

Magdalena Pisarska-Krawczyk^{1,2}, Dariusz Radomski³,
Grażyna Jarzabek-Bielecka⁴, Małgorzata Mizgier⁵, Witold Kędzia⁴

Received: 28.05.2015

Accepted: 26.06.2015

Published: 30.11.2015

Krioterapia a inne metody ablacyjne w leczeniu śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy

Cryotherapy and other ablation techniques in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia

Криотерапия и другие методы абляции в лечении внутриэпителиальной неоплазии шейки матки

¹ Katedra Zdrowia Matki i Dziecka, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska. Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Szymanowski

² Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. Prezydenta Stanisława Wojciechowskiego w Kaliszu, Polska

³ RADDARMED, Polska

⁴ Pracownia Ginekologii Wieków Rozwojowego i Seksuologii, Klinika Ginekologii, Katedra Perinatologii i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska

⁵ Zakład Dietetyki, Katedra Higieny Żywności Człowieka, Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu, Polska

Adres do korespondencji: Małgorzata Mizgier, Zakład Dietetyki, Katedra Higieny Żywności Człowieka, Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu, ul. Wojska Polskiego 31, 60-624 Poznań

¹ Department of Maternal and Child Health, Poznan University of Medical Sciences, Poland. Head of the Department: Professor Krzysztof Szymanowski, MD, PhD

² President Stanislaw Wojciechowski Vocational State School in Kalisz, Poland

³ RADDARMED, Poland

⁴ Unit of Developmental Age Gynecology and Sexology, Division of Gynecology, Department of Perinatology and Gynecology, Poznan University of Medical Sciences, Poland

⁵ Division of Nutrition, Department of Hygiene and Human Nutrition, Poznań University of Life Sciences, Poland

Correspondence: Małgorzata Mizgier, Division of Nutrition, Department of Hygiene and Human Nutrition, Poznań University of Life Sciences, Wojska Polskiego 31, 60-624 Poznań, Poland

Streszczenie

Skuteczna redukcja umieralności z powodu raka szyjki macicy wymaga efektywnych działań w zakresie profilaktyki pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowej. Obecnie obserwuje się wśród Polek większą świadomość roli profilaktycznej cytologii w prewencji raka szyjki macicy. Wprowadzono Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy, którego celem jest zapewnienie sprawnego funkcjonowania programu profilaktycznego wchodzącego w skład Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych. Realizacja zadania ma prowadzić do: stworzenia systemu umożliwiającego wieloletnie, ciągle prowadzenie aktywnego skriningu raka szyjki macicy w Polsce (tj. badań profilaktycznych, przesiewowych); poprawy zgłaszalności kobiet na badania profilaktyczne; zwiększenia świadomości kobiet w zakresie profilaktyki raka szyjki macicy; monitorowania losów pacjentek z wykrytymi zmianami nowotworowymi; zagwarantowania maksymalnego i efektywnego wykorzystania środków finansowych przeznaczonych na profilaktykę raka szyjki macicy. Istnieje konieczność ciągłej poprawy efektywności programu badań przesiewowych, jak również opracowania skutecznych metod leczenia śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy. Najczęściej usuwa się zmiany dysplastyczne pętlą elektrochirurgiczną. Jedną z najstarszych metod jej leczenia jest krioterapia. Chociaż tę metodę stosuje się w leczeniu śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy od późnych lat 60. ubiegłego stulecia, jej efektywność pozostaje przedmiotem prac badawczych.

Słowa kluczowe: śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy, onkologia, leczenie

Abstract

Efficacious primary, secondary and tertiary preventive measures are necessary for effective reduction of mortality due to cervical cancer. Currently, greater awareness of the role of cytology in cervical cancer prevention is observed among Polish women. Cervical Cancer Prevention Program was implemented to ensure efficient functioning of the preventive program, which is a part of the *National Program for Fighting Cancer*. Its implementation is intended to create a system allowing for long-term, continuous active screening for cervical cancer in Poland (i.e. preventive and screening testing); to improve

women's attendance at cervical cancer screening; to increase women's awareness of cervical cancer prevention; to monitor patients with detected cancer; to ensure the maximum and effective use of financial resources allocated for cervical cancer prevention. There is a need to continuously improve the efficacy of screening program as well as to develop effective methods for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Loop electrosurgical excision is the most common method for the removal of dysplastic lesions. Cryotherapy is one of the oldest methods used in cervical intraepithelial neoplasia. Although this technique has been used in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia since late 60's of the last century, its efficacy still remains a subject for research.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia, oncology, treatment

Содержание

Эффективное снижение смертности в связи с раком шейки матки требует эффективных мер по предотвращению профилактики первого, второго и третьего уровней. В настоящее время наблюдается среди польских женщин более высокий уровень понимания роли профилактической цитологии в профилактике рака шейки матки. Введена Программа профилактики рака шейки матки, направленная на обеспечение эффективности программы по профилактике, являющейся частью Национальной программы по борьбе с раком. Реализация задания должна вести к: созданию системы, позволяющей многолетний, постоянный активный скрининг рака шейки матки в Польше (то есть профилактические обследования); повышению явки женщин на профилактические обследования; повышение сознания женщин в области профилактики рака шейки матки; наблюдение за судьбой пациенток с обнаруженными опухолевыми изменениями; гарантирование максимального и эффективного использования финансовых средств, предназначенных на профилактику рака шейки матки. Существует необходимость постоянного улучшения эффективности программы скрининга, а также разработки эффективных методов лечения эндотелиальной неоплазии шейки матки. Чаще всего удаляются диспластические изменения электрохирургической петлей. Один из первых методов лечения криотерапия. Хотя этот метод используется для лечения эндотелиальной неоплазии шейки матки с конца 60-х годов прошлого века, его эффективность остается предметом исследований.

Ключевые слова: внутриэпителиальная неоплазия шейки матки, онкология, лечение

WSTĘP

Pomimo odnotowanego spadku umieralność z powodu raka szyjki macicy była w 2010 roku w Polsce o 70% wyższa niż w 27 krajach Unii Europejskiej. Dalsza redukcja umieralności wymaga zarówno efektywnej kontynuacji programu badań przesiewowych, jak i skutecznych metod leczenia śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (*cervical intraepithelial neoplasia*, CIN). Jednym z najstarszych sposobów jest krioterapia. Choć tę metodę stosuje się w leczeniu CIN od późnych lat 60. ubiegłego stulecia, jej efektywność pozostaje przedmiotem prac badawczych⁽¹⁻³⁾.

Śródnabłonkowa neoplazja to bezpośredni prekursor raka szyjki macicy. Wykrywanie i leczenie CIN – jako elementy profilaktyki wtórnej – powinny stanowić zintegrowany system, mający na celu zmniejszenie zachorowalności i umieralności na raka wśród polskich kobiet.

Klasyfikacja CIN bazuje na ocenie histologicznej, a rozpoznanie CIN jest możliwe wyłącznie na podstawie oceny histopatologicznej. Nieprawidłowe wyniki badań cytologicznych (ASC-US, LSIL, HSIL, ASC-H) nie mają bezpośrednich odpowiedników w rozpoznaniach histologicznych CIN, więc leczenia nie można rozpocząć na podstawie wyniku rozmazu cytologicznego.

Śródnabłonkową neoplazję cechują:

- niedojrzałość komórek;
- zwiększona aktywność mitotyczna;

INTRODUCTION

Despite a generally decreasing trend, the mortality rate due to cervical cancer in Poland in 2010 was 70% higher compared to the remaining 27 European Union countries. Effective continuation of screening programs as well as efficacious therapeutic methods for cervical intraepithelial neoplasia (CIN) are necessary for further reduction of mortality. Cryotherapy is one of the oldest methods for CIN treatment. Although the method has been used in CIN treatment since late 60's of the last century, its efficacy still remains a subject for research⁽¹⁻³⁾.

Cervical intraepithelial neoplasia is a direct precursor to cervical cancer. CIN detection and treatment – as a part of secondary prevention – should form an integrated system intended to reduce morbidity and mortality due to cancer among Polish women.

CIN classification is based on histology assessment, and CIN diagnosis is possible only based on histopathological evaluation. Abnormal cytology outcomes (ASC-US, LSIL, HSIL, ASC-H) have no direct equivalents in histological CIN diagnosis, therefore treatment initiation based on cytological smear is impossible.

Intraepithelial neoplasia is characterized by:

- the presence of immature cells;
- enhanced mitotic activity;
- nuclear atypia;
- abnormal intracellular and extracellular architecture.

- atypia jądra komórkowego;
- zaburzenia architektониki wewnątrzkomórkowej i poza-komórkowej.

Wyróżnia się trzy stopnie śródnabłonkowej neoplazji: mały, średni i duży (odpowiednio CIN 1, CIN 2 i CIN 3). CIN małego stopnia charakteryzuje się brakiem cech dojrzenia komórek w 1/3 dolnej nabłonka i obecnością pojedynczych mitoz. Warstwy górne nabłonka podlegają prawidłowemu procesowi dojrzenia. Atypia jądrowa niskiego stopnia dotyczy całej grubości nabłonka. W warstwach powierzchniowych występuje koilocytoza. CIN średniego stopnia dotyczy 2/3 dolnych nabłonka. Proces prawidłowego dojrzenia komórek u kobiet z CIN 2 występuje tylko w 1/3 górnej zmienionego nabłonka szyjki macicy. Atypia dotyczy całej grubości nabłonka. W obrębie dolnych 2/3 nabłonka mogą być widoczne nieprawidłowe podziały komórkowe. W CIN dużego stopnia obserwuje się brak dojrzenia, atypię i obraz nieprawidłowych podziałów mitotycznych, które dotyczą całego przekroju nabłonka wielowarstwowego płaskiego. CIN 3 obejmuje również raka przedinwazyjnego szyjki macicy – CIS (*carcinoma in situ*).

Proces tworzenia się CIN może trwać wiele lat. Szacuje się, że od zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego do powstania CIN 3 upływa średnio 8–10 lat. W ciągu kolejnych 3–5 lat w wyniku progresji na podłożu neoplazji powstaje rak szyjki macicy. CIN 1 to często konsekwencja incydentalnego, przejściowego zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego. Stąd też około 80% zmian tego typu ulega samostnej regresji w czasie kilku miesięcy. Przetrwale zakażenie HPV wywołane typem onkogennym wirusa rokuje źle i może prowadzić do rozwoju śródnabłonkowej neoplazji średniego lub dużego stopnia, a w dalszej konsekwencji – do raka szyjki macicy.

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne zaleca klasyfikację oceny preparatów cytologicznych według wprowadzonego w 1988 roku systemu TBS (The Bethesda System).

W porównaniu z klasyfikacją Papanicolaou system TBS charakteryzuje opisowe przedstawienie wykrytych zmian. Umożliwia to odróżnienie rozpoznań cytologicznych wskazujących na obecność neoplazji od rozpoznań związanych ze stanami zapalnymi, atrofią lub innymi schorzeniami niezwiązanymi z podejrzeniem istnienia zmian przednowotworowych czy raka.

Do nieprawidłowych rozpoznań cytologicznych w systemie TBS zaliczamy:

- ASC (*atypical squamous cells*) – atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego; w obrębie rozpoznania cytologicznego ASC wyróżnia się ASC-US (*atypical squamous cells of undetermined significance*), czyli atypowe komórki nabłonkowe o nieokreślonym znaczeniu, oraz ASC-H (*atypical squamous cells, cannot exclude HSIL*) – atypowe komórki nabłonkowe, nie można wykluczyć zmian typu HSIL;
- LSIL (*low-grade squamous intraepithelial lesion*) – zmiany niskiego stopnia w komórkach nabłonka płaskiego;

Three grades of intraepithelial neoplasia are distinguished: low, medium and high-grade CIN (CIN 1, CIN 2 and CIN 3). Low-grade CIN is characterized by the absence of cellular maturation in the lower 1/3 of epithelium as well as the presence of single mitotic figures. The upper epithelial layers undergo normal maturation. Low-grade nuclear atypia involves the full thickness of the epithelium. The surface layers of the epithelium show koilocytotic cells. Medium-grade CIN involves the lower 2/3 of epithelium. Normal cellular maturation in patients with CIN 2 occurs in only 1/3 of the upper cervical epithelium. Atypia involves the full thickness of the epithelium. Abnormal cell divisions may be seen in the lower 2/3 of epithelium. High-grade CIN shows lack of maturation, atypia and abnormal mitotic divisions involving the full thickness of the stratified squamous epithelium. CIN 3 also includes the pre-invasive cervical cancer – CIS (*carcinoma in situ*).

The development of CIN can take years. It is estimated that CIN 3 develops about 8–10 years after human papillomavirus infection. Over the next 3–5 years cervical cancer develops due to neoplastic progression. CIN 1 is frequently a consequence of incidental, transient human papillomavirus infection. Therefore, about 80% of these lesions undergo spontaneous regression within a few months. Persistent HPV infection caused by the oncogenic type of the virus is associated with poor prognosis and may lead to medium or high degree CIN and, consequently, to cervical cancer.

The recommendations of the Polish Gynecological Society indicate that the TBS system (The Bethesda System 1988) should be used for cytological specimen assessment. Compared to the Papanicolaou classification, the TBS system shows a descriptive presentation of the detected lesions. This, in turn, allows for differentiation between cytological outcomes indicating neoplasia and findings associated with inflammation, atrophy or other conditions not related to the suspected precancerous lesions or cancer.

TBS cytological abnormalities include:

- atypical squamous cells (ASC) – atypical stratified squamous epithelium cells; ASC cytological findings include atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) and atypical squamous cells, cannot exclude HSIL (ASC-H);
- low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL);
- high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL);
- atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS);
- cytological diagnosis of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma.

Depending on cytological diagnosis, the diagnostics may further include additional cytological smear, molecular testing to detect oncogenic HPV DNA, colposcopy as well as collection of target specimens for histopathological examination.

CIN 2 and CIN 3, which are often referred to as CIN2+ in the literature, represent direct cancer precursors.

- HSIL (*high-grade squamous intraepithelial lesion*) – zmiany wysokiego stopnia w komórkach nabłonka płaskiego;
- AGUS (*atypical glandular cells of undetermined significance*) – atypowe komórki gruczołowe o nieokreślonym znaczeniu;
- rozpoznanie cytologiczne raka płaskonabłonkowego i raka gruczołowego.

W zależności od rozpoznania cytologicznego diagnostykę należy rozszerzyć o ponowne pobranie wymazu cytologicznego, badanie molekularne na obecność DNA onkogennych typów wirusa HPV, kolposkopię i pobranie celowanych wycinków do badania histopatologicznego.

Bezpośrednimi prekursorami raka są CIN 2 i CIN 3, określane często w piśmiennictwie jako CIN 2+.

Leczenie zmian CIN polega na usunięciu tkanki, w której toczy się proces chorobowy.

W tym celu zastosować można zarówno metody ablacyjne, które niszczą zmienioną tkankę, jak i metody chirurgiczne – wycięcie zmiany CIN. Do metod ablacyjnych zaliczamy kriochirurgię, laseroterapię i koagulację termiczną. Wdrożenie postępowania ablacyjnego może być w pełni skuteczne w leczeniu zmian CIN, jednak muszą zostać spełnione ściśle określone warunki pozwalające na bezpieczne wykonanie procedury. Trzeba pamiętać, że po leczeniu ablacyjnym nie uzyskuje się materiału tkankowego do badania histologicznego, a co za tym idzie – nie jest możliwa ocena radykalności wykonanego zabiegu. Zastosowanie metod chirurgicznych pozwala na uzyskanie materiału do badania histologicznego i ocenę radykalności wykonanego zabiegu. Do metod chirurgicznych należą: konizacja chirurgiczna („zimnym nożem”), wycięcie zmiany za pomocą pętli elektrochirurgicznej (*large loop excision of the transformation zone/large electrosurgical excision procedure, LLETZ/LEEP*), konizacja laserowa i operacja wycięcia macicy⁽²⁾.

REKOMENDACJE WORLD HEALTH ORGANIZATION W SPRAWIE ZASTOSOWANIA KRIOTERAPII W CIN

Piśmiennictwo dostępne w bazie Medline stało się przedmiotem analizy panelu ekspertów działających w Komisji Zdrowia Reprodukcyjnego i Badań przy World Health Organization (WHO)⁽¹⁾. W 2011 roku eksperci opracowali wciąż aktualne rekomendacje dotyczące zastosowania krioterapii CIN. Tab. 1 przedstawia wytyczne w zależności od jakości dowodów naukowych i mocy rekomendacji. Zaprezentowane rekomendacje są zgodne z wnioskami omówionymi w pierwszej części artykułu. Jakość dowodów wspierających poszczególne rekomendacje jest niestety wciąż niewystarczająca.

METAANALIZA SKUTECZNOŚCI LECZENIA CIN ZA POMOCĄ KRIOTERAPII

Jak podaje Radomski, najnowszą metaanalizę oceniającą skuteczność krioterapii w leczeniu CIN opublikowali

The treatment of CIN lesions involves the removal of the affected tissue using ablative methods, which destroy the tissue, or surgical methods, i.e. CIN excision. Ablative methods include cryosurgery, laser therapy and thermal coagulation. Ablative methods may prove effective in CIN treatment, however, clearly defined conditions allowing for safe procedure must be adhered to. It should be borne in mind that ablative procedure does not allow for tissue collection for histopathology, therefore the assessment of procedure radicality is impossible. Surgical methods allow to obtain tissue for histological examination and thus the assessment of procedure radicality. Surgical methods include surgical conization (cold knife), large loop excision of the transformation zone/large electrosurgical excision procedure (LLETZ/LEEP), laser conization and hysterectomy⁽²⁾.

WORLD HEALTH ORGANIZATION RECOMMENDATIONS ON THE USE OF CRYOTHERAPY FOR CIN TREATMENT

A panel of experts of the Department of Reproductive Health and Research at World Health Organization (WHO) conducted an analysis of the literature available in Medline database⁽¹⁾. In 2011, the expert panel developed the current recommendations on the use of cryotherapy in CIN. Tab. 1 shows guidelines depending on the quality of scientific evidence and the strength of recommendations. The presented recommendations comply with the conclusions discussed in the first part of the present paper. However, the quality of evidence supporting each of these recommendations is still insufficient.

META-ANALYSIS OF THE EFFICACY OF CRYOTHERAPY

According to Radomski, the latest meta-analysis assessing the efficacy of cryotherapy in the treatment of CIN was published in 2013 by Sauvaget *et al.* in the “International Journal of Gynecology & Obstetrics”^(1,4). This team of researchers analyzed randomized studies and clinical reports from the period 1970–2011 in order to assess the efficacy, acceptability and safety of cryotherapy in various grades of CIN. The evaluated factors affecting the assessment of treatment efficacy included the year of publication, the type of epidemiological testing, histopathological outcomes, the area of neoplastic lesion, the profession of the person performing cryotherapy procedure and the used cryotherapeutic method. The number of treated patients and the duration of follow-ups after the procedure represented associated variables. The publications were selected by two independent researchers; then, studies minimizing the differences between the selected publications were included in the analysis. Ultimately, 77 studies were included in the meta-analysis, including 28,827 patients with diagnosed CIN who received cryotherapy.

Cel rekomendacji <i>Aim of recommendation</i>	Rekomendacja <i>Recommendation</i>	Jakość dowodów <i>Quality of evidence</i>	Moc zalecenia <i>Strength of recommendation</i>
Zastosowanie krioterapii w leczeniu CIN <i>The use of cryotherapy to treat CIN</i>	1. Jeżeli ma się do wyboru krioterapię lub brak leczenia, należy zastosować krioterapię <i>In the case of choice between cryotherapy and no treatment, cryotherapy should be used</i>	+	Bezwzględne <i>Strong</i>
	2. Jeśli dostępna i akceptowalna jest pętla elektrochirurgiczna (LEEP), powinna być ona stosowana zamiast krioterapii <i>If electrosurgical loop (LEEP) is available and acceptable, it should be used instead of cryotherapy</i>	++	Warunkowe <i>Conditional</i>
Wielkość neoplazji <i>The size of neoplasia</i>	Jeśli neoplazja zajmuje ponad 75% powierzchni tarczy szyjki macicy lub jest większa od kriosondy, zaleca się odstąpienie od krioterapii <i>If the neoplastic lesion covers more than 75% of the ectocervix or extends beyond the cryo tip being used, cryotherapy should not be used</i>	++	Warunkowe <i>Conditional</i>
Zmiany wnikaące do wnętrza kanału szyjki <i>Lesions extending into the cervical canal</i>	1. Jeżeli neoplazja obejmuje również wnętrze kanału, rekomenduje się odstąpienie od krioterapii na rzecz pętli elektrochirurgicznej <i>If the neoplastic lesion extends into the endocervical canal, treatment with LEEP over cryotherapy is suggested</i>	++	Warunkowe <i>Conditional</i>
	2. Jeśli LEEP jest niedostępna, można wykonać krioterapię <i>If LEEP is not available, cryotherapy may be used</i>	+	Warunkowe <i>Conditional</i>
Technika zabiegu <i>Surgical technique</i>	1. Rekomendowane jest podwójne zamrażanie w sekwencji 3 min zamrożenia i 3 min odmrożenia <i>Double freeze using 3 minute freeze and 3 minute thaw is recommended</i>	++	Warunkowe <i>Conditional</i>
	2. Preferowane powinno być użycie CO ₂ zamiast N ₂ O <i>Cryotherapy with CO₂ rather than with N₂O is preferred</i>	++	Bezwzględne <i>Strong</i>
	3. Technika <i>cough technique</i> jest zabroniona <i>"Cough technique" should not be used</i>	+	Bezwzględne <i>Strong</i>
	4. Nie ma potrzeby stosowania profilaktyki antybiotykowej po krioterapii <i>The use of prophylactic antibiotics is not necessary</i>	+	Warunkowe <i>Conditional</i>
Osoby wykonujące <i>Person performing the procedure</i>	1. Krioterapię mogą wykonywać odpowiednio przeszkoleni pracownicy ochrony zdrowia <i>Healthcare workers trained in cryotherapy can perform the procedure</i>	+	Bezwzględne <i>Strong</i>
	2. Rekomenduje się wykonywanie zabiegów przez pielęgniarki i położne zamiast lekarzy <i>Trained nurses or trained midwives rather than physicians may perform cryotherapy</i>	++	Warunkowe <i>Conditional</i>
Krioterapia CIN w ciąży <i>CIN cryotherapy in pregnancy</i>	1. Pacjentkom w ciąży zaleca się przełożenie krioterapii do zakończenia ciąży <i>In pregnant women, deferring cryotherapy until after pregnancy is suggested</i>	+	Warunkowe <i>Conditional</i>
	2. U pacjentek będących we wczesnej fazie ciąży bez żadnych jej wykładników można wykonać krioterapię <i>Cryotherapy may be used in women in early pregnancy (no clinical evidence of pregnancy)</i>	+	Warunkowe <i>Conditional</i>

Tab. 1. Rekomendacje WHO odnośnie do krioterapii CIN

Tab. 1. WHO recommendations for CIN cryotherapy

w 2013 roku Sauvaget i wsp. w „International Journal of Gynecology & Obstetrics”^(1,4). Zespół ten dokonał analizy wyników badań randomizowanych i raportów klinicznych z okresu 1970–2011, których celem była ocena skuteczności, akceptowalności i bezpieczeństwa krioterapii w leczeniu różnych stopni zaawansowania CIN. Analizowanymi czynnikami wpływającymi na ocenę efektywności leczenia były: rok publikacji, rodzaj badania epidemiologicznego, wynik badania histopatologicznego, obszar zajęty przez zmianę neoplastyczną, zawód osoby wykonującej zabieg krioterapii i zastosowana metoda krioterapii. Zmienne stowarzyszone to natomiast liczba leczonych pacjentek i czas obserwacji kontrolnych po wykonanym zabiegu. Publikacje zostały wyselekcjonowane przez dwóch niezależnych badaczy, następnie do analizy włączono badania minimalizujące różnice wybranych zbiorów prac. Ostatecznie do metaanalizy zakwalifikowano 77 badań, w których krioterapii poddano

Unfortunately only 15 studies were randomized clinical trials. The follow-up period after the procedure ranged between 3 months and 10 years.

The analysis confirmed high efficacy of cryotherapy in the treatment of CIN in all female study populations. However, statistically significant differences in treatment efficacy depending on the grade of neoplasia were shown. The cure rates were as follows: CIN 1 – 94%, CIN 2 – 92%, CIN 3 – 85%. All evaluated studies supported the negative correlation between the cure rate and the grade of neoplastic lesions^(1,4).

Interesting data were also provided by a pooled analysis of predictors that increase the efficacy of CIN treatment using cryotherapy. Surprisingly, no correlation was observed between the cure rates and the year of study publication. The cure rate (estimated based on four publications) was 89% in 1960, and 86% in 2000 (also based

łącznie 28 827 pacjentek z potwierdzoną CIN. Niestety tylko 15 prac to randomizowane badania kliniczne. Czas obserwacji kontrolnej po zabiegu mieścił się w przedziale od 3 miesięcy do 10 lat.

Wyniki analizy potwierdziły wysoką skuteczność krioterapii w leczeniu CIN w każdej badanej populacji kobiet. Wykazano jednakże znamienne statystyczne zróżnicowanie efektywności leczenia w zależności od stopnia rozwoju neoplazji. Odsetki wyleczenia wynosiły: dla CIN 1 – 94%, dla CIN 2 – 92%, a dla CIN 3 – 85%. We wszystkich analizowanych pracach potwierdzono ujemną zależność między wskaźnikiem wyleczenia a stopniem zmian neoplastycznych^(1,4).

Ciekawych danych dostarczyła również zbiorcza analiza predyktorów zwiększających skuteczność leczenia CIN za pomocą krioterapii. Zaskakującym spostrzeżeniem jest brak korelacji między odsetkami wyleczenia a rokiem publikacji badania. W 1960 roku odsetek wyleczonych pacjentek (oszacowany na podstawie czterech publikacji) wyniósł 89%, zaś w 2000 roku – 86% (również na podstawie czterech prac). Wynika to z niezmienniczości w ciągu 40 lat zarówno metodyki, jak i sprzętu stosowanego do krioterapii CIN. Nie odnotowano także istotnego wpływu stopnia referencyjności ośrodka medycznego. W wielu krajach krioterapia jest standardową metodą, stosowaną nawet w warunkach ambulatoryjnych, a jej metodykę łatwo opanować w krótkim czasie. Potwierdzają to dane wykazujące taki sam odsetek efektywnego leczenia uzyskiwany przez wykonujących zabieg ginekologów, lekarzy podstawowej opieki medycznej, pielęgniarki lub kolposkopistów. Jedynym istotnym czynnikiem różnicującym efektywność krioterapii była liczba zagrożeń. Podwójne zamrożenie daje znacznie wyższy odsetek wyleczenia CIN w porównaniu z pojedynczym. Ponadto, co oczywiste, pacjentki z wewnątrzrynkowym naciekaniami zmian neoplastycznych mają nieznacznie wyższy odsetek powtórnych neoplazji niż chore ze zmianami ograniczonymi do tarczy szyjki macicy. Dlatego w tej grupie kobiet rekomendowane jest stosowanie pętli elektrochirurgicznej.

Podsumowując: omówiona metaanaliza w przekonujący sposób wykazuje, że krioterapia ma wysoką skuteczność w leczeniu CIN. Zarówno jej efektywność, jak i poziom bezpieczeństwa są porównywalne z wynikami zabiegów z wykorzystaniem pętli elektrochirurgicznych. Kriochirurgia jest jednak lepiej tolerowana przez pacjentki.

KRIOTERAPIA CIN A POTENCJAŁ ROZRODCZY PACJENTEK

Wprowadzenie populacyjnych badań przesiewowych sprawia, że CIN rozpoznaje się u kobiet w wieku reprodukcyjnym. Zmiany w stadium CIN 1 dominują głównie u kobiet młodych, które jeszcze nie zaszły w ciążę. Dlatego ocena związku między leczeniem chirurgicznym CIN a rozrodnością pacjentki wciąż wywołuje wiele dyskusji. Opublikowane dotychczas wyniki metaanaliz wykazują, iż leczenie

on four publications). This results from the fact that neither methodology nor the equipment used in CIN cryotherapy has changed over the last 40 years. Also, no significant impact of the referential level of medical centers was observed. Cryotherapy is a standard method, which is used even on outpatient basis, and the methodology can be learnt easily and in a very short time. This is supported by data indicating the same rate of treatment efficacy achieved by gynecologists, primary care physicians, nurses and colposcopists. The number of risks was the only significant factor differentiating the efficacy of cryotherapy. Double freeze technique ensures significantly higher CIN cure rates compared to single freeze technique. Furthermore, patients with intracervical neoplastic infiltration obviously show slightly higher rate of secondary neoplasia compared to patients with lesions limited to the ectocervix. Therefore, loop electrosurgical excision is recommended in this patient population.

In conclusion, the presented meta-analysis convincingly demonstrates that cryotherapy shows high efficacy in CIN treatment. Both, its efficacy and safety are comparable to those showed by loop electrosurgical procedures. However, cryosurgery is better tolerated by patients.

CIN CRYOTHERAPY AND THE REPRODUCTIVE POTENTIAL OF PATIENTS

The introduction of population screening has allowed to diagnose CIN in women of reproductive age. CIN 1 is most common in young women who have never been pregnant. Therefore, an assessment of the relationship between CIN surgical treatment and patient's reproductive potential is subject to discussion. So far, the published meta-analyses have indicated that surgical treatment of cervical dysplastic lesions may increase the risk of preterm birth, low birth weight and premature rupture of membranes as well as increased perinatal mortality rate. These results were still significant even after considering the confounding factors. However, the lack of result stratification due to surgical method is a significant disadvantage of meta-analyses. Different, method-specific physical mechanisms are probably associated with various reproductive consequences.

So far, only one study describing cryotherapy as a method of CIN treatment was published. It was concluded in this study that cryotherapy can increase the time needed to become pregnant. The adjusted hazard factor for the achievement of pregnancy in more than 12 months was 1.72 (95% CI: 0.69–4.25). Although the result was statistically insignificant, the shift in the confidence interval to the right suggests that well-designed randomized clinical trials are needed to verify this relationship. It may be presumed that the cryodestructive effects, especially in CIN 3 treatment, have adverse effects on the number and function of the glands producing cervical mucus. This potential mechanism adversely affects sperm transport and may impair the essential basic/acidic environment of the cervix as well as the

chirurgiczne zmian dysplastycznych szyjki macicy może zwiększać ryzyko porodu przedwczesnego, niskiej masy urodzeniowej dziecka i przedwczesnego pęknięcia błon płodowych oraz wzrost wskaźnika śmiertelności okołoporodowej. Wyniki te pozostawały istotne nawet po uwzględnieniu czynników zakłócających. Jednakże bardzo istotną wadą metaanaliz jest brak stratyfikacji wyników ze względu na stosowaną metodę chirurgiczną. Inny, specyficzny dla danej metody mechanizm fizyczny zapewne prowadzi do różnych konsekwencji dla rozrodczości pacjentek.

Do chwili obecnej ukazała się zaledwie jedna praca, w której wyodrębniono krioterapię jako metodę leczenia CIN. W pracy tej stwierdzono, iż krioterapia może wydłużyć czas niezbędny do zajścia w ciążę. Skorygowany współczynnik ryzyka dla uzyskania ciąży w czasie więcej niż 12 miesięcy wyniósł 1,72 (95% CI: 0,69–4,25). Chociaż wynik nie był znamieny statystycznie, przesunięcie przedziału ufności w prawą stronę sugeruje konieczność przeprowadzenia dobrze zaplanowanych randomizowanych badań klinicznych weryfikujących tę zależność. Można bowiem przypuszczać, że działanie kriodestrukcyjne, zwłaszcza przy leczeniu CIN 3, również upośledza liczbę i funkcję gruczołów produkujących śluz szyjkowy. Ten potencjalny mechanizm obniża możliwość transportu plemników, jak również może zaburzać niezbędne właściwości zasadowo-kwasowe środowiska szyjki macicy oraz fizjologiczne stężenie cytokin biorących udział w kapacytacji nasienia^(1,5,6). Nie ma natomiast żadnych przesłanek sugerujących, iż krioterapia zaburza architekturę łącznotkankową szyjki macicy, co mogłoby się przyczynić do stenozy jej kanału bądź niewydolności podczas ciąży.

Reasumując: obecnie nie istnieją żadne przesłanki naukowe wskazujące na negatywny wpływ krioterapii na późniejszą płodność kobiety. Dlatego wydaje się zasadne rekomendowanie tej metody pacjentkom młodym.

Należy podkreślić, że w Polsce zdecydowanie częściej usuwa się zmiany dysplastyczne pętlą elektrochirurgiczną, co wynika zarówno z większego doświadczenia ginekologów w tej technice, jak i z bazy technicznej ośrodków prowadzących edukację specjalizacyjną z ginekologii i położnictwa⁽¹⁾. W piśmiennictwie nie znaleziono jednak argumentów przeciwko przydatności krioterapii w leczeniu CIN⁽⁷⁾.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

physiological levels of cytokines involved in sperm capacitation^(1,5,6). However, there is no evidence suggesting that cryotherapy impairs the connective tissue architecture of the cervix, which could contribute to the stenosis of the cervical canal or its insufficiency during pregnancy.

In conclusion, at present there is no scientific evidence indicating negative effects of cryotherapy on female fertility. Therefore, it seems justified to recommend this method to young patients.

It should be emphasized that in Poland dysplastic lesions are usually removed using the electrosurgical loop, which is due to the greater experience of gynecologists in using this technique as well as the technical base of centers providing specialist education in the field of gynecology and obstetrics⁽¹⁾. However, no arguments against the usefulness of cryotherapy in CIN treatment are mentioned in the literature⁽⁷⁾.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication or claim authorship rights to this publication.

Piśmiennictwo / References

1. Radomski D, Jarząbek-Bielecka G: Zastosowanie kriochirurgii w leczeniu śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy w świetle wyników metaanalizy i rekomendacji Światowej Organizacji Zdrowia. *Forum Położ Ginek* 2015; 20: 57–61.
2. Spaczyński M, Nowak-Markwitz E, Basta A *et al.*: Postępowanie w przypadku stwierdzenia śródnabłonkowej neoplazji i raka gruczołowego *in situ* szyjki macicy. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Polskiego Towarzystwa Patologów i Centralnego Ośrodka Koordynującego Populacyjny Program Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy. *Ginekolog Pol* 2009; 80: 791–794.
3. Krajowy Rejestr Nowotworów – Raport 2013. Available from: <http://onkologia.org.pl>.
4. Sauvaget C, Muwonge R, Sankaranarayanan R: Meta-analysis of the effectiveness of cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2013; 120: 218–223.
5. Chung MH, McKenzie KP, Richardson BA *et al.*: Cervical HIV-1 RNA shedding after cryotherapy among HIV-positive women with cervical intraepithelial neoplasia stage 2 or 3. *AIDS* 2011; 25: 1915–1919.
6. Conner SN, Frey HA, Cahill AG *et al.*: Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 752–761.
7. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A *et al.*: Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD001318.