

ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕЊЕ ПРЕМАЛИГНИХ И МАЛИГНИХ ПРОМЕНА ГРЛИЋА МАТЕРИЦЕ НА ГАК КЦЦГ У ПЕРИОДУ 1999-2008 год.

Бољевић А.¹, Глобаревевић-Вукчевић Г.², Раичевић С.², Јовановић М.¹, Кљакић Д.³

¹Дом здравља Подгорица

²ГАК - Клинички Центар Црне Горе

³Општа Болница Бар

OPERATIVE TREATMENT OF PREMALIGNANT AND MALIGNANT CHANGES ON CERVIX UTERI AT GYNECOLOGY & OBSTETRICS CLINIC OF CLINICAL CENTER OF MONTENEGRO IN THE PERIOD OF 1999-2008

Бољевић А.¹, Глобаревевић-Вукчевић Г.², Раичевић С.², Јовановић М.¹, Кљакић Д.³

¹Health Care Center of Podgorica,

²Obstetric s& Gynecology Clinic of Clinical Center of Montenegro,

³General Hospital of Bar.

SUMMARY

Cervix cancer is the second most frequently found cancer in women, after breast cancer and represent one of the biggest problems of modern medicine. The aim of treatment is to determine the frequency of certain premalignant and malignant changes in cervix and the method of its operative treatment. By a retrospective method, 360 women have been operated due to the changes in cervix from 1999-2008 at Obstetrics & Gynecology Clinic of Clinical Center of Montenegro. Out of this number the total of 297 women with premalignant lesions of cervix was found and 63 women at an operable stage of cancer. With premalignant cervix changes the most frequent indication for operation was CIN III - 24.57% of patients. Cervix conization - 80.13% is most frequently used as an operable intervention with premalignant changes in cervix. The groups of 40-49 years of age and 50-59 years of age are the ages of patients with most frequently conization done. The most frequent indication to operate malignant cervix was Ca I b. Wertheim-Meigs radical hysterectomy was performed with all patients with operable malignant changes. With an early identification, an adequate evaluation, the treatment, constant and cautious monitoring, almost any cervical intraepithelial neoplasia can be cured. Without the treatment, 30-50% of cervical dysplasia can advance into and invasive cervix cancer.

Key words: premalignant and malignant lesions of cervix; operable treatment

САЖЕТАК

Карцином грлића материце је други по учесталости код карцинома који се јављају код жена, иза карцинома дојке и представља један од највећих проблема савремене медицине. Циљ рада је да утврдимо учесталост појединих премалигних и малигних промена грлића материце и начин њиховог оперативног третмана. Ретроспективном методом анализирале су 360 оперисаних жена због промена на грлићу материце у периоду 1999 - 2008 године, на Гинеколошко - акушерској клиници Клиничког центра Црне Горе. Од тог броја са премалигним лезијама на грлићу материце било је укупно 297 жена а са операбилним стадијумима карцинома 63 жене. Код премалигних промена грлића материце најчешћа индикација за оперативни захват била је CIN III - 24,57 % пацијенткиња. Конизација - 80,13% - је најчешће коришћена оперативна интервенција код премалигних промена грлића материце. Животна доб пацијенткиња код којих је урађена конизација је најчешћа у групи од 40 - 49 година и 50 - 59 година. Најчешћа индикација за оперативни захват код малигних промена грлића материце била је Ca I b. Свим пацијенткињама са операбилним малигним променама урађена је радикална хистеректомија по Wertheim - Meigs-у. Уз рану идентификацију, адекватну евалуацију, третман, те стално и опрезно праћење, готово свака цервикална интраепителна неоплазија може бити излечена. Без третмана, 30 - 50% цервикалних дисплазија може прогредирати у инвазивни карцином цервикса.

Кључне речи: премалигне и малигне лезије грлића материце; оперативно лечење.

УВОД

Карцином грлића материце је други по учесталости код карцинома који се јављају код жена, иза карцинома дојке.

Многи статистички подаци из прошлости говоре нам о великој учесталости овог облика болести у жена, која је била значајним узроком смрти у оболелих

жена. Све је ово била последица слабо развијених превентивних, дијагностичких и терапијских метода које се данас у великој мери користе.

Степен опадања карцинома грлића материце опажа се готово у свим земљама развијеног света, посебно у оним где је успешно, већ дуже време рано от-

кривање малигних промена на грлићу материце, и где се успешно лече премалигна стања на грлићу материце.

Учесталост јављања овог облика карцинома није свуда иста, већ зависи од географског положаја, припадности одређеним расама и припадности одређеним религијама. Вероватни узрок ове зависности је различити социјално-економски и културни статус становништва (10).

Срећна је околност што грлић материце, иако унутрашњи полни орган, доступан прегледу, па се малигне и премалигне промене на њему, помоћу клиничког прегледа и допунским методама испитивања у гинекологији могу лако открити.

Место где се појављују епителне промене на цервиксу у већини случајева је на месту где се додирују цилиндрични и плочасти епител. Те промене карактеришемо као тзв. метаплазија, која се развија преко пролиферације тзв. резервних ћелија и даљом хиперплазијом у више или мање зреле облике метапластичног епитела.

У прошлости су патолози познавали те промене, те су их различито класификовали. Први их је систематски обрадио Hinselmann, као хистолошки основу промена које је посматрао колпоскопом. Промене је класификовао након што је добро упознао њихове микроскопске слике. Захваљујући његовој класификацији уследило је поједностављивање и разврставање епителних промена у следеће облике: абнормални епител, немирни епител, атипични епител и карцином *in situ* (4).

Касније је СЗО предложила другачију номенклатуру. Све те промене назвали су групним именом дисплазија и разврстали у три степена: у благу, умерену и јаку дисплазију, и на крају *Ca in situ* (21,22).

Квантитативна оцена поменутих промена даје приближан степен патолошке промене епитела. То значи да су при благој дисплазији промене мање изражене, а код *Ca in situ* максимално. Већина инвазивних карцинома има порекло у јакој дисплазији или у интраепителном карциному.

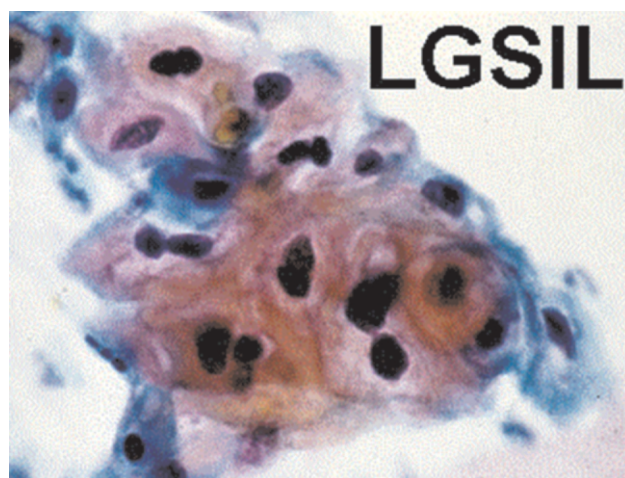
Тако је израз дисплазија надомештен изразом цервикална интраепителна неоплазија (CIN). Цервикална дисплазија представља абнормални раст епителног ткива на површини цервикса. Односи на спектрум или на континуум промена означених као: CIN I - блага дисплазија, CIN II - умерена дисплазија и CIN III - тешка дисплазија и карцином *in situ* (карцином локализован на интерепително ткиво/површни слој цервикса) (3,25).

Упознавање патогенезе прекурсорских лезија, оспорило је базичну премису концепта цервикалне интраепителне неоплазије - спектар хистолошких промена у настанку инвазивног карцинома не представља различите стадијуме истог процеса, већ два међусобно различита ентитета: продуктивну ХПВ инфекцију (CIN I, кондиломи), и "прави" неопластични процес ограничен на сквамозни епител (CIN II/III, CIS). Продуктивна ХПВ инфекција је најчешће "self-limited", и често резултује настанком кондилома карактеристичне морфологије, која обухвата промене раније названа коилоцитозна атипија, коилоцитоза, *condyloma planum*, блага дисплазија и CIN I. Ове промене су типично диплоид-

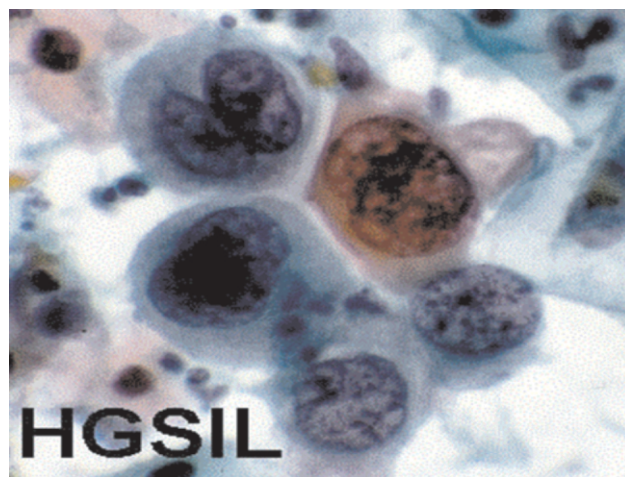
не/полиплоидне, реверзибилне и врло хетерогене у смислу типова вируса изазивача. Други ентитет унутар морфолошког CIN спектра су "праве" интраепителне неопластичне промене - "high grade" лезије, најчешће анеуплоидне, које могу прогредирати до инвазивног карцинома. Ове промене су удружене са релативно малим бројем високо онкогених типова ХПВ вируса (13, 14, 16).

Ова схватања довела су и до промене коришћене терминологије: по једној варијанти преузете из Bethesda цитолошке номенклатуре из 1989. године, две исте групе промена се називају Low-grade squamous intraepithelial lesion-L-SIL и High-grade-H-SIL (слика 1 и слика 2).

Друга класификација/модификација терминологије (Richart, 1990), разликује Low grade-L-CIN (flat



Слика 1. Low-grade squamous intraepithelial lesion-L-SIL



Слика 2. High-grade squamous intraepithelial lesion-H-SIL

condyloma и CIN I), и High-grade-H-CIN ("права" интраепителна неоплазија - CIN II, CIN III и CIS), (23). Однос различитих побројаних класификација/номенклатура премалигних промена приказан је табелом 1.

Табела 1. Премалигне промене у грлићу материце.

Дисплазија	- Врло блага/блага - Средње тешка - Тешка - Ca in situ
L-SIL**	- Кондилом - CIN* I
H-SIL***	- CIN II - CIN III - Ca in situ

*CIN - Цервикална интраепителна неоплазија

**L-SIL - Low-grade squamous intraepithelial lesion

***H-SIL - High-grade squamous intraepithelial lesion

Узрок настанка дисплазије цервикса није познат; међутим, идентификован је велики број предиспонирајућих фактора (фактора ризика). Јавља се у жена од 15 година и старијих, са највећом инциденцом између 25. и 35. године. Повећани ризик удружен је са: више сексуалних партнера, ранијим почетком сексуалних активности (прије 18-те године), раном трудноћом и порођајем (пре 16-те године), или анамнестичким подацима о ранијем полно преносивим болестима, ХПВ (генитални кондиломи), гениталним херпесом, или ХИВ инфекцијама (6).

Многе студије које обрађују ову проблематику, наводе на могући контрибутивни утицај бактеријске цервикалне флоре и бактеријске инфекције на развој цервикалне интраепителне неоплазије (2,5,7).

Одлагање почетка сексуалних активности након 18-те године, сексуална веза само са једним партнером, као и безбедно сексуално понашање, редукује потенцијал развоја цервикалне дисплазије (12).

Дијагноза

- Анамнеза

- Клинички преглед

- Допунске методе код гинеколошког прегледа

- Цитолошка дијагноза по Папаниколау, колпоскопија, биопсија, ендоцервикална киретажа, дијагностичка конизација

- Третман цервикалних интраепителних неоплазија

- ЕКСЦИЗИЈА

- конизација

- хистеректомија

- ЛОКАЛНА ДЕСТРУКЦИЈА

- Криохирургија (Semm-ов хладни коагулатор),

- електрокаутеризација,

- ласерска терапија (вапоризација и ласерска конизација).

Сигурно постављена дијагноза карцинома грлића материце захтева брзу и енергичну терапију:

- У нултом стадијуму, у терапији се обично користи хистеректомија без накнадног зрачења.

- Први и други стадијум, у самом почетку, лече се оперативним путем, уколико за операцију не постоје неке друге контраиндикације. При томе се врши проширена абдоминална хистеректомија са одстрањивањем аднекса, параметрија, регионалних лимфних жлезда и горњег дела вагине. Пре и после хистеректомије, препоручује се радијум или рентген зрачење.

- Болеснице у закаслелом другом и трећем стадијуму се не оперишу, већ се лече комбинованим радијум - рентген зрачењем, а последњих година у ту сврху користи се и зрачење радиоактивним кобалтом.

- Болеснице у четвртм стадијуму се не лече каузално, већ медикаментозним средствима (опијати).

ЦИЉ РАДА

Циљ нам је да утврдимо учесталост појединих премалигних и малигних промена грлића материце и начин њиховог оперативног третмана код пацијенткиња, у периоду 1999-2008 године, на ГАК, КЦЦГ.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

Ретроспективном методом анализиране су 360 оперисаних жена због промена на грлићу материце у периоду 1999 - 2008 године, на Гинеколошко - акушерској клиници Клиничког центра Црне Горе.

РЕЗУЛТАТИ

Од 360 оперисане пацијенткиње, са премалигним лезијама на грлићу материце било је укупно 297 жена. Са операбилним стадијумима карцинома 63 жене - табела 2.

Табела 2. - Преглед пацијенткиња са малигним и премалигним лезијама ПВУ по годинама.

Година	Премалиг. лезије	Малигне лезије	Укупно
1999	37	8	45
2000	28	7	35
2001	33	5	38
2002	29	9	38
2003	33	10	43
2004	32	1	33
2005	20	6	26
2006	28	4	32
2007	34	7	41
2008	23	5	28
Укупно	297 (82%)	63 (18%)	360

Подела премалигних промена грлића материце према индикацијама за операцију су: CIN I - 36 (12,12 %), CIN II - 71 (23,90 %), CIN III - 73 (24,57 %), CIS - 24 (8,08 %), Erythroplakia - 42 (14,14 %), Leukoplakia - 26 (8,75 %), PAPA III-IV - 5 (1,68 %), Status post conisationem - 2 (0,67%) и остале 18 (6,06%) - табела 3.

Табела 3.- Премалигне промене - индикације за оперативни захват по годинама.

Гоо.	Премалиг. лез.	CIN I	CIN II	CIN III	CIS	Erytropl.	Leukopl.	Остало	St. post Con.	PAPA III/IV
1999	37	2	6	10	1	6	6	1	0	0
2000	28	3	6	6	1	8	6	1	0	0
2001	33	3	13	5	4	4	3	4	1	0
2002	29	4	6	7	2	3	3	2	0	1
2003	33	9	7	7	3	4	3	3	1	1
2004	32	9	4	4	3	4	1	3	0	2
2005	20	1	6	6	4	1	2	4	0	0
2006	28	2	7	10	1	4	1	1	0	1
2007	34	2	9	11	3	5	0	3	0	0
2008	23	1	7	7	2	3	3	2	0	0
Укупно	297 (82%)	36 (12.12%)	71 (23.91%)	73 (24.58%)	24 (8.08%)	42 (14.14%)	26 (8.75%)	18 (6.06%)	2 (0.67%)	5 (1.68%)

Од оперативних захвата код премалигних промена ПВУ рађена је конизација код 238 пацијенткиња (80,13%), reconisatio 2 (0,67%), ампултација цервикса 2 (0,67%), и тотална абдоминална хистеректомија 55 (18,51%)

Табела 4.- Оперативни захвати код премалигних лезија ПВУ.

Година	Укупно оперис.	Coni-satio	Reconi-satio	Amput. cervic.	Абдом. хистерект.
1999	37	32		1	4
2000	28	24			4
2001	33	21	1		11
2002	29	24			5
2003	33	24	1	1	7
2004	32	31			1
2005	20	16			4
2006	28	20			8
2007	34	29			5
2008	23	17			6
Укупно	297 (100%)	238 (80.13%)	2 (0.67%)	2 (0.67%)	55 (18.52%)

Табела 5.- Учесталост урађених конизација у односу на животну доб пацијенткиња.

Животна доб	% болесница код којих је извршена конизација
10-19	0
20-29	8
30-39	16
40-49	29
50-59	26
60 и више	21

Малигне промене ПВУ које су оперативно збринуте - Ca Ia (39,68 %), Ca Ib (57,14 %), Ca IIa (3,17 %) су приказане у следећој табели.

Табела 6.- Малигне промене ПВУ по годинама и дијагнозама.

Година	Ca Ia	Ca Ib	Ca IIa	Укупно
1999	3	5	0	8
2000	4	3	0	7
2001	2	3	1	5
2002	4	5	0	9
2003	3	7	0	10
2004	0	1	0	1
2005	3	2	1	6
2006	1	3	0	4
2007	2	5	0	7
2008	3	2	0	5
Укупно	25 (39.68%)	36 (57.14%)	2 (3.17%)	63 (100.0%)

ЗАКЉУЧАК

Код премалигних промена грлића материце најчешћа индикација за оперативни захват била је CIN III - 24,57 % пацијенткиња. Конизација - 80,13% - је најчешће коришћена оперативна интервенција код премалигних промена грлића материце.

Животна доб пацијенткиња код којих је урађена конизација је најчешћа у групи од 40-49 година и 50 - 59 година.

Операбилне малигне промене ПВУ чине једну шестину у односу на укупан број лезија грлића.

Најчешћа индикација за оперативни захват код малигних промена грлића материце била је Ca I b. Свим пацијенткињама са операбилним малигним променама урађена је радикална хистеректомија по Wertheim - Meigs-у.

Уз рану идентификацију, адекватну евалуацију, третман, те стално и опрезно праћење, готово свака цервикална интраепителна неоплазија може бити излечена. Без третмана, 30-50% цервикалних дисплазија може прогредирати у инвазивни карцином цервикса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abdul-Karim FW, Nunez C. Cervical intraepithelial neoplasia after conization: A study of 522 consecutive cervical cones. *Obstet and Gynecol*, 1985; 65: 77-81.
2. Alberico S, Facca MC, Di Bonito L, et al. Frequency of cervico-vaginal infections (*Trichomonas vaginalis*; *Chlamydia trachomatis*; CHL; herpes simplex virus- HSV; human papilloma virus-HPV) in cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynecol Oncol*, 1988; 9(3): 252-257.
3. Dietl J, Semm K, Hedderich J, et al. CIN and preclinical cervical carcinoma. A study of morbidity trends over a 10-year period. *International J of Gynecol and Obstet*, 1983; 21:283-289.
4. Gonzalez-Falco J, Jurado M, Madamba AM, et al. *Gardnerella vaginalis* and mosaic colposcopic pattern of the cervix: casual or casual association. *Gynecol Obstet Invest*, 1986; 21 (2): 108-110.
5. Guaschino S, Stola E, Spinillo A. *Chlamydia trachomatis* and cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 1988; 15(3): 98-101.
6. Guijon F, Paraskevas M, Rand F, et al. Vaginal microbial flora as a cofactor in the pathogenesis of the uterine cervical intraepithelial neoplasia. *Ind Gynecol Obstet*, 1992; 37(3): 185-191.
7. Frega A, Stentella P, Spera G, et al. Cervical intraepithelial neoplasia and bacterial vaginosis: correlation or risk factor. *Eur J Gynecol Oncol*, 1997; 18(1): 76-77.
8. Harnekar AB, Leiman G, Markowitz S. Cytologically detected chlamydial changes and progression of cervical intraepithelial neoplasias. *Acts Cytol*, 1985; 19(5): 661-664.
9. Heinrich I, Heinrich J. *Chlamydia* infection and CIN. *Zentralbl Gynakol*, 1994; 116(7): 410-415.
10. I. Ferlay J, Bray FR *Globocan 2002. Cancer incidence, Mortality and Prevalence World wide*, IARC. Cancer base No 5, Lyon IARC Press, 2004.
11. Ito K, Tamaya T, Watanabe K, et al. Intravaginal bacterial flora in patients with uterine cervical cancer with special reference to *Gardnerella vaginalis*. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*, 1990; 42(11): 1551-1555.
12. James R. Scott, Ronald S. Gibbs: *Danforth s Obstetrics and Gynecology*, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2003, 721-737.
13. Koss LG. Statement of caution in the interpretation of papillomavirus-associated lesions of the epithelium of uterine cervix. *Am J Obs and Gynecol*, 1983; 146:125.
14. Kurjak A. *Tumori vrata maternice. Ginekologija i perinatologija*. Rude` B. Ed. 195-200. Golden time, Varaždinske toplice, 1995.
15. Luesley DM, McCrum A, Teng PB, et al. Complications of cone biopsy related to the dimensions of the cone and the influence of the prior assessment. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1985; 91: 158-164.
16. Micheli A, Coebergh JW. European bealtt sistemsand cancer carc, *Annals of oncology* 14, v41-v60, 2003.
17. Million Women study collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women study. *Lancet* 2003;361:419-27.
18. Mikamo H, Izumi K, Ito K, et al. Internal bacterial flora of solid uterine cervical cancer. *Kansenshogaku Zasshi*, 1997; 67(11): 1057-1061.
19. Neuer A, Menton M. Bacteriological findings in patients with cervical intra-epithelial neoplasia. *Zentralbl Gynakol*, 1995; 117(8): 435-438.
20. Nunez-Troconis JT. Cervical intraepithelial neoplasia: *Chlamydia trachomatis* and other cofactors. *Invest Clin*, 1995; 36(3): 101-116.
21. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*, 1993; 12(2): 186-192.
22. Parkin DN, Whelan SL. *Cancer Incidens in Fire Continens, Vol VIII.IARC Sertific Publications No 155 Lyon IARC 2002.*
23. Petković S. *Ginekologija, Elit Medica, Beograd 2004*, 153-165.
24. Platz-Christensen JJ, Sundstrom E, Larsson PG. Bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1994; 73(7): 586-588.
25. Reid R. Genital warts and cervical cancer. A colposcopic index for differentiating subclinical papillomaviral infection from cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obs and Gynecol*, 1984;