

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Gimdos kaklelio vėžys
Cervical Cancer

Ieva Dranickaitė

Medicinos studijų programos VI kurso, 4 grupės studentė

Klinikinės medicinos instituto Akušerijos ir ginekologijos klinika

Darbo vadovas

Doc. Dr. Vilius Rudaitis

Klinikos vadovė

Prof. Dr. Diana Ramašauskaitė

2022-05-17

Studento elektroninio pašto adresas: ieva.dranickaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA.....	3
SUMMARY	3
ĮVADAS.....	4
LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA.....	5
1. LITERATŪROS APŽVALGA.....	5
1.1. Etiologija.....	5
1.1.1. Žmogaus papilomos virusas	5
1.1.2. Kiti rizikos veiksniai	6
1.2. Patogenezės esmė	7
1.3. Klasifikacija	8
1.3.1. Gimdos kaklelio vėžio tipai	8
1.3.2. Stadijavimas	9
1.4. Klinikinis pasireiškimas	9
1.5. Diagnostikos metodai	10
1.6. Gydomo metodai.....	13
1.7. Prevencija.....	15
1.7.1. Pirminė prevencija: skiepijimas nuo žmogaus papilomos viruso	15
1.7.2. Antrinė prevencija: gimdos kaklelio vėžio patikra.....	16
1.8. Prognozė	16
IŠVADOS IR PASIŪLYMAI	18
LITERATŪROS SĄRAŠAS	19
PRIEDAI	25

SANTRAUKA

Darbo tikslas. Apžvelgti naujausias mokslines publikacijas gimdos kaklelio vėžio tema, akcentuojant inovatyvias diagnostikos, gydymo ir prognozės technologijas, atnaujintas stadijavimo ir atrankinės patikros strategijas bei kitus bendruosius ligos aspektus: etiologiją, patogenezę, kliniką.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Nacionalinių medicininių informacijos paieškos duomenų bazių ir žurnalų *PubMed*, *ScienceDirect*, *The Lancet*, *Wiley Online Library*, *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *American Society of Clinical Oncology Publications* naudojimas ieškant straipsnių anglų kalba pagal gimdos kaklelio vėžio temą atitinkančius raktažodžius. Publikacijos buvo filtruotos pagal datą, pasirenkant 2018-2022 metus, įtraukti tik pilną teksto prieigą turintys įrašai.

Rezultatai. Atradus pagrindinį infekcijos sukėlėją – didelės rizikos žmogaus papilomos virusą, išaiškinus pagrindinius ligos etapus ir įdiegus tikrai veiksmingas pirminės ir antrinės prevencijos programas, gimdos kaklelio vėžys šiandienos pasaulyje yra išvengiama piktybinė liga. Nepaisant diagnostikos ir gydymo pasiekimų, ilgalaikė gimdos kaklelio vėžio prognozė išlieka prasta dėl metastazavimo ir recidyvų, ypač mažas ir vidutines pajamas gaunančiose šalyse, kur sveikatos priežiūros paslaugos ir švietimas yra menkiau išvystyti.

Išvados. Žmogaus papilomos virusas ir gimdos kaklelio vėžys yra opi viso pasaulio problema. Tikėtina, kad dėl vėlavimo diagnozuoti ir pradėti gydyti, miršta daugiau žmonių. Tolimesni moksliniai tyrimai ir nauji modernūs sprendimai, susiję su šio vėžio nustatymu, gydymu ir progresavimu, yra labai svarbūs siekiant pagerinti išgyvenamumo rodiklius.

Raktiniai žodžiai. Gimdos kaklelio vėžys; gimdos kaklelis; onkologija; diagnostika; gydymas; prevencija; žmogaus papilomos virusas.

SUMMARY

Aim. To review the latest scientific publications on cervical cancer, focusing on innovative diagnostic, treatment and prognostic technologies, updated staging and screening strategies and other general aspects of the disease such as ethiology, pathogenesis, symptoms.

Materials and Methods. Use of national medical information retrieval databases and journals *PubMed*, *ScienceDirect*, *The Lancet*, *Wiley Online Library*, *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, and *American Society of Clinical Oncology Publications* to search for English-language articles using keywords relevant to the topic cervical cancer. Publications were filtered by date, selecting the years 2018-2022, and only full-text entries were included.

Results. With the discovery of the main infectious agent, the high-risk human papillomavirus, the elucidation of the key stages of the disease and the introduction of truly effective primary and secondary prevention programmes, cervical cancer is now a preventable malignancy in the world today. Despite advances in diagnosis and treatment, the long-term prognosis for cervical cancer remains poor due to metastasis and recurrence, especially in low- and middle-income countries where health services and education are less well developed.

Conclusions. Human papillomavirus and cervical cancer are a pressing problem worldwide. Delays in diagnosis and treatment are likely to lead to more deaths. Further research and new state-of-the-art solutions for detection, treatment and progression of cancer are essential to improve survival rates.

Keywords. Cervical cancer; cervix; oncology; diagnosis; treatment; prevention; human papillomavirus.

ĮVADAS

Gimdos kaklelio vėžys tebėra viena pagrindinių moterų sveikatos problemų. Ši liga, remiantis 2020 m. statistiniais duomenimis, užima ketvirtą vietą tarp dažniausių moterų piktybinių navikų visame pasaulyje ir yra ketvirta moterų mirties nuo vėžio priežasčių. Apskaičiuota, kad 2020 m. buvo užregistruoti 604 127 nauji gimdos kaklelio vėžio atvejai ir daugiau kaip 341 831 mirčių. Tai sudaro net 7,7 proc. visų moterų mirčių nuo vėžio visame pasaulyje.(1) Svarbu prisiminti, jog atitinkamai, pagal 2018 m. šaltinius, globaliai buvo užfiksuoti 570 000 nauji šios ligos atvejai ir 311 000 moterų mirčių.(2) Augantys skaičiai rodo, kad gimdos kaklelio vėžys vis dar išlieka aktuali šių dienų problema, apie kurią sveikatos priežiūros specialistams reikia kalbėti su moterimis.

Gimdos kaklelio vėžio paplitimas pasaulyje nėra vienodas. Besivystančiose šalyse gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių prognozė yra prasta. Didžiausias sergamumas (daugiau kaip 90 proc.) registruojamas Afrikoje, į pietus nuo Sacharos.(3) Daugiausia mirčių (daugiau kaip 85 proc.) taip pat įvyksta žemo ar vidutinio ekonominio lygio šalyse.(4) Ši liga turi didžiulį poveikį pasauliniu mastu ir visuomenės sveikatai, nes šiose šalyse dažnai nėra oficialios vakcinacijos nuo žmogaus papilomos viruso (ŽPV) ir profilaktinės gimdos kaklelio patikros. Atsižvelgiant į tai, kad mažas ir vidutines pajamas gaunančiose šalyse mirtingumas nuo gimdos kaklelio vėžio yra 18 kartų didesnis nei išsivysčiusiose, geografinė moters gyvenamoji vieta lemia didelius regioninius ir pasaulinius skirtumus, susijusius su vėžio sergamumu, mirtingumu, nustatymu bei gydymu.(5)

Šio darbo tikslas yra apžvelgti naujausias mokslines publikacijas gimdos kaklelio vėžio tema, akcentuojant inovatyvias diagnostikos, gydymo ir prognozės technologijas, atnaujintas stadijavimo ir atrankinės patikros strategijas bei kitus bendruosius ligos aspektus: etiologiją, patogenezę, kliniką.

LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Baigiamajam darbui parengti buvo naudojamos nacionalinės medicininės informacijos paieškos duomenų bazės *PubMed*, *ScienceDirect*, *The Lancet*, *Wiley Online Library*, *Journal of the National Comprehensive Cancer Network (JNCCN)*, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology (EJOG)*, *American Society of Clinical Oncology (ASCO) Publications*. Straipsniai ieškomi anglų kalba pagal raktažodžius *cervical cancer* atitinkamai pridendant temą: *epidemiology, etiology, risk factors, pathogenesis, classification, staging, symptoms, diagnostics, treatment, prevention, prognosis*. Paiešką atitinkančios publikacijos buvo filtruotos pagal datą, pasirenkant 2018-2022 metus. Taip pat, į baigiamąjį darbą įtraukti tik pilną teksto prieigą turintys įrašai, filtro eilutėje pažymint *Free full text*. Iš viso, literatūros apžvalgai atlikti, buvo atrinkti 75 straipsniai, atitinkantys baigiamojo darbo tikslą.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1. Etiologija

1.1.1. Žmogaus papilomos virusas

Žmogaus papilomos virusas yra pagrindinė priežastis, sukianti gimdos kaklelio vėžį. Šią hipotezę dar 1976 m. iškėlė ir 1983-1984 m. patvirtino vokiečių virusologas Harald zur Hausen. Apie 99,7% gimdos kaklelio vėžio atvejų yra sukelti lytiniuose organuose persistuojančios vieno ar kelių tipų didelės rizikos ŽPV infekcijos.(6)

ŽPV priklauso *Papillomaviridae* šeimai – palyginti nedideliems, apie 55 nm skersmens, vienos dvigrandės žiedinės deoksiribonukleorūgšties (DNR) virusams, neturintiems apvalkalo, kurie gali būti nukreipti į epitelines odos, burnos ar anogenitalinės gleivinės ląsteles. Virusų genomą sudaro maždaug 8000 bazių porų ir trys funkcinės sritys, nurodytos 1 lentelėje.(6–8)

1 lentelė. ŽPV genomo funkcinės sritys

Genomo sritis	Funkcija
Ankstyvoji (E) sritis	Joje yra keletas atvirųjų skaitymo rėmelių (angl. <i>open reading frames, ORFs</i>), kurie koduoja replikacijos baltymus (E1, E2 ir E4) bei onkoproteinus (E5, E6 ir E7).
Vėlyvoji (L) sritis	Joje yra vėlyvieji genai (L1 ir L2), koduojantys pagrindinius (L1) ir šalutinius (L2) ŽPV kapsidės baltymus.

Priešakinė reguliacinė sritis (angl. <i>upstream regulatory region, URR</i>) arba nekoduojanti sritis (angl. <i>non-coding region, NCR</i>) arba ilgoji valdymo sritis (angl. <i>long control region, LCR</i>)	Lokaluota tarp L1 ir E6 atvirųjų skaitymo rėmelių. Joje yra su ŽPV DNR replikacija ir transkripcija susijusių reguliacinių elementų.
---	--

Remiantis naujos kartos DNR sekoskaitos tyrimais, šiuo metu Tarptautinis ŽPV referencijos centras yra nustatęs daugiau kaip 200 ŽPV tipų.(9) Laimei, daugelis jų žmogui yra nekenksmingi. Pagal turimus epidemiologinius duomenis, Tarptautinė vėžio tyrimų agentūra (angl. *International Agency for Research on Cancer, IARC*) 1 grupei (onkogeniniams) priskiria alfafapilomavirusų (ŽPV16, ŽPV18, ŽPV31, ŽPV33, ŽPV35, ŽPV39, ŽPV45, ŽPV51, ŽPV52, ŽPV56, ŽPV58 ir ŽPV59) pogrupį, kuris laikomas didelės rizikos. Šie ŽPV tipai yra anogenitalinio ir burnos ertmės vėžio, etiologiniai sukėlėjai.(7) 2A grupei (tikėtina onkogeniniams) priskiriami keli ŽPV tipai (ŽPV26, ŽPV53, ŽPV66, ŽPV67, ŽPV68, ŽPV70, ŽPV73 ir ŽPV82). Kiti tyrimai rodo, kad ŽPV68, ŽPV73 ir ŽPV82 yra didelės rizikos, tad 96 proc. gimdos kaklelio vėžio atvejų priskiriama trylika ŽPV tipų, priklausančių 1 ir 2A (ŽPV68) grupėms.(6) Kiti alfafapilomavirusai (ŽPV26, ŽPV30, ŽPV34, ŽPV53, ŽPV66, ŽPV67, ŽPV69, ŽPV70, ŽPV73, ŽPV82, ŽPV85 ir ŽPV97) siejami su retais gimdos kaklelio vėžio atvejais ir priskiriami 2B grupei (galimai onkogeniniams), kurios kancerogeniškumą sunku įvertinti.(10) Be to, alfafapilomavirusams taip pat priklauso mažos rizikos ŽPV tipai, kurie siejami su gerybiniais pakitimais, pavyzdžiui, ŽPV6, ŽPV11, ŽPV42, ŽPV43, ŽPV44, dėl kurių atsiranda apie 90 proc. karpų anogenitalinėje srityje.(7)

1.1.2. Kiti rizikos veiksniai

Didelės rizikos ŽPV aptikti būtina, tačiau to gali nepakakti gimdos kaklelio vėžiui išsivystyti. Ar moteriai išsivystys gimdos kaklelio vėžys, priklauso nuo keleto veiksnių, kurie, veikdami kartu su onkogeniniais ŽPV tipais, užveda patologinį procesą. Tam įtakos turi: tam tikras p53 geno polimorfizmas, genetiniai skirtumai tarp skirtingų ŽPV tipų (ŽPV16 ir ŽPV18 tipų virusai sukelia daugiau kaip 70 proc. gimdos kaklelio vėžio atvejų), koinfekcija daugiau nei vienu ŽPV tipu, pakartotinės infekcijos dažnumas, hormonų kiekis ir imuninis atsakas.(7,11) Keletas tyrimų parodė, kad gimdos kaklelio vėžio išsivystymo rizikos veiksniai yra žema socioekonominė padėtis, didelis gimdymų skaičius, prasta asmens ir lytinė higiena, rūkymas, nutukimas, ankstyva lytinio gyvenimo pradžia (<16 metų) ir ankstyva menopauzė (<45 metų), turėjimas daug lytinių partnerių, lytiniai santykiai su neapsipjaustyta apyvarpę turinčiu vaikinū.(12–14)

Didėjantis išnešiotų nėštumų skaičius yra svarbus nepriklausomas nuolatinės ŽPV infekcijos ir gimdos kaklelio vėžio išsivystymo rizikos veiksnys. Daugiavaikėms moterims transformacijos zona egzocervikse išlieka ilgesnė ir tai palengvina tiesioginį viruso ar kitų galimų kofaktorių poveikį. Tačiau labiausiai tikėtinas mechanizmas yra vietinis audinių pažeidimas, atsirandantis gimdymo natūraliais takais metu, arba ląstelių oksidacinis stresas, dėl kurio padidėja DNR pažeidimo ir ŽPV integracijos tikimybė.(6)

Imuninis atsakas į ŽPV infekciją yra ląstelinis, todėl būklės, dėl kurių sutrinka ląstelinis atsakas, pavyzdžiui, inkstų transplantacija ar užsikrėtus žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV), didina ŽPV užsikrėtimo ir progresavimo riziką.(6) Lyginant su neužsikrėtusiomis moterimis, ŽIV užsikrėtusioms pacientėms gimdos kaklelio vėžys diagnozuojamas ankstyvesniame amžiuje (15–49 metų).(12) Taip pat, gretutinė infekcija *Chlamydia trachomatis*, 2 tipo *herpes simplex* virusu (HSV2) ar kita lytiškai plintančia infekcija, didina riziką susirgti gimdos kaklelio vėžiu.(13)

Geriamųjų kontraceptinių tablečių vartojimas yra nepriklausomas rizikos veiksnys, sukeliantis gimdos kaklelio vėžį, ypač adenokarcinomą.(15) Didelės rizikos ŽPV priešakinėje reguliacinėje srityje yra sekų, kurios panašios į gliukokortikoidų atsako elementus, kuriuos gali sukelti steroidiniai hormonai, pavyzdžiui, progesteronas ar deksametazonas, kurie yra geriamųjų kontraceptikų veiklioji sudedamoji dalis.(6)

1.2. Patogenezės esmė

Dauguma ŽPV infekcijų paprastai išnyksta savaime per kelis mėnesius po užsikrėtimo, o net apie 90 proc. infekcijos išnyksta per 2–3 metus.(6) ŽPV gali užkrėsti gleivinės bazinio epitelio ląsteles ir yra susijęs su įvairiomis klinikinėmis būklėmis, kurios varijuoja nuo nekenksmingų pažeidimų iki vėžio. Tačiau lėtinė infekcija onkogeniniais arba didelės rizikos tipais gali sukelti burnos ertmės ar anogenitalinės srities, pavyzdžiui, gimdos kaklelio, vėžį.(7) Invazinio vėžio vystymosi procesas gali užsitęsti iki 20 metų nuo lytiniu keliu plintančio ŽPV sukulto pirminio pažeidimo.(12)

Nors ŽPV yra viena dažniausių lytiškai plintančių infekcijų priešasčių pasaulyje, jam perduoti nebūtinai penetraciniai lytiniai santykiai. Lytinių organų kontaktas oda prie odos yra pakankamas ŽPV užsikrėtimo kelias. Daugiau kaip 70 proc. lytiškai aktyvių moterų ir vyrų kada nors gyvenime užsikrės, o kai kurie iš jų gali užsikrėsti net kelis kartus.(6) Didžiausias ŽPV infekcijos užsikrėtimo laikotarpis yra netrukus po to, kai tampama lytiškai aktyviu. Dauguma šių infekcijų yra gerybinės arba neonkogeninės, sukeliančios tokius pažeidimus kaip odos karpos. Tik nedidelė dalis užsikrėtusiųjų tam tikrais ŽPV tipais gali išlikti ir išsivystyti į vėžį. Gimdos kaklelio adenokarcinomos taip pat rečiau susijusios su ŽPV infekcija ir priklauso nuo amžiaus. Beveik 90

proc. jaunesnių nei 40 metų moterų gimdos kaklelio adenokarcinomų yra susijusios su ŽPV infekcija, o 60 metų ir vyresnėms moterims ji nustatyta tik 43 proc. adenokarcinomų.(6)

Virusas paprastai užkrečia gleivinės epitelį ir subrendusiose epitelio ląstelėse gamina viruso daleles, tada sutrikdo normalią ląstelių ciklo kontrolę ir skatina nekontroliuojamą ląstelių dalijimąsi, todėl kaupiasi genetinė pažeidimai.(6) Pažeidimai, atsirandantys dėl nekontroliuojamos ląstelių proliferacijos ir mutacijų, galiausiai sukelia vėžį. Dėl greito imuninio apsilvimo dauguma ŽPV infekcijų nesukelia simptomų ir savaime išnyksta. Tuo tarpu toms moterims, kurioms išsivysto gimdos kaklelio vėžys, didelės rizikos ŽPV genotipo testas gali būti teigiamas 3–5 metai iki vėžio pasireiškimo ir nustatymo.(16)

Pagrindiniai mechanizmai, kuriais ŽPV prisideda prie kancerogenezės, yra susiję su dviejų viruso onkoproteinų, E6 ir E7, aktyvumu, kuris trikdo pagrindinių naviko slopinamųjų genų, p53 ir retinoblastomos, veiklą. Be to, E6 ir E7 yra susiję su šeiminingo DNR ir viruso DNR metilinimo pokyčiais. E6 ir E7 sąveika su ląstelės baltymais ir DNR metilinimo modifikacijomis yra susijusi su pokyčiais pagrindiniuose ląstelės keliuose, reguliuojančiuose genetinį vientisumą, ląstelių sukibimą, imuninį atsaką, apoptozę ir ląstelės kontrolę.(12) Taip pat, programuotos ląstelių mirties 1 ligandas (PD-L1) yra daugelio ląstelių, įskaitant naviko ląstelę, paviršiuje esantis biomarkeris, kuris padeda naviko ląstelei išvengti imuninių ląstelių atakos. ŽPV infekcija buvo labai susijusi su PD-L1 raiška gimdos kaklelio vėžio atveju.(17)

1.3. Klasifikacija

1.3.1. Gimdos kaklelio vėžio tipai

Gimdos kaklelio vėžys – tai piktybinis navikas, kuris skirstomas į du histologinius tipus: adenokarcinomą ir plokščialąstelinę karcinomą. Plokščialąstelinės karcinomos sudaro apie 75–80 proc. visų gimdos kaklelio vėžio atvejų, o adenokarcinomos – apie 20 proc.(18) Adenokarcinoma kyla iš liaukinių ląstelių, kurios iškloja vidinį gimdos kaklelio kanalą (endocerviksą), o plokščialąstelinė karcinoma – iš plokščiųjų ląstelių, išklojančių išorinę gimdos kaklelio dalį, atsiveriančią į egzocerviksą, kurį gydytojas gali matyti ginekologinės apžiūros metu.(19) Rečiau gimdos kaklelio vėžys turi ir plokščialąstelinės, ir adenokarcinomos požymių. Tuomet jis vadinamas adenoskvamozine arba mišria karcinoma.

Nors beveik visi gimdos kaklelio vėžiai yra plokščialąstelinės karcinomos arba adenokarcinomos, gimdos kaklelyje gali išsivystyti ir kitų tipų vėžys. Neuroendokrininės gimdos kaklelio karcinomos sudaro mažiau nei 2 proc. visų invazinių gimdos kaklelio vėžių.(20) Kiti tipai, pavyzdžiui, melanoma, sarkoma ir limfoma, dažniau pasitaiko kitose kūno dalyse. Reti pirminiai navikai yra šviesiųjų ląstelių karcinoma ir smulkialąstelinė karcinoma, pirminė limfoma, gimdos

kaklelio choriokarcinoma, gimdos kaklelio sarkoma, piktybinė melanoma, Wilmsio navikas ir piktybinė periferinė gimdos kaklelio fibroblastų neurilemoma.(21)

1.3.2. Stadijavimas

Šiuo metu egzistuoja dvi ginekologinio vėžio stadijų nustatymo sistemos, kuriomis gydytojai naudojami vertindami prognozę ir rinkdamiesi gydymo būdus: pirminio naviko, limfinių mazgų, tolimųjų metastazių (angl. *Tumor (T), Lymph Node (N), Metastasis (M), TNM*) sistema ir Tarptautinės akušerijos ir ginekologijos federacijos (FIGO) sistema. Naujausia gimdos kaklelio vėžio stadijavimo schema (devintoji versija), įsigaliojusi nuo 2021 m. sausio 1 d., pateikta 1 priede.(22)

1.4. Klinikinis pasireiškimas

Gimdos kaklelio vėžio simptomai ne visada būna akivaizdūs. Iki vėžiniai pakitimai dažnai nesukelia visiškai jokių požymių ar simptomų. Paprastai pirmieji signalai pasireiškia ankstyvųjų arba jau pažengusių gimdos kaklelio vėžio stadijų metu.(23) Simptomai, kurie gali pasireikšti sergant gimdos kaklelio vėžiu, pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. *Gimdos kaklelio vėžio simptomai*

Kraujo dėmės arba lengvas kraujavimas tarp menstruacijų arba iškart po jų.
Ilgesnis ir stipresnis nei įprastai menstruacinis kraujavimas.
Kraujavimas po lytinių santykių, prausimosi ar dubens apžiūros.
Padidėjęs makšties išskyrų kiekis, pakitęs jų kvapas ir spalva.
Dispareunija – skausmas lytinių santykių metu.
Kraujavimas po menopauzės.
Nepaaiškinamas, nuolatinis dubens ar nugaros skausmas.

Atsiradus metastazėms į kitas kūno dalis, simptomai gali būti sunkesni, priklausomai nuo to, į kokius audinius ir organus liga išplito. Pavyzdžiui, navikui metastazavus limfogeniniu keliu, atsiranda apatinių galūnių edemos, čiuopiami padidėję viršraktikauliniai, pažastų, kirkšnies limfmazgiai. Peraugus į gretimus organus, pasireiškia apsunkintas šlapinimasis, kraujas šlapime. Ligai metastazavus kraujo keliu į plaučius, kepenis, smegenis, skeletą ar kitur, atsiranda kepenų nepakankamumas, kaulų skausmas, sumažėjęs apetitas ir svorio netekimas, silpnumas.(20)

Didžiausi gimdos kaklelio vėžio sergamumo ir mirtingumo rodikliai aptinkami žemos socioekonominės padėties šalyse, pavyzdžiui, Pietų Afrikoje, kur gyvenančios moterys dažnai tiesiog nežino ir nesupranta, kaip interpretuoti patologinius makšties simptomus, todėl juos sieja su

užsikrėtimu ŽIV, vartojamais hormoniniais kontraceptikais arba seksualinio partnerio neištikimybe ir nesikreipia į medikus, kol požymiai stipriai progresuoja sutrikdydami kasdienę veiklą.(19,24) Be prastų sveikatos žinių, Omano valstybės moterys taip pat nurodė keletą emocinių kliūčių, trukdančių laiku kreiptis į gydytoją dėl atsiradusių gimdos kaklelio vėžio požymių ir simptomų.(11)

1.5. Diagnostikos metodai

Pacienčių, turinčių įtartinų gimdos kaklelio vėžio simptomų, pradinis ištyrimas apima išsamios anamnezės surinkimą, fizinę apžiūrą, bendrą kraujo tyrimą, kepenų ir inkstų funkcijos rodiklių įvertinimą.(25) Besimptomėms moterims ši liga dažniausiai nustatoma įvertinus pakitusius citologinius atrankinės patikros tyrimus.(26) Šiuo metu Tarptautinės ginekologijos ir akušerijos federacijos (FIGO) vertinimo procedūros, skirtos vėžio stadijai nustatyti, apsiriboja kolposkopija, biopsija ir gimdos kaklelio konizacija. Cistoskopiją ir proktoskopiją rekomenduojama atlikti tik įtarus naviko išplitimą į šlapimo pūslės ar tiesiosios žarnos gleivinę. Tačiau krūtinės ląstos rentgenografija, kompiuterinė tomografija, magnetinio rezonanso tomografija, kombinuota pozitronų emisija su kompiuterine tomografija ar chirurginis stadijavimas yra dažnai naudojami gydymo galimybėms ir planavimui nustatyti.(25) Nėščiąjų patikra dėl gimdos kaklelio vėžio taip pat atliekama pagal „trijų etapų modelį“, kuris apima gimdos kaklelio citologinį tyrimą, kolposkopiją ir gimdos kaklelio biopsiją.(27)

Iš pradžių, visoms moterims, kurioms įtariamas gimdos kaklelio vėžys, turėtų būti atlikta bendroji fizinė apžiūra. Įvertinami viršraktikauliniai, pažastų ir kirkšnių limfmazgiai, kad būtų atmestos tolimosios metastazės. Atliekant dubens apžiūrą, į makštį įkišamas specialus makšties skėtiklis ir apžiūrimas gimdos kaklelis. Jo konsistenciją ir dydį nustatyti padeda digitalinis rektalinis tyrimas, ypač pacientėms, sergančioms endocervikalinėmis karcinomomis. Sergant vėžiu, gimdos kaklelis paprastai būna tvirtos konsistencijos ir išsiplėtęs. Taip pat, šis tyrimas įvertina naviko išplitimą į parametriumą, nustačius mazgelius, esančius už gimdos kaklelio ribų.(20)

Gimdos kaklelio citologinis tyrimas (Papanicolaou tepinėlis, PAP testas) yra pirmojo pasirinkimo, norint greitai diagnozuoti gimdos kaklelio vėžį. Šį tyrimą atlieka gydytojas akušeris–ginekologas, specialiu šepetėliu surinkdamas gimdos kaklelio ląsteles, kurios užtepamos ant stiklelio (įprastinė citologija) arba supilamos į skystą terpę (skystoji citologija) ir siunčiamos į laboratoriją citopatologui ištirti. Citologinis tyrimas yra specifinis: jei randama anomalija, yra didelė vėžinio susirgimo tikimybė. Tačiau tai nėra jautrus tyrimas: 30–50 proc. vėžinių susirgimų yra praleidžiama per kiekvieną atrankinės patikros ciklą. Dėl mažo jautrumo, norint išvengti vėžio, reikia dažnai kartoti citologinius tyrimus.(26) Taip pat, šis tyrimas yra mažiau naudingas diagnozuojant adenokarcinomą

ar kitus retesnius gimdos kaklelio vėžio atvejus, nes jie nepažeidžia paviršinio epitelio, bet difuziškai infiltruoja stromą. Jų citologinio tyrimo rezultatai dažnai būna neigiami.(25)

Kai kuriose pasaulio šalyse prie citologinės gimdos kaklelio vėžio atrankinės patikros neseniai buvo pridėtas žmogaus papilomos viruso (ŽPV) genotipavimo tyrimas.(28) Jo metu gydytojas paima gimdos kaklelio arba makšties mėginį, siekiant nustatyti, ar moteris yra užsikrėtusi onkogenine ŽPV infekcija. Didelis Jungtinėse Amerikos Valstijose atliktas pirminės patikros dėl ŽPV tyrimas, parodė, kad ŽPV testas yra lygiaverčiai veiksmingas arba net veiksmingesnis atliekant pirminę gimdos kaklelio vėžio patikrą, palyginti su vien tik citologiniu tyrimu.(29) Įdomu tai, jog atlikus 56 tyrimų metaanalizę, nustatyta, kad ŽPV tyrimai, kuriuose naudojama polimerazės grandininės reakcijos technologija, yra tokie pat jautrūs naudojant savarankiškai pačių moterų surinktus mėginius, kaip ir gydytojo paimtus mėginius.(30) Vienas iš savarankiškai paimtų mėginių privalumų yra galimybė padidinti dalyvavimą atrankinėje patikroje tose populiacijose, kuriose šiuo metu vėžio atvejų skaičius yra didelis, bet atrankinė patikra nevykdoma dėl skurdžių finansinių išteklių. Ogilvie ir kolegos pažymi, kad galimybė ištirti daug daugiau moterų naudojant savityros mėginius pateisina nedidelį tyrimų tikslumo sumažėjimą.(29) Atsiradus savaiminio naudojimo ir nebrangiems, greitiems ŽPV testams, galima atlikti didelės apimties ŽPV atrankinę patikrą.

Onkogeninės ŽPV infekcijos mėginio derinys kartu su citologiniu tyrimu (kotestavimas) gali padidinti jautrumą gimdos kaklelio neoplazijai nustatyti nuo 50–85 proc. iki beveik 100 proc. Tačiau ŽPV nustatymas jaunesnėms nei 30 metų moterims kelia hiperdiagnostikos problemą, nes šioje amžiaus grupėje vyrauja didelės rizikos ŽPV infekcijos paplitimas.(29) Dabartinėse gairėse rekomenduojama, kad 25–34 metų amžiaus moterys būtų tiriamos tik citologiniu gimdos kaklelio tyrimu, o atrankinė patikra turėtų būti atliekama kas 3 metus. Dėl labai didelės neigiamos prognostinės vertės gimdos kaklelio vėžiui nustatyti, santykinai lėto ŽPV infekcijos progresavimo iki neoplazijos ir didesnių išlaidų, citologinis ir onkogeninės ŽPV infekcijos tyrimas 35–59 metų amžiaus moterims atliekamas kas 5 metus, jei gaunami abiejų tyrimų rezultatai prieš tai buvo neigiami. Taip pat, šiuo metu vyksta naujų diagnostikos metodų paieška, pavyzdžiui, baltymo SOX14 hipermetilinimas yra susijęs su gimdos kaklelio vėžiu ir gali tapti molekulinio biomarkeriu atrankai ir ankstyvajai diagnostikai.(31)

Kolposkopija tradiciškai yra diagnostinė, vizuali apžiūros procedūra, atliekama aptikus nenormalų gimdos kaklelio vėžio atrankinės patikros testą. Paprastai apžiūrimas visas gimdos kaklelis, daugiausia dėmesio skiriant skvamokolumnarinei jungčiai ir transformacijos zonai. Tai yra sritys, kuriose yra didžiausia neoplazijos išsivystymo rizika.(32) Kolposkopijos metu gimdos kaklelis apžiūrimas užtepus 3–5 proc. acto rūgšties tirpalo. Maždaug po 30–90 sekundžių rūgštinis tirpalas dehidratuoja ląsteles taip, kad plokščiosios ląstelės su santykinai dideliais arba tankiais branduoliais (pavyzdžiui, metaplastinės, displastinės ar ŽPV infekuotos ląstelės) atspindi šviesą, todėl atrodo

baltos. Be to, tokiaime fone lengviau matyti pakitusias kraujagysles ir kraujagyslių raštus. Panašiai gimdos kaklelis gali būti tepamas Liugolio tirpalu. Dėl prastos ląstelių diferenciacijos ikivėžiniai ir vėžiniai pakitimai turi mažai glikogeno arba jo visai neturi, todėl, panaudojus Liugolio, jie nusidažo įvairiais geltonais atspalviais. Šis tyrimas yra ganėtinai nespecifinis, nes ir normalios būklės, pavyzdžiui, normalus stulpinis, atrofinis epitelis ar hiperkeratozė (leukoplakija), gali atrodyti geltonai. Po dažymo, gimdos kaklelis apžiūrimas kolposkopu ir dokumentuojami pakitimai, atliekama kryptinga biopsija ar biopsijos iš pakitusios spalvos plotų.(29) Norint teisingai įvertinti pažeidimo gylį ir linijinį mastą, kai įtariama mikroinvazija, reikia atlikti gimdos kaklelio konizaciją – kūginę biopsiją.(25) Gimdos kaklelio adenokarcinoma neturi specifinės kolposkopinės išvaizdos. Kadangi adenokarcinomos dažniausiai vystosi endocervikse, atliekant kolposkopinį tyrimą būtina atlikti endocervikalinį kiuretažą.(33)

Kolposkopinio tyrimo duomenys, leidžiantys įtarti invaziją, yra šie:

- Nenormalios kraujagyslės (kilpinės, šakotos, tinklinės);
- Netaisyklingas paviršiaus kontūras su paviršiaus epitelio nykimu (išopėjimai, papilinės struktūros);
- Spalvinio tono pokytis (baltas, tepant acto rūgšties tirpalu arba geltonai–oranžinis, tepant Liugolio tirpalu).

Lyginant su gimdos kaklelio citologinio tyrimo jautrumu ir specifiškumu besivystančiose šalyse, gimdos kaklelio vizualizacija kolposkopu, panaudojant acto rūgšties tirpalą gali būti tikslesnis atrankinės patikros metodas. Jis kainuoja nedaug, yra saugus ir dėl paprastumo gali būti atliekamas įvairių medicinos paslaugų teikėjų. Be to, palyginti su citologiniais metodais, jis reikalauja mažiau infrastruktūros, nes rezultatai pateikiami iš karto, jų nereikia apdoroti laboratorijoje.(29) Naujausi skaitmeninių optinių technologijų pasiekimai leido sukurti labai lengvai nešiojamus skaitmeninius kolposkopus. Jie turi tuos pačius privalumus kaip ir standartinė kolposkopija, tačiau papildomai galima gauti itin didelės skiriamosios gebos skaitmeninius vaizdus. Atliekant perspektyvinį kohortinį tyrimą, kurio metu buvo tiriamas gimdos kaklelio vėžys tarp ŽPV teigiamų ir ŽPV neigiamų moterų Kambodžoje, visoms pacientėms, kurioms buvo reikalinga biopsija, buvo nustatyti tikslūs, atitinkantys patologinius pakitimus vaizdai, naudojant skaitmeninius kolposkopus.(34) Šiuo metu atliekami tyrimai, kuriais siekiama sukurti dirbtinio intelekto algoritmų programinę įrangą, padedančią interpretuoti skaitmeninius kolposkopinius vaizdus, kad realiuoju laiku būtų galima numatyti pažeidimų tikimybę.(35)

Ultrasonografija yra ekonomišką, patogų ir neinvazinį metodą, kurio tikslumas panašus į magnetinio rezonanso tomografijos, vertinant vietinį gimdos kaklelio vėžio išplitimą, tačiau ji nelaikoma standartiniu diagnostiniu metodu. Ultragarso tyrimas gali būti tinkamas moterims, sergančioms retais gimdos kaklelio vėžio tipais. Konkrečiau, spalvotasis Doplerio ultragarso

tyrimas kraujo tėkmės vaizdavimu gali padidinti piktybinių navikų aptikimo dažnį ir gauti aiškesnius vaizdus stadijos nustatymui bei tikslingai gimdos kaklelio biopsijai. Šios savybės padeda pagerinti ultragarso diagnostinį jautrumą ir teigiamą prognostinę vertę, taip pat suteikia pagrindą gydymo planavimui.(21)

Dar vienas gimdos kaklelio vėžio išplitimo diagnostikos būdas yra sentinelinių limfmazgių biopsija panaudojant žymeklį. Nustatyta, kad limfmazgių kartografavimas indocianino žaliuoju šiuo metu yra pranašiausias metodas, palyginti su kitais.(36) Ši biopsija yra patikima alternatyva pilnai dubens limfadenektomijai, nustatant limfmazgių būklę ankstyvosios stadijos vėžio atveju. Šis metodas iliustruoja tikslingos chirurgijos tipą ir yra įtrauktas į mažiau agresyvaus gimdos kaklelio vėžio gydymo taktiką. Atsižvelgiant į literatūros duomenis, pastebima tendencija, kad dabartinėje klinikinėje praktikoje sentinelinių imfmazgių biopsija yra priimtina. Ji ne tik sumažina sergamumą, bet ir suteikia tikslesnius naviko išplitimo histologinius duomenis.(37)

1.6. Gydymo metodai

Gimdos kaklelio vėžys yra viena iš sėkmingiausiai gydomų vėžio formų, jei jis anksti nustatomas ir veiksmingai gydomas. Pažengusios stadijos navikas taip pat gali būti kontroliuojamas pritaikius atitinkamą gydymą ir paliatyviąją priežiūrą, tačiau vėlyva gimdos kaklelio vėžio diagnozė dažniausiai siejama su didesne mirties rizika.(38) Nors nedaug tyrimų vertino konkrečiai adenokarcinomų gydymą, jos paprastai gydomos panašiai kaip ir plokščialąstelinės karcinomos.(33)

Chirurginis gydymas, kuris gali būti atliekamas įvairiais būdais (laparotomijos, per makštį, laparoskopijos ar robotinis), vis dar yra pagrindinis ankstyvosios stadijos ligai, vaisingumui išsaugoti ir mažesniems pakitimams, pavyzdžiui, IA, IB1 ir kai kuriems IIA1 stadijos gimdos kaklelio vėžio atvejams.(39) Nustatyta, kad bendras intraoperacinių ir pooperacinių nepageidaujamų reiškinių dažnis nesiskyrė tarp minimaliai invazinės ir atviros radiklios histerektomijos ankstyvojo vėžio metu.(40) Radikalios histerektomijos atveju būtina išsiaiškinti, ar reikia atlikti dubens limfmazgių rezekciją, nes gali atsirasti nepageidaujamų reiškinių, pavyzdžiui, limfedema. Todėl labai svarbu, kad prieš operaciją būtų atliktas tikslus metastazių į limfmazgius rizikos įvertinimas.(41)

Lokaliai išplitusio gimdos kaklelio vėžio atveju nepakeičiami gydymo būdai yra išorinė spindulinė radioterapija ir brachiterapija. Per pastaruosius kelis dešimtmečius išorinės spindulinės terapijos technologija labai patobulėjo – nuo trimatės konforminės iki intensyvumu, tūriniu lanku ar vaizdu valdomos radioterapijos. Dėl šių patobulinimų pailgėjo pacientų išgyvenamumas ir sumažėjo su gydymu susijęs sergamumas(42). Intensyvumu moduluojama radioterapija leidžia konkrečiau formuoti jonizuojančią dozę į nurodytą taikinį, sumažinant didelės dozės apšvitą aplinkiniams organams.(43) Be to, pastebėtas mažesnis vėlyvasis toksinis poveikis žarnynui ir šlapimo pūslei.(44)

Dar vienas intensyvumu moduluojamos radioterapijos privalumas – galimybė suteikti papildomą 10–15 grėjų (Gy) dozę į dubens limfmazgius, taikant nuosekliai arba vienalaikę integruotą stiprinimo metodiką.(45) Taip pat, 2D technologija pagrįstą brachiterapiją palaipsniui pakeitė 3D tūriniu vaizdu kontroliuojama adaptyvioji brachiterapija.(46) Cochrane apžvalga patvirtino, kad didelės ir mažos dozės spartos švitinimas yra susijęs su panašiu išgyvenamumu ir vėlyvu toksiškumu. Tačiau pacientai vis dažniau gydomi didelės dozės spartos švitinimu, nes jis leidžia taikyti ambulatorinę brachiterapiją.(47)

Chemoterapija, kartu su radioterapija, taikoma lokaliai išplitusio ir metastazavusio gimdos kaklelio vėžio gydyme. Jos tikslas – užkirsti kelią navikinių ląstelių proliferacijai, infiltracijai ir plitimui į kitus audinius. Priešoperacinė neoadjuvantinė chemoterapija dabar yra pripažinta veiksminga procedūra atrinktoms pacientėms, sergančioms lokaliai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu (FIGO IB2-IIB stadija).(48) Escande ir kt. įrodė, kad moterims, kurioms kartu su spinduline terapija buvo taikoma 5 ciklų chemoterapija, vietinių bei regioninių metastazių kontrolės rezultatai buvo geresni.(49) Nepaisant to, kad kai kuriuose tyrimuose buvo nustatyta išgyvenamumo nauda, adjuvantinė chemoterapija vis dar nelaikoma gydymo standartu, daugiausia dėl statistinių trūkumų ir pernelyg didelio toksiškumo.(50) Dėl mažesnės žalos galima teikti pirmenybę vienalaikiai chemoradioterapijai cisplatina. Pacientams, kurie netoleruoja cisplatinos režimo, galima taikyti karboplatiną kaip radiosensibilizuojančią medžiagą.(25)

Tradicinis gydymas, įskaitant sisteminę chemoterapiją, chirurginį gydymą ir radioterapiją, suteikia ribotas galimybes. Pacientai vis dar kenčia didelį skausmą ir menką išgyvenamumą, kuri sukelia standartinis gydymas. Nauja paradigma, tokia kaip imunoterapija, suteikia daug žadančią galimybę gydyti ŽPV sukeltą kancerogenezę ir pasinaudoti mokslinių tyrimų rezultatais apie šeimininko ir ŽPV sąveikos dėsninumus piktybinio naviko progresavimo metu.(51) Dabartinė imunoterapijos metodika, apima terapinę vakciną, tikslinius antikūnus, T-ląstelių imuninės kontrolės taškų inhibitorius ir adaptyvų T-ląstelių perkėlimą. Pavyzdžiui, anti-VEGF antikūnas bevacizumabas kartu su chemoterapija pagerino pacientų, sergančių pažengusios stadijos gimdos kaklelio vėžiu, bendro išgyvenamumo medianą 3,7 mėnesio. Be to, nustatyta, kad T-ląstelių imuninės kontrolės taškų inhibitorius, pavyzdžiui, pembrolizumabas, nukreiptas į populiariąją PD-1-PD-L1 ašį, buvo toleruojamas ir perspektyvus gydant PD-L1 teigiamą recidyvuojantį ar metastazavusį gimdos kaklelio plokščialąstelinį vėžį.(52) Kita galima strategija – adaptyvioji ląstelių terapija su naviką infiltruojančiais limfocitais, aktyvuotais ir išplėtais ex vivo.(53)

Daugiau kaip 75 proc. recidyvų įvyksta per pirmuosius 2–3 metus po pradinio gydymo, todėl šiuo laikotarpiu būtina intensyvi pacientų priežiūra. Stebėjimo planai turi būti individualūs, atsižvelgiant į prognostinius veiksnius, gydymo būdą ir šalutinį poveikį. Pagrindinis stebėjimo tikslas – užtikrinti klinikinį ir ekonomiškai efektyvų metodą, leidžiantį nustatyti ligos remisiją ir pagerinti

išgyvenamumo rezultatus. Tarptautiniuose giduose rekomenduojama stebėti kas 3–4 mėnesius pirmuosius dvejus metus ir kas 6 mėnesius kitus trejus metus. Po 5 metų pacientės turėtų grįžti prie kasmetinės fizinės apžiūros.(45)

1.7. Prevencija

Dabar egzistuoja dvi labai veiksmingos gimdos kaklelio vėžio prevencijos strategijos – skiepijimas nuo žmogaus papilomos viruso (ŽPV) ir gimdos kaklelio citologinė patikra su pirminiu ŽPV tyrimu. Jei visose valstybėse būtų sparčiai pradėta skiepyti ir bent du kartus per gyvenimą atlikti moterų ginekologinę apžiūrą, per ateinantį pusšimtį metų būtų išvengta iki 13,4 mln. gimdos kaklelio vėžio atvejų.(54) Tačiau norint veiksmingai išplėsti prevencijos mastą, susiduriama su dideliais iššūkiais, įskaitant vakcinų tiekimo problemas, veiksmingą finansavimą, gimdos kaklelio patikros vykdymą mažų ir vidutinių pajamų šalyse, vėžio gydymo paslaugų ir paliatyviosios pagalbos toms moterims, kurios susirgo gimdos kaklelio vėžiu, organizavimo struktūrą.(55)

1.7.1. Pirminė prevencija: skiepijimas nuo žmogaus papilomos viruso

Šiuo metu patvirtintos profilaktinės ŽPV vakcinų yra labai veiksmingos ŽPV infekcijos prevencijai, tačiau, jos yra neveiksmingos šalinant jau organizme egzistuojančią ŽPV infekciją.(51) Daugybė įrodymų patvirtina, kad skiepijimas nuo ŽPV ankstyvoje paauglystėje yra veiksmingas apsaugant nuo užsikrėtimo ŽPV infekcija, ikivėžinių pakitimų ir gimdos kaklelio vėžio jauniems suaugusiesiems. Didelio sveikatos tyrimo Kalifornijoje analizė parodė, kad jaunų moterų, paskiepytų iki 18 metų, gimdos kaklelio ikivėžinių susirgimų skaičius sumažėjo 50 proc., tačiau moterų, paskiepytų 18 metų ir vyresnių, palyginti su tomis, kurios niekada nebuvo skiepytos, nesumažėjo.(56,57) Skiepijimas iki lytinio gyvenimo pradžios sumažina vakcinų tipo onkogeninių ŽPV infekcijų skaičių daugiau kaip 90 proc. paskiepytiems asmenims, o neskiepyti asmenys pradeda naudotis visuomeniniu imunitetu, kai skiepijimo apimtys viršija 50 proc. Jei šiuo metu turimos vakcinų užtikrintų apsaugą visam gyvenimui, gimdos kaklelio vėžio atvejų skaičius galėtų sumažėti 85 proc. tiems, kurie pasiskiepija prieš susidurdami su onkogeniniais ŽPV.(3,7) Nors ŽPV vakcina yra saugi, atnaujintose Amerikos vėžio draugijos gairėse nerekomenduojama skiepyti 27–45 metų amžiaus suaugusiųjų dėl ribotos naudos visuomenės sveikatai.(58,59)

Pradėjus įgyvendinti skiepijimo programas, epidemiologinės analizės parodė, kad skiepytose populiacijose beveik išnyko lytinių organų karpos, o kai moterų skiepijimo apimtys buvo didelės, buvo gauta tvirtų įrodymų, kad net ir neskiepyti vyrai yra apsaugoti. Antrasis populiacijos lygmens įrodymas – mažėjantis gimdos kaklelio ikivėžinių susirgimų skaičius skiepytose populiacijose ir mažėjantis skiepytų asmenų sergamumas gimdos kaklelio ikivėžiniais susirgimais, palyginti su

neskiepytais asmenimis.(60) Pirmą kartą su ŽPV susijusių vėžio atvejų sumažėjimas pastebėtas atliekant ilgalaikius pirminių vakcinų tyrimų dalyvių stebėjimo tyrimus, kurie prasidėjo praėjus vidutiniškai 7 metams po skiepavimo.(61)

1.7.2. Antrinė prevencija: gimdos kaklelio vėžio patikra

Gimdos kaklelio vėžio atrankinės patikros programos veikia nustatant besimptomų moterų ikivėžinius pakitimus, kad būtų galima laiku diagnozuoti ir pradėti gydyti prieš išsivystant neoplazijai. Profilaktiniai testai turi būti jautrūs, lengvai atliekami bei valdomi pirminės sveikatos priežiūros gydytojų. Gimdos kaklelio citologinis tyrimas (Pap testas) dešimtmečius buvo pagrindinis atrankinės patikros būdas, tačiau ŽPV testai tampa vis svarbesni, nes gerėja supratimas apie ŽPV infekcijos vaidmenį gimdos kaklelio vėžio išsivystymui.(62) Visuomenės lygmeniu organizuotos prevencinės programos sumažino gimdos kaklelio vėžio atvejų skaičių 50–80 proc. Dauguma vėžio atvejų išsivysto tarp tų, kurie naujai atvyksta į sveikatos priežiūros įstaigą arba retai tikrinasi.(63) Nevienodos galimybės dalyvauti atrankinėje patikroje yra pagrindinė priežastis, dėl kurios labai skiriasi sergamumas gimdos kaklelio vėžiu ir mirtingumas nuo jo besivystančiose šalyse bei tarp socialiai remtinų ir nepalankioje padėtyje esančių asmenų.(26)

Išsivysčiusiose šalyse, kuriose moterų gydytojų yra tikrinamos reguliariai, gimdos kaklelio citologinis tyrimas pasirodė esantis vienu sėkmingiausių vėžio prevencijos programų. Nuo tada, kai jis buvo pradėtas taikyti kaip patikros priemonė, sergamumas gimdos kaklelio vėžiu ir mirtingumas nuo jo išsivysčiusiose šalyse sumažėjo daugiau kaip 70 proc. Tačiau paaiškėjo, kad mažai išteklių turinčiose šalyse citologinės patikros programos sunku įgyvendinti. Reikia elektros energijos mikroskopams, reikmenų tyrimams atlikti ir apmokytų citopatologų rezultatams interpretuoti. Be to, Papanicolaou tepinėlio sėkmė priklauso nuo to, ar laikui bėgant bus atliekama nuolatinė atrankinė patikra, o tai sudėtinga gyventojams, neturintiems išvystytos tyrimų infrastruktūros. Kaimo gyventojų stebėjimas taip pat yra sudėtingas, nes asmenys negali keliauti į atrankinės patikros vietas arba grįžti, jei Papanicolaou tepinėlis rodo displazijos požymius.(29) Taigi, citologinis gimdos kaklelio tyrimas yra mažiau patikimas, mažiau ekonomiškai ir logistiškai nepraktiškas patikrinimo metodas daugelyje pasaulio vietovių.

1.8. Prognozė

Pagrindiniai veiksniai, darantys įtaką gimdos kaklelio vėžio prognozei, yra vėlyvasis recidyvas ir metastazės į gretimus organus ar limfmazgius bei veiksmingas papildomas gydymas – spinduliavimas ir chemoterapija arba jų kombinacija, imunoterapija, naujų taikinių paieška.(64)

Pacientų, sergančių lokaliai išplitusiu gimdos kaklelio vėžiu, penkerių metų išgyvenamumas gali siekti 75–85 proc. pritaikius stadiją atitinkantį gydymą. Tačiau šiuo metu nėra sėkmingo gydymo būdo pacientėms, turinčioms metastazes paraaortiniuose limfmazgiuose. Jų trejų metų išgyvenamumas be ligos progresavimo ir bendras išgyvenamumas yra atitinkamai 34 proc. ir 39 proc. Gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių, kurioms yra tolimųjų metastazių ir pasireiškė ligos recidyvas, penkerių metų išgyvenamumo rodiklis siekė tik 15 proc.(65) Pagrindinė tokios padėties priežastis – ribotos gydymo galimybės. Pritaikius gydymą chemoterapija platinos ir taksanų preparatais bei bevacizumabu, išgyvenamumo mediana gali pailgėti iki 17 mėnesių.(66)

Galektinai, kuriuose yra daug angliavandenius surišančių baltymų, glaudžiai susiję su gimdos kaklelio naviko atsiradimu ir vystymusi. Jie dalyvauja tumoro ląstelių transformacijoje, angiogenezėje, metastazių atsiradime, imuninės sistemos išvengime ir jautrumo radiacijai bei chemoterapijai procese. Todėl galektinai laikomi daugiafunkcinio vėžio gydymo taikiniais.(67) Dar, duomenys rodo, kad ASF1B genas yra glaudžiai susijęs su gimdos kaklelio vėžio ląstelių proliferacija, migracija ir antiapoptoze ir gali būti laikomas nauju terapiniu taikiniu bei gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacientų prognozės rodikliu.(68)

Biomarkeriai, galintys atskirti gimdos kaklelio vėžio atvejus su gerais ir blogais rezultatais, yra reikalingi pacientams, kad būtų išvengta tiek perteklinio, tiek nepakankamo gydymo, taip pat kad būtų pagerinta sveikatos priežiūros kokybė. Mokslininkai sukūrė naują monokloninį antikūną (mAb), kuris selektyviai atpažįsta žmogaus CLDN12 geną ir tinka formalinu fiksuotų, į parafiną įterptų audinių imunohistocheminiam tyrimui. Naudojant šį specifinį antikūną įrodyta, kad sumažėjusi CLDN12 geno raiška yra blogas prognostinis gimdos kaklelio vėžio veiksnys.(69)

Sisteminis imuninio uždegimo indeksas, pagrįstas periferinių limfocitų, neutrofilų ir trombocitų skaičiumi, laikomas geru rodikliu, atspindinčiu vietinį imuninį atsaką ir sisteminį uždegimą. Išgyvenamumo analizė parodė, kad didelė šio rodiklio vertė buvo susijusi su bloga gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių prognoze. Sisteminis imuninio uždegimo indeksas yra vienintelis nepriklausomas šios neoplazijos prognostinis veiksnys. Be to, jis išlaiko savo nuspėjamąją vertę visose FIGO stadijose. Šis indeksas gali nešališkai prognozuoti bendrą gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių, kurioms atliekama radikali rezekcija, išgyvenamumą, todėl yra pranašesnis už esamus sisteminius uždegimo indeksus.(70)

Kilus COVID-19 pandemijai, sutriko kitų ligų, tarp jų ir gimdos kaklelio vėžio, diagnostikos ir gydymo prieinamumas. Dėl fizinės izoliacijos, kelionių apribojimų, baimės užsikrėsti, pacientams kilo sunkumų atvykti į ligonines konsultacijoms. Be to, dauguma įstaigų pradėjo selektyviai siūlyti planines ir teikti pirmenybę tik būtiniausioms procedūroms. Įvairiose Indijos vietovėse pranešta apie beveik 60–70 proc. sumažėjusį vėžiu sergančių pacientų lankomumą. Naujų atvejų diagnozavimas taip pat vėlavo dėl diagnostikos paslaugų neprieinamumo ir gyventojų atrankinės patikros programų

sustabdymo.(71–73) Duomenys rodo, kad trukmė nuo diagnozės nustatymo iki vėžio gydymo pradžios ir jo užbaigimas laiku turi įtakos gydymo veiksmingumui ir išgyvenamumui, t.y. išgyvenamumas sumažėja, kai pailgėja bendra gydymo trukmė arba kai vėluojama pradėti gydymą.(74) Daroma išvada, kad COVID-19 apribojimai lėmė daugiau mirčių nuo gimdos kaklelio vėžio nei įprastai.(75)

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

1. Nuolat organizme persistuojantis vieno ar kelių tipų onkogeninis žmogaus papilomos virusas (ypatingai 16 ir 18 serotipai) yra svarbiausias, bet nebūtinai pakankamas, gimdos kaklelio vėžio rizikos veiksnys. Neigiamas šio viruso testo atsakymas gali būti viena iš didėjančio sergamumo adenokarcinoma priežasčių.

2. Gimdos kaklelio vėžio galima išvengti visame pasaulyje efektyviai pritaikius prevencines programas. Skiepijimas nuo žmogaus papilomos viruso paauglystėje yra reikšmingas siekiant užkirsti kelią vėžio išsivystymui, o atrankinė patikra – suaugusiųjų vėžiui laiku diagnozuoti ir pradėti gydymą.

3. Pirminės profilaktikos žmogaus papilomos viruso tyrimas yra akivaizdžiai pranašesnis už citologinį gimdos kaklelio vėžio atrankinės patikros testą. Jį galima atlikti rečiau, vieno tyrimo metu aptinkama daugiau ikivėžinių pakitimų ir pasiekama didesnė vėžio prevencija. Anksti diagnozavus neoplaziją, padidėja sėkmingo gydymo tikimybė, o tai gali lemti gerokai mažesnę pacientų mirtingumą.

4. Imunoterapija tampa vis svarbesniu moderniuoju gydymo metodu sprendžiant įvairių tipų vėžio likvidavimo problemas. Tai suteikia vilčių pacientams, sergantiems metastazuojančiu ar recidyvuojančiu gimdos kaklelio vėžiu, nors jų bendra prognozė išlieka prasta. Dėl radioterapijos technologijų pažangos, sumažėjo su gydymu susijęs toksiškumas moterims, sergančioms lokaliai išplitusia liga.

5. Pacienčių, sergančių gimdos kaklelio vėžiu, išgyvenamumą lemia keletas veiksnių, pavyzdžiui, atrankinės patikros programų ir vakcinacijos pasiekiamumas, socialinė ir ekonominė padėtis, ligos nustatymo stadija, gydymo infrastruktūros ir sveikatos priežiūros personalo, galinčio laiku suteikti tinkamą priežiūrą, prieinamumas.

6. Sveikatos priežiūros sistemos turi būti pertvarkytos nustatant apsilankymų teikimo prioritetus, pradedant ankstyvos stadijos gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių gydymu, didinant nuotolinių konsultacijų panaudojimą ir stiprinant pirminės grandies gydytojų vaidmenį teikiant pradinę vėžio diagnostiką ir sekimą.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, ir kt. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021 m.;71(3):209–49.
2. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, ir kt. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020 m. vasario;8(2):e191–203.
3. Brisson M, Kim JJ, Canfell K, Drolet M, Gingras G, Burger EA, ir kt. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020 m. vasario 22 d.;395(10224):575–90.
4. Brüggmann D, Quinkert-Schmolke K, Jaque JM, Quarcoo D, Bohlmann MK, Klingelhöfer D, ir kt. Global cervical cancer research: A scientometric density equalizing mapping and socioeconomic analysis. *PLoS One*. 2022 m. sausio 6 d.;17(1):e0261503.
5. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *The Lancet*. 2019 m. sausio 12 d.;393(10167):169–82.
6. OKUNADE KS. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2020 m. liepos;40(5):602–8.
7. Wang R, Pan W, Jin L, Huang W, Li Y, Wu D, ir kt. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge. *Cancer Letters*. 2020 m. vasario 28 d.;471:88–102.
8. Revathidevi S, Murugan AK, Nakaoka H, Inoue I, Munirajan AK. APOBEC: A molecular driver in cervical cancer pathogenesis. *Cancer Letters*. 2021 m. sausio 1 d.;496:104–16.
9. Mühr LSA, Eklund C, Dillner J. Towards quality and order in human papillomavirus research. *Virology*. 2018 m. birželio 1 d.;519:74–6.
10. Wang X, Huang X, Zhang Y. Involvement of Human Papillomaviruses in Cervical Cancer. *Front Microbiol*. 2018 m. lapkričio 28 d.;9:2896.
11. Al-Azri MH, Al-Saidi M, Al-Mutairi E, Panchatcharam SM. Knowledge of Risk Factors, Symptoms and Barriers to Seeking Medical Help for Cervical Cancer among Omani Women Attending Sultan Qaboos University Hospital. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2020 m. rugpjūčio;20(3):e301–9.
12. Zhang S, Xu H, Zhang L, Qiao Y. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chin J Cancer Res*. 2020 m. gruodžio 31 d.;32(6):720–8.
13. Ramachandran D, Dörk T. Genomic Risk Factors for Cervical Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 m. spalio 13 d.;13(20):5137.

14. Elshami M, Thalji M, Abukmail H, Al-Slaibi I, Alser M, Radaydeh A, ir kt. Knowledge of cervical cancer risk factors among Palestinian women: a national cross-sectional study. *BMC Womens Health*. 2021 m. lapkričio 2 d.;21:385.
15. Asthana S, Busa V, Labani S. Oral contraceptives use and risk of cervical cancer—A systematic review & meta-analysis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2020 m. balandžio 1 d.;247:163–75.
16. Boda D, Docea AO, Calina D, Ilie MA, Caruntu C, Zurac S, ir kt. Human papilloma virus: Apprehending the link with carcinogenesis and unveiling new research avenues (Review). *Int J Oncol*. 2018 m. sausio 29 d.;52(3):637–55.
17. Cai H, Yan L, Liu N, Xu M, Cai H. IFI16 promotes cervical cancer progression by upregulating PD-L1 in immunomicroenvironment through STING-TBK1-NF-κB pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020 m. kovo 1 d.;123:109790.
18. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, Bradley K, Campos SM, Chon HS, ir kt. NCCN Guidelines Insights: Cervical Cancer, Version 1.2020: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2020 m. birželio 1 d.;18(6):660–6.
19. Hull R, Mbele M, Makhafola T, Hicks C, Wang SM, Reis RM, ir kt. Cervical cancer in low and middle-income countries. *Oncol Lett*. 2020 m. rugsėjo;20(3):2058–74.
20. Berek DL, Berek JS. *Berek & Novak's Gynecology*. Wolters Kluwer; 2019. 1256 p.
21. Li J, Gu C, Zheng H, Geng X, Yang Z, Zhou L, ir kt. Ultrasonographic diagnosis in rare primary cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 m. gruodžio;31(12):1535–40.
22. Olawaiye AB, Baker TP, Washington MK, Mutch DG. The new (Version 9) American Joint Committee on Cancer tumor, node, metastasis staging for cervical cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021 m.;71(4):287–98.
23. Mwaka AD, Walter FM, Scott S, Harries J, Wabinga H, Moodley J. Symptom appraisal, help-seeking and perceived barriers to healthcare seeking in Uganda: an exploratory study among women with potential symptoms of breast and cervical cancer. *BMJ Open*. 2021 m. vasario 5 d.;11(2):e041365.
24. Harries J, Scott SE, Walter FM, Mwaka AD, Moodley J. Women's appraisal, interpretation and help-seeking for possible symptoms of breast and cervical cancer in South Africa: a qualitative study. *BMC Womens Health*. 2020 m. lapkričio 13 d.;20:251.
25. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, ir kt. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2019 m. sausio 1 d.;17(1):64–84.

26. Eun TJ, Perkins RB. Screening for Cervical Cancer. *Med Clin North Am.* 2020 m. lapkričio;104(6):1063–78.
27. Beharee N, Shi Z, Wu D, Wang J. Diagnosis and treatment of cervical cancer in pregnant women. *Cancer Med.* 2019 m. rugpjūčio 6 d.;8(12):5425–30.
28. Zhao XL, Xu XQ, Duan XZ, Rezhake R, Hu SY, Wang Y, ir kt. Comparative performance evaluation of different HPV tests and triaging strategies using self-samples and feasibility assessment of thermal ablation in ‘colposcopy and treat’ approach: A population-based study in rural China. *International Journal of Cancer.* 2020 m.;147(5):1275–85.
29. Bedell SL, Goldstein LS, Goldstein AR, Goldstein AT. Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. *Sexual Medicine Reviews.* 2020 m. sausio 1 d.;8(1):28–37.
30. Ascitutto KC, Ernstson A, Forslund O, Borgfeldt C. Self-sampling with HPV mRNA analyses from vagina and urine compared with cervical samples. *Journal of Clinical Virology.* 2018 m. balandžio 1 d.;101:69–73.
31. Zhao J, Cao H, Zhang W, Fan Y, Shi S, Wang R. SOX14 hypermethylation as a tumour biomarker in cervical cancer. *BMC Cancer.* 2021 m. birželio 7 d.;21:675.
32. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, ir kt. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2020 m.;70(5):321–46.
33. Teoh D, Musa F, Salani R, Huh W, Jimenez E. Diagnosis and Management of Adenocarcinoma in Situ. *Obstet Gynecol.* 2020 m. balandžio;135(4):869–78.
34. Thay S, Goldstein A, Goldstein LS, Govind V, Lim K, Seang C. Prospective cohort study examining cervical cancer screening methods in HIV-positive and HIV-negative Cambodian Women: a comparison of human papilloma virus testing, visualization with acetic acid and digital colposcopy. *BMJ Open.* 2019 m. vasario 1 d.;9(2):e026887.
35. Hu L, Bell D, Antani S, Xue Z, Yu K, Horning MP, ir kt. An Observational Study of Deep Learning and Automated Evaluation of Cervical Images for Cancer Screening. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2019 m. rugsėjo 1 d.;111(9):923–32.
36. Zhang X, Bao B, Wang S, Yi M, Jiang L, Fang X. Sentinel lymph node biopsy in early stage cervical cancer: A meta-analysis. *Cancer Med.* 2020 m. gruodžio 13 d.;10(8):2590–600.
37. Balaya V, Guani B, Pache B, Durand YG, Bonsang-Kitzis H, Ngô C, ir kt. Sentinel lymph node in cervical cancer: time to move forward. *Chinese Clinical Oncology.* 2021 m. balandžio;10(2):18–18.
38. Tshewang U, Satiracoo P, Lenbury Y. Survival Analysis of Cervical Cancer Patients: A Case Study of Bhutan. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021 m. rugsėjo;22(9):2987–93.

39. Yang FC, Huang W, Yang W, Liu J, Ai G, Luo N, ir kt. Cervical Cancer Surgery: Current State of Affairs. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2021 m. balandžio 30 d.;10(2):75–83.
40. OBERMAIR A, ASHER R, PAREJA R, FRUMOVITZ M, LOPEZ A, MORETTI-MARQUES R, ir kt. Incidence of adverse events in minimally invasive versus open radical hysterectomy in early cervical cancer: Results of a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 m. kovo;222(3):249.e1-249.e10.
41. Nagao Y, Yokoi A, Yoshida K, Sumi M, Yoshihara M, Tamauchi S, ir kt. Clinical effects of cervical conization with positive margins in cervical cancer. *Sci Rep*. 2021 m. gruodžio 2 d.;11:23288.
42. Yeung AR, Pugh SL, Klopp AH, Gil KM, Wenzel L, Westin SN, ir kt. Improvement in Patient-Reported Outcomes With Intensity-Modulated Radiotherapy (RT) Compared With Standard RT: A Report From the NRG Oncology RTOG 1203 Study. *J Clin Oncol*. 2020 m. gegužės 20 d.;38(15):1685–92.
43. Lin Y, Chen K, Lu Z, Zhao L, Tao Y, Ouyang Y, ir kt. Intensity-modulated radiation therapy for definitive treatment of cervical cancer: a meta-analysis. *Radiat Oncol*. 2018 m. rugsėjo 14 d.;13(1):177.
44. Lin AJ, Kidd E, Dehdashti F, Siegel BA, Mutic S, Thaker PH, ir kt. Intensity Modulated Radiation Therapy and Image-Guided Adapted Brachytherapy for Cervix Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 m. balandžio 1 d.;103(5):1088–97.
45. Gennigens C, De Cuypere M, Hermesse J, Kridelka F, Jerusalem G. Optimal treatment in locally advanced cervical cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2021 m. birželio 3 d.;21(6):657–71.
46. Tan MBBS M FRCR, MD, Li Tee, Tanderup PhD K, Kirisits PhD C, de Leeuw PhD A, Nout MD P Remi, Duke MBBS F Simon, ir kt. Image-guided Adaptive Radiotherapy in Cervical Cancer. *Seminars in Radiation Oncology*. 2019 m. liepos 1 d.;29(3):284–98.
47. Chargari C, Deutsch E, Blanchard P, Gouy S, Martelli H, Guérin F, ir kt. Brachytherapy: An overview for clinicians. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2019 m.;69(5):386–401.
48. Zhao H, He Y, Yang SL, Zhao Q, Wu YM. Neoadjuvant chemotherapy with radical surgery vs radical surgery alone for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2019 m. kovo 7 d.;12:1881–91.
49. Escande A, Khettab M, Bockel S, Dumas I, Schernberg A, Gouy S, ir kt. Interaction between the Number of Chemotherapy Cycles and Brachytherapy Dose/Volume Parameters in Locally Advanced Cervical Cancer Patients. *Journal of Clinical Medicine*. 2020 m. birželio;9(6):1653.

50. Ma S, Wang J, Han Y, Guo F, Chen C, Chen X, ir kt. Platinum single-agent vs. platinum-based doublet agent concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Oncol.* 2019 m. liepos;154(1):246–52.
51. Naumann RW, Leath CA. Advances in Immunotherapy for Cervical Cancer. *Curr Opin Oncol.* 2020 m. rugsėjo;32(5):481–7.
52. Hu Z, Ma D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications. *Cancer Med.* 2018 m. rugsėjo 14 d.;7(10):5217–36.
53. Jazaeri AA, Zsiros E, Amaria RN, Artz AS, Edwards RP, Wenham RM, ir kt. Safety and efficacy of adoptive cell transfer using autologous tumor infiltrating lymphocytes (LN-145) for treatment of recurrent, metastatic, or persistent cervical carcinoma. *JCO.* 2019 m. gegužės 20 d.;37(15_suppl):2538–2538.
54. Brisson M, Drolet M. Global elimination of cervical cancer as a public health problem. *The Lancet Oncology.* 2019 m. kovo 1 d.;20(3):319–21.
55. Canfell K. Towards the global elimination of cervical cancer. *Papillomavirus Res.* 2019 m. birželio 6 d.;8:100170.
56. Castle PE, Xie X, Xue X, Poitras NE, Lorey TS, Kinney WK, ir kt. Impact of human papillomavirus vaccination on the clinical meaning of cervical screening results. *Preventive Medicine.* 2019 m. sausio 1 d.;118:44–50.
57. Rodriguez AM, Zeybek B, Vaughn M, Westra J, Kaul S, Montealegre JR, ir kt. Comparison of the long-term impact and clinical outcomes of fewer doses and standard doses of human papillomavirus vaccine in the United States: A database study. *Cancer.* 2020 m.;126(8):1656–67.
58. Saslow D, Andrews KS, Manassaram-Baptiste D, Smith RA, Fontham ETH, Group the ACSGD. Human papillomavirus vaccination 2020 guideline update: American Cancer Society guideline adaptation. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2020 m.;70(4):274–80.
59. Laprise JF, Chesson HW, Markowitz LE, Drolet M, Martin D, Bénard É, ir kt. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Through Age 45 Years in the United States. *Ann Intern Med.* 2020 m. sausio 7 d.;172(1):22–9.
60. Ueda Y, Yagi A, Nakayama T, Hirai K, Ikeda S, Sekine M, ir kt. Dynamic changes in Japan's prevalence of abnormal findings in cervical cytology depending on birth year. *Sci Rep.* 2018 m. balandžio 4 d.;8:5612.
61. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, Eriksson T, Harjula K, Natunen K, ir kt. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *International Journal of Cancer.* 2018 m.;142(10):2186–7.

62. US Preventive Services Task Force. Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018 m. rugpjūčio 21 d.;320(7):674–86.
63. Wang J, Elfström KM, Andrae B, Nordqvist Kleppe S, Ploner A, Lei J, ir kt. Cervical cancer case–control audit: Results from routine evaluation of a nationwide cervical screening program. *Int J Cancer*. 2020 m. kovo 1 d.;146(5):1230–40.
64. Fang C, Zhang P, Yu A, Yang Y, Zhang J. Different prognosis of stage IIIB cervical cancer patients with lower third of vaginal invasion and those without. *Gynecologic Oncology*. 2021 m. liepos 1 d.;162(1):50–5.
65. Nie H, Bu F, Xu J, Li T, Huang J. 29 immune-related genes pairs signature predict the prognosis of cervical cancer patients. *Sci Rep*. 2020 m. rugpjūčio 25 d.;10:14152.
66. Minion LE, Tewari KS. Cervical cancer – State of the science: From angiogenesis blockade to checkpoint inhibition. *Gynecol Oncol*. 2018 m. kovo;148(3):609–21.
67. Wang L, Zhao Y, Wang Y, Wu X. The Role of Galectins in Cervical Cancer Biology and Progression. *Biomed Res Int*. 2018 m. gegužės 8 d.;2018:2175927.
68. Liu X, Song J, Zhang Y, Wang H, Sun H, Feng X, ir kt. ASF1B promotes cervical cancer progression through stabilization of CDK9. *Cell Death Dis*. 2020 m. rugpjūčio 26 d.;11(8):705.
69. Rahman A, Kobayashi M, Sugimoto K, Endo Y, Kojima M, Furukawa S, ir kt. Reduced Claudin-12 Expression Predicts Poor Prognosis in Cervical Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021 m. balandžio 6 d.;22(7):3774.
70. Huang H, Liu Q, Zhu L, Zhang Y, Lu X, Wu Y, ir kt. Prognostic Value of Preoperative Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Cervical Cancer. *Sci Rep*. 2019 m. kovo 1 d.;9:3284.
71. Kumar D, Dey T. Treatment delays in oncology patients during COVID-19 pandemic: A perspective. *J Glob Health*. 10(1):010367.
72. Pramesh CS, Badwe RA. Cancer Management in India during Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 m. gegužės 14 d.;382(20):e61.
73. The Lancet Oncology. COVID-19: global consequences for oncology. *Lancet Oncol*. 2020 m. balandžio;21(4):467.
74. Chen CP, Kung PT, Wang YH, Tsai WC. Effect of time interval from diagnosis to treatment for cervical cancer on survival: A nationwide cohort study. *PLoS One*. 2019 m. rugsėjo 4 d.;14(9):e0221946.
75. Gupta N, Chauhan AS, Prinja S, Pandey AK. Impact of COVID-19 on Outcomes for Patients With Cervical Cancer in India. *JCO Glob Oncol*. 2021 m. gegužės 17 d.;7:GO.20.00654.

PRIEDAI

1 priedas. *Klinikinė TNM ir FIGO gimdos kaklelio vėžio klasifikacija*

TNM kategorijos	FIGO stadijos	Požymiai
PIRMINIS NAVIKAS (T)		
TX		Pirminio naviko įvertinti neįmanoma
T0		Pirminio naviko požymių nėra
T1	I	Preinvazinė karcinoma, apribota tik gimdos kakleliu (į gimdos kūną išplitimo nėra)
T1a	IA	Invazinė karcinoma, kurią galima diagnozuoti tik mikroskopuojant, kai didžiausias invazijos gylis ≤ 5 mm
T1a1	IA1	Išmatuota stromos invazija ≤ 3 mm gylio
T1a2	IA2	Išmatuota stromos invazija > 3 mm ir ≤ 5 mm gylio
T1b	IB	Invazinė karcinoma, kai išmatuota giliausia invazija > 5 mm (didesnė nei IA stadija); pažeidimas apsiriboja gimdos kakleliu, o dydis matuojamas pagal didžiausią naviko skersmenį. Pastaba: kraujagyslių ir (arba) limfagyslių pažeidimas neturėtų keisti stadijos, horizontalus pažeidimo išplitimas nebėra vertinamas.
T1b1	IB1	Invazinė karcinoma > 5 mm gylio stromos invazijos ir ≤ 2 cm didžiausio matmens
T1b2	IB2	Invazinė karcinoma > 2 cm ir ≤ 4 cm didžiausio matmens
T1b3	IB3	Invazinė karcinoma > 4 cm didžiausio matmens
T2	II	Karcinoma išplitusi už gimdos kaklelio ribų, bet nesiekia makšties apatinio trečdalo ar mažojo dubens sienos
T2a	IIA	Įtraukti viršutiniai du trečdaliai makšties be parametriumo invazijos
T2a1	IIA1	Invazinė karcinoma ≤ 4 cm didžiausio matmens
T2a2	IIa2	Invazinė karcinoma > 4 cm didžiausio matmens
T2b	IIB	Su parametriumu invazija, bet nesiekia mažojo dubens sienos
T3	III	Karcinoma apima apatinį makšties trečdalį ir (arba) išplinta į mažojo dubens sieną ir (arba) sukelia hidronefrozę arba inksto afunkciją. Pastaba: mažojo dubens sienelė apibrėžiama kaip raumenys, fascijos, neurovaskulinės struktūros ir kaulinio dubens skeleto dalys; atvejai,

		kai rektalinio tyrimo metu tarp naviko ir mažojo dubens sienos nėra vietos be vėžio, yra III FIGO stadijos.
T3a	IIIA	Karcinoma apima apatinį makšties trečdalį, bet neišplita į mažojo dubens sieną
T3b	IIIB	Išplitimas į mažojo dubens sieną ir (arba) hidronefrozė ar inksto afunkcija (nebent yra žinoma, kad tai lėmė kita priežastis)
T4	IVA	Biopsija patvirtintas karcinomos išplitimas į šlapimo pūslės, tiesiosios žarnos, kitų gretimų organų gleivinę (buliozinė edema nėra pakankamas požymis priskirti naviką IVA stadijai)
REGIONINIAI LIMFMASZGIAI (N)		
NX		Negalima įvertinti regioninių limfmazgių
N0		Metastazių regioniniuose limfmazgiuose nėra
N0(i+)		Izoliuotos naviko ląstelės regioniniuose limfmazgiuose ≤ 0.2 mm arba pavienės ląstelės arba ląstelių grupė iš ≤ 200 ląstelių viename limfmazgio skerspjūvyje
N1	IIIC1	Regioninių limfmazgių metastazės tik į mažojo dubens limfmazgius
N1mi	IIIC1	Regioninių limfmazgių metastazės (>0.2 mm bet ≤ 2.0 mm didžiausio matmens) į mažojo dubens limfmazgius
N1a	IIIC1	Regioninių limfmazgių metastazės (>2.0 mm didžiausio skermens) į mažojo dubens limfmazgius
N2	IIIC2	Regioninių limfmazgių metastazės į paraaortinius limfmazgius, su arba be teigiama invazija į mažojo dubens limfmazgius
N2mi	IIIC2	Regioninių limfmazgių metastazės (>0.2 mm, bet ≤ 2.0 mm didžiausio matmens) į paraaortinius limfmazgius, su arba ne teigiama invazija į mažojo dubens limfmazgius
N2a	IIIC2	Regioninių limfmazgių metastazės (>2.0 mm didžiausio matmens) į paraaortinius limfmazgius, su arba ne teigiama invazija į mažojo dubens limfmazgius
TOLIMOSIOS METASTAZĖS (M)		
M0		Tolimųjų metastazių nėra
cM1	IVB	Tolimosios metastazės (apima metastazes į kirkšnies limfmazgius, plaučius, kepenis, kaulus, pilvaplvėvę; neįtraukiamos metastazės į mažojo dubens ar paraaortinius limfmazgius, makštį)

pM1	IVB	Tolimųjų metastazių mikroskopinis patvirtinimas (apima metastazes į kirkšnies limfmazgius, plaučius, kepenis, kaulus, pilvaplėvę; neįtraukia metastazių į mažojo dubens ar paraaortinius limfmazgius, makštį)
-----	-----	---