

Przebieg ciąży i porodu u pacjentki po leczeniu raka szyjki macicy i dysplazji sromu – opis przypadku

Katarzyna Kowalczyk-Amico, Maria Szubert, Jacek Suzin

Streszczenie

Zarówno zmiany przednowotworowe, jak i nowotwory narządów płciowych u kobiet w wieku rozrodczym są istotnym problemem diagnostycznym i terapeutycznym. Wraz ze wzrostem odsetka kobiet i mężczyzn zakażonych wirusem HPV wzrasta częstość dysplazji szyjki macicy (cervical intraepithelial neoplasia, CIN), dysplazji sromu (vulvar intraepithelial neoplasia, VIN) czy śródnabłonkowej neoplazji pochwy (vaginal intraepithelial neoplasia, VAIN) w populacji. Nierzadko stany te wykrywano się po raz pierwszy u kobiet w ciąży. Praca przedstawia przypadek 31-letniej pacjentki leczonej z powodu raka przedinwazyjnego szyjki macicy i dysplazji sromu VIN 3, u której udało się zachować funkcje rozrodcze. Na przykładzie prezentowanej pacjentki w artykule omówione zostały sposoby postępowania w przypadku wykrycia stanów przedrakowych oraz nowotworów inwazyjnych szyjki macicy i sromu u kobiet w ciąży, a także sposób prowadzenia ciąży u kobiet z wywiadem wspomnianych nowotworów. Każda ciąża uzyskana w tej grupie kobiet powinna być traktowana jako wysokiego ryzyka.

Do uznanych czynników ryzyka raka szyjki macicy należą: zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego, wiek, wczesne rozpoczęcie współżycia płcio-

wego, duża liczba partnerów seksualnych, duża liczba porodów, palenie tytoniu, niski status socjoekonomiczny, stwierdzona wcześniej patologia w badaniu cytologicznym, partnerzy zwiększonego ryzyka (niemonogamiczni, zakażeni HPV). Prawdopodobne czynniki ryzyka to: wieloletnie stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych, niewłaściwa dieta (np. niedobór witaminy C), zakażenie HIV, stany zapalne narządu płciowego, choroby przenoszone drogą płciową inne niż HPV (np. chlamydia, rżesistek, wirus opryszczki HSV-2).¹

Rak sromu jest chorobą rzadką i stanowi 2,5-5% wszystkich nowotworów złośliwych narządu płciowego kobiety. Jest nowotworem występującym głównie u starszych kobiet, chociaż 30% przypadków raka sromu rozwija się ze śródnabłonkowej neoplazji (VIN), której przyczyną jest przewlekłe zakażenie HPV – stąd dwa szczyty zachorowań charakterystyczne dla tego nowotworu: 65-70 i 40 rok życia.^{2,3} Wyróżnia się dwa typy raka kolczystokomórkowego sromu: wysokozróżnicowany, rogowaciejący SCC (squamous cell carcinoma) – częstszy, rozwijający się na podłożu liszaja twardzinowego lub zróżnicowanej śródnabłonkowej neoplazji sromu oraz typ nierogowaciejący – związany z zakażeniem onkogennymi typami HPV 16 i 18⁴ i poprzedzany występowaniem dysplazji sromu (VIN) typu brodawkowatego lub bazaloidalnego.⁵ Zarówno w progresji CIN, jak i VIN do zmian nowotworowych istotną rolę odgrywa układ odpornościowy.⁶ Zmiany te mogą ustępować samoistnie lub ulegać progresji do nowotwo-

rów przed- i inwazyjnych. Badania molekularne dowiodły, że w dysplazji sromu dochodzi do zaburzeń ekspresji cząsteczek adhezyjnych, które są także charakterystyczne dla procesu inwazyjnego.⁷

Problemem w leczeniu i monitorowaniu chorych zakażonych typami onkogennymi HPV jest mnogość ognisk zakażenia. Opisano, że u 22% kobiet z dysplazją sromu powstałą na skutek zakażenia HPV współistnieje dysplazja szyjki macicy.⁸ W innych badaniach stwierdzono, że u około 71% kobiet z VIN powstałą na skutek zakażenia HPV istnieje śródnabłonkowa neoplazja pochwy, dysplazja szyjki macicy lub rak szyjki macicy, lub te zmiany występowały u tych kobiet w przeszłości.⁹⁻¹²

Opis przypadku

Kobieta 31-letnia została przyjęta do Kliniki Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w celu pobrania wycinków z nadżerki szyjki macicy. W rozmazie cytologicznym wykonywanym ambulatoryjnie przed przyjęciem stwierdzono grupę IV według Papanicolau, dodatkowo lekarz kierujący rozpoznał kłykciny kończyste sromu. Ze względu na wynik histopatologiczny wycinków z tarczy szyjki macicy: dysplazja średniego i dużego stopnia w obrębie nabłonka wielowarstwowego płaskiego (CIN 2/3), pacjentka została niezwłocznie ponownie przyjęta na oddział i zakwalifikowana do amputacji szyjki macicy. Badanie histopatologiczne stożka szyjki macicy ujawniło raka przedinwazyjnego, niestety doszczętność wycięcia chirurg-

I Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Madurowicza, ul. Wileńska 37, 94-029 Łódź
tel: 0-42 / 680 47 22, faks: 0-42/636 64 37, maja.szubert@interia.pl

TABELA

Zestawienie wykonanych badań i wyników histopatologicznych

Lp. Data	Miejsce pobrania	Rodzaj materiału	Rozpoznanie
1. 16.01.2007	Szyjka macicy Kanał szyjki macicy	Wycinki Wyskrobiny	<i>Dysplasia gradu mediocri et majori focalis in epithelio plano</i> (CIN 2-3). Fragmenta epithelii plani cum dysplasia gradu majori (CIN 3). Fragmenta endocervicis normalis et endometrii secretantis (phasis recens).
2. 19.02.2007	Stożek szyjki macicy	–	<i>Carcinoma planoepitheliale praeinvasivum (in situ) colli uteri</i> . Doszczętność wycięcia wątpliwa. Atypowy nabłonek płaski ogniskowo tapetuje cewy gruczołowe szyjki macicy.
3. 19.03.2007	Stożek szyjki macicy	–	W zbadanym materiale stwierdza się jedno drobne ognisko dysplazji średniego stopnia w nabłonku wielowarstwowym płaskim (CIN 2), z tapetowaniem gruczołów szyjkowych. Wycięcie zmian doszczętne, z marginesem zdrowych tkanek. Ponadto stwierdza się cechy zapalenia z ziarninowaniem i ropieniem oraz ogniskowy rozrost akantocytynny nabłonka wielowarstwowego płaskiego i cechy zakażenia HPV.
4. 09.05.2007	Srom	Kłykciny kończyste	Materiał nadesłano do badania w licznych fragmentach. W obrazie mikroskopowym widoczny rozrost akantocytynny nabłonka wielowarstwowego płaskiego z hiperkeratozą i cechami zakażenia HPV oraz w części fragmentów z cechami dysplazji dużego stopnia (VIN 3).
5. 28.06.2007	Szczyt pochwy godz. 15 Szczyt pochwy godz. 18 Szczyt pochwy godz. 12 Przedsiónek pochwy godz. 9 Przedsiónek pochwy godz. 18 Kłykcina spod cewki moczowej Warga sromowa większa lewa Warga sromowa większa prawa Warga sromowa mniejsza lewa Warga sromowa mniejsza prawa	Kłykciny kończyste Wycinki	Cechy zakażenia HPV w nabłonku wielowarstwowym płaskim. Nabłonek nie wykazuje cech rozrostu akantocytynnego charakterystycznego dla kłykcin. Dwa fragmenty tkankowe niemal w całości pozbawione nabłonka. Cechy zakażenia HPV w nabłonku wielowarstwowym płaskim bez cech charakterystycznego dla kłykcin rozrostu akantocytynnego nabłonka. <i>Condyloma accuminatum (fragmentum)</i> . <i>Condyloma accuminatum</i> . <i>Condyloma accuminatum</i> . <i>Hyperplasia acanthotica epithelii plani cum koilocytosi et dysplasia focali gradu mediocri et majori</i> (VIN 2-3). <i>Dysplasia gradu minori</i> (VIN 1). Trzy fragmenty błony śluzowej z cechami rozrostu akantocytynnego nabłonka wielowarstwowego płaskiego, w jednym z fragmentów w nabłonku cechy dysplazji dużego stopnia (VIN 3). Brak materiału.
6. 17.07.2007	Srom	–	<i>Dysplasia gradu mediocri et majori focalis</i> (VIN 2-3). <i>Excisio completa</i> . Ponadto stwierdza się rozrost akantocytynny nabłonka wielowarstwowego płaskiego z ogniskowymi cechami zakażenia HPV oraz cechy nadmiernego rogowacenia typu hiperkeratocytynnego, także w obrębie marginesu operacyjnego wargi większej.

gicznego okazała się wątpliwa. Z tego względu pacjentkę pragnącą zachować możliwość posiadania dzieci zakwalifikowano do ponownej amputacji szyjki macicy – tym razem wycięcie zmian okazało się doszczętne, a w badanym materiale znaleziono jedno ognisko CIN 2, tapetowanie gruczołów szyjkowych, cechy zapalenia i zakażenia HPV (tabela). Chora pozostawała pod opieką przyszpitalnej poradni ginekologicznej, otrzymywała dopochwowe leczenie przeciwzapalne, ale już w dwa miesiące po operacji została ponownie przyjęta na oddział w ce-

lu usunięcia kłykcin kończystych ze sromu i pochwy. Oprócz spodziewanych cech zakażenia HPV w wycinkach ze sromu ujawniono cechy dysplazji sromu dużego stopnia – VIN 3. Pacjentkę zakwalifikowano do prostego usunięcia sromu – nadesłany do badania materiał histopatologiczny zawierał ogniska dysplazji średniego i dużego stopnia (VIN 2/3), cechy zakażenia HPV oraz rogowacenia hiperkeratocytynnego. Wycięcie zostało wykonane z marginesem zdrowych tkanek. Wielokrotnie powtarzane następnie cytologie z kikutu szyjki maci-

cy, oceniane w systemie Bethesda, nadal ujawniały cechy zakażenia HPV (listopad 2007), kilkakrotnie wdrażano leczenie przeciwzapalne.

Uwzględniając wspomniane czynniki ryzyka, należałoby historię choroby omawianej pacjentki uzupełnić o następujące dane: wykształcenie średnie, pracująca, jeden poród siłami natury w 2001 r., po pierwszej ciąży nie stosowała antykoncepcji doustnej, sporadycznie zgłaszała się na badania ginekologiczne. Przyczyną się do utrzymywania kontaktów seksualnych w ciągu życia z dwoma partner-

rami, przy czym nie jest znany moment zakażenia HPV. Informacje dotyczące wcześniejszego skriningu w kierunku raka szyjki macicy uzyskano od pacjentki jedynie ustnie (jedna cytologia przed laty – prawidłowa). U aktualnego partnera w trakcie wizyty ambulatoryjnej nie stwierdzono cech zakażenia HPV na prąciu (także informacja ustna od pacjentki). Nie przeprowadzono natomiast badań DNA HPV ani typowania wirusa zarówno u partnera, jak i u pacjentki. Barierą okazał się koszt badań, które para musiałaby wykonać odpłatnie. Do czasu wykrycia CIN 3 pacjentka sporadycznie paliła papierosy (10 sztuk na miesiąc), po leczeniu całkowicie zaprzestała palenia. W wywiadzie rodzinnym nie zgłaszała występowania nowotworów narządów płciowych, dziadek pacjentki zmarł na raka trzustki.

Szczęśliwie ponad rok po operacji wycięcia sromu pacjentka zaszła w ciążę. Przebieg ciąży był niepowikłany. Cytologia wykonana na początku ciąży wykazała łagodne zmiany odczynowe związane z zapaleniem. Wynik posiewu z pochwy wykonanego przed porodem w ramach profilaktyki zakażenia GBS (*Streptococcus agalactiae* typu B) – flora fizjologiczna. Pacjentka została zakwalifikowana do planowego cięcia cesarskiego w 39 tygodniu ciąży. Urodziła żywego chłopca o masie ciała 3960 g, ocenionego na 10 punktów w skali Apgar w 1 i 5 minucie po urodzeniu. Ze względu na szmer nad sercem dziecko zostało skierowane do diagnostyki kardiologicznej.

Omówienie

Dotychczas opisano tylko kilka przypadków ciąż zakończonych porodem zdrowego dziecka u kobiet po terapii z powodu raka sromu.¹³ Także kazuistyczne są doniesienia dotyczące rozpoznania i terapii raka sromu u kobiet w ciąży.¹⁴⁻¹⁶ Postępowanie u kobiet z rozpoznanym rakiem sromu w czasie ciąży musi być dobierane indywidualnie, w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu oraz trymestru ciąży, w którym ustalono rozpoznanie.

U pacjentek w ciąży możliwe jest przeprowadzenie wulwektomii częściowej lub całkowitej oraz obustronnego wycięcia węzłów pachwinowych powierzchniowych, a więc możliwe jest radykalne leczenie w stopniu I i II raka sromu. Warunkiem powodzenia terapii jest czujność onkologiczna, dokładne oglądanie sromu u zgłaszających się pacjentek oraz diagnostyka histopatologiczna każdej podejrzanej zmiany. Szczególnym nadzorem należy objąć kobiety z dysplazją sromu w wywiadzie lub rozległymi kłykciami kończystymi sromu.

W niektórych przypadkach wulwektomia może być odroczone i wykonana po uprzednim cięciu cesarskim.¹⁶ Uzupełniająca radioterapia, jeśli wskazana, możliwa jest po porodzie. Wulwektomia wykonana z powodu raka sromu lub rozsianych zmian typu VIN 3 nie uniemożliwia zajścia w ciążę i donoszenia jej.¹³ Konieczna jest jednak ścisła kontrola ginekologiczna pacjentek z takim wywiadem. Prezentowana pacjentka świadomie podjęła decyzję o macierzyństwie, w optymalnym wydawałoby się czasie po zakończeniu leczenia z powodu VIN 3 i raka szyjki macicy *in situ*.

Uzupełniająca radioterapia na obszar miednicy mniejszej wykonywana u pacjentek planujących jeszcze ciążę może spowodować upośledzenie ukrwienia macicy, zanik miesiączkowania i zaburzenia owulacji (cykle bezowulacyjne). U pacjentek po radioterapii, bez względu na powód jej stosowania i czas, jaki minął od naświetlań, notowany jest większy odsetek poronień wczesnych ciąż, porodów przedwczesnych i noworodków o mniejszej masie urodzeniowej.^{13,17}

Zagadnienie ciąż u kobiet z dysplazją szyjki macicy, rakiem przedinwazyjnym lub wczesnym inwazyjnym rakiem szyjki macicy w wywiadzie jest z kolei szeroko omawiane w piśmiennictwie. Wynika to z częstości występowania tych zmian u kobiet w okresie rozrodczym. Prowadzone badania i metaanalizy mają na celu opracowanie rekomendacji dotyczących prowadzenia ciąż u kobiet po

chirurgii szyjki macicy. Inwazyjne procedury: konizacja chirurgiczna, konizacja laserowa, elektroresekcja stożka szyjki macicy, amputacja szyjki macicy oraz trachelektomia (rozszerzone wycięcie szyjki macicy) są istotnie statystycznie związane z powikłaniami podczas późniejszej ciąży, takimi jak: poród przedwczesny, przedwczesne odpłynięcie płynu owodniowego, wzrost odsetka cięć cesarskich, mniejsza masa urodzeniowa noworodka.¹⁸⁻²² Porównania omawianych metod leczenia zmian szyjki macicy wskazują, że najmniejszy odsetek powikłanych ciąż odnotowano po konizacji laserowej,²⁰ chociaż jest ona wykonywana dosyć rzadko. Na uwagę zasługuje metaanaliza opublikowana w 2008 r. obejmująca dane z lat 1960-2007 z baz Medline i Embase, która podkreśla istotny statystycznie wzrost umieralności okołoporodowej noworodków po większości procedur inwazyjnych stosowanych z powodu CIN, z wyjątkiem krioterapii zmian i usunięcia strefy przekształceń szyjki macicy pętlą elektryczną LEEP (loop electroexcision procedure).²³

Zachęcające dane dotyczące oszczędzającego leczenia raka piersi doprowadziły do upowszechnienia tych metod w leczeniu inwazyjnego raka szyjki macicy w niskim stopniu zaawansowania u kobiet w wieku rozrodczym planujących jeszcze ciążę.²⁴ Takie podejście wymaga przeprowadzenia dokładnej diagnostyki przedoperacyjnej: badania histopatologicznego wycinków z szyjki macicy, USG miednicy mniejszej i jamy brzusznej, RTG klatki piersiowej, MR miednicy mniejszej. Do postępowania oszczędzającego płodność mogą zostać zakwalifikowane pacjentki z inwazyjnym rakiem szyjki macicy w stopniu Ia1, Ia2, Ib1 wg FIGO, tj. wtedy, gdy klinicznie widoczna zmiana nie przekracza 4 cm. Stosowana wówczas technika, radical vaginal trachelectomy, polega na rozszerzonym przezpochwowym wycięciu szyjki macicy wraz z fragmentami sklepień pochwy oraz przymacicz. Węzły chłonne miednicy mniejszej mogą być wówczas usunięte z dostępu laparoskopowego lub przezbrzusznego. W grupie 790 cho-

rych, u których przeprowadzono opisane leczenie oszczędzające z powodu raka szyjki macicy, uzyskano ponad 300 ciąż, wśród których 195 zakończyło się urodzeniem dziecka.²⁴

Wysoki wskaźnik powikłań ciąż po interwencjach na szyjce macicy także jednak zastanowić się nad tym, czy prawidłowo dokonywana jest kwalifikacja chorych do konizacji/amputacji szyjki macicy i czy w przypadku łagodnych zmian dysplastycznych nie istnieje tendencja do tzw. overtreatment, czyli zastosowania metody leczenia na wyrost. Stwierdzenie procesu inwazyjnego w wycinkach z tarczy szyjki macicy u kobiety w ciąży wymaga indywidualnego podejścia do każdego przypadku. W zależności od tygodnia ciąży można zaproponować kobiecie amputację szyjki macicy lub ukończenie ciąży i operację sposobem Wertheima. Każdy inny stan (CIN, Cis) należy monitorować i ponownie ocenić proces po porodzie. Szczegółowe wytyczne dotyczące postępowania w przypadku zmian szyjki macicy u kobiet w wieku rozrodczym oraz u kobiet w ciąży zawarte są w rekomendacjach.^{25,26} Każda ciąża u kobiety po leczeniu z powodu nowotworu narządów płciowych jest ciążą wysokiego ryzyka, a kobieta powinna

zostać objęta opieką w ośrodku położniczo-ginekologicznym o najwyższej referencyjności.

PIŚMIENICTWO

1. Knapp P. Obraz kliniczny raka szyjki macicy. W: Markowska J. (red.). Onkologia ginekologiczna. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002:425-440.
2. Markowska J. Epidemiologia i etiopatogeneza raka sromu. W: Markowska J. (red.). Onkologia ginekologiczna. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002:247-254.
3. Nieuwenhof van de H, Avoort van der I, Hullu de J. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Critical Reviews Oncology/Hematology*. 2008;68:131-156.
4. Avoort van der I, Shirango H, Hoevenaars BM, et al. Vulvar squamous cell carcinoma is a multifactorial disease following two separate and independent pathways. *Int J Gynecol Pathol*. 2006;25(1):22-29.
5. Sideri M, Jones RW, Wilkinson E, et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med*. 2005;50:807-810.
6. Davidson EJ, Boswell CM, Sehr P, et al. Immunological and clinical responses in women with vulval intraepithelial neoplasia vaccinated with a vaccinia virus encoding human papillomavirus 16/18 oncoproteins. *Cancer Res*. 2003;63:6032-6041.
7. Santegoets L, Seters van M, Helmerhorst T, et al. HPV related VIN: Highly proliferative and diminished responsiveness to extracellular signals. *Int J Cancer*. 2007;121(4):759-766.
8. Lara-Torre E, Perlman SE. Vulvar intraepithelial neoplasia in adolescents with abnormal Pap smear results: a series report. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2004;17:45-48.
9. Beurden van M, Kate ten FJ, Smiths HL, et al. Multifocal vulvar intraepithelial neoplasia grade III and multicentric lower genital tract neoplasia is associated with transcriptionally active human papillomavirus. *Cancer*. 1995;75:2879-2884.
10. Goffin F, Mayrand MH, Gauthier P, et al. High risk human papillomavirus infection of the genital tract of women with a previous history or current high-grade vulvar intraepithelial neoplasia. *J Med Virol*. 2006;78:814-819.
11. Hampl M, Sarajuuri H, Wentzensen N, et al. Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol*. 2006;108:1361-1368.

12. Smith JS, Backes DM, Hoots BE, et al. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstet Gynecol*. 2009;113(4):917-924.
13. Makarewicz H, Emerich J. Pregnancy and delivery after conservative surgical treatment and radiotherapy of vulvar carcinoma. *Ginekol Pol*. 2003;74(1):61-65.
14. Bakour SH, Jaleel H, Weaver JB, et al. Vulvar carcinoma presenting during pregnancy, associated with recurrent bone marrow hypoplasia: a case report and literature review. *Gynecol Oncol*. 2002;87(2):207-209.
15. Gitsch G, Eijkelen van M, Hacker NF. Surgical therapy of vulvar cancer in pregnancy. *Gynecol Oncol*. 1995;56(2):312-315.
16. Moore DH, Fowler WC Jr, Currie JL, et al. Squamous cell carcinoma of the vulva in pregnancy. *Gynecol Oncol*. 1991;41(1):74-77.
17. Critchley HO, Bath LE, Wallace WH. Radiation damage to the uterus – review of the effects of treatment of childhood cancer. *Hum Fertil (Camb)*. 2002;5(2):61-66.
18. Albrechtsen S, Rasmussen S, Thoresen S, et al. Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study. *BMJ*. 2008;18(337):1343-1347.
19. Jolley JA, Wing DA. Pregnancy management after cervical surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008;20(6):528-533.
20. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006;367(9509):489-498.
21. Patrelli TS, Anfuso S, Vandi F et al. Preterm delivery and premature rupture of membranes after conization in 80 women. Preliminary data. *Minerva Ginecol*. 2008;60(4):295-298.
22. Sadler L, Saitlas A, Wang W, et al. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA*. 2004;291(17):2100-2106.
23. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ*. 2008;18(337):1284-1288.
24. Shepherd JH, Milliken DA. Conservative surgery for carcinoma of the cervix. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008;20(6):395-400.
25. Rekomendacje PTG i PTP (2008). Diagnostyka, profilaktyka i wczesne wykrywanie raka szyjki macicy. Ginekologia po Dyplomie, Wydanie specjalne, luty 2008:158-163.
26. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CHJ. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma *in situ*. *AJOG*. 2007; October: 340-346.