

Predrakave spremembe visoke stopnje oziroma začetni rak materničnega vratu v nosečnosti: prikaz dveh primerov

Urška Gašper Oblak¹, Nina Jančar², Branko Cvjetičanin³

¹ZD Ljubljana, Metelkova 9, Ljubljana

²Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva 3, Ljubljana

³Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, Ljubljana

Povzetek

Predrakave spremembe materničnega vratu visoke stopnje v nosečnosti so redke, invazivni rak materničnega vratu pa je izjemno redek. Nosečnice s predrakavimi spremembami materničnega vratu, ki so indikacija za kolposkopijo in morebitno nadaljnjo diagnostiko in zdravljenje, mora obravnavati izkušen kolposkopist, po možnosti naj bodo napotene na konziliarno obravnavo, saj kolposkopistove odločitve bistveno vplivajo na potek bolezni, a tudi potek nosečnosti in kasnejšo ohranitev plodnosti.

Prikazana sta klinična primera dveh nosečnic s spremembami, ugotovljenimi v prvem trimestrju nosečnosti. Pri prvi nosečnici je bila tik pred zanositvijo opravljena biopsija materničnega vratu po predhodnem citološkem brisu z oceno ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje (PIL-NS) ob več let pozitivnem testu HPV. Rezultat biopsije je bila kombinirana lezija, ki deloma ustreza ploščatocelični intraepitelijski leziji visoke stopnje (PIL-VS/CIN3) deloma pa adenokarcinomu in situ po tipu SMILE. Zdravljena je bila s konizacijo, ob kateri je bila opravljena še cerklaža v 7. tednu nosečnosti. V konusu so bile ugotovljene spremembe, ki so ustrezale ploščatocelični intraepitelijski leziji visoke stopnje (PIL-VS/CIN2), ne pa kombinirani leziji, ki bi deloma ustrezala endocervikalnemu adenokarcinomu po tipu SMILE.

Druga nosečnica je imela patološki presejalni bris materničnega vratu ob prvem sistematskem pregledu v 8. tednu nosečnosti z oceno: atipične ploščate celice, ni mogoče izključiti PIL visoke stopnje (APC-VS). V histološkem izvidu bioptičnega vzorca je bila ugotovljena ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje (PIL-VS/CIN3), ob tem pa še manj kot 1 mm veliko področje zelo sumljivo za invazijo. Zdravljenje je bilo ob rednih kolposkopijah odloženo na čas po porodu, ko je bila opravljena konizacija. Potrjen je bil invazivni rak materničnega vratu stadija 1A, ki je bil odstranjen v celoti.

Ključne besede: nosečnost, predrakave spremembe materničnega vratu, rak materničnega vratu, SMILE

Uvod

Nosečnost ni ovira za presejanje za raka materničnega vratu (RMV). Ker vse več žensk rojeva med tridesetim in štiridesetim letom starosti, je pri njih tudi vse večja verjetnost, da bomo v nosečnosti odkrili predrakave spremembe. Citološki bris materničnega vratu (BMV) je tudi v nosečnosti zanesljiva presejalna metoda, izziv pa predstavljata nadaljnja diagnostika in zdravljenje.

Čeprav redno jemljemo presejalne in kurativne BMV tudi nosečnicam, pa je vendarle potrebno vedeti, da

je, glede na letno število porodov v Sloveniji, odstotek brisov nosečnic, najverjetneje manjši od 5 % vseh odvzetih brisov.

Že obstoječe slovenske Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu iz leta 2011 (1) priporočajo ob sumu na predrakave spremembe materničnega vratu pri nosečnici takrat, ko je indicirana kolposkopija, konziliarno obravnavo.

Zakaj?

Kolposkopija v nosečnosti je zahtevna, saj lahko fiziološke spremembe, predvsem povečana prekrvavitve, izvihanje dela cervikalne sluznice, polipoidne zadebelitve, pojav nezrele ploščatocelične metaplazije, nagnjenost h krvavitvam ter poudarjena slika vseh sprememb materničnega vratu zavedejo manj izkušenega kolposkopista, da spremembe oceni za bolj napredovale kot pri nenosečih pacientkah (2).

Ker lahko maternično ustje ob biopsiji močnejše zakrvari, je pomembno, da biopsijo opravi le ciljano na najbolj spremenjenih mestih. Abrazija kanala materničnega vratu v nosečnosti ni primerna diagnostična metoda.

Za to, ali spremembe zdraviti ali odložiti zdravljenje na čas po porodu, je poleg histološke ocene biopsijskega vzorca ključna zanesljiva kolposkopska ocena sprememb in njihovega napredovanja.

V primeru odločitve za operativno zdravljenje v nosečnosti mora poseg opraviti izkušen operater. Cilj zdravljenja v nosečnosti je čim bolj radikalno odstraniti spremembe, ne da bi pri tem ogrozili potek nosečnosti.

Nosečnici moramo podrobno pojasniti možen razvoj predrakavih sprememb oziroma RMV in se z njo temeljito pogovoriti o želji in možnosti, da obdrži to nosečnost oziroma po zdravljenju še zanosi.

Pri histoloških spremembah, ki so redkejše, predvsem pri spremembah žleznic celic, pa tudi pri invazivnem raku materničnega vratu v nosečnosti moramo vedeti, da so priporočila in algoritmi za ukrepanje narejeni na podlagi opazovalnih študij, ki so zajele manjše število pacientk, zato so potrebne pretehtane odločitve, ki temeljijo tudi na lastnih izkušnjah.

Kakšna so priporočila za diagnostiko in zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu v nosečnosti?

Tako slovenske Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu iz leta 2011 kot tudi Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za RMV iz leta 2008 (in dopolnjene leta 2015) (3) priporočajo odložitev zdravljenja ploščatoceličnih sprememb visoke stopnje (PIL-VS/CIN2–CIN3) ter kolposkopsko spremljanje vsakih 12 tednov oziroma pri 24. in 36. tednih nosečnosti.

V Sloveniji nimamo priporočil, kako ukrepati pri spremembah žleznic celic – t.j. pri z biopsijo potrjenem adenokarcinomu in situ (AIS) v nosečnosti. Ameriško združenje za kolposkopijo in cervikalno patologijo (ang. *American society for colposcopy and cervical pathology (ASCCP)*) pa v svojih priporočilih, sprejetih leta 2019 (4), poudarja, da za adenokarcinom in situ ni na voljo randomiziranih raziskav, ampak le opazovalne študije in metaanalize.

Če ni suma na invazijo, priporočajo odložitev zdravljenja do približno 6–8 tednov po porodu in kolposkopsko spremljanje v vsakem trimestru. Dopustna je tudi ekscizija že 4 tedne po porodu.

Če je zdravljenje v nosečnosti zaradi suma na invazijo kirurško, je priporočena cerklaža.

Povprečen čas do napredovanja AIS v invazivni adenokarcinom je 5 let, vendar pa je ob diagnozi AIS v biopsiji 15 % verjetnost, da je invazija že prisotna.

Zaradi majhne incidence je težko oblikovati priporočila tudi za zdravljenje invazivnega RMV v nosečnosti.

V slovenskih Priporočilih za celostno obravnavo žensk z RMV v Republiki Sloveniji iz leta 2019 (2) so avtorji poskušali pridobiti podatke o pojavnosti RMV v nosečnosti in navajajo, da naj bi bila po nekaterih ocenah groba incidenca 4/100.000 nosečnosti oziroma naj bi bil delež RMV v nosečnosti 1–3/1000 vseh RMV. Za Slovenijo ni registra, ki bi ločeno ocenjeval delež RMV v nosečnosti, pojavnost je tako mogoče beležiti le iz popisov bolezni za posamezni terciarni center, kjer take nosečnice obravnavajo. Tako so v obdobju 2005–2017 v popisih bolezni na Kliničnem oddelku za ginekologijo na UKC našli le tri nosečnice z RMV.

Pri zdravljenju je potrebno upoštevati tedne nosečnosti ob postavljeni diagnozi, željo nosečnice, da nosečnost obdrži, stadij in histološki tip RMV.

Tako navajajo skupno priporočilo Evropskega združenja za ginekološko onkologijo, Evropskega združenja za radioterapijo in Evropskega združenja za patologijo (ESGO-ETRO-ESP) z osnovnimi navodili in postopki, ki so potrebni za zdravljenje RMV v nosečnosti (5).

Za stadij 1A se v zgodnji nosečnosti priporoča konizacija ali trahelektomija, ob odkritju po prvem trimestru pa se omenjeno priporoča po končani nosečnosti.

Klinična primera

V nadaljevanju sta predstavljena dva primera iz naše ambulante v ZD Ljubljana. Pacientki sta bili napoteni na obravnavo v kolposkopsko ambulanto Ginekološke klinike v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani.

1. primer:

Pacientka, A.M. stara 34 let, je v preteklosti že enkrat rodila, v naši ambulanti je bila opredeljena od leta 2008. V ambulanto je prinesla obvestilo prejšnje ginekologinje o preteklih citoloških brisih septembra 2004 (ocena II), marca 2005 (ocena I, negativno), septembra 2005 (ocena II), marca 2006 (A negativen bris), ne pa tudi laboratorijskih izvidov.

Brisi, odvzeti v letih 2008, 2010 in 2013, so bili brez posebnosti.

V presejalnem brisu, odvzetem junija 2016, so bile prisotne atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N). Naslednji bris, odvzet decembra 2016, je bil normalen (A, uporaben), triažni test HPV pa je bil pozitiven.

Tudi naslednje leto, decembra 2017, je bil triažni test HPV pozitiven in februarja 2018 je bila opravljena kolposkopija, ki je pokazala dobro vidno transformacijsko cono (TZ) s punktacijami na zadnji ustni med 5. in 8. uro ter nežen mozaik na sprednji ustni med 10. in 2. uro.

Biopsija na 7. in 12. uri je v enem od tkivnih odvzemkov potrdila spremembe nizke stopnje (PIL-NS/CIN1), zato je bila pacientka naročena na kontrolni pregled čez leto dni. Takrat je bil ponovno opravljen triažni test HPV, ki je bil še zmeraj pozitiven, odvzet citološki bris materničnega vratu pa je bil ocenjen kot C (PIL-NS).

Na ponovni kolposkopiji je bila vidna celotna transformacijska cona. Na 12. uri je bila vidna bolj polimorfna silka s punktacijami in grobim mozaikom, na 5. uri gost, bel epitel in na 6 uri mozaik. Na 12., 1. in 5. uri so bili odščipnjeni koščki tkiva.

Histološki izvid se je glasil: kombinirana lezija, ki deloma ustreza ploščatocelični intraepitelijski leziji visoke stopnje (PIL-VS)/cervikalni intraepitelijski neoplaziji stopnje 3 (CIN3) ter endocervikalnemu adenokarcinomu in situ po tipu SMILE. Lezija je v enem od dveh tkivnih odvzemkov, deloma vrašča v endocervikalne kripte. Preostala dela tkivnih odvzemkov sta

opeta s pretežno ploščatim epitelijem, deloma metaplastičnim ploščatim epitelijem in žariščno zajetim endocervikalnim epitelijem. Žariščna hiperkeratoza in parakeratoza ploščatega epitelijskega epitelija. Akutni in kronični cervicitis.

Pacientko smo napotili v kolposkopsko ambulanto na Ginekološko kliniko v Univerzitetni klinični center v Ljubljani. Ko je prišla po napotnico, smo izvedeli, da je 5 tednov noseča. Nosečnost je bila dlje časa načrtovana in močno zaželena.

V kolposkopski ambulanti jo je obravnaval izkušen kolposkopist, ki je opisal bel epitel na sprednji ustni materničnega vratu in se zaradi prisotnosti lezije SMILE ob sicer prisotni ploščatocelični leziji visoke stopnje odločil za operativno zdravljenje.

V 7. tednu nosečnosti je bila opravljena konizacija s skalpelom v spinalnem bloku, izrezan je bil konus. velikosti 17 x 27 mm in višine 15 mm, s krožnim šivom je bila narejena cerklaža.

Histološki pregled konusa je pokazal ploščatocelično intraepitelijsko lezijo visoke stopnje (PIL-VS/CIN2), izrezano v zdravem, ne pa kombinirane lezije, ki bi deloma ustrezala endocervikalnemu adenokarcinomu po tipu SMILE.

Opravljena je bila revizija prvotnih biopsij, pri čemer je bila potrjena sprememba nizke stopnje (CIN1) v biopsiji iz leta 2018 ter sprememba visoke stopnje (PIL-VS/CIN2), ne pa tudi kombinirana lezija, ki bi deloma ustrezala endocervikalnemu adenokarcinomu po tipu SMILE v biopsiji iz leta 2019.

Nosečnost je kljub opravljeni konizaciji potekala brez zapletov, ob terminu je bil po odstranitvi cerklaže v 40. tednu nosečnosti rojen zdrav otrok.

Kontrolni brisi so bili negativni, prav tako HPV test leto dni po posegu.

Kaj je intraepitelijska lezija z imenom SMILE?

SMILE je kratica za stratificirano intraepitelijsko lezijo s tvorbo mucina (ang. *stratified mucin-producing intraepithelial lesion*), ki izraža tako ploščatocelično diferenciacijo kot tudi žlezno diferenciacijo; histomorfološka slika je mešanica histomorfoloških značilnosti ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje (PIL-VS) ter adenokarcinoma in situ (AIS). Glede na histomorfološke značilnosti je njen nastanek naj-

verjetneje povezan z displazijo rezervnih celic v področju transformacijske cone, z možnostjo diferenciacije celic v različne smeri zaradi okužbe z visokorižničnimi genotipi HPV.

SMILE lezija je bila prvič opisana leta 2000, v WHO klasifikaciji tumorjev genitalnega trakta iz leta 2014 in 2020 je bila opredeljena kot varianta endocervikalnega adenokarcinoma in situ (6, 7).

V 93 % je pridružena ploščatocelični intraepitelijski leziji visoke stopnje (PIL-VS), v 42 % adenokarcinomu in situ (AIS) in v 10 % invazivnemu karcinomu (vključno z invazivnim SMILE karcinomom). SMILE je zelo redka sprememba, prisotna pri manj kot 0,6 % biopsij materničnega vratu (7).

Priporočena je obravnava kot pri adenokarcinomu in situ.

2. primer:

Nosečnici, N.R., stari 33 let, je bil na prvem sistematskem pregledu pri 8. tednih nosečnosti julija 2019 odvzet preventivni citološki bris materničnega vratu. V brisu so bile ugotovljene atipične ploščate celice, ocena je bila C: APC-VS (atipične ploščate celice, ni mogoče izključiti PIL visoke stopnje. Pred tem so bili brisi od leta 2001 negativni z izjemo brisa leta 2004, ki je bil ocenjen z oceno II (abnormne žlezne celice, blago diskariotične ploščate celice).

Pacientka je tokrat zanosila spontano, pred tem je že enkrat rodila, leta 2018, ko je zanosila v postopku IVF.

Pri 14. tednih, septembra 2019, je bila pregledana v kolposkopski ambulanti Ginekološke klinike v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani.

V kolposkopskem izvidu je opisana TZ, vidna v celoti na zadnji ustni, na sprednji pa ne. Na 12. uri je bil viden polipozni izrastek, velikosti 3 x 5 mm z grobimi punktacijami na površini. Izrastek je bil z biopsijo odstranjen in poslan na histološko preiskavo.

Histološki izvid je govoril za PIL-VS/CIN3 z izrazito sumljivim področjem invazije, velikosti manj kot 1 mm.

Celotni izvid se je glasil: v poslanem je fragment tkiva materničnega vratu, v katerem je zajeta transformacijska cona, v kateri ploščatocelični epitel kaže atipije z motnjo dozorevanja in stratifikacije ter mitotsko

aktivnost v celotni debelini epitela, ki je v bloku difuzno p16 pozitiven, kar ustreza ploščatocelični intraepitelijski leziji visoke stopnje (PIL-VS/CIN3). V stromi se nahaja izrazito suspektno področje invazije, velikosti manj kot 1 mm, vendar ocena zaradi tangencialno zajetega in pičlega vzorca ni zanesljiva.

Oktobra 2019 je bil na kliniki ponovno vzeta citološki bris materničnega vratu, z oceno: ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje (PIL-VS), pacientka pa je bila napotena še na ginekološko-onkološki konzilij, ki je predlagal konizacijo z elektro zanko (LLETZ) po zaključeni nosečnosti.

Ob nadaljnjih kolposkopijah v nosečnosti ni bilo videti napredovanja sprememb.

Pacientka je rodila 29.02.2020, nato pa je bil v začetku junija opravljen LLETZ.

Izrezan je bil konus, premera 22 mm in globine 6 mm.

V histološkem izvidu je bil opisan povrhnje invazivni ploščatocelični karcinom, dobro diferenciran (pT1 a1), z največjim premerom tumorja približno 4 mm (tumor je zajet v dveh zaporednih rezinah debeline 3–4 mm) in največjo globino invazije v cervikalno stromo 0,2 mm ter brez limfovaskularne invazije.

Ob invazivnem karcinomu so bila v konusu zajeta še večja področja ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje (PIL-VS/CIN3), ki je izpolnjevala cervikalne kripte.

Invazivni karcinom je bil od ektocervikalnega roba oddaljen 8 mm, od endocervikalnega 5 mm in od globokega lateralnega roba 5 mm.

PIL-VS je bila od ektocervikalnega ekscizijskega roba oddaljena manj kot 4 mm (zajet je v tretji rezini v predelu enega od lateralnih robov na 3. oz. 4. uri), od endocervikalnega 4 mm in od globokega lateralnega roba 5 mm.

Ginekološko-onkološki konzilij je po operaciji zaključil, da je bila ekscizija opravljena v zdravo in so potrebne le citološke kontrole.

Zaključek

Predrakave spremembe materničnega vratu v nosečnosti ter tudi zgodnji invazivni RMV so izziv za pacientko, ginekologe in patologa.

Kljub smernicam, ki prepričljivo svetujejo odložitev zdravljenja na čas po porodu pri ploščatoceličnih predrakavih lezijah visoke stopnje, je obravnava redkejših, predvsem žleznihi sprememb in začetnega invazivnega RMV zmeraj individualna.

Najti je potrebno pot, ki kar najmanj ogrozi zdravje nosečnice, vendar kar najbolj poveča tudi možnost ugodnega razpleta nosečnosti. Za to so potrebne izkušnje in dobro poznavanje tveganj tako zdravljenja v nosečnosti za sam potek nosečnosti kot tudi tveganja za napredovanje predrakavih sprememb oziroma za že prisotno invazijo ob posamezni vrsti citološkega izvida in histološkega izvida v bioptičnem vzorcu.

Pomemben je čas odkritja sprememb, saj je konizacija mogoča v prvem ali drugem trimeslju nosečnosti, a je povezana s povečano možnostjo splava in tudi kasnejšega prezgodnjega poroda. Možnost zdravljenja ali spremljanja mora biti sprejemljiva tudi za pacientko.

Zelo pomembna je zanesljiva kolposkopska ocena, poleg tega pa dobra komunikacija med vsemi vpletenimi, ginekologi, citologi, patologi in pacientkami. Vzpostavitev kolposkopskih centrov z rutinsko konziliarno obravnavo nosečnic s predrakavimi spremembami materničnega vratu bo pri obravnavi takšnih pacientk zagotovo v pomoč.

Literatura

1. Uršič Vrščaj M, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
2. Salobir Gajšek U. Kolposkopija v nosečnosti. In: Smrkolj Š, ur. Zbornik prispevkov: Obnovitveni kolposkopski tečaj; 2016 Sept 9; Maribor, Slovenija. V Ljubljani: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD in Onkološki inštitut Ljubljana; 2016. p. 121–126.
3. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronca G, Schenck U, Segnan N et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. International Agency for Research on Cancer; 2008.
4. Teoh D, Musa F, Salani R, Huh W, Jimenez E. Diagnosis and management of adenocarcinoma in situ: A Society of gynecologic oncology evidence-based review and recommendations. *Obstet Gynecol.* 2020;135(4):869–78.
5. Cibula D, Potter R, Planchamps F, Avall Lundquist E, Fischerova D, Haie Meder C, et al. The European society of gynecological oncology/European society for radiotherapy and oncology/European society of pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(4): 641–55.
6. Boyle DP, Glenn McCluggage W. Stratified mucin-producing intraepithelial lesion (SMILE): report of a case series with associated pathological findings. *Histopathology.* 2015;66(5):658–63.
7. Kurman RJ, Hedrick Ellenson M, Ronnett B. Blaustein's pathology of the female genital tract. 7th ed. New York: Springer; 2019.