

Rak szyjki macicy w przebiegu ciąży. Trudności diagnostyczne i powikłania

Cervical cancer during pregnancy. Diagnostic problems and potential complications

Рак шейки матки во время беременности. Диагностические трудности и осложнения

Katedra Ginekologii i Położnictwa, Klinika Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Antoni Basta

Correspondence to: Katedra Ginekologii i Położnictwa, Klinika Ginekologii, Położnictwa i Onkologii, Uniwersytet Jagielloński, ul. Kopernika 23, 31-501 Kraków, tel./faks: 12 424 85 84, e-mail: jach@cm-uj.krakow.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Inwazyjny rak szyjki macicy jest nowotworem, który najczęściej zaburza przebieg ciąży, występując z częstością od 1/1200 do 1/2200 przypadków. W czasie trwania ciąży częściej spotykane są wczesne stadia tego nowotworu. Objawy raka szyjki, takie jak krwawienie z dróg rodnych, upławy i ból, są niespecyficzne i mogą być błędnie rozpoznane jako nieprawidłowości związane z ciążą. Diagnostyka onkologiczna i badanie cytologiczne stanowią ważny element opieki prenatalnej. Metodą rekomendowaną w populacji kobiet ciężarnych jako rozszerzenie diagnostyki w przypadku nieprawidłowego wyniku badania cytologicznego jest kolposkopia. Głównym zadaniem lekarza obserwującego ciężarną z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego jest wykluczenie inwazji podścieliska. Zaleca się zwykle ścisłą obserwację kolposkopowo-cytologiczną, a w przypadku podejrzenia inwazji biopsję klinową szyjki macicy. Biopsja szyjki macicy oraz konizacja w czasie trwania ciąży są metodami zarezerwowanymi dla przypadków, w których choroby inwazyjnej nie można wykluczyć innymi metodami, takimi jak cytologia, kolposkopia czy badania obrazowe. Diagnostyka obrazowa powinna być stosowana wyłącznie w celu określenia stopnia zaawansowania nowotworu i ograniczona do metod związanych z możliwie najniższą dawką promieniowania jonizującego. Obrazowanie przy pomocy rezonansu magnetycznego (MRI) oraz ultrasonografii jest postępowaniem z wyboru. Nie zaleca się lyżeczkowania kanału szyjki. Wymagane jest duże doświadczenie osoby przeprowadzającej diagnostykę, aby rozróżnić zmiany fizjologiczne w okresie ciąży od zmian patologicznych. Progresa choroby przedinwazyjnej w stadium inwazyjne w czasie trwania ciąży jest bardzo rzadka. Badania potwierdzają możliwość regresji zmian CIN po zakończeniu ciąży. Częstość regresji koreluje z metodą prowadzenia porodu, zwiększa się przy prowadzeniu porodu drogami natury. Ciąża nie ma wpływu na przebieg choroby nowotworowej w stadium inwazyjnym, nie zmienia jej rokowania i charakterystyki. Cięcie cesarskie jest zalecane jedynie w przypadku podejrzenia raka inwazyjnego. W kontekście powikłań płodowych niewielka liczba badań utrudnia interpretację. Badania wykazują zwiększony odsetek dzieci z niską masą urodzeniową matek w stadium choroby inwazyjnej.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, ciąża, rozpoznanie, leczenie, powikłania

Summary

Invasive cervical cancer is the type of malignancy occurring most often during pregnancy and the incidence thereof is estimated at 1:1200 to 1:2200 cases. In the course of pregnancy, early stages of this tumor are usually detected. Typical symptoms of cervical cancer, i.e. vaginal bleeding, fluor and pain are highly non-specific and may be misdiagnosed as pregnancy-related phenomena. Oncologic and cytological diagnosis are an important component of prenatal care. When cytological study in a pregnant woman proves suspicious, the recommended modality for further diagnostic work-up is colposcopy. The main duty of a healthcare professional faced with a pregnant woman with pathological cytological findings is to exclude (or confirm) stromal invasion. Usually, close colposcopic-cytological supervision is recommended, and in the case of suspected stromal invasion – cone biopsy of the cervix. During pregnancy, cervical biopsy and conization of cervix are reserved for cases where invasive disease can not be ruled out by any other method, e.g. cytology, colposcopy or imaging studies. Imaging diagnosis should be implemented for the sake of clinical staging only and be limited to modalities associated with the lowest possible dose of ionizing radiation. Methods of choice include magnetic resonance imaging and ultrasonography. Curettage of cervical canal is not recommended. Diagnostic work-up requires vast experience and sound clinical judgment on the part of the examiner, enabling differentiation of pathological lesions from

pregnancy-related physiological conditions. Progression of preinvasive disease to invasive stage during pregnancy is extremely rare. Studies confirmed possible regression of CIN lesions after termination of pregnancy. Chances for regression correlate with type of delivery, increasing after vaginal delivery. Pregnancy does not influence the course of disease at invasive stage, does not alter its prognosis or clinical characteristics. Caesarean section is recommended only in the case of suspected invasive cancer. There are few studies dealing with fetal complications associated, precluding any general conclusions. However, studies revealed an elevated proportion of newborns with low birth weight born by mothers at an invasive stage.

Key words: cervical cancer, pregnancy, diagnosis, treatment, complications

Содержание

Инвазивный рак шейки матки является новообразованием, которое наиболее часто расстраивает процесс беременности, появляясь с частотой от 1/1200 до 1/2200 случаев. Во время беременности чаще всего отмечаются ранние стадии развития упомянутого новообразования. Симптомы рака шейки матки, такие как кровотечение в родовых путях, бели и боль, не имеют специфического характера и могут быть ошибочно оценены как аномалии связанные с беременностью. Онкологическая диагностика и цитологические исследования составляют существенный элемент пренатальной заботы. Рекомендуемым методом в популяции беременных женщин в качестве расширения диагностики в случае неправильного результата цитологического исследования является кольпоскопия. Главной задачей врача наблюдающего беременную с неправильным результатом цитологического исследования является исключение инвазии стромы. Обычно рекомендуется четкое кольпоскопо-цитологическое наблюдение, а в случае подозрения необходимости инвазии проведение клиновидной биопсии шейки матки. Биопсия шейки матки и конизация во время беременности относятся к методам, которые резервируются для случаев, при которых инвазивной операции нельзя исключить при использовании других методов, таких как цитология, кольпоскопия или картинные исследования. Картинную диагностику необходимо применять исключительно для определения степени развития новообразования и ограниченной методами связанными с возможно самой небольшой дозой ионизирующего облучения. Создание картин при помощи магнитного резонанса (МРИ) и ультразвукографии является поведением сделанным на основании выбора. Не рекомендуется при этом выскабливания канала шейки. Необходим большой опыт у врача, который проводит диагностику, чтобы отличить физиологические изменения происходящие во время беременности от патологических изменений. Развитие доинвазивной болезни и ее переход в стадию инвазивную во время беременности появляется очень редко. Исследования подтверждают возможность регрессии изменений эпителиальных новообразований шейки матки (СИН) после окончания беременности. Частота регрессии соотносится с методом проведения родоразрешения, увеличивается при проведении родоразрешения естественным путем. Беременность не влияет на процесс развития болезни связанной с новообразованием в инвазивной стадии, не изменяет ее предсказания и характеристику. Кесарево сечение рекомендуется исключительно в случае подозрения инвазивного рака. В контексте зародышевых осложнений небольшое количество проведенных исследований не дает возможности проведения полной интерпретации. Исследования свидетельствуют о том, что увеличивается процент детей с меньшим весом у матерей в стадии инвазивной болезни.

Ключевые слова: рак шейки матки, беременность, распознавание, лечение, осложнения

WPROWADZENIE

Polska należy do krajów o dość wysokiej zachorowalności i umieralności na raka szyjki macicy. W 2005 roku odnotowano 3263 nowe zachorowania na raka szyjki macicy, co stanowiło 5,2% wszystkich nowotworów u kobiet, plasując ten nowotwór na 4. miejscu wśród zachorowań. Spośród nowo zdiagnozowanych przypadków w 2005 roku połowa chorych zmarła.

Rak szyjki macicy od lat stanowi największe zagrożenie w województwach północnych i północno-zachodnich Polski. Uwzględniając strukturę wiekową – wzrost zachorowalności obserwuje się począwszy mniej więcej od 20. roku życia, największa liczba zachorowań na raka szyjki macicy przypada w grupie wiekowej od 49 do 54 lat, a po 60. roku życia częstość zachorowań nieznacznie zmniejsza się. Według danych Krajowego Rejestru

INTRODUCTION

Poland is one of the countries characterized by a relatively high incidence of cervical cancer and mortality associated therewith. In 2005, there were 3263 new cases of cervical cancer, accounting for 5.2% of all malignancies in the females and the 4th most common tumor type. According to the 2005' data, 50% of these women have died.

Since many years, the incidence of cervical cancer is particularly high in northern and north-western regions of Poland. Concerning age distribution, an increasing incidence of cervical cancer is seen over 20, while the peak incidence is noticed in the 49-54 age group. Over 60, the incidence thereof decreases slightly. According to the data of the National Tumor Registry, cervical cancer has been classified as the 5th most common cause of cancer-associated mortality in the

Nowotwór rak szyjki macicy sklasyfikowany został na 5. miejscu przyczyn zgonów z powodu chorób nowotworowych wśród kobiet, stanowiąc 4,5% wszystkich zgonów. Odsetek pięcioletniej przeżyć kobiet chorych na ten nowotwór wynosi 49,1% i plasuje Polskę na jednym z ostatnich miejsc w Europie. To najniższy odsetek przeżyć spośród 17 krajów europejskich biorących udział w badaniu EUROCORE⁽¹⁾.

Rak szyjki macicy jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem w przebiegu ciąży. Częstość występowania tego schorzenia ocenia się w piśmiennictwie na 1/1200 do 1/2200 ciąż⁽²⁾. Według różnych źródeł 3% pacjentek leczonych z powodu raka szyjki macicy jest w ciąży, a średnia ich wieku wynosi od 31 do 35 lat⁽³⁾.

Regularne badania ciężarnej pozwalają na wczesne wykrycie zmian w obrębie szyjki macicy. Badanie dwuręczne zestawione i badanie cytologiczne to część rutynowego postępowania podczas pierwszej wizyty prenatalnej. Nieprawidłowy wynik badania cytologicznego stwierdza się u 5-8% ciężarnych kobiet, co koreluje z wynikami w grupie kobiet nieciążarnych⁽⁴⁾. Według szacunków 1,2% kobiet z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego ma raka szyjki macicy⁽⁵⁾.

Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus*, HPV) jest częste wśród kobiet w trzeciej i czwartej dekadzie życia, a więc w okresie szczytu możliwości prokreacyjnych. Zatem zakażenie to może wkląć przebieg ciąży. Typy HPV o niskim potencjale onkogennym są przyczyną kłykcin kończystych (brodawek płciowych) dolnego odcinka dróg rodnych. Zmiany te w czasie ciąży zwykle ulegają gwałtownej progresji. Odpowiedzialne są za to prawdopodobnie zmiany hormonalne zachodzące w czasie ciąży, ale podkreśla się również znaczenie immunosupresyjnego działania jednostki matczy-no-łożyskowej. W odniesieniu do zakażenia wysokimi typami onkogennymi HPV nie zaobserwowano gwałtownego przyspieszenia rozwoju zmian nabłonkowych. Częstość zakażenia kobiet w ciąży jest nieco wyższa niż w populacji kobiet nieciążarnych, co można częściowo tłumaczyć zwiększeniem ekspresji receptora steroidowego w keratynocytach zakażonych HPV (tabela 1).

Autorzy Authors	% kobiet z infekcją HPV Proportion of women infected with HPV (%)	
	Ciężarne Pregnant	Nieciążarne Non-pregnant
Czeględy J. i wsp.	34,6	20,4
Schneider A. i wsp.	28,0	12,5
Smith E.M. i wsp.	18,1	-
Peng T.C. i wsp.	13,5	25,0
Basta A.	13,2	12,0
Soares V.R. i wsp.	9,6	8,9
Hording U. i wsp.	8,7	-

Tabela 1. Infekcja HPV w obrębie dolnego odcinka narządu płciowego u kobiet ciężarnych i niebędących w ciąży

Table 1. HPV infection within the lower segment of genital tract in pregnant and non-pregnant women

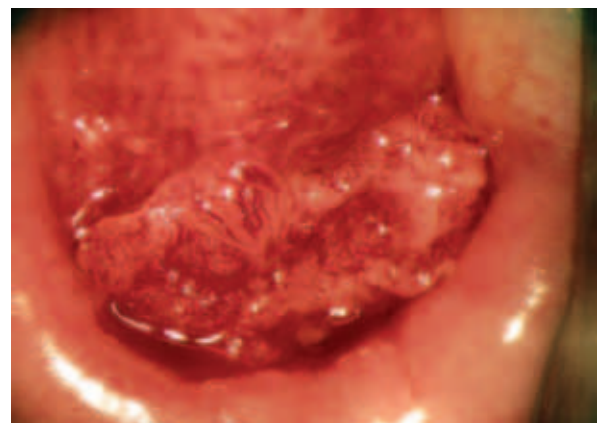
females, accounting for 4.5% of all deaths. Five-years' survival rate of women affected by this tumor (49.1%) is the worst among 17 European countries participating in the EUROCORE program⁽¹⁾.

Cervical cancer is the most frequently diagnosed neoplasm during pregnancy. According to literature data, its incidence is estimated at 1:1200 to 1:2200 pregnancies⁽²⁾. Several authors state that nearly 3% of patients presenting with cervical cancer are pregnant and their mean age ranges from 31 to 35⁽³⁾.

Examination of pregnant women at regular intervals enable early detection of cervical lesions. Bimanual examination and cytological study are part of standard procedure during the first prenatal visit. Abnormal result of cytological study is seen in 5-8% of pregnant women, correlating with analogous results obtained in non-pregnant women⁽⁴⁾. It is estimated that 1.2% of women with abnormal cytological findings will develop cervical cancer⁽⁵⁾.

Human papilloma virus (HPV) infection is common in women in their 3rd and 4th decade, at the peak of their procreative potential. Therefore, this infection may well complicate the course of pregnancy. HPV types characterized by low oncogenic potential may cause genital warts (*condylomata acuminata*) of the lower segment of genital tract. These lesions usually undergo violent progression during pregnancy. This is probably caused by hormonal changes taking place during pregnancy, but emphasis is placed on possible immunosuppressive effect of the maternal-placental-fetal unit. In the case of infection by highly oncogenic types of HPV, no significant acceleration of development of epithelial lesions has been documented. The incidence of infection of pregnant women is slightly higher than in the population of non-pregnant women, which in part may be explained by enhanced expression of the steroid receptor in HPV-infected keratinocytes (table 1).

Like in the population of non-pregnant women, the most common type of cervical cancer is planoepithelial (squamous-cell) cancer (over 80% of cases), while glandular cancer (adenocarcinoma) (fig. 1) is the second most common type⁽⁶⁾.



Rys. 1. Rak gruczołowy szyjki macicy w stadium IB wg FIGO – 24. tydzień ciąży

Fig. 1. Adenocarcinoma of the cervix at FIGO stage IB (24th gestational week)

Podobnie jak w populacji kobiet nieciężarnych, najczęstszą postacią raka szyjki macicy stanowi rak płaskonabłonkowy (>80%), a rak gruczolowy (rys. 1) plasuje się na drugim miejscu pod względem częstości występowania⁽⁶⁾. Zemlickis i wsp.⁽⁷⁾ wykazali, że w przypadku kobiety ciężarnej prawdopodobieństwo zdiagnozowania w stadium operacyjnym choroby jest nawet trzykrotnie większe niż kobiety nieciężarnej. Struktura stopnia zaawansowania klinicznego inwazyjnego raka szyjki w grupie kobiet ciężarnych w dwóch przeprowadzonych przez nich badaniach prezentowała się następująco: 69-83% kobiet zdiagnozowano w stadium I wg FIGO, 11-23% w stadium II, 3-8% w stadium III, a 0-3% w stadium IV. Częstsze występowanie wczesnych stadiów tego nowotworu w czasie ciąży może być związane z większą częstotliwością badań przeprowadzanych w ramach opieki prenatalnej oraz faktem, że stadia zaawansowane stanowią przeszkodę koncepcyjną⁽⁸⁾. Rozpoznanie raka szyjki macicy w czasie ciąży każe postawić pytanie, czy metody tradycyjnie rekomendowane w populacji kobiet nieciężarnych jako rozszerzenie diagnostyki w przypadku nieprawidłowego wyniku badania cytologicznego, takie jak kolposkopia, biopsja szyjki, konizacja, diagnostyka obrazowa, mogą być bezpiecznie stosowane u kobiet w ciąży. Jakie zagrożenia dla płodu niesie wdrożenie inwazyjnych metod diagnostycznych, w jakim okresie i jakimi metodami należy taką diagnostykę przeprowadzać? Czy ciąża ma wpływ na przebieg choroby nowotworowej? Jaki sposób prowadzenia porodu jest w tym przypadku najwłaściwszy? Lekarze próbują odpowiedzieć na pytanie, jak toczący się proces nowotworowy wpływa na rozwój płodu. Badania dotyczące powikłań płodowych ciąży współistniejących z rakiem szyjki macicy nadal pozostają niejednoznaczne.

DIAGNOSTYKA

Symptomy raka szyjki macicy uzależnione są od stanu klinicznego i wielkości zmiany. Nowotwór ten charakteryzuje się długim okresem rozwoju, a poprzedzające go stany przedrakowe zwykle są bezobjawowe. Objawy towarzyszące chorobie, takie jak krwawienia, ból, obecność nieprawidłowej wydzieliny, są niecharakterystyczne. W przebiegu ciąży mogą być one mylnie rozpoznawane jako nieprawidłowości związane z ciążą. U niektórych ciężarnych na szyjce macicy można zaobserwować zmiany doczesnowe związane z przerostem podścieliska szyjki macicy, tworzące polipy doczesnowe lub zmiany brodawkowate imitujące proces nowotworowy. Przekształcenia doczesnowe są często przyczyną krwawień kontaktowych, jak również mogą imitować rozpoczynające się poronienie. Zmiany te zawsze wymagają badania kolposkopowego. Wczesne stadia nowotworu często pozostają bezobjawowe. Większość pacjentek ze stadium I wg FIGO jest asymptomatyczna^(9,10).

CYTOLOGIA

Pobranie wymazu cytologicznego powinno być postępowaniem rutynowo przeprowadzanym przez ginekologa położnika podczas pierwszej wizyty prenatalnej. Jego wartość jako badania przesiewowego w wykrywaniu nieprawidłowych zmian

Zemlickis⁽⁷⁾ demonstrated that in a pregnant woman the probability of diagnosing a malignancy at an operative stage is even 3-fold greater than in a non-pregnant woman. In two of his studies, distribution of clinical stages of invasive cervical cancer among pregnant women was as follows: FIGO stage I – 69-83%, stage II – 11-23%, stage III – 3-8% and stage IV – 0-3%. Higher incidence of early stages of this malignancy during pregnancy may be associated with more frequent examinations performed in the scope of prenatal care and with the fact, that advanced clinical stages are a conceptive impediment⁽⁸⁾. Diagnosis of cervical cancer during pregnancy induces us to pose the question, whether standard techniques of extended diagnostic work-up recommended in non-pregnant women in the case of abnormal findings of cytological study, i.e. colposcopy, cervical biopsy, conization and imaging studies, may be safely implemented in pregnant women. What threat for the fetus is associated with invasive diagnostic procedures, at what time and by which techniques should such a diagnostic work-up be performed? Is the course of neoplastic disease influenced by pregnancy? What type of managing labor is most correct in this setting? Healthcare professionals try to elucidate the impact of neoplastic process on fetal development. Studies concerning fetal complications in pregnancies coexisting with cervical cancer still yield equivocal results.

DIAGNOSIS

Symptoms of cervical cancer depend on clinical stage and size of the lesion. This tumor develops during a long time, while preceding precancerous conditions are usually asymptomatic. Associated symptoms, e.g. vaginal bleeding, pain or abnormal secretions, are non-specific. In the setting of a pregnancy, they may be misdiagnosed as pregnancy-related phenomena. Some pregnant women present with transient cervical alterations, caused by hypertrophy of cervical stroma, resulting in decidual polyps or papilliform lesions mimicking a neoplastic process. Decidual transformation are frequently a cause of contact bleeding and may mimic a beginning abortion. Such lesions always require a colposcopic examination. Early stages of the neoplasm often remain asymptomatic and most patients at FIGO stage I are in fact symptom-free^(9,10).

CYTOLOGY

Obtaining a cytological smear should be performed routinely by any obstetrician-gynecologist at the first prenatal visit. Its value as a screening test in detecting cervical pathology is indisputable. There may be, however, concerns about penetration of the cervical canal by an irritating instrument, such as biopsy brush used to obtain cytological smear from the cervical epithelium. Nevertheless, results of a randomized trial concerning the technique of obtaining cervical smear from pregnant women, performed by Stillson et al.⁽¹¹⁾ indicate a superior effectiveness of a brush as compared with cotton swab (96% vs. 70%) with similar complication rate (including bleeding and spontaneous abortion). The recommended technique for performing prenatal

w obrębie szyjki macicy jest bezsporna. Niektórzy lekarze mogą mieć obawy dotyczące penetracji kanału szyjki macicy za pośrednictwem obiektu drażniącego, jakim jest szczoteczka służąca do pobierania wymazu z nabłonka szyjki. Jednak wyniki przeprowadzonego przez Stillsona i wsp.⁽¹¹⁾ randomizowanego badania dotyczącego techniki pobierania wymazów z kanału szyjki u kobiet ciężarnych wskazują na większą skuteczność szczoteczki w porównaniu z bawełnianą wymazówką (96 vs 70%), bez różnic w ilości komplikacji (w tym krwawienia i spontanicznych aborcji). Rekomendowaną metodą przeprowadzania badań cytologicznych w okresie prenatalnym jest użycie szczoteczki do pobierania wymazu z kanału szyjki oraz szpatułki do pobrania wymazu z tarczy. Warto w tym miejscu zadać pytanie o sensowność takiego postępowania – czy nie należy się tutaj przychylić raczej do zalecenia pobierania rozmazu jedynie z tarczy części pochwowej szyjki macicy przy pomocy szczoteczki cytologicznej oraz ze sklepień pochwy? Obserwowane w trakcie ciąży zmiany fizjologiczne szyjki macicy polegające na przeroście podścieliska, wywnięciu się dystalnej części kanału szyjki macicy oraz wyciowaniu nabłonka gruczołowego (ektropion) na *ectocervix* pozwalają w znakomitej większości przypadków na wizualizację granicy międzynabłonkowej i uzyskanie adekwatnego materiału biologicznego do oceny cytologicznej, bez potrzeby penetracji kanału szyjki macicy.

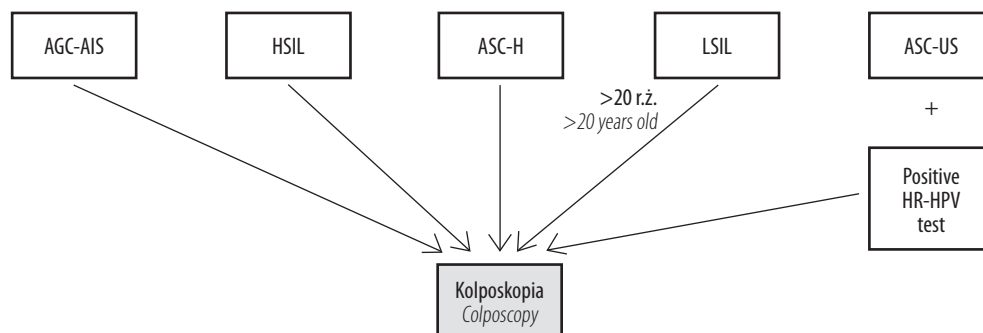
Wiarygodność cytologii nie różni się znacząco między grupą ciężarnych i nieciężarnych kobiet⁽¹²⁾. Jednak ciąża i związane z nią fizjologiczne zmiany przebiegające w obrębie szyjki macicy, takie jak ektropia, częste zakażenia, obecność komórek charakterystycznych dla reakcji Arias-Stella, komórek doczesnowych oraz trofoblastycznych, obrzęk jąder komórkowych, jak również wewnątrzszyjkowa hiperplazja gruczołowa mogą znacząco utrudnić analizę pobranego materiału i przyczynić się do wzrostu ilości wyników fałszywie dodatnich. U kobiet ciężarnych reakcja Arias-Stella jest często mylnie interpretowana jako atypia nabłonka gruczołowego (AGUS)⁽¹³⁾. Ważne jest, aby zapoznać cytologa/patomorfologa z dokładną historią pacjentki.

Postępowanie z kobietami będącymi w ciąży, u których stwierdzono prawidłowy wynik badania cytologicznego, jest

cytological studies is to use a brush when sampling cervical canal and a spatula for cervical disc. At this point, it is reasonable to ask about the rationale for such a procedure – perhaps obtaining a smear sample from the uterine part of cervix using a cytological brush and from vaginal fornices would be more reasonable? Physiological alterations within the uterine cervix noticed during pregnancy and consisting in stromal hypertrophy, eversion of the distal part of cervical canal and ectropion of glandular epithelium over the ectocervix, in a vast majority of cases enable visualization of inter-epithelial interface and provide an adequate biological material for cytological diagnosis, obviating the need for penetration of cervical canal.

Reliability of cytological tests does not differ significantly between pregnant and non-pregnant women⁽¹²⁾. However, pregnancy and physiological alterations within uterine cervix associated therewith, such as ectropion, frequent infections, presence of cells characteristic for the Arias-Stella reaction, decidual and trophoblastic cells, edema of cell nuclei and intracervical glandular hyperplasia, may significantly complicate analysis of the material obtained and contribute to an increased rate of false positive results. In pregnant women, the Arias-Stella reaction is often erroneously interpreted as atypia of glandular cells of undetermined significance (AGUS)⁽¹³⁾. The key issue is that cytologist/pathologist be acquainted with the patient's precise medical history.

Management of pregnant women with unremarkable cytological study is the same as in the case of non-pregnant women. Based on the 2006 guidelines of American Cancer Society (ACS) and American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), a patients with 3 or more negative results should undergo cytological study every 3 years⁽¹²⁾. Women over 20 with a diagnosis of low or high grade dysplasia (LSIL, ASC-H, HSIL) should be referred for a colposcopic examination (fig. 2). If abnormal planoepithelial or glandular cells of unknown significance (ASC-US/AGUS) are detected in patients under 20, a repeat cytological study and tests for the presence of HPV virus are recommended 6 weeks postpartum. If an ASC-US lesion is diagnosed in a woman over 20, tests detecting HPV virus DNA are



AGC – nieprawidłowe komórki nabłonka gruczołowego; AIS – *adenocarcinoma in situ*; HSIL – zmiany śródnabłonkowe dużego stopnia; ASC-H – atypowe komórki nabłonka płaskiego, nie można wykluczyć HSIL; LSIL – zmiany śródnabłonkowe małego stopnia; ASC-US – atypowe komórki nabłonka płaskiego o nieokreślonym znaczeniu; HR-HPV – test na obecność genotypów wysokiego ryzyka HPV

AGC – abnormal glandular epithelial cells; AIS – adenocarcinoma in situ; HSIL – high-grade intraepithelial lesion; ASC-H – atypical squamous epithelial cells, not excluding HSIL; LSIL – low-grade intraepithelial lesion; ASC-US – atypical squamous epithelial cells of unknown significance; HR-HPV – high-risk human papilloma virus test

Rys. 2. Wskazania do wykonania kolposkopii u kobiety ciężarnej⁽¹³⁾

Fig. 2. Indications for colposcopy in a pregnant woman⁽¹³⁾

identyczne jak w populacji kobiet nieciążarnych. Opierając się na wytycznych American Cancer Society (ACS) i American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) z 2006 roku, pacjentce posiadającej trzy lub więcej wyników negatywnych zaleca się wykonanie badania raz na 3 lata⁽¹²⁾. Po rozpoznaniu dysplazji małego stopnia (LSIL) u kobiet powyżej 20. roku życia oraz dysplazji dużego stopnia (ASC-H, HSIL) należy skierować pacjentkę do badania kolposkopowego (rys. 2). W przypadku stwierdzenia obecności nieprawidłowych komórek nabłonka płaskiego/gruczołowego o nieokreślonym znaczeniu (ASC-US/AGUS) w badaniu cytologicznym pacjentki poniżej 20. roku życia zaleca się powtórzenie badania cytologicznego i przeprowadzenie badania na obecność wirusa HPV sześć tygodni po porodzie. W przypadku zmiany o typie ASC-US u pacjentki powyżej 20. roku życia przeprowadza się badanie wykrywające DNA wirusa HPV od razu, a w przypadku wyniku pozytywnego diagnostykę należy uzupełnić badaniem kolposkopowym⁽¹³⁾ (rys. 3).

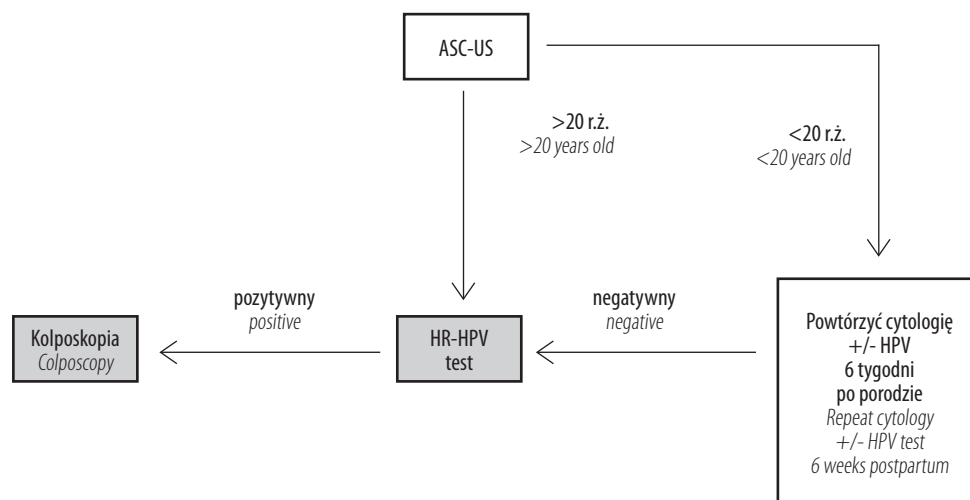
KOLPOSKOPIA

U wszystkich kobiet z nieprawidłowymi wynikami badania cytologicznego należy wykonać badanie kolposkopowe⁽¹⁴⁾. U kobiet ciężarnych kolposkopowe wyznaczniki inwazyjności zmiany oparte są na tych samych morfologicznych wykładnikach co u kobiet nieciążarnych, ale wymagane jest duże doświadczenie kolposkopisty, aby rozróżnić zmiany związane z ciążą od zmian patologicznych. W czasie ciąży spotykamy się z powiększeniem i rozpulchnieniem szyjki, której zrąb włóknisto-mięśniowy jest przerośnięty i obrzęknięty. Obserwujemy hiperplazję gruczołów endocerykalnych, wzmożoną produkcję gęstego śluzu. Strefa transformacji przesuwana się na powierzchnię tarczy, dochodzi do fizjologicznej metaplastyki płaskonabłonkowej. Reakcja doczesnowa (rys. 4), wzrost unaczynienia

performed immediately and, if positive, the patient should undergo a colposcopic study⁽¹³⁾ (fig. 3).

COLPOSCOPY

All women with abnormal cytology should undergo colposcopic study⁽¹⁴⁾. In pregnant women, colposcopic indices of invasiveness of the lesion are based on the same morphological criteria as in non-pregnant women. However, reliable differentiation between pregnancy-related alterations and pathological lesions requires considerable experience on the part of the examiner. During pregnancy, uterine cervix enlarges and softens, with concomitant hypertrophy and edema of its fibromuscular stroma. There is hyperplasia of endocervical glands with increased production of thick mucus. Zone of transformation shifts over disk surface, resulting in physiological planoepithelial metaplasia (fig. 4), increased vascularization of the cervix, formation of polyp-like structures (decidual polyps) (fig. 5), as well as epithelial acanthosis manifesting by enhanced sensitivity to acetic acid, all suggesting the presence of a neoplasm. According to 2006 guidelines of American Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP), normal colposcopic findings or suspected low grade dysplasia (CINI) are an indication for a repeat cytological study after the 6th postpartum week⁽¹³⁾. If colposcopy indicates moderate grade dysplasia (CINII), colposcopy should be repeated at any time during pregnancy. Whenever colposcopy raises a suspicion of high grade dysplasia (CINIII) or frank invasive disease, a colposcopy-guided biopsy is indicated⁽¹³⁾. Concordance of colposcopic findings with final histopathologic diagnosis during pregnancy is estimated at 72.6%, while the rates of false negative and false positive results are 17.6% and 9.8%, respectively. Concordance of colposcopy-guided biopsy with final histological diagnosis is as high as 83%^(15,16). At best, colposcopic



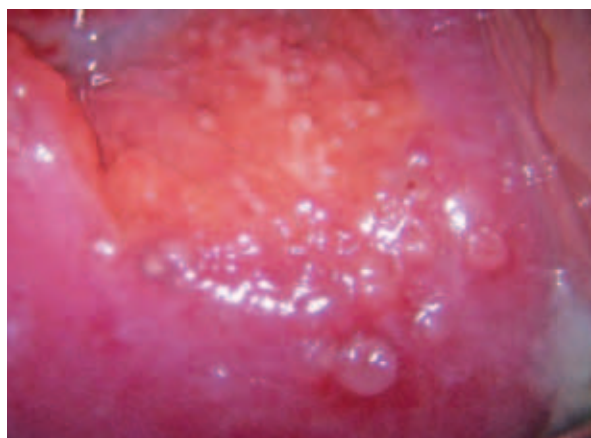
ASC-US – atypowe komórki nabłonka płaskiego o nieokreślonym znaczeniu; HR-HPV – test na obecność genotypów wysokiego ryzyka HPV
ASC-US – atypical squamous epithelial cells of unknown significance; HR-HPV – high-risk human papilloma virus test

Rys. 3. Wskazania do przeprowadzenia testu High-risk HPV DNA u kobiety ciężarnej⁽¹³⁾
Fig. 3. Indications for HR-HPV test in a pregnant woman

obszaru szyjki, powstawanie zmian polipowatych – polipów doczesnowych (rys. 5) oraz akantoza naskórka, powodująca wzrost czułości na kwas octowy, mogą sugerować obecność nowotworu. Według wytycznych American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) z 2006 roku prawidłowy wynik kolposkopii lub podejrzenie dysplazji małego stopnia (CINI) jest wskazaniem do powtórzenia diagnostyki cytologicznej po sześciu tygodniach od porodu⁽¹³⁾. Kiedy wynik badania kolposkopowego będzie wskazywał na dysplazję średniego stopnia (CINII), kolposkopię należy powtarzać w każdym trymestrze ciąży. W każdym przypadku, kiedy wynik badania kolposkopowego nasuwa podejrzenie dysplazji dużego stopnia (CINIII) lub choroby inwazyjnej, należy przeprowadzić kolposkopowo celowaną biopsję podejrzonej zmiany⁽¹³⁾. Zgodność badania kolposkopowego z ostatecznym wynikiem badania histologicznego oceniana jest w ciąży na 72,6%, wyniki fałszywie dodatnie stanowią 17,6%, a fałszywie ujemne – 9,8%. Biopsja wykonana pod kontrolą kolposkopu wykazuje 83% zgodność z wynikiem badania histologicznego^(15,16). Najlepiej, aby badanie kolposkopowe przeprowadzał ten sam lekarz, który dokumentuje obrazy kolposkopowe cyfrowo.

BIOPSJA

Biopsja szyjki macicy w czasie trwania ciąży jest zarezerwowana dla przypadków, kiedy choroby inwazyjnej nie można wykluczyć innymi metodami. Kilka badań potwierdziło możliwość wykonywania kolposkopowo celowanej biopsji w czasie trwania ciąży. Nie wykazały one wzrostu ryzyka wystąpienia niebezpiecznego krwawienia ani innych szkodliwych dla przebiegu ciąży następstw związanych z tą procedurą^(15,17,18). Jakkolwiek ryzyko krwawienia podczas pierwszego trymestru ciąży jest najmniejsze, większość badaczy rekomenduje przeprowadzenie biopsji w drugim lub trzecim trymestrze, celem uniknięcia powiązania tej procedury z ewentualnym przypadającym na pierwszy trymestr ciąży poronieniem⁽¹³⁾. Badania nad *stiff-*



Rys. 4. Zmiany doczesnowe poza strefą transformacji – postać guzkowata

Fig. 4. Nodular form of decidual lesions beyond the transition zone

examination and digital documentation of colposcopic images should be performed by the same doctor.

BIOPSY

Cervical biopsy during pregnancy is permissible only if invasive disease can not be ruled out by any other modality. Several studies confirmed the feasibility of colposcopy-guided biopsy during pregnancy. They did not reveal any increase of risk of dangerous bleeding or any other sequels potentially harmful for the pregnancy, associated with this procedure^(15,17,18). While during the first trimester of pregnancy the risk of bleeding is lowermost, most authors recommend performance of cervical biopsy during the second or third trimester in order to avoid any correlation of this procedure with an eventual spontaneous abortion occurring during the first trimester⁽¹³⁾. Studies with stiff-bristled spiral brush biopsies and traditional punch biopsy revealed lack of any significant differences in the sensitivity of both techniques, although brush biopsy was associated with noticeably less bleeding and discomfort reported by patients, as compared with traditional method⁽¹⁹⁾. Quantity of biological material obtained using biopsy forceps is usually inadequate for a reliable assessment of depth of invasion. Therefore in cases of suspected invasion, cone resection is recommended. Cone resection is not a biopsy procedure *sensu stricto*, because a relatively large amount of cervical tissue is excised thereby. In some cases total resection of the lesion is possible within the cone of tissue obtained, as at an early stage the extent of cancer invasion may not exceed a few millimeters only⁽²⁰⁾. Recently, some authors recommend obtaining guided samples by loop electrosurgical excision procedure, LEEP, using radiofrequency diathermy⁽²¹⁾.

The role of colposcopy in obtaining guided biopsy samples for histological studies is indisputable. In the study by Basta et



Rys. 5. Polip doczesnowy. Charakterystyczny przerost podścieliska – zmiana w drugim trymestrze ciąży. W trzecim trymestrze samoistna regresja

Fig. 5. Decidual polyp with characteristic stromal hypertrophy. Second trimester of pregnancy. Spontaneous regression in the third trimester

bristled spiral brush biopsies (tzw. biopsją szczoteczkową) i tradycyjną *punch biopsy* wykazują brak znaczącej różnicy w czułości obu metod, jednak biopsja szczoteczkowa związana jest ze znacznie mniejszym krwawieniem i zniwelowaniem poczucia dyskomfortu pacjentki w odniesieniu do tradycyjnej metody⁽¹⁹⁾. Ilość materiału biopsyjnego pobrana za pomocą kleszczyków biopsyjnych jest zazwyczaj niewystarczająca do oceny głębokości inwazji. Dlatego w przypadkach podejrzanych o inwazję zaleca się pobranie wycinków klinowych. Wycinki klinowe nie są procedurą biopsyjną w ścisłym znaczeniu tego słowa, ponieważ w wycinku klinowym pobiera się znaczną ilość tkanki szyjki macicy. W niektórych przypadkach możliwe jest usunięcie całej zmiany w wycinku klinowym, np. raka z wczesną inwazją, ponieważ ognisko takiej zmiany nie przekracza średnicy kilku milimetrów⁽²⁰⁾. W ostatnich latach część autorów zaleca pobieranie wycinków celowanych za pomocą pętli elektrycznej (*loop electro-surgical excision procedure*, LEEP) z użyciem diatermii o częstotliwości radiowej⁽²¹⁾.

Przydatność kolposkopii w pobraniu celowanego wycinka do badania histopatologicznego jest bardzo wysoka. W analizach Basty i wsp.⁽¹⁷⁾ zgodność oceny kolposkopowej z wynikami badania histopatologicznego wycinków celowanych wynosiła 89,6%, a zgodność badań histologicznych wycinków celowanych i materiału operacyjnego – 95,5%.

KONIZACJA

Tradycyjne wskazania do konizacji szyjki macicy nie dotyczą pacjentek w ciąży. Jedynym wskazaniem do konizacji podczas ciąży jest potwierdzenie lub wykluczenie choroby inwazyjnej, w przypadku gdy takie rozpoznanie zmieni czas lub sposób prowadzenia porodu. Konizację stosuje się u pacjentek z podejrzeniem choroby inwazyjnej po wykonaniu biopsji lub kolposkopii oraz w przypadku wysokiego stopnia zaawansowania w badaniu cytologicznym i niesatysfakcjonującej kolposkopii⁽⁸⁾. W przypadku kobiety ciężarnej jest to procedura zarezerwowana wyłącznie do celów diagnostycznych, ponieważ u 50% pacjentek obserwuje się nawrót choroby, zarówno podczas stosowania metody LEEP, jak i konizacji metodą zimnego noża⁽²²⁾. Tak znaczna ilość nawrotów choroby jest prawdopodobnie związana z pobieraniem wycinków wraz z niewielkim marginesem zdrowej tkanki w obawie przed powikłaniami.

Konizacja zwiększa ryzyko krwawienia, przedwczesnego porodu, spontanicznego poronienia, cięcia cesarskiego, niskiej masy urodzeniowej noworodka i infekcji^(4,12). Konizacja metodą zimnego noża wiąże się z większym krwawieniem i poronieniem, odpowiednio u 5-15 i 25% ciężarnych pacjentek⁽²²⁾. Ryzyko obfitego krwawienia wzrasta z czasem trwania ciąży, podczas gdy ryzyko poronienia jest największe w trakcie pierwszego trymestru⁽⁴⁾. Chcąc zminimalizować ilość powstałych powikłań, według badaczy optymalnym momentem na wykonanie konizacji jest okres pomiędzy 14. a 20. tygodniem trwania ciąży⁽⁹⁾. Potwierdzają to Robinson i wsp.⁽¹²⁾, analizujący zastosowanie metody LEEP u kobiet w ciąży w różnym czasie jej trwania, tj. między 8. a 34. tygodniem. U 20% badanych zaobserwowano powikłania pod postacią krwawienia

al.⁽¹⁷⁾, concordance of colposcopic evaluation with histological findings in the case of guided biopsy was 89.6% and that of guided samples and surgical specimens – 95.5%.

CONIZATION OF CERVIX

Traditional indications for conization of cervix do not apply to situations, where the patient is pregnant. The only indication for conization during pregnancy is the need to confirm or exclude invasive disease, when this will radically alter the timing or technique of planned delivery. Conization is reserved for patients with a suspected invasive disease, only after biopsy or colposcopy, in the case of high-grade cytological pathology and inconclusive colposcopy⁽⁸⁾. In the case of a pregnant woman, this procedure is reserved for diagnostic purposes only, as recurrence is reported in 50% of the patients, both after LEEP and “cold knife” technique⁽²³⁾. Such high recurrence rate is probably a result of excision of samples with an inadequate margin of healthy tissue, for fear of potential complications.

Conization increases the risk of bleeding, preterm delivery, spontaneous abortion, caesarean section, low birth weight of the newborn and infection^(4,12). Conization by “cold knife” technique is associated with a more severe bleeding and abortion in 5-15 and 25% of pregnant patients, respectively⁽²²⁾. The risk of profuse bleeding increases proportionally to the duration of pregnancy, while the risk of abortion is the highest during the first trimester⁽⁴⁾. In order to minimize complication rate, the optimal timing for cervical conization is between the 14th and the 20th gestational week⁽⁹⁾. This was confirmed by Robinson et al.⁽¹²⁾, who analyzed the sequels of LEEP performed at different time points of gestation, i.e. between the 8th and the 34th week. Complications, in the form of bleeding requiring blood transfusion or premature delivery, were observed in 20% of the patients. Such complications occurred only in women undergoing conization after the 27th gestational week. The LEEP technique or microconization using laser is preferred because of lower rates of abortion and premature births associated therewith⁽²³⁾.

As in pregnant women conization is a purely diagnostic procedure and transformation zone shifts towards the cervical disc, some authors recommend cone biopsy rather than traditional cone biopsy. Deep penetration of cervical canal may prove superfluous, while limiting oneself to a shallow incision results in a reduced complication rate⁽¹³⁾.

Conization is justified up to the 20th gestational week and only in patients with an early invasive lesion. Beyond the 27th gestational week, in a patient with fully invasive cancer, conization is unreasonable. A delay of 4 to 6 weeks does not alter prognosis in such patients⁽¹⁰⁾.

MEDICAL IMAGING – IN SELECTED CASES

In pregnant women, imaging diagnostics should be used only to determine clinical stage of the disease and be limited to modalities associated with the lowest possible absorbed dose of ionizing radiation. X-ray, scintigraphy and computed tomography

wymagającego transfuzji lub porodu przedwczesnego. Powikłania wystąpiły tylko u kobiet, u których konizację wykonano po 27. tygodniu ciąży.

Metoda LEEP lub mikrokonizacja przy użyciu lasera to technika preferowana ze względu na mniejszy odsetek poronień i porodów przedwczesnych⁽²³⁾.

Ponieważ w przypadku kobiety ciężarnej konizacja jest jedynie metodą diagnostyczną, a strefa transformacji przesuwają się w stronę tarczy szyjki macicy, niektórzy autorzy rekomendują biopsję pniażkową (*coin biopsy*) zamiast tradycyjnej biopsji stożkowej (*cone biopsy*). Głębokie wnikanie w obręb kanału szyjki może okazać się zbędne, a ograniczenie się do płytkiego nacięcia skutkuje zmniejszeniem ilości powikłań⁽¹³⁾.

Konizacja ma sens do 20. tygodnia ciąży, tylko w grupie z wczesną inwazją. Po 27. tygodniu ciąży w przypadku raka pełnowazyjnego wykonywanie konizacji jest bezzasadne. Cztero- lub sześciotygodniowa zwłoka nie ma wpływu na zmianę rokowania u chorej⁽¹⁰⁾.

OBRAZOWANIE MEDYCZNE – W WYJĄTKOWYCH PRZYPADKACH

W przypadku kobiety ciężarnej diagnostyka obrazowa powinna być stosowana wyłącznie w celu określenia stopnia zaawansowania nowotworu i ograniczona do metod związanych z możliwie najniższą dawką promieniowania jonizującego. Badanie RTG, scyntygrafia i tomografia komputerowa powinny być w miarę możliwości zastępowane przez metody o mniejszej szkodliwości. Obrazowanie przy pomocy rezonansu magnetycznego (MRI) oraz ultrasonografii jest postępowaniem z wyboru w przypadku określenia zaawansowania procesu chorobowego⁽²⁴⁾. Nie dysponujemy badaniami wykazującymi negatywny wpływ MRI na płód, ale bezpieczeństwo MRI nie zostało definitywnie udowodnione⁽⁸⁾. Obrazowanie rezonansu magnetycznego jest rekomendowane po I trymestrze ciąży ze względu na nieznaną rolę różnych fizycznych czynników na rozwijający się płód⁽²⁵⁾. U kobiet w stadium IB wg FIGO lub wyższym oraz w przypadku rozpoznania wysoce złośliwego nowotworu, takiego jak *adenocarcinoma* lub *small cell carcinoma*, wskazane jest przeprowadzenie badania RTG klatki piersiowej celem wykluczenia przerzutów nowotworowych w obrębie płuc⁽⁹⁾. Skutki promieniowania wywierane na płód zależą od dawki tego promieniowania oraz od wieku ciążowego. Dawka promieniowania rentgenowskiego, jaką otrzymuje płód podczas wykonywania zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej matki, to 0,0000007 Gy, jest ona niższa od dawki granicznej, wynoszącej 5-10 cGy⁽¹⁷⁾.

PRZEBIEG W CHOROBIE PRZEDINWAZYJNEJ

Progresja zmian przedinwazyjnych w inwazyjne jest bardzo rzadka w czasie trwania ciąży^(4,13). W przypadku pacjentek ciężarnych nie podejmuje się leczenia zmian CIN. Dla zmian o większym stopniu zaawansowania (CINII, CINIII) przeprowadza się procedurę polegającą na wykluczeniu choroby

should be replaced, if possible, by other, less harmful techniques. Magnetic resonance- and sonography-based imaging are the procedures of choice in clinical staging⁽²⁴⁾. To date, no studies have documented any unfavorable impact of MRI on the fetus, although safety of this technique has not been ultimately proven⁽⁸⁾. MRI is recommended after the first trimester, because the impact of several physical factors on the developing fetus is still largely unknown⁽²⁵⁾. In women at FIGO stage IB or higher, and in the case of a highly malignant tumor, e.g. adenocarcinoma or small cell carcinoma, chest X-ray is indicated in order to rule out pulmonary metastases⁽⁹⁾. The impact of radiation on the fetus depend on dose delivered and gestational age. The dose of radiation absorbed by the fetus during maternal chest X-ray is 0.0000007 Gy, i.e. several levels of magnitude inferior to the threshold dose, estimated at 0.05-0.1 Gy⁽¹⁷⁾.

CLINICAL COURSE OF PREINVASIVE DISEASE

Progression of preinvasive lesions to invasive ones is extremely rare during pregnancy^(4,13). Therefore, no treatment is instituted in pregnant patients presenting with CIN lesions. Higher grade lesions (CINII and CINIII) require ruling out of invasive disease. If this is excluded, the next examination of cervix and cervical canal may be carried out only after the 6th postpartum week⁽²⁶⁾. Studies indicate that 10-70% of cases of dysplasia diagnosed during pregnancy undergo spontaneous regression or are healed after delivery, while the rate of postpartum dysplasia is estimated at 25-47% and progression of the lesions – at 3-30%^(4,18). Some of the CIN lesions detected during pregnancy may resolve after delivery, most probably due to an improved function of the immune system, development of a local inflammation, accelerated regeneration of the epithelium and restoration of its architecture as a response to physiological damage thereof during normal labor⁽²⁶⁾. Regression of CIN lesions may be also caused by total excision of pathological tissue during colposcopy-guided biopsy. The paper by Basta et al.⁽¹⁷⁾ documents cases of total excision of lesions during diagnostic biopsy.

Confirmed CIN lesions are not an indication for caesarean section^(13,26). Siristatidis et al.⁽²⁷⁾ compared the incidence of regression of HSIL after spontaneous labor and after caesarean section. Their results revealed regression rates of 67% and 13%, respectively. Other studies did not confirm any correlation between type of delivery and rate of regression⁽¹³⁾.

COURSE OF INVASIVE DISEASE

Pregnancy does not influence the course of neoplastic disease at an invasive stage. It does not alter its characteristics nor prognosis^(7,9), or rate of complications associated with treatment instituted⁽⁶⁾. Presence of an invasive tumor is an indication for caesarean section⁽²⁶⁾. Spontaneous labor at an advanced stage of malignancy may promote lymphatic dissemination of tumor, severe bleeding, sepsis, cephalopelvic disproportion,

inwazyjnej. W przypadku jej wykluczenia nie wcześniej niż po 6 tygodniach od porodu przeprowadzana jest kolejna procedura diagnostyczna szyjki i jej kanału⁽²⁶⁾. Badania dowodzą, że 10-70% przypadków dysplazji zdiagnozowanych w czasie ciąży ulega regresji lub wyleczeniu w okresie poporodowym, częstość występowania dysplazji po porodzie szacuje się na 25-47%, progresji zmian – na 3-30%^(4,18). Część zmian CIN obserwowanych w ciąży może ulec regresji po jej zakończeniu, prawdopodobnie dzięki poprawie funkcji układu immunologicznego, pojawieniu się lokalnego stanu zapalnego, przyspieszonej odbudowie nabłonka i odtwarzaniu jego architektury w odpowiedzi na spowodowane w trakcie samoistnego porodu uszkodzenia⁽²⁶⁾. Zanik zmian CIN może być również spowodowany całkowitym usunięciem chorobowo zmienionej tkanki podczas kolposkopowo celowanej biopsji. W pracy Basty i wsp.⁽¹⁷⁾ udokumentowano przypadki, kiedy podczas biopsji została pobrana cała chorobowa zmiana. Zmiany CIN nie są wskazaniem do cięcia cesarskiego^(13,26). Siristatidis i wsp.⁽²⁷⁾ w swoim badaniu porównali częstość regresji HSIL dla pacjentek rodzących siłami natury i przez cięcie cesarskie. Wyniki wskazują na regresję w odpowiednio 67 i 13%. Z kolei inne badania nie potwierdziły korelacji między rodzajem porodu a częstością regresji⁽¹³⁾.

PRZEBIEG W CHOROBY INWAZYJNEJ

Ciąża nie wpływa na przebieg choroby nowotworowej w stadium inwazyjnym. Nie zmienia jej charakterystyki i rokowania^(7,9) oraz częstości powikłań zastosowanego leczenia⁽⁶⁾. Obecność nowotworu w stadium inwazyjnym stanowi wskazanie do przeprowadzenia cięcia cesarskiego⁽²⁶⁾. Poród siłami natury w zaawansowanym stadium choroby może spowodować rozszanie procesu nowotworowego do naczyń limfatycznych, wzmożone krwawienie, sepsę, niewspółmierność porodową, lacerację szyjki, jak również obecność wznów w bliźnie po episiotomii⁽⁷⁾. Cliby i wsp.⁽²⁸⁾ opisali cztery przypadki nawrotu raka szyjki macicy w bliźnie po nacięciu kroczka. Trzy z czterech pacjentek zmarły, co czyni prognozę związaną z takim przerywaniem wysoce niekorzystną. Przerzuty w bliźnie po cięciu cesarskim lub w łożysku należą do rzadkości. Sood i wsp.⁽²⁹⁾ w badaniu obejmującym 56 kobiet stwierdzili 14% nawrotów po cięciu cesarskim oraz 56% nawrotów po porodzie siłami natury. Późniejsze badania potwierdzają taką zależność, podczas gdy inne nie znajdują znaczących różnic.

POWIKŁANIA PŁODOWE

Niewielka liczba badań dotyczących powikłań płodowych w przebiegu ciąży współistniejącej z rakiem szyjki macicy oraz ich niejednoznaczne wyniki utrudniają w znaczący sposób interpretację.

W badaniu obejmującym 434 przypadki Dalrymple i wsp.⁽³⁰⁾ wykazali zwiększone ryzyko śmierci płodu oraz porodu przedwczesnego wśród kobiet chorujących na raka szyjki macicy w czasie trwania ciąży. Badanie przeprowadzone przez Zemlickis i wsp.⁽⁷⁾, obejmujące grupę kobiet z chorobą inwazyjną,

cervical laceration and tumor recurrence in post-episiotomy scar⁽⁷⁾. Cliby et al.⁽²⁸⁾ report on 4 cases of recurrence of cervical cancer in post-episiotomy scar, thereof 3 patients died, attesting to a highly unfavorable prognosis in this setting. Metastases in post-caesarean section scar or in the placenta are a rarity. Sood et al.⁽²⁹⁾ in a study including 56 women, report a 14% recurrence rate after caesarean section and a 56% recurrence rate after spontaneous labor. Some subsequent studies confirmed such correlation, while others did not reveal any significant differences.

FETAL COMPLICATIONS

Few studies address fetal complications during pregnancy co-existing with cervical cancer and their ambiguous results preclude any reliable conclusions.

In a study including 434 cases, Dalrymple et al.⁽³⁰⁾ demonstrated an increased risk of fetal death and preterm delivery among women affected with cervical cancer during their pregnancy. The study by Zemlickis et al.⁽⁷⁾ analyzing a group of women with invasive disease indicates elevated rates low birth weight and still-births. These data suggest that pregnancy and delivery should be monitored by specialists in reference centers. Both studies included groups of pregnant women not exposed to known teratogenic factors and not treated for their neoplastic disease. Noteworthy is that the child's prognosis largely depends on its intrauterine exposure to cytostatic agents.

SUMMATION

Pregnancy and prenatal care associated therewith creates an opportunity to implement early oncologic diagnosis in young and healthy women, who frequently did not seek any medical advice before. Cervical cancer is a rare complication of pregnancy, although this is the leading type of malignancy encountered during pregnancy. Its detection generates several medical, emotional and ethical dilemmas. Recommendations elaborated for non-pregnant women require modification in this setting. Paucity of data concerning women whose pregnancy was complicated by cervical cancer makes difficult development of evidence-based and evidence-confirmed guidelines. Decision about implementation of invasive diagnostic techniques must be made taking into account both maternal and fetal welfare. Progression of intraepithelial alterations to invasive form of cancer is rare during pregnancy. This, combined with high regression rate of lesions seen postpartum, creates an opportunity to adopt a conservative and expectant ("wait and see") approach towards women at a preinvasive stage of disease.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Bielska-Lasota M., Inghelmann R., van de Poll-Franse L. i wsp.: Trends in cervical cancer survival in Europe, 1983-1994: a population-based study. *Gynecol. Oncol.* 2007; 105: 609-619.

wskazuje na zwiększony odsetek dzieci z niską masą urodzeniową oraz zwiększoną liczbę dzieci martwo urodzonych. Dane te sugerują rozwiązywanie ciąży pod opieką specjalistów w ośrodkach referencyjnych. Oba badania przeprowadzone były na grupach kobiet ciężarnych nienarażonych na znane czynniki teratogenne, nieobjętych leczeniem choroby nowotworowej. Trzeba pamiętać, że rokowanie dla dziecka zmienia się wraz z jego wewnątrzmacicznym narażeniem na leki cytotoksyczne.

PODSUMOWANIE

Ciąża i związana z nią opieka prenatalna stanowi możliwość wdrożenia wczesnej diagnostyki onkologicznej u młodej i zdrowej kobiety, która niejednokrotnie nie podlegała do tej pory opiece lekarskiej. Rak szyjki macicy to rzadkie powikłanie ciąży, chociaż najczęściej spotykane schorzenie nowotworowe w ciąży. Takie rozpoznanie stanowi problem obarczony wieloma medycznymi, emocjonalnymi i etycznymi dylematami. Rekomendacje opracowane dla populacji kobiet nieciężarnych wymagają w tym przypadku modyfikacji. Niewielka liczba badań nad populacją kobiet, u których ciąża powikłana jest rakiem szyjki macicy, utrudnia wprowadzenie wytycznych opartych na faktach naukowych i potwierdzonych wynikami badań. Decyzja o wprowadzeniu inwazyjnych metod diagnostycznych musi być podjęta w oparciu o dobro matki i rozwijającego się dziecka. Progresa zmian śródnamionkowych w inwazyjną postać raka jest w czasie trwania ciąży zjawiskiem rzadkim, co w połączeniu ze znacznym stopniem poporodowej regresji zmian stwarza możliwość zachowawczego i wyczekującego podejścia wobec kobiet w stadium choroby przedinwazyjnej.

2. Shivers S.A., Miler D.S.: Preinvasive and invasive breast and cervical cancer prior to or during pregnancy. *Clin. Perinatol.* 1997; 24: 369-338.
3. Yamazaki T., Inaba F., Takeda N. i wsp.: A study of abnormal cervical cytology in pregnant women. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2006; 273: 355-359.
4. Palle C., Bangsbøll S., Andreasson B.: Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2000; 79: 306-310.
5. Kaminski P.F., Lyon D.S., Sorosky J.I. i wsp.: Significance of atypical cervical cytology in pregnancy. *Am. J. Perinatal.* 1992; 9: 340-343.
6. Sood A.K., Sorosky J.I., Mayr N. i wsp.: Radiotherapeutic management of cervical carcinoma that complicates pregnancy. *Cancer* 1997; 80: 1073-1078.
7. Zemlickis D., Lishner M., Degendorfer P. i wsp.: Maternal and fetal outcome after invasive cervical cancer in pregnancy. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 1956-1961.
8. Van Calsteren K., Vergote I., Amant F.: Cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and prognosis. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2005; 19: 611-630.
9. Nguyen C., Montz F.J., Bristow R.E.: Management of stage I cervical cancer in pregnancy. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2000; 55: 633-643.
10. Duggan B., Muderspach L.I., Roman L.D. i wsp.: Cervical cancer in pregnancy: reporting on planned delay in therapy. *Obstet. Gynecol.* 1993; 82: 598-602.

11. Stillson T., Knight A.L., Elswick R.K. Jr: The effectiveness and safety of two cervical cytologic techniques during pregnancy. *J. Fam. Pract.* 1997; 45: 159-163.
12. Robinson W.R., Webb S., Tirpack J. i wsp.: Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with LOOP excision. *Gynecol. Oncol.* 1997; 64: 153-155.
13. Hunter M.I., Monk B.J., Tewari K.S.: Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 199: 3-9.
14. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące diagnostyki, profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy. *Ginekol. Pol.* 2000; 7: 655-659.
15. Economos K., Perez Veridiano N., Delke I. i wsp.: Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience. *Obstet. Gynecol.* 1993; 81: 915-918.
16. Baldauf J.J., Dreyfus M., Ritter J., Philippe E.: Colposcopy and directed biopsy reliability during pregnancy: a cohort study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1995; 62: 31-36.
17. Basta A., Szczudrawa A., Pityński K., Kolawa W.: The value of colposcopy and computerised colposcopy in diagnosis and therapeutic management of CIN and early invasive cervical cancer in pregnant women. *Ginekol. Pol.* 2002; 73: 307-313.
18. Baldauf J.J., Dreyfus M., Gao J. i wsp.: Management of pregnant women with abnormal cervical smears. A series of 146 patients. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)* 1996; 25: 582-587.
19. Gale K.: Stiff ectocervical brush biopsy accurate, less traumatic than cervical punch biopsy. *Obstet. Gynecol.* 2002; 100: 1276-1284.
20. Kolawa W.: Taktyka postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u ciężarnych z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego szyjki macicy. Rozprawa doktorska, UJCM, Kraków 2007.
21. Paraskeva E., Koliopoulos G., Kalantaridou S. i wsp.: Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2002; 104: 67-69.
22. Hanningan E.V., Whitehouse H.H. 3rd, Atkinson W.D., Becker S.N.: Cone biopsy during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1982; 59: 735-746.
23. Békássy Z., Iosif C.: Laser "miniconisation" and outcome of subsequent pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 1996; 258: 75-79.
24. Pavlidis N.A.: Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002; 7: 279-287.
25. Nagayama M., Watanabe Y., Okumura A. i wsp.: Fast MR imaging in obstetrics. *Radiographics* 2002; 22: 563-580.
26. Postępowanie w przypadku stwierdzenia śródnamionkowej 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. *Ginekol. Pol.* 2009; 80: 791-794.
27. Siristatidis C., Vitoratos N., Michailidis E. i wsp.: The role of the mode of delivery in the alteration of intrapartum pathological cervical cytologic findings during the postpartum period. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2002; 23: 358-360.
28. Cliby W.A., Dodson M.K., Podratz K.C.: Cervical cancer complicated by pregnancy: episiotomy site recurrences following vaginal delivery. *Obstet. Gynecol.* 1994; 84: 179-182.
29. Sood A.K., Sorosky J.I., Mayr N. i wsp.: Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: Prognostic variables and delivery routes. *Obstet. Gynecol.* 2000; 95: 832-838.
30. Dalrymple J.L., Gilbert W.M., Leiserowitz G.S. i wsp.: Pregnancy-associated cervical cancer: obstetric outcomes. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2005; 17: 269-276.