

Postępowanie w przypadku stwierdzenia śródnabłonkowej neoplazji i raka gruczołowego *in situ* szyjki macicy.

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa
Ginekologicznego, Polskiego Towarzystwa
Patologów i Centralnego Ośrodka
Koordynującego Populacyjny Program Profilaktyki
i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy

Przewodniczący:

Marek Spaczyński

– Klinika Onkologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego,
Centralny Ośrodek Koordynujący Populacyjny Program Profilaktyki
i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy, Poznań

Ewa Nowak-Markwitz

– Klinika Onkologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego,
Centralny Ośrodek Koordynujący Populacyjny Program Profilaktyki
i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy, Poznań

Eksperti:

Antoni Basta

– Klinika Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Jagielloński,
Wojewódzki Ośrodek Koordynujący Populacyjny Program
Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy, Kraków

Wiesława Bednarek

– I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii UM
w Lublinie

Mariusz Bidziński

– Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, Centrum
Onkologii – Instytut im M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie,
Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej

Agata Karowicz-Bilińska

– Uniwersytet Medyczny, Łódź, Centralny Ośrodek Koordynujący
Populacyjny Program Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka
Szyjki Macicy, Poznań

Jan Bręborowicz

– Zakład Patologii Nowotworów Katedry Onkologii Uniwersytetu
Medycznego, Zakład Patologii Nowotworów Wielkopolskiego
Centrum Onkologii, Poznań

Andrzej Czuba

– Wojewódzki Ośrodek Koordynujący Populacyjny Program
Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy, Gliwice

Witold Kędzia

– Klinika Onkologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego,
Wojewódzki Ośrodek Koordynujący Populacyjny Program
Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy, Poznań

Jan Kornafel

– Katedra Onkologii i Klinika Onkologii Ginekologicznej, Akademia
Medyczna, Wrocław

Piotr Knapp

– Wojewódzki Ośrodek Koordynujący Populacyjny Program
Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy,
Białystok

Jan Kotarski

– I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Wojewódzki Ośrodek
Koordynujący Populacyjny Program Profilaktyki i Wczesnego
Wykrywania Raka Szyjki Macicy, Prezes Polskiego Towarzystwa
Ginekologicznego, Lublin

Andrzej Kulig

– Zakład Patomorfologii Klinicznej, Instytut Centrum Zdrowia Matki
Polki, Łódź

Przemysław Majewski

– Kierownik Katedry i Zakładu Patomorfologii Klinicznej
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Andrzej Malarewicz

– Uniwersytet Humanistyczno-Przyrodniczy Jana
Kochanowskiego w Kielcach, Wydział Nauk o Zdrowiu, Kielce

Magdalena Michalska

– Klinika Onkologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego,
Centralny Ośrodek Koordynujący Populacyjny Program Profilaktyki
i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy, Poznań

Anita Olejek

– Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii
Onkologicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Bytom

Włodzimierz Olszewski

– Zakład Patologii, Centrum Onkologii - Instytut, Konsultant
Krajowy ds. Patomorfologii, Warszawa

Tomasz Rechberger

– II Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny, Lublin

Wojciech Rokita

– Oddział Położniczo-Ginekologiczny, Szpital Kielecki NZOZ Św.
Aleksandra, Kielce

Ryszard Poręba

– Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii i Położnictwa w Tychach,
Prezes Elekt Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego

Andrzej Skręt

– Kliniczny Oddział Ginekologii i Położnictwa, Wydział Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego Rzeszów

Krzysztof Sodowski

– Oddział Kliniczny Położnictwa i Ginekologii, Katedra Zdrowia Kobiety, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Ruda Śląska

Jacek Suzin

– Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologii, I Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego, Łódź

Krzysztof Szytło

– Klinika Ginekologii Operacyjnej, Instytut Położnictwa i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego, Wojewódzki Ośrodek Koordynujący Populacyjny Program Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy, Łódź

Dnia 17 września 2009 roku odbyło się w Lublinie spotkanie ekspertów w celu wypracowania rekomendacji w sprawie postępowania w przypadku stwierdzenia śród nabłonkowej neoplazji i raka gruczołowego *in situ* szyjki macicy. Celem rekomendacji jest określenie sposobów postępowania w CIN i AIS, co powinno zwiększyć efektywność leczenia stanów przedrakowych i raka szyjki macicy. Nieprawidłowe leczenie CIN i AIS może zwiększyć u kobiety ryzyko zachorowania na raka lub spowodować wystąpienie powikłań, czasem nieodwracalnych, przy zbyt agresywnej terapii.

Uwagi ogólne

Śród nabłonkowa neoplazja (*cervical intraepithelial neoplasia* – CIN) jest bezpośrednim prekursorem raka szyjki macicy. Wykrywanie i leczenie CIN jest elementem profilaktyki wtórnej i powinno stanowić zintegrowany system, którego zadaniem jest zmniejszenie zachorowalności i umieralności na raka wśród kobiet polskich.

Nieprawidłowe wyniki przesiewowego badania cytologicznego są rejestrowane w programie SIMP Populacyjnego Programu Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy. Ich weryfikacja jednak następuje tylko częściowo w ramach świadczeń NFZ, a częściowo w praktykach prywatnych. W związku z tym program SIMP nie może udzielić pełnej odpowiedzi na pytanie, ile i jakich nieprawidłowych wyników badań cytologicznych wykonanych w ramach skринingu cytologicznego zostaje zweryfikowanych w badaniu histologicznym, jako obecność CIN.

Krajowy Rejestr Nowotworów również nie gromadzi informacji o stwierdzanych stanach przedrakowych raka szyjki macicy. W związku z tym brak jest danych o liczbie przypadków i stopniach zaawansowania śród nabłonkowej neoplazji szyjki macicy, corocznie rozpoznawanych w Polsce. Brak centralnego rejestru uniemożliwia także kontrolę skuteczności leczenia CIN i ocenę ryzyka wystąpienia powikłań w zakresie zastosowanych metod terapeutycznych. Nie można również określić wpływu zastosowanej terapii na płodność oraz przebieg późniejszych ciąży i porodów. Stworzenie rejestru zmian CIN jest pilną potrzebą w Polsce, ponieważ pozwoliłoby określić wskaźniki epidemiologiczne dotyczące tej choroby.

Klasyfikacja CIN

Klasyfikacja śród nabłonkowej neoplazji szyjki macicy jest oparta na ocenie histologicznej. Rozpoznanie CIN jest możliwe wyłącznie na podstawie oceny materiału tkankowego przeprowadzonej przez histopatologa. Nieprawidłowe wyniki badań cytologicznych (ASCUS, LSIL, HSIL, ASC-H) nie mają bezpośrednich odpowiedników w rozpoznaniach histologicznych śród nabłonkowej neoplazji – CIN, zatem leczenie nie może być rozpoczęte na podstawie wyniku rozmazu cytologicznego. Stopnie zaawansowania CIN:

CIN1 (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*) – zmiany małego stopnia

CIN2 – zmiany średniego stopnia

CIN3 – zmiany dużego stopnia.

Bezpośrednimi prekursorami raka są CIN2 i CIN3 określane często w piśmiennictwie, jako CIN2+.

Metody leczenia

Leczenie zmian CIN polega na usunięciu tkanki, w której toczy się ten proces chorobowy. W tym celu zastosować można zarówno metody ablacyjne, które niszczą zmienioną tkankę jak również chirurgiczne, za pomocą których następuje wycięcie zmiany CIN.

Do metod ablacyjnych zaliczamy: kriochirurgię, laseroterapię i koagulację termiczną. Wdrożenie postępowania ablacyjnego może być w pełni skuteczne w leczeniu zmian CIN, jednak muszą być spełnione ściśle określone warunki pozwalające na bezpieczne wykonanie tego typu procedur. Należy pamiętać, że po leczeniu ablacyjnym nie uzyskuje się materiału tkankowego do badania histologicznego. Tym samym nie jest możliwa ocena radykalności wykonanego zabiegu.

Zastosowanie metod chirurgicznych umożliwia uzyskanie materiału do badania histologicznego i tym samym pozwala na ocenę radykalności wykonanego zabiegu. Do metod chirurgicznych zaliczamy: konizację chirurgiczną („zimnym nożem”), wycięcie zmiany za pomocą pętli elektrochirurgicznej (LLETZ/LEEP), konizację laserową oraz operację wycięcia macicy.

Brak jest danych klinicznych, mówiących o tym, że metody inne niż wymienione wyżej mogą być skuteczne w leczeniu CIN. Szczepionka przeciwko zakażeniu HPV także nie ma takiej skuteczności.

Wybór metody leczenia powinien zawsze zależeć od oceny sytuacji klinicznej, dostępności metody oraz od doświadczenia lekarza wykonującego zabieg. W ocenie klinicznej należy wziąć pod uwagę wiek chorej, przebyte ciąży i plany dotyczące rozrodu, wynik poprzedzających badań cytologicznych i oczekiwania chorej. Znaczenie ma również fakt, czy biopsja, w wyniku której uzyskano wynik CIN była wykonana pod kontrolą kolposkopu. Zmiany CIN mogą rozwijać się wieloogniskowo w różnych miejscach na szyjce macicy i mogą mieć różny stopień zaawansowania.

Wynik badania histologicznego materiału tkankowego pobranego bez oceny kolposkopowej może nie odzwierciedlać rzeczywistego stopnia zaawansowania zmian dysplastycznych na szyjce macicy.

W szczególnych sytuacjach klinicznych, jeśli wynik badania histopatologicznego jest niejednoznaczny lub nie wykonano

skrobienia kanału szyjki albo obraz kliniczny sugeruje istnienie bardziej zaawansowanego procesu chorobowego należy powtórnie wykonać całą procedurę diagnostyczną przed wdrożeniem leczenia.

Żadna z metod terapeutycznych stosowanych w leczeniu CIN nie likwiduje zakażenia HPV.

Postępowanie w CIN1

Wybór postępowania w zmianach CIN1 jest najbardziej niejednoznaczny i najtrudniejszy. Jest to związane z heterogennością samej zmiany oraz z jej biologią. Rozpoznanie CIN1 odznacza się małą powtarzalnością. Ten sam obraz mikroskopowy może zostać oceniony przez różnych patologów, jako CIN1 lub stan prawidłowy. Mimo, że większość tych zmian jest spowodowana zakażeniem onkogennymi typami HPV, jednak za znaczną ich część odpowiadają typy nieonkogenne. Wykazano także niejednorodność zmian CIN1 pod względem obecności markerów procesu neoplazji.

Zmiany CIN1 bardzo często ulegają samoistnej regresji bez leczenia i rzadko obserwuje się ich progresję do stopnia CIN2+ w ciągu dwóch lat obserwacji. Uważa się, że wiele zmian CIN2+ rozpoznanych u kobiet obserwowanych z powodu CIN1 jest wynikiem niewykrycia bardziej zaawansowanego stopnia neoplazji we wstępnym badaniu. Prawdopodobieństwo niewykrycia istniejącego CIN2+ lub AIS w czasie pierwotnych procedur diagnostycznych jest większe, gdy rozpoznanie CIN1 było poprzedzone nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego, które oceniono, jako HSIL lub AGC. Dlatego proponuje się różne algorytmy postępowania u kobiet z CIN1, w zależności od poprzedzającego wyniku badania cytologicznego.

CIN1 poprzedzona w badaniu cytologicznym ASC lub LSIL

W przypadku rozpoznania CIN1 u kobiet, u których w badaniu cytologicznym uzyskano wynik ASC lub LSIL zaleca się następujący algorytm postępowania:

- Test HR DNA HPV, co 12 miesięcy,
- lub
- Powtarzanie cytologii, co 6 miesięcy.

Uzyskanie dodatniego wyniku testu DNA lub wyniku ASC-US (i powyżej) w cytologii powinno zadecydować o wykonaniu kolposkopii. Jeśli wynik testu był negatywny lub dwa kolejne wyniki badania cytologicznego były prawidłowe można skierować kobietę do badania przesiewowego. W przypadku utrzymywania się zmian CIN1 przez 2 lata należy podjąć decyzję o zastosowaniu leczenia. Można zastosować metody ablacyjne pod warunkiem, że wynik badania kolposkopowego jest satysfakcjonujący a zmiana nie jest obecna w kanale szyjki macicy. W przypadku niesatysfakcjonującej kolposkopii lub obecności zmiany CIN1 w kanale szyjki macicy rekomenduje się wykonanie diagnostycznego wycięcia zmiany z przekazaniem materiału tkankowego do badania histopatologicznego.

CIN1 poprzedzona w badaniu cytologicznym HSIL lub AGC

Zmiany CIN1 poprzedzone cytologicznym wynikiem HSIL lub AGC można poddać obserwacji kolposkopowej lub/i cytologicznej, pod warunkiem, że badanie kolposkopowe jest

satysfakcjonujące oraz wynik badania biopsji z kanału szyjki jest prawidłowy. Badania należy wykonać dwukrotnie, co 6 miesięcy. Nieprawidłowy wynik badań kontrolnych powinien zdecydować o diagnostyczno-terapeutycznym wycięciu zmiany. Prawidłowe wyniki kolposkopii i cytologii uzyskane dwukrotnie w ciągu roku pozwalają na powrót kobiety do rutynowych badań przesiewowych.

Zmianę CIN1 poprzedzoną HSIL i AGC należy wyciąć, jeżeli kolposkopia jest niesatysfakcjonująca. Materiał tkankowy należy przekazać do badania histologicznego. Histerektomia nie powinna być stosowana, jako metoda pierwszego wyboru w leczeniu CIN1.

CIN2 i CIN3 (CIN2+)

Zmiany CIN2+ należy poddać leczeniu. Nie rekomenduje się (poza szczególnymi przypadkami, patrz niżej) postępowania polegającego na obserwacji kolposkopowej lub/i cytologicznej. W leczeniu można zastosować metody ablacyjne jednak w takim przypadku muszą być spełnione następujące warunki: kolposkopia satysfakcjonująca, brak zmian dysplastycznych w kanale szyjki macicy, pełna zgodność wyniku badania kolposkopowego i wyniku badania histologicznego materiału pobranego ze zmiany, wykluczenia obecności raka szyjki macicy, średnica zmiany mniejsza niż 3cm.

Rekomendowanym sposobem leczenia zmian CIN2+ jest chirurgiczne wycięcie zmiany (konizacja „zimnym nożem”, zabieg LLETZ/LEEP, konizacja laserowa) z histopatologicznym badaniem materiału pooperacyjnego. Brak radykalności wykonanego zabiegu stwierdzony w badaniu histologicznym powoduje konieczność wykonania powtórnej diagnostyki histologicznej zmiany po upływie 4-6 miesięcy. Przypadki występowania nawracającego CIN2+ obecnego w kanale szyjki macicy mogą być wskazaniem do wykonania histerektomii. W zależności od preferencji pacjentki można także wykonać histerektomię, jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku zmian CIN2+ obecnych na szyjce macicy.

Kontrola chorych po leczeniu CIN

Niepowodzenia leczenia CIN stwierdza się u 1-25% kobiet. Większość nawrotów obserwuje się w ciągu pierwszych dwóch lat po leczeniu. Po przebyciu CIN2+ ryzyko rozwoju raka szyjki macicy przez 20 lat jest dziesięciokrotnie wyższe niż w populacji, która nie chorowała na CIN. Wszystkie kobiety, które przebyły CIN2+ powinny mieć wykonywane testy HR DNA HPV po 6-12 miesiącach oraz kolposkopię lub/i cytologię, co 6 miesięcy. U kobiet HPV DNA dodatnich oraz tych, u których stwierdzono nieprawidłowy wynik cytologii należy wykonać kolposkopię (i biopsję, jeśli są wskazania) oraz pobrać materiał z kanału szyjki. Jeśli wynik testu HR DNA HPV jest ujemny należy skierować pacjentkę do badań przesiewowych, które powinny być wykonywane, co 12 miesięcy przez 20 lat.

AIS

Raka gruczołowego *in situ* obserwuje się rzadko. Jego biologia jest odmienna w porównaniu do zmian CIN3. Badanie kolposkopowe nie zawsze jest pomocne w ustaleniu lokalizacji

zmiany, bowiem często rak ten wnika głęboko do kanału szyjki. Może także występować wielogniskowo. Trudności diagnostyczne dotyczące określenia granic procesu neoplazji stanowią o tym, że leczenie AIS powinno być bardziej radykalne niż w przypadkach CIN. U kobiet nieplanujących dalszego rozrodu należy zastosować, jako metodę z wyboru – histerektomię. U kobiet planujących rozród można wykonać konizację chirurgiczną „zimnym nożem” lub operację bardziej radykalną, czyli trachelektomię.

Jeśli w badaniu histopatologicznym po konizacji chirurgicznej stwierdzono brak radykalności zabiegu, to można dokonać próby ponownego wycięcia zmiany.

Kobiety po leczeniu AIS oszczędzającym macicę należy poddawać ścisłej kontroli, podobnie jak w przypadku CIN3.

Postępowanie w CIN u nastolatek i kobiet młodych planujących dalszy rozród

U nastolatek z CIN1 zaleca się wykonywanie kontrolnych badań cytologicznych raz w roku. Badanie kolposkopowe jest zalecane, jeśli po 12 miesiącach stwierdza się: ASC, LSIL lub HSIL. Nieprawidłowy wynik badania kolposkopowego powinien skłonić do wykonania powtórnej procedury diagnostycznej – biopsji szyjki i kanału. Nie zaleca się wykonywania testów DNA HPV.

U nastolatek z CIN2 można wykonywać kontrolne badania kolposkopowe lub/i cytologiczne, co pół roku, bądź dokonać wycięcia zmiany. Diagnostyczne wycięcie zmiany jest preferowane w przypadku niesatysfakcjonującej kolposkopii. Utrzymywanie się HSIL lub nieprawidłowego wyniku kolposkopii przez rok wymaga wykonania biopsji szyjki i kanału.

W przypadku CIN3 u nastolatek i młodych kobiet należy rozważyć chirurgiczne wycięcie zmiany, szczególnie w przypadkach, gdy kolposkopia jest niesatysfakcjonująca.

Dwa kolejne ujemne wyniki kolposkopii i cytologii pozwalają na powrót kobiety do rutynowych badań przesiewowych.

Postępowanie u kobiet ciężarnych

Postępowanie u kobiet w ciąży, u których rozpoznano CIN1 polega na monitorowaniu kolposkopowo-cytologicznym.

W przypadku rozpoznania, na podstawie badania histologicznego wycinków pobranych w kolposkopii, CIN2+ ciężarne powinny mieć wykonywane badania kolposkopowe i cytologiczne co 12-16 tygodni. Ponowna biopsja jest zalecana tylko, gdy kolposkopowy obraz zmiany uległ pogorszeniu lub wynik badania cytologicznego wskazuje na możliwość obecności raka inwazyjnego. W ciąży nie leczy się zmian CIN. Po porodzie, nie wcześniej niż po 6 tygodniach należy ponownie przeprowadzić procedurę diagnostyczną szyjki macicy i jej kanału.

Część zmian CIN obserwowanych w ciąży może ulec regresji po jej zakończeniu, prawdopodobnie w wyniku poprawy funkcji układu immunologicznego oraz samoistnego porodu i nie stwierdza się ich obecności w badaniach przeprowadzonych po porodzie.

Cięcie cesarskie jest zalecane jedynie w przypadku podejrzenia raka inwazyjnego.

Wydrukowano w:

Ginekol Pol. 2009, 80, 791-794