

Wpływ leczenia dysplazji szyjki macicy na wyniki położnicze



Royal College of
Obstetricians and
Gynaecologists

Ustalenie standardów postępowania
w celu poprawy zdrowia kobiet

Scientific Advisory Committee, Opinion Paper numer 21, czerwiec 2010

1. Wstęp

W takich krajach, jak Wielka Brytania, gdzie udało się wprowadzić program badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy, częstość występowania i śmiertelność z tego powodu istotnie się zmniejszyły. Posiadamy jednak coraz większą liczbę dowodów wskazujących, że wykonywanie zabiegów z powodu dysplazji szyjki macicy (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) wiąże się ze wzrostem ryzyka porodów przedwczesnych¹ i może mieć związek ze śmiertelnością okołoporodową.²

2. Stosowane obecnie metody leczenia CIN

Średni wiek kobiety, u której rozpoznaje się CIN i która wymaga leczenia, wynosi około 30 lat. Obecnie dość powszechnie jest to wiek, w którym kobiety jeszcze nie założyły rodziny. Dlatego należy rozważyć stosowanie leczenia miejscowego CIN. Skuteczność leczenia CIN nie powinna się pogorszyć, powinno być ono jak najbardziej skuteczne, ale jednocześnie nie powinno mieć odległego wpływu na płodność i wyniki położnicze. Usunięcie zwykle wykonuje się w znieczu-

leniu miejscowym w trybie ambulatoryjnym, a jego wykonanie jest łatwe.

Według ustalonej ogólnie opinii wycięcie zmiany jest skuteczniejsze niż zabiegi destrukcyjne, ponieważ umożliwia dokładną ocenę histopatologiczną wyciętej tkanki z precyzyjną oceną marginesów cięcia oraz umożliwia korektę prowadzonej terapii. Wycięcie strefy przekształceń za pomocą dużej pętli elektrycznej (large-loop excision of the transformation zone, LLETZ) jest dotychczas najpopularniejszą metodą leczenia, ponieważ zabieg łączy wszystkie zalety metod związanych z wycięciem: stosunkowo krótki czas trwania zabiegu, niski koszt, dobre stosowanie się pacjentek do zaleceń, łatwość wykonania zabiegu i łatwiejszą krzywą uczenia się. Podobne zalety mają metody destrukcyjne, zabiegi są zwykle wykonywane w miejscowym znieczuleniu w trybie ambulatoryjnym, a ich wykonanie jest łatwe. Te metody powodują jednak zniszczenie nabłonka strefy przekształceń i uniemożliwiają ocenę histopatologiczną. Zatem metody niszczenia tkanek wymagają dokładnej oceny materiału biopsyjnego przed zabiegiem w czasie wcześniejszej wizyty, a ich wadami są: wycięcie marginesów oraz uniemożliwienie rozpoznania histologicznego zmian po leczeniu, co powoduje, że w licznych przypadkach stosuje się bardziej intensywny schemat obserwacji. Pomimo teoretycznych zalet wycięcia zmian opublikowane dowody wskazują, że wszystkie te metody, czy to związane z usuwaniem, czy metody destrukcyjne, mają podobną skuteczność, jeśli chodzi o eradykację zmian śródnabłonkowych.^{3,4} Dostępne obec-

nie dane z piśmiennictwa wykazują, że ryzyko rozwoju inwazyjnego raka po rozpoznaniu i leczeniu zmian śródnabłonkowych jest cztery do pięciu razy większe niż w populacji ogólnej^{5,6} i pozostaje stabilne przez 20 lat.⁷ Warto zauważyć, że ryzyko jest podobne niezależnie od zastosowanej metody leczenia zmian śródnabłonkowych.^{5,6} Kolposkopiści muszą być świadomi, że w pewnych określonych sytuacjach klinicznych, takich jak leczenie zmian gruczołowych, niesatysfakcjonującej kolposkopii lub w przypadku podejrzenia bądź potwierdzenia mikroinwazji, obowiązkowe jest usunięcie zmian. Lekarze wykonujący kolposkopię zawsze powinni być właściwie przeszkoleni, aby podejmować takie decyzje.

3. Powikłania położnicze po leczeniu CIN

Skoro ryzyko rozwoju inwazyjnego raka szyjki macicy po leczeniu jest podobne, niezależnie od tego, jaką metodą się zastosuje, powstaje pytanie, czy podobnie jasne i rozstrzygające są dane dotyczące przyszłej płodności i wyników ciąży.

W metaanalizie wykonanej przez Kyrgiou i wsp.¹ przeanalizowano w sumie 27 retrospektywnych badań kohortowych dotyczących kobiet z CIN, opublikowanych w ciągu minionych trzydziestu lat. Konizacja zimnym nożem i laserem oraz LLETZ były związane z istotnie większym ryzykiem porodu przedwczesnego oraz mniejszą masą urodzeniową, nie stwierdzono różnic w umieralności okołoporodowej. Uważa się, że stwierdzony brak wpływu na umieralność okołoporodową związany był z małą liczebnością

W imieniu Royal College of Obstetricians and Gynaecologists przygotowali: Professor SM Quenby FRCOG, Warwic, Dr PL Martin-Hirsch, FRCOG, Lancashire i zrecenzowali: RCOG Consumers' Forum, Dr RG Hughes FRCOG, Edinburgh, Dr TBR Freeman-Wang MRCOG, London; Dr ME Cruickshank FRCOG, Aberdeen
Głównym recenzentem z ramienia Scientific Advisory był Mr CWE Redman FRCOG, Staffordshire.
W chwili publikacji przewodniczącym Scientific Advisory Committee był Professor S Thornton FRCOG, a wiceprzewodniczącym Professor R Anderson, FRCOG.
Za ostateczną wersję odpowiada Scientific Advisory Committee RCOG.

badanej próby.¹ Konizacja zimnym nożem była również związana z większym odsetkiem cięć cesarskich.¹ W odróżnieniu od tego waporyzacja laserowa nie była związana z występowaniem niepożądanych wyników położniczych. Zaskakującym wynikiem tej metaanalizy jest stwierdzenie niepożądanych wyników po konizacji laserowej i LLETZ, które nie były obserwowane w małych badaniach pierwotnych. Metaanaliza trzech badań ujawniła trwałe istotne zwiększenie ryzyka porodu przedwczesnego, jeśli margines cięcia przekraczał 10 mm, natomiast przy płytszych nacięciach dane pochodzące z poszczególnych badań były sprzeczne i różnorodne.¹

Wiele wyników dużych badań było zgodnych z danymi uzyskanymi w tej metaanalizie i wzmacniało pierwotne wyniki.⁸⁻¹⁰ Z tego powodu narodziło się pytanie, czy ginekolodzy zbyt szybko nie usunęli ze swojej praktyki ablacyjnych metod leczenia.¹¹ Aby odpowiedzieć na to pytanie, potrzebna była analiza dotycząca śmiertelności okołoporodowej, najważniejszego wyniku klinicznego. Nowa metaanaliza wykazała istotnie zwiększoną śmiertelność okołoporodową po zastosowaniu zabiegów usuwania tkanek, co odzwierciedlało zwiększony odsetek porodów przedwczesnych.² Ta sama analiza dotycząca zastosowania dostępnych metod ablacyjnych nie ujawniła zwiększenia śmiertelności okołoporodowej.² Zastosowanie jednej z metod leczenia, konizacji zimnym nożem lub konizacji laserowej, było powodem 1 zgonu okołoporodowego na 70 ciąż.² LLETZ było związane z mniejszym ryzykiem – dwa zgony okołoporodowe na 1000 ciąż.² Radykalna elektrokonizacja, w przeciwieństwie do miejscowego zniszczenia strefy przekształceń, wykonana przez koagulację igłą na głębokość do 1 cm, również wydawała się przynosić niepożądane wyniki położnicze.¹⁰ Ciężki i skrajnie wczesny poród przedwczesny (poniżej 32 tygodnia) oraz mała masa urodzeniowa (poniżej 2000 g) występowały często po konizacji zimnym nożem i po diatermii, ale rzadko po wycięciu za pomocą pętli.²

Dwie kolejne publikacje z 2009 roku dotyczące badań, w których oceniano dużą liczbę kobiet, również donosiły o 2-3-krotnym zwiększeniu ryzyka porodu przedwczesnego po LLETZ.^{12,13} Te dwie duże metaanalizy potwierdzają również obserwacje, że ablacja laserowa nie wpływa na wyniki położnicze.^{1,2} Różnice dotyczące ciężkości działań niepożądanych, stwierdzone między konizacją zimnym nożem a LLETZ, mogą być związane z różnicami dotyczącymi ilości wyciętej tkanki. Stożki wycięte za pomocą noża z definicji zawierają więcej tkanki niż wycięte za pomocą pętli, ale stożki wycięte za pomocą pętli mogą znacznie się różnić: od małych, przez średnie, po duże. Podobnie można wytłumaczyć różnice we wskaźniku porodów przedwczesnych między ablacją laserową a wycięciem za pomocą pętli, ponieważ wiązka lasera umożliwia dokładniejsze zniszczenie zmian, z prawdopodobnie mniejszym uszkodzeniem pozostającej tkanki szyjki macicy. Chociaż najnowsza metaanaliza nie potwierdziła istotnego nasilenia poważnych powikłań po LLETZ, należy pamiętać, że nawet nieznaczne wcześniactwo może mieć zasadnicze znaczenie, biorąc pod uwagę ryzyko przyjęcia na oddział intensywnej opieki noworodków, koszty opieki zdrowotnej i niepokój wywołany u matki.¹⁴

4. Mechanizmy biologiczne

Nie wyjaśniono jeszcze mechanizmu związku między leczeniem CIN a porodem przedwczesnym. Stwierdzono, że u kobiet, u których przeprowadzono wycięcie zmian, długość szyjki macicy w drugim trymestrze ciąży była mniejsza,⁹ ale długość mniejszą niż 25 mm stwierdzono tylko u 28% kobiet, które w przeszłości przebyły operację szyjki macicy,¹⁵ co pozwala przypuszczać, że w grę wchodzi bardziej złożone mechanizmy niż osłabienie mechaniczne.

Potencjalny problem z opisywanym związkiem między operacją szyjki macicy z powodu CIN a porodem przedwczesnym jest związany z czynnikami zakłócającymi, ponieważ wiadomo, że

CIN i porody przedwczesne częściej występują u kobiet palących tytoń i pochodzących z uboższych klas społecznych.¹⁶ W ostatniej publikacji, w analizie regresji wzięto pod uwagę te czynniki zakłócające i stwierdzono, że pozostał związek między konizacją a porodem przedwczesnym.¹⁷ Ci sami autorzy porównali wyniki położnicze u tych samych kobiet przed i po leczeniu szyjki macicy i stwierdzili zwiększone ryzyko porodu przedwczesnego po operacji, znów przypisując związek z porodem przedwczesnym raczej zastosowanemu leczeniu niż czynnikom zakłócającym.¹⁷

Często w przypadku wcześniactwa stwierdza się zakażenie wstępujące z pochwy do przedziału płodowo-łożyskowego i uważa się, że jest ono czynnikiem przyczynowym porodu przedwczesnego. Szyjka macicy uważana jest za ważną fizyczną i immunologiczną barierę dla zakażeń wstępujących,¹⁸ skoro każde osłabienie bariery szyjkowej może zwiększyć ryzyko zakażenia i porodu przedwczesnego. Związek między LLETZ a przedwczesnym pęknięciem błon płodowych¹² potwierdza koncepcję osłabionej obrony przed zakażeniem jako patofizjologicznej podstawy opisywanego związku.

5. Opieka położnicza nad pacjentkami po leczeniu CIN

Do momentu zbadania różnych zagadnień i opublikowania nowych danych kobiety leczone z powodu zmian dużego stopnia, z proporcjonalnie dużym obszarem wyciętej tkanki, powinny zostać uświadomione przez ginekologa, że w przyszłości w przypadku ciąży powinny zostać zaliczone do grupy dużego ryzyka porodu przedwczesnego. Dotyczy to zwłaszcza kobiet, u których dwukrotnie dokonano wycięcia zmian, ponieważ to przede wszystkim ta grupa jest narażona na ryzyko porodu przedwczesnego (szacuje się, że ryzyko jest zwiększone dziesięciokrotnie w porównaniu z ryzykiem ogólnym),¹⁷ oraz tych, które były leczone przez wykonanie konizacji zimnym nożem. Uświadomienie kobietom ryzyka może wywołać u nich obawy, ale

też zwiększyć prawdopodobieństwo, że w przypadku wystąpienia objawów porodu przedwczesnego zwrócą się wcześniej o pomoc medyczną.

Rodzi się pytanie, jak położnicy powinni prowadzić ciążę u kobiet, u których wykonano wycięcie zmian. Zwiększone ryzyko porodu przedwczesnego u kobiet, które były leczone z powodu CIN metodą niszczenia tkanek, jest bardzo podobne do ryzyka u kobiet z porodem przedwczesnym w wywiadzie.¹⁹ Obecnie w Wielkiej Brytanii w praktyce położniczej kobiety z porodem przedwczesnym w wywiadzie są traktowane tak, jak kobiety z grupy dużego ryzyka i zostają skierowane do ośrodków położniczych wysokiego stopnia referencyjności. Te ośrodki zapewniają opiekę, która obejmuje seryjne przezpochwowe badania USG szyjki macicy oraz przesiewowe badanie fibronektyny, a w przypadku, gdy wynik badania przesiewowego jest dodatni, leczenie zapobiegające, takie jak szew szyjkowy, progesteron i podanie kortykosteroidów. Problemem związanym z podejściem „wykonuj badania przesiewowe i lecz” jest to, że nie wykazano, aby poprawiało ono wyniki położnicze²⁰ i prawdopodobnie nie jest ono efektywne kosztowo.¹⁹ Zalecono wykonanie dalszych badań na tym polu.¹⁹

Stwierdzenie skrócenia szyjki macicy w drugim trymestrze ciąży w badaniu USG pozwalało przewidzieć wystąpienie porodu przedwczesnego u kobiet, które miały w przeszłości wykonaną operację szyjki macicy polegającą na wycięciu zmian.¹⁵ Ponadto stwierdzono, że progesteron, ale nie szew szyjkowy, zmniejszył odsetek porodów przedwczesnych w grupie kobiet z krótką szyjką macicy.^{21,22} Zagadnienie przedłużenia czasu trwania ciąży komplikuje jednak brak badań dotyczących zapobiegania porodowi przedwczesnemu, które dotyczyłyby odległych wyników pediatrycznych. Istnieje obawa, że przedłużanie czasu trwania ciąży u kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym może spowodować, że płód będzie przebywał w niekorzystnych dla niego warunkach wewnątrzmacicznych, zwiększając przez to chorobowość u dziecka.

Stąd potrzeba dalszych badań, aby określić właściwe prowadzenie ciąży u kobiet, które mają w wywiadzie operację szyjki macicy polegającą na wycięciu tkanek wykonanym z powodu CIN.

6. Opieka zdrowotna i problemy organizacyjne

Leczenie CIN ma następstwa położnicze, które należy rozważyć u młodych kobiet. Takie strategie, jak „rozpoznaj i lecz” mogłyby być atrakcyjne pod względem organizacyjnym, ponieważ wymagają minimalnej liczby wizyt ambulatoryjnych. Postępowanie bardziej zachowawcze powinno jednak zostać uznane za najlepsze, jeśli chcemy zminimalizować niekorzystny wpływ na wyniki położnicze w przyszłości. To postępowanie zachowawcze mogłoby obejmować obserwację zmian małego stopnia u młodych kobiet, wdrożenie schematu postępowania „wybierz metodę i lecz” oraz rozważenie zastosowania metod ablacyjnych w potwierdzonych histologicznie przetrwałych zmianach małego stopnia, preferując je w stosunku do metod związanych z wycięciem, oraz możliwe rozważenie zastosowania metod ablacyjnych w zmianach płaskonabłonkowych dużego stopnia, kiedy nie ma objawów inwazji choroby, a kolposkopia została wykonana przez doświadczonego lekarza.

7. Podsumowanie

Lekarze planując leczenie szyjki macicy z powodu zmian przedinwazyjnych, powinni mieć świadomość, że wycięcie tkanek przeprowadzone na wyrost może w przyszłości zwiększać ryzyko położnicze w ciąży. Leczenie należy tak prowadzić, aby nie tylko zmniejszać odsetek niepowodzeń, ale również minimalizować możliwe powikłania położnicze. Ginekolodzy powinni udzielić pacjentkom dodatkowych informacji na temat wielkości usuniętej tkanki szyjki macicy oraz uszkodzenia kanału szyjki macicy. Konieczne są dalsze badania, aby przewidzieć, które ciężarne

w przyszłości należy zaliczyć do grupy ryzyka, oraz określić interwencje, które mogą zmniejszyć to ryzyko.

© 2010 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tłumaczenie i publikowanie artykułu *Obstetric Impact of Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia, Opinion Paper 21* przez Medical Tribune Polska za zgodą RCOG. Jakiegokolwiek kopiowanie w którymkolwiek języku w całości lub w części bez uprzedniego pisemnego zezwolenia wydawcy całkowicie zabronione.

PIŚMIENNICTWO

1. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial of early invasive cervical lesions: systematic review and meta analysis. *Lancet* 2006; 367:489–98.
2. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008;337: a1284. DOI:10.1136/bmj.a1284.
3. Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001318.
4. Nuovo J, Melnikow J, Willan AR, Chan BK. Treatment outcomes for squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;68:25–33.
5. Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A, Monaghan JM, Duncan ID, Paraskevaidis E, et al. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1997;349:978–80.
6. Soutter WP, Sasieni P, Panoskatsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2006;118:2048–55.
7. Kalliala I, Anttila A, Pukkala E, Nieminen P. Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study. *BMJ* 2005;331:1183–5.
8. Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2007;109:309–13.
9. Crane JM, Delaney T, Hutchens D. Transvaginal ultrasonography in the prediction of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2006;107: 37–44.
10. Bruinsma F, Lumley J, Tan J, Quinn M. Precancerous changes in the cervix and risk of subsequent preterm birth. *BJOG* 2007;114:70–80.
11. Paraskevaidis E, Kyrgiou M, Martin-Hirsch P. Have we dismissed ablative treatment too soon in colposcopy practice? *BJOG* 2007;114:3–4.
12. Jakobsson M, Gissler M, Paavonen J, Tapper AM. Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm birth. *Obstet Gynecol* 2009;114:504–10.
13. Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer SK. Loop electrosurgical excision of the cervix and subsequent risk for spontaneous preterm delivery: a population-based study of singleton deliveries during a 9-year period. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:33.e1–6.
14. Mangham LJ, Petrou S, Doyle LW, Draper ES, Marlow N. The cost of preterm birth throughout childhood in England and Wales. *Pediatrics* 2009;123:e312–27.
15. Jolley JA, Wing DA. Pregnancy management after cervical surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;6:528–33.
16. Norman JE, Morris C, Chalmers J. The effect of changing patterns of obstetric care in Scotland (1980–2004) on rates of preterm birth and its neonatal consequences: perinatal database study. *PLoS Med* 2009;e1000153.
17. Ørtoft G, Henriksen TB, Hansen ES, Petersen KL. After co-nisation of the cervix the perinatal mortality due to preterm delivery increases in subsequent pregnancy. *BJOG* 2010;117: 258–67.
18. Whitworth MK, Pafilis J, Vince G, Quenby S. Cervical leucocyte sub-populations in idiopathic preterm labour. *J Reprod Immunol* 2007;75:48–55.

- 19.** Honest H, Forbes C, Durée KH, Norman G, Duffy S, Tsourapas A, et al. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess* 2009;13:1–627.
- 20.** Simcox R, Seed PT, Bennett P, Teoh TG, Poston L, Shenan AH. A randomized controlled trial of cervical scanning vs history to determine cerclage in women at high risk of preterm birth (CIRCLE trial). *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:623.e1–623.e6.
- 21.** To MS, Alfirevic Z, Heath VC, Cicero S, Cacho AM, Williamson PR, et al; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1849–53.
- 22.** Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007;357:462–9.