

Kwalifikacja kolposkopowo-histologiczna wczesnych postaci raka szyjki macicy do oszczędzającego narząd rodny leczenia chirurgicznego

Colposcopic-histologic eligibility criteria for fertility-sparing surgical management in early-stage cervical cancer

Paweł Basta¹, Artur Ludwin¹, Łukasz Laskowicz¹, Krzysztof Okoń², Janina Schwarz¹

¹ Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum; Katedra Ginekologii Położnictwa; Klinika Ginekologii i Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, Polska

² Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum; Katedra Patomorfologii w Krakowie, Polska

Streszczenie

Wstęp: Istotnym problemem dla kobiet z rakiem szyjki macicy pragnących zachować płodność jest określenie w których przypadkach możemy zastosować oszczędzające narząd rodny skuteczne leczenie operacyjne. Postępowanie takie jest możliwe w przypadkach, w których nie spodziewamy się przerzutów do węzłów chłonnych i w których ryzyko rozsiewu raka poza szyjkę macicy jest znikome. Wymaga to precyzyjnej oceny wielkości ogniska nowotworowego.

Cel pracy: Celem pracy jest określenie kryteriów cytologicznych, kolposkopowych i histologicznych umożliwiających podjęcie decyzji o oszczędzającym narząd rodny chirurgicznym leczeniu kobiet z wczesnym rakiem szyjki macicy, które pozwala na zachowanie płodności.

Materiał i metody: Materiał kliniczny stanowi 119 kobiet w wieku 25-43 lat diagnozowanych i operowanych z powodu zmian w obrębie szyjki macicy. W każdym przypadku wykonano cytologię, kolposkopię oraz pobrano „duży”, celowany wycinek ze zmiany z miejsca najbardziej podejrzanego w kolposkopii.

Wyniki: Na podstawie wyników badania histologicznego wycinka celowanego pobranego pod kontrolą kolposkopii ustalono rozpoznanie w 60 (50,4%) przypadkach raka w stopniu IA1, w 53 (44,5%) raka w stopniu IA2, natomiast w 6 (5,1%) w stopniu IB1. Zgodność badania histologicznego wycinka celowanego z badaniem histologicznym materiału operacyjnego w stopniu IA1 dotyczyła 59 (98,4%) przypadków, w zmianach IA2 51 (96,2%) przypadków, natomiast w zmianach IB1 6 (100%) przypadków.

Wnioski: Prawidłowa ocena kolposkopowa wczesnego raka inwazyjnego (stopień IA) w obrębie szyjki macicy pozwala na wybór najbardziej odpowiedniego obszaru do pobrania wycinka, umożliwiającego ustalenie prawidłowego rozpoznania histologicznego, przedterapeutycznego w ponad 95% przypadków zgodnego z ostatecznym rozpoznaniem histologicznym, co warunkuje oszczędzające narząd rodny leczenie chirurgiczne.

Słowa kluczowe: **rak szyjki macicy / kolposkopia / biopsja celowana / zachowanie płodności /**

Adres do korespondencji:

Paweł Basta

Klinika Ginekologii i Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Ul. Kopernika 23, 31-501 Kraków, Polska

tel: (+48) 12 424 85 60; fax: (+48) 12 424 85 84

e-mail: pawel.basta@uj.edu.pl

Otrzymano: 02.09.2014

Zaakceptowano do druku: 15.11.2014

Paweł Basta, et al. *Kwalifikacja kolposkopowo-histologiczna wczesnych postaci raka szyjki macicy do oszczędzającego narząd rodny leczenia chirurgicznego.*

Abstract

Background: The decision whether fertility-sparing surgical management may be successfully applied in women with cervical cancer who wish to preserve their fertility remains a great therapeutic challenge. Such management is possible if no node metastases are expected and the risk of cancer spread beyond the cervix is limited. Thus, precise evaluation of tumor size is necessary.

Objectives: The aim of the study was to establish cytologic, colposcopic and histologic eligibility criteria for fertility-sparing treatment in women with early-stage cervical cancer.

Material and methods: The study included 119 women (aged 25-43 years) diagnosed and operated on due to malignant changes within the cervix. Each subject underwent cytologic and colposcopic examination, followed by histologic evaluation of a large, target section from the most suspicious area of the lesion.

Results: Histologic evaluation revealed stage IA1 in 60 (50.4%), IA2 in 53 (44.5%), and IB1 in 6 (5.1%) patients. Histologic compatibility between target sections and evaluation of the surgical material was 59 (98.4%), 51 (96.2%), and (100%) for stages IA1, IA2, and IB1, respectively.

Conclusions: Proper colposcopic assessment of early-stage invasive cervical cancer (IA) allows to identify the most adequate area for large wedge biopsy. That in turn makes it possible to establish proper histologic pre-treatment diagnosis, with an over 95% compatibility with the final histologic evaluation, what conditions fertility-sparing surgical treatment.

Key words: **cervical cancer / colposcopy / target biopsy / fertility sparing /**

Wstęp

Najczęstszym nowotworem złośliwym żeńskiego narządu rodowego, który może rozwinąć się w okresie zdolności do prokreacji jest rak szyjki macicy [1, 2]. W około 15-20% przypadków rak szyjki macicy dotyczy kobiet poniżej 40 roku życia [1, 2], a w około 40% kobiet do 44 roku życia [3, 4, 5]. Co więcej, wykazano, że rak przedinwazyjny szyjki macicy w stopniu IA klinicznego zaawansowania w ponad 60% przypadków dotyczy kobiet do 40 roku życia [6]. Do niedawna kobiety z wczesnymi postaciami raka szyjki macicy poddawane były radykalnej histerektomii, co wykluczało możliwość zajścia w ciążę [7].

Wykrywanie śródnaślankowej neoplazji i wczesnych postaci raka szyjki macicy nie powinno stanowić problemu. Dysponujemy bardzo efektywnymi, nieinwazyjnymi metodami detekcji raka tj. cytologią i kolposkopią. W ostatnich latach coraz częściej wprowadzana jest do praktyki klinicznej kolpomikrocerwikoskopia pozwalająca na wykrywanie zmian zlokalizowanych w obrębie naślanki kanału szyjki macicy. Metody te pozwalają nie tylko na wykrycie zmian przedrakowych i wczesnych postaci raka szyjki macicy, ale także na określenie lokalizacji tych zmian w obrębie szyjki macicy, w tym obszarów o najwyższym stopniu zaawansowania procesu karcinogenezy. W tych dwóch ostatnich zastosowaniach zasadniczą rolę odgrywa przede wszystkim kolposkopia. Pozwala ona na pobranie wycinka celowanego z najbardziej podejrzanego miejsca i ustalenie przedterapeutycznego rozpoznania histologicznego.

Istotnym zagadnieniem jest określenie w których przypadkach raka szyjki możemy zastosować oszczędzające narząd rodny skuteczne leczenie operacyjne. Wieloletnie obserwacje wskazują, że oszczędzające narząd rodny postępowanie operacyjne jest możliwe w przypadkach takiego zaawansowania zmiany nowotworowej, w której nie spodziewamy się przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych i w której ryzyko rozsiewu raka poza szyjkę macicy jest znikome. Wymaga to oceny wielkości ogniska nowotworowego. Wielkość ogniska nowotworowego można ocenić na podstawie badania histologicznego

„dużego” wycinka pobranego z szyjki macicy, stożka po zabiegu konizacji, amputowanej szyjki macicy lub materiału uzyskanego na drodze histerektomii. Pierwsze próby ustalenia korelacji pomiędzy wielkością ogniska nowotworowego, a ryzykiem obecności przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych poczynił Mestwerdt w 1973 r. Na podstawie 3 parametrów wielkości zmiany nowotworowej, tj. jej długości, szerokości i głębokości inwazji ustalił krytyczną jej wielkość, przy której nie obserwuje się przerzutów do węzłów chłonnych. Wynosiła ona odpowiednio: do 10 mm dla długości zmiany, do 10 mm dla jej szerokości oraz do 5 mm głębokości inwazji, stąd dotyczyła ogniska raka o objętości do 500 mm³ [8]. Dalsze obserwacje kliniczne wykazały jednak, że w raku o głębokości inwazji powyżej 3 mm w kilku procentach spotyka się przerzuty komórek nowotworowych do węzłów chłonnych [9, 10]. Ponadto w opinii Burghardta do ustalenia objętości raka „mikroinwazyjnego” (aktualnie raka w stopniu IA wg FIGO) wystarczą dwa wymiary oceny histologicznej, tj. średnica (do 7 mm) oraz głębokość inwazji do 3 lub 5 mm. Przedstawił on także uproszczony sposób obliczenia objętości ogniska nowotworowego [11].

Powyższe obserwacje były podstawą propozycji, zaakceptowanej przez FIGO by w stopniu klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy IA wydzielić zmiany nowotworowe o średnicy 7 mm i głębokości inwazji do 3 mm (IA1), przy których nie obserwuje się jeszcze przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych oraz zmiany nowotworowe także o średnicy do 7 mm i głębokości inwazji 3-5 mm (IA2), które mogą dawać w kilku procentach przerzuty komórek nowotworowych do węzłów chłonnych [12].

Cel pracy

Celem pracy jest określenie kryteriów cytologicznych, kolposkopowych i histologicznych umożliwiających podjęcie decyzji o oszczędzającym narząd rodny chirurgicznym leczeniu kobiet z wczesnym rakiem szyjki macicy, które pozwala na zachowanie płodności.

Paweł Basta, et al. *Kwalifikacja kolposkopowo-histologiczna wczesnych postaci raka szyjki macicy do oszczędzającego narząd rodny leczenia chirurgicznego.*

Materiał i metody

Materiał kliniczny stanowi 119 kobiet w wieku 25-43 lat diagnozowanych i operowanych w naszym ośrodku w latach 1997-2012 z powodu zmian w obrębie szyjki macicy. Podstawą przeprowadzonego procesu diagnostycznego był komplet badań, tj. cytologia, kolposkopia oraz pobranie celowanego wycinka pod kontrolą kolposkopii, a w kilku przypadkach również wyskrobin z kanału szyjki macicy.

Badanie cytologiczne.

Weryfikacje zmian w obrębie szyjki macicy rozpoczynano od oceny cytologicznej. Materiał do badania cytologicznego pobierano z tarczy części pochwowej i kanału szyjki macicy, który rozprawdzano na szkiełku podstawowym i jednocześnie utrwalano, a następnie barwiono metodą Papanicolaou w modyfikacji Krupińskiego [13]. Rozmazy oceniano w pracowni diagnostyki cytologicznej i molekularnej naszego ośrodka przy użyciu mikroskopu firmy Zeiss stosując klasyfikację Bethesda [14,15]. Równocześnie pobierano także materiał wymazowy z szyjki macicy do badania w kierunku obecności DNA HPV techniką Hybrid Capture II [15].

Badanie kolposkopowe.

Kolposkopię wykonywano przy użyciu kolposkopu firmy Leisegang lub firmy Olympus stosując próbę z 3% kwasem octowym, a w części przypadków także próbę Schillera [16]. Analizowano zmiany w architektonice nabłonka sugerujące proces inwazyjny, ich lokalizację oraz stosunek do ujścia zewnętrznego kanału szyjki, a także obecność ponadnabłonkowych patologicznych naczyń I i II stopnia. Z obszarów podejrzanych o najwyższy stopień zaawansowania procesu karcinogenezy pobierano duży wycinek do badania histologicznego. W przypadkach kontaktu zmiany z ujściem zewnętrznym kanału szyjki wykonano wyłyżeczkowanie kanału szyjki lub ocenę nabłonka kanału szyjki przy pomocy kolpomikrocervikoskopu, a uzyskany materiał poddano badaniu histologicznemu. Określano także w badaniu kolposkopowym średnicę zmiany nowotworowej przyjmując, że dopuszczalną do leczenia oszczędzającego wartość stanowi średnica poniżej 20 mm, przy uwzględnieniu, że na jej obwodzie są zmiany o niższym stopniu zaawansowania procesu karcinogenezy zwykle o charakterze śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN).

Badanie histologiczne.

Uzyskany materiał do badania histologicznego umieszczano w 10% roztworze formaliny i przesyłano do zakładu patomorfologii, gdzie był zatapiany w parafinie. Z blozków parafinowych przygotowywano skrawki grubości 2 µm, które barwiono metodą hematoksylina-eozyna. Ocena histologiczna została przeprowadzona zgodnie z klasyfikacją WHO [17]. Zaawansowanie zmiany nowotworowej było oceniane wg systemu TNM [18]. Wymiar boczny ogniska nowotworu i głębokość naciekania były oceniane pod mikroskopem z użyciem podziałki milimetrowej lub przy użyciu komputerowego systemu analizy obrazu (Analysis Soft Imaging Systems GmbH). Oceniano w ten sposób także głębokość inwazji i średnicę zmiany nowotworowej.

Badania cytologiczne, kolposkopowe oraz histologiczne wycinków pobranych pod kontrolą kolposkopii, a w części przypadków także wyskrobin z kanału szyjki macicy pozwoliły na

ustalenie, obok postaci morfologicznej, także średnicy ogniska nowotworu i głębokość inwazji. W ten sposób przebiegało ustalenie przedterapeutycznego rozpoznania histologicznego.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej. Do określenia rozkładu wieku użyto testu Shapiro-Wilka. Po potwierdzeniu, że rozkład wieku w badanej grupie kobiet ma charakter normalny do dalszej analizy porównawczej użyto testu parametrycznego t-studenta. Wartość istotności statystycznej przy porównaniu zmiennych została wyznaczona na poziomie $p < 0,05$. Obliczeń dokonano przy pomocy pakietu statystycznego STATISTICA (data analysis software system version 10, firmy Statsoft. Inc.2011).

Wyniki

We wszystkich wymazach cytologicznych stwierdzono liczną komórkę raka płaskonabłonkowego (ryc. 1,2). Jedynie w kilku przypadkach zmiana była widoczna makroskopowo. W badaniu kolposkopowym stwierdzano następujące rodzaje zmian na szyjce macicy: gęste zbielenie nabłonka tarczy części pochwowej szyjki macicy długo utrzymujące się, szczególnie z obecnością nierównej powierzchni nabłonka w 38 (31,9%) przypadkach, w tym u 12 (31%) kobiet obecność naczyń patologicznych I i/lub II stopnia (ryc. 3, 4), grubą mozaikę i/lub grube punkcikowanie w 21 (17,7%) przypadkach, w tym obecność naczyń patologicznych I i/lub II stopnia u 11 (52,4%) kobiet (ryc. 5), obrazy mieszane w 33 (27,7%) przypadkach, w tym obecność naczyń patologicznych I i/lub II stopnia u 14 (42,4%) kobiet, zmiany egzofityczne z ostrymi brzegami i wybitnym zmniejszeniem przejrzystości nabłonka w 19 (15,9%) przypadkach, w tym u 11 (57,9%) kobiet naczyń patologicznych I i/lub II stopnia (ryc. 6) oraz w 8 (6,8%) przypadkach zmiany endofityczne, także w postaci owrzodzeń z wybitnym zmniejszeniem przejrzystości nabłonka (ryc. 7), w tym u 3 (37,5%) kobiet obecność naczyń patologicznych I i/lub II stopnia. Obraz kolposkopowy o charakterze gęstego zbielenia nabłonka o nierównej powierzchni i obecności naczyń patologicznych II stopnia obserwowano najczęściej w raku szyjki macicy w stopniu IB1 (ryc. 8). O obecności początkowej inwazji dowodzi wielkość zmiany, ilość naczyń patologicznych, wygląd powierzchni nabłonka, stopień nasilenia przejrzystości. Są to cechy trudno mierzalne, stąd doświadczenie ginekologa oceniającego kolposkopię jest niezwykle istotne. Wyniki badania kolposkopowego sugerującego raka szyjki macicy z początkową inwazją zobrazowano w tabeli I.

Na podstawie wyników badania cytologicznego i histologicznego wycinka celowanego pobranego pod kontrolą kolposkopu ustalono rozpoznanie przedterapeutyczne, w którym w 60 (50,4%) przypadkach stwierdzono stopień zaawansowania raka IA1 (ryc. 9, 10, 11), w 53 (44,5%) przypadkach stopień zaawansowania IA2 (ryc. 12), natomiast w 6 (5,1%) przypadkach stopień zaawansowania IB1 (ryc. 13), (Tabela II).

Zgodność badania histologicznego wycinka celowanego z badaniem histologicznym materiału operacyjnego w stopniu zaawansowania IA1 dotyczyła 59 (98,4%) przypadków, w zmianach IA2 51 (96,2%) przypadków, natomiast w zmianach IB1 6 (100%) przypadków (Tabela III).

Dyskusja

W postępowaniu diagnostycznym wczesnych postaci raka inwazyjnego szyjki macicy badanie cytologiczne informuje nas

Paweł Basta, et al. *Kwalifikacja kolposkopowo-histologiczna wczesnych postaci raka szyjki macicy do oszczędzającego narząd rodny leczenia chirurgicznego.***Tabela I.** Wyniki oceny kolposkopowej.

Obrazy kolposkopowe	n (%)	Obecność naczyń patologicznych I i/ lub II stopnia n (%)
Gęste zbielenie nabłonka długo utrzymujące się, szczególnie z obecnością nierównej powierzchni nabłonka	38 (31,9)	12 (31,0)
Gruba mozaika i/ lub grube punkcikowanie.	21 (17,7)	11 (52,4)
Obrazy mieszane	33 (27,7)	14 (42,4)
Zmiany egzofityczne z ostrymi brzegami i wybitnym zmniejszeniem przejrzystości nabłonka	19 (15,9)	11 (57,9)
Zmiany endofityczne (owrzodzenie) z wybitnym zmniejszeniem przejrzystości	8 (6,8)	3 (37,5)
Σ n(%)	119 (100)	51 (42,9)

Tabela II. Wyniki oceny histologicznej wycinka celowanego.

Stopień zaawansowania raka				
	IA1	IA2	IB1	Σ
n (%)	60 (50,4)	53 (44,5)	6 (5,1)	119 (100)

Tabela III. Zgodność oceny histologicznej wycinka celowanego z oceną histologiczną materiału operacyjnego.

na podstawie badania histopatologicznego wycinka celowanego	Stopień zaawansowania zmian:					Zgodność badania histologicznego wycinka celowanego i materiału operacyjnego n (%)
	n	na podstawie badania histopatologicznego preparatu operacyjnego				
		CIN3 n (%)	IA1 n (%)	IA2 n (%)	IB1 n (%)	
CaIA1	60	4* (6,7)	55 (91,7)	1 (1,6)	-	59 (98,4)
CaIA2	53	2* (3,8)	1* (1,9)	48 (90,5)	2 (3,8)	51 (96,2)
CaIB1	6	-	-	-	6 (100)	6 (100)

*Niezgodność pozorna – materiał w całości zabrany w wycinku biopsyjnym (wyjaśnienie w tekście)

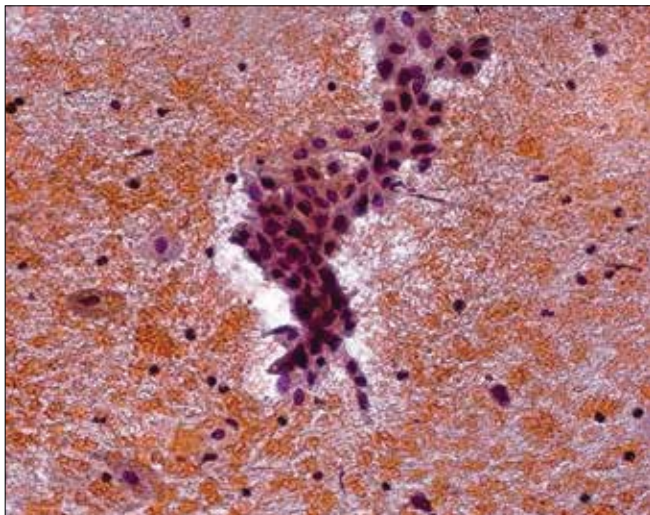
jedynie o obecności komórek raka. Natomiast badanie kolposkopowe pokazuje lokalizację zmiany, stopień zaburzenia architektury nabłonka, a także obecność podnabłonkowego patologicznego łożyska naczyniowego. W opinii wielu autorów obraz kolposkopowy nie ma swoistych cech charakterystycznych dla raka szyjki macicy z wczesną inwazją [19, 20, 21, 22].

Według Burchardta raki mikroskopowe są tak małe, że nie ma możliwości badaniem kolposkopowym rozpoznać ognisk inwazji [22]. Nasze obserwacje jednak nie potwierdzają opinii tych autorów. Zmiana o średnicy 7 mm przy 15-krotnym powiększeniu kolposkopowym daje obraz o powierzchni 15x większej, czyli około 5 cm² [22]. Na takiej powierzchni można z powodzeniem obserwować naczynia patologiczne I stopnia, a zwłaszcza II stopnia, które w naszej opinii, a także w opinii np. Verschoof'a przemawiają za obecnością wczesnej inwazji [23]. Stąd, kolposkopia może spełniać rolę oceny klinicznej wczesnych postaci raka szyjki macicy. Jest to niezwykle istotne, jakkolwiek bowiem postać raka szyjki macicy w stopniu IA FIGO umieściło w po-

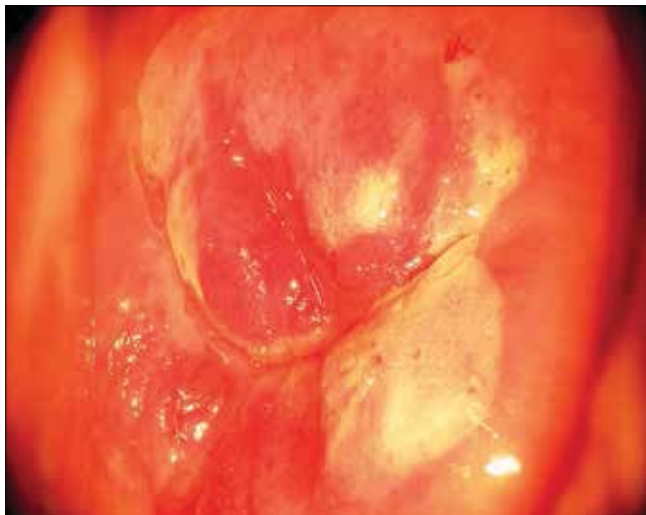
dziale klinicznym, to jednak należy podkreślić, że w tym ujęciu jest to stopień zaawansowania histologicznego, a nie klinicznego, gdyż nie ma tu uchwytanych makroskopowo cech procesu nowotworowego. W wyższych stopniach klinicznego zaawansowania, na przykład w stopniu IB zmiana nowotworowa jest już widoczna makroskopowo. Jednocześnie warto zaznaczyć, że wykrycie przy pomocy badania kolposkopowego jak i cytologicznego raka gruczołowego szyjki macicy jest znacznie trudniejsze, niż to ma miejsce w przypadku raka płaskonabłonkowego.

Zagadnieniem ciągle kontrowersyjnym jest pytanie czy można rozpoznawać i określać stopień zaawansowania wczesnego raka szyjki macicy na podstawie badania histologicznego wycinka celowanego. Wyniki badania histologicznego „dużego” wycinka celowanego pobranego pod kontrolą kolposkopii z obszaru najbardziej podejrzanego o inwazję procesu nowotworowego wykazały bardzo wysoką zgodność z wynikami badania histologicznego materiału operacyjnego, wynoszącą powyżej 95% – vide Tabela III.

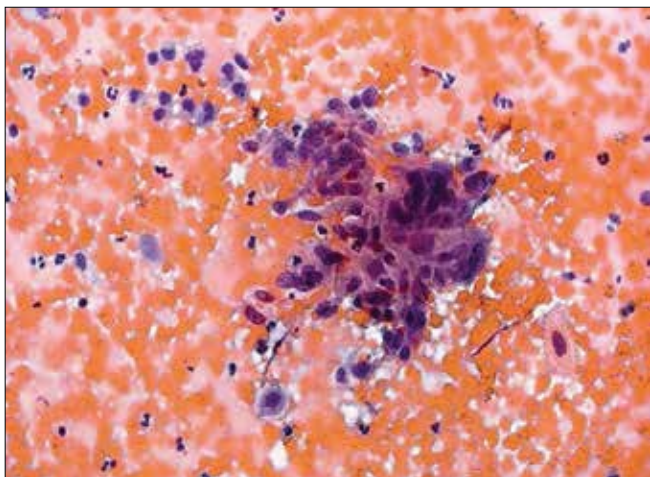
Paweł Basta, et al. Kwalifikacja kolposkopowo-histologiczna wczesnych postaci raka szyjki macicy do oszczędzającego narządu rodny leczenia chirurgicznego.



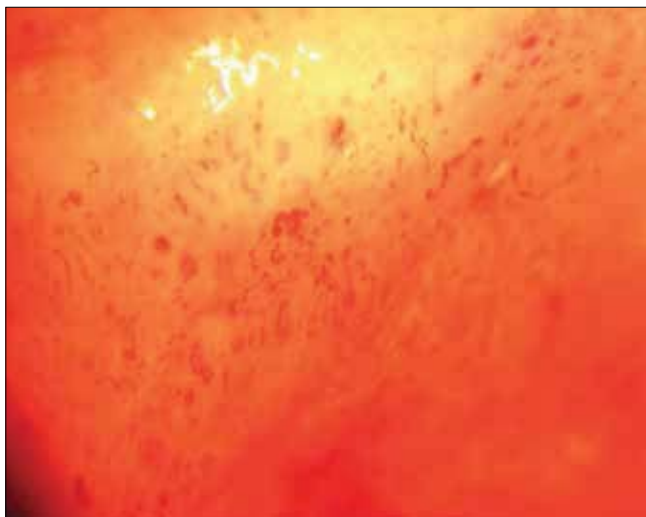
Rycina 1. Mikrofotografia. Obraz cytologiczny komórek raka płaskonabłonkowego w stopniu zaawansowania IA1.



Rycina 4. Kolpofotografia. Obraz kolposkopowy po kwasie octowym. Gęste zbielenia nabłonka, obszary grubego punkcikowania. Histologicznie: CaIA2.



Rycina 2. Mikrofotografia. Obraz cytologiczny komórek raka płaskonabłonkowego w stopniu zaawansowania IA1.



Rycina 5. Kolpofotografia. Obraz przed kwasem octowym. Pierwotne zmniejszenie przejrzystości nabłonka a poniżej liczne naczynia patologiczne I i II stopnia. Histologicznie: CaIA1. tologicznie CaIA2.



Rycina 3. Kolpofotografia. Obraz po kwasie octowym. Na przedniej wardze ogniska gęstego zbielenia nabłonka, naczynia patologiczne I stopnia. Histologicznie: CaIA1.

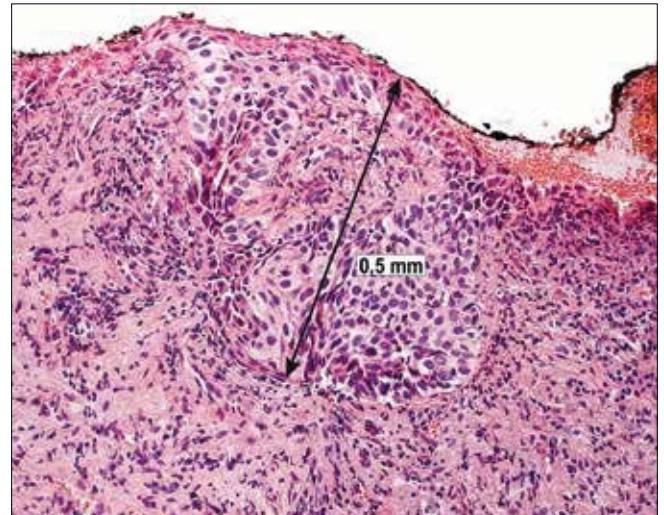


Rycina 6. Kolpofotografia. Obraz kolposkopowy po kwasie octowym. Gęste zbielenie nabłonka z obszarami nabłonka wyniosłego, gruba mozaika, krwawienie kontaktowe. Histologicznie: CaIA1.

Paweł Basta, et al. Kwalifikacja kolposkopowo-histologiczna wczesnych postaci raka szyjki macicy do oszczędzającego narząd rodny leczenia chirurgicznego.



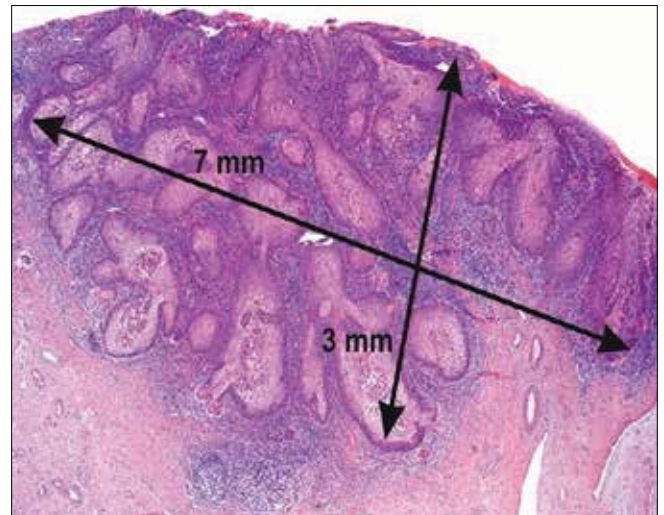
Rycina 7. Kolpofotografia. Obraz kolposkopowy po kwasie octowym. Zmiana endofityczna zlokalizowana poza strefą regeneracji, dno zmiany o nierównej powierzchni z ogniskami gęstego zbieżenia. Histologicznie CaIA2.



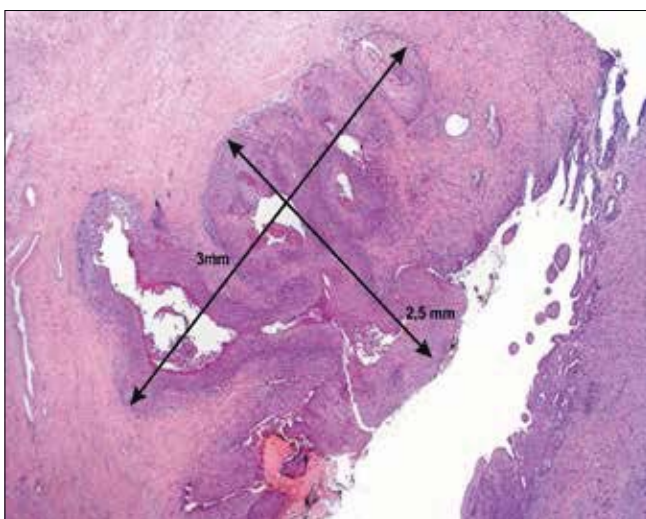
Rycina 10. Mikrofotografia. Rak mikroskopowy – stopień zaawansowania CaIA1.



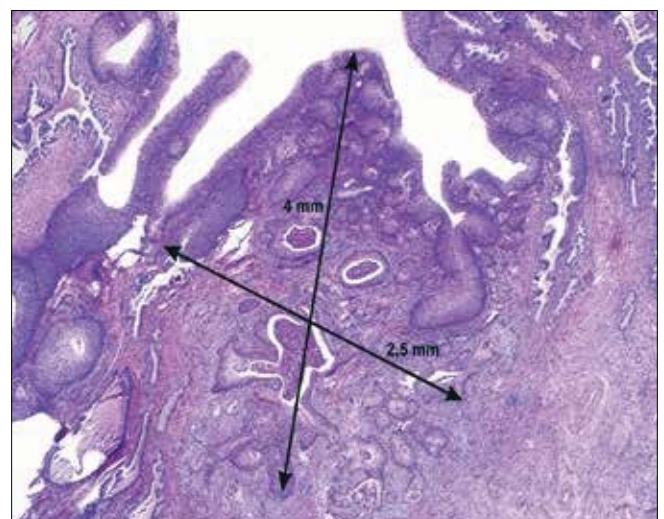
Rycina 8. Kolpofotografia. Obraz kolposkopowy po kwasie octowym. Gęste zbieżenie nabłonka o nierównej powierzchni. Zmiana egzofityczna. Naczynia patologicznie II stopnia. Histologicznie: CaIB1.



Rycina 11. Mikrofotografia. Rak płaskonabłonkowy nierogowaczący szyjki macicy – stopień zaawansowania CaIA1.

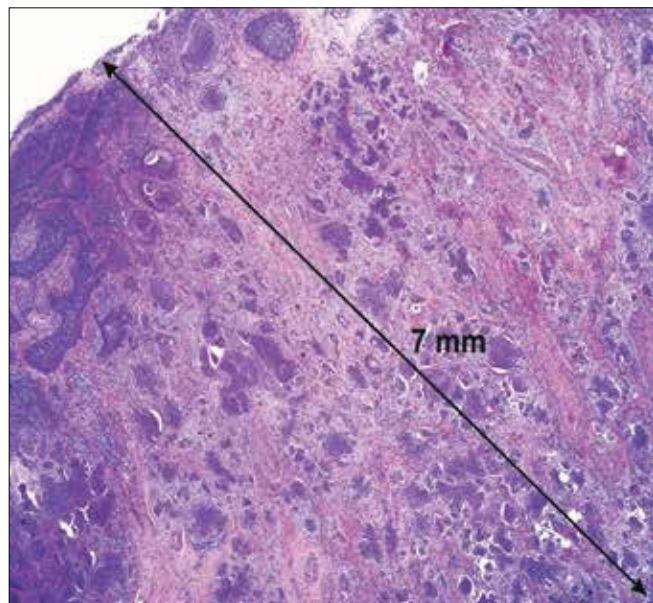


Rycina 9. Mikrofotografia. Obraz histologiczny raka z wczesną inwazją – stopień zaawansowania CaIA1.



Rycina 12. Mikrofotografia. Rak płaskonabłonkowy szyjki macicy – stopień zaawansowania CaIA2.

Paweł Basta, et al. Kwalifikacja kolposkopowo-histologiczna wczesnych postaci raka szyjki macicy do oszczędzającego narząd rodny leczenia chirurgicznego.



Rycina 13. Mikrofotografia. Rak płaskonabłonkowy szyjki macicy – stopień zaawansowana CalB1.

Na 60 przypadków w których badanie histologiczne wycinków celowanych wykazało raka w stopniu IA1, badanie histologiczne materiału operacyjnego w 55 (91,7%) przypadkach potwierdziło ten sam stopień zaawansowania nowotworu, jedynie w 1 przypadku wykazało raka w stopniu IA2, co należy uznać za niezgodność prawdziwą. Natomiast stwierdzenie w 4 przypadkach materiału operacyjnego, w badaniu histologicznym CIN3 jest niezgodnością jedynie pozorną, gdyż zmiana pierwotna w stopniu zaawansowania IA1 została w całości zabrana z wycinkiem celowanym – *vide* Tabela III. Świadczy to o dużej wartości oceny kolposkopowej szyjki macicy i potwierdza nasze dotychczasowe doświadczenie w tym zakresie [2, 24]. Wysoka zgodność oceny histologicznej wycinka celowanego i materiału operacyjnego pozwala uznać badanie histologiczne wycinka celowanego pobranego pod kontrolą kolposkopii za wystarczający sposób ustalania wielkości ogniska raka płaskonabłonkowego oraz głębokości jego inwazji w ramach rozpoznania przedterapeutycznego. Rozpoznanie przedoperacyjne ustalone na podstawie badania histologicznego wycinka celowanego można zweryfikować badaniem histologicznym materiału operacyjnego uzyskanego po zabiegu konizacji czy radykalnej trachelektomii. W niedużym odsetku przypadków rak może być zlokalizowany wewnątrzszyjkowo, jednak w większości z nich, zmiana nowotworowa znajduje się w dystalnym odcinku błony śluzowej kanału szyjki macicy, blisko ujścia zewnętrznego i jest widoczna w obrazie kolposkopowym jako tzw. nalot brzeżny [25]. Należy podkreślić, że określenie wielkości ogniska nowotworowego w głębszych partiach kanału szyjki jest trudne, co dyskwalifikuje takie przypadki od operacji oszczędzających. Badanie histologiczne wycinka celowanego pozwala także na określenie postaci histologicznej nowotworu oraz jego stopnia dojrzałości.

Kolejnym, ważnym zagadnieniem, przed podjęciem decyzji o oszczędzającym narząd rodny chirurgicznym leczeniu kobiet z wczesnym rakiem szyjki macicy jest określenie możliwości przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych.

Ryzyko przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych przede wszystkim zależy od stopnia zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy. Według najbardziej powszechnych opinii w stopniu klinicznym IA1 raka szyjki macicy nie obserwuje się obecności przerzutów do węzłów chłonnych. Niektórzy jednak autorzy uważają, że, co prawda niezwykle rzadko, bo w około 0,04% przypadków można spotkać w tym stopniu zaawansowania przerzuty komórek nowotworowych do węzłów chłonnych. W stopniu IA2 klinicznego zaawansowania obecność przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych dotyczy od 0 do 7% przypadków. W stopniu IB1 od 0 do 11%, natomiast w stopniach IB1 i IB2 od 0 do 18%. Począwszy od stopnia II klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy odsetek ten wzrasta nawet do 45% [26, 27].

Odsetek przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych zależy także od typu histologicznego nowotworu. Najniższy jest w rakach o typie płaskonabłonkowym, wyższy w typach: gruczolowym, drobnokomórkowym i neuroendokrynnym [26].

Stopień zróżnicowania histologicznego to kolejna cecha decydująca o ryzyku rozsiewu raka do węzłów chłonnych. Im niższy stopień zróżnicowania, tym wyższy odsetek przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych [26, 28].

Obecność komórek nowotworowych w przestrzeniach naczyniowych to także niekorzystna cecha histologiczna. Jednak w tym przypadku, często, pomimo zajęcia przez komórki raka przestrzeni naczyniowych nie obserwujemy ich obecności w węzłach chłonnych. Być może istotną rolę odgrywa tu fakt, że komórki raka płaskonabłonkowego mierzą od 11,2 do 16,5 μm , a włóscinki końcowe mierzą około 8 μm , co stanowi barierę ich przedostawania się do łożyska naczyniowego, a tym samym, w dalszej kolejności do węzłów chłonnych [25, 29].

W końcu samo badanie kolposkopowe może wносить istotne informacje na temat ryzyka obecności przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych. Udało się zidentyfikować pewne rokownicze cechy kolposkopowe, przy obecności których obserwuje się zwiększony odsetek przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych. Do tych niekorzystnych kolposkopowych cech rokowniczych zalicza się: obecność naczyń patologicznych w obrazie kolposkopowym, a szczególnie naczyń patologicznych II stopnia (wydłużone włóscinki, rurki endotelialne i naczynia węzowate) oraz lokalizację ogniska nowotworowego w ujściu zewnętrznym kanału szyjki macicy, a szczególnie w obrębie nabłonka kanału szyjki [24].

Wnioski

Podsumowując, należy stwierdzić, że:

1. W badaniu kolposkopowym można wyróżnić pewne zmiany, do których zalicza się: gęste zbielenie nabłonka tarczy części pochwowej szyjki macicy długo utrzymujące się, szczególnie z obecnością nierównej powierzchni nabłonka, grubą mozaikę, grube punkcikowanie, zmiany egzofityczne z ostrymi brzegami i wybitnym zmniejszeniem przejrzystości nabłonka, zmiany endofityczne, także w postaci owrzodzeń z wybitnym zmniejszeniem przejrzystości nabłonka oraz obecność naczyń patologicznych I i/lub II stopnia, które pozwalają na charakterystykę stopnia rozległości procesu nowotworowego we wczesnym raku szyjki macicy (stopień IA).

Paweł Basta, et al. *Kwalifikacja kolposkopowo-histologiczna wczesnych postaci raka szyjki macicy do oszczędzającego narząd rodny leczenia chirurgicznego.*

2. Prawdłowa ocena kolposkopowa wczesnego raka inwazyjnego (stopień IA) w obrębie szyjki macicy pozwala na wybór najbardziej odpowiedniego obszaru do pobrania wycinka, umożliwiające ustalenie prawidłowego rozpoznania histologicznego, przedterapeutycznego w ponad 95% przypadków zgodnego z ostatecznym rozpoznaniem histologicznym, co warunkuje oszczędzające narząd rodny leczenie chirurgiczne.
3. Prawidłowe rozpoznanie przedterapeutyczne powinno pozwolić na określenie wielkości ogniska nowotworowego, jego postaci histologicznej i stopnia dojrzałości nowotworu, jak i prawdopodobieństwa przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych, a więc szeroko pojętych czynników rokowniczych pozwalających na wybór możliwości i rodzaju oszczędzającego narząd rodny leczenia chirurgicznego.

Podziękowania:

Serdeczne podziękowania dla Pani Karoliny Szczygłej za jej pomoc włożoną w ocenę językową i powstanie ostatecznej wersji manuskryptu.

Oświadczenie autorów:

1. Paweł Basta – autor koncepcji i założeń pracy, analiza statystyczna wyników, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Artur Ludwin – zebranie materiału, autor części zdjęć, przygotowanie manuskryptu.
3. Łukasz Laskowicz – zebranie i opracowanie materiału badawczego, prace edytorskie nad manuskrytem, korekta i aktualizacja literatury.
4. Krzysztof Okoń – badania histopatologiczne i ich interpretacja, wykonanie części rycin, komentarz merytoryczny do manuskryptu.
5. Janina Schwarz – opracowanie materiału badawczego, korekta edytorska, korekta i aktualizacja piśmiennictwa.

Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

References

1. Robert-Koch Institut, Bundesministerium für Gesundheit. *Krebs in Deutschland*, 2012, 25.05.
2. Basta A, Szczudrawa A. Cięża powikłana schorzeniami onkologicznymi. W: Wybrane Zagadnienia Intensywnego Nadzoru Położniczego. Red. J.Kalita. Kraków: Wyd. *Przegl. Lek.* 2001, 271-285.
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, [et al.]. Global Cancer Statistics 2002. *Cancer J Clin.* 2005, 55, 7, 4-108.
4. Covens A, Rosen B, Murphy J, [et al.]. Changes in the demographics and perioperative care of stage IA cervical cancer over the past 16 years. *Gynecol Oncol.* 2001, 81,133-137.
5. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, [et al.]. Carcinoma of the cervix uteri FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *In J Gynaecol Obstet.* 2006, 95, 43-103.
6. Rob L, Skapa P, Robova HH. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol.* 2011, 12, 192-200.
7. Kim HS, Chai CH, Lim MCh, [et al.]. Safe criteria for less radical trachelectomy in patients with early stage cervical cancer: a multicenter clinicopathologic study. *Am Surg Oncol.* 2012, 19, 1973-1979.
8. Mestwerdt G. Diagnostik und Behandlungsmöglichkeiten der Mikrokarzinomas am Collum Uteri. *Münch Med Wschr.* 1993, 115, 1029-1037.
9. Lohe KJ. Early squamous cell carcinoma of the uterine cervix III. Frequency of lymph node metastases. *Gynecol Oncol.* 1987, 51-57
10. Madej J. Rozpoznanie i leczenie raka mikroskopowego szyjki macicy. *Mat. Nauk. II Międz. Symp. Sekcji Patologii Szyjki Macicy i Kolposkopii PTG, Kraków- Rabka.* 1986, 79-80.
11. Burghardt E. Microinvasive carcinoma in Gynecological Pathology. *Clin Obstet Gynecol.* 1984, 11, 239-247.
12. FIGO Committee Gynecologic Oncology. Benedet JL, Bender M, Jones H, [et al.]. FIGO staging classification and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancer. *Int J Gynecol Obstet.* 2000, 70, 209-216.
13. Krupiński L. Własna modyfikacja metody Papanicolaou. *Akademia Medyczna Kraków: Przegl. Metod.* 1967, 33.
14. Berek J. Simplification of the new Bethesda 2001 classification system. *Am J Obstet Gynecol.* 2003, 188, 2-5.
15. Basta A. Rola infekcji wirusowych w etiopatogenezie raka szyjki macicy. W: *Onkologia Ginekologiczna.* Red. Markowska J. Wrocław: Wyd. *Med. Urban&Partner*, 2002, 425-440.
16. Walker P, Dexeus S, De Polo D, [et al.]. International Terminology of Colposcopy: Updated report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *The American College Obstetricians and Gynecologists.* Pub. Elsevier Suen.Inc. 2003,175-179.
17. Tavassoli FA, Devlax P. (Eds.): *Pathology and Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs. JARC WHO Classification of Tumors, No 4 JARC Press* 2003.
18. Edge S, Byrd DR, Compton CC, [et al.]. *AJCC Cancer Staging Manual.* Springer. 2010.
19. Burghardt E. Diagnostic and Prognostic Criteria in Cervical Microcarcinoma. *Clin Oncol.* 1982, 1223-1231.
20. Burghardt E. Microinvasive carcinoma in Gynecological Pathology. *Clin Obstet Gynecol.* 1984, 11, 239-247.
21. Lohe KJ, Burchardt E, Hillemans HG, [et al.]. Results of a Cooperative Study in the Management of 419 Patients with Early Stromal Invasion and Microcarcinoma. *Gynecol Oncol.* 1978, 6, 31-40.
22. Burghardt E. Zur Behandlung der Zervikalen Intraepithelialen Neoplasie; Materiały III Konferencji Naukowej Sekcji Patologii Szyjki Macicy i Kolposkopii PTG, Kolobrzeg 1987.
23. Verschoof KJH. Colposcopy in patients with microcarcinoma of the cervix. *Materiały Naukowe II Międzynarodowego Sympozjum Sekcji Patologii Szyjki Macicy i Kolposkopii PTG, Kraków-Rabka* 1986.
24. Madej J, Basta A, Szczudrawa A, [et al.]. Wybór zakresu operacji raka szyjki macicy w stadium klinicznym IA. *Nowotwory.* 1988, 89-99.
25. Madej J. *Kolposkopia.* Warszawa: PZWL. 1982.
26. Buckley SL, Tritz DM, Van Le L, [et al.]. Lymph node metastases and prognosis in patients with stage IA2 cervical cancer. *Cancer.* 1994, 2, 285-291.
27. Kędzia W. Czynniki prognostyczne w raku szyjki macicy i stanach przedrakowych. W: *Ginekologia Onkologiczna.* Red. Markowska J. Wrocław: Wyd. *Med. Urban & Partner*, 2006, 565-578.
28. Figat M, Zalewski K, Dańska-Bidzińska A, [et al.]. Clinical and histopathological factors in patients with cervical cancer allowing to identify candidates for less radical surgery. *Ginekol Pol.* 2012, 83, 16-21.
29. Nelson JH, Averette HE, Richart RM. Dysplasia carcinoma in situ and early invasive cervical carcinoma. *Am Ca Soc.* 2004, 34, 6-10.