

METODIKA

GIMDOS KAKLELIO VĖŽYS IR NĖŠTUMAS



METODIKOS DALYS

- I. Metodikos aprašas
- II. Metodikos procedūrų aprašas
- III. Metodikos įdiegimo aprašas
- IV. Metodikos audito aprašas
- V. Informacija visuomenei

PARENGĖ

V. Abraitis
A. Arlauskienė
L. Bagušytė
E. Barčaitė
D. Bartkevičienė
T. Biržietis
Ž. Bumbulienė
E. Drejerienė
D. Kačkauskienė
D. Laužikienė
E. Machtejevienė
R. Mačiulevičienė
L. Maleckienė
G. Mečėjus
I. Mockutė
I. Poškienė
D. Ramašauskaitė
L. Rovas
M. Šilkūnas
G. Valkerienė
J. Zakarevičienė

RECENZENTAI

V. Abraitis
L. Bagušytė
E. Barčaitė
A. Bartusevičius
E. Benušienė
T. Biržietis
G. Drašutienė
E. Drejerienė
A. Gaurilčikas
V. Gintautas
K. Jarienė
R. Jonkaitienė
G. Jurkevičienė
M. Kliučinskas
J. Kondrackienė
M. Minkauskienė
I. Mockutė
R. Mačiulevičienė
L. Maleckienė
R. Nadišauskienė
D. Railaitė
K. Rimaitis
D. Simanavičiūtė
R. Tamelienė
A. Vitkauskienė
D. Vėlyvytė
D. Veličkienė
D. Vaitkienė

2014 m. (2020 m. redakcija)

Metodikai pritarė Lietuvos akušerių ginekologų draugija
Lietuvos akušerių sąjunga

2020 metų redakcija

PARENGĖ

V. Abraitis
A. Arlauskienė
L. Bagušytė
E. Bartusevičienė
T. Biržietis
J. Celiešiūtė
M. Francaitė-Daugėlienė
V. Gintautas
K. Jarienė
M. Kliučinskas
D. Laužikienė
G. Naskauskienė
E. Machtejevienė
R. Mačiulevičienė
L. Maleckienė
M. Minkauskienė
D. Ramašauskaitė
K. Rimaitis
M. Šilkūnas
J. Voločovič
J. Zakarevičienė

RECENZENTAI

V. Abraitis
A. Arlauskienė
L. Bagušytė
E. Bartusevičienė
E. Benušienė
G. Domža
G. Drąsutienė
D. Gasiūnaitė
G. Jurkevičienė
M. Kliučinskas
D. Laužikienė
R. Mameniškienė
L. Maleckienė
M. Minkauskienė
V. Mizarienė
R. Nadišauskienė
V. Paliulytė
D. Ramašauskaitė
G. Ramonienė
D. Vaitkienė
R. Vansevičiūtė – Petkevičienė
D. Veličkienė
Ž. Visockienė
J. Voločovič
J. Zakarevičienė
B. Žaliūnas

TURINYS

I. Metodikos aprašas	5
Bendroji dalis	6
Priedai	17
Literatūros sąrašas	20
II. Metodikos procedūrų aprašas	22
III. Metodikos įdiegimo aprašas	24
IV. Metodikos audito aprašas	26
V. Informacija visuomenei	28

METODIKA
GIMDOS KAKLELIO VĖŽYS IR NĖŠTUMAS

I. METODIKOS APRAŠAS

1. BENDROJI DALIS

Metodikos paskirtis

Metodika nagrinėja nėščių moterų gimdos kaklelio vėžio diagnostikos ir gydymo principus, nėštumo priežiūros ir nėštumo baigties ypatybes, sergant gimdos kaklelio vėžiu.

Jos tikslas – pasiūlyti šiuolaikines nuostatas akušeriams ginekologams, šeimos gydytojams ir pacientams, kaip diagnozuoti nėščių moterų gimdos kaklelio vėžį ir kokia turėtų būti gimdos kaklelio vėžio gydymo ir nėštumo priežiūros taktika.

TLK-10 kodas pagal Tarptautinę statistinę ligų ir sveikatos problemų klasifikaciją:

- C53 - gimdos kaklelio piktybinis navikas
- C53.0 – endocervikso piktybinis navikas
- C53.1 – egzocervikso piktybinis navikas, ektocerviksas
- C53.8 – gimdos kaklelio išplitęs piktybinis navikas
- C53.9 – gimdos kaklelis piktybinis navikas, nepatikslingas
- D06 – gimdos kaklelio karcinoma *in situ*
- D06.0 – endocervikso karcinoma *in situ*
- D06.1 – egzocervikso karcinoma *in situ*
- D06.7 – kitų gimdos kaklelio dalių karcinoma *in situ*
- D06.9 – gimdos kaklelio karcinoma *in situ*, nepatikslinga
- O34.4 – gimdyvės priežiūra dėl kitos gimdos kaklelio patologijos

Santrumpos, sąvokos ir terminai

- ŽPV – žmogaus papilomos virusas
- BMR – branduolių magnetinis rezonansas
- ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas
- ASCUS – nenustatytos svarbos atipinės plokščiojo epitelio ląstelės
- LSIL – maži intraepiteliniai pokyčiai plokščiojo epitelio ląstelėse
- HSIL – dideli intraepiteliniai plokščiojo epitelio ląstelių pokyčiai
- ASC(H) – atipinės plokščiojo epitelio ląstelės, negalima paneigti HSIL
- AGC – atipinės liaukinio epitelio ląstelės
- CIN – gimdos kaklelio intraepitelinė neoplazija
- cGIN – gimdos kaklelio liaukinė intraepitelinė neoplazija

Neoadjuvantinė chemoterapija – chemoterapija, skiriama prieš operaciją, siekiant sumažinti naviko dydį.

Sarginis limfmazgis – pirmasis limfmazgis, surenkantis limfą iš naviko.

Apibūdinimas, paplitimas, etiologija, rizikos veiksniai

Gimdos kaklelio vėžys yra antra pagal dažnumą po krūties vėžio 15-44 metų moterų onkologinė liga. Nuo 1 iki 3 proc. moterų diagnozės nustatymo metu būna nėščios arba diagnozė joms nustatoma per pirmus 12 mėnesių po gimdymo. Gimdos kaklelio vėžys diagnozuojamas 0,8–1,5/10000 gimdymo atvejų. Ligos stadija, priežastys ir prognozė yra panašios kaip ir nenėščių moterų. Mirštamumo nuo onkologinių ligų priežasčių struktūroje gimdos kaklelio vėžys užima trečiąją vietą.

Patikimų atsitiktinės atrankos tyrimų, kuriais būtų galima remtis rengiant metodines gimdos kaklelio vėžio diagnostikos ir gydymo nėštumo metu rekomendacijas, neatlikta. Remiamasi tyrimais, atliktais su nenėščiomis bei stebėjimo tyrimais su nėščiomis moterimis. Gydymo taktika parenkama kiekvienai pacientei, atsižvelgiant į vėžio stadiją, moters norą tęsti nėštumą, vertinant gydymo atidėjimo riziką.

Gimdos kaklelio vėžio priežastis – ilgai išliekanti aukštos rizikos ŽPV infekcija. Tarpautinė vėžio tyrinėjimo agentūra (IARC) ŽPV klasifikuoja į tam tikras grupes - patvirtintus karcinogeninius (dar vadinami onkogeniniai ar aukštos rizikos), tikriausiai karcinogeninius (angl. *probably carcinogenic*), galimai karcinogeninius (angl. *possibly carcinogenic*), neklasifikuojamus (angl. *not classifiable*) ir tikriausiai nekarcinogeninius (angl. *probably not carcinogenic*, dar vadinami mažos rizikos). Aukštos rizikos grupei nepriskirtų ŽPV tipų galimas onkogeniškumas ir reikšmė gimdos kaklelio vėžio patogenezėje išlieka aktuali, todėl tyrimai tęsiami. Ilgai išliekanti ŽPV infekcija didina riziką ne tik gimdos kaklelio ikivėžinėms ligoms ir vėžiui atsirasti, bet ir makšties, vulvos, išangės, varpos, taip pat burnos, ryklės, gerklų ar liežuvio šaknies, seilių liaukų bei tonzilių ikivėžinėms ligomis bei vėžiui. Ilgai išliekanti mažos rizikos ŽPV infekcija sukelia minėtų organų karpas. ŽPV gali infekuotis ir moterys, ir vyrai.

Histologiniuose gimdos kaklelio vėžio mėginiuose, ŽPV infekcija randama iki 99,7 proc. atvejų. Lietuvoje atliktų tyrimų duomenimis, aukštos rizikos ŽPV gimdos kaklelio audiniuose aptikta nuo 77 proc. adenokarcinomos iki 94 proc. plokščialąstelinio vėžio atvejų.

ŽPV infekcija dažniausiai perduodama lytiniu keliu, tačiau gali plisti ir kontaktiniu keliu, liečiantis infekuotiems lytinių lūpų, sėklidžių ar analinės srities audiniams. Pradinė ŽPV infekcija per smulkius pažeidimus patenka į epitelio pamatinio sluoksnio ląsteles. Jei ŽPV infekcija ūmi, virusas ląstelėje būna episominės formos. Gimdos kaklelio intraepitelinių pokyčių progresijai ir vėžiui formuotis reikšmės turi onkogeninių ŽPV tipų integracija į bazinių ir kamieninių ląstelių genomą. 90 proc. infekuotų moterų virusas pasišalina iš organizmo per 2 metus, apie 10 proc. atvejų ŽPV tipai išlieka ir sukelia ląstelių pokyčius. Negydomi šie pakitimai progresuoja į gimdos kaklelio vėžį.

Pagrindiniai gimdos kaklelio vėžio rizikos veiksniai yra susiję su užsikrėtimu ŽPV bei sąlygomis, lemiančiomis ŽPV infekcijos išlikimą:

- Moters infekavimas aukštos onkogeninės rizikos ŽPV. Paskutiniaisiais duomenimis, yra 15 didelės rizikos ŽPV tipų - ŽPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 ir 82 tipai. Didžiausios onkogeninės rizikos yra 16 tipo ŽPV;
- Ankstyva lytinio gyvenimo pradžia (dėl nebrandaus gimdos kaklelio lytiškai aktyvioms paauglėms didelės rizikos žmogaus papilomos virusas išsilaiko ilgiau);
- Lytinių partnerių kaita ar kontaktas su partneriu, turinčiu daug lytinių partnerių (lytinių partnerių kaita didina lytiškai plintančios infekcijos plitimo ir perdavimo riziką);
- Kita lytiškai plintanti infekcija (smailiagalės kondilomos, *Herpes* virusas, *Chlamydia trachomatis*) pažeidžia gleivinės vientisumą, todėl ŽPV infekcija gali tiesiogiai patekti į epitelio pamatinio sluoksnio ląsteles;
- Imuninės sistemos nusilpimas (po organų transplantacijos, chemoterapijos, ŽIV);
- Rūkymas;
- Mitybos nepakankamumas (ypač vaisių ir daržovių trūkumas) ir (ar) antsvoris (būdingesnis adenokarcinomai);
- Ilgalaikis sudėtinių kontraceptinių tablečių vartojimas ŽPV infekuotoms moterims;
- Daugiau kaip trys gimdymai ar pirmas gimdymas iki 17 metų.

Nėštumo įtaka gimdos kaklelio vėžiui ir prognozei

Duomenų, kad nėštumas skatintų gimdos kaklelio vėžio progresavimą, nėra. Nėščiosios prognozė sergant gimdos kaklelio vėžiu yra tokia pati kaip ir nenėščios moters esant tokiai pačiai ligos stadijai, auglio tipui ir dydžiui. Nuo ligos priklausomas išgyvenamumas nepriklauso nuo nėštumo laiko, kada diagnozuotas gimdos kaklelio vėžys.

1. Gimdos kaklelio vėžio diagnostika

1.1. Gimdos kaklelio vėžio diagnostikos metodai

1.1.1. Skundai

Gimdos kaklelio vėžio simptomai ir požymiai nėštumo metu priklauso nuo ligos klinikinės stadijos ir pažeidimo dydžio. Moterys, kurioms diagnozuojami gimdos kaklelio karcinoma *in situ* pokyčiai, IA stadijos vėžys ir 50 proc. moterų, kurioms diagnozuojamas IB stadijos vėžys, diagnozės nustatymo momentu niekuo nesiskundžia. Visos kitos sergančios moterys dažniausiai skundžiasi kraujavimu ar kraujingomis išskyromis iš makšties. Kraujavimas iš makšties paprastai atsiranda po lytinių santykių (kontaktinis kraujavimas), yra įvairaus intensyvumo, neskausmingas. Galimos kito pobūdžio nenormalios makšties išskyros – vandeningos ar pūlingos. Jei liga labiau progresavusi, atsiranda pilvo ar nugaros skausmas, kojos skausmai pagal sėdimąjį nervą eiga, tuštinimosi ar

šlapinimosi sutrikimai, lėtinė anemija, oro trūkumas. Visi šie skundai dažni nėštumo metu ir nesant onkologinės ligos.

1.1.2. Apžiūra

Esant gimdos kaklelio karcinomai *in situ* ir mikroinvaziniam vėžiui, apžiūra yra mažai informatyvi dėl fiziologinių su nėštumu susijusių požymių: gimdos kaklelio decidualizacijos, ektropiono, edemos. Vis dėlto, jeigu gimdos kaklelio vėžys progresavęs, daugelį pokyčių galima pastebėti ar apčiuopti bet kuriuo nėštumo laikotarpiu. Jeigu vėžys išplitęs, matomas arba išvešėjęs navikinis audinys (esant egzofitiniam augimui), arba gimdos kaklelio audinių trūkumas, išopėjimas (esant endofitiniam augimui). Pakitimai, leidžiantys įtarti, kad yra invazinis vėžys, turėtų būti histologiškai patvirtinti atlikus biopsiją.

1.1.3. Citologinis tyrimas

Lietuvoje gimdos kaklelio vėžio patikra atliekama visoms moterims nuo 25 metų amžiaus. Patikra atliekama kas trys metai, atliekant citologinį gimdos kaklelio tyrimą.

Jei pastojusiai moteriai per pastaruosius trejus metus nebuvo atliktas citologinis tyrimas, jis daromas nėštumo metu. Jei prieš pastojant rasta pakitimų, dėl tolesnio tyrimo ir gydymo sprendžiama, atsižvelgiant į amžių, rastus pokyčius ir ankstesnių patikrų rezultatus. Reikšmingi *Papanicolaou* testo citologiniai pokyčiai nėsčiosioms aptinkami nuo 5 iki 8 proc. ir šis procentas nesiskiria nuo citologinių gimdos kaklelio pokyčių, diagnozuojamų bendroje moterų populiacijoje.

Tolesni tyrimai priklauso nuo rastų pokyčių ir moters amžiaus. Jaunesnėms nei 20 metų pacientėms, kuomet infekuotumas ŽPV yra didžiausias, o nustatomi citologiniai pokyčiai yra minimalūs (ASC/US, LSIL), savaiminis pasveikimas siekia 90 proc. Invazinio vėžio rizika joms yra maža, todėl kolposkopija gali būti neatliekama, o citologinis tyrimas kartojamas po gimdymo. Vyresnėms nei 20 metų moterims nustačius neryškius citologinius pokyčius (ASC/US, LSIL) tikslingas ištyrimas, kaip ir nenėsčių moterų (kolposkopija gali būti atidedama po gimdymo). Nustačius citologinius pokyčius ASC/H, HSIL, AGC, kolposkopija rekomenduojama bet kokio amžiaus moterims.

Nėštumo metu gimdos kaklelio pokyčių progresavimas iki invazinės karcinomos yra retas reiškinys (iki 0,4 proc.), tuo tarpu persistencija (išlikimas) ar net spontaninė regresija būna dažnai. HSIL, CIN2 arba CIN3 pokyčiai nėštumo metu regresuoja iki 48–70 proc. atvejų. Jeigu yra didelių citologinių pokyčių ir įtariama, kad gali būti invazija, rekomenduojama atlikti biopsiją (1.1.5 ir 1.1.6 skyriai).

1.1.4. Žmogaus papilomos viruso tyrimas

Veiksmingo DR ŽPV infekcijos gydymo nėra, tačiau savalaikis bei tikslus didelės rizikos ŽPV genotipų nustatymas yra itin svarbus patikros, stebėsenos bei piktybinės ligos prevencijos veiksnys. Įrodyta, kad pirminė DR ŽPV diagnostika gimdos kaklelio vėžio patikros programose, lyginant su citologiniu gimdos kaklelio tyrimu, iki 37 proc. pagerina ryškių (\geq CIN2) gimdos kaklelio pokyčių diagnostikos jautrumą.

1.1.5. Kolposkopija

Kolposkopiniu tyrimu galima nustatyti pakitusių gimdos kaklelio epitelio vietų pažeidimo laipsnį ir kartu įvertinti invazijos tikimybę. Pagrindinė kolposkopinio tyrimo reikšmė gimdos kaklelio vėžio diagnostikai – pakitimų radimas ir kuo tikslesnės biopsijos vietos parinkimas.

Kolposkopija - saugus tyrimas nėštumo metu. Ją turi atlikti patyręs kolposkopuotojas, galintis atpažinti tiek su nėštumu susijusius kolposkopinius pokyčius, tiek ir gimdos kaklelio invaziniam vėžiui būdingus pokyčius. Dėl padidėjusios vaskuliarizacijos, gimdos kaklelio epitelis į acto rūgšties tirpalą reaguoja labiau, o tai gali sąlygoti hiperdiagnostiką, ir atvirksčiai - displastiniai pokyčiai gali būti klaidingai interpretuojami kaip decidualizacija.

Jei kolposkopuojant nenustatoma didelio laipsnio intraepitelinių pokyčių ar neįtariamas invazinis vėžys, tolimesnį ištyrimą galima atidėti iki 6 sav. po gimdymo.

1.1.6. Biopsija

Įrodyta, kad tikslinė taškinė biopsija nėštumo metu yra saugi diagnostinė procedūra, tačiau nėštumo metu ją rekomenduojama atlikti tik tuo atveju, jeigu yra didelių (ryškių) pokyčių, įtariama, kad yra invazija ar matomas navikas. Biopsinės medžiagos histologinis tyrimas patvirtina arba paneigia gimdos kaklelio vėžio diagnozę.

Tyrimas komplikacijų sukelia labai retai: kraujavimo rizika siekia 3 proc., persileidimo rizika nedidėja. Gimdos kaklelio kanalas dėl vaisiaus dangalų pažeidimo rizikos vėžio diagnostikai nėštumo metu negrandomas.

Diagnostinė ekscizija yra rekomenduojama tik tuomet, jei įtariama, kad yra invazija [B]. Gydyti rekomenduojama tik diagnozavus invazinę gimdos kaklelio karcinomą. Jeigu nustatomi iki-vėžiniai pokyčiai, kolposkopiją kartoti rekomenduojama praėjus 6–8 savaitėms po gimdymo, numatant tolesnę stebėjimo ar gydymo taktiką. Nėščiosios, kurioms nėštumo metu dėl didelių CIN pokyčių ar mikroinvazijos atlikta kūginė biopsija, pakartotinai turi būti tiriamos ir gydomos po gimdymo, nes liga gali išlikti.

1.1.7. Gimdos kaklelio kūginė biopsija

Gimdos kaklelio kūginė biopsija (konizacija) nėštumo metu atliekama tik tuo atveju, jei invazinės ligos patvirtinimas keičia gimdymo terminą ar būdą, visais kitais atvejais ši procedūra atidedama po gimdymo, kad nėštumas nenutrūktų.

Gimdos kaklelio kūginė biopsija planuojama antruoju nėštumo trečdaliu, tarp 14 ir 20 nėštumo savaitės. Procedūra neatliekama likus 4 savaitėms iki planuojamo gimdymo, nes gimdymo metu gali kraujuoti iš nesugijusių gimdos kaklelio audinių.

Dažniausios kūginės biopsijos komplikacijos – kraujavimas (5–15 proc.), nėštumo nutrūkimas, priešlaikinis gimdymas ar infekcija. Kraujavimas (daugiau kaip 500 ml) koreliuoja su procedūros atlikimo laikotarpiu: pirmuoju nėštumo trečdaliu kraujavimo rizika minimali, antruoju - apie 5 proc., trečiuoju - 10 proc. Vaisiaus žūtis, galimai susijusi su kūgine gimdos kaklelio biopsija, siekia 4,5 proc.

1.2. Gimdos kaklelio vėžio stadijos nustatymas

Gimdos kaklelio vėžio stadija nustatoma remiantis klinicine TNM ir FIGO klasifikacija (žr. 1 priedą).

Stadijos nustatymas

1.2.1. Apžiūra.

Apžiūros metu įvertinama matoma naviko dalis, jo plitimo kryptis (endocerviksas, egzocerviksas).

1.2.2. Vaginalinis arba rektovaginalinis bimanualinis tyrimas.

Nėštumo metu bimanualinis tyrimas, atliekamas proceso išplitimui nustatyti, yra skausmingas. Jį atliekant rekomenduojama sukelti nejautrą. Tyrimo metu vertinamas gimdos kaklelio auglio dydis, priegimdžio audinių konsistencija, galimas audinių infiltracijos plitimas gretimų organų (šlapimo pūslės, tiesiosios žarnos, kaulinio dubens, priegimdžio audinių) link.

1.2.3. Ultragarsinis tyrimas.

Transvaginaliniu ir (ar) transrektaliniu vidinių lyties organų ultragarsiniu tyrimu nustatomas lokalus ligos plitimas. Jo metu nustatomas pirminio naviko dydis, santykis su aplinkiniais audiniais. Tai svarbu priešoperaciniam vertinimui.

Ultragarsinis pilvo organų tyrimas atliekamas siekiant įvertinti kepenų, mažojo dubens ir paraaortinių limfmazgių bei inkstų būklę.

1.2.4. Radiologiniai tyrimo metodai.

Nėštumo metu pasirenkami mažiausią jonizuojančiąją spinduliuotę sukeliančius radiologiniai tyrimai. Jei aptinkamas didesnis nei mikroskopinis gimdos kaklelio vėžys, ieškant tolimųjų metastazių, rentgenologinis plaučių tyrimas atliekamas naudojant pilvo apsauginį skydą.

1.2.5. Mažojo dubens BMR tyrimas.

Mažojo dubens BMR tyrimas atliekamas, jei įtariama, kad yra didesnis nei 1 cm skersmens IB1 stadijos navikas, IB2, ar didesnė vėžio stadija ir (ar) nustatyti didelės plitimo rizikos histologiniai pokyčiai (adenokarcinoma, smulkialąstelinė karcinoma). Tyrimu siekiama įvertinti gimdos kaklelio naviko dydį, galimą plitimą į priegimdžius ar gretimus organus bei numatyti tolesnę stebėjimo ir gydymo taktiką.

BMR tyrimas yra pagrindinis tyrimo metodas, kurio metu vertinamas naviko trijų matmenų dydis, invazija į gimdos kaklelio stromą, sveikos stromos kiekis, plitimas į makštį ir priegimdžio audinius, limfmazgių metastazės. Nepriklausomai nuo nėštumo laiko, šiuo metu nėra jokių duomenų apie galimą neigiamą BMR tyrimo įtaką vaisiaus vystymuisi. Nėštumo metu BMR tyrimas atliekamas be kontrastą sukeliančios medžiagos.

Dėl padidėjusio fiziologinio gimdos kaklelio vaizdo intensyvumo, vaisiaus judesių (ypač vertinant nedidelius pažeidimus), išsiplėtusių mažojo dubens venų, nėštumo metu galimi BMR duomenų vertinimo sunkumai. Naviko dydį gali būti sunku vertinti, jei prieš tyrimą buvo atlikta kūginė biopsija. Vis tik dažniausiai BMR tyrimo rezultatai sutampa su operacijos metu aptinkamais pokyčiais, todėl gydymą galima planuoti gana tiksliai.

1.2.6. Limfonodektomija.

Mažoji dubens limfmazgių histopatologinis tyrimas yra tiksliausias limfmazgių būklės vertinimo metodas. Pacientams, sergančioms gimdos kaklelio vėžiu, limfmazgių būklė yra vienas iš reikšmingiausių prognozės kriterijų. Ankstyvų stadijų metu informacija apie limfmazgių pažeidimą lemia gydymo taktiką.

Limfmazgių būklę galima vertinti arba atliekant BMR tyrimą, arba juos pašalinant ir atliekant histologinį tyrimą. Siekiant iširti, klubinių limfmazgių šalinimas galimas iki 22-25 nėštumo savaitės, tačiau būtina vertinti riziką nėštumui ir motinai. Terapinės naudos limfmazgių šalinimas neturi, todėl dėl tokios procedūros naudingumo turi būti sprendžiama individualiai.

1.2.7. Tolimųjų metastazių vertinimas.

Tolimosioms metastazėms nustatyti dažniausiai naudojami nejonizuojantieji vaizdiniai tyrimo metodai - ultragarsinis ir BMR tyrimai. Kompiuterinė tomografija gali būti naudojama, kai kiti radiologinės diagnostikos metodai neinformatyvūs. Duomenų apie pozitronų emisijos tyrimo saugumą nėštumo metu nepakanka, todėl tyrimas nėštumo metu nerekomenduojamas.

2. Gimdos kaklelio vėžiu sergančių nėščiųjų gydymas ir nėštumo priežiūra

Gimdos kaklelio vėžio diagnozavimas nėštumo metu sukelia svarstytinų problemų laviną ne tik moteriai ir jos šeimai, bet ir medikams. Tenka spręsti tokias problemas: tęsti ar nutraukti nėštumą, įvertinti gydymo atitolinimo riziką moters sveikatai, parinkti gydymo bei nėštumo užbaigimo taktiką, numatyti gimdymo terminą, įvertinti galimą naudą ir (ar) žalą ne tik moteriai, bet ir vaisiui. Būtinai daugiadalykis bendradarbiavimas, dalyvaujant gydytojui ginekologui onkologui, gydytojui onkologui, gydytojui akušeriui ginekologui, gydytojui neonatologui. Pacientei reikėtų paaiškinti, kad siekiant išsaugoti nėštumą, bet kokia pasirinkta vėžio gydymo taktika nėštumo metu yra eksperimentinė, ypač kai navikas yra didelis. Gydymo efektyvumo įrodymų nepakanka.

Bendrieji gydymo taktikos principai

Apsisprendimas dėl nėštumo tęsimo ar nutraukimo, gimdymo laiko ir būdo bei gydymo taktikos parinkimo priimamas įvertinus ligos stadiją, nėštumo laiką bei moters ir jos šeimos norą išsaugoti nėštumą. Nėštumą tausojantis ligos gydymas gali būti rekomenduojamas tik itin atsakingai įvertinus klinikinę situaciją.

Jei vaisiaus plaučiai subrendę ar nėštumo laikas leidžia juos brandinti, nėštumo galima toliau neprolonguoti, po gimdymo pradedamas onkologinės ligos gydymas.

Jei moteris apsisprendžia nėštumo netęsti, užbaigus nėštumą pradedamas specifinis gydymas kaip ir nenėščiai moteriai. Jei nėščiajai diagnozuojama pradinė invazinės ligos stadija, rekomenduojamas radikalus operacinis gydymas (atsižvelgiant į nėštumo laiką, galimą operuoti arba esant vaisiui gimdoje, arba nėštumą nutraukus). Jei nėščiajai nustatoma pažengusi liga, gydymas rekomenduojamas kaip ir ne nėščiai moteriai. Chemospindulinis gydymas galimas ir nėštumo metu. Tokiu atveju savaiminis persileidimas dažniausiai įvyksta po 4-6 sav. nuo gydymo pradžios. Prieš spindulinį gydymą rekomenduojama nutraukti vėlesnį kaip 20 savaičių nėštumą.

Jei moteris nusprendžia nėštumą tęsti, nėštumas priskiriamas didelei rizikai, galima akušerinė patologija gydoma pagal patvirtintus algoritmus. Gimdyti rekomenduojama trečio lygio stacionare, po gimdymo būtina tirti placentą dėl galimų metastazių. Gimdymo būdas pasirenkamas įvertinus, ar gimdos kaklelyje yra navikas. Jei naviko nėra (stadija IA1-2, jei navikas pašalintas radikaliai sveikų audinių ribose), galima gimdyti natūraliais gimdymo takais. Jei gimdos kaklelyje navikas yra, rekomenduojama atlikti Cezario pjūvio operaciją. Tokiu būdu siekiama išvengti galimos infekcijos, kraujavimo, naviko ląstelių diseminacijos (plitimo) ir ligos atkryčio galimo epiziotominio rando srityje. Esant indikacijoms, gimdos pašalinimo operacija gali būti atliekama tiek Cezario pjūvio operacijos metu, tiek atskiros operacijos metu po 1-2 mėnesių po gimdymo. Jaunoms moterims kiaušides rekomenduojama palikti, operacijos metu atliekant vienos ar abiejų kiaušidžių transpoziciją. Spindulinis gydymas nėštumo metu kontraindikuotinas. Jei po gimdymo paskirta chemoterapija, žindyti negalima.

2.1. Karcinoma *in situ*

Jei yra diagnozuoti biopsija patvirtinti karcinoma *in situ* gimdos kaklelio pokyčiai, nėštumas be didelės rizikos galimai invazijai gali būti tęsiamas iki galo. Invazinio vėžio rizika yra mažesnė nei 5 proc., progresavimo į invazinį vėžį rizika yra iki 0,4 proc. Jei yra abejonių dėl diagnozės, galima atlikti kūginę gimdos kaklelio biopsiją. Jos komplikacijų (savaiminio persileidimo, kraujavimo) rizika yra 20–33 proc.

2.2. Gimdos kaklelio vėžiu sergančių nėščiųjų gydymas

Gimdos kaklelio vėžiu sergančių nėščiųjų gydymas priklauso nuo gestacijos laiko, ligos stadijos (lokalaus ligos išplitimo (naviko dydžio), limfmazgių būklės, tolimųjų metastazių), histologinio naviko tipo bei nuo pacientės noro išsaugoti nėštumą ir vaisingumą ateityje.

Sergant gimdos kaklelio vėžiu, gimdos kaklelio naviko dydis ir limfmazgių būklė yra pagrindiniai prognostiniai veiksniai. Standartizuota dubens limfonodektomija iki 22 nėštumo savaitės yra pakankamai saugi ir turi geras onkologines ir akušerines išėitis.

Jei histologiškai diagnozuojama ragėjančių ląstelių karcinoma, adenokarcinoma ar adenoskvarmozinis vėžys, gydoma pagal įprastas šių vėžių tipų gydymo rekomendacijas. Jei diagnozuojamas blogos prognozės histologinis potipis (smulkialąstelinis, neuroendokrininis vėžys), ilgiau nėštumo pralanguoti nerekomenduojama, gydymas turi būti pradėtas nedelsiant.

2.2.1. Gimdos kaklelio vėžiu sergančių nėščiųjų gydymas, kai gimdos kaklelio vėžys nustatomas iki 22-25 nėštumo savaitės

Gimdos kaklelio vėžio gydymo principai iki 22 - 25 savaitės pateikti 2 priede.

2.2.1.1 Mikroinvazija (IA1 stadija)

Ligos IA1 stadija patvirtinama atlikus kūginę biopsiją, kai mikroskopiškai nustatomas maksimalus invazijos gylis ir horizontalus pokyčių skersmuo. Jei kūginės biopsijos metu nustatyta mikroinvazija pašalinta sveikų audinių ribose, tolesnis gydymas dažniausiai nereikalingas. Kūginė biopsija atliekama 12-20 nėštumo savaitę. Šiai pacientei cezario pjūvis atliekamas tik pagal akušerines indikacijas.

Atliekant kūginę biopsiją nėštumo metu, kraujavimo rizika didėja 5-15 proc., savaiminio persileidimo - iki 15 proc. Komplikacijų rizika didėja priklausomai nuo gestacijos laiko (kuo didesnis nėštumas, tuo rizika didesnė) ir nuo gimdos kaklelio tūrio, kurį pašaliname (kuo didesnis tūris, tuo didesnė rizika). Siekiant labiausiai gimdos kaklelio kanalą saugojančios operacijos, kai kurie autoriai rekomenduoja „coine“ (monetos) biopsiją.

Pacientei, kuriai diagnozuota IA1 ligos stadija, išpjauto audinio riboje aptikus išlikusių displastinių pokyčių, galimas ligos išlikimas ir (ar) progresavimas. Šią nėščiąją kliniškai tirti reikia kas mėnesį, gimdos kaklelio citologinį tyrimą kartoti kas trys mėnesiai, o gimdymą planuoti atliekant cezario pjūvio operaciją. Po gimdymo kartojami tyrimai ir, jei yra indikacijų, pakartotinai atliekama kūginė biopsija. Jei moteris ateityje neplanuoja gimdyti, siūloma histerektomija.

Nustačius didesnę nei mikroinvazinę gimdos kaklelio vėžio stadiją, rekomenduojama atlikti standartizuotą dubens limfmazgių limfonodektomiją.

2.2.1.2. Gimdos kaklelio vėžiu sergančių nėščiųjų gydymas, kai gimdos kaklelio vėžys nustatomas iki 22-25 nėštumo savaitės ir atlikus standartizuotą limfonodektomiją, limfmazgiuose metastazių nėra

Esant pradinei invazinės ligos stadijai (**IA2, IB1, kai naviko dydis < 2cm**), infiltracijos į parametrus dažnis yra mažesnis nei 1 proc. Šioms pacientėms rekomenduojama paprasta trachelektomija ar plati konizacija. Radikali trachelektomija nėščiajai nerekomenduojama, nes yra didelė masyvaus kraujavimo rizika operacijos metu, po operacijos galimas nepakankamas gimdos aprūpinimas krauju, placentinės kraujotakos sumažėjimas, persileidimas ar prieššlaikinis gimdymas.

Esant invazinės ligos stadijai **IB2 (kai naviko dydis $\geq 2 < 4$ cm)** ir limfmazgiuose metastazių neaptinkame, rekomenduojama neoadjuvantinė chemoterapija. Skiriant neoadjuvantinę chemoterapiją, gydymas tęsiamas iki 34-35 nėštumo savaitės (kas 3 savaites iki 6 ciklų). Gydymą chemoterapiniais preparatais reikėtų nutraukti likus ne mažiau kaip 3 savaitėms iki planuojamo gimdymo, kad kaulų čiulpuose atsinaujintų kraujo ląstelių gamyba ir citotoksiniai vaistai per placentą pasišalintų iš vaisiaus. Chemoterapija netaikoma, kai vyksta vaisiaus organogenezė (iki 14-os nėštumo savaitės). Standartinių chemoterapijos režimų, kurie būtų skiriami sergančioms nėščiosioms – nėra. Chemoterapija skiriama kaip ir nenėščioms moterims, kurioms diagnozuotas gimdos kaklelio vėžys su metastazėmis, t.y. platinos pagrindu - tik cisplatina, ar kartu su paklitakseliu.

Nustačius **IB3 (kai naviko dydis ≥ 4 cm)** gimdos kaklelio vėžio stadiją, limfonodektomijos naujda abejotina. Limfonodektomija galėtų padėti apsispręsti ar tęsti nėštumą. Jei nustatomos metastazės limfmazgiuose, diagnozuojama progresavusi liga –nėštumą tęsti nerekomenduojama, o liga gydoma pagal ligos stadiją. Jei, esant šiai ligos stadijai, moteris nėštumą tęsti pageidauja, vienintelis būdas, leidžiantis tęsti nėštumą, yra neoadjuvantinė chemoterapija. Neoadjuvantinę chemoterapiją galima skirti ir neatlikus limfonodektomijos. Tokiu atveju limfonodektomiją reikėtų atlikti 6-8 sav. po gimdymo.

2.2.1.3. Gimdos kaklelio vėžiu sergančių nėščiųjų gydymas, kai gimdos kaklelio vėžys nustatomas iki 22-25 nėštumo savaitės ir atlikus standartizuotą limfonodektomiją, limfmazgiuose nustatomos metastazės

Radus metastazes limfmazgiuose, diagnozuojamas išplitęs vėžys. Metastazes limfmazgiuose nustatyti galima atlikus standartizuotą limfonodektomiją ar radiologinius tyrimus (BMR). Šioms pacientėms siūloma nėštumo neprolonguoti, rekomenduojamas gydymas, atsižvelgiant į ligos stadiją. Jei pacientė pageidauja tęsti nėštumą, vienintelis gydymo būdas yra neoadjuvantinė chemoterapija. Atsižvelgiant į etines, medicininės problemas, susijusias tiek su pacientės, tiek su vaisiaus gerove (neišnešiotumas, ligotumas), būtinas daugiadalykis bendradarbiavimas, dalyvaujant ginekologui onkologui, gydytojui onkologui, gydytojui akušeriui ginekologui, gydytojui neonatologui.

2.2.2. Gimdos kaklelio vėžiu sergančių nėščiųjų gydymas, kai gimdos kaklelio vėžys nustatomas po 22-25 nėštumo savaitės

Nustačius invazinį gimdos kaklelio vėžį po 22 - 25 nėštumo savaitės, limfonodektomija nerekomenduojama. Šiuo nėštumo laikotarpiu operaciją atlikti sudėtinga dėl gimdos dydžio, didesnė operacijos komplikacijų rizika. Gydoma remiantis klinikine ligos stadija.

Esant pradinei invazinės gimdos kaklelio vėžio ligos stadijai (**IA2, IB1, kai naviko dydis <2cm**), gimdos kaklelio vėžio gydymą rekomenduojama atidėti iki 6-8 savaičių po gimdymo. Patvirtinus ligos progresavimą (kliniškai ar BMR tyrimu), gydymas turi būti pradėtas nedelsiant (nėštumo netęsti, gydyti pagal ligos stadiją; jei moteris nori nėštumą tęsti - neoadjuvantinė chemoterapija).

Esant invazinės ligos stadijai **IB2 (kai naviko dydis $\geq 2 < 4$ cm)**, rekomenduojama nėštumo netęsti ir gydyti pagal ligos stadiją. Tais atvejais, kai pacientė nesutinka/nenori gimdyti prieš laiką, rekomenduojama neoadjuvantinė chemoterapija.

2.2.3. Pažengusios invazinės ligos stadijos

Nustačius pažengusią ligą (\geq **IB3 stadija**), atsižvelgiant į ligos stadiją, gydymas rekomenduojamas kaip ir ne nėščiai moteriai. Priklausomai nuo nėštumo laiko, spindulinis ar chemospindulinis gydymas gali būti planuojamas įvairiai. Iki 20 savaitės gydymą galima pradėti ir esant vaisiui gimdoje. Nėštumas nutrūksta po 4-6 sav. nuo gydymo pradžios. Jei nėštumas didesnis nei 20 savaičių, prieš planuojant spindulinį gydymą nėštumą reikėtų nutraukti. Prieš pradėdant gydymą, rekomenduojama atlikti vienos ar abiejų kiaušidžių transpoziciją.

Jei pacientė pageidauja nėštumą tęsti, vienintelis gydymo būdas yra neoadjuvantinė chemoterapija. Neoadjuvantinės chemoterapijos tikslas – pasiekti ligos regresiją ar ją stabilizuoti, kol vaisius galės saugiai gimti. Rekomenduojamas gydymas – 75 mg/m² kūno ploto cisplatinos ir 175 mg/m² kūno ploto paklitakselio kas 3 savaitės. Atsižvelgiant į etines, medicininės problemas, susijusias tiek su pacientės, tiek su vaisiaus gerove (neišnešiotumas, ligotumas), būtinas daugiadalykis bendradarbiavimas, dalyvaujant ginekologui onkologui, gydytojui onkologui, gydytojui akušeriui ginekologui, gydytojui neonatologui.

3. Chemoterapijos įtaka naujagimiams

Chemoterapijos įtaka vaisiui priklauso nuo nėštumo trukmės, preparatų rūšies ir dozių. E-fektyviausias citotoksinis gimdos kaklelio vėžio gydymo vaistas yra cisplatina. Visgi informacijos apie cisplatinos monoterapijos ar sudėtinės terapijos veiksmingumą ir saugumą nėštumo metu nepakanka.

2013 metais atlikta sisteminė 48 nėštumo atvejų analizė (17–33 savaičių), kuomet gimdos kaklelio vėžys buvo gydomas platinos derivatais. 64 proc. naujagimių gimė visiškai sveiki, likusių sveikatos problemos buvo siejamos su priešlaikiniu gimdymu. Po gydymo cisplatina naujagimiams nustatoma praeinanti neutropenija, todėl po 35 nėštumo savaitės chemoterapijos rekomenduojama neskirti. Kad atsinaujintų kraujo ląstelių gamyba kaulų čiulpuose ir citotoksiniai vaistai per placentą pasišalintų iš vaisiaus, nuo chemoterapijos iki gimdymo rekomenduojama minimali 3 savaičių pertauka. Ilgesnis laiko tarpas nuo chemoterapijos kurso pabaigos iki numatomo gimdymo sumažina motinos ir vaisiaus su gimdymu susijusios infekcijos ir kraujavimo riziką.

Duomenų apie chemoterapijos saugumą ar žalą vaisiui šiuo metu nepakanka. Pirminė 70 vaikų iki 2 metų amžiaus duomenų, kurių motinoms nėštumo metu buvo taikyta chemoterapija, analizė yra teikianti vilčių. Bendrasis pažintinis vystymasis nesiskyrė nuo daugumos bendros populiacijos vaikų. Trijų vaikų klausa buvo prastesnė. Šiems vaikams kompiuteriniu tyrimu nustatytas būgnelio susiraukšlėjimas, kuris galėjo lemti klausos pablogėjimą ar net praradimą. Pažymėtina, kad nė vienu atveju chemoterapija netaikyta pirmuoju nėštumo trečdaliu.

2. PRIEDAI

1 priedas. Klinikinė TNM ir FIGO gimdos kaklelio vėžio klasifikacija

2 priedas. Gimdos kaklelio vėžio gydymo algoritmas

1 priedas . Klinikinė TNM ir FIGO gimdos kaklelio vėžio klasifikacija

I	Gimdos kaklelio vėžys pažeidęs tik gimdos kaklelį
IA	Invazinė karcinoma, diagnozuojama tik mikroskopu, didžiausias invazijos gylis < 5 mm ¹
IA1	Invazija gilyn į stromą < 3 mm
IA2	Invazija gilyn į stromą ≥3- <5 mm
IB	Invazinė karcinoma, invazijos gylis ≥ 5 mm, tik gimdos kaklelyje ²
IB1	Invazija gilyn į stromą ≥ 5 mm, naviko dydis < 2 cm
IB2	Invazinė karcinoma, naviko dydis ≥ 2 cm, < 4 cm
IB3	Invazinė karcinoma, naviko dydis ≥ 4 cm
II	Navikas išplitęs už gimdos ribų, tačiau nesiekia dubens sienos ar apatinio makšties trečdaliao
IIA	Navikas išplitęs dviejuose viršutiniuose makšties trečdaliuose, tačiau nesiekia parametriumo
IIA1	Invazinė karcinoma, naviko dydis < 4 cm
IIA2	Invazinė karcinoma, naviko dydis ≥ 4 cm
IIB	Navikas išplitęs parametriume, tačiau nesiekia dubens sienos
III	Gimdos kaklelio vėžys išplitęs iki dubens sienos ir (ar) pažeidžia makšties apatinį trečdalį, ir (ar) sukelia hidronefrozę arba inksto funkcijos sutrikimą, ir (ar) pažeidžia dubens ir (ar) paraaortinius limfmazgius ³
IIIA	Navikas išplitęs į apatinį makšties trečdalį, dubens sienos nesiekia
IIIB	Navikas išplitęs iki dubens sienos ir (ar) sukelia hidronefrozę arba inksto funkcijos sutrikimą (išskyrus inksto funkcijos sutrikimą dėl kitos žinomos priežasties)
IIIC	Naviko metastazės dubens ir (ar) paraaortiniuose limfmazgiuose nepriklausomai nuo naviko dydžio ar išplitimo į gretimus audinius (žymima r ir p raidėmis) ³
IIIC1	Metastazės tik dubens limfmazgiuose
IIIC2	Metastazės paraaortiniuose limfmazgiuose
IV	Navikas išplitęs už mažojo dubens ribų arba pažeidęs (patvirtinta biopsijos metu) šlapimo pūslės ar tiesiosios žarnos gleivinę (pūslinė edema – nepakankamas požymis klasifikuoti naviko išplitimą kaip IV stadijos)
IVA	Navikas išplitęs į gretimus dubens organus
IVB	Navikas išplitęs į kitus organus

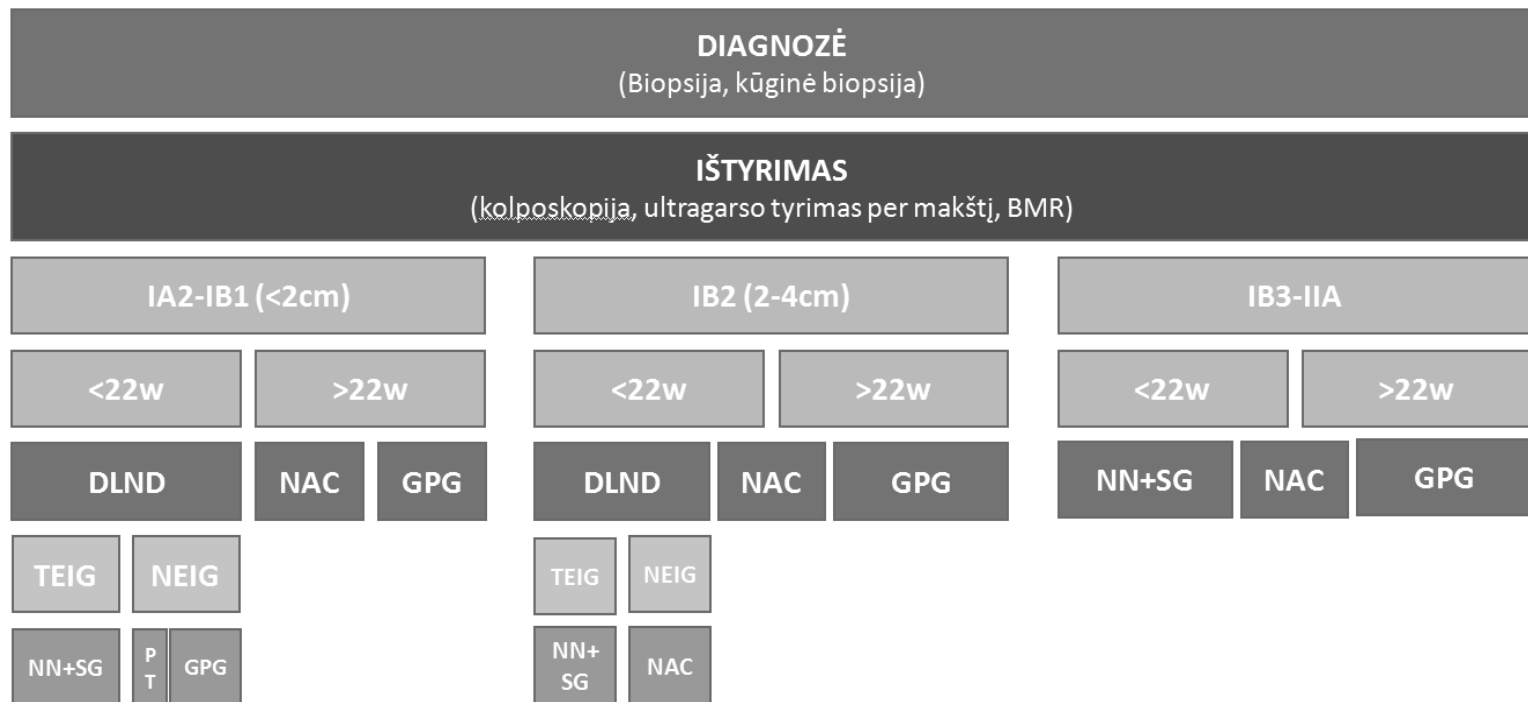
Esant abejonių, priskiriama žemesnė stadija.

1 – vaizdiniai tyrimai ar histologinis tyrimas naudojami papildyti klinikinius duomenis, vertinant naviko dydį ir išplitimą bet kurioje stadijoje

2 – invazija į kraujagysles ar limfagysles nekeičia stadijos. Horizontalus išplitimas nebėra vertinamas.

3 – žymima r (vaizdiniai tyrimai) ar p (histologinis tyrimas) raidėmis nurodant išplitimo į limfmazgius nustatymo būdą. Vaizdinio tyrimo būdas ar histologinio tyrimo metodika turi būti dokumentuota.

2 priedas. Gimdos kaklelio vėžio gydymo algoritmas



DLND – dubens limfanodektomija; NAC – neoadjuvantinė chemoterapija; GPG – gydymas po gimdymo; NN+SG – nėštumo nutraukimas ir standartinis gydymas; PT – paprastoji trachelektomija.

3. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Frega A, Sesti F, De Sanctis L et al. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 122, 2013, 145–149.
2. Voulgaris E, Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: A comprehensive review. *Surgical Oncology* 20, 2011, 175-185.
3. Ilancheran A, Low J, Ng Js. Gynaecological cancer in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 26, 2012, 371–377.
4. Saeed Z, Shafi M. Cancer in pregnancy. *Obstetrics, gynaecology and reproductive medicine* 21:7, 2011, 183-189.
5. Cervical smears and pregnancy. Information for you. RCOG. March, 2013.
6. L. Stewart Massad, MD, Mark H. Einstein, MD, Warner K. Huh, MD, Hormuzd A. Katki, PhD, Walter K. Kinney, MD, Mark Schiffman, MD, Diane Solomon, MD, Nicolas Wentzensen, MD, and Herschel W. Lawson, MD, for the 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2013, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, Volume 17, Number 5, 2013, S1Y527
7. Amant F., Van Calsteren K., Halaska M., Beijnen J., Lagae L., Hanssens M., et al. (2009) Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2009, 19(Suppl. 1): S1–S12.
8. Amant F., Van Calsteren K., Halaska M., Gziri M., Hui W., Lagae L., et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol* 2012, 13: 256–264.
9. Amant F., Halaska MJ, Fumagalli M, et al. Gynecologic cancers in pregnancy. Guidelines of a Second International Consensus Meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24:394-403.
10. Management of cervical cancer. A national clinical guidelines. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Jan 2008.
11. Han SN, Gzri MM, Van Calsteren K, Amant F. Cervical cancer in pregnant women: treat, wait or interrupt? Assessment of current clinical guidelines, innovations and controversies. *Ther Adv Med Oncol*. Jul 2013; 5(4): 211–219.
12. Epstein E., Testa A., Gaurilcikas A., Di L., Ameye L., Atstupenaite V., et al. Early-stage cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging and ultrasound - a European multicenter trial. *Gynecol Oncol* 2013, 128: 449–453
13. Fischerova D., Cibula D., Stenhova H., Vondrichova H., Calda P., Zikan M., et al. Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging of early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008, 18: 766–772.
14. Kanal E., Barkovich A., Bell C., Borgstede J., Bradley W., Jr, Froelich J., et al. ACR guidance document for safe MR practices. *AJR Am J Roentgenol* 2007, 188: 1447–1474.
15. Morice P., Narducci F., Mathevet P., Marret H., Darai E., Querleu D. French recommendations on the management of invasive cervical cancer during pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* 2009, 19: 1638–1641.
16. Grainne Flannelly. The management of women with abnormal cervical cytology in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2010; 24: 51–60.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cervical Cancer. V 3.2013. Prieiga per internetą: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf.
18. Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agent Cancer*. 2009;4:8.
19. Karam A. Cervical cancer in pregnancy. Prieiga per internetą: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-cancer-in->

[preg-nancy?search=cervical%20cancer%20and%20pregnancy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](#)

20. Gudlevičienė Ž, Kanopienė D, Didžiapetrienė J, ir kt. Differences on the prevalence of cervical HPV between Lithuania and Belarus. *Centr Eur J Med.* 2014; 9(2):285- 91
21. Jarienė K, Minkauskienė M, Nadišauskienė R. ŽPV infekcijos dažnumas pasaulyje nesant intra-epitelinių gimdos kaklelio pokyčių ir ikivėžinių gimdos kaklelio ligų bei vėžio atvejais. *Lietuvos akušerija ir ginekologija.* 2010; 8(2):150-9
22. Halaska MJ, Scasso S. Cervical Cancer. *Textbook of Cancer in Pregnancy.* 2017 European Society of Gynaecological Oncology.

METODIKA

GIMDOS KAKLELIO VĖŽYS IR NĖŠTUMAS

II. METODIKOS PROCEDŪRŲ APRAŠAS

Metodikos procedūrų aprašas šiai metodikai netaikomas.

METODIKA

GIMDOS KAKLELIO VĖŽYS IR NĖŠTUMAS

III. METODIKOS ĮDIEGIMO APRAŠAS

Metodikos įdiegimo aprašas šiai metodikai netaikomas.

METODIKA

GIMDOS KAKLELIO VĖŽYS IR NĖŠTUMAS

IV. METODIKOS AUDITO APRAŠAS

Metodikos audito aprašas šiai metodikai netaikomas.

METODIKA

GIMDOS KAKLELIO VĖŽYS IR NĖŠTUMAS

V. INFORMACIJA VISUOMENEI

Informacija pacientėms

Gimdros kaklelio vėžys – antra pagal dažnumą (po krūties vėžio) moterų onkologinė liga. Tai viena dažniausių vėžio rūšių, tampančių moterų mirties priežastimi. Mirštamumo nuo onkologinių ligų priežasčių struktūroje gimdos kaklelio vėžys užima trečiąją vietą. Pasaulyje kas dvi minutės nuo gimdos kaklelio vėžio miršta moteris, kasmet ši liga pasiglemžia apie 270000 gyvybių. Nepaisant diegiamų profilaktikos programų, gimdos kaklelio vėžys išlieka didele medicinine problema tiek Lietuvoje, tiek kitose Europos šalyse. Lietuva pagal sergamumą gimdos kaklelio vėžiu Europoje užima vieną pirmųjų vietų. Siekiant sumažinti sergamumą gimdos kaklelio piktybiniais navikais bei mirtingumą nuo jų, Lietuvoje nuo 2004–ųjų metų vykdoma gimdos kaklelio piktybinių navikų prevencinių priemonių programa. Programa skirta 25-60 metų moterų gimdos kaklelio piktybinių navikų prevencijai. Programoje numatytos priemonės (tokios kaip citologinio tepinėlio paėmimas bei rezultatų vertinimas, gimdos kaklelio biopsija bei jos vertinimas) taikomos vieną kartą per trejus metus.

Dažniausiai gimdos kaklelio vėžiu serga 45-55 metų amžiaus moterys, tačiau didesnė rizika susirgti šia liga yra nuo 30 metų amžiaus.

1. Priežastys ir rizikos veiksniai

90 proc. gimdos kaklelio vėžio atvejų aptinkama žmogaus papilomos viruso (ŽPV) infekcija. Iš gausių žmogaus papilomos viruso rūšių keletas viruso tipų susiję su ląstelių pokyčiais, dėl kurių atsiranda gimdos kaklelio vėžys. Ši infekcija dažniausiai perduodama lytiniu keliu, tačiau gali plisti ir bet kokio odos ir gleivinių kontakto būdu. Dažna seksualinių partnerių kaita didina gimdos kaklelio vėžio riziką. Dažnai žmogaus organizmo imuninė sistema sunaikina ŽPV infekciją, kitu atveju ji gali tapti lėtine ir sukelti ikivėžinių pokyčių gimdos kaklelio epitelio ląstelėse. Negydomi šie pakitimai progresuoja į gimdos kaklelio vėžį.

Pagrindiniai gimdos kaklelio vėžio **rizikos veiksniai**:

- Didelės rizikos žmogaus papilomos viruso lėtinė infekcija
 - Ankstyva lytinio gyvenimo pradžia (lytiškai aktyvios paauglės dažniau suseraga gimdos kaklelio vėžiu);
 - Lytinių partnerių kaita ar kontaktas su partneriu, turinčiu daug lytinių partnerių (lytinių partnerių kaita didina lytiškai plintančių infekcinių ligų riziką);
 - Rūkymas;
 - Susilpnėjusi imuninė sistema.

2. Gimdos kaklelio vėžio simptomai

Ankstyvosios gimdos kaklelio vėžio stadijos dažnai yra besimptomės. Ankstyviausi požymiai – kraujingos išskyros iš makšties, necikliniai kraujavimai, kraujavimas po lytinių santykių (kontaktinis kraujavimas). Ligai progresavus gali varginti skausmai apatinėje pilvo dalyje, šlapinimosi problemos, kojų tinimas. Jei vėžys išplinta į gretimuosius organus, gali sutrikti jų funkcija, pvz., gali atsirasti šlapimo pūslės dirginimas, skausmas, inkstų funkcijos sutrikimas, dėl auglio, kuris pradeda spausti stambiąsias venas, gali sutrinkti kojų kraujotaka.

3. Gimdos kaklelio vėžys nėštumo metu

Gimdos kaklelio vėžys yra vienas iš dažniausių piktybinių navikų nėštumo metu. Suserga 1-10 moterų iš 10000 nėščiųjų. Apie pusę šių atvejų diagnozuojama nėštumo metu, kita pusė - per 12 mėnesių po gimdymo. 3 proc. gimdos kaklelio vėžio atvejų diagnozuojama nėščioms moterims, 5-8 proc. nėščiųjų randama vidulastelinių ikivėžinių gimdos kaklelio epitelio pakitimų.

4. Diagnostika

Nėščiosioms diagnozę nustatyti dažnai vėluojama, nes kai kurie vėžio simptomai, tokie kaip pilvo pūtimas, skausmas pilvo apačioje arba kraujavimas (kraujingos išskyros) iš makšties, yra nespecifiniai ir gali būti kitos su nėštumu susijusios patologinės būklės metu. Kita vertus, nėštumas kartais pagreitina vėžio diagnostiką, nes nėščiosios linkusios labiau rūpintis savo sveikata ir dažniau lankosi pas gydytoją akušerį ginekologą.

Gimdos kaklelio **onkocitologinis tepinėlis (PAP testas)**, kuris dažnai atliekamas nėštumo pradžioje, yra pagrindinis diagnostikos metodas, padedantis įtarti, kad gali būti gimdos kaklelio vėžys. PAP testas atliekamas specialiu šepetėliu. Nuo gimdos kaklelio makštinės dalies paviršiaus ir kanalo paimtos ląstelės tepamos ant objekcinio stiklelio, fiksuojamos ir tiriamos gydytojo patologo. Galima tyrimui paimtas ląsteles išsiųsti tyrimui skirtoje skystoje terpėje. Nėštumo pradžioje tyrimas atliekamas tada, jei per pastaruosius trejus metus jis nebuvo atliktas (25 metų ir vyresnėms moterims), jei ne nėštumo metu atliktu tyrimu buvo aptikta patologinių pokyčių, jei apžiūrimas gimdos kaklelis atrodo pakitęs. PAP testo atlikimas nėštumo metu yra saugus (žr. 1 pav.).

Radus pakitimų PAP teste, atliekama **kolposkopija**. Tai tyrimas, kurio metu specialiu prietaisu (binokuliniu mikroskopu) apžiūrimas gimdos kaklelis ir makštis. Tokiu būdu matomas vaizdas padidinamas nuo 10 iki 40 kartų ir galima geriau apžiūrėti pakitusią gleivinę. Atlikti kolposkopiją po 18-20 nėštumo savaitės techniškai sudėtinga. Kolposkopijos tikslas – rasti PAP tyrimo metu nustatytų atipinių ląstelių vietas ir įvertinti pažeistą gimdos kaklelio paviršiaus plotą. Iš pakitusių gimdos kaklelio audinių galima paimti mažų audinio gabalėlių tyrimui, t.y. atlikti taškinę **biopsiją**. Biopsinės medžiagos histologinis tyrimas patvirtina arba paneigia gimdos kaklelio vėžio diagnozę. Įrodyta, kad biopsija nėštumo metu yra saugi ir tiksli diagnostinė procedūra. Tyrimas komplikacijų sukelia labai retai – kraujavimo rizika yra tik 3 proc., persileidimo rizika nedidėja. Gimdos kaklelio kanalas dėl vaisiaus dangalų pažeidimo rizikos vėžio diagnostikai nėštumo metu negrandomas.

Aptikus gimdos kaklelio vėžį, tikslinamas jo išplitimas, nustatoma stadija. Atsižvelgus į klinikinę situaciją, atliekamas **pilvo ultragarsinis tyrimas, cistoskopija** (šlapimo pūslės ertmės vertinimas specialiu optiniu prietaisu), **rektoromanoskopija** (tiesiosios žarnos ertmės apžiūra). Kai kuriais atvejais proceso išplitimas tikslinamas **branduolių magnetinio rezonanso** ir **plaučių rentgenologiniu** tyrimais. Visi minėti tyrimai yra saugūs.

Gimdos kaklelio vėžys turi I, II, III ir IV stadijas. Ligos stadiją lemia naviko invazija į gimdos kaklelį bei išplitimas į kitus organus.

5. Gydymas

Gimdos kaklelio vėžio gydymas nėštumo metu priklauso nuo:

- nėštumo trukmės;
- vėžio tipo;
- gimdos kaklelio vietos, kurioje yra vėžys;
- vėžio išplitimo bei stadijos;
- moters amžiaus;
- moters noro tęsti nėštumą.

Šiuo metu manoma, kad nėštumas neturi esminės įtakos gimdos kaklelio vėžio eigai. Kai kurių autorių duomenimis, gydymo atidėjimas iki laikotarpio po gimdymo gali būti santykinai saugus (pvz., kai navikas diagnozuojamas antrojo nėštumo trečdalyje ar trečiojo pradžioje ir kai aptinkamas auglys nedidelis (<2 cm) bei nėra metastazių sritiniuose limfmazgiuose), tačiau galutinai pagrįsti gydymo atidėjimo saugumą duomenų nepakanka. Visais atvejais, numatant gydymo taktiką, vertinamas rizikos ir naudos santykis nėščiajai ir vaisiui. Pagrindiniai gydymo taktikos aspektai aptariami su moterimi bei jos šeimos nariais. Jei pacientė pageidauja tęsti nėštumą, siekiama optimalaus moters ir būsimo naujagimio saugumo. Nėščiosios, sergančios gimdos kaklelio vėžiu, priežiūra individualizuojama, taktiką aptaria įvairūs specialistai (akušeriai-ginekologai, onkologai, spindulinės terapijos specialistai, neonatologai ir kt.).

Jei moteris serga invaziniu gimdos kaklelio vėžiu, nėštumas dažniausiai užbaigiamas cezario pjūvio operacija. Prieš operaciją aptariamas gimdos pašalinimo tikslingumas ir galimybė.

Gimdos kaklelio vėžys nėštumo metu gydomas chirurginiu būdu, chemoterapija ir išskirtiniais atvejais spinduline terapija.

Chirurginis gydymas. Jei moteris nori tęsti nėštumą, operuojamas tik ankstyvos stadijos gimdos kaklelio vėžys. Labiausiai tausojanti operacija nėštumo metu yra gimdos kaklelio konizacija (kūginė biopsija - šalinant nedidelę kūgio formos gimdos kaklelio dalį). Šios operacijos metu iš gimdos kaklelio pašalinamas navikas ir aplinkiniai audiniai. Metodas yra palyginti saugus nėščiajai ir vaisiui. Optimalus laikas - 14-20 nėštumo savaitės, vėliau šią operaciją atlikti techniškai sudėtinga ir mažiau saugu. Jei gimdos kaklelio konizaciją reikia atlikti vėliau nei 22 nėštumo savaitę, ji atidedama po gimdymo. Dažniausios gimdos kaklelio konizacijos komplikacijos - kraujavimas, persileidimas, priešlaikinis gimdymas, infekcija. Bendras pooperacinių komplikacijų dažnis yra 25 proc. Jeigu yra gilesnė naviko invazija, gali būti svarstoma didesnės gimdos kaklelio dalies pašalinimo (trachelektomijos) ir laparoskopinio limfmazgių pašalinimo galimybė, tačiau šią operaciją gana saugiai nėščiajai ir vaisiui galima atlikti tik pirmoje nėštumo pusėje. Jei operuojama nėštumo pabaigoje, pirmiausiai atliekant cezario pjūvio operaciją už gimsta naujagimis, ir, tęsiant operaciją, šalinamas gimdos kaklelis arba visa gimda.

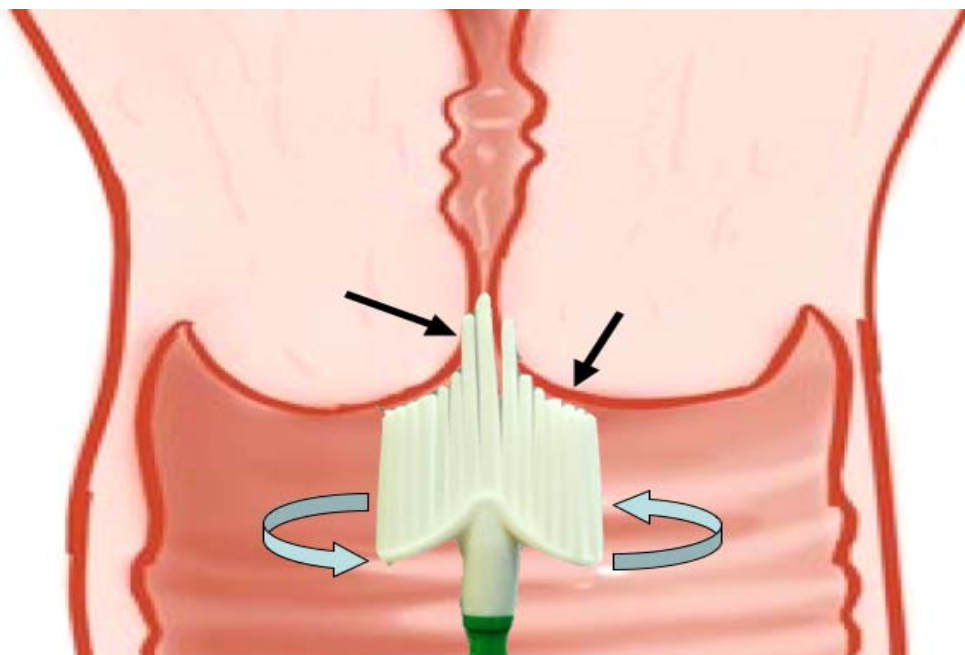
Chemoterapija. Tai gydymas specialiais priešvėžiniais (citotoksinais) vaistais, siekiant su naikinti greitai besidauginančias vėžines ląsteles. Po chemoterapinio gydymo sumažėja vėžinių ląstelių skaičius, sustabdomas jų augimas ir plitimo greitis. Chemoterapija neskiriama pirmaisiais trimis nėštumo mėnesiais. Tuo metu intensyviai vyksta vaisiaus organų formavimasis, todėl priešvėžiniai vaistai gali sutrikdyti vaisiaus vystymąsi, sukelti apsigimimų, žūtį gimdoje ar persileidimą.

Kai kuriuos priešvėžinius vaistus yra santykinai saugu vartoti antruoju ir trečiuoju nėštumo trečdaliais. Šiuo laikotarpiu jie beveik nedidina vaisiaus apsigimimų ar žūties rizikos, tačiau gali sukelti priešlaikinį gimdymą, vaisiaus augimo sulėtėjimą, lemti mažą naujagimio svorį. Chemoterapija neturėtų būti atliekama po 35-osios nėštumo savaitės ar likus trims savaitėms iki gimdymo, nes dėl poveikio kraujo gamybos ląstelėms išauga mažakraujystės, kraujavimo bei infekcijos rizika, padidėja infekcijos sukeltų komplikacijų bei mirties tikimybė naujagimiams. Nutraukus chemoterapiją bent trims savaitėms, kraujo ląstelių gamyba atsinaujina, ir komplikacijų tikimybė sumažėja.

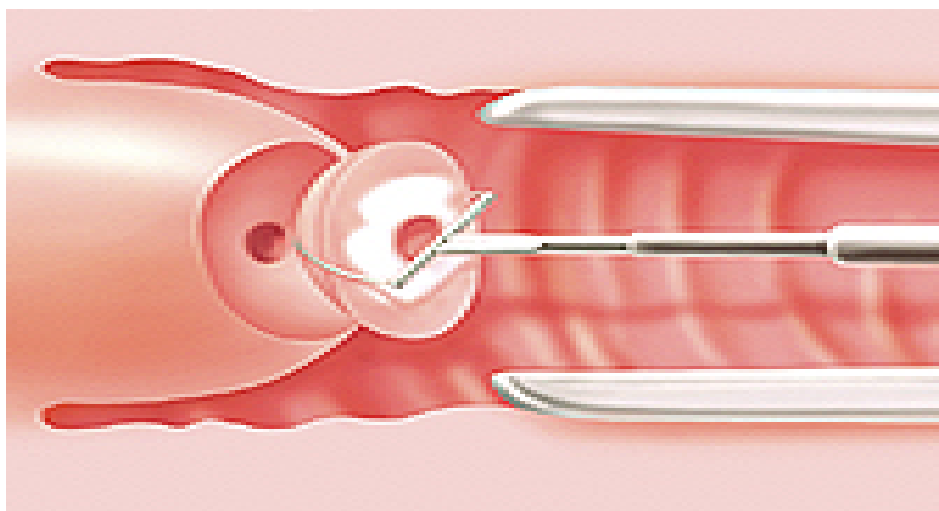
Spindulinis gydymas. Tai didelės energijos rentgeno spindulių arba kitų radioaktyvių dalelių naudojimas siekiant sunaikinti vėžines ląsteles. Gimdos kaklelio vėžio spindulinės terapijos dozė yra mirtinai pavojinga vaisiui, todėl šis gydymas taikomas išimtiniais atvejais, kai liga nustatyta ankstyvame nėštume ir gydymo atidėjimas negalimas dėl grėsmės moters gyvybei.

6. Maitinimas krūtimi sergant gimdos kaklelio vėžiu

Dauguma chemoterapinių, hormoninių bei biologinių medikamentų patenka į motinos pieną ir kūdikio organizmą, todėl žindyti, vartojant priešvėžinius vaistus ar iškart po gydymo jais, negalima. Priklausomai nuo konkrečių vartojamų preparatų bei jų pašalinimo iš moters organizmo trukmės žindymą galima atnaujinti po kelių savaičių ar mėnesių.



1 pav. PAP tepinėlio ėmimas



2 pav. Gimdos kaklelio konizacija (kūginė biopsija).

Informacija visuomenei

Gimdos kaklelio vėžys nėštumo metu – sudėtinga medicininė problema, kurios sėkmingam sprendimui reikalingas glaudus akušerių-ginekologų, onkologų, neonatologų, radiologų bei kitų sričių specialistų bendradarbiavimas. Gimdos kaklelio vėžiu sergančios nėščiosios turi būti konsultuojamos ir gydomos trečiojo lygio perinatologijos centruose, kuriuose gali konsultuoti įvairūs specialistai. Individualizuota gimdos kaklelio vėžiu sergančios nėščiosios priežiūra padeda užtikrinti maksimalų pacientės ir jos būsimo naujagimio saugumą.