

# Śródnabłonkowa neoplazja raka szyjki macicy – diagnoza, profilaktyka

## Diagnosis and prevention of cervical intraepithelial neoplasia

MARIOLA JANISZEWSKA, TERESA KULIK, MAŁGORZATA DZIEDZIC, DOROTA ŻOŁNIERCZUK-KIELISZEK

Katedra Zdrowia Publicznego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Rak szyjki macicy stanowi poważny problem zdrowotny i społeczny na świecie i w Polsce. Pod względem częstości występowania jest to drugi po raku piersi nowotwór złośliwy dotyczący kobiet. Każdego roku u blisko 4 tysięcy Polek rozpoznaje się raka szyjki macicy, z których połowa umiera w ciągu 5 lat od rozpoznania tego nowotworu. Rak szyjki macicy nie musi jednak oznaczać wyroku. Regularne wykonywanie badań cytologicznych oraz od 2006 r. możliwość szczepienia przeciwko onkogennym typom wirusa brodawczaka ludzkiego, daje każdej kobiecie ogromną szansę uniknięcia zachorowania. Rak szyjki macicy jest nowotworem, który zdiagnozowany odpowiednio wcześnie łatwo poddaje się leczeniu. Dzięki wprowadzeniu metod profilaktyki można całkowicie zapobiegać temu nowotworowi poprzez wykrywanie i leczenie stanów przedrakowych, takich jak śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy. Priorytetem staje się zintensyfikowanie działań edukacyjnych w kierunku profilaktyki raka szyjki macicy celem poprawy sytuacji epidemiologicznej dotyczącej tego nowotworu w Polsce. Realizowanie zadań w zakresie edukacji, profilaktyki i promocji zdrowia oraz prowadzeniu nieustannych działań na rzecz skriningu cytologicznego daje szansę na podniesienie świadomości społecznej kobiet i ich rodzin, a zatem na zmianę zatrażających statystyk w naszym kraju, dotyczących powyższego problemu.

W artykule ukazano zagadnienia dotyczące zalecanego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy oraz profilaktyki raka szyjki macicy.

**Słowa kluczowe:** rak szyjki macicy, wirus HPV, profilaktyka, badanie cytologiczne, kolposkopia, biopsja szyjki macicy

Cervical cancer constitutes a serious health and social problem, both in Poland and all over the world. In Poland cervical cancer is the second most common cause of deaths from cancer in women, after breast cancer. Every year almost 4.000 Polish women are diagnosed with cervical cancer; half of those women die within 5 years after the cancer diagnosis. Cervical cancer does not have to be a death sentence. Regular cervical cancer screening with cervical cytology and the possibility of vaccination against carcinogenic HPVs raise the chances of avoiding the disease. Cervical cancer, when diagnosed early, can be effectively treated. The cancer can be prevented by diagnosing and treating pre-cancerous changes such as cervical intraepithelial neoplasia (CIN). Intensive community education about the cervical cancer prevention and constant cervical cancer screening must be given the priority. It will help to lower both the incidence and mortality rates of the disease in Poland.

The article presents issues concerning recommended diagnostic and therapeutic procedures in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer prevention.

**Key words:** cervical cancer, HPV, prevention, cervical cytology, colposcopy, cervical biopsy

© Hygeia Public Health 2015, 50(1): 63-69

www.h-ph.pl

Nadesłano: 17.01.2015

Zakwalifikowano do druku: 05.02.2015

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Mariola Janiszewska

Katedra Zdrowia Publicznego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ul. W. Chodźki 1, 20-093 Lublin

tel./fax 81 7423712, e-mail: mariola.janiszevska@gmail.com

## Wprowadzenie

Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy zaliczana jest do stanów przedrakowych raka szyjki macicy. Pod względem częstości występowania rak szyjki macicy jest drugim po raku piersi nowotworem złośliwym dotyczącym kobiet. W Polsce obserwuje się jedno z najwyższych wskaźników zachorowalności i umieralności na raka szyjki macicy wśród krajów Unii Europejskiej [1, 2].

Według definicji WHO śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy CIN (*cervical intraepithelial neoplasia*) to „zmiany płaskonabłonkowe charakteryzujące się zaburzeniami dojrzewania i nieprawidłowościami

jądrowymi takimi jak utrata biegunowości, pleomorfizm, zgrubienie chromatyny to jądrowej, oraz obecność mitoz, w tym nieprawidłowych na różnych poziomach nabłonka” [3 str. 45].

Śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy charakteryzuje się występowaniem zaburzeń w dojrzewaniu nabłonka, aktywnością mitotyczną, zatarciem warstwowości nabłonka oraz anomaliami jądrowymi. Pochwa i część pochwy szyjki macicy (*ectocervix*) pokryta jest nabłonkiem paraepidermoidalnym, czyli wielowarstwowym płaskim nierogowaciejącym. Kanał szyjki macicy (*endocervix*) pokrywa nabłonek jednowarstwowy cylindryczny, gruczołowy. Granica

między nabłonkami tzw. strefa przejściowa (*transformation zone*) stanowi najczęstsze miejsce atypowego rozrostu nabłonka. W komórkach nabłonka obserwuje się cechy atypii nowotworowej, ograniczonej jednak tylko do jego struktur. Wyżej wymienione zmiany zazwyczaj współistnieją z infekcją wirusem brodawczaka ludzkiego HPV, najczęściej onkogenym typem wirusa 16 i 18, lub też są wywołane przez ten wirus. Zjawiskiem charakterystycznym dla infekcji HPV jest koilocytoza, czyli pojawienie się okołojądrowego przejaśnienia cytoplazmy, będącego wynikiem działania białek wirusa [2-4].

Klasyfikacja CIN jest oparta na ocenie histologicznej badanej tkanki i zależy od grubości nabłonka z nieprawidłowymi zmianami, stopniu aktywności mitotycznej i atypii komórkowej [5].

W przypadku dysplazji małego stopnia CIN 1 zmiany dotyczą dolnej 1/3 grubości nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Według obecnych poglądów dysplazję małego stopnia można również rozpoznać na podstawie występowania zjawiska koilocytozy w górnej 1/3 części nabłonka, bez jednoczesnych zmian w głębszych warstwach nabłonka [3].

Podkreśla się duży związek zmian CIN 1 z obecnością infekcji wirusem HPV, jednak za znaczną ich część odpowiadają typy nieonkogenne. Nie występuje tu silnie zaznaczona atypia komórkowa, zatem często dochodzi do samoistnego ustąpienia zmian. Jest to jednolita pod względem biologii i etiologii kategoria zmian o niewielkim potencjale progresji. Wybór postępowania w CIN 1 jest niejednoznaczny i zależy często od wyniku poprzedzającej go cytologii. Zmiany CIN 1 bardzo często ulegają regresji bez leczenia i rzadko obserwuje się ich progresję do CIN 2+ (CIN 2, CIN 3 określane często w piśmiennictwie jako CIN 2+). Współcześnie kwestionuje się pogląd, że CIN 1 jest stanem przedrakowym i uważa się, że 80% CIN 1 ulega samoistnej regresji w przeciągu 12-24 miesięcy, której towarzyszy równoczesne zanikanie objawów infekcji wirusowej [6, 7].

W sytuacji wystąpienia dysplazji średniego stopnia CIN 2, w obrębie nabłonka wielowarstwowego płaskiego dochodzi do zmian w zakresie 2/3 dolnej jego grubości, przy występowaniu równoczesnej atypii komórek nabłonka znacznego stopnia. Związek z infekcją onkogennymi typami wirusa HPV (16, 18) jest w przypadku CIN 2 niezaprzeczalny (50-80% przypadków). Stan ten uważany jest za przedrakowy, wymagający leczenia [7].

Dysplazja dużego stopnia CIN 3 jest stanem przedrakowym nabłonka wielowarstwowego płaskiego, obejmującym ponad 2/3, lub całą jego grubość z silnie wyrażonymi cechami atypii komórek, związanym również z infekcją wirusem HPV (50-80% dysplazji). Występuje tu całkowite zastąpienie komórek prawidłowych komórkami dysplastycznymi, łącznie

z zanikiem warstwowości nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Na całej grubości nabłonka obserwuje się figury podziałów komórkowych. CIN 3 wymaga bezwzględnego leczenia [3, 4].

Rak śródnabłonkowy, przedinwazyjny CIS (*carcinoma in situ*) według klasyfikacji FIGO jest rakiem szyjki macicy w stopniu 0. Dysplazja dużego stopnia CIN 3 jest jego synonimem, a osobne go kwalifikowanie powoduje utworzenie 4-stopniowego podziału dysplazji. *Carcinoma in situ* rozpoznaje się, gdy zmiany o charakterze dysplazji obejmują wszystkie warstwy nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Obecność infekcji wirusem HPV występuje w ponad 90% raka przedinwazyjnego. Ze względu na onkogenność wyróżnia się 15 typów wirusa brodawczaka ludzkiego, mających wpływ na powstawanie raka szyjki macicy, gdzie najczęstszym jest HPV 16. Jest on obecny w 53% zmian dysplastycznych i raków. Inne często występujące typy to: HPV 18, 45, 33, 31 [2, 7].

### **Rola wirusa brodawczaka ludzkiego w etiologii zmian dysplastycznych i raka szyjki macicy**

Etiologia zmian dysplastycznych i raka szyjki macicy jest złożona, jednak od kilku lat dominuje pogląd, że oprócz wielu czynników zwiększających prawdopodobieństwo zachorowania, istnieje jeden czynnik niezbędny, choć niewystarczający. Na podstawie danych klinicznych i epidemiologicznych dowiedziono, że czynnikiem tym są przewlekłe zakażenia onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego HPV (*Papillomavirus hominis*). Wirus ten jest obecny we wszystkich przypadkach raka szyjki, zaś przy jego braku, rak szyjki macicy nie rozwija się. W 1996 roku WHO uznała HPV za czynnik karcynogeny dla człowieka, ponieważ DNA tego wirusa jest wykrywane w ponad 90% komórek raka szyjki macicy [4, 8].

W etiologii raka szyjki macicy odgrywają rolę typy onkogenne, oznaczane jako HPV 16, 18, 45, 31, 33, 52, 35, 58, 56, 59, 39, 51, 73, 68 i 66. Największy związek z występowaniem zmian przednowotworowych i raka szyjki macicy wykazuje typ 16 i 18 HPV. Są one prekursorami ponad 70% wszystkich przypadków zachorowań na raka szyjki macicy oraz większości przypadków śródnabłonkowej neoplazji. Jako oficjalne potwierdzenie tego faktu Światowa Organizacja Zdrowia WHO uznała w 1996 r. typy wirusa HPV 16 i 18 za onkogenne dla człowieka, z czego typ HPV 16 ma wpływ na powstanie raka płaskonabłonkowego, a typ HPV 18 na raka gruczołowego szyjki macicy [9, 10].

Wirus HPV należy do grupy wirusów DNA przenoszonych głównie drogą płciową i najczęściej ma przemijający charakter. Jednak przetrwała infekcja onkogennymi typami wirusa typu 16, 18, 45 ma wpływ na rozwój śródnabłonkowej neoplazji i raka szyjki macicy. [5, 10].

## Diagnostyka śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy

### Badanie cytologiczne

Istnieją dwa sposoby oceny rozmazów cytologicznych: klasyfikacja według Papanicolau oraz coraz powszechniej stosowany w Polsce, System Bethesda. Klasyfikacja Papanicolau powstała w początkach rozwoju cytologii klinicznej i obecnie jest niestety uważana za niewystarczającą w przekazywaniu istotnych z klinicznego punktu widzenia, informacji pomiędzy cytologiem a ginekologiem. Dlatego też w miejsce klasyfikacji Papanicolau, Narodowy Instytut Onkologii USA w Bethesda zaproponował w 1991 r. klasyfikację, zmodyfikowaną w 2001 r., którą określa jako System Bethesda. System ten stwierdza przydatność materiału do oceny cytologicznej, przedstawia stan obrazu cytologicznego oraz opis zmian zgodny z obecną nomenklaturą [4].

W celu omówienia zagadnień związanych z interpretacją wyników cytologicznych oraz dalszego postępowania poniżej przedstawiono wyjaśnienie nomenklatury występującej w Systemie Bethesda.

ASC – atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego (podzielono na ASCUS i ASC-H)

ASCUS – nieprawidłowe komórki nabłonka płaskiego trudne do jednoznacznej interpretacji

ASC-H – nieprawidłowe komórki nabłonka płaskiego, w których nie można wykluczyć zmian dużego stopnia HSIL

LSIL – zmiany śródnabłonkowe dyskariotyczne małego stopnia, zawierające: wirusa HPV, łagodną dysplazję, śródnabłonkową neoplazję szyjki macicy CIN 1

HSIL – zmiany śródnabłonkowe dyskariotyczne dużego stopnia, zawierające: dysplazję średniego i dużego stopnia, raka *in situ*, CIN 2 lub CIN 3

AGC – atypowe komórki gruczołowe

AGUS – nieprawidłowe komórki nabłonka gruczołowego trudne do jednoznacznej interpretacji

AGCN – nietypowe komórki gruczołowe podejrzone onkologicznie [4, 5, 11, 12].

W przypadku prawidłowego wyniku badania bez ASC, AGC, SIL, LSIL, AGUS rozmaz cytologiczny należy pobierać raz w roku do momentu uzyskania dwóch wyników bez odchylenia od normy, potem zaś raz na 3 lata. Pożądane jest pobieranie wymazów cytologicznych za pomocą szczoteczki typu cytobrush, która umożliwia pobranie komórek ze sfery przekształceń międzynabłonkowych [11, 12].

W przypadku uzyskania ASCUS należy wykonać dwa badania cytologiczne, co 6 miesięcy lub test HR HPV. Dodatni wynik testu lub nieprawidłowy wynik badania cytologicznego jest wskazaniem do kolposkopii. Ujemny wynik badania kolposkopowego

u pacjentki z dodatnim wynikiem testu HR HPV jest wskazaniem do powtórzenia testu lub dwukrotnego wykonania cytologii co 6 miesięcy [11, 13, 14].

W przypadku uzyskania wyniku LSIL należy: wykonać dwa badania cytologiczne co 6 miesięcy lub badanie kolposkopowe z zamiarem wykonania biopsji, lub testu HR HPV. Postępowanie jest podobne jak w przypadku ASCUS, z wyjątkiem kobiet po menopauzie, u których zalecane jest wykonanie testu HR HPV, jako pierwszego badania [14, 15].

W przypadku otrzymania wyniku HSIL i ASC-H zaleca się: wykonanie badania kolposkopowego z biopsją zmian podejrzanych o CIN oraz wyłączenie kanału szyjki lub diagnostyczno-terapeutyczne wycięcie zmiany z biopsją kanału. Niezbędna jest ocena histopatologiczna uzyskanego materiału. Jeśli badania wykluczą obecność śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy, zaleca się wówczas wykonywanie badań cytologicznych i kolposkopowych co 6 miesięcy [11, 14].

W sytuacji uzyskania wyniku AGC należy wykonać kolposkopię, biopsję kanału szyjki i błony śluzowej macicy, test HR HPV oraz badanie ultrasonograficzne przez pochwowo [14].

Obecność komórek raka w rozmazie cytologicznym wymaga biopsji celowanej i wyłączenia jamy macicy z następną oceną histopatologiczną. Dalsze postępowanie zależy od stopnia rozwoju choroby i wieku pacjentki [14].

Nieprawidłowe wyniki badania cytologicznego (ASCUS, ASC-H, LSIL HSIL) nie stanowią bezpośrednich odpowiedników rozpoznań histopatologicznych (CIN 1, CIN 2, CIN 3). Nie można stwierdzić więc występowania śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy oraz podjąć właściwego leczenia, tylko na podstawie wyników badań cytologicznych [16].

### Badanie kolposkopowe

Kolposkopia jest uważana za podstawowe badanie w diagnostyce śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy, a także wczesnych postaci raka. Umożliwia ona precyzyjne diagnozowanie zmian dysplastycznych na szyjce macicy oraz pozwala na prawidłowe planowanie działań terapeutycznych. Dzięki kolposkopii możliwe jest również rozpoznanie infekcji bakteryjnej, grzybiczej, rzęsiatkowej oraz wirusowej, zwłaszcza spowodowanej wirusem HPV, dotyczącej dolnego odcinka narządu rodowego. Kolposkopia pozwala także ocenić proces fizjologicznej metaplazji płaskonabłonkowej, który dotyczy wielu kobiet dojrzałych płciowo oraz proces zachowania się nabłonka w różnych fazach cyklu płciowego. Istnieje kilka systemów klasyfikacji zmian za pomocą kolposkopowe, np. Wskaźnik Kolposkopowy Reida, czy System Rubina i Barbo. Również Międzynarodowa

Federacja Koposkopii i Patologii Szyjki Macicy w 2003 r. w Barcelonie opracowała obecnie obowiązującą ostateczną wersję wielokrotnie modyfikowanej klasyfikacji obrazów kolposkopowych. Kolposkopia jest metodą subiektywną, zatem wynik zależy od doświadczenia i interpretacji lekarza ginekologa [12, 14].

### **Biopsja szyjki macicy**

W diagnostyce oraz leczeniu zmian dysplastycznych i raka szyjki macicy znalazło zastosowanie badanie histopatologiczne pobranego materiału tkankowego w wyniku biopsji szyjki macicy, w przypadku wystąpienia wskazań do dalszego diagnozowania po badaniu cytologicznym i kolposkopowym. Biopsja wycinkowa z tarczy części pochwowej szyjki macicy dostarcza materiału tkankowego do badania histopatologicznego, którego celem jest wykluczenie lub potwierdzenie podejrzeń obecności zmian na szyjce macicy zdiagnozowanych w obrazie klinicznym, cytologicznym lub kolposkopowym. W ocenie mikroskopowej preparatu histopatologicznego patolog ustala ostateczne rozpoznanie badanej zmiany. W interpretacji wyników biopsji używane są pojęcia CIN 1, CIN 2, CIN 3, CIS itp. [17, 18].

### **Testy wirusologiczne w kierunku zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego**

HPV Test HR HPV (*high risk HPV*) służy do wykrywania obecności DNA albo mRNA wysokoonkogennych typów wirusa brodawczaka ludzkiego. Rozpoznanie infekcji HPV opiera się na stwierdzeniu DNA wirusa w nabłonku szyjki macicy. Testy te nie wykrywają zmian typu CIN, AIS czy raka, lecz określają ryzyko rozwoju zmian przedrakowych i raka szyjki macicy. Ujemny wynik testu DNA HR HPV, który ocenia wszystkie znane wysokoonkogenne typy wirusa wyklucza CIN 3 i raka szyjki macicy oraz daje pewność, że badana kobieta nie zachoruje na raka szyjki macicy w ciągu 6 najbliższych lat. Jednakże ten sam ujemny wynik nie wyklucza zmian typu CIN 1 i CIN 2, ponieważ za powstanie części tych zmian odpowiedzialne są nieonkogenne typy wirusa HPV [12, 14].

W Polsce od pewnego czasu wykonywane jest jednoczesne badanie na obecność DNA wysokoonkogennych typów wirusa wraz z cytologią jednowarstwową, płynną (*Liquid Based Cytology*). Jednakże jednorazowe wykrycie obecności wirusa nie pozwala na rozpoznanie infekcji przetrwałej, dlatego badanie należy powtórzyć dwukrotnie w odstępie 6 do 12 miesięcy. Dopiero dwukrotne uzyskanie dodatniego wyniku świadczy o przetrwałym zakażeniu, bowiem u wielu kobiet infekcja może mieć charakter przemijający [12, 19].

Test mRNA na podstawie oceny obecności onkoprotein E6 i E7, tzw. markerów progresji, pozwala na różnicowanie przygodnej, przemijającej i przetrwałej infekcji

HPV. Dodatni wynik testu informuje o przetrwałym zakażeniu, a zatem o rozpoczętym procesie karcinogenezy, co świadczy o fakcie, że badana kobieta jest w grupie bardzo wysokiego ryzyka zachorowania na śród nabłonkową neoplazję i raka szyjki macicy [14, 20].

Wydaje się, że w przyszłości test HR HPV może zostać podstawowym testem przesiewowym, podczas gdy badanie cytologiczne będzie zarezerwowane dla osób, u których stwierdzono dodatni wynik badania w kierunku HPV. Pozwoli to na stworzenie rejestru osób obciążonych podwyższonym ryzykiem rozwoju zmian dysplastycznych na szyjce macicy i objęcie ich programem profilaktycznym [21].

Do wykrywania śród nabłonkowej neoplazji szyjki macicy zalecane jest połączenie dwóch metod diagnostycznych, mianowicie testu DNA HR HPV lub mRNA z cytodiagnostyką [20].

### **Diagnostyka fotodynamiczna PDD i diagnostyka optoelektryczna**

Podstawą PDD jest porównanie fluorescencji właściwej dla zdrowych tkanek z fluorescencją tkanek zmienionych po wpływie CIN. Wykorzystuje ona koncepcję użycia egzogennych fotouczulaczy i ich prekursorów. Zastosowanie tej metody pozwala na precyzyjne zlokalizowanie zmiany chorobowej, co pomaga w zaplanowaniu postępowania diagnostycznego i terapeutycznego [20].

Jedną z najbardziej obiecujących metod wykorzystania optoelektroniki w diagnostyce zmian typu CIN jest technika Truscreen, oparta na wykorzystaniu optoelektronicznych biosensorów i analizy komputerowej. Technika wykonania badania jest bardzo prosta i polega na umieszczeniu aplikatora w szyjce macicy celem skanowania całej grubości nabłonka. Diagnostyka metodą optoelektroniczną może stać się ważnym narzędziem diagnostycznym programu profilaktyki raka szyjki macicy oraz uzyskać przewagę nad cytodiagnostyką i kolposkopią z powodu niskich kosztów, automatyzacji badania i faktu natychmiastowego uzyskania wyniku [22].

### **Algorytmy postępowania w przypadku rozpoznania śród nabłonkowej neoplazji szyjki macicy**

#### **Postępowanie w CIN 1**

Wybór postępowania w zmianach typu CIN 1 jest najbardziej niejednoznaczny, ponieważ śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy odznacza się małą powtarzalnością. Taki sam obraz może zostać oceniony przez różnych histopatologów, jako CIN 1 lub stan prawidłowy. Mimo że większość tych zmian jest spowodowana infekcją onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego, to jednak za ich część odpowiadają także

typy nieonkogenne. Zmiany CIN 1 bardzo często ulegają regresji bez leczenia i rzadko obserwuje się ich progresję do stopnia CIN 2+ w ciągu dwóch lat obserwacji. Uważa się, że wiele zmian CIN 2+ rozpoznanych u kobiet obserwowanych z powodu CIN 1 jest wynikiem niewykrycia bardziej zaawansowanego stopnia neoplazji we wstępnym badaniu. Prawdopodobieństwo niewykrycia istniejącego CIN 2+ lub AIS w czasie pierwotnych procedur diagnostycznych jest większe, gdy rozpoznanie CIN 1 było poprzedzone nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego, HSIL lub AGC. Dlatego istnieją różne algorytmy postępowania u kobiet z CIN 1, w zależności od poprzedzającego wyniku badania cytologicznego [16].

W przypadku wyniku CIN 1 poprzedzonego ASC lub LSIL w badaniu cytologicznym należy: wykonywać test HR HPV, co 12 miesięcy lub badanie cytologiczne dwukrotnie, co 6 miesięcy. Dodatni wynik testu lub wynik badania cytologicznego ASCUS i wyżej, jest wskazaniem do kolposkopii. W sytuacji prawidłowych wyników należy powrócić do schematu badań przesiewowych. Jeżeli CIN 1 utrzymuje się przez okres dwóch lat, należy wówczas podjąć leczenie ablacyjne w przypadku prawidłowego wyniku kolposkopii, albo chirurgiczne z oceną patologa jeśli wynik badania kolposkopowego był niesatysfakcjonujący [2, 16].

W przypadku CIN 1 poprzedzonego HSIL lub AGC w badaniu cytologicznym należy: pacjentkę poddać obserwacji kolposkopowej lub cytologicznej dwukrotnie, co 6 miesięcy, pod warunkiem, że wynik biopsji i badania kolposkopowego był satysfakcjonujący. W sytuacji uzyskania nieprawidłowych wyników należy podjąć leczenie chirurgiczne z oceną histopatologiczną. Warunkiem powrotu pacjentki do schematu badań przesiewowych są prawidłowe wyniki badania cytologicznego i kolposkopowego uzyskane dwukrotnie w ciągu roku. Histerektomia nie jest rekomendowana, jako leczenie pierwszego wyboru w CIN 1 [16].

### **Postępowanie w CIN 2 i CIN 3 (CIN 2+)**

Śródnabłonkową neoplazję szyjki macicy średniego i dużego stopnia należy poddać bezwzględnie leczeniu. Postępowanie wyłącznie diagnostyczne polegające na kontroli cytologicznej i kolposkopowej nie jest zalecane. Metody ablacyjne można stosować wyłącznie w sytuacji satysfakcjonującej kolposkopii, zgodności wyniku histopatologicznego z badaniem kolposkopowym, wykluczeniu zmian dysplastycznych i rakowych w kanale szyjki macicy, przy średnicy zmiany chorobowej mniejszej niż 3 cm. Zalecana metoda postępowania leczniczego to konizacja chirurgiczna, LLETZ/LEEP albo konizacja laserowa z oceną histopatologiczną materiału. W sytuacji występowania nawracającego CIN 2+ w kanale szyjki macicy należy

rozważyć wykonanie histerektomii. Zabieg usunięcia macicy można wykonać również jako pierwsze leczenie zmian CIN 2+ w zależności od wieku i preferencji pacjentki. Po wyleczeniu ognisk neoplazji obowiązuje kontrola kolposkopowa lub cytologiczna co 6 miesięcy oraz wykonanie testu HR HPV. W przypadku dodatniego wyniku testu oraz nieprawidłowych wyników badania cytologicznego i kolposkopowego, należy wykonać biopsję oraz wyłyżeczkować kanał szyjki macicy. Jeśli zaś wynik testu okaże się ujemny, to zalecana jest coroczna diagnostyka przesiewowa przez okres dwudziestu lat [2, 16, 25].

### **Postępowanie w AIS**

W przypadku wystąpienia raka gruczołowego *in situ* wymagane jest bardziej radykalne postępowanie niż w przypadku zmian śródnabłonkowych wywodzących się z nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Niestety badanie kolposkopowe w przypadku zmian gruczołowych nie jest rozstrzygające, bowiem rak tego typu wnika głęboko do kanału szyjki macicy oraz często charakteryzuje się lokalizacją o charakterze wielogniskowym. Rekomendowane jest zatem leczenie poprzez zabieg chirurgicznej konizacji, trachelektomii lub nawet histerektomii u kobiet nieplanujących już macierzyństwa. Pacjentki po zastosowaniu oszczędzających metod w leczeniu zmian typu AIS powinny być poddane ścisłej kontroli [16].

### **Program szczepień przeciwko onkogennym typom wirusa HPV**

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego wydał Rekomendacje dotyczące szczepień profilaktycznych przeciwko zakażeniom HPV, w którym zleca objęcie populacyjnym programem profilaktycznym dziewcząt w wieku 11-12 lat, a także dziewcząt między 13 a 18 rokiem życia (r.ż.), jeśli nie zostały wcześniej zaszczepione [23, 26, 27]. Jak dotąd nie przeprowadzono badań klinicznych, pozwalających na stwierdzenie z całą pewnością, czy należy szczepić młode kobiety między 19 a 26 r.ż. oraz kobiety starsze do 55 r.ż., które miały już kontakt z wirusem. Szczepienie chłopców i mężczyzn nie jest obecnie zalecane [27]. Fakt zaszczepienia nie zwalnia kobiety z obowiązku poddania się badaniom cytologicznym, ponieważ szczepionki nie chronią przed wszystkimi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego [23].

Obecnie w Europie zarejestrowane są dwie szczepionki profilaktyczne: Gardasil (Sanofi Pasteur MSD), w Polsce występująca pod nazwą Silgard oraz Cervanex (GSK), w Polsce jako Cervarix. Obie są rekombinowane, wysokooczyszczone i niezakaźne, bowiem nie zawierają materiału genetycznego wirusa HPV [8, 24].

Szczepionka Silgard jest czterowalentną szczepionką skierowaną przeciwko czterem typom wirusa, a mianowicie HPV 6, 11, 16 i 18, wywołujących niezłośliwe zmiany rozrostowe, stany przedrakowe błon śluzowych narządu rodno, kłykciny kończyste oraz raka szyjki macicy. Dwuwalentna szczepionka Cervarix została stworzona do profilaktyki zmian przedrakowych i raka szyjki macicy, wywołanych poprzez infekcję onkogennymi typami wirusa HPV 16 i 18 [8].

Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych, dotyczących skuteczności szczepień profilaktycznych są bardzo obiecujące i mówią o potwierdzonej skuteczności działania szczepionek w zakresie ochrony przed rozwojem zmian, będących wynikiem zakażenia onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego. Została potwierdzona po-

nad 90% skuteczność szczepionek w zapobieganiu CIN 2+ i gruczolakoraka *in situ*, wywołanych infekcją wirusem HPV typu 16 i 18, a co więcej wykazano także możliwość pewnej ochrony przed genotypami innych typów wirusa. Zaszczepienie chroni przed 75% raka płaskonabłonkowego i 96% raka wywodzącego się z komórek gruczolowych szyjki macicy. Badania nad HPV wykazały, że duża część aktywnych seksualnie kobiet zetknie się z wirusem w ciągu swego życia, a ponad 50% młodych dziewcząt zostanie zainfekowana wirusem brodawczaka ludzkiego w ciągu dwóch lat od inicjacji seksualnej. Zatem stosowanie szczepień wśród dziewcząt, które nie rozpoczęły jeszcze życia seksualnego spowodują spadek ogólnej liczby zachorowań na raka szyjki macicy od 76 do 96% w ciągu 15-20 lat od rozpoczęcia szczepień [25, 28].

## Piśmiennictwo / References

- Wiśniewski T, Terlikiewicz J, Lebioda A i wsp. Maksymalna SUV jest czynnikiem predykcyjnym zajęcia regionalnych węzłów chłonnych u chorych z niezaawansowanym rakiem szyjki macicy. *Współcz Onkol* 2010, 14: 200-204.
- Spaczyński M, Kędzia W, Markowitz-Nowak E. Onkologia ginekologiczna. [w:] *Położnictwo i ginekologia*. Bręborowicz G (red). PZWL, Warszawa 2008: 805-855.
- Bręborowicz G. Patologia raka szyjki macicy. [w:] *Rak szyjki macicy*. Markowska J (red). PZWL, Warszawa 1999: 37-52.
- Almeida-Parra Z. Rak szyjki macicy. [w:] *Ginekologia kliniczna*. Dębski R (red). Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2009: 679-691.
- Lawson H. Skryning raka szyjki macicy. [w:] *Ginekologia kliniczna*. Dębski R (red). Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2009: 127-150.
- Florczak K, Sikorski M. Vademecum kolposkopii. *Med Prakt Ginekol Położ* 2009, 61: 89-100.
- Kotarski J, Bednarek W, Wertel I. Kliniczne postacie zakażeń HPV. [w:] *Profilaktyka pierwotna i wtórna raka szyjki macicy, diagnostyka i leczenie*. Spaczyński M, Kędzia W, Nowak-Markowitz E (red). Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, Wielkopolskie Towarzystwo Onkologii Ginekologicznej, Poznań 2008: 31-34.
- Jackowska T. Pierwotna profilaktyka raka szyjki macicy. *Zakażenia* 2009, 2: 58-63.
- Karowicz-Bilińska A. Zakażenie HPV a związki z rakiem szyjki macicy – Nagroda Nobla w zakresie medycyny w roku 2008. *Prz Pediatr* 2008, 23: 269-272.
- Michalska M. Epidemiologia raka szyjki macicy. [w:] *Profilaktyka pierwotna i wtórna raka szyjki macicy, diagnostyka i leczenie*. Spaczyński M, Kędzia W, Nowak-Markowitz E (red). Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, Wielkopolskie Towarzystwo Onkologii Ginekologicznej, Poznań 2008: 11-18.
- Grys E. Diagnostyka cytologiczna. [w:] *Położnictwo i ginekologia*. Bręborowicz G (red). PZWL, Warszawa 2008: 970-975.
- Wrześniewska M, Adamczyk-Gruszka O, Gruszka J, Bąk B. Możliwości diagnostyczne i diagnostyczno-terapeutyczne w profilaktyce raka szyjki macicy. *Stud Med* 2013, 29: 109-116.
- Diagnostyka, profilaktyka i wczesne wykrywanie raka szyjki macicy – Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego i Polskiego Towarzystwa Patologów. *Ginekol Dypł* 2008, Wyd Spec: 226-228.
- Postępowanie w przypadku nieprawidłowego wyniku przesiewowego badania cytologicznego. Rekomendacje Centralnego Ośrodka Koordynującego Populacyjny Program Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy, Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Polskiego Towarzystwa Patologów i Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy. *Ginekol Pol* 2009, 80: 129-133.
- Głowacka M, Wantoch A. Prewencja pierwotna jako sposób walki z rakiem szyjki macicy. *Pielęg Pol* 2007, 26: 310-313.
- Postępowanie w przypadku stwierdzenia śródnabłonkowej neoplazji i raka gruczolowego *in situ* szyjki macicy. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Polskiego Towarzystwa Patologów i Centralnego Ośrodka Koordynującego Populacyjny Program Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy. *Ginekol Pol* 2009, 80: 786-790.
- Kędzia H. Badanie histopatologiczne. [w:] *Położnictwo i ginekologia*. Bręborowicz G (red). PZWL, Warszawa 2008, 969-970.
- Wronkowski Z, Brużewicz S. Rak szyjki macicy. PZWL, Warszawa 2008.
- Paszkowski T. Profilaktyka pierwotna raka szyjki macicy. ITZ, Lublin 2008.
- Kędzia W, Spaczyński M. Nowe metody wykrywania śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy. [w:] *Profilaktyka pierwotna i wtórna raka szyjki macicy, diagnostyka i leczenie*. Spaczyński M, Kędzia W, Nowak-Markowitz E (red). Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, Wielkopolskie Towarzystwo Onkologii Ginekologicznej, Poznań 2008, 46-52.

21. Spaczyński M, Malkowska-Walczak B, Markowitz-Nowak E i wsp. Rola cytologii i testu DNA HPV w erze szczepionki antywirusowej. [w:] Profilaktyka pierwotna i wtórna raka szyjki macicy, diagnostyka i leczenie. Spaczyński M, Kędzia W, Nowak-Markowitz E (red). Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, Wielkopolskie Towarzystwo Onkologii Ginekologicznej, Poznań 2008: 53-57.
22. Pruski D, Kędzia W, Przybylski M i wsp. Ocena przydatności metody optoelektronicznej w wykrywaniu śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy. *Ginekol Pol* 2008, 79: 342-346.
23. Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące szczepień przeciwko HPV. *Ginekol Pol* 2009, 80: 139-146.
24. Tristram A, Fiander A. Wirus brodawczaka ludzkiego oraz szczepionki przeciw HPV. *Położ Ginekol Med Rozrodu* 2008, 5: 374-382.
25. Spaczyński M, Nowak-Markowitz E, Kędzia W. Skryning raka szyjki macicy w kraju i na świecie. [w:] Profilaktyka pierwotna i wtórna raka szyjki macicy, diagnostyka i leczenie. Spaczyński M, Kędzia W, Nowak-Markowitz E (red). Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, Wielkopolskie Towarzystwo Onkologii Ginekologicznej, Poznań 2008: 39-45.
26. Pałowska A, Mrożek-Budzyn D, Majewska R. Wiedza młodych kobiet na temat znaczenia badań cytologicznych w profilaktyce raka szyjki macicy. *Probl Hig Epidemiol* 2014, 95(1): 170-174.
27. Trojańczyk Marzena. HPV – szczepić czy nie szczepić. *Probl Hig Epidemiol* 2012, 93 (3): 623-626.
28. Hirnle L. Zakażenia wirusami HPV – problem medyczny i społeczny. *Gin Prakt* 2009, 4: 8-12.