

KARAKTERISTIKE SAVREMENIH METODA LECENJA CIN

Milovan V. Pavicevic

Poslednjih desetak godina u našoj zemlji i inostranstvu najrasprostranjenija metoda za lečenje CIN je neka vrsta destruktivnih metoda i ekscizija patološki promenjenih delova grlića materice.

U destruktivne metode spadaju dijatermokoagulacija, kriodestrukcija i laserska vaporizacija atipičnih promena na grliću materice. Važi istaći da pre sprovođenja destrukcije tkiva potrebno je tačno identifikovati promenu i potrebna je puna vizualizacija ektocerviksa. Sve metode destrukcije se mogu sprovoditi u ambulantskim uslovima i nije potreban anesteziolog pri ovom tretmanu. Dijatermokoagulacija (DTK) je zasnovana na korišćenju visokofrekventne struje, koja izaziva termičku destrukciju tkiva, pri čemu je u strujni tok uključen organizam pacijenta, a generisanje toplote se dešava u samom njegovom tkivu, odnosno u tkivu grlića materice. Korišćenjem termičke energije dolazi do isparavanja tkivne tečnosti i koagulacija tkiva. Koagulacija se dešava usled pregrevanja tkiva. U elektrohirurgiji osnovni zadatak je koagulacija tkiva bez njene karbonifikacije.

Kao profilaksa endometrioze intervencija DTK se radi 5-7 dana pre menstruacije. Dubina destrukcije se sprovodi ne manje od 6-7 mm, radi dejstva do cervikalnih zlezda i kripti. Na površini gde je radjena DTK stvara se krusta, koja je ustvari koagulaciona nekroza i ona otpada za 5-7 dana. Epitelizacija počinje od periferije i završava se za 6-8 nedelja.

Apsolutna kontraindikacija za DTK je pesmejker i poremećaj srčanog ritma pacijenta. Podaci o efikasnosti DTK su protivrečni. A.Singer i J.M.Monaghan [18] su našli izlečenje od CIN I_II u 85-95 procenata tretiranih DTK. W.Chanen i R.M.Rome [11] nisu našli ni jedan slučaj razvitka invazivnog karcinoma posle elektrokoagulacije u 1864 bolesnica sa CIN, od kojih dve trećine pacijentkinja je sa CIN III. Recidive CIN ti autori povezuju sa nepravilnim načinom primene DTK. Po njihovim podacima potreban je dugotrajan period kontrole tretiranih pacijenata.

Po nekim autorima procenat recidiva je i do 55 (3,4), što objašnjavaju nemogućnošću kontrole dubine, poremećajem trofike tkiva i očuvanjem proliferativne aktivnosti epitelnih ćelija ektocerviksa posle DTK. (6-7). Procenat komplikacija po podacima ruskih autora je oko 30%. Kako u vreme sprovođenja manipulacije, takodje i u periodu otpadanja kruste moguće je krvavljenje. Ta komplikacija se sreće u 15% tretiranih (4,11). Moguća je i komplikacija stenoza i striktura cervikalnog kanala koja dostiže 40% (4).

Jedna od najvećih komplikacija je mogućnost pojave implantacione subepitelijalne endometrioze- 46-55% (4).. Kod 15-20% tretiranih DTK nastankom trudnoće dolazi do distocije grlića materice u porodjaju, što je uslovljeno obrazovanjem grubih ožiljaka. U vezi sa tim mnogi istraživači izdvajaju trudnice sa DTK u anamnezi kao grupu rizika za porodjaj.

Pored toga nisu retke ni takve komplikacije kao poremećaj menstrucionog ciklusa, obostrano hronično zapaljenje organa male karlice, bolni sindrom u maloj karlici, produžen tok reparacije procesa, a takodje i obrazovanje ekstravazata, teleangiektazija i subepitelijalnih hematoma koji predstavljaju suštinu sindroma koagulisane grlića materice.

Na taj način može se smatrati da je metoda DTK zbog svojih mana – malo prijemčiv za lečenje promena na grliću materice.

Kriohirurški metod zasnovan je na korišćenju niskih temperatura za destrukciju patoloških promena tkiva grlića materice. U tu svrhu se koriste gasovi: tečni azot, temperatura ključanja -196 oC, ili CO₂(-78oC). Gas se aplikuje primenom raznih aparata sondama različitog oblika koje se primenjuju u zavisnosti od širine patološkog procesa, što u toj medjuzavisnosti utiče na širinu i dubinu zamrzavanja promene na površini grlića materice. Zamrzavanje se vrši jednokratno ili u dva postupka.

Veliki broj autora primenjuje jednokratnu metodu sa dosta velikim efektom. Kriodestrukciju bi trebalo sprovoditi 6-8. dana menstrualnog ciklusa. Pod dejstvom niske temperature u tkivima dolazi do ireverzibilnih procesa: kristalizacija vode sa obrazovanjem kristala unutar ćelije, kao i vanćelijskih kristala uništava ćelijsku strukturu, jako povećava koncentraciju elektrolita, denaturiše makromolekule bioloških membrana i lipoproteinskog kompleksa, remeti mikrocirkulaciju i razvija lokalnu ishemiju (4,12). Sledstveno tim promenama nastaje ishemijska nekroza koja se formira 1-3 dana, a potom nastaje demarkacija i otpadanje nekrotičnih masa, a potom nastaje epitelizacija. Žariste nekroze se karakteriše svojevrsnom biološkom inertnošću izazivajući minimalnu perifokalnu reakciju okolnog tkiva. Posle 6-8 nedelja nastaje puno zarastanje.

Efikasnost metode je 80-90% (4). Po podacima nekih autora (5) efikasnost krioterapije je 67% i zavisi od površine destrukcije: 88% kod promene manje od $\frac{1}{4}$ ektocerviksa, 70% kada je uhvaćena $\frac{1}{2}$ ektocerviksa i samo 11% pri lečenju $\frac{3}{4}$ i više površine. E.S.Andersen i M.Husth [9] takodje smatraju da je efikasnost kriodestrukcije tim veća što je niži i što je manja površina. Prednost metode je što je bezbolna, (što se objašnjava brzim uništavanjem osetljivosti perifernih nervnih završetaka), kao i beskrvnost intervencije. Za razliku od DTK ne izaziva skleroziranje vezivnog tkiva i deformaciju grlića materice. Ne izaziva cervikalnu inkompetenciju ni distociju u porodjaju.(4,12). Neki ispitivači primećuju da kriodestrukcija indukuje imunobiološki proces – povećanje titra antitumorskih antitela (7). Takodje je bitno primetiti da regeneracija posle krioterapije protiče stvaranjem elastične kruste, znatno se snižavajući mogućnost endometrioze.(13).

Vaporizacija laserom je najefikasniji destruktivni metod.(3,5,17). U ginekologiji se koristi najčešće CO₂- laser (optički kvantni generator kontinuiranog dejstva), bezdimni i argonski laser se primenjuju redje.(8).

Energija laserskog zračenja ima brzinu svetlosti i izaziva u tkivu velike destruktivne promene putem jakog zagrevanja 394oC (po nekim autorima I do 1000oC) i apsorpcijom putem isparavanja intra- i ekstra- celularne tečnosti. (2,6). Pored toga laser ima i mogućnost talasnog udara usled prolaska tkivne tečnosti u gasovito stanje (6). Vaporizacija se sprovodi pod kontrolom operativnog kolposkopa. Laserski zrak od izvora prolazi kroz pokretljivi sarnir i u tom sistemu menja svoj dijametar. Laserski zrak u optičkom vidnom polju pomoću mikromanipulatora usmerava se perpendikularno na površinu ektocerviksa u cilju ravnomernog dejstva energije na oboleli deo. Dim stvoren vaporizacijom se vakum aspiratorom evakuše. Na vaginalni deo grlića materice koristi se energija od 500-1000 vati/cm² pomoću zračenja od 20-25 vati za dubinu destrukcije 5-7 mm (7,8). Kolposkopijom i Shilerovim testom se određuje lokalizacija promene i u cilju obezbeđivanja mogućnosti da ne nastane recidiv ide se do 5 mm u zdravo tkivo. Nakon 4-5 nedelja nastaje epitelizacija. Ukoliko je velika površina vaporizacija laserom se sprovodi u nekoliko etapa sa intervalima od 6-8 nedelja. Optimalno vreme za sprovođenje terapije je 6-8. dan menstrualnog ciklusa (za isključivanje mogućnosti trudnoće).

Efikasnost ove metode u lečenju CIN je po različitim autorima 60-98% (5,8). Autori nalaze da je efikasnost u srazmeri sa stepenom CIN, kao i površinom atipičnog epitela.

Preimućstvo lasera je mogućnost tačnog određivanja površine promene i dubine dejstva, te je time minimalno dejstvo na okolno zdravo tkivo grlića. Pored toga laserski zrak je aseptičan, ablasičan i stimuliše reparativne sposobnosti tkiva. Verovatnoća krvavljenja u toku vaporizacije je mala, Postoperativni otok je redak. Dati metod je sa manje komplikacija od DTK, ali sa više u poredjenju sa kriodestrukcijom. Zarastanje je brže u odnosu na kriodestrukciju ili DTK i sa minimalnim je ožiljavanjem. Učestalost komplikacija je manja od 3%, a komplikacije su zapaljenje i krvavljenje. Nedostatak laserske ablacije je visoka cena i niska mobilnost aparature.

Nedostatak svih destruktivnih metoda je nemogućnost dobijanja preparata za histopatološko ispitivanje. Pored toga sprovođenjem DTK i kriodestrukcije se ne može tačno kontrolisati dubina dejstva što može biti posledica nastanka teške displazije ili raka, a da ne dodje do pravovremene dijagnoze. (2,8).

U Americi je sprovedeno uporedo ispitivanje sve tri metode i doslo se do zaključka da su sve tri metode približne efikasnosti kao i sličnih komplikacija. U razvijenim zemljama se najviše koristi laser bez obzira na visoku cenu.

Neophodno je napomenuti da za dobijanje dobrih rezultata korišćenjem bilo koje destruktivne metode neophodno je dobro citološko ispitivanje, bakteriološko ispitivanje i ispitivanje imunološkog i hormonskog statusa. Na osnovu tih analiza sprovodi se sanacija mikrobiocenoze vagine. Neophodno je sprovesti i terapiju korekcije hormonskog disbalansa i imunološkog deficita. U novije vreme se ispituju i profilaktične i terapeutske vakcine radi lečenja genitalnih infekcija

Metode ekscizije uključuju isecanje promenjenog dela grlića materice na klasičan hirurški način, kao i primenom lasera, ultrazvučnog skalpela, dijatermične omče ili elektroradiotalsnog pribora. Najvažniji uslov za primenu bilo koje ove metode je neophodnost isključivanja invazivnog karcinoma kolposkopskim citološkim i morfološkim ispitivanjem. Sve metode ekscizije se sprovode 6-8. dana menstrualnog ciklusa i to najbolje sa intravenskom anestezijom i jednodnevnom hospitalizacijom.

Ekscizija mora odgovarati veličini promene i sprovodi se do u zdravo tkivo. Najrasprostranjenija ekscizija je konizacija grlića materice koja predstavlja puno isecanje obolelog tkiva u vidu konusa. Indikacije za konizaciju kod CIN su nemogućnost pune vizualizacije patološki izmenjenog tkiva i njegova rasprostranjenost u cervikalnom kanaluprekancerozno stanje endocerviksa po rezultatima dijagnostičkih ispitivanja, sumnja na skrivenu invaziju po kolposkopiji koja nije potvrđena biopsijom (10,18). Pored toga ovom metodom se leči izražena deformacija grlića materice nezavisno od stepena prekancerozne lezije a takodje i lečenje promena posle neuspele neke od destruktivnih metoda lečenja. Epitelizacija se završava za 6 nedelja.

Za sprovedenje ove intervencije postoje aparati više tipova, sa elektrodama koje se upotrebljavaju kod različitih grlića materice i različite površine promene. Dopunska hemostaza se postiže dugmičastom elektrodom (6). Ovu metodu karakteriše jednostavnost izvođenja, kratkoća operacije, nema usivanja tkiva. Nedostatak intervencije je i znatna veličina termičkih povreda.

Primena ultrazvuka u hirurgiji zasnovana je na korišćenju aktivnog dejstva niskofrekventnih talasa na biološka tkiva, gde radna frekvencija iznosi oko 30 kHz. Karakter i izraženost reakcije biološkog tkiva zavisi od amplitude talasa ultrazvučnog skalpela.

Osobine ove metode su: praktično potpuna hemostaza, odsustvo neophodnosti dilatacije cervikalnog kanala, odsustvo stvaranja dima, kratka epitelizacija (4-5 nedelja) i relativno niska cena potrebne aparature.

Pri primeni radiohirurškog metoda efekat rezanja se postiže apsorpcijom toplote od strane tkiva koje se seče, a koja toplota nastaje suprostavljanjem prolasku talasa visoke frekvence kroz to tkivo. Ta metoda se karakteriše jednostavnošću operativnog zahvata, kratkoćom operacije, izraženom hemostazom, minimalnom zonom koagulacione nekroze, brzim zarastanjem i malim brojem postoperativnih komplikacija.(6,7).

Po rezultatima J.S.Berek и N.F.Hacker [10], uspešnost konizacije su postigli u 91-98%. Po poslednjim ispitivanja uspešnost elektrokonizacije iznosi 97-99,1% (3,5,7). Neki operatori imaju sledeće uspešne rezultate: 96,4% kod klasične operacije skalpelom, 96,6% kod laserske konizacije, 98,4% kod ultrazvučnog noža i 100% kod elektrokonizacije. E.Paraskevaidis su potvrdili visoku efikasnost elektrokonizacije: mali je procenat recidiva koji je nadjen kod pacijentkinja starijih od 40 godina sa dodatnom ginekološkom patologijom i hormonskim disbalansom.

Kao najčešća komplikacija ekscizije i elektrokonizacije je krvavljenje za vreme operacije i posle nje,(naročito ako je dubina veća od 1 cm), razvitak infekcije, stenoza grlića materice koja se sreće kod široke i duboke ekscizije i estrogene disfunkcije. Kada je ekscizija velika može se razviti ektopija širokih razmera. Postoperativno suženje cervikalnog kanala se sreće u 16,1% kod

elektrokonizacije i 14,5% kod laserske, tri puta je redja ta komplikacija kod klasične ekscizije skalpelom – 5,5%, a ni u jednom slučaju nije nadjeno kod operacije ultrazvukom.(6). Druga komplikacija po učestalosti je krvavljenje iz grlića materice nakon isecanja obolelog dela i najčešća je posle laserske konizacije (7,9%), a najredja posle elektrohirurške konizacije (3,5%) Pored toga posle konizacije i ekscizije je veća učestalost prevremenih porodjaja i pobačaja. Neosporno preimućstvo je mogućnost histopatološkog ispitivanja i fascinantna terapijska i dijagnostička efikasnost (3,6,16).

Na taj način ultrazvučna i radiohirurška ekscizija su metode sa najmanje krvavljenja, najmanjom učestalošću komplikacija, i dobrim zarastanjem u kratkom vremenskom roku (3,12,13). Zahvaljujući tehničkoj jednostavnosti i ostalim dobrim osobinama – elektrokonizacija je sada najpreporučljivija metoda za lečenje CIN u celom svetu

Inače, izbor metode lečenja CIN određuje se na osnovu rezultata kliničkih, kolposkopskih i morfoloških ispitivanja i zavisi od suštine patološkog procesa, njegove rasprostranjenosti na grliću, od stepena ćelijske atipije, starosti pacijenta, stanja menstrualne i reproduktivne funkcije. Terapijska prevencija u mladjem uzrastu je veoma važna u očuvanju zdravlja grlića materice.

Sada medju kliničarima nema jedinstvenog stava, jedinstvenog mišljenja o taktici vodjenja pacijentkinja sa CIN I. Do popularizacije znanja o virusnoj etiologiji cervikalnih neoplazija veliki broj CIN I lečen je destruktivnim metodama. No saznanjem da CIN I u velikom stepenu korelira sa HPV infekcijom lečenje CIN I je drugačije. Sada se dve škole nalaze u konfrontaciji: jedna propagira destruktivni metod lečenja, a druga zadržava taktiku praćenja oboljenja, uz konzervativnu terapiju u trajanju od tri meseca. (5,14). U nekim klinikama metoda praćenja u trajanju od tri meseca se sprovodi bez obzira na etiologiju nastanka CIN.

Kod CIN III radi se konizacija i često histerektomija.

Postterapeutski monitoring pacijentkinja sa CIN nije standardizovan. Posle lečenja CIN nekom od metoda – sprovodi se regularna kolposkopska i citoloska kontrola i predlaže se da posle CIN I bude na 6 meseci, a posle CIN II-III na tri meseca prve godine posle terapije, a dalje dva puta godišnje. Ukoliko se atipija ponovi – potrebno je lečenje po uslovima onkoloških stacionara.

Literatura

1. Бауэр Г. Цветной атлас по кольпоскопии. Пер. с нем. Под редакцией С.И.Роговской. М.: ГЭОТАР; 2002; с. 256–7.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: Фолиант; 2002; с. 215–2.
3. Козаченко В.П. Диагностика и лечение эпителиальных дисплазий и преинвазивной карциномы шейки матки. В кн.: Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Клинические лекции. Под ред. проф. В.Н.Прилепской. М.: МЕД-пресс; 2000; с. 139–52.
4. Костава М.Н. Криодеструкция и диатермокоагуляция доброкачественных заболеваний шейки матки. В кн.: Заболевания шейки матки. Клинические лекции под ред. В.Н.Прилепской. М.; 1997; с. 58–62.
5. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. М.: Аэрограф-медиа; 2001; с. 66–9.
992; 45: 240–2.
6. Новикова Е.Г., Чиссов В.И., Чулкова О.В. и др. Органосохраняющее лечение в гинекологии. М.: ВИДАР-М; 2000; с. 20–40.
7. Радзинский В.Е., Буянова С.Н., Манухин И.Б., Кондриков Н.И. Патология влагалища и шейки матки. Под ред. В.И. Краснопольского. М.: Медицина; 1997; с. 182–92.
8. Хайнцль С. Лазерная хирургия. В кн.: Оперативная гинекология. Пер. с англ. Под ред. акад. В.И. Кулакова. М.: ГЭОТАР; 1999; с. 35–40.
9. Andersen E.C., Hust M. Cryosurgery for cervical intraepithelial neoplasia: 10-year follow-up. *Gynecol. Oncol.* 1
10. Berek J.S., Hacker N.F. *Practical Gynecologic Oncology*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.
11. Chanen W., Rome R.M. Electrocoagulation diathermy for cervical dysplasia and carcinoma in situ: 15-year surgery. *Obstet Gynecol.* 1983; 61(6): 673–9.
12. Girardi F., Heydarfadai M., Koroschetz F., Pickel H., Winter R. Cold knife conization versus loop excision: hystopatologic and clinical results of a randomized trial. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 368.
13. Lewis P.L., Lashgari M. A comparison of cold knife, CO2 laser and electrosurgical loop conization in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Surg* 1994; 10: 299.
14. Luesly D., Shafi M., Jordan J. *Handbook of Colposcopy*. 1996.
15. Mitchell M.F. et al. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 1998; 92(5): 737–44.
16. Paraskevaidis E. et al. Cervical intraepithelial neoplasia outcome after large loop excision with clear margins. *Obstet Gynecol.* 2000; 95(6): 828–31.
17. Savoca S., Nardo L.G., Rosano T.F., D'Agosta S., Nardo F. CO2 laser vaporization as primary therapy for human papillomavirus lesions: A prospective observation study. *A Obst Gynec Scand* 2001; 80(12): 1121–4.
18. Singer A., Monaghan J.M. *Lower Genital Tract Precancer*. Cambridge Mass: Blackwell Science; 1994.
19. Wright T.C., Richart R.M., Ferenczy A., Koulos J. Comparison of specimens removed by CO2 laser conization and loop electrosurgical excision procedure. *Obstet Gynecol.* 1992; 79: 1471.