokyčių, o gimda yra maža ir histerektomiją padaryti yra mažiau rizikinga negu konusinę biopsiją.
5. Kai pokyčiai nusitęsia giliai į makšties skliautą, histerektomija kartais būna vienintelis gydymo metodas. Prieš tai tikslinga atlikti išplėstinę kolposkopiją.
6. Jei pacientė bijo kitų konservatyvių gydymo metodų, ir jei yra abejonių, kad bus sunkesnis jos stebėjimas po gydymo.

Histerektomija atliekama vaginaliniu, laparoskopiniu būdais, ypač jei pažeisti makšties skliautai, arba per priekinę pilvo sieną. Histerektomiją geriausiai atlikti praėjus šešioms savaitėms po konizacijos

(11), o makšties bigę kolposkopuoti du kartus per metus ir atlikti patikrą panaudojus citologiją.

Visuomet atsiranda sunkumų gydant nėščias moteris, jei joms diagnozuojamas invazinis gimdos kaklelio vėžys. Idealu, jei ši liga diagnozuojama dar iki nėštumo. Jei vėžys diagnozuojamas nėščiai moteriai, retai pavyksta išsaugoti nėštumą ir tuo pat metu gydyti moterį. Tačiau pasaulyje vyrauja griežta taisyklė, kad pirmuosius du nėštumo trimestrus nėštumą reikia nutraukti ir gydyti moterį. Visuomet kyla sunkumų esant 22–26 savaičių nėštumui, kuomet vaisiaus išgyvenamumo tikimybė yra maža (18, 20). Ultragarsu galima nustatyti vaisiaus subrendimą, prireikus turi būti subrandinti vaisiaus plaučiai. Nusprendus užbaigti nėštumą, turi būti atliekama cezario pjūvio bei išplėstinė II tipo operacija ir limfmazgių pašalinimas. Kiaušides galima palikti. Griežtai kontraindikuotinas gimdymas natūraliais gimdymo takais.

#### Stebėjimas po gydymo

Po gydymo, stebint tolesnę ligos eigą, tradiciškai atliekama kolposkopija ir citologinis tyrimai. Svarbiausia pirmieji dveji metai, kuomet yra didžiausia tikimybė, kad liga regresuos. Pirmieji tyrimai turėtų būti atlikti praėjus 4, 6 ir 12 mėnesių po gydymo. Pirmojo apsilankymo metu būtina atlikti ir kolposkopinį, ir citologinį tyrimus. Kolposkopijos metu galima įvertinti gimdos kaklelio konstrikcijos laipsnį, nors kai kurie autoriai teigia, kad nebūtina kolposkopuoti, užtenka tik citologinio tyrimo (1). Pagal 2000 metais Kauno medicinos universiteto klinikose priimtą protokolą („Gimdos kaklelio neoplazijų diagnostikos ir gydymo protokolai“), pacientėms, gydytoms dėl

LSIL, gavus paeiliui tris normalius citologinius tepinėlius, rekomenduotinas įprastinis stebėjimas; pacientėms, gydytoms dėl HSIL, gavus paeiliui keturis normalius citologinius tepinėlius, jos toliau stebimos pagal įprastinę schemą.(6).

#### Komplikacijos, galimos po gydymo

Bet kokių atveju po chirurginio gydymo žaizdoje kaupiasi kolagenas ir susidaro randai. Praėjus 6–12 mėnesių po gydymo, gimdos kaklelio anga labai susiaurėja. Dažniausiai taip nutinka moterims pomenopauziniu laikotarpiu ir po gimdymo, o dėl to gali pradėti vystytis piometra, jaunesnėms moterims – endometrioze arba hematometra. Dažnai klinicistas gimdos kaklelio randą painioja su atipiniu epiteliu. Gimdos kaklelis gali deformuotis. Moterys paprastai skundžiasi skausmu pilvo apačioje, ilgomis mėnesinėmis. Paprasčiausias būdas išspręsti šį klausimą – dilatuoti gimdos kaklelį bendrosios anestezijos sąlygomis, arba įjekavus anestetiką vietiškai. Šią techniką išstobulino Mansell B. Londone. Jei anga aklina, pirmiausia įpjauama skalpeliu, po to dilatuojama ketvirtąjo numerio Hegaro plėtikliu.

#### Išvada

Apibendrinant galima teigti, kad savalaikė intraepitelinė gimdos kaklelio pokyčių diagnostika, naudojant šiuolaikinius tyrimo metodus, įgalina anksti pastebėti prasidedantį gimdos kaklelio vėžį ir jį gydyti. Citologinis tyrimas ir toliau turi išlikti kaip atrankos tyrimas siekiant anksti diagnozuoti gimdos kaklelio ligas, be to, remiantis šio tyrimo duomenimis, galima atrinkti rizikingas grupes.

## Some aspects of diagnosis and treatment of cervical intraepithelial neoplasia (review)

Kristina Jarienė, Vida Čigriejienė

*Clinic of Obstetric and Gynecology, Kaunas University of Medicine Hospital, Lithuania*

**Key words:** cervical neoplasia, risk factors, diagnosis, treatment.

**Summary.** Cervical cancer has remained close to the forefront of oncologic studies even in our days. The incidence of the disease has changed little, except in those countries with effective screening programs. The morbidity in Lithuania reached 23.9/100 000 in the 2000's, while in comparison the morbidity in the 1994's was 20.4/100 000. The mortality was 13.2 and 11.3/100 000, respectively.

Over the last 50 years our understanding of the etiology and pathogenesis of lower genital tract squamous neoplasia has increased enormously and, particularly in the last 15 years, progress in our understanding of the molecular events associated with lower anogenital tract neoplasia has developed rapidly. Cervical cancer is the second most common type of cancer in women worldwide, after breast cancer.

Since 1978 it is known that Human Papillomavirus is closely related to genital neoplasia – cervical, vulva, vagina, penis, anus intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma.

It is also known that cytologic smear is one of the most important way to diagnose cervical intraepithelial neoplasia and cancer as well, because we can not evaluate cervical lesion visually. Cytologic smear remains the main principle of cancer screening because of its simplicity and accessibility, while colposcopy remains the method of examination in choice, when pathologic citologic findings are determined.

Correspondence to K. Jarienė, Clinic of Obstetric and Gynecology, Kaunas University of Medicine Hospital, Eivenių 2, 3007 Kaunas, Lithuania

### Literatūra

1. Albert Singer and John M. Monaghan. Assistant author: Swee Chong Quek. Lower Genital Tract Precancer. Colposcopy, pathology and treatment. Second edition; 2000. p. 1-11, 15-30, 34-48, 97-209.
2. Vaitkuvienė A. Tausojamoji ginekologija I dalis. Apatinių lytinių takų infekcija ir neoplazija. (Saving gynecology, part I. Infection and neoplasia of lower genital tract.) 2000. p. 49-104.
3. Timothy P. Canavan. Cervical cancer. American Family Physician. Issue: March 1, 2000.
4. Elaine W Trei. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. American Family Physician. Issue: March, 2000.
5. Lisa Bernard-Pearl, MD, and Karen Smith-McCune, MD, PhD. Curr. Controversies in Management of ASCUS and AGUS: Two Very Different Beasts. Probl Obstet Gynecol Fertil. January/ February 2001;7-19.
6. Čigriejienė V, Žilinskas K, Stukonienė Z, Ugiaskytė S, Vaidotienė L, Vaitkienė D. Gimdos kaklelio ikivėžinių ligų diagnostikos ir gydymo protokolas; „Lietuvos Akušerija ir Ginekologija“. (The protocol of diagnosis and treatment of cervical precancer diseases; „Lithuanian Obstetrics and Gynecology“.) 2000;2:133-42.
7. James R Scott, Philip J Di Saia, Charles B Hammond, William N Spellacy. Danforth's Obstetrics and Gynecology, 8<sup>th</sup> edition; 2000. p. 805-35.
8. Benedet JL, Miller DM and Nickerson KC. Results of conservative management of cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol 1992;79(1):105.
9. Buxton EJ, Luesley DM, Shafi MI, Rollason M. Colposcopically directed punch biopsy; a potentially misleading investigation. Br J Obstet Gynaecol 1991;98(12):1273.
10. Chanen W, Rome R. Electrocoagulation diathermy for cervical dysplasia and carcinoma in situ; a fifteen-year survey. Obstet Gynecol; 1983;61:673.
11. Coppleson M, Atkinson KH, Dalrymple JC. Cervical squamous and glandular intraepithelial neoplasia; clinical features and review of management. In: Coppleson, M. (ed) Gynaecological Oncology, Vol.1, 2<sup>nd</sup> edn. Churchill Livingstone, Edinburgh; 1992. p. 594.
12. El-Bastawissi A, Becker T, Dalling J. Effective cervical carcinoma in situ and its management on pregnancy outcome. Obstet Gynecol; 1999;93:207.
13. Goodman J and Sumner D. Patient acceptability of laser and cold coagulation for premalignant cervical cancer. Br J Obstet Gynaecol 1991;98(11):1168.
14. Hakama M, Maguus K, Petterson F, Storm H, Tulinium H. Effect of organised screening on the risk of cervix cancers in the Nordic Countries. In: Miller AB, et al. Cancer Screening. UICC, Geneva; 1991.
15. Miller AB, Chamberlain J, Day NE, Hakama M, Protock PC. Cancer Screening. UICC, Geneva; 1991.
16. Mitchell H, Medley C. Evidence against diathermy as a beneficial treatment for human papillomavirus infection of the cervix. Aust NZ J Obstet Gynecol 1989;29(4):439.
17. Murdoch JB, Crimshaw RN, Monaghan JM. Loop diathermy excision of the abnormal cervical transformation zone. Int J Gynecol Cancer 1991;1:105.
18. Nevin J, Soeters K, Dettaeck K, Bloch B, Van Wyk L. Advanced cervical cancer associated with pregnancy. Int Gynecol Cancer 1993;3(1):57.
19. Prendville W, Cullimore J, Norman S. Large loop exsision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. Br J Obste Gynaecol 1989;96:1054.
20. Singer A. Malignant and premalignant disease in the genital tract. In: Turnbull, A. and Chamberlain, B. (eds) Obstetrics. Churchill Livingstone, Edinburgh; 1988.
21. Syrjänen K, Gissmann L, Koss LG. (eds) Papillomaviruses and Human Disease. Springer - Verlag, Heidelberg; 1987.
22. Tabor A, Berget A. Cold knife and laser conisation for cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol 1990;76(4):622.
23. Vergote IB, Makare AP, Kjorstad KE. Laser exsision of the transformation zone as treatment of cervical intraepithelial neoplasia with satisfactory colposcopy. Gynecol Oncol 1992;44(3):235.

*Straipsnis gautas 2002 01 15, priimtas 2002 06 05*

*Received 15 January 2002, accepted 5 June 2002*