

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

NOWOTWORY

SZYJKI MACICY

Redaktor naukowy
prof. dr hab. n. med. Jan Kornafel



NOWOTWORY SZYJKI MACICY

Redakcja naukowa
prof. dr hab. n. med. Jan Kornafel

Warszawa 2011

Przygotowanie i druk podręcznika współfinansowany przez Unię Europejską
z Europejskiego Funduszu Społecznego



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI

UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



AUTORZY

Anna Chodorowska
Agnieszka Hałoń
Marcin Jędryka
Małgorzata Rusiecka
Katarzyna Soter
Marcin Stępień

WYDAWCA

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
01-813 Warszawa, ul. Marymoncka 99/103
tel. 22 56 93 700
fax 22 56 93 712
www.cmkp.edu.pl

ISBN 978-83-62110-18-6

Skład, przygotowanie do druku, druk i oprawa

Agencja Reklamowo-Wydawnicza
A. Grzegorzcyk
www.grzeg.com.pl

Redaktor techniczny
Grażyna Dziubińska

Spis treści

I.	Epidemiologia i profilaktyka nowotworów szyjki macicy. Kliniczne czynniki ryzyka zachorowań.....	5
	lek. med. Marcin STĘPIEŃ	
II.	Zasady morfologicznej diagnostyki raka szyjki macicy oraz przegląd czynników morfologicznych o znaczeniu prognostycznym	21
	dr hab. n. med. Agnieszka HAŁOŃ, prof. nadzw.	
III.	Diagnostyka obrazowa nowotworów szyjki macicy	41
	dr n. med. Anna CHODOROWSKA	
IV.	Leczenie chirurgiczne nowotworów szyjki macicy	49
	dr n. med. Marcin JĘDRYKA	
V.	Teleradioterapia raka szyjki macicy	63
	dr n. med. Małgorzata RUSIECKA	
VI.	Brachyterapia raka szyjki macicy	83
	dr n. med. Małgorzata RUSIECKA	
VII.	Zasady leczenia systemowego pierwotnego i nawrotowego raka szyjki	99
	lek. Katarzyna SOTER	
VIII.	Błędy i kontrowersje w leczeniu raka szyjki macicy	105
	dr n. med. Marcin JĘDRYKA	

I. Epidemiologia i profilaktyka nowotworów szyjki macicy. Kliniczne czynniki ryzyka zachorowań

lek. med. Marcin STĘPIEŃ

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Epidemiologia

Rak szyjki macicy stanowi w Polsce od wielu lat poważny problem epidemiologiczny. Liczba zachorowań stopniowo obniża się, pozostaje jednak wciąż na zbyt wysokim poziomie. Rocznie rozpoznawanych jest około 3450 nowych przypadków raka szyjki macicy – problemem głównym przy tej liczbie zachorowań jest fakt, że pomimo prowadzonych od kilku lat, powszechnie dostępnych, cytologicznych badań profilaktycznych i coraz szerszego dostępu do badań diagnostycznych, nadal przeważająca część nowo rozpoznawanych przypadków, to raki w wysokim stopniu zaawansowania. Wpływa to niekorzystnie na efekty leczenia, gdyż, podobnie jak w przypadku innych nowotworów, u chorych na raka szyjki macicy stopień klinicznego zaawansowania procesu nowotworowego jest głównym czynnikiem determinującym szanse na wyleczenie – im wyższe jest zaawansowanie nowotworu w momencie rozpoznania, tym prawdopodobieństwo wyleczenia jest mniejsze. Dowodem na to są przeżycia 5-letnie chorych po zakończeniu leczenia, wśród których przypadki zaawansowanego raka szyjki macicy mają znacząco mniejsze szanse, nie tylko na pełne wyleczenie, ale również na długiego przeżycia.

Epidemiologia posługuje się: liczbami, wskaźnikami i współczynnikami oraz analizą matematyczną i statystyczną. Informacje o liczbie zachorowań i liczbie zgonów, o wskaźnikach epidemiologicznych i o rozkładzie zachorowań w rozbiciu na poszczególne województwa, czy też na grupy wiekowe, gromadzone są w Krajowym Rejestrze Nowotworów działającym przy Zakładzie Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii-Instytutu

im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Zbierane są one corocznie przez 16 rejestrów regionalnych, które swoim zasięgiem pokrywają się z podziałem administracyjnym Polski na województwa. Corocznie dane o nowotworach z każdego rejestru regionalnego przekazywane są do rejestru krajowego, w którym są one gromadzone i przetwarzane statystycznie. Daje to możliwość stałego monitorowania chorób nowotworowych w Polsce, a także – częściowo – oceny wyników leczenia nowotworów w Polsce i, co za tym idzie, skuteczności polskiego systemu ochrony zdrowia w zwalczaniu chorób nowotworowych. Wzór Karty Zgłoszenia Nowotworu Mz/N-1a oraz instrukcje do jej wypełniania można znaleźć na stronie internetowej Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii w Warszawie, a także na stronach internetowych rejestrów regionalnych, działających najczęściej przy regionalnych ośrodkach onkologicznych.

Mierniki epidemiologiczne

Wśród najczęściej używanych mierników epidemiologicznych można wymienić:

- współczynnik zachorowalności (zapadalności, *incidence rate*); jest to liczba zgłoszonych i zarejestrowanych nowych zachorowań w danym roku kalendarzowym (rozpoznanych po raz pierwszy) na 100 000 osób obserwowanej populacji,
- współczynnik chorobowości (*prevalance rate*); jest to liczba wszystkich chorych na daną chorobę w danym roku kalendarzowym (pierwszorazowych i zarejestrowanych w poprzednich latach) na 100 000 osób populacji. Wysokość tego współczynnika zależy od rodzaju nowotworu, wysokości zaawansowania w momencie rozpoznania, stosowanej metody leczenia, wieku chorych,
- współczynnik umieralności (*mortality rate*); jest to liczba zgłoszonych i zarejestrowanych zgonów chorych na nowotwór w danym roku kalendarzowym, na 100 000 osób populacji,
- współczynnik śmiertelności (*fatality rate*); jest to stosunek umieralności do zapadalności. Odzwierciedla on szanse na wyleczenie, niejako „agresywność” poszczególnych nowotworów. Im gorzej rokuje nowotwór, tym współczynnik jest bliższy jedności (czyli inaczej: niemal tyle samo osób w ciągu roku kalendarzowego zachorowuje na dany nowotwór i umiera z jego powodu). Jeśli współczynnik przekracza 1, oznacza to, że w znaczącej liczbie przypadków rozpoznanie nowotworu ustalono w badaniu pośmiertnym (sekcyjnym), czyli więcej osób chorowało nań, niż miało rozpoznane za życia.

W epidemiologii analizuje się wymienione powyżej współczynniki jako tzw. współczynniki surowe (rzeczywiste, *crude rate*). Dane do ich wyliczenia pochodzą z rejestrów regionalnych. Ponieważ jednak rozkład w danej populacji pod względem wieku, płci, częstości występowania danego nowotworu, czy też liczby ludności w różnych populacjach nie jest jednakowy, wyznacza się tzw. współczynniki standaryzowane. Pozwalają one porównywać dane epidemiologiczne w poszczególnych krajach i ich populacjach.

Można zadać pytanie, czemu służą te wyliczenia, wskaźniki, rejestry, analizy epidemiologiczne? Odpowiedź można ująć w trzech poniższych stwierdzeniach:

1. Rejestracja liczby zachorowań i zgonów na nowotwory pokazuje ilu Polaków i Polek choruje rocznie na choroby nowotworowe; w których grupach wiekowych nasilenie zachorowań jest największe, które nowotwory występują najczęściej; które z nich roją gorzej, a których wyleczalność jest wysoka i rokowanie w ich przypadku jest lepsze.

2. Analiza liczby nowotworów rejestrowanych na przestrzeni kolejnych lat pozwala perspektywnie, z wysokim prawdopodobieństwem, oszacować, ilu Polaków zachoruje w najbliższych latach i na które nowotwory. To z kolei może wpływać na decyzje organizacyjne w opiece onkologicznej, aby na czas zabezpieczyć dostępność do leczenia obecnym i przyszłym chorym oraz zabezpieczyć środki finansowe na pokrycie kosztów leczenia.
3. Dane epidemiologiczne wraz z analizą aktualnych wyników wyleczalności chorób nowotworowych wskazują, w których obszarach onkologii należy zintensyfikować działania profilaktyczne oraz czy zwiększyć/zmniejszyć intensywność kształcenia nowych kadr medycznych.

Epidemiologia raka szyjki macicy w liczbach

W 1978 roku w Polsce odnotowano 4372 przypadki raka szyjki macicy, w tym samym roku 1915 kobiet zmarło z powodu tego nowotworu. Rak szyjki macicy był trzecim co do częstości nowotworem (po nowotworach żołądka i piersi), z powodu którego umierały kobiety w Polsce. W 1983 roku nowych zachorowań było 3612, a zgonów 1946. W 1996 roku zarejestrowano 3890 raków szyjki macicy, a odsetek zgonów w tej grupie chorych był porównywalny z rokiem 1978 (w 1996 r. z powodu raka szyjki macicy zmarło 2025 kobiet). W 2007 r. nowo rozpoznanych raków szyjki macicy było 3431, a odnotowanych zgonów kobiet z tym nowotworem – 1907. Analizując prawie 30-letni okres (1978–2007) można zauważyć w naszym kraju stagnację w wyleczalności raka szyjki macicy. Pomimo relatywnie prostej diagnostyki, na jaką pozwala badanie cytologiczne i kolposkopowe, pomimo funkcjonowaniu od 2006 roku populacyjnego programu profilaktycznego, wyleczalność raka szyjki macicy jest nadal niezadowalająca i zbyt niska.

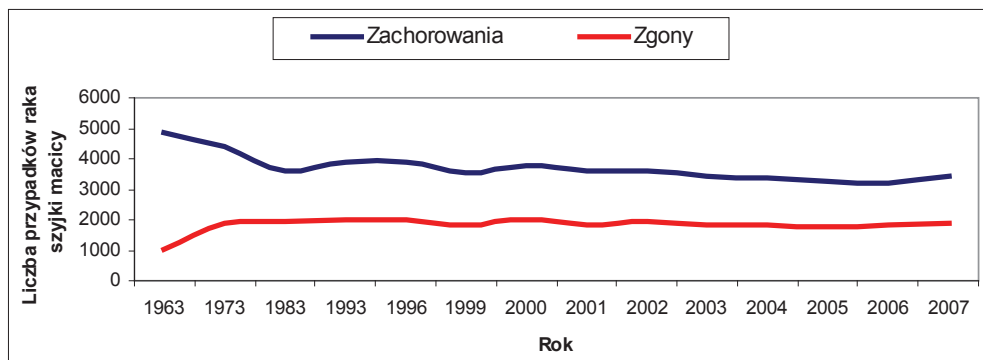
W 2007 roku rak szyjki macicy stanowił u kobiet 5,32% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe, plasując się na 6 miejscu według częstości zachorowań. Na pierwszym miejscu wśród zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet był (i wciąż jest) rak piersi, którego liczba zarejestrowanych nowych przypadków wyniosła aż 14 482, z obserwowaną od lat stałą tendencją wzrostową.

Liczba nowych zachorowań na raka szyjki macicy, poczynwszy od lat osiemdziesiątych XX wieku, do chwili obecnej, utrzymuje się na zbliżonym poziomie około 3200–3900 przypadków rocznie.

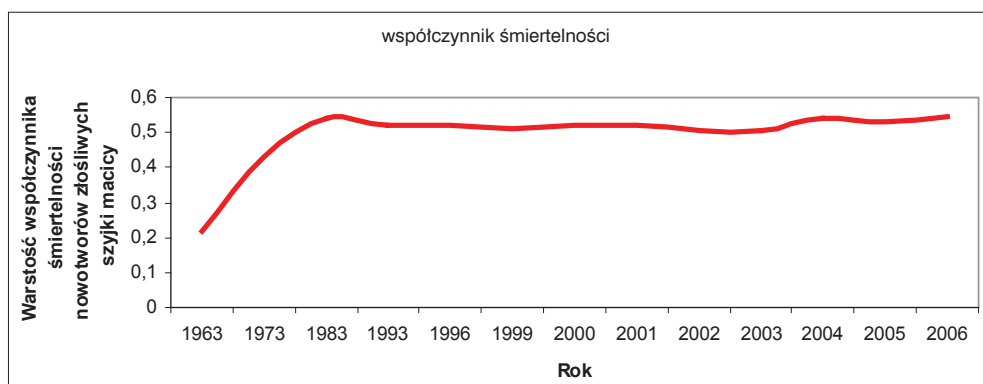
Rak szyjki macicy stanowi problem medyczny i społeczny: medyczny, gdyż pomimo zmian w metodach leczenia i coraz szerszej dostępności badań profilaktycznych nadal liczba przypadków zaawansowanych jest duża, a rokowanie nie poprawiło się; społeczny, bo najczęściej choroba dotyczy kobiet między 35–55. rokiem życia – kobiet młodych i w średnim wieku, aktywnych zawodowo, pełniących rolę żon i matek.

W odniesieniu do wszystkich nowotworów obserwuje się stały, coroczny wzrost liczby nowych zachorowań. W samym raku szyjki macicy obserwuje się względną stabilizację liczby nowo rozpoznawanych przypadkach (Ryc. 1.1.).

Problemem głównym jest jednak rozpoznawanie tego nowotworu w zaawansowanych stadiach (Ryc. 1.2.). Wydaje się, że problem tkwi w świadomości społecznej, w braku nawyku wykonywania badań profilaktycznych, w niskiej świadomości i małej wiedzy o możliwościach pełnego wyleczenia choroby, jeśli nowotwór zostanie wcześniej wykryty.



Ryc. 1.1. Liczby zachorowań i zgonów z powodu nowotworów złośliwych szyjki macicy w Polsce, w latach 1963–2007. Na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów.



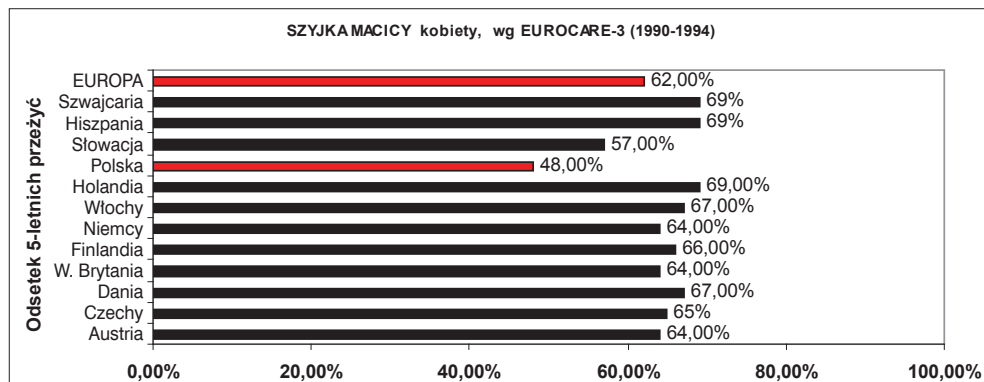
Ryc. 1.2. Współczynnik śmiertelności raka szyjki macicy w Polsce na przestrzeni lat 1963–2006, obrazujący rokowanie. Na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów.

W 2007 roku prawie połowa kobiet z nowo rozpoznanym rakiem szyjki macicy (47,5%) była w wieku między 45. a 59. rokiem życia. Wzrost zachorowań na raka szyjki macicy zaznaczał się po przekroczeniu 30. roku życia i ta tendencja utrzymywała się do 80. roku życia. Oznacza to, że rak szyjki macicy może rozwinąć się w każdym wieku, a ryzyko zachorowania znacząco wzrasta po przekroczeniu przez kobietę 30. roku życia.

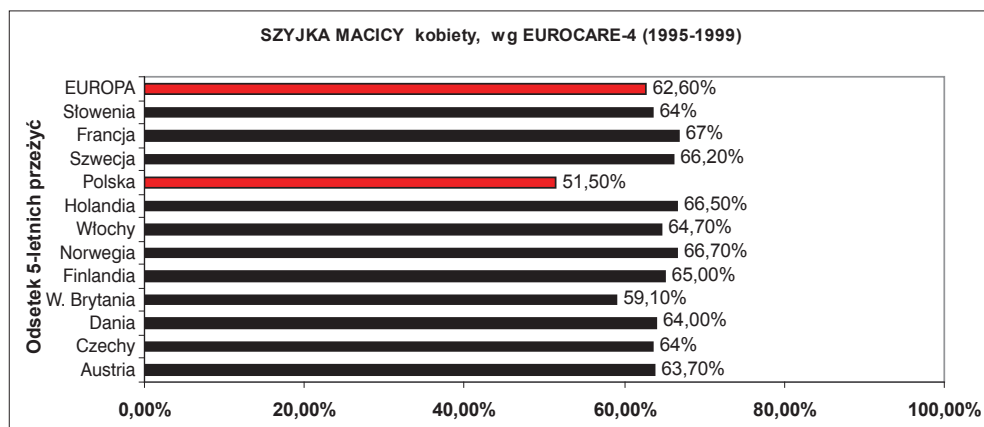
Od lat 80. XX wieku w Europie prowadzone jest badanie EUROCORE, które ma pokazać i porównać szanse 5-letnich przeżyć chorych na nowotwory złośliwe w poszczególnych krajach Europy. Pod koniec XX wieku opublikowano wyniki badania, najpierw EUROCORE-2, oceniającego szanse 5-letniego przeżycia w grupie chorych leczonych w latach 1985–1989, a następnie wyniki badania EUROCORE-3, oceniającego szanse 5-letniego przeżycia chorych, u których nowotwór złośliwy rozpoznano w latach 1990–1994. Na początku XXI wieku opublikowano wyniki badania EUROCORE-4, porównujące szanse 5-letnich przeżyć u chorych z lat 1995–1999.

W badaniu EUROCORE-2 średnie 5-letnie przeżycia w Europie chorych na raka szyjki macicy oceniono na 61,8%, (średnia dla Polski wyniosła 51%). Kolejne badanie EUROCORE-3 (chore leczone w latach 1990–1994) pokazało, że w Polsce kobiety z rakiem szyjki macicy na-

dal miały znacząco mniejsze szanse na 5-letnie przeżycia w porównaniu ze średnią europejską (48% vs 62%). Kolejne badanie EUROCER-4 (chore leczone w latach 1995–1999) wykazało poprawę wskaźnika 5-letnich przeżyć w Polsce, ale nadal był on znacznie niższy od średniej dla Europy (51,5% vs 62,6%). Spośród wszystkich krajów objętych badaniem EUROCARE, Polska miała i nadal ma jeden z najniższych wskaźników przeżyć chorych na raka szyjki macicy (Ryc. 1.3., Ryc. 1.4.).



Ryc. 1.3. Odsetek 5-letnich przeżyć kobiet z rakiem szyjki macicy w krajach Europy, wg badania EUROCARE-3 (za lata 1990–1994).



Ryc. 1.4. Odsetek 5-letnich przeżyć kobiet z rakiem szyjki macicy w krajach Europy, wg badania EUROCARE-4 (za lata 1995–1999).

Struktura zachorowań i zgonów w poszczególnych województwach w Polsce kształtuje się różnie. Należy pod uwagę brać nie tylko rzeczywistą liczbę odnotowanych przypadków raka szyjki macicy, ale również wysokość współczynników standaryzowanych. W każdym województwie zamieszkuje inna liczba kobiet (odmienny odsetek kobiet w populacji każdego województwa), nie każda chorująca kobieta leczy się w swoim miejscu zamieszkania (w swoim województwie), nie każda kobieta poddaje się badaniom kontrolnym w jednym i tym samym ośrodku. Poniższe zestawienie (Tab. 1.1.) pokazuje liczbę zachorowań i zgonów kobiet w poszczególnych województwach na przykładzie roku 2007.

Tabela 1.1. Zachorowania i zgony kobiet z rakiem szyjki macicy w Polsce z podziałem na województwa. Porównanie roku 1999 i 2007 (dane z Krajowego Rejestru Nowotworów).

Województwa:	Zachorowania		Zgony	
	1999 r.	2007 r.	1999 r.	2007 r.
Dolnośląskie	336	282	155	152
Kujawsko-Pomorskie	204	195	122	125
Lubelskie	106	182	67	73
Lubuskie	40	92	94	67
Łódzkie	167	251	134	135
Małopolskie	322	305	149	136
Mazowieckie	465	424	225	261
Opolskie	91	101	51	50
Podkarpackie	191	156	91	62
Podlaskie	128	117	54	60
Pomorskie	276	205	107	127
Śląskie	453	432	213	275
Świętokrzyskie	140	122	68	67
Warmińsko-Mazurskie	148	139	69	77
Wielkopolskie	278	271	150	152
Zachodniopomorskie	220	157	110	88
Polska (ogółem)	3565	3431	1859	1907

Profilaktyka raka szyjki macicy

Profilaktyka – definicja, podział. Profilaktyka w nowotworach złośliwych

Od wieków ludzie próbowali różnymi sposobami uchronić się przed chorobami. Unikali osób chorujących, aby się od nich nie zarazić. Korzystali z kąpiei w zimnych wodach, aby uchronić organizm przed przeziębieniem. Palili ciała zmarłych w czasie epidemii, aby zapobiec rozprzestrzenianiu się „zarazy”. Strach przed nieznanymi lub nieuleczalnymi chorobami stawał się motorem napędowym w podejmowaniu działań mających na celu zmniejszenie ryzyka zachorowania zdrowej części populacji. W przeszłości działania podejmowane były instynktownie, poparte doświadczeniami poprzednich pokoleń i osiągnięciami ówczesnej medycyny. Podobnie jest także obecnie – korzystamy z doświadczeń poprzednich pokoleń, które uzupełniamy o współczesną wiedzę i osiągnięcia w dziedzinie szeroko pojętej higieny, ochrony zdrowia i medycyny.

Profilaktyka w ochronie zdrowia i medycynie, to działania, które mają na celu zapobieganie występowaniu chorób poprzez propagowanie zdrowego trybu życia i edukację prozdrowotną, propagowanie badań profilaktycznych oraz wczesne wykrywanie chorób i ich leczenie. W onkologii celem profilaktyki jest zmniejszenie liczby zachorowań na nowotwory złośliwe, wczesne ich wykrywanie i podejmowanie szybkiego i skutecznego leczenia.

W onkologii, podobnie jak w całej medycynie, wyróżnia się 3 główne rodzaje profilaktyki:

- profilaktyka pierwotna, często określana wczesną lub pierwszorzędową lub I fazy,
- profilaktyka wtórna, określana przesiewową, drugorzędową lub II fazy,
- profilaktyka trzeciorzędowa, inaczej III fazy.

Profilaktyka pierwotna polega na unikaniu czynników, których działanie może wywołać chorobę. Celem profilaktyki I-rzędowej jest więc zmniejszenie zachorowalności,

a w onkologii zmniejszenie liczby nowych nowotworów, co w konsekwencji ma się przełożyć na zmniejszenie liczby zgonów z powodu chorób nowotworowych. Profilaktyka I-rzędowa częściowo pokrywa się z celami profilaktyki II-rzędowej, której naczelnym celem jest zmniejszenie umieralności na nowotwory złośliwe przez wczesne ich wykrycie i leczenie. W zakres działań profilaktyki pierwotnej wchodzi: propagowanie zdrowego trybu życia, unikanie karcynogenów (w środowisku zamieszkania i pracy, w diecie, w używkach), dbanie o aktywność fizyczną, zmiana nawyków żywieniowych, normalizacja masy ciała, niepalenie papierosów, dbanie o higienę ciała i umysłu (m.in. unikanie stresu) oraz stosowanie szczepień ochronnych.

W profilaktyce wtórnej (II-rzędowej) dążymy do wczesnego wykrycia stanów chorobowych i podjęcia ich leczenia. Wykorzystujemy do tego badania okresowe i populacyjne badania profilaktyczne (inaczej skryning populacyjny, badania przesiewowe).

Profilaktyka III-rzędowa nie jest *de facto* profilaktyką w rozumieniu definicji. Nie zapobiega wystąpieniu choroby, nie wykrywa jej we wczesnym stadium, ale skupia się na możliwościach leczenia z zastosowaniem najmniejszego okaleczenia oraz na rehabilitacji fizycznej i psychologicznej w celu niedopuszczenia do inwalidztwa lub ograniczenia jego zasięgu.

Aby działania profilaktyczne przyniosły wymierny i zamierzony efekt, muszą obejmować całe społeczeństwo. Zaplanowane powinny być na okres kilkudziesięciu lat i konsekwentnie realizowane przez cały ten okres. Bez tej determinacji w realizacji, nadzieje pokładane w działaniach profilaktycznych nigdy nie będą możliwe do zrealizowania. We współczesnej onkologii głównym celem profilaktyki jest zmniejszenie umieralności na nowotwory złośliwe.

Badania profilaktyczne, aby spełniły swoją rolę, powinny dotyczyć chorób:

- 1) które w społeczeństwie występują często i powodują wysoką umieralność (stanowią ważny problem społeczny),
- 2) co do których są znane skuteczne metody leczenia, gwarantujące wysoki odsetek wyleczeń.

W innym wypadku publiczne środki pieniężne wydatkowane na badania profilaktyczne nie przełożą się na zmniejszenie wskaźnika umieralności.

Ważnym aspektem jest istnienie w konkretnym procesie nowotworowym stanów przednowotworowych, których rozwój stanowi wstępny etap dla późniejszego powstanie postaci *in situ* i inwazyjnej postaci nowotworu. Identyfikacja w kolejnych badaniach profilaktycznych stanów przednowotworowych, których wcześniej nie stwierdzano, daje szansę na podjęcie skutecznego leczenia zanim nowotwór się rozwinie.

- 3) dla których wykrywania istnieją testy (badania), które są powszechnie dostępne, tanie i wiarygodne (cechują się wysoką czułością i specyficznością, niskim ryzykiem wyniku fałszywego). Muszą być również powtarzalne (badanie będzie wykonywane wielokrotnie w ciągu kilkadziesiąt lat) i akceptowane przez społeczeństwo (m.in.: proste i szybkie w wykonaniu, niebolesne).

W badaniach profilaktycznych udział bierze zdrowa populacja. Celem badania jest wychwycenie wśród osób uważanych za zdrowe tych, które klinicznie nie wykazują żadnych objawów choroby, ale w ich organizmach rozwija się już proces nowotworowy. Celem jest więc wczesne wykrycie choroby, szybkie podjęcie jej leczenia, w efekcie i wyleczenie, obniżenie umieralności z powodu tego nowotworu. W onkologii stopień zaawansowania choroby nowotworowej w momencie jej rozpoznania jest najważniejszym czynnikiem determinującym skuteczność leczenia.

Koszt pojedynczego testu i całego programu profilaktycznego powinien być najniższy z możliwych. Należy pamiętać, że program badań profilaktycznych obejmuje zdrową część populacji. Koszt wykonywanych badań musi też być wyważony, aby nie stał się „balastem” dla finansów ochrony zdrowia.

Program profilaktyczny, pomimo że wymaga na początku wysokich nakładów finansowych, ma przynieść wymierne oszczędności i korzyści populacyjne w perspektywie kilkudziesięciu kolejnych lat. Błędem często popełnianym przy ocenie efektywności realizowanych programów profilaktycznych jest analizowanie „kosztów i zysków” zbyt szybko i to w okresie, w którym nie zakładano uzyskania oczekiwanych korzyści. Z doświadczeń innych krajów wynika, że korzyści z badań profilaktycznych w odniesieniu do całej populacji można obserwować dopiero po okresie 15–20 lat rzetelnie prowadzonej profilaktyki, obejmującej – co ważne – badaniami całą wytypowaną populację. W przypadku chorób nowotworowych tymi korzyściami są: najpierw zahamowanie, a następnie spadek umieralności chorych na dany nowotwór.

Badanie profilaktyczne musi być koordynowane przez organ nadrzędny, jednak realizowany powinien być przez wiele jednostek podległych, które obejmują swoim działaniem całą wytypowaną do badania populację. Dostęp do badań musi być jak najszerzy, aby każda osoba w badanej populacji mogła i chciała takie badanie wykonać. Od jednostki realizującej program profilaktyczny wymagana jest postawa „aktywna”, czyli ciągłe i rzetelne informowanie o badaniach, o miejscach gdzie można je wykonać, zapraszanie ludzi zdrowych objętych badaniem profilaktycznym, aby przyszedli i wykonali badanie pomimo że czują się zdrowi i nie mają żadnych dolegliwości. Ważnym aspektem jest zapewnienie finansowania dla tych badań z publicznych środków centralnych i informowanie o możliwości bezpłatnego ich wykonywania w ramach programu profilaktycznego.

Uwzględniając powyższe cechy, którymi powinno się cechować populacyjne badanie profilaktyczne, łatwo zauważyć, że niewiele nowotworów spełnia podane kryteria. Albo nie znane są dotąd wiarygodne testy mające odpowiednio wysoką czułość lub swoistość, albo brak jest skutecznych metod leczenia danego nowotworu, nawet we wczesnych stadiach rozwoju (wówczas moment rozpoznania nie wpływa na szansę wyleczenia). Są też sytuację, gdy nawet zaawansowany nowotwór daje szansę na pełne wyleczenie, ale jego częstość występowania jest niska i koszty populacyjnych badań profilaktycznych przekraczałyby koszt leczenia. Należy zauważyć, że w badaniach profilaktycznych posługujemy się pojęciem „społeczeństwo”, „populacja” i korzyści uzyskane poprzez wdrożenie badań profilaktycznych także odnosimy do „społeczeństwa” i „populacji”, a nie do pojedynczej osoby, pojedynczego chorego.

Nowotwory złośliwe są chorobami rozwijającymi się długo (10–20 lat) i wieloetapowo. W Polsce większość nowotworów złośliwych udaje się rozpoznać dopiero w II i III stopniu zaawansowania, czyli w momencie, gdy skuteczność leczenia jest niska. Na tle państw europejskich Polskę cechuje jeden z najniższych wskaźników 5-letnich przeżyć chorych na nowotwory złośliwe (badania EUROCARE). Częściowo jest to związane z wieloletnim brakiem programów profilaktycznych, które w innych państwach zostały wprowadzone wiele dekad wcześniej. Jest to również wynik niskiej świadomości społecznej, nadal bowiem w wielu kręgach społecznych pokutuje przekonanie, że „rak, to wyrok”. Jak pokazują dane światowe, wcale tak nie musi być, o ile nowotwór zostanie wykryty na wczesnym etapie rozwoju.

Niestety, należy tu również wspomnieć o wieloletnich zaniedbaniach w edukacji onkologicznej lekarzy i niższego personelu medycznego. W przeszłości nowotwory były traktowane

„po macoszemu”, między innymi z powodu ich złego rokowania związanego z trudnościami w diagnozowaniu i nieskutecznymi metodami leczenia. Obecnie nowotwory są drugą przyczyną zgonów dorosłych Polaków. Corocznie 150 000 Polaków dowiaduje się, że choruje na nowotwór złośliwy, drugie tyle Polaków walczy z nowotworem rozpoznany u nich latach poprzednich. Liczba nowych chorych przyrasta szybciej, niż następuje postęp w onkologii oceniany spadkiem wskaźników umieralności chorych.

Co zrobić, żeby ten trend zahamować? Korzystać z wiedzy, którą dostarczają nam wyniki badań naukowych i doświadczenia innych państw. Pokazują one, że profilaktyka jest dla Państwa bardziej opłacalna ekonomicznie niż leczenie nowotworów, oraz, że badania profilaktyczne zmniejszają umieralność przyszłych chorych.

Profilaktyka wtórna raka szyjki macicy

Jakie dane zdecydowały, że uznano badania profilaktyczne w raku szyjki macicy za tak samo ważne zagadnienie, jak podnoszenie skuteczności metod leczenia tego nowotworu? W wielu badaniach i analizach publikowanych od lat 40. XX wieku, wykazano, że w przypadku przedinwazyjnego raka szyjki macicy można uzyskać 99,9% wyleczeń. W raku szyjki macicy, tak jak w innych nowotworach, wyższe zaawansowanie kliniczne w momencie rozpoznania jest nierozdzielnie związane z gorszym rokowaniem. W przypadkach inwazyjnych raków szyjki macicy średnie 5-letnie przeżycie w Europie wynosi 62%, w Polsce 51,5% (wg EURO-CARE-4).

Na pytanie, co zrobić, żeby poprawić wyniki leczenia raka szyjki macicy, odpowiedź z pozoru jest prosta: rozpoznawać wcześniej i leczyć ten nowotwór w jak najniższym stopniu zaawansowania (najlepiej – w stadium przedinwazyjnym). To proste na pozór rozwiązanie natrafiło jednak na kilka poważnych barier, wśród których znaczący jest czynnik ludzki, o czym świadczą m.in. bezskuteczne próby przekonywania kobiet, że warto i należy wykonywać badania cytologiczne.

W krajach skandynawskich od lat 60. XX wieku, funkcjonuje program badań profilaktycznych raka szyjki macicy. Efektem jego prowadzenia jest zmniejszenie umieralności w tych krajach kobiet chorujących na raka szyjki macicy o 80%.

W Polsce od 2006 roku realizowany jest program profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy skierowany do kobiet między 25–59. rokiem życia. Pierwsze efekty populacyjne będą widoczne za około 20 lat. Niestety, w 2010 roku program nadal można uznać za „raczkujący”. Liczba kobiet, które odpowiedziały na imienne zaproszenia na badanie cytologiczne i zgłosiły się na nie w ramach programu wynosiła średnio 9% (!), w zależności od województwa i analizowanego roku kalendarzowego. Trochę lepiej wygląda liczba wszystkich badań wykonanych w ramach całego skryningu populacyjnego, wynosząca 25%. Jeśli zainteresowanie wykonaniem badania cytologicznego będzie nadal tak zastraszająco niskie, nie będzie żadnych szans na zwiększenie wykrywalności raka szyjki macicy we wczesnych stadiach i poprawę wyników leczenia w odległej perspektywie czasowej. W tej sytuacji będziemy mogli mówić tylko o skuteczności programu profilaktycznego w odniesieniu do tych kobiet, które zgłosiły się na badanie i udało się u nich wcześniej wykryć raka szyjki macicy.

W różnych krajach obowiązują odmienne zasady przeprowadzania badań cytologicznych w ramach skryningu populacyjnego dla wczesnego wykrywania raka szyjki macicy (w Polsce finansowanego z funduszy publicznych). W Polsce ustalono, że badaniem będą objęte kobiety poczynając od ukończenia 25. roku życia i do ukończenia 59. roku życia. Jak często

wykonywane są badania w rakach skryningu populacyjnego? W Polsce co 3 lata. Powtarzanie badania co 36 miesięcy podyktowane jest aspektem ekonomicznym i uzasadnione jest wynikami badań pokazującymi, że taki odstęp czasu między badaniami pozwala, obniżyć liczbę zachorowań o 90%. Przy częstszym wykonywaniu badania uzyskiwany zysk jest oczywiście większy, ale tylko nieznacznie – średnio o 1–2%, jednak koszt programu populacyjne znacząco wtedy wzrasta. Pamiętajmy, że skryning obejmuje kobiety zdrowe (!), a koszty programu profilaktycznego pokrywane są z pieniędzy wszystkich obywateli.

Uważa się, że wykonywanie badań cytologicznych należy zalecać kobietom, które ukończyły 21 r.ż. i nie później niż w 3 roku od rozpoczęcia przez kobietę współżycia płciowego. Nie zaleca się wykonywania przesiewowego badania cytologicznego u kobiet młodszych niż 21–25 lat, z uwagi na wysoki odsetek wyników fałszywie dodatnich, co pociąga za sobą wdrożenie niepotrzebnie pogłębionej diagnostyki, przy jednocześnie niskim ryzyku rozwoju raka w tej grupie wiekowej.

Kiedy zakończyć profilaktyczne badania cytologiczne? W Polsce skryning populacyjny kończy się po osiągnięciu przez kobietę 60. r.ż. Amerykanie proponują 70. r.ż., jeśli 3 ostatnie testy były prawidłowe oraz nie ma czynników ryzyka raka szyjki macicy w wywiadzie: kobieta nie chorowała nigdy na CIN ani na raka szyjki macicy, nie jest nosicielką wirusa HIV. W badaniach wykazano, że u kobiet po 50. r.ż., jeśli były objęte skryningiem i wyniki testów były prawidłowe, ryzyko rozwoju raka szyjki macicy jest minimalne. Zaleca się także, aby skryning zakończyć w sytuacji, gdy kobieta przeszła zabieg całkowitej histerektomii i nigdy w cytologii nie miała rozpoznawanego CIN. W sytuacji, gdy kobieta była leczona z powodu CIN2, CIN3 lub raka szyjki macicy zaleca się wykonywanie badań cytologicznych co najmniej przez 20 lat od zakończenia leczenia.

W ostatnich trzech latach pojawiły się testy na obecności DNA wirusa HPV. Z jednej strony kobiety HPV-dodatnie są w grupie zwiększonego ryzyka rozwoju raka szyjki macicy. Jednocześnie większość kobiet aktywnych seksualnie miała kontakt z wirusem HPV i mogła ulec zakażeniu. Stwierdzenie obecności DNA HPV nie oznacza jeszcze, że kobieta jest chora na nowotwór. Obecność DNA HPV sygnalizuje, że istnieje nieznacznie podwyższone ryzyko rozwoju transformacji nowotworowej. Stąd często proponuje się, aby test na obecność DNA HPV włączać jako badanie uzupełniające dla badania cytologicznego, a kobiety HPV-dodatnie poinformować o zwiększonym ryzyku rozwoju raka szyjki macicy i przestrzeganiu terminów kolejnych badań cytologicznych.

Profilaktyka pierwotna raka szyjki macicy. Szczepienia przeciwko HPV

W ramach pierwotnej profilaktyki raka szyjki macicy wyróżnia się kilka działań prewencyjnych, których stosowanie może w znacznym stopniu obniżyć ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy. Do najważniejszych z nich zalicza się: utrzymywanie kontaktów seksualnych z jednym partnerem, unikanie przygodnych kontaktów seksualnych oraz stosowanie prezerwatyw (zakażenia przekazywane drogą płciową), dbałość o higienę, szczepienia ochronne (immunoprofilaktyka).

W raku szyjki macicy zidentyfikowano i poznano kilka czynników ryzyka rozwój tego nowotworu. Przetrwale zakażenie wirusem HPV, szczególnie typami onkogennymi 16 i 18, jest uważane za jeden z głównych czynników ryzyka. Pierwszymi, którzy znaleźli DNA HPV w komórkach raka szyjki macicy, byli Harald zur Hausen i jego zespół w 1985 roku. Od tego momentu rozpoczęła się kariera wirusa HPV, który w 1995 roku został uznany przez IARC

za czynnik rakotwórczy dla ludzi. W trakcie wieloletnich badań dowiedziono, że powiązanie między wirusem HPV i rakiem szyjki macicy odbywa się na kilku poziomach:

- nie wszystkie wirusy z rodziny HPV są onkogenne, najczęściej w materiale raka szyjki macicy stwierdza się typ 16, rzadziej 18, 31, 33, 45;
- obecność przewlekłego zakażenia HPV nie jest wystarczająca do inicjacji karcynogenzy w szyjce macicy, w procesie tym dochodzi najprawdopodobniej do równoczesnego współdziałania zakażenia HPV z innymi czynnikami ryzyka;
- większość kobiet aktywnych seksualnie ma lub miała kontakt z wirusem HPV, u części z nich zakażenie przechodzi w postać przewlekłą i ta grupa jest głównie narażona na zwiększone ryzyko rozwoju raka szyjki macicy. Przewlekłość zakażenia jest bardziej prawdopodobna, jeśli zakażenie wywołane jest wirusem o wyższym potencjale onkogennym, a czas utrzymywania się aktywnego zakażenia jest dłuższy niż 24 miesiące;
- zakłada się, że powszechne wprowadzenie szczepień przeciwko HPV zmniejszy średnio o 70% umieralność na raka szyjki macicy za 15–20 lat.

Szacuje się, że około 70% inwazyjnych raków szyjki macicy rozwija się na podłożu przewlekłego zakażenia wirusem HPV typu 16 i/lub 18. Dostępne szczepionki zawierają cząstki wirusopodobne (białka kapsydu) wirusów HPV 16 i 18 (2-walentna szczepionka Cervarix firmy GlaxoSmithKline), lub 16,18,6,11 (4-walentna szczepionka Silgard (Gardasil) firmy Merck). Po 5-letniej obserwacji wykazano w badaniach 86–100% skuteczności szczepionek w walce z zakażeniem HPV, CIN1 i CIN2 w grupie kobiet, które przed szczepieniem nie miały stwierdzanego zakażenia HPV i były seronegatywne.

Zbyt krótki jest jeszcze okres obserwacji, aby można było uznać skuteczność szczepionek w zapobieganiu rozwojowi raka szyjki macicy. Można tylko wnioskować, że skoro udało się wykażać znaczne obniżenie liczby zakażeń najbardziej onkogennymi typami HPV 16 i 18, to szczepienia dają szansę na wyeliminowanie wirusów HPV 16 i 18 z grona czynników ryzyka raka szyjki macicy i zredukowanie liczbę raków szyjki macicy o około 70%. Pozostanie jednak nadal 30% przypadków, w których – jak się wydaje – główną rolę w zapobieganiu rozwojowi inwazyjnych form raka szyjki macicy, będzie można osiągnąć, wdrażając inne formy profilaktyki pierwotnej i wykonując badania cytologiczne. Pojawi się wtedy także pytanie, czy dla wykrywania tych 30% raków, idea skryningu populacyjnego, nadal będzie miała społeczno-ekonomiczne uzasadnienie.

Pozostaje również otwarte pytanie, czy szczepionki zapewnią odporność przed zakażeniami innymi typami HPV, których nie ma w obecnie dostępnych szczepionkach (odporność krzyżowa).

Kolejnym nurtującym i nierozstrzygniętym pytaniem jest to, jak długo po pierwszych szczepieniach, utrzymuje się odpowiednio wysokie miano przeciwciał. Czy po upływie kilku, może kilkunastu lat, nie trzeba będzie podać dawki przypominającej, tak jak miało to miejsce w przeszłości ze szczepionką na wirusowe zapalenie wątroby typu B. Trwające obserwacje i badania grup kontrolnych powinny przynieść niedługo odpowiedź na to pytanie.

Uważa się, że dla osiągnięcia maksymalnego efektu ochronnego, szczepienia powinny odbywać się u kobiet w młodym wieku, gdy ryzyko kontaktu z wirusem HPV jest prawie równe zero, czyli przed rozpoczęciem życia seksualnego. W większości krajów zaleca się szczepienia dziewczynek w wieku pomiędzy 11–15. r.ż. (w Polsce wg zaleceń PTG między 11–12. r.ż.), trzema dawkami szczepionki w schemacie 0, 2 i 6 miesiąc.

Nie ma konsensusu w sprawie szczepień młodych kobiet w wieku 19–26 lat oraz chłopców i młodych mężczyzn. Eksperci nie zalecają i nie odradzają szczepień. Przyjmowane jest najczęściej stanowisko, że decyzja o szczepieniach kobiet w tej grupie wiekowej powinna być oparta na indywidualnej analizie czynników ryzyka, w tym: wieku rozpoczęcia współżycia płciowego, liczby partnerów seksualnych oraz wyników dotychczasowych badań cytologicznych, jeśli były wykonywane. Poza tym, kobiety po 25. r.ż. w większości państw europejskich podlegają skryningowi populacyjnemu, który jest zalecany bez względu na to, czy kobieta była szczepiona, czy też nie.

Należy wyraźnie podkreślić, że szczepienie przeciwko HPV nie zastępuje badania cytologicznego i nie zwalnia z wykonywania profilaktycznych badań cytologicznych. Bez względu na to, czy kobieta była szczepiona czy nie, nadal zaleca się wykonywanie badań profilaktycznych jako formy zabezpieczenia przed rozwojem inwazyjnego raka szyjki macicy.

Zauważalne jest pewne potencjalne niebezpieczeństwo wprowadzenia szczepień przeciwko HPV. Pierwszym z nich jest błędne myślenie, że szczepienie przeciwko zakażeniu HPV zabezpiecza w pełni przed rakiem szyjki macicy i gwarantuje, że kobieta nie zachoruje na ten nowotwór. Rozwój raka szyjki macicy nie jest wynikiem tylko przewlekłego zakażenia HPV, a więc szczepieniem można wyeliminować zaledwie jeden z czynników ryzyka. Szczepionki chronią przed niektórymi typami wirusa HPV, głównie typem 16 i 18. Warunkiem powstania ochrony immunologicznej po zaszczepieniu jest prawidłowa reakcja układu immunologicznego, powstanie i utrzymanie na wystarczającym poziomie stężenia przeciwciał ochronnych (miano przeciwciał). Nie wyjaśniony, jak na razie, zostaje problem odporności krzyżowej i aspekt szczepień przypominających.

Część ekspertów sugeruje, że w krajach, w których udało się wypracować dobrze i sprawnie funkcjonujący program skryningu populacyjnego (badanie cytologiczne), zysk osiągnięty z wprowadzenia szczepień będzie relatywnie niski w porównaniu z kosztami tych szczepień. Rozwój raka jest wieloletni, a prawidłowo prowadzony skryning pozwala wychwycić większość stanów przednowotworowych szyjki macicy i skutecznie je leczyć. Stąd opinie, że szczepienia przeciwko HPV mogą być najefektywniejsze w tych krajach, w których umieralność na raka szyjki macicy jest wysoka, a skryning populacyjny albo w ogóle nie istnieje, albo znajduje się dopiero w fazie wdrażania.

Kliniczne czynniki ryzyka zachorowań na raka szyjki macicy

Wśród licznych znanych czynników zwiększonego ryzyka rozwoju raka szyjki macicy wyodrębniono te, których udział w nowotworzeniu w szyjce macicy ma największe udowodnione znaczenie (poniżej pozycje 1–4) oraz te, których rola jest prawdopodobna, a ich znaczenie wzbudza kontrowersje wśród badaczy (poniżej pozycje od 5 do 11).

Czynnikami zwiększonego ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy podawanymi najczęściej w literaturze, są;

- 1) Przewlekła infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papilloma virus*).
- 2) Wczesne rozpoczęcie współżycia płciowego, duża liczba partnerów seksualnych (zwiększone ryzyko infekcji HPV), męski partner utrzymujący stosunki z wieloma partnerkami.
- 3) Liczne ciążę i porody (powyżej 2), szczególnie w młodszym wieku.

- 4) Wiek i pochodzenie etniczne.
- 5) Przewlekłe stany zapalne pochwy (infekcje *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, wirusem opryszczki (HSV), wirusem Ebstein-Barr, wirusem cytomegalii (CMV)).
- 6) Stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych.
- 7) Niski status socjalny i ekonomiczny.
- 8) Niski poziom wykształcenia.
- 9) Palenie papierosów.
- 10) Niski poziom higieny osobistej.
- 11) Współistnienie zakażenia wirusem HIV.
- 12) Narażenie w życiu płodowym na dwuetylobysterol (DES).

Infekcja wirusem HPV

Wśród licznej rodziny wirusów HPV (obecnie poznano ponad 200 ich typów) udowodniony potencjał karcynogeny i onkogeny mają dwa wirusy, HPV 16 i HPV 18. Obecność DNA tych wirusów wykrywano w ponad 99% badanych raków szyjki macicy. Obok HPV 16 i 18 wysoki potencjał onkogeny mają również inne typy HPV: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, ale częstość ich występowania w raku szyjki macicy jest o wiele niższa. Onkogenne typy HPV generują zwiększone ryzyko rozwoju raka szyjki macicy, a typy nieonkogenne (najczęściej 6, 11, 16, 42, 43, 44) zwiększają ryzyko rozwoju zmian brodawkowatych w rejonie narządów płciowych i krocza, rzadko ulegających transformacji w nowotwór inwazyjny.

Szacuje się, że ponad 80% aktywnych seksualnie kobiet i mężczyzn miało kontakt z wirusem HPV. U większości z nich zakażenie miało charakter przejściowy i uległo samowyleczeniu. Podejrzewa się, że dużą rolę w eliminacji wirusa odgrywa stan układu odpornościowego w momencie zakażenia. Uważa się, że infekcję wirusem HPV w nabłonku szyjki macicy „wspomagać” mogą inne czynniki występujące w momencie zakażenia, takie jak palenie papierosów, czy niedobór antyoksydantów. Jest oczywiste, że osoby znajdujące się w okresie zakażenia mogą przekazać zakażenie kolejnym partnerom seksualnym.

Obecnie uważa się, że skoro ponad 80% aktywnych seksualnie mężczyzn i kobiet było lub jest zakażonych HPV, zakażenie różnymi typami tego wirusa można uznać za najczęstszą na świecie chorobę przenoszoną drogą płciową. Zakażenie to ma w większości przypadków przebieg kilkumiesięczny i bezobjawowy, co czyni wykrycie jego obecności tym trudniejszym. Do zakażenia dochodzi przede wszystkim na drodze kontaktów seksualnych. Obecność wirusa HPV stwierdzano w nabłonkach narządów płciowych, okolic krocza, odbytu, w górnych drogach oddechowych i jamie ustnej.

Jeśli przyjmiemy, że przeważająca część raków szyjki macicy jest połączona związkiem przyczynowo-skutkowym z infekcją wirusem HPV, to wraz z rozpowszechnianiem zakażenia w populacji osób dorosłych aktywnych seksualnie, będzie rosła zarówno częstość nosicielstwa, jak i liczba zachorowań na nowotwory, zależnych od tego zakażenia. Jest to szczególnie istotne w sytuacji, gdy notuje się na świecie wzrost liczby zakażeń, posiadającymi najwyższy potencjał onkogeny wirusami HPV 16 i 18. Nie jesteśmy dzisiaj w stanie przewidzieć dynamiki tego procesu i jego konsekwencji epidemiologicznych. Stąd panuje obecnie przekonanie o uzasadnionej konieczności propagowania masowych szczepień przeciwko zakażeniu wirusom HPV wśród dziewczynek i chłopców przed rozpoczęciem przez nich współżycia płciowego.

Aktywność seksualna. Liczba ciąż i porodów

Z badań epidemiologicznych wiadomo, że natężenie życia seksualnego, obok infekcji wirusem HPV, jest najczęstszym czynnikiem ryzyka rozwoju raka szyjki macicy. Ryzyko to wzrasta wraz z obniżeniem wieku inicjacji seksualnej oraz wraz ze wzrostem liczby partnerów seksualnych. Z uwagi na możliwość przekazywania zakażenia wirusem HPV kolejnym partnerom oraz utrzymywania się – głównie u mężczyzn – zakażenia w formie przewlekłej, wpływ ten dotyczy zarówno kobiet, jak i mężczyzn.

Uważa się, że ryzyko zachorowania rośnie w przypadkach rozpoczynania przez młodzież współżycia seksualnego przed 16. rokiem życia.

Na podstawie wywiadów zebranych od pacjentek i badań serologicznych ustalono, że ryzyko raka szyjki macicy znacząco wzrasta w grupie kobiet, które często zmieniały partnerów seksualnym oraz podających utrzymywanie kontaktów seksualnych z ponad 10 partnerami w swoim życiu.

Liczba ciąż i porodów jest nierozdzielnie związana z aktywnością seksualną i może być związana z liczbą partnerów seksualnych. To z kolei niesie ze sobą podwyższone ryzyko zakażenia HPV.

Niektórzy z autorów podnoszą kwestie miejscowego, mechanicznego uszkodzenia nabłonka, zarówno w powiązaniu ze zwiększoną aktywnością seksualną, jak i liczbą porodów. Uszkodzony nabłonek miałyby stanowić wrota dla wnikania czynnika zakaźnego lub innego karcynogenu.

HIV i rak szyjki macicy

W kilku badaniach wykazano koincydencję między zakażeniem wirusem HIV i zakażeniem HPV u kobiet ze stwierdzoną neoplazją w nabłonku szyjki macicy. Każdy niedobór odporności zwiększa potencjalne ryzyko transformacji komórki zdrowej z nowotworową. Brak lub upośledzenie nadzoru immunologicznego determinuje podwyższone ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego (np. przy wrodzonych niedoborach odporności, po transplantacjach i stosowaniu immunosupresji, przy stosowaniu leków wpływających na obniżenie wydolności układu immunologicznego).

W kilku doniesieniach wykazano, że obecność zakażenia wirusem HIV połączona jest ze zwiększoną częstością występowania dysplazji szyjki macicy u kobiet HIV-pozytywnych. U tych kobiet częściej wykrywano również zakażenie wirusami HPV 16 i 18. U kobiet z oboma zakażeniami – HIV i HPV – przebieg kliniczny raka szyjki macicy był bardziej agresywny, nowotwór rozpoznawany był w wyższym stopniu zaawansowania, obserwowane były także częstsze nawroty choroby i krótsze przeżycia całkowite chorych. Te ostatnie dane należy traktować z dużą ostrożnością z uwagi na możliwość rozwinięcia się u osób zakażonych HPV i HIV objawowego AIDS i zgonu w jego następstwie, a nie z powodu raka szyjki macicy.

Wiek

W większości krajów na świecie wiek kobiet chorujących na raka szyjki jest podobny. Najwięcej zachorowań notuje się w grupie wiekowej 45–54 lat, przy czym ryzyko zachorowania zaczyna wzrastać po 30. roku życia i utrzymuje się do 79. roku życia. Między 50–79. rokiem życia zachorowalność jest mniej więcej na stałym poziomie.

Wykazano, że wczesny wiek rozpoczęcia życia seksualnego, to znaczący wzrost ryzyka zakażenia HPV i rozwoju na tym tle dysplazji w nabłonku szyjki macicy. Część badań wykazała,

że u kobiet poniżej 20. roku życia prawdopodobieństwo rozwoju dysplazji nabłonka szyjki macicy bez współistnienia zakażenia HPV jest bardzo małe. U młodych kobiet nabłonek szyjki macicy jest bardziej delikatny i podatny na uszkodzenia i infekcje wirusowe. Również w grupie kobiet starszych, między 20 a 25. rokiem życia, większość stwierdzanych dysplazji w nabłonku szyjki macicy była połączona z obecnością zakażenia HPV. Należy zauważyć, że największa grupa kobiet ze stwierdzonym zakażeniem HPV znajduje się między 15. a 35. rokiem życia. W grupie kobiet powyżej 54. roku życia liczba stwierdzanych zakażeń HPV spada poniżej 10%. Należy jednak pamiętać, że zakażenie HPV może mieć charakter przetrwały.

Po drugie, karcynogeneza jest procesem wieloetapowym i długotrwałym, zależnym najczęściej nie od jednego, ale od kilku czynników karcynogennych. Potrzebny jest więc różnie długi odstęp czasu między zakażeniem i zadziałaniem czynników karcynogennych, a przekształceniem komórki zdrowej w komórkę raka szyjki macicy. Tym można częściowo wytłumaczyć duży przebieg wieku kobiet, w którym notuje się podwyższone ryzyko zachorowania na rak szyjki macicy.

Tabela 1.2. Zachorowania kobiet na raka szyjki macicy wg grup wiekowych w roku 1999, 2003 i 2007 (wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów).

Grupa wiekowa	Liczba zachorowań na raka szyjki macicy u kobiet w Polsce		
	1999 rok	2003 rok	2007 rok
0–9 r.ż.	0	0	0
10–19 r.ż.	5	2	1
20–29 r.ż.	62	40	35
30–39 r.ż.	342	296	309
40–49 r.ż.	1082	942	697
50–59 r.ż.	776	953	1217
60–69 r.ż.	687	589	570
70–79 r.ż.	467	450	438
80 lat i więcej	144	167	162

Palenie papierosów

Nie ma zgody co do roli dymu tytoniowego jako czynnika ryzyka rozwoju raka szyjki macicy. Należy pamiętać jednak o zawartości w dymie tytoniowym czynników karcynogennych, których zwiększone stężenie wykazywano w komórkach nabłonka szyjki macicy u kobiet palących – ten fakt może przemawiać za rolą palenia papierosów jako czynnika ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy.

Niektórzy badacze podnoszą fakt, że zawarte w tytoniu związki chemiczne mogą obniżać odporność, przez co zwiększają ryzyko zakażenia HPV i częstość rozwoju dysplazji w nabłonku szyjki macicy. Nie do końca jest znane, jaka liczba papierosów wypalanych dziennie znacząco podwyższa ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy, odnotowuje się jednak więcej zachowań w grupie kobiet palących papierosy i będących biernymi palaczkami w porównaniu z grupą kobiet niepalących. Możliwe jest, że u części palących kobiet karcynogenne wpływy palenia jest modyfikowany przez osobniczą aktywność enzymów „odtruwających” organizm.

Mając na względzie karcynogenne działanie składników dymu tytoniowego – bez względu na to, w którym nowotworze będziemy doszukiwali się roli palenia jako czynnika ryzyka – palenie papierosów zawsze powinno być piętnowane przez lekarzy. Należy bezwzględnie informować kobiety o szkodliwości palenia tytoniu i zachęcać do walki z nałogiem, dla dobra samej kobiety i jej bliskich.

Bibliografia

1. Krajowy Rejestr Nowotworów. Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów, <http://epoid.coi.waw.pl/krn>
2. Markowska J.: Epidemiologia i etiopatogeneza raka szyjki macicy. W: Rak szyjki macicy. Markowska J. (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Wrocław 1999.
3. Michalska M.: Epidemiologia raka szyjki macicy. W: Rak szyjki macicy. Profilaktyka, diagnostyka i leczenie. Spaczyński M., Kędzia W., Nowak-Markwitz E. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009.
4. Basta A., Pityński K.: Rak szyjki macicy. W: Ginekologia onkologiczna. Markowska J. i Mądry R. (red.). Wydawnictwo MedPharm Polska, 2008.
5. Kędzia W. Czynniki ryzyka rozwoju raka szyjki macicy. W: Ginekologia Onkologiczna. Tom 1. Markowska J. (red.). Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner, Wrocław 2006.
6. Knapp P., Zbroch T., Knapp P. Prewencja we współczesnej onkologii ginekologicznej. W: Ginekologia Onkologiczna. Tom 1. Markowska J. (red.). Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner, Wrocław 2006.
7. Paszkowski T. Wczesne etapy nowotworzenia w obrębie szyjki macicy. W: Ginekologia onkologiczna. Tom 1. Sikorski R.J. (red.), DiSaia P.J., Creasman T. Wydawnictwo Czelej, Lublin 1999.
8. Hempling R.E. Zmiany przedinwazyjne w szyjce macicy: rozpoznawanie i postępowanie. W: Onkologia ginekologiczna. Piver A.S. (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1996.
9. Przesiewowe badania cytologiczne w kierunku raka szyjki macicy. Zalecenia American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) z 2009 r. W: Medycyna Praktyczna – Onkologia, 2 (19) marzec-kwiecień 2010, 37–40.
10. Perspektywy i potrzeby europejskich badań przesiewowych dotyczących raka szyjki macicy w erze badań molekularnych i szczepionek. W: Medycyna Praktyczna – Onkologia, 2(19) marzec-kwiecień 2010, 41–53.
11. Smith R.A. i inni. Przesiewowe wykrywanie nowotworów w USA. W: Onkologia po Dyplomie. Tom 5. Numer 5. Październik 2008. Wydawnictwo Medical Tribune Polska. 8–25.
12. Urbański K., Kornafel J. Ginekologia onkologiczna. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Część I. Krzakowski M., Herman K., Jassem J., Jędrzejczak W., Kowalczyk J.R., Podolak-Dawidziak M., Reinfuss M. Polska Unia Onkologii. Wydawnictwo Via Medica, Gdańsk 2009.
13. Zieliński J., Krzakowski M. Nowotwory złośliwe narządu płciowego kobiety. W: Onkologia Kliniczna. Tom II. Krzakowski M. (red.). Wydawnictwo Medyczne Borgis, Warszawa 2006.
14. Beating cervical cancer. The HPV vaccine – questions and answers for parents of girls in Years 9,11 and 12. Public Health Agency. Department of Health, Social Services and Public Safety UK. www.dhsspsni.gov.uk
15. Diagnostyka, profilaktyka i wczesne wykrywanie raka szyjki macicy. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Poznań 2004.
16. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego – rak szyjki macicy, Poznań 2006.
17. ACOG Cervical Cytology Screening. ACOG Practice Bulletin 2003, 102.
18. Cervical cytology screening. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. ACOG Practice Bulletin Obstetrics & Gynecology, 2009, 114 (6).
19. National Health Service, <http://www.dh.gov.pl>
20. Światowa Organizacja Zdrowia, <http://who.int.wer>
21. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, <http://gpsk.am.poznan.pl/ptg/rekomendacje/index.html>.

II. Zasady morfologicznej diagnostyki raka szyjki macicy oraz przegląd czynników morfologicznych o znaczeniu prognostycznym

dr hab. n. med. Agnieszka HAŁOŃ, prof. nadzw.

Katedra Patomorfologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Patomorfologia raka szyjki macicy

Budowa anatomiczna i histologiczna szyjki macicy

Macica powstaje przez fuzję wykształcających się w embriogenezie z nabłonka mezodermalnego przewodów okołosródniczych Müllera. Wyróżnia się w niej trzy części anatomiczne: trzon (*corpus*), cieśń (*isthmus*) i szyjkę (*collum*). Szyjka macicy dzieli się na część pochwową (*portio vaginalis*) i nadpochwową, kanałową – kanał szyjki (*endocervix*). Każda z tych części pokryta jest innym typem nabłonka.

Część pochwową szyjki macicy (określana także tarczą części pochwowej), podobnie jak sklepienia pochwy, wyścielona jest nabłonkiem wielowarstwowym płaskim nierogowaciejącym. Czasami nazywa się go nabłonkiem paraepidermoidalnym w celu odróżnienia od nabłonka wielowarstwowego płaskiego występującego w innych miejscach. Zasadniczo jest on zbudowany z czterech warstw komórkowych: leżącej najgłębiej warstwy podstawnej, warstwy przypodstawnej, warstwy pośredniej oraz leżącej najbardziej zewnętrznie warstwy powierzchniowej. Przejście jednej warstwy w drugą jest stopniowe i nie są obserwowane ściśle granice pomiędzy nimi. Należy podkreślić fakt, że obecność poszczególnych warstw oraz ich rozwój są związane ze stanem hormonalnym organizmu kobiety. W części środkowej tarczy znajduje się zamknięte czopem śluzowym ujście zewnętrzne kanału szyjki macicy (*os externum*).

Kanał szyjki macicy wyścielony jest jednowarstwowym walcowatym (cyldrycznym) nabłonkiem gruczołowym zbudowanym z wysokich komórek, wśród których wyróżnia się komórki wytwarzające śluz, komórki urzęsione i rezerwowe. Na szczególną uwagę zasługują komórki rezerwowe. Morfologicznie przypominają komórki warstwy podstawnej nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Są to niskozróżnicowane komórki walcowate o dużym poten-

cialu proliferacyjnym, które posiadają zdolność różnicowania się zarówno w kierunku dojrzających komórek walcowatych, jak też w kierunku komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Nabłonek gruczołowy szyjki wnika ponadto w obręb podścieliska i tworzy nieregularne, rozgałęziające się krypty, określane jako gruczoły szyjkowe.

Miejsce, w którym nabłonek wielowarstwowy płaski styka się z nabłonkiem gruczołowym nazywa się strefą przejściową lub strefą transformacji (*transitional zone*, *transformation zone*, *T-zone*). Strefa ta jest odcinkiem o długości od 1 do 10 mm, której obszar i lokalizacja są ściśle związane z wiekiem i stanem hormonalnym kobiety. Zetknięcie się nabłonka wielowarstwowego płaskiego pokrywającego tarczę części pochwowej z nabłonkiem walcowatym kanału szyjki macicy następuje bądź wewnątrz kanału szyjki, jak ma to miejsce u dziewczynek i kobiet po okresie przekwitania, bądź na powierzchni tarczy, w okolicy ujścia zewnętrznego, jak ma to miejsce u kobiet w okresie aktywności hormonalnej. U kobiet po przebytych porodach następuje zjawisko wywinięcia nabłonka cylindrycznego kanału szyjki na część pochwową szyjki, które nosi nazwę ektropii (*ectropion*) i powoduje, że połączenie obu typów nabłonka zlokalizowane jest na zewnątrz ujścia zewnętrznego szyjki. Wywinęty nabłonek cylindryczny może ulegać dwojakim zmianom: metaplazji płaskonabłonkowej (*metaplasia planoepithelialis*), czyli zamianie nabłonka gruczołowego w wielowarstwowy płaski poprzez różnicowanie i dojrzewanie komórek rezerwowych lub epidermizacji (*epidermisatio*) polegającej na narastaniu nabłonka wielowarstwowego płaskiego na nabłonek gruczołowy od jego obwodu. W pobliżu ujścia wewnętrznego szyjki nabłonek walcowaty kanału styka się z nabłonkiem walcowatym wyścielającym jamę macicy (nabłonek endometrium) i jest to tzw. histologiczne ujście wewnętrzne kanału szyjki macicy.

W obrębie nabłonka wielowarstwowego płaskiego części pochwowej szyjki macicy może dochodzić do procesu nadmiernego rogowacenia (hiperkeratoza, *hyperkeratosis*) z pojawianiem się w strukturze warstwowej nabłonka płaskiego warstwy ziarnistej i rogowej. Sytuacja taka ma najczęściej miejsce u kobiet z obniżoną macicą i wypadaniem narządu płciowego (*prolapsus uteri*) [1].

Podstawowe definicje i terminy stosowane w cytodiagnostyce i histopatologii ginekologicznej

Niezwykle ważna dla zrozumienia wszelkich procesów toczących się w obrębie szyjki macicy jest znajomość i właściwe zdefiniowanie pojęć stosowanych w cytodiagnostyce i histopatologii ginekologicznej, takich jak: *ectocervix*, *endocervix* oraz *zona transitionalis*. Przypomnijmy zatem: *ectocervix* oznacza zewnętrzną część szyjki macicy, która pokryta jest nabłonkiem wielowarstwowym płaskim nierogowaciejącym (paraepidermoidalnym). *Endocervix* oznacza nic innego jak kanał szyjki macicy wyścielony nabłonkiem jednowarstwowym walcowatym, produkującym śluz i tworzącym zagłębienia w ścianie kanału szyjki, tzw. gruczoły *endocervix* [2].

Z punktu widzenia patologii szyjki macicy najważniejszym miejscem i terminem jest *zona transitionalis*, czyli strefa przejściowa. Jak zdefiniowano wyżej, jest to strefa pogranicza między nabłonkiem gruczołowym i paraepidermoidalnym, w którym najczęściej rozpoczyna się atypowy rozrost nabłonka (proces dysplazji) i w którym dochodzi do rozwoju zmian przedrakowych i raka szyjki macicy. Oznacza to, że cytodiagnostyka ginekologiczna powinna uwzględniać materiał komórkowy pochodzący z tego właśnie obszaru, ponieważ pobranie rozmazu z tej strefy ma zasadnicze znaczenie w profilaktyce raka szyjki macicy.

Kolejnym terminem, który bardzo często towarzyszy rozpoznaniom ginekologicznym jest *ectropion*. Oznacza on przejście nabłonka walcowatego z kanału szyjki macicy na tarczę

szyjki. W rozmazach cytologicznych obserwuje się zwiększoną liczbę komórek gruczołowych oraz komórek metaplastycznych nabłonka płaskiego. Zwykle rozmaz taki zawiera również komponentę zapalną. Stan ten określa się zwyczajowo mianem nadżerki gruczołowej (*erosio glandularis*), bardzo często występuje u młodych kobiet lub po przebytej ciąży, a w badaniu ginekologicznym przejawia się zaczerwienieniem wokół ujścia kanału szyjki macicy [2]. Określenie „nadżerka” nie jest w tym kontekście właściwe, gdyż pojęcie to definiuje stan patologiczny i sugeruje stan chorobowy, którego w tym przypadku nie ma. Odróżnić zatem należy „nadżerkę gruczołową” od nadżerki prawdziwej (*erosio vera*), która jest stanem patologicznym i polega na występowaniu rzeczywistego ubytku nabłonka tarczy szyjki macicy. Nadżerka prawdziwa może występować w przebiegu reakcji zapalnych o różnorodnej etiologii.

Zjawisko metaplastji płaskonabłonkowej obserwowane w rozmazach i opisywane w raporcie cytologicznym polega na różnicowaniu się komórek rezerwowych nabłonka gruczołowego w komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Komórki metaplastyczne z uwagi na swoją dużą różnorodność morfologiczną mogą nastręczać poważne trudności diagnostyczne.

Następnym pojęciem, które wymaga bezwzględnego omówienia jest dysplazja. Jest to proces nieprawidłowego dojrzewania komórkowego, który w obrazie mikroskopowym przejawia się jako nieprawidłowości w budowie komórek, ich powiększenie i zaburzony kształt, polimorfizm, nieprawidłowości jąder (zmiany cytologiczne), zaburzenia ich dojrzewania i różnicowania (liczne mitozy), struktury przestrzennej (utrata biegunowości komórek i warstwowości jąder) oraz zaburzenia architektоники tkanki nabłonkowej wskazujące na wczesny krok w kierunku transformacji nowotworowej. W zależności od stopnia nasilenia zmian wyróżnia się dysplazję małego, średniego i dużego stopnia. Jak się powszechnie uważa, zmiany dysplastyczne są punktem wyjścia dla rozwoju inwazyjnego raka szyjki macicy [1–3].

Histogeneza i klasyfikacja histopatologiczna nowotworów szyjki macicy

Histopatologia nowotworów złośliwych szyjki macicy jest stosunkowo prosta, gdyż znakomitą większość tych zmian stanowią raki płaskonabłonkowe stwierdzane także w obrębie innych błon śluzowych i skóry. Histogeneza nowotworów tego obszaru jest natomiast złożona i poza nowotworami pochodzenia nabłonkowego możemy spotkać niezwykle szerokie spektrum zmian: od nowotworów neuroendokrynnych, poprzez mięsaki, nowotwory zarodkowe, chłoniaki, czy wreszcie nowotwory przerzutowe.

W 2003 roku pojawiła się przygotowana przez specjalistów z WHO (*World Health Organization*) i stosowana obecnie powszechnie zbiorcza histopatologiczna klasyfikacja wszystkich nowotworów i zmian rzekomonowotworowych szyjki macicy, która systematyzuje i porządkuje wszystkie kategorie patologii szyjkowych [3]. Podano ją poniżej z odpowiednią terminologią polskojęzyczną:

1. Nowotwory nabłonkowe (*epithelial tumours*)

1.1. Nowotwory płaskonabłonkowe i ich prekursorzy (*squamous tumours and precursors*)

1.1.1. Rak płaskonabłonkowy (*squamous cell carcinoma, not otherwise specified*)

1.1.1.1. Rogowaciejący (*keratinizing*)

1.1.1.2. Nierogowaciejący (*non-keratinizing*)

1.1.1.3. Bazaloidny (*basaloid*)

1.1.1.4. Brodawczakowaty (*verrucous*)

1.1.1.5. Kłykinopodobny (*warty*)

1.1.1.6. Brodawkowaty (*papillary*)

1.1.1.7. Typu lymphoepithelioma (*lymphoepithelioma-like carcinoma*)

- 1.1.1.8. Płaskonabłonkowo-przejęściowy (*squamotransitional*)
- 1.1.2. Rak płaskonabłonkowy z wczesną inwazją (*early invasive squamous cell carcinoma*)
- 1.1.3. Wewnątrznaabłonkowa neoplazja płaskonabłonkowa (*squamous intraepithelial neoplasia*)
- 1.1.3.1. Wewnątrznaabłonkowa neoplazja szyjki CIN3 (*cervical intraepithelial neoplasia CIN3*)
- 1.1.3.2. Rak płaskonabłonkowy *in situ* (*squamous cell carcinoma in situ*)
- 1.1.4. Łagodne zmiany płaskonabłonkowe (*benign squamous cell lesion*)
- 1.1.4.1. Kłykciny kończyste (*condyloma acuminatum*)
- 1.1.4.2. Brodawczak płaskonabłonkowy (*squamous papilloma*)
- 1.1.4.3. Polip włóknisto nabłonkowy (*fibroepithelial polyp*)

1.2. Nowotwory gruczołowe i ich prekursory (*glandular tumours and precursors*)

- 1.2.1. Gruczolakorak (*adenocarcinoma*)
- 1.2.1.1. Gruczolakorak śluzowy (*mucinous adenocarcinoma*)
- 1.2.1.1.1. Typu szyjkowego (*endocervical*)
- 1.2.1.1.2. Typu jelitowego (*intestinal*)
- 1.2.1.1.3. Sygnetowatokomórkowy (*signet-ring cell*)
- 1.2.1.1.4. Gruczolak złośliwy (*minimal deviation adenocarcinoma*)
- 1.2.1.1.5. Kosmkowogruczołowy (*villoglandular*)
- 1.2.1.2. Gruczolakorak endometrioidalny (*endometrioid adenocarcinoma*)
- 1.2.1.3. Gruczolakorak jasnokomórkowy (*clear cell adenocarcinoma*)
- 1.2.1.4. Gruczolakorak surowiczy (*serous adenocarcinoma*)
- 1.2.1.5. Gruczolakorak śródnerczowy (*mesonephric adenocarcinoma*)
- 1.2.2. Gruczolakorak z wczesną inwazją (*early invasive adenocarcinoma*)
- 1.2.3. Gruczolakorak *in situ* (*adenocarcinoma in situ*)
- 1.2.4. Dysplazja gruczołowa (*glandular dysplasia*)
- 1.2.5. Łagodne zmiany gruczołowe (*benign glandular lesion*)
- 1.2.5.1. Brodawczak z nabłonka müllerowskiego (*Müllerian papilloma*)
- 1.2.5.2. Polip szyjkowy (*endocervical polyp*)

1.3. Inne nowotwory nabłonkowe (*other epithelial tumours*)

- 1.3.1. Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy (*adenosquamous carcinoma*)
- 1.3.1.1. Wariant szkliskomórkowy (*glassy cell carcinoma variant*)
- 1.3.2. Rak gruczołowato-torbielowaty (*adenoid cystic carcinoma*)
- 1.3.3. Rak gruczołowato-podstawnokomórkowy (*adenoid basal carcinoma*)
- 1.3.4. Guzy neuroendokryne (*neuroendocrine tumours*)
- 1.3.4.1. Rakowiak (*carcinoid*)
- 1.3.4.2. Rakowiak atypowy (*atypical carcinoid*)
- 1.3.4.3. Rak drobnokomórkowy (*small cell carcinoma*)
- 1.3.4.4. Rak wielkokomórkowy neuroendokryny (*large cell neuroendocrine carcinoma*)
- 1.3.5. Rak niezróżnicowany (*undifferentiated carcinoma*)

2. Nowotwory mezenchymalne i zmiany rzekomonowotworowe (*mesenchymal tumours and tumour-like conditions*)

- 2.1. Mięsak gładkokomórkowy (*leiomyosarcoma*)
- 2.2. Endometrioidalny mięsak podścieliskowy (*endometrioid stromal sarcoma, low grade*)
- 2.3. Niezróżnicowany mięsak szyjkowy (*undifferentiated endocervical sarcoma*)
- 2.4. Mięsak groniasty (*sarcoma botryoides*)
- 2.5. Mięsak pęcherzykowaty (*alveolar soft part sarcoma*)
- 2.6. Naczyniakomięsak (*angiosarcoma*)
- 2.7. Złośliwy nowotwór nerwów obwodowych (*malignant peripheral nerve sheath tumour*)
- 2.8. Mięśniak gładkokomórkowy (*leiomyoma*)
- 2.9. Mięśniak prążkowanokomórkowy okolic narządów płciowych (*genital rhabdomyoma*)
- 2.10. Pooperacyjny guz wrzecionowatokomórkowy (*postoperative spindle cell nodule*)

3. Nowotwory mieszane nabłonkowo-mezenchymalne (*mixed mesenchymal and epithelial tumours*)

- 3.1. Mięsakorak (*carcinosarcoma, malignant müllerian mixed tumour, metaplastic carcinoma*)
- 3.2. Gruczolakomięsak (*adenosarcoma*)
- 3.3. Nerczak płodowy, guz Wilmsa (*nephroblastoma, Wilms tumour*)
- 3.4. Gruczolakowłókniak (*adenofibroma*)

- 3.5. Gruczolakomięśniak (*adenomyoma*)
- 4. Nowotwory melanocytarne (*melanocytic tumours*)
- 4.1. Czerniak (*melanoma malignum*)
- 4.2. Znamień błękitne (*blue naevus*)
- 5. Nowotwory o różnej histogenezie (*miscellaneous tumours*)
- 5.1. Nowotwory zarodkowe (*tumours of germ cell type*)
- 5.1.1. Guz pęcherzyka żółtkowego/guz zatoki endodermalnej (*yolk sac tumor*)
- 5.1.2. Torbiel skórzasta (*dermoid cyst*)
- 5.1.3. Potworniak dojrzały torbielowaty (*mature cystic teratoma*)
- 6. Nowotwory układu chłonnego i krwiotwórczego (*lymphoid and haematopoietic tumours*)
- 6.1. Chłoniak (*malignant lymphoma, specify type*)
- 6.2. Białaczka (*leukemia, specify type*)
- 7. Nowotwory przerzutowe/wtórne (*secondary tumours*)

Histopatologia zmian płaskonabłonkowych – zmiany w nabłonku wielowarstwowym płaskim tarczy szyjki macicy

Neoplazja wewnątrz nabłonkowa szyjki macicy (CIN – cervical intraepithelial neoplasia)

Zgodnie z klasyfikacją i definicją WHO wewnątrz nabłonkowa neoplazja szyjki macicy to zmiany ograniczone do nabłonka, z których potencjalnie może rozwinąć się płaskonabłonkowy rak inwazyjny [1,3]. Zmiany te, dawniej określane terminami dysplazja i rak przedinwazyjny, dzisiaj bardziej szczegółowo opisuje się akronimami CIN i SIL.

Krokiem milowym, zarówno w cytodiagnostyce, jak i histopatologii raka szyjki macicy było wprowadzenie przez Richarta i Barrona pojęcia histopatologicznego CIN (*cervical intraepithelial neoplasia*), obejmującego zmiany przedrakowe zaliczane do dysplazji oraz raka przedinwazyjnego [4]. Określono nasilenie tych zmian wprowadzając trzystopniową skalę, gdzie CIN1 odpowiada dysplazji małego stopnia, CIN2 dysplazji średniego stopnia oraz CIN3, która oznacza dysplazję znacznego stopnia i raka przedinwazyjnego. Określenie SIL (*squamous intraepithelial lesion*) wprowadzono w 1988 r. w klasyfikacji Bethesda stosowanej w ocenie rozmazów cytologicznych i oznacza ono zmianę wewnątrz nabłonka wielowarstwowego płaskiego w odniesieniu do cech patologicznych na poziomie komórkowym [5].

Histologicznie dysplazja/CIN/SIL obejmuje zaburzenia różnicowania (dojrzewania) komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego i dotyczy różnych poziomów grubości nabłonka, co stanowi podstawę do jej podziału na trzy stopnie:

- I. CIN1 (dysplazja małego stopnia): zmiany dysplastyczne (zaburzenie dojrzewania) ograniczone są do 1/3 dolnej grubości nabłonka, ale polarność komórek w tych i wyższych warstwach jest zachowana; u podstawy nabłonka stwierdza się pojedyncze mitozy.
- II. CIN2 (dysplazja średniego stopnia): zmiany dysplastyczne obejmują 2/3 dolne grubości nabłonka, obecna jest większa gęstość komórkowa i liczba figur podziału; komórki warstw powierzchniowych wykazują cechy dojrzewania, ale widoczny jest polimorfizm ich jąder.
- III. CIN3 (dysplazja dużego stopnia): niedojrzałe komórki rozrastają się w całym nabłonku, także w warstwach powierzchniowych; nabłonek jest pogrubiały o wyraźnie zwiększonej komórkowości i zaburzonej całkowicie architektonice.

Neoplazja wewnątrz nabłonkowa (CIN) pojawia się najczęściej w strefie transformacji (strefie przejściowej) w okolicy ujścia zewnętrznego. Zmiany mogą ulec progresji do raka inwazyjnego lub mogą przez wiele lat utrzymywać się w formie stacjonarnej. Dla dysplazji dużego stopnia (CIN3) ryzyko rozwoju raka inwazyjnego wynosi około 70%, a przynajmniej

10% tych zmian ulegnie progresji do postaci inwazyjnej w ciągu 10 lat. Dla dysplazji małego stopnia (CIN1) ryzyko rozwoju raka inwazyjnego jest znacznie niższe: około 50–60% zmian ulega regresji, ponad 20% pozostaje w stanie niezmienionym/stacjonarnym, a poniżej 20% ulega progresji [1].

Rak płaskonabłonkowy

Rak płaskonabłonkowy jest najczęstszym typem histopatologicznym raka szyjki macicy i stanowi około 85% przypadków [1,6]. W szyjce macicy występują dwie najczęstsze postaci inwazyjnego raka płaskonabłonkowego wykazujące cechy różnicowania płaskonabłonkowego – rogowacenie i/lub obecność mostków międzykomórkowych: rak wielkokomórkowy rogowaciejący (*carcinoma macrocellulare keratodes*) oraz rak wielkokomórkowy nierogowaciejący (*carcinoma macrocellulare akeratodes*). Najczęstszą postacią jest rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący, którego komórki rakowe posiadają wieloboczny kształt, obfitą różową cytoplazmę oraz wyraźne granice międzykomórkowe. Rak wielkokomórkowy rogowaciejący również zbudowany jest z wielobocznych komórek o obfitej, różowej cytoplazmie z widocznymi mostkami międzykomórkowymi, ale jego charakterystyczną, patognomoniczną cechą są perły rogowe (perły rakowe, perły Waldeyera) utworzone z koncentrycznie układających się, rogowaciejących komórek rakowych i złogów keratohialiny. Obydwa typy raków naciekają podścielisko nieregularnymi gniazdami lub sznurami komórek, w podścielisku widoczna jest desmoplazja i przewlekły limfocytarny odczyn zapalny. Należy tutaj zaznaczyć, że o przebiegu klinicznym decyduje nie wielkość lub też kształt komórek, lecz stopień złośliwości G (*Grading*), w ocenie którego pod uwagę bierze się trzy cechy morfologiczne: polimorfizm jąder komórkowych, liczbę mitoz i stopień rogowacenia komórek. Stąd wyróżnia się: G1 – raki dobrze zróżnicowane, G2 – raki średnio zróżnicowane oraz G3 – nisko zróżnicowane.

Dla określenia rokowania niezbędna jest ocena głębokości i rozległości naciekania raka. Ze szczególnie korzystnym rokowaniem związany jest rak mikroinwazyjny (*microinvasive carcinoma*), którego średnica nie przekracza 7 mm, a głębokość nacieku – 5 mm.

Inną, rzadszą postacią histologiczną jest rak płaskonabłonkowy przypominający *lympho-epithelioma* nosogardła, zbudowany z dużych komórek o skąpej cytoplazmie. Nowotwór ten ma odznaczać się lepszym rokowaniem niż typowy wielkokomórkowy rak płaskonabłonkowy szyjki macicy [6].

Szczególną postacią raka płaskonabłonkowego jest *carcinoma verrucosum*. Jest to wysoko dojrzały rak częściej występujący na sromie niż szyjce macicy, który ma utkanie brodawkowe lub przypominające układ łusek cebuli. Jego cechą charakterystyczną jest to, iż w zasadzie nie przerzutuje, ale często daje nawroty – wznova najczęściej występuje po niedostatecznie rozległej operacji. Ciekawe jest wykrycie w komórkach tego raka wirusa HPV typu 6 [7]. Leczeniem z wyboru jest usunięcie macicy z uwagi na to, że po ewentualnej radioterapii rak ten mógłby ulec transformacji do postaci o niższym stopniu zróżnicowania, a nawet do raka anaplastycznego.

HPV w etiopatogenezie neoplazji wewnątrznałonkowej i raka szyjki macicy

W badaniach nad karcynogenezą raka szyjki macicy w ostatnich latach największą uwagę poświęca się roli wirusów brodawczaka ludzkiego. Wirusy brodawczaka ludzkiego (*human papillomavirus*, HPV) należą do rodziny *Papovaviridae* i są wirusami DNA, których cząsteczka wirionu zbudowana jest z 72 kapsomerów o budowie pentamerycznej i ma średni-

cę 40–55 nm [6]. Genom wirusa tworzy kolistą, dwuniciową cząsteczkę DNA zbudowaną z około 8000 par zasad, zorganizowana analogicznie we wszystkich typach HPV. W jej skład wchodzi kilka genów określanych jako wczesne (E, *early*) oraz późne (L, *late*) [8]. Te dwa regiony kodujące, określane jako wczesne i późne, są oddzielone od siebie poprzez sekwencję nukleotydów nazywaną długim regionem kontrolnym (LCR, *long control region*). Kapsyd wirusa HPV budują dwa białka strukturalne kodowane przez region późny: L1 i L2. Natomiast region kodujący wczesny koduje białka odpowiedzialne za replikację wirusa oraz transformację nowotworową, spośród których kilka odgrywa kluczową rolę. Białka E1 i E2 mają zasadnicze znaczenie dla inicjacji replikacji DNA wirusa HPV poprzez wiązanie komórkowych czynników transkrypcyjnych. Z punktu widzenia histopatologa najważniejsze znaczenie ma gen E4, jako że to właśnie jego białkowy produkt łączy się z tonofilamentami komórki, prowadząc tym samym do uszkodzenia cytoszkieletu, czego morfologicznym skutkiem są zmiany koilocytarne, które są cytologicznym objawem i wykładnikiem morfologicznym zakażenia HPV. W białkach E5, E6, E7 upatruje się główną rolę w transformacji nowotworowej komórek zakażonych onkogennymi typami wysokiego ryzyka. Natomiast w przypadku HPV niskiego ryzyka – jedynie za zwiększenie proliferacji zakażonych komórek [9].

Produktami genów E6 i E7 są dwa najważniejsze z punktu widzenia onkologii białka, nazywane ze względu na swój wysoki potencjał onkogenny onkoproteinami E6 i E7. Mają one zdolność łączenia się i degradacji produktów genów supresorowych, odpowiednio p53 i RB [9]. W początkowej fazie zakażenia, DNA wirusowe występuje w komórce w formie episomalnej, tzn. niezwiązanej z DNA komórki. Zwykle dochodzi do proliferacji komórek nabłonka oraz do replikacji HPV i powstania licznych kopii wirusa. Należy zaznaczyć, że tego typu zmiany są wysoce zakaźne. Genom wirusa brodawczaka ludzkiego może replikować się bardzo powoli, synchronicznie z DNA zainfekowanej komórki. Ekspresja genów wirusa jest w tym czasie bardzo niska, wręcz niewykrywalna. Ten wyrafinowany mechanizm, który wykształcił wirus HPV, pozwala mu zostać niezauważonym przez układ immunologiczny gospodarza. Dopiero w strefie, w której system odpornościowy nie przejawia w wysokim stopniu swojej naturalnej aktywności, czyli w górnych warstwach nabłonka, synteza białek wirusowych zostaje zwiększona, co może skutkować wytworzeniem brodawek płciowych. W miarę progresji nowotworowej następuje integracja wirusowego DNA z DNA komórki, a najczęściej dotyczy to właśnie genów kodujących onkoproteiny E6 i E7. W komórkach stransformowanych liczba wirusowego DNA jest niewielka, a ekspresji ulegają jedynie geny E6 i/lub E7. Nie stwierdza się natomiast białek kapsydu L1 i L2 [8].

Białko E6 charakteryzuje się zdolnością do tworzenia kompleksów z białkiem supresorowym p53. Wytworzenie tego kompleksu jest możliwe wyłącznie wówczas, gdy onkoproteina E6 występuje razem z komórkowym białkiem E6AP. Kompleks E6-E6AP przejmuje funkcję regulatorową białka mdm-2, które w niezakażonym keratynocyte kieruje szybkością degradacji p53. Jak pokazują badania, obecność kompleksu E6-E6AP powoduje, że okres półtrwania białka p53 ulega w komórce znacznemu skróceniu, z około 3 godzin do 20 minut [7]. Druga onkoproteina, E7, ma zdolność do wiązania się z supresorowym białkiem RB, co prowadzi do jego funkcjonalnej inaktywacji. Białko RB w formie nieufosforylowanej tworzy kompleks z czynnikiem transkrypcyjnym E2F, który w formie wolnej powoduje przejście komórki do fazy S cyklu komórkowego. E2F działa jako aktywator transkrypcji genów zaangażowanych w syntezę DNA, a E7 wiążąc się i inaktywując białko RB powoduje uwolnienie E2F i przejście do fazy S cyklu komórkowego [10].

Onkoproteina E6 HPV LR (*human papillomavirus low risk*), czyli wirusów o niskim potencjale onkogennym, nie tworzy kompleksów z białkiem p53. Konsekwencją tego jest zatrzymanie procesu degradacji p53. Co ciekawe, onkoproteina E7 zachowuje się w keratynocycie analogicznie do typów wysoko onkogennych, czyli łączy się z białkiem supresorowym RB [7].

Zakażenie wirusem HPV wykazującym silny tropizm nabłonkowy rozpoczyna się w momencie wnikięcia wirusa do komórek warstwy podstawnej nabłonka. Drobne urazy mechaniczne umożliwiają wirusowi wtargnięcie do komórek docelowych. HPV jest tzw. wirusem proliferacyjnym, tzn. namnaża się tylko w komórkach proliferujących. Dlatego też wszelkie stany zapalne i czynniki drażniące, które nasilają proliferację nabłonka ułatwiają również zakażenie i namnażanie się HPV [9].

Wirus HPV jest heterogenną grupą wirusów. Dotychczas wykryto ponad 100 różniących się antygenowo typów HPV, z czego około 30 charakteryzuje się powinowactwem do nabłonka dolnego odcinka narządu płciowego kobiet: szyjki macicy, pochwy i sromu, a zaledwie kilka ma znaczenie w onkogenezie raka szyjki. Zależnie od potencjału onkogennego wyróżnia się trzy grupy wirusów HPV:

- I. Typy HPV o niskim potencjale onkogennym, związane z małym ryzykiem rozwoju raka, skojarzone z powstawaniem zmian łagodnych o charakterze kłykcin kończystych: HPV 6, 11, 34, 42, 43, 44, 53, 54, 55, 57, 59, 61, 62, 64, 67, 68, 70.
- II. Typy HPV o wysokim potencjale onkogennym, związane z wysokim ryzykiem rozwoju CIN3 i zachorowania na raka inwazyjnego: HPV 16, 18, 39, 45, 56, 66, 69.
- III. Typy HPV o średnim potencjale onkogennym, związane z rozwojem CIN2 i CIN3, ale rzadko z rozwojem raka inwazyjnego: HPV 31, 33, 35, 51, 52, 58.

W obrębie szyjki macicy wyróżnia się trzy postacie zakażenia HPV: (1) postać klinicznie jawną, (2) postać subkliniczną i (3) postać utajoną (latentną). Niektórzy autorzy [1] za odrębną postać zakażenia HPV uważają obecność wirusa HPV towarzyszącą śródnabłonkowej neoplazji i rakowi inwazyjnemu szyjki macicy.

W postaci klinicznie jawnej występują zmiany brodawczakowate obejmujące brodawczaki i występujące bardzo rzadko w obrębie szyjki macicy kłykciny kończyste. Najczęstszą zmianą brodawczakową jest brodawczak płaskonabłonkowy. Stwierdzenie postaci klinicznie jawnej może nastąpić już po obserwacji nieuzbrojonym okiem, ale powinno być uzupełnione o badanie kolposkopowo-cytologiczne oraz ewentualne badania molekularne wykrywające DNA wirusa.

Postać subkliniczna charakteryzuje się brakiem makroskopowych cech zakażenia HPV. Rozstrzygający jest obraz uzyskiwany w badaniu kolposkopowym i cytologicznym. Znamiennej cechą uzyskiwaną w rozmazie cytologicznym jest obecność koilocytów, czyli komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego szyjki macicy pochodzących z warstwy powierzchniowej lub pośredniej. Zawierają one jedno lub więcej hiperchromatycznych jąder o nieregularnym kształcie otoczonych przejrzystą strefą okołojądrową (tzw. halo okołojądrowe). Jak wspomniano wyżej, czynnikiem powodującym koilocytozę jest gen E4 wirusa HPV, którego produkt białkowy łączy się z tonofilamentami cytoszkieletu i powoduje powstanie strefy przejaśnienia wokół jądra. Cytologicznym skutkiem infekcji HPV może być również obecność dyskeratocytów. Są to komórki dojrzałego nabłonka wielowarstwowego płaskiego, które są mniejsze od koilocytów i zawierają pojedyncze, hiperchromatyczne, o nieregularnych obrysach jądro komórkowe.

Oprócz wyżej wymienionych typowych wykładników zakażenia HPV wyróżnia się tzw. zmiany dyskretne [11], do których należą: komórki wielojądrowe, komórki powierzchniowe

z przejaśnieniami okołojądrowymi bez zmian w samym jądrze, komórki z keratohialinowymi ziarnistościami, komórki bezjądrzaste, komórki z pęknięciami cytoplazmy (tzw. *cracked cells*) i nisko zróżnicowane komórki metaplastyczne. Obecność co najmniej dwóch lub trzech cech dyskretnych w rozmazie cytologicznym może przemawiać za zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego. Oprócz czystej, subklinicznej postaci zakażenia HPV, może ona współwystępować ze śródnabłonkową neoplazją i rakiem inwazyjnym. Im bardziej zaawansowana jest CIN, tym mniej obserwujemy w obrazie cytologicznym cech znamiennych dla infekcji subklinicznej [1].

Utajona postać infekcji HPV nastręcza wiele problemów diagnostycznych. Nie obserwuje się bowiem w niej żadnych morfologicznych wykładników infekcji, a jedynym badaniem, które może potwierdzić obecność wirusa HPV, jest badanie molekularne z wykorzystaniem PCR lub technika hybrydyzacji DNA. Szacuje się, że latentna infekcja HPV dotyczy od 2 do 20% kobiet. Przetwarzanie zakażenia stanowi jeden z najistotniejszych czynników determinujących rozwój CIN2/CIN3 oraz inwazyjnego raka szyjki macicy.

Atypowy rozrost nabłonka gruczołowego oraz AIS

Zmiany przedrakowe w obrębie nabłonka gruczołowego są znacznie rzadsze niż zmiany w zakresie nabłonka wielowarstwowego płaskiego, ale stanowią istotny element diagnostyki cytologicznej i histopatologicznej, co więcej, są rozpoznawane stosunkowo rzadko. Nie naciekający rak gruczołowy (*adenocarcinoma in situ*, AIS) i poprzedzający go atypowy rozrost nabłonka gruczołowego (*hyperplasia glandularis atypica*) rozpoznawane są wówczas, gdy w obrębie gruczołów o prawidłowym kształcie i rozmieszczeniu stwierdza się zastąpienie nabłonka prawidłowego komórkami o cechach atypii lub jawnej cytologicznej złośliwości. AIS stanowi 10–25% gruczolakoraków szyjki macicy. Podobnie jak CIN, częściej występuje on w strefie przejściowej – w około 2/3 przypadków udaje się potwierdzić obecność DNA wirusa HPV (typu 16 i 18), stąd częste współwystępowanie CIN i AIS.

Rak gruczołowy

Naciekający rak gruczołowy jest drugim co do częstości występowania rakiem szyjki macicy, stanowi 10–25% i w ostatnich latach obserwuje się relatywny wzrost liczby zachorowań na gruczolakoraka w porównaniu z rakiem płaskonabłonkowym [1].

Zgodnie z klasyfikacją WHO wyróżniamy 9 różnych typów gruczolakoraka szyjki macicy. Najczęściej występującym jest wysoko dojrzały gruczolakorak śluzowy (*adenocarcinoma endocervicale mucinosum*). Rak ten tworzy cewki gruczołowe podobne do tych, jakie występują normalnie w kanale szyjki macicy, ale zbudowane z komórek rakowych. Cechą charakterystyczną jest produkcja śluzu, który występuje najczęściej wewnątrzkomórkowo, ale może również znajdować się w podścielisku guza (rak galaretowaty). Gruczolakoraki szyjki macicy cechują się bardzo różnym stopniem zróżnicowania: od wysoko zróżnicowanych, do złudzenia przypominających rozrost gruczołowy (*minimal deviation adenocarcinoma*, *adenoma malignum*), do bardzo nisko zróżnicowanych, zawierających pojedyncze cewki gruczołowe i/lub wykazujących śladową produkcję śluzu. Warto dodać, że niektóre gruczolakoraki mogą przypominać swoją budową histologiczną gruczoły endometrium (*adenocarcinoma endometrioides*).

Interesującą postacią histopatologiczną pierwotnego gruczołowego raka szyjki macicy jest gruczolakorak jasnokomórkowy (*adenocarcinoma clarocellulare*) – z uwagi na to, że podczas preparatyki i procedury barwienia następuje wypłukanie glikogenu zawartego w cytoplazmie, ko-

mórki rakowe mają jasną, „pustą” cytoplazmę. Rak ten tworzy lite pola lub struktury cewkowe. Duże, hiperchromatyczne jądra uwypuklają do światła cewek szczytową część cytoplazmy tworząc tzw. *hobnail cells*. Do poznanych i opisanych czynników powstawania gruczołowego raka jasno-komórkowego szyjki macicy u młodych kobiet należy ekspozycja *in utero* na DES (dwuetylostylbestrol), syntetyczny estrogen szeroko stosowany w USA w latach 1948–1971 w celu profilaktyki niepowodzeń położniczych. Szacuje się, że ekspozycja na DES dotyczyła około 4 milionów kobiet w ciąży [12]. Do chwili obecnej prowadzona jest dyskusja na temat związku między DES a występowaniem jasnokomórkowego gruczołowego raka szyjki macicy, gdyż w krajach, w których lek ten nie był stosowany, odnotowuje się podobną częstość występowania tego nowotworu.

Do innych rzadkich raków gruczołowych szyjki macicy należą raki surowicze i mezonefroidalne, przypominające swoją budową histologiczną analogiczne nowotwory występujące w jajniku i jamie macicy. W klasyfikacji WHO znalazł się również opisywany bardzo rzadko, nawet sporadycznie, wysoko dojrzały rak gruczołowy typu brodawkowego (*VGA – villoglandular adenocarcinoma*). Występuje on u młodych kobiet i cechuje się złośliwością miejscową nie przekraczającą macicy oraz dobrym rokowaniem, w związku z czym może być z powodzeniem leczony przez konizację chirurgiczną.

Inne nowotwory nabłonkowe

Rak drobnokomórkowy (*carcinoma microcellulare, small cell carcinoma*) do niedawna klasyfikowany był jako jedna z postaci raka płaskonabłonkowego. Obecnie nowotwór ten wyodrębniony jest jako oddzielna jednostka kliniczna i patologiczna [3]. Swoją budową histologiczną przypomina raka anaplastycznego oskrzeli i charakteryzuje się niekorzystnym rokowaniem. Podobnie jak rak anaplastyczny oskrzeli, ta postać raka szyjki macicy współistnieje z licznymi zespołami paraneoplazmatycznymi, zwłaszcza endokrynnymi, co znacznie ułatwia jego identyfikację za pomocą metod immunohistochemicznych.

Innym nowotworem z tej grupy jest rak gruczołowo-płaskonabłonkowy (*adenocarcinoma adenosquamosum*), wykazujący obecność zarówno struktur gruczołowych, jak i płaskonabłonkowych. Oba komponenty mają morfologiczne cechy złośliwości.

Do rzadkich nowotworów należy również rak szkliskomórkowy (*glassy cell carcinoma*). Jest to nisko zróżnicowany rak, którego nazwa pochodzi od komórek, w których opisano obecność substancji szklistych w cytoplazmie. Rośnie najczęściej w postaci egzofitycznych mas, ale przypadki głębokiego naciekania szyjki macicy nie są odosobnione. Rokowanie w tym nowotworze jest niepomyślne.

Pomimo wyróżnienia tak licznych postaci raka szyjki macicy, klasyfikacja WHO zaleca rozpoznanie raka niezróżnicowanego (*undifferentiated carcinoma*) w każdym przypadku, w którym nowotwór nabłonkowy nie spełnia kryteriów histopatologicznych znanych postaci.

Nowotwory mezenchymalne i nabłonkowo-mezenchymalne

Nowotwory złośliwe pochodzenia nienabłonkowego są niezwykle rzadkie i stanowią zaledwie około 1% przypadków. Do najczęściej spotykanych należą: mięśniakomięsak prątkowanokomórkowy zarodkowy (*rhabdomyosarcoma embryonale, sarcoma botryoides*), guz mieszany złośliwy (*tumor mixtus malignus*), występujący u starszych kobiet oraz chłoniak (*lymphoma malignum*), ten ostatni najczęściej w postaci agresywnego chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL – *diffuse large B-cell lymphoma*).

Nowotwory przerzutowe

Nowotwory wtórne o charakterze przerzutów zlokalizowanych w obrębie szyjki macicy zdarzają się rzadko, ale należy pamiętać o możliwości ich występowania. Najczęściej są to przerzuty raka gruczołu piersiowego oraz nacieki chłoniakowe i białaczkowe.

Cytodiagnostyka stanów patologicznych w obrębie szyjki macicy

Składniki komórkowe prawidłowych rozmazów cytologicznych z szyjki macicy

Zapoczątkowana w latach 40. XX wieku przez Papanicolaou technika wykonywania rozmazów cytologicznych bezsprzecznie zainicjowała nowy rozdział w szeroko pojętej profilaktyce raka szyjki macicy. Dzięki tej metodzie diagnostycznej stało się możliwe przeprowadzanie badań przesiewowych, które znacznie obniżyły umieralność z powodu tego nowotworu. Głównymi zaletami cytodiagnostyki są: wysoka dokładność wykrywcza podejrzanych zmian, możliwość pobierania rozmazów w małych ośrodkach o niskim budżecie oraz możliwość objęcia badaniami wszystkich kobiet, które są w grupie osób zagrożonych rozwinięciem nowotworu.

Rozmazy pobrane prawidłowo z szyjki macicy zawierają dużą liczbę komórek pochodzenia nabłonkowego i pozanabłonkowego. Komórki nabłonkowe mogą pochodzić z nabłonka wielowarstwowego płaskiego tarczy części pochwowej, nabłonka walcowatego kanału szyjki macicy (komórki endocerykalne) oraz nabłonka endometrium (komórki endometrialne). Duże spektrum komórkowe, które możemy obserwować pod mikroskopem wymaga dużego doświadczenia cytologa oglądającego preparaty. Szczególnym rodzajem komórek stwierdzanych w rozmazach są komórki metaplastyczne. Jak wspomniano powyżej, powstają one na drodze metaplastji, czyli różnicowania się komórek rezerwowych nabłonka gruczołowego w komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Komórki metaplastyczne obejmują wszystkie przejściowe formy komórkowe, które towarzyszą temu procesowi. Bardzo często współlistnieją ze zmianami odczynowymi i naprawczymi. Z uwagi na swoją dużą różnorodność morfologiczną, komórki metaplastyczne mogą nastręczać poważne trudności diagnostyczne.

Oprócz komórek nabłonkowych można zaobserwować komórki pochodzenia pozanabłonkowego. W pierwszej kolejności należy wymienić erytrocyty, które w warunkach prawidłowych są nieobecne w rozmazie, chyba że materiał był pobierany w okresie miesiączki lub tuż po niej. Ponadto można stwierdzić leukocyty, których obecność może sygnalizować toczący się stan zapalny. Wprawne oko cytologa może zaobserwować także obecne w rozmazie patogeny, takie jak *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis*, *Actinomyces sp*, *Chlamydia trachomatis*, CMV, HSV, HPV lub morfologiczne, cytologiczne wykładniki infekcji tymi drobnoustrojami.

Klasyfikacje zmian w zakresie cytologii szyjki macicy i kryteria diagnostyczne

Najstarszą i do dzisiaj stosowaną klasyfikacją służącą do oceny rozmazów cytologicznych jest pięciostopniowa klasyfikacja Papanicolaou. Jej autorem i twórcą cytodiagnostyki ginekologicznej jest amerykański ginekolog greckiego pochodzenia Georgios Papanikolaou, który już w 1928 roku na konferencji w Battle Creek w Michigan ogłosił, że można stwierdzić komórki nowotworu w wymazie cytologicznym z pochwy [1]. Klasyfikacja ta doskonale sprawdza się we wczesnym wykrywaniu wielu nieprawidłowości w obrębie nabłonka szyjki macicy. Należy zaznaczyć, że oprócz bezapelacyjnych pozytywów wynikających z jej soso-

wania, wielu autorów zarzuca tej klasyfikacji dość znaczną wadliwość, która wynika m.in. z tego, że nie odzwierciedla etapów karcynogenezy oraz nie uwzględnia występowania zmian nienowotworowych [13].

W obecnej chwili istotną rolę w diagnostyce cytologicznej odgrywa opracowany w Stanach Zjednoczonych System Bethesda [5,14]. Wprowadzono w nim uproszczoną, dwustopniową klasyfikację zmian śródnabłonkowych, tj. LSIL (*low grade squamous intraepithelial lesion*) oraz HSIL (*high grade squamous intraepithelial lesion*). W skład LSIL, czyli zmian małego stopnia wchodzi CIN1 oraz koilocytoza, będąca morfologicznym wykładnikiem infekcji HPV. HSIL obejmuje zmiany dużego stopnia, a więc CIN2, CIN3 oraz raka przedinwazyjnego. Ponadto, co niezwykle istotne, poszerzono zakres oceny preparatów o ocenę jakości technicznej i przydatności materiału dostarczonego do badania cytologicznego, a także wprowadzono kategorie dotyczące zmian zapalnych i odczynowych.

Porównanie wszystkich najważniejszych klasyfikacji zmian w obrębie nabłonka szyjki macicy przedstawia Tabela 2.1.

Tabela 2.1. Porównanie różnych klasyfikacji zmian nabłonka szyjki macicy.

Klasyfikacja	Zmiany łagodne		Nieprawidłowości komórek nabłonkowych				
Papanicolaou	I	II		III		IV	V
WHO			dysplazja małego stopnia	dysplazja średniego stopnia	dysplazja dużego stopnia – rak przedinwazyjny		rak inwazyjny
CIN			CIN 1	CIN 2	CIN 3		
Bethesda	zmiany zapalne i odczynowe	ASC-US ASC-H	LSIL HPV	HSIL			

Klasyfikacja obrazów cytologicznych według Papanicolaou

Stosowana od ponad 60 lat skala wg Papanicolaou nadal jest szeroko stosowana w diagnostyce cytologicznej. Główne zarzuty odnoszące się do zasadności jej stosowania dotyczą tego, iż nie odzwierciedla ona współczesnej wiedzy na temat karcynogenezy oraz tego, że nie uwzględnia licznych zmian nienowotworowych występujących w obrębie szyjki macicy [6,13,15]. Klasyfikacja stworzona przez Papanicolaou obejmuje pięć grup cytologicznych. W grupie I w rozmazie obecne są prawidłowe komórki warstwy powierzchniowej i pośredniej nabłonka wielowarstwowego płaskiego tarczy szyjki macicy. Widać również komórki gruczołowe pochodzące z kanału szyjki macicy oraz pojedyncze leukocyty. Grupa II obejmuje rozmazy, w których stwierdza się prawidłowe komórki warstwy powierzchniowej i pośredniej nabłonka tarczy szyjki, jak również prawidłowe komórki gruczołowe. Z racji tego, że grupa ta obejmuje procesy regeneracyjne i naprawcze, w rozmazach mogą być obecne komórki metaplastyczne. Obserwowane mogą być także liczne komórki zapalne, a doświadczony cytolog potrafi rozpoznać czynnik inicjujący zapalenie, np. bakterie czy pierwotniaki. Po przeprowadzonym leczeniu przeciwzapalnym trzeba bezwzględnie przeprowadzić kontrolne badanie cytologiczne. W grupie II nie stwierdza się komórek dysplastycznych ani nowotworowych. Zaklasyfikowanie do grupy III jest sygnałem alarmowym dla lekarza, ponieważ oznacza obecność komórek dysplastycznych. Niezwykle istotne jest określenie stopnia dysplazji, gdyż zmiany o charakterze dysplazji małego stopnia są niekiedy rezultatem silnego odczynu zapalnego i mogą ulec regresji po zastosowanym leczeniu przeciwzapalnym. Grupa IV zawie-

ra obrazy cytologiczne o charakterze granicznym. Obecne są liczne komórki dysplastyczne a ponadto stwierdza się nieliczne komórki nowotworowe. W grupie V w rozmazie obserwuje się liczne komórki nowotworowe. Tło preparatu odznacza się obecnością licznych leukocytów oraz erytrocytów. Dwie ostatnie grupy wymagają natychmiastowej dalszej diagnostyki i wdrożenia szybkiego leczenia [13].

Należy pamiętać, że cytologia eksfoliacyjna daje informacje jedynie o stanie morfologicznym złuszczonych komórek nabłonkowych natomiast nic nam nie mówi o stosunku tkanki nabłonkowej do podścieliska. Stąd rozpoznanie raka inwazyjnego można postawić dopiero po badaniu histopatologicznym.

Ocena cytologiczna rozmazów według Systemu Bethesda

W 1988 roku Narodowy Instytut Raka w Bethesda zaproponował zmodyfikowaną w 2001 roku nową klasyfikację rozmazów cytologicznych zwaną TBS (*the Bethesda System*) [5,14]. System Bethesda nie deprecjonuje klasyfikacji stworzonej przez Papanicolaou, lecz wychodzi naprzeciw nowym informacjom, które zostały uzyskane na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat. Pełny schemat formularza oceny cytologicznej według TBS znajduje się w Tabeli 2.2.

Tabela 2.2. Schemat Formularza Oceny Cytologicznej według Systemu Bethesda 2001.

A. JAKOŚĆ ROZMAZU	A I. Rozmaz nadaje się do oceny	
	A II. Rozmaz nadaje się do oceny, ale:	a) jest ubogokomórkowy
		b) jest podsuszony
		c) jest niezbyt czytelny z powodu licznych komórek zapalnych
		d) jest niezbyt czytelny z powodu licznych erytrocytów
		e) nie stwierdza się komórek kanału szyjki macicy
		f) występuje znaczna cytoliza lub autoliza
		g) zawiera substancje pochodzenia zewnętrznego
	A III. Rozmaz nie nadaje się do oceny cytologicznej:	a) zbyt ubogokomórkowy
		b) zbyt podsuszony
		c) źle utrwalony
		d) nieczytelny z powodu licznych komórek zapalnych
		e) nieczytelny z powodu licznych erytrocytów
		f) z innych powodów (np. złe oznaczenie materiału)
B. OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA ROZMAZU	B I. Obraz cytologiczny w granicach normy	
	B II. Obraz cytologiczny nieprawidłowy, ale nie stwierdza się cech śródnabłonkowej neoplazji ani raka	
	B III. Obraz cytologiczny nieprawidłowy z obecnością nieprawidłowych komórek nabłonkowych	
C I. CZYNNIKI INFEKCYJNE	a) grzyby, które morfologicznie odpowiadają Candida	
	b) zmiana flory bakteryjnej	ba) nieswoista flora bakteryjna (głównie ziarenkowce)
		bb) nieswoista flora bakteryjna (<i>Gardnerella vaginalis</i>)
		bc) bakterie morfologicznie odpowiadające <i>Actinomyces</i>
	c) zmiany cytologiczne odpowiadające Chlamydia	
	d) <i>Trichomonas vaginalis</i>	
	e) zmiany cytologiczne odpowiadające HSV	
	f) podejrzenie infekcji HPV	

C II. INNE ZMIANY NIENOWOTWOROWE	1. Zmiany odczynowe związane z:	a) zapaleniem (łącznie z typowymi zmianami reparacyjnymi)
		b) radioterapią i chemioterapią
		c) z odpowiedzią na ciało obce (IUD)
		d) atrofią
		e) z leczeniem hormonalnym
	2. Obecne komórki metaplastyczne	
C III. NIEPRAWIDŁOWE KOMÓRKI NABŁONKOWE	3. Obecne liczne makrofagi	
	4. Cechy hiperkeratozy	
	5. Cechy parakeratozy	
	1. Komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego	1a) nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym znaczeniu (ASC-US) 1b) nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego – nie można wykluczyć HSIL (ASC-H)
	2. Zmiana śródpłaskonabłonkowa małego stopnia (LSIL)	2a) komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego ze zmianami związanymi z HPV 2b) nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego z cechami dysplazji małego stopnia CIN 1
	3. Zmiana śródpłaskonabłonkowa dużego stopnia (HSIL)	3a) nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego z cechami dysplazji średniego stopnia CIN 2 3b) nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego z cechami dysplazji dużego stopnia CIN 3/CIS
	4. Nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego ze zmianami sugerującymi raka płaskonabłonkowego inwazyjnego	
	5. Rak płaskonabłonkowy	
	6. Komórki gruczolowe	6a) nieprawidłowe komórki endocerykalne 6ab) nieprawidłowe komórki endometrialne 6ac) nieprawidłowe komórki gruczolowe 6b) nieprawidłowe komórki endocerykalne, prawdopodobnie nowotworowe 6ba) nieprawidłowe komórki endometrialne, prawdopodobnie nowotworowe 6bb) nieprawidłowe komórki gruczolowe, prawdopodobnie nowotworowe 6c) gruczolakorak endocerykalny in situ 6d) gruczolakorak endocerykalny 6da) gruczolakorak endometrialny 6db) gruczolakorak pozamaciczny 6dc) gruczolakorak nieokreślony
	7. INNE NOWOTWORY ZŁOŚLIWE	
C IV. INNE ZMIANY	a) Obecność komórek endometrialnych u kobiet powyżej 40. r.ż.	
C V. KOMENTARZ	1. Wskazana kontrola po leczeniu przeciwzapalnym	
	2. Wskazana kontrola po leczeniu przeciwzapalnym i po teście estrogenowym	
	3. Wskazana kontrola po teście estrogenowym	
	4. Wskazane powtórne badanie cytologiczne za 3 miesiące	
	5. Wskazane badanie histopatologiczne	
	6. Wskazane powtórne badanie cytologiczne za 6 miesięcy	
	7. Wskazane badanie kontrolne wg zaleceń ginekologa	
	8. Wskazana kontrola jamy macicy	
	9. Brak cech atrofi	
	10. Atrofia	
	11. W rozmazie obecne są erytrocyty	
	12. Obecne liczne leukocyty	
	13. Wskazane pobranie wymazu kontrolnego z kanału szyjki	

Innowacyjnym rozwiązaniem zastosowanym w TBS był podział nieprawidłowości komórek nabłonka płaskiego. Wyróżniono: atypowe komórki płaskonabłonkowe o nieokreślonym znaczeniu (ASC-US – *atypical squamous cell of undetermined significance*) oraz atypowe komórki płaskonabłonkowe, w których nie można wykluczyć HSIL (ASC-H – *atypical squamous cell cannot excludet HSIL*). Dalszą częścią tego podziału było wprowadzenie dwustopniowej klasyfikacji zmian śródnabłonkowych tj. zmiany śródnabłonkowe małego stopnia (LSIL – *low grade squamous intraepithelial lesion*) oraz dużego stopnia (HSIL – *high grade squamous intraepithelial lesion*).

Niezwykle ważne stało się wprowadzenie kategorii ASC-US i ASC-H, które obejmują komórki nieprawidłowe, w których obserwowane przez cytologa zmiany nie dają możliwości zaklasyfikowania ich jako komórek dysplastycznych, jednakże nasuwają pewne podejrzenia co do ich wysoce patologicznego charakteru. W tym miejscu należy zwrócić szczególną uwagę na atypowe komórki płaskonabłonkowe, w których nie można wykluczyć zmian śródnabłonkowych dużego stopnia (ASC-H). Takie rozpoznanie daje sygnał alarmowy dla klinicysty, ażeby objąć taką kobietę ścisłą obserwacją i dalszą pogłębioną diagnostyką. Według klasyfikacji Papanicolaou komórki nieprawidłowe, które nie spełniają cytologicznych cech dysplazji są umieszczane w II grupie, niepodjęzanej o proces neoplazji. Powoduje to uśpienie czujności ginekologa, co może skutkować dalszą progresją choroby. LSIL, to zmiany śródnabłonkowe małego stopnia, które odpowiadają lekkiej dysplazji oraz CIN 1. Obejmuje ona część grupy III według klasyfikacji Papanicolaou. Warto dodać, że w LSIL zostały umieszczone również zmiany morfologiczne spowodowane zakażeniem HPV. Bardzo obszerną z punktu widzenia terapeutyczno-diagnostycznego jest grupa HSIL, która zawiera zmiany dysplastyczne średniego i dużego stopnia oraz raka *in situ*. Stwierdzenie HSIL w obrazie cytologicznym obliuguje lekarza do wykonania badania histopatologicznego, które ostatecznie rozstrzygnie charakter zmiany.

Kolejnym istotnym zagadnieniem umieszczonym w schemacie formularza TBS są nieprawidłowości komórek gruczołowych. TBS uwzględnia ich punkt wyjścia, tj. endocervikalny lub endometrialny, co ma nadrzędny wpływ na dalsze postępowanie terapeutyczne.

Oprócz komórek nabłonkowych obecnych w rozmazie cytolog dostrzega także mikroorganizmy zasiedlające pochwe i szyjkę macicy. System Bethesda, który stanowi swoisty raport diagnostyczny, jaki składa patomorfolog na ręce ginekologa, zawiera dokładne wyszczególnienie ewentualnych drobnoustrojów mogących występować w rozmazie. W tej grupie znalazły się bakterie tworzące naturalną florę fizjologiczną pochwy, jak również flora zewnątrzpochozna obejmująca m.in. promieniowce, ziarenkowce, pierwotniaki, grzyby oraz wirusy.

Czynniki prognostyczne w raku szyjki macicy

Klasyczne morfologiczne i histokliniczne czynniki prognostyczne

Rokowanie w przebiegu raka szyjki macicy zależy od bardzo wielu czynników, które można zaklasyfikować do trzech grup [16]. W grupie I znalazły się: wiek, pochodzenie etniczne, stan ogólny, otyłość, stan morfologii krwi, status socjoekonomiczny oraz stan hormonalny i immunologiczny. Do grupy II należą: stopień klinicznego zaawansowania, typ histologiczny nowotworu oraz stopień jego dojrzałości, wielkość guza i głębokość naciekania, stan regionalnych węzłów chłonnych, zajęcie przymacic, inwazja naczyń oraz stężenie markerów nowotworowych i obecność DNA wirusa brodawczaka ludzkiego. Grupa III obejmuje sposób

leczenia i doświadczenie zespołu, który je przeprowadza. Z punktu widzenia terapeutycznego najistotniejsza jest grupa II czynników rokowniczych, spośród których w pierwszej kolejności należy wymienić stopień klinicznego zaawansowania.

Główne, ustalone i uznane powszechnie czynniki prognostyczne, to:

- stopień zaawansowania klinicznego nowotworu i stan regionalnych węzłów chłonnych,
- typ histologiczny nowotworu,
- stopień dojrzałości histologicznej nowotworu (stopień jego zróżnicowania),
- wielkość guza,
- głębokość naciekania,
- zajęcie przymacicz,
- inwazja naczyń,
- radykalność postępowania operacyjnego.

Najistotniejszym czynnikiem prognostycznym jest stopień klinicznego zaawansowania choroby. O olbrzymiej randze tego czynnika świadczą różnice w pięcioletnich przeżyciach kobiet w zależności od kwalifikacji do danego stopnia klinicznego. Wskaźniki te przedstawiają się następująco: stopień IA 95 – 100%, IB 75 – 90%, II 50 – 60%, III 30 – 35%, IV poniżej 5% pięcioletnich przeżyć [1,16]. Powyższe dane są doskonałym potwierdzeniem poglądu, że nowotwór wcześniej wykryty jest w zupełności wyleczalny.

Typ histologiczny raka szyjki macicy jest również jednym z najważniejszych czynników prognostycznych. Powszechnie uważa się, że lepsze rokowanie dotyczy chorych na raka płaskonabłonkowego niż gruczołowego szyjki macicy. Wskaźniki pięcioletnich przeżyć najgorzej wypadają dla raka płaskonabłonkowo-gruczołowego (*carcinoma adenosquamosum*) i wynoszą 50%. Nieco lepsze pod względem prognostycznym jest rozpoznanie raka gruczołowego, gdzie 5-letnie przeżycie ocenia się na 76%, natomiast dla raka płaskonabłonkowego wskaźnik ten wynosi 84% [17]. Szczególnie złym rokowaniem cechuje się drobnokomórkowy rak szyjki macicy. Z uwagi na bardzo dużą agresywność i tendencję do szybkiego przerzutowania 5-letnie przeżycia oscylują w granicach 10–15%.

Dla rokowania co do przebiegu choroby niezbędne jest także określenie stopnia dojrzałości histologicznej. Inwazyjne raki szyjki macicy w zależności od stopnia zróżnicowania dzielimy na: raki wysoko zróżnicowane – G1, raki średnierzóżnicowane – G2 oraz raki nisko zróżnicowane – G3. W klasyfikacji tej, im niższy jest stopień zróżnicowania nowotworu, tym gorsze rokowanie. Wielu autorów podkreśla interesującą zależność wzrostu ryzyka powstawania przerzutów z obniżającą się histologiczną dojrzałością nowotworów. Dla raków wysoko zróżnicowanych ryzyko wystąpienia przerzutów dotyczy 15% chorych, dla średnio zróżnicowanych ryzyko to wzrasta do 21%, a dla nisko zróżnicowanych wynosi aż 30% [18,19].

Warta podkreślenia jest korelacja między wielkością guza i głębokością naciekania a ryzykiem obecności przerzutów w węzłach chłonnych i odsetkiem pięcioletnich przeżyć [20]. Powyższy fakt odnajduje swoje odzwierciedlenie w klasyfikacji według FIGO, gdzie stopień klinicznego zaawansowania IB podzielony jest na IB1, w którym średnica guza jest poniżej 4 cm i na IB2, gdzie guz przekracza 4 cm. Według niektórych autorów [21] wielkość pierwotnego nacieku ma decydujące znaczenie prognostyczne. Wzrost wielkości pierwotnego guza szyjki macicy jest związany z wyraźnym spadkiem odsetka przeżyć pięcioletnich. Nacieki nowotworowe o średnicy do 4 cm koreluje z 60–90% przeżyciami 5-letnimi leczonych pacjentek, natomiast średnica guza powyżej 4 cm oznacza spadek 5-letnich przeżyć do 40% [6].

Nie bez znaczenia pozostaje również głębokość naciekania podścieliska. Jak pokazują badania Delgado [18], istnieje korelacja pomiędzy głębokością naciekania podścieliska a pięcioletnimi przeżyciami pacjentek. Naciek poniżej 10 mm oznaczał 90% przeżyć pięcioletnich, naciek mieszczący się w granicach 10–20 mm wiązał się z obniżeniem tego odsetka do 75%, natomiast naciek powyżej 20 mm powodował dalszą redukcję wskaźnika do 60%.

Istotnym czynnikiem jest znajomość stanu regionalnych węzłów chłonnych. Należy podkreślić z całą mocą, że już na etapie zaawansowania klinicznego IA, czyli raka mikroinwazyjnego, w regionalnych węzłach chłonnych mogą pojawić się przerzuty nowotworowe. Ryzyko pojawienia się przerzutów w węzłach chłonnych w stopniu IA2 wynosi 1.2% [22]. Znamienny wzrost tego ryzyka obserwujemy dla stopnia zaawansowania IB, gdzie dla węzłów chłonnych biodrowo-zasłonowych wynosi ono aż 15%. Reasumując: stwierdzenie przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych uważa się za niekorzystny czynnik prognostyczny. Warto wspomnieć, iż na podstawie wieloletnich obserwacji stwierdzono, że gorsze rokowanie dotyczy chorych z przerzutami w węzłach chłonnych okołoaortalnych i biodrowych wspólnych w porównaniu z lokalizacją przerzutów ograniczoną do węzłów chłonnych przymacicza.

Zajęcie przymacicza przez proces nowotworowy stanowi bezspornie niekorzystny czynnik rokowniczy. Wciągnięcie przymacicza w rozrost nowotworowy może przybierać charakter ciągły, czyli pozostawać w łączności z guzem pierwotnym w obrębie szyjki macicy lub przebiegać drogą naczyń. Zajęcie przymacicza przez ciągłość jest konsekwencją powiększającego się guza pierwotnego, co doskonale tłumaczy uznanie go za negatywny czynnik prognostyczny.

Kolejnym czynnikiem, który należy omówić jest zajęcie przez proces nowotworowy przestrzeni naczyniowej, określane terminem CLS (*capillary-like space involvement*). Jest to niezwykle ważne zagadnienie, które może prowadzić do przeddiagnozowania. Należy podkreślić, iż występujące nawet w stopniu zaawansowania klinicznego IA CLS nie wpływa w żaden sposób na zmianę klasyfikacji. Według danych z piśmiennictwa [23] wciągnięcie w proces nowotworowy CLS oznacza gorsze rokowanie niż zajęcie naczyń chłonnych. Analizując dane dotyczące chorych w tym samym stopniu zaawansowania klinicznego daje się zauważyć, że odsetek pięcioletnich przeżyć dla chorych z zajęciem CLS jest znacznie gorszy (70% zgonów w ciągu 5 lat obserwacji) w konfrontacji z zajęciem naczyń chłonnych (31% zgonów w ciągu 5 lat obserwacji) [23].

Molekularne czynniki prognostyczne

Oprócz klasycznych czynników morfologicznych i histoklinicznych sporo uwagi poświęca się również czynnikom molekularnym, takim jak: ploidia DNA, markery proliferacji, markery angiogenezy, czy ekspresja wybranych onkogenów. Zagadnieniem spornym jest jednak pytanie, czy są one czynnikami niezależnymi od stopnia zaawansowania klinicznego choroby.

Znaczenie aneuploidii jako czynnika prognostycznego dla raka szyjki macicy zyskuje na znaczeniu. Zjawisko to jest bardzo często obserwowane w komórkach nowotworów złośliwych, gdzie dochodzi do nieprawidłowej syntezy, replikacji oraz rozdziału materiału genetycznego do komórek potomnych. Aneuploidia to zaburzenie ilości materiału genetycznego, które polega na tym, że ilość DNA w komórkach nie jest wielokrotnością zawartości DNA w jednym garniturze chromosomów typowym dla danego gatunku, lecz ma wartość pośrednią. Pomiar ploidii uważa się za jeden z obiektywnych sposobów pomiaru złośliwości guza z uwagi na to, iż wyraźna aneuploidia komórek nowotworowych wiąże się z dużą agresywnością rozrostu nowotworowego. Ponadto może także świadczyć o istniejącym, bardzo głą-

bokim zaburzeniu cyklu komórkowego. Prowadzone badania cytofotometryczne ujawniły, że dynamika postępu śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy w dużej mierze zależy od zmian w materiale genetycznym komórek nabłonkowych. Samoistna regresja w różnych stopniach zaawansowania CIN zachodziła znacznie częściej, jeśli jądra komórek nabłonkowych cechowały się poliploidią euploidalną. Przewaga jąder aneuploidalnych prowadziła do progresji zmian i rozwoju nowotworu. Dlatego też tak istotna może być ocena ploidii DNA, ponieważ wzrost liczby komórek aneuploidalnych niesie za sobą ważną informację o dużej agresywności raka i ewentualnej skłonności do szybkiego przerzutowania.

Markery immunohistochemiczne i serologiczne

Nierozzerwalny związek pomiędzy przewlekłym zakażeniem wysoko onkogennymi typami wirusa HPV a rozwojem raka szyjki macicy nie podlega dyskusji. WHO uznało w 1996 roku HPV typu 16 i 18 za czynniki rakotwórcze dla człowieka. Wirus HPV jest obecny w 99,7% przypadków raka szyjki macicy [15]. Należy pamiętać, że tylko z bardzo niewielkiego odsetka zakażeń rozwijają się nowotwory. Jest to spowodowane działaniem własnego układu immunologicznego w postaci miejscowej odpowiedzi komórkowej oraz uogólnionego działania przeciwciał neutralizujących. 57% przypadków CIN1 i 32% CIN 3 ulega samoistnej regresji w ciągu 12–24 miesięcy obserwacji. Tylko 1% CIN 1 i 12% CIN 3 stają się punktem wyjścia raka szyjki macicy [24].

Od wielu lat czynione są próby znalezienia odpowiednich markerów prognostycznych, które miałyby znaczenie w przewidywaniu regresji bądź progresji w kierunku neoplazji dla komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego szyjki macicy zakażonych HPV.

Badania z wykorzystaniem antygenów Ki-67, Cdc6 oraz Mcm5 nie powiodły się, gdyż ich immunoekspresja dotyczyła w tym samym zakresie prawidłowych komórek nabłonka, jak i komórek dysplastycznych [6].

Do roli markera progresji zmian komórkowych pretenduje białko Nur 77, znane pod nazwą NGFI-B, które może być immunohistochemicznym wskaźnikiem zakażenia HPV w jego bardzo wczesnym stadium [6]. Białko to należy do sierocych receptorów jądrowych, które biorą udział w regulacji ekspresji genów odpowiedzialnych za proliferację i apoptozę. Uważa się, że ekspresja Nur 77 może dotyczyć tylko nabłonka wielowarstwowego płaskiego zakażonego HPV, który nie wykazuje jeszcze charakterystycznych zmian morfologicznych typowych dla CIN. Co niezwykle ważne, na podstawie dotychczasowych doświadczeń należy przypuszczać, że Nur 77 nie podlega ekspresji w komórkach zakażonych HPV, które prezentują zmiany swoiste dla LSIL i HSIL. Wykorzystanie białka Nur 77 jako markera wczesnego zakażenia HPV i ewentualnej późniejszej progresji powstałych nieprawidłowości nabłonkowych ku bardziej zaawansowanym zmianom, która jest związana z zanikiem jego ekspresji, wymaga dalszych badań [6].

Kolejnym białkiem, które może odegrać istotną rolę w kontekście prognozowania rozwoju zmian nabłonkowych w obrębie szyjki macicy, jest białko p16. Jest to inhibitor kinaz cyklinozależnych (CDK), który w warunkach fizjologicznych powoduje zahamowanie cyklu komórkowego. Jednakże w komórkach raka płaskonabłonkowego, dysplazji dużego stopnia oraz w raku gruczołowym obserwuje się wzrastającą ekspresję p16 [6]. Przypuszczalnie jest to związane z zakażeniem wirusem HPV oraz obecnością onkoprotein E6 i E7, które współistnieją z rosnącą immunoekspresją p16. Nieh i wsp. u kobiet z ASC-US stwierdzili dodatnią reakcję immunohistochemiczną dla 44 z 66 pacjentek [25]. Dalsza obserwacja potwierdziła, że

wśród pacjentek p16-dodatnich statystycznie częściej występowały zmiany patologiczne typu HSIL i wyżej. Wykorzystanie w codziennej praktyce klinicznej p16 jako wczesnego markera zmian przednowotworowych wymaga jeszcze bardziej dogłębnych analiz doświadczalnych.

Problemem trudnym do rozwiązania jest odpowiedź na pytanie, czy kobieta, u której nie stwierdzono materiału genetycznego wirusa w rozmazie pobranym z szyjki macicy rzeczywiście nigdy nie była zakażona. Jest to o tyle istotne, że brak DNA wirusa nie wyklucza późniejszych powikłań w postaci zmian komórkowych. Rozwiązaniem tego zagadnienia wydaje się być oznaczanie poziomu przeciwciał przeciwko białku wirusowemu L1, które indukuje największą odpowiedź humoralną. Zasady tego typu oznaczeń wymagają dalszych prac zmierzających do standaryzacji i określenia ich możliwości zastosowania w codziennej praktyce [6]. Powyższe założenie potwierdzają liczne prace, w których stwierdza się obecność przeciwciał anty-HPV u kobiet z ujemnymi wynikami testu na DNA HPV w rozmazie z szyjki macicy. W badaniu grupy kobiet DNA HPV-ujemnych ze śródnabłonkową neoplazją szyjki macicy, u których oznaczano przeciwciała anty-E6 HPV typ 16, ich obecność została stwierdzona aż w 59% przypadków [26].

Ciekawym wnioskiem płynącym z tych badań jest wykorzystanie oznaczenia poziomu przeciwciał anty-E6 HPV 16 jako niekorzystnego czynnika prognostycznego, który zwiększa ryzyko rozwoju CIN. Jednakże wykorzystanie tego wskaźnika, jak również analiza immunoekspresji p16 i Nur 77 w prognozowaniu progresji zmian nabłonkowych, wymagają dalszych badań.

Bibliografia

1. Chosia M, Domagała W. Choroby narządu płciowego żeńskiego. W: Domagała W (red.) Patologia, znaczy słowo o chorobie. 2005, 978.
2. Majak B. Podręczny atlas cytologii ginekologicznej. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002, 23–27.
3. Tavasoli EA, Deville P. Pathology and Genetics. Tumours of the breast and female genital organs. World Health Organization classification of tumours. IARC Press, Lyon 2003.
4. Richart RM, Barron BA. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1969, 105: 386.
5. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. *JAMA*, 1989, 262: 931.
6. Kędzia W, Zwierko M. Szyjka macicy. W: Markowska J (red.). Ginekologia onkologiczna. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2006, 501.
7. DeVita V, Hellman S, Rosenberg S. Cancer: Principles & Practice of Oncology. Seventh Edition. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2005, 1295.
8. zur Hausen H. Immortalization of human cells and their malignant conversion by high risk human papillomavirus genotypes. *Semin Cancer Biol* 1999, 9: 405.
9. Majewski S, Pniewski T, Goyal-Stec M. Rola wirusów brodawczaka w rozwoju zmian łagodnych i złośliwych okolicy narządów płciowych. *Zakażenia wirusowe* 2005, 6: 58.
10. Bauer M, Pick H, Winter R. Tumour suppressor genes and oncogenes in cervical cancer. 10 Congress of Cervical Pathology and Colposcopy. Buenos Aires 7–11 Nov, 1999, 159.
11. Schneider A, Sterzik K, Buck G et al. Colposcopy is superior to cytology for the detection of early genital human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol* 1988, 71, 236.
12. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of vagina. Association of maternal stilboestrol therapy with tumour appearance in young women. *N Engl J Med* 1971, 284, 878.
13. Olszewski WT: Terminologia zmian przednowotworowych szyjki macicy – od Papanicolaou do systemu Bethesda. *Zwalczanie Nowotworów* 2001, 1: 4.
14. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Report of the 1991 Bethesda Workshop. *JAMA*, 1992, 267: 1892.

15. Spaczyński M (red). Profilaktyka pierwotna i wtórna raka szyjki macicy, diagnostyka i leczenie. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne 2008, 11.
16. Zieliński J, Krzakowski M. Nowotwory złośliwe narządu płciowego kobiety. W: Krzakowski M (red.) Onkologia kliniczna. Wydawnictwo Medyczne Borgis. Warszawa 2006, 967.
17. Crissman JD, Makuch R, Budhraj H. Histopathologic grading of squamous cell carcinoma of the uterine cervix: an evaluation of 70 stage IB patients. *Cancer* 1985, 55: 1950.
18. Delgado G, Bundy BN, Fowler WC et al. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1989, 32: 4.
19. Davis JR, Aristizabal S, Way DL et al. DNA ploidy, grade and stage in prognosis of uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1989, 32: 4.
20. Pickel H, Haas J, Lahousen M. Prognostic factors in cervical cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997, 71: 109.
21. Urbański K: Nowotwory narządu płciowego kobiety. Radioterapia i radiochemioterapia raka szyjki macicy. XV Polska Szkoła Onkologii, 21–25 listopada 2001, materiały szkoleniowe.
22. Bidziński M, Sobiczewski P: Laparoscopia w leczeniu wcześnie zaawansowanego raka szyjki macicy. *Ginekologia* 2003, 1: 16.
23. Baltzer J, Lohe KJ, Koepcke W et al. Histological criteria for the prognosis in patients with operated squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1982, 13: 184.
24. Melnikow J, Nuovo J, Willan A et al. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998, 92: 727.
25. Peto J, Gilham C, Deacon J et al. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. *Br J Cancer* 2004, 91: 942.
26. Strickler H, Schiffman M, Eklund C et al. Evidence for at least two distinct groups of humoral immune reactions to papillomavirus antigens in women with squamous intraepithelial lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997, 6: 183.

III. Diagnostyka obrazowa nowotworów szyjki macicy

dr n. med. Anna CHODOROWSKA

Wrocławskie Centrum Medyczne EUROMEDIC

Diagnostyka obrazowa dysponuje obecnie szerokim wachlarzem metod diagnostycznych służących do oceny narządów miednicy. Już dawno odeszła ona od pierwotnej dla siebie metody, jaką było obrazowanie za pomocą promieniowanie rentgenowskiego. Obecnie do podstawowych metod diagnostyki obrazowej zaliczamy ultrasonografię klasyczną z wykorzystaniem sond przezbrzuszných oraz dopochwowych, ultrasonografię dopplerowską, radiologię konwencjonalną, tomografię komputerową i rezonans magnetyczny. Swoje miejsce w algorytmie badań mają także metody medycyny nuklearnej takie jak spektroskopia i pozytonowa tomografia emisyjna (PET), a także metody hybrydowe PET-CT i PET-MR.

Algorytm badań obrazowych kobiecego narządu płciowego nie jest jednolity, różni się w przypadku diagnostyki macicy (trzonu i szyjki) czy jajników i w czasie ostatnich 30 lat uległ znacznej przemianie (Tab. 3.1.).

Tabela 3.1. Zmiana algorytmu badań diagnostycznych w raku szyjki macicy w latach 1978–2002. Dane Montana et al.

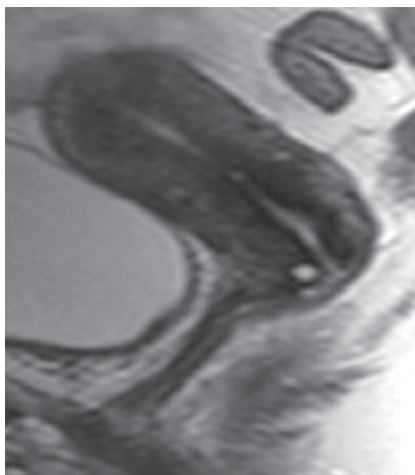
Badania	1978* (%)	1983* (%)	1988–1989* (%)	2002	
				No.	%
Cystoskopia	64	80	52	16	8.1
Sigmoidoskopia	44	58	49	17	8.6
Wlew kontrastowy	58	60	32	0	0
Urografia	86	91	42	2	1.0
Limfangiografia	18	11	14	0	0
KT/MR	16	54	70	197	100

Dzięki rozwojowi metod, takich jak tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny, które pozwalają na bezpośrednią ocenę macicy i otaczających ją struktur, prawie całkowicie zniknęły z diagnostyki metody pośrednie, takie jak cystoskopia, kolonografia czy urografia, dzięki którym oceniano otaczające narządy.

Należy podkreślić, że badania obrazowe szyjki macicy, a zwłaszcza jej zmian nowotworowych, są metodą pomocniczą i w większości przypadków służą nie do wykrywania zmian patologicznych, ale do określania ich rozległości (stopniowanie). Zakłada się także, że powinno się oceniać stopień zaawansowania jedynie udowodnionych histologicznie zmian nowotworowych.

Współczesny algorytm badań obrazowych szyjki macicy zaczyna się od ultrasonografii dopochwowej i przezbrzuszej (ewentualnie z zastosowaniem obrazowania dopplerowskiego). Są to metody szeroko rozpowszechnione i łatwo dostępne, jednak ich wartość diagnostyczną w znacznym stopniu zmniejsza subiektywność badań, duża zależność wyników od wykonującego badanie i brak obiektywnych kryteriów powtarzalności. W związku z tym nie są one stosowane w stopniowaniu zmian nowotworowych szyjki macicy.

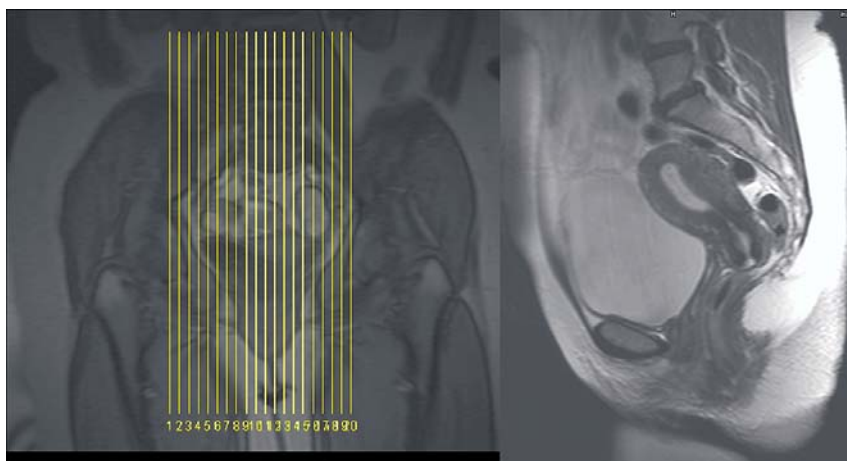
Drugim w kolejności badaniem w algorytmie, obecnie uważanym za metodę z wyboru w stopniowaniu chorób nowotworowych szyjki macicy, jest rezonans magnetyczny. Wiąże się to z faktem, że jest to jedyna metoda, której sposób obrazowania pozwala na uwidocznienie warstwowej struktury prawidłowej szyjki (Ryc. 3.1.), a co za tym idzie, na dobre uwidocznienie patologii w jej obrębie. Pozostałe metody, takie jak tomografia komputerowa i PET lub PET-CT i PET-MR, mają w podstawowej diagnostyce mniejsze znaczenie i służą głównie do oceny rozległości procesu w stopniu IVB.



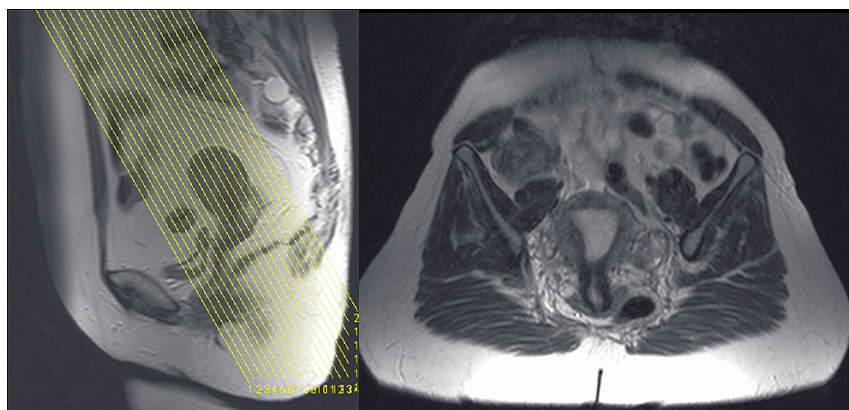
Ryc. 3.1. Przekrój strzałkowy prawidłowej macicy w obrazach T2-zależnych. W szyjce widoczna jest niewielka torbiel Nabotha.

Prawidłowo przeprowadzone badanie MR miednicy mniejszej wymaga wcześniejszego przygotowania pacjentki z wypełnieniem pęcherza i zminimalizowaniem ruchów perystaltycznych jelit. Badanie wykonuje się z wykorzystaniem cewek dedykowanych do badań jamy brzusznej i miednicy. Typowe sekwencje stosowane w badaniach, to sekwencje echa spino-

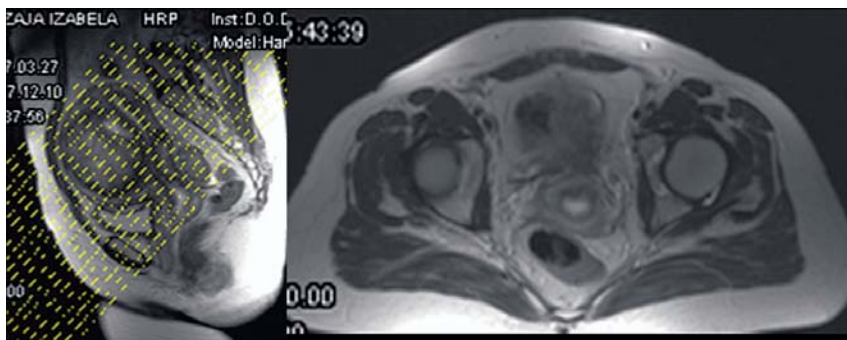
wego (SE) w obrazach T1- i T2-zależnych, przy czym podstawą diagnostyki są sekwencje T2-zależne, najlepiej obrazujące warstwową strukturę ściany szyjki. Dodatkowo stosuje się sekwencje DWI oraz z tłumieniem sygnału z tkanki tłuszczowej. Wykonuje się także badania po dożylnym podaniu środka kontrastowego. Bardzo istotne jest prawidłowe pozycjonowanie poszczególnych sekwencji – podstawę stanowi zawsze badanie w klasycznej płaszczyźnie strzałkowej (Ryc. 3.2.), dwie pozostałe sekwencje powinny być wykonywane nie w typowych płaszczyznach poprzecznej i czołowej, ale w płaszczyznach paraczołowej i parapoprzecznej prostopadłej i równoległej do osi długiej szyjki macicy (Ryc. 3.3., 3.4.). W projekcjach strzałkowych oceniamy nacieki na trzon macicy i pochwę, natomiast projekcje parapoprzeczne dobrze obrazują nacieki na parametrium. Od badania MR szyjki macicy w przypadku obecności zmiany nowotworowej oczekuje się informacji dotyczących wielkości i zasięgu guza, obecności nacieku na parametrium oraz pozostałe narządy miednicy, a także oceny powiększonych węzłów chłonnych miednicy i okołoaortalnych.



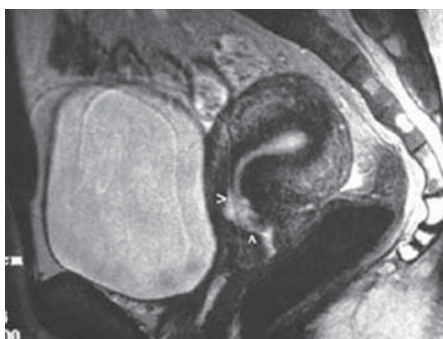
Ryc. 3.2. Pozycjonowanie przekrojów strzałkowych. Obrazy T2-zależne.



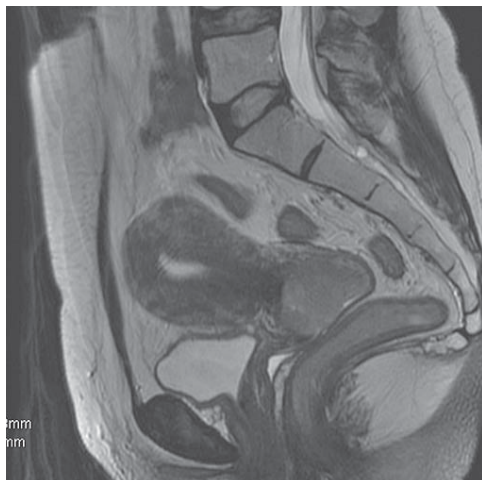
Ryc. 3.3. Obrazy T2-zależne w przekrojach paraczołowych.



Ryc. 3.4. Obrazy T2-zależne w przekrojach parapoprzecznych.



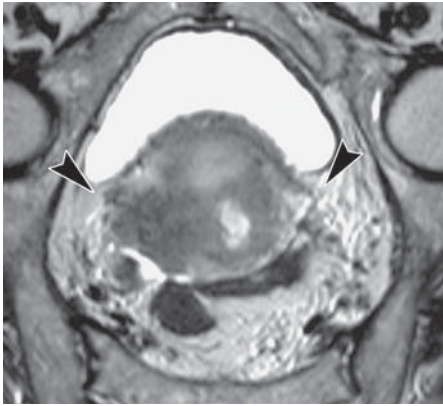
Ryc. 3.5. Nieprawidłowe ognisko podwyższonego sygnału wokół prawidłowego hiperintensywnego kanału szyjki macicy – obraz zmiany w stopniu IB mniejszej niż 4 cm.



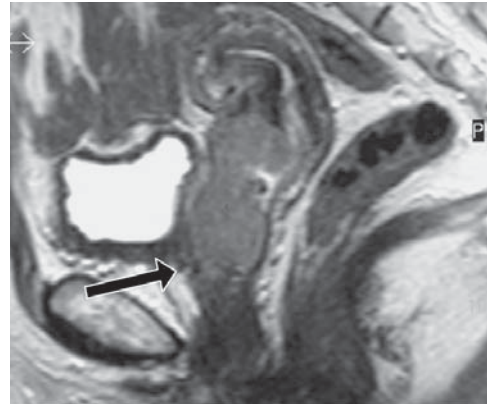
Ryc. 3.6. Stadium IB guz o średnicy przekraczającej 4 cm. Hiperintensywna, dość jednorodna zmiana guzowata w obrębie szyjki bez cech ekspansji w obręb pochwy, z zachowaniem ciągłości zewnętrznego pierścienia zrębu.



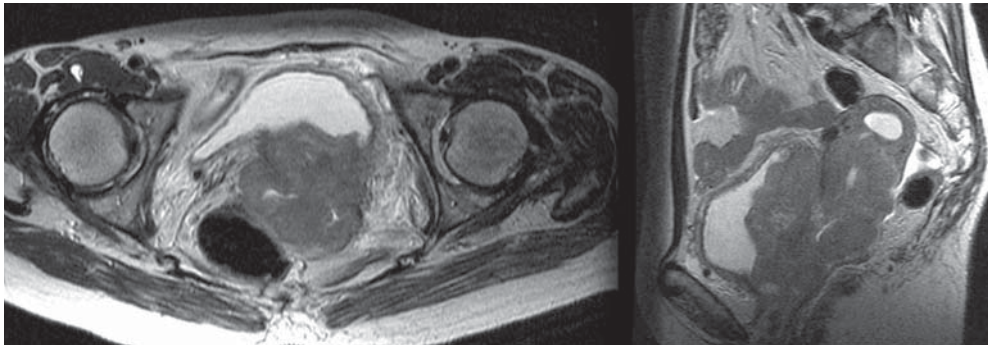
Ryc. 3.7. Zmiana guzowata wychodząca z przedniej ściany szyjki i naciekająca na pochwę. Naciek nie obejmuje dalszej 1/3 pochwy – stadium IIA.



Ryc. 3.8. Naciek na perimetrium – stadium IIB. Strzałki wskazują zachowany pierścień zrębu po stronie lewej i przerwany po stronie prawej.

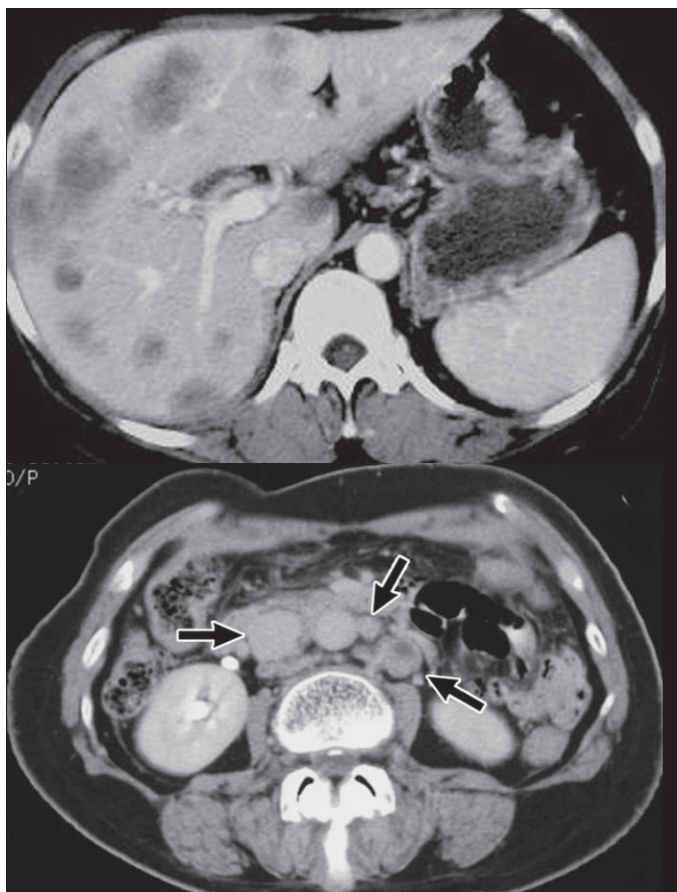


Ryc. 3.9. Stadium IIIA – naciek z szyjki penetruje w dół sięgając 1/3 dalszej pochwy (strzałka). Po między ścianami pochwy a tylną ścianą pęcherza i przednią ścianą odbytnicy widoczne są zachowane prawidłowe warstwy tłuszczu świadczące o braku naciekania tych narządów.



Ryc. 3.10. Rozległa zmiana naciekowa przechodząca z szyjki na pochwę oraz przez ciągłość na przednią ścianę odbytnicy i tylną ścianę pęcherza. Ściana odbytnicy jest pogrubiała o nierównym zarysie i podwyższonym sygnale. Do pęcherza moczowego wpuklają się masy nacieku o nieregularnych zarysach – stadium IVA.

Nowotwór w stadium IA – przedklinicznym nie jest widoczny w badaniu MR. W stadiach bardziej zaawansowanych nacieki nowotworowe wykazują podwyższony sygnał w obrazach T2-za-
 leżnych, w stosunku do prawidłowo hipointensywnego zrębu (Ryc. 3.5.). Zmiana w stadium IB jest
 ograniczona do szyjki z zachowanym zewnętrznym pierścieniem zrębu. W zależności od wielkości
 dzieli się na dwie grupy zmian, o średnicy mniejszej i większej od 4 cm (Ryc. 3.6.). Zmiany w sta-
 dium II przekraczają zakres szyjki. W stadium IIA stwierdza się nacieki na pochwę nie obejmują-
 jej 1/3 dolnej (Ryc. 3.7.) a w stadium IIB widoczny jest naciek na przymacicz z przerwaniem cią-
 głości zewnętrznej warstwy zrębu (Ryc. 3.8.) i obecnością masy guza w obrębie parametrium. Guz
 w stadium IIIA nacieka na 1/3 dalszą pochwy (Ryc. 3.9.). W stadium IIIB zmiana zajmuje ścianę
 miednicy lub powoduje wodonercze. Zmiany w najwyższym stopniu zaawansowania IVA nacieka-
 ją na pęcherz lub odbytnicę (Ryc. 3.10.), co objawia się podwyższeniem sygnału opisywanych narzą-



Ryc. 3.11. Badanie KT jamy brzusznej, w wątrobie widoczne liczne hipodensyjne ogniska przerzutów, strzałki wskazują na powiększone węzły chłonne okołoaortalne – stadium IVB.

dów oraz nieregularnym pogrubieniem ich ściany. Stadium IVB to rozsiew do odległych narządów, płuc, kości, mózgu a także do węzłów chłonnych okołoaortalnych (Ryc. 3.11.).

Wykonanie badania z podaniem środka kontrastowego nie jest niezbędne do oceny rozległości zmiany, może być jedynie pomocne w ocenie nacieku na perimetrium, który ulega silniejszemu wzmocnieniu od sąsiadujących tkanek. Pewne nadzieje pokłada się również w sekwencjach DWI (dyfuzyjnych), które mogą być pomocne w różnicowaniu zmian o niskim stopniu zaawansowania.

W różnych pracach określa się czułość badań MR w ocenie stadium zaawansowania nowotworu szyjki macicy na 76–92%, przy specyficzności 94–100%.

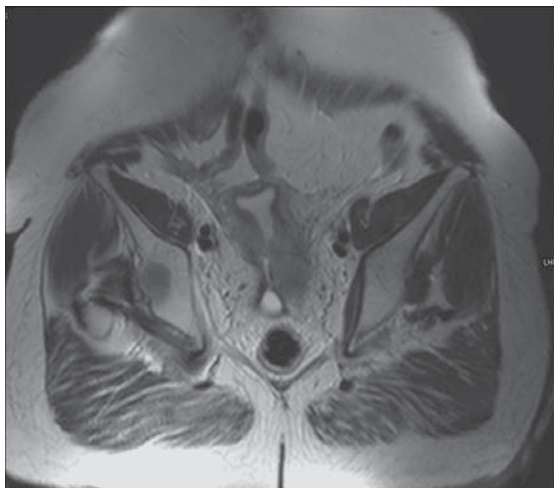
Badania tomografii komputerowej (TK) pełnią w diagnostyce raka szyjki macicy funkcję pomocniczą. Ich czułość w ocenie stadium zaawansowania jest wyraźnie niższa niż badań MR i wynosi 45–63%, przy specyficzności 88–93%. Mogą one jednak służyć do oceny stopnia destrukcji struktur kostnych, a także do oceny obecności przerzutów odległych w obrębie jamy brzusznej, klatki piersiowej i mózgu (Ryc. 3.12.).

Zastosowanie badań PET-CT, z najczęściej stosowanym radioznacznikiem, jakim jest znakowana izotopami fluoru glukoza, to ocena lokalnego zasięgu zmiany z dodatkowymi informacjami na temat aktywności metabolicznej guza, ocena zajęcia węzłów chłonnych miednicy nawet przy prawidłowym obrazie w badaniach KT i MR oraz wykrywanie przerzutów. W najnowszych doniesieniach uważa się nawet, że badanie PET/CT powinno być metodą z wyboru w ocenie obecności przerzutów odległych przed podjęciem decyzji terapeutycznych (Ryc. 3.12.).

Poza oceną stopnia zaawansowania choroby, badania MR, a obecnie także PET-CT mogą służyć do planowania celowanej brachyterapii, a także do oceny skuteczności leczenia i obecności zmian nawrotowych (Ryc. 3.13.). Ważne jest, by nie wykonywać tych badań wcześniej niż 6 miesięcy po zakończeniu terapii, ponieważ w tym okresie jest duża ilość fałszywie pozytywnych wyników, związanych z obecnością świeżych zmian bliznowatych.



Ryc. 3.12. Badania PET. Po stronie lewej rak szyjki powodujący lewostronne wodonercze i pojedynczy przerzut do węzła chłonnego nadobojczykowego lewego. Po stronie prawej dwa przerzuty do wątroby i do trzonu kręgu piersiowego Th1.



Ryc. 3.13. Pacjentka po leczeniu brachyterapią. Po stronie lewej szyjki widoczny jest hiperintensywny naciek odpowiadający wznowie miejscowej.

Bibliografia

1. López C, Chakravarti. Imaging of cervical cancer. *The Obstetrician & Gynaecologist*; 2004; 6: 196–202.
2. Follen M et al. Imaging in cervical cancer. *Cancer* 2003; 98(9 Suppl): 2028-2038.
3. Nicolet V et al. MR imaging of cervical carcinoma: A practical staging approach. *Radiographics* 2000; 20: 1539-1549.
4. Okamoto Y et al. MR imaging of the uterine cervix: Imaging-pathologic correlation. *Radiographics* 2003; 23: 425-445.
5. Zaspel U, Hamm B. Cervical Cancer. In: Hamm B Forstner R (eds). *MRI and CT of the Female Pelvis*. Heidelberg: Springer; 2006.
6. Hamm B et al. Cervical Cancer. In: *Urogenital Imaging*. Stuttgart: Thieme; 2008.
7. Charles-Edwards EM, Messiou C, Morgan VA, De Silva SS, McWhinney NA, Katesmark M, Attygalle AD, DeSouza NM. Diffusion-weighted imaging in cervical cancer with an endovaginal technique: potential value for improving tumor detection in stage Ia and Ib1 disease. *Radiology* 2008; Nov; 249(2): 541-50.
8. Jover R, Lourido D, Gonzalez C, Rojo A, Gorospe L, Alfonso JM. Role of PET/CT in the evaluation of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; Sep; 110(3 Suppl 2): S55-9.
9. Bjurberg M, Kjellén E, Ohlsson T, Ridderheim M, Brun E. FDG-PET in cervical cancer: staging, re-staging and follow-up. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86(11): 1385-91.
10. Park W, Park YJ, Huh SJ, Kim BG, Bae DS, Lee J, Kim BH, Choi JY, Ahn YC, Lim DH. The usefulness of MRI and PET imaging for the detection of parametrial involvement and lymph node metastasis in patients with cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2005; May; 35(5): 260-4.
11. Haie-Meder C, Chargari C, Rey A, Dumas I, Morice P, Magné N. MRI-based low dose-rate brachytherapy experience in locally advanced cervical cancer patients initially treated by concomitant chemoradiotherapy. *Radiother Oncol* 2010; Aug; 96(2): 161-165.

IV. Leczenie chirurgiczne nowotworów szyjki macicy

dr n. med. Marcin JĘDRYKA

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Leczenie chirurgiczne nowotworów szyjki macicy jest kwintesencją wiedzy i umiejętności specjalisty ginekologii onkologicznej. Dziedzina ta obejmuje proste zabiegi, takie jak konizacja czy zwykła zewnątrzpowięziowa histerektomia, ale także operacje radykalnego usunięcia macicy wymagające doskonałej znajomości anatomii miednicy mniejszej oraz dużych umiejętności chirurgicznych. Nowo wprowadzane techniki małoinwazyjne chirurgii raka szyjki macicy – laparoscopia i operacje przy użyciu robota – wymagają zupełnie nowego podejścia i nowych umiejętności od operatora a widoczne w ostatnich latach u kobiet zjawisko przesuwania w przyszłość prokreacji stawia nam u młodszych kobiet duże wyzwania w postaci potrzeby stosowania chirurgii zachowującej płodność (ale nie kosztem onkologicznej radykalności i skuteczności leczenia).

Oczekiwania wobec ginekologów-onkologów są zatem takie, aby leczyli skutecznie, jednocześnie jak najmniej traumatyzująco i często z zachowaniem możliwości posiadania potomstwa przez chorą. W przypadkach zaawansowanego nowotworu złośliwego szyjki macicy w naszym arsenale chirurgicznych umiejętności powinny znaleźć się również zabiegi paliatywne, które poprawią komfort życia naszych pacjentek, a w wybranych przypadkach centralnej wznowy raka szyjki macicy najwybitniejsi spośród nas mogą pomóc chorym na trwałe stosując radykalną chirurgię egzenteracyjną. Specjalista ginekologii onkologicznej musi też posiadać wiedzę, czy może leczyć chirurgicznie dany przypadek nowotworu szyjki macicy – a jeśli tak, to jaki dobrać sposób, aby jego pacjentka odniosła największą korzyść.

Leczenie nowotworów przedinwazyjnych

Dobrze realizowane programy skryningowe pozwalają stwierdzić, że ok. 5% przebadanej populacji ma atypowe komórki nabłonka szyjki macicy i wymaga poszerzonej diagnostyki. Zasadnicze wytyczne postępowania z tymi pacjentkami rekomendują wówczas potwierdzenie sugerowanej zmiany, wykluczenie procesu inwazyjnego, oraz wdrożenie leczenia, które będzie ekonomiczne, obciążone jak najmniejszymi powikłaniami i zachowujące płodność tam, gdzie jest ona pożądana [1]. W przypadkach CIN 1 wymagana jest tylko ścisła kontrola

z uwagi na niewielki odsetek progresji do CIN 2+ (11–13%), a wręcz znikomy do inwazyjnego procesu (< 1%) [1].

Inaczej rzecz się ma w stanach CIN 2 i 3. Z uwagi na zdecydowanie wyższy odsetek progresji do inwazyjnej postaci nowotworu zaleca się tu zarówno metody destrukcji ablacyjnej, jak i wycięcie zmiany metodą LEEP/LETZ lub konizacją chirurgiczną pod warunkiem satysfakcjonującej kolposkopii. W przypadkach wieloogniskowej dysplazji dużego stopnia, zmian obejmujących także błonę śluzową kanału szyjki macicy oraz pacjentek już leczonych uprzednio z powodu CIN, a także gdy kolposkopia jest niesatysfakcjonująca, rekomendowane są wyłącznie metody szerokiego wycięcia zmiany z badaniem histopatologicznym i określeniem marginesów chirurgicznych preparatu tkankowego [2].

W sytuacji, gdy marginesy wyciętej zmiany są pozytywne, ryzyko związane ze wznową wzrasta, co czyni je czynnikami ryzyka progresji do procesu inwazyjnego [3,4]. Z drugiej strony, wznowy nie stwierdzono u 2/3 pacjentek z dodatnimi marginesami po konizacji podczas ścisłej obserwacji [5]. Obecnie zatem rekomenduje się zamiast histerektomii ścisłą obserwację, zarówno z powodu pierwotnego rozpoznania CIN, jak też po stwierdzeniu pozytywnych marginesów materiału uzyskanego w wyniku konizacji [6].

Najpowszechniej w praktyce stosuje się natomiast rekomendacje ASCCP z roku 2006 dotyczące postępowania w przypadkach uzyskania pozytywnych marginesów po wykonaniu wycięcia zmian szyjki macicy typu CIN 2/3 [2]. W takiej sytuacji preferuje się wykonanie w 4–6 miesięcy po leczeniu oceny cytologicznej szyjki macicy z biopsją *endocervix*. Akceptowalna jest również ponowna diagnostyczna procedura wycięcia zmiany. Histerektomia jest dopuszczalna tylko w przypadku braku możliwości wykonania rekonizacji. Gdy podczas ścisłego nadzoru stwierdzi się wznowę CIN opcjonalnie wykonuje się rekonizację lub histerektomię. W przypadkach braku wznowy po konizacji nadzór powinien obejmować badanie w kierunku obecności DNA HPV między 6 a 12 miesiącem, kolposkopię z biopsją *endocervix* u HPV dodatnich kobiet i wreszcie coroczne rutynowe badanie cytologiczne po dwóch prawidłowych, kolejnych badaniach cytologicznych u kobiet HPV ujemnych.

Leczenie nowotworów inwazyjnych

Zarys ewolucji radykalnego usunięcia macicy z powodu raka szyjki macicy

Era poszerzonego – radykalnego – usunięcia macicy u pacjentek z rakiem szyjki macicy rozpoczęła się w 1898 roku w Wiedniu. Idea pomysłodawcy i wykonawcy, E. Wertheima, polegała na poszerzeniu zakresu histerektomii o usunięcie tkanek okołomaciczych, przymacicz, po odpowiednim wypreparowaniu tych struktur [7]. Dzięki zwiększonej radykalności zabiegu o margines zdrowych tkanek miały poprawić się wyniki przeżyć operowanych pacjentek. Dodatkowo Wertheim systematycznie opisywał obserwacje operowanych pacjentek w sensie przeżyć oraz powikłań pooperacyjnych.

W kolejnych latach modyfikowano radykalną histerektomię wprowadzając drogę pochwową, co miało zmniejszyć śmiertelność pooperacyjną zabiegów przezbrzusznym [8]. Równoczesny rozwój chirurgii i anestezjologii umożliwił opracowanie dalszych modyfikacji brzusznych technik radykalnej histerektomii, co stopniowo zwiększało radykalność tej operacji [9]. Szczególnie aktywna na tym polu była szkoła japońskich ginekologów, którzy wprowadzili ultraradykalne rozszerzone wycięcie macicy, w trakcie którego preparowano i odcinano przymacicza aż po ściany miednicy oraz usuwano praktycznie całe więzadła krzyżowo-maciczne

[10,11]. Dalsze modyfikacje Japończyków zmierzały w kierunku zaoszczędzenia unerwionej części więzadła podstawowego, co miało znaczenie w ograniczaniu powikłań pooperacyjnych, głównie atonii pęcherza moczowego [12]. Również ginekolodzy amerykańscy wprowadzili modyfikacje radykalnej operacji usunięcia raka szyjki macicy – Meigs wprowadził systemową limfadenektomię poprzedzającą radykalną histerektomię (nie ograniczając się, jak to czynił Wertheim, do usunięcia tylko powiększonych węzłów chłonnych [13]), Delgado z kolei opisał zaotrzewnową technikę radykalnej histerektomii z powodu raka szyjki macicy [14].

Kolejne wielkie zmiany w technikach radykalnego usunięcia macicy przyniosły lata 90. ubiegłego wieku, kiedy to rozwój technik endoskopowych umożliwił wykonanie histerektomii drogą laparoskopii. Przeprowadzenie laparoskopowego radykalnego usunięcia macicy z powodu raka szyjki macicy przypisuje się francuskiemu ginekologowi – M. Canis [15], a następnie Amerykaninowi – C. Nezhatowi [16]. Jednocześnie rozwijano technikę radykalnego przezpochwowego usunięcia macicy sposobem Schauty-Stoeckla, uzupełniając je o asystę laparoskopu, umożliwiając usunięcie węzłów chłonnych miedniczych (a nawet okołoaortalnych), co wcześniej stanowiło ograniczenie zabiegów pochwowych [17,18].

XXI wiek w radykalnej chirurgii raka szyjki macicy, to dalszy rozwój technik chirurgii małoinwazyjnej – głównie wprowadzenie komputerowego systemu zdalnego sterowania robotem operacyjnym. System operacyjny „Da Vinci” (*Surgical Intuitive®*) przeżywa obecnie gwałtowny rozwój. Po wprowadzeniu robota do histerektomii i limfadenektomii w rakach trzonu macicy [19] rozpoczęto wykonywanie radykalnej histerektomii z powodu raka szyjki macicy, początkowo wykorzystując robota jako asystę do laparoskopowej radykalnej histerektomii [20], później zaś jako zasadniczą technikę operacji [21,22,23]. Porównawcze wyniki takiego sposobu przeprowadzania radykalnej histerektomii są zachęcające, tak w aspekcie radykalności onkologicznej oraz liczby usuniętych węzłów chłonnych, jak również w ryzyka powikłań pooperacyjnych i komfortu pacjenta [21]. Na porównawcze wyniki 5-letnich przeżyć pacjentek operowanych przy wykorzystaniu robota w stosunku do bardziej tradycyjnych metod trzeba jednakże jeszcze poczekać.

Podział rozszerzonego usunięcia macicy w zależności od jego radykalności

Mnogość opisów technik radykalnej histerektomii oraz konieczność porównywania wyników leczenia chirurgicznego raka szyjki macicy między ośrodkami zajmującymi się ginekologią onkologiczną spowodowały konieczność dokonania pewnej systematyzacji i standaryzacji wykonywanych procedur. Ścisłe określenie rodzaju wykonanego zabiegu ułatwia też „używanie jednego języka” przez zainteresowane tematem osoby podczas międzynarodowych konferencji oraz przy publikacji doniesień naukowych.

Pierwszą taką kwalifikację, do dziś – mimo pewnych ograniczeń – chętnie stosowaną, przedstawili w roku 1974 Piver, Rutledge i Smith [24]. Podstawą zastosowanego podziału było określenie zakresu usunięcia więzadeł kardynalnych, krzyżowo-maciczych i pochwy. Podział ten z ujęciem wskazań do danego typu histerektomii prezentuje Tabela 4.1.

W ostatnich latach zauważalna jest tendencja do ograniczania rozległości zabiegu operacyjnego, co uzasadnione jest brakiem istotnych różnic w 5-letnich przeżyciach chorych poddanych zabiegom o różnym zakresie. W prospektywnym, randomizowanym badaniu wykazano, że wyniki leczenia chirurgicznego raka szyjki macicy w stopniach IB-IIA były porównywalne przy typie II, jak i III radykalnej histerektomii, znamienne mniejszy odsetek powikłań dotyczył przy tym pacjentek grupy leczonej mniej radykalnie [25]. Wprowadzenie

Tabela 4.1. Klasyfikacja hysterektomii wg Pivera, Ruthledge'a i Smitha.

Typ hysterektomii	Opis	Wskazania
I	Wycięcie zewnątrzpowięziowe macicy z wąskim marginesem i lateralizacją moczowodów lecz bez ich preparacji (np. sposobem TeLinde)	1. Rak śródnałonkowy <i>in situ</i> oraz ograniczony, mikroinwazyjny (IA1) 2. Po radioterapii w przypadkach IB2 jako uzupełnienie
II	Usunięcie macicy z 1/2 więzadeł kardynalnych i krzyżowo-macicznym oraz 1/3 górnej części pochwy. Przecięcie <i>a. uterina</i> przyśrodkowo od moczowodu	1. Inwazyjny rak szyjki macicy w stopniu IA2 i IB1. 2. Niewielka wznowa centralna po pierwotnej radioterapii
III	Usunięcie macicy z całymi więzadłami kardynalnymi i krzyżowo-macicznymi oraz 1/3 górnej części pochwy. Przecięcie <i>a. uterina</i> przy odejściu od <i>a. iliaca interna</i>	1. Inwazyjny rak szyjki macicy w stopniu I B do IIA 2. Wznowa centralna po radioterapii bez nacieku pęcherza moczowego i odbytnicy
IV	Jak typ III, dodatkowo usunięcie tkanek okołomoczowodowych, podwiązanie <i>a. vesicalis superior</i> , wycięcie 3/4 górnej części pochwy	Wznowa centralna po leczeniu raka szyjki macicy o ile możliwe jest zachowanie pęcherza moczowego
V	Jak typ IV, dodatkowo usunięcie pęcherza moczowego z dystalnymi odcinkami moczowodów	Wznowa centralna z naciekiem na pęcherz moczowy i/lub dystalnej części moczowodów

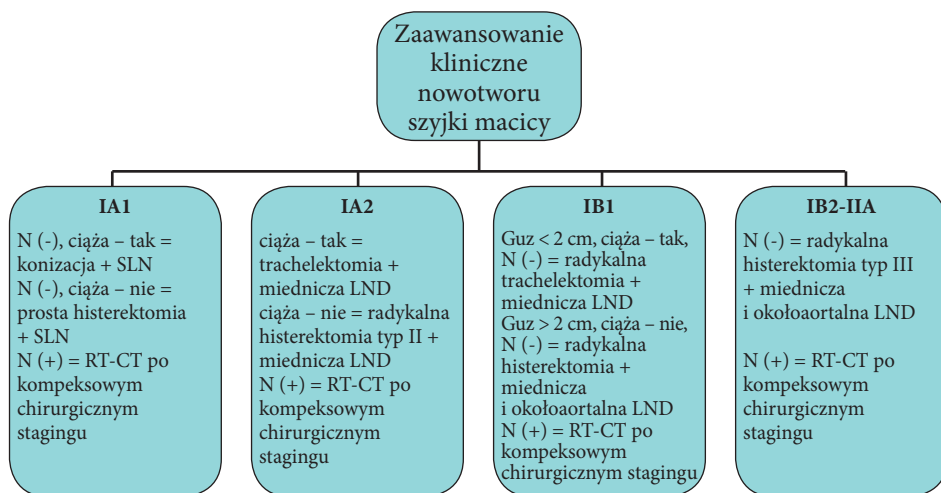
chirurgii oszczędzającej nerwy podczas radykalnej hysterektomii z powodu raka szyjki macicy oraz potrzeba modyfikacji klasyfikacji rozszerzonego usunięcia macicy w zależności od granic bocznych resekcji spowodowało pojawienie się w roku 2008 nowego systemu podziału radykalności hysterektomii [26]. Autorzy tego podziału – D.Querleu i C.Morrow – uznali, że klasyfikację można uprościć i sprowadzić do zakresu bocznego resekcji tkanek, co ma swoje przełożenie na efekt leczniczy danego typu hysterektomii, jak również związane z tym powikłania. Dodatkowo zaproponowali podział limfadenektomii w zależności od anatomicznego przebiegu naczyń krwionośnych i radykalności wykonanej procedury. Nowa klasyfikacja wydaje się być dość uniwersalna i może korespondować z wynikami leczenia w różnych typach zastosowanej radykalnej chirurgii raka szyjki macicy: klasycznej – otwartej, przezpochwowej w asyście laparoskopu, laparoskopowej i wreszcie przy użyciu robota [26]. Podział radykalnej hysterektomii wg Querleu i Morrow [26] prezentuje Tabela 4.2.

Tabela 4.2. Podział hysterektomii wg Querleu i Morrow.

Typ radykalnej hysterektomii	Definicja
A	Prosta, zewnątrzpowięziowa hysterektomia (brak potrzeby preparacji moczowodów)
B	Częściowa resekcja więzadeł krzyżowo-macicznym i pęcherzowo-macicznym. Moczowody są uwidocznione poprzez otwarcie ich kanałów i lateralizowane a przypochwia (<i>paracervix</i>) są reszekowane na poziomie kanału moczowodu, przynajmniej 10 mm margines pochwy jest odcięty. Jeśli dodatkowo usuwa się przyszyjkowe węzły chłonne określa się ten typ jako B2.
C	Granica bocznej resekcji jest połączenie <i>paracervix</i> z systemem naczyniowym naczyń biodrowych wewnętrznych. Węzadła pęcherzowo-maciczne są odcięte przy pęcherzu moczowym a krzyżowo-maciczne przy odbytnicy. Moczowody są zupełnie zmobilizowane. Margines odciętego mankietu pochwy wynosi 15–20 mm.
D	Poszerzona bocznie resekcja tkanek przymaciczw w kierunku ścian miednicy. D1 obejmuje całe <i>paracervix</i> aż po naczynia podbrzuszne z resekcją wychodzących z nich naczyń bocznej części <i>paracervix</i> . D2 – dodatkowo wycięcie naczyń podbrzusznym i przylegających struktur powięziowych i mięśniowych. Ten typ koresponduje z operacją typu LEER (<i>Laterally Extended Endofascia Resection</i>)

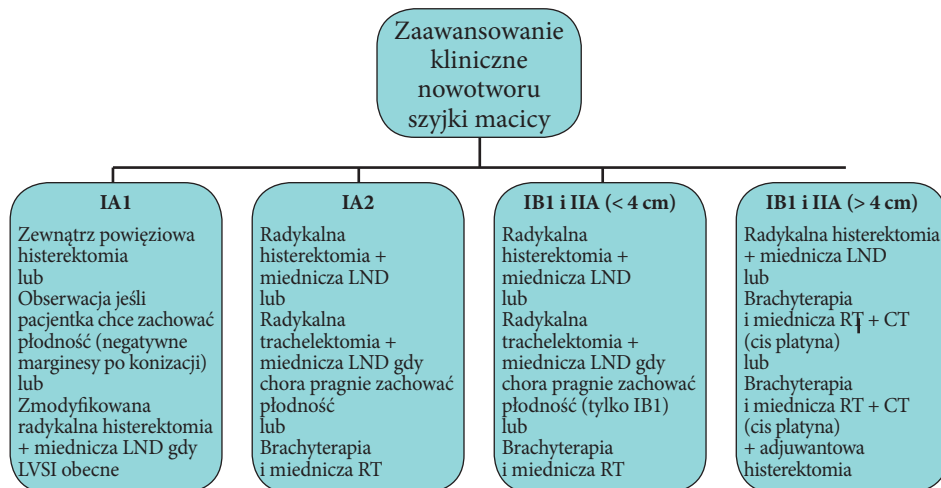
Dodatkowo wyróżniono trzy podtypy histerektomii typu C: C1 – oszczędzająca nerwy miedniczne, C2 – radykalna bez oszczędzenia nerwów, większa resekcja tkanek przyszykowych (*paracervix*) – dogrzebietowo od głębokiej żyły macicznej.

Niezależnie od systemu klasyfikacji radykalnej histerektomii przyjętej w danym ośrodku istotne jest, aby odpowiednio dopasować rodzaj zabiegu operacyjnego do zaawansowania klinicznego raka. Wg Marnitz i Kohler dodatkowo należy wziąć pod uwagę status węzłów chłonnych oraz w przypadkach niskozaawansowanych u młodszych kobiet – ich pragnienia prokreacyjne [27]. Propozycje takiego postępowania przedstawia poniższa Ryc. 4.1.



Ryc. 4.1. Algorytm postępowania chirurgicznego wg Marnitz i Kohler.

Opcjonalne rekomendacje dotyczące leczenia nisko zaawansowanego raka szyjki macicy podaje uznane źródło, jakim jest NCCN [28].



Ryc. 4.2. Algorytm postępowania chirurgicznego wg NCCN.

Podstawowym rodzajem leczenia nisko zaawansowanego raka szyjki macicy jest zatem chirurgia – ale chirurgia dobrze „skrojona” na miarę danego przypadku. Musi ona współcześnie połączyć realizację pragnienia uzyskania optymalnej radykalności onkologicznej z jak najmniejszymi skutkami niepożądanymi takiego leczenia.

Zachowanie płodności w inwazyjnym nowotworze szyjki macicy

Zachorowalność na raka szyjki macicy wzrasta z wiekiem danej populacji, osiągając szczyt między 45. a 55. rokiem życia, jednak zauważalna jest obecność coraz liczniejszych przypadków inwazyjnego raka także wśród młodszych kobiet – w wieku prokreacyjnym. Aż 42% takich przypadków jest wykrywanych przed 45. rokiem życia [29]. Widoczna w ostatnich latach tendencja do opóźnienia wieku pierwszej ciąży powoduje jednocześnie, że nałożenie się tych dwóch czynników stwarza dla ginekologa-onkologa coraz częściej spotykany problem: jak wyleczyć nisko zaawansowany inwazyjny nowotwór szyjki macicy u młodej kobiety nie pozbawiając jej jednocześnie szans posiadania potomstwa?

Trachelektomia

Rozwój technik małoinwazyjnych pozwolił na powrót idei radykalnego leczenia chirurgicznego raka szyjki macicy, ale z zaoszczędzeniem trzonu macicy. Pionierem tych działań był D. Dargent, który zaproponował radykalną pochwową trachelektomię (RVT) w asyście laparoskopu [30]. Zabieg rozpoczyna się od laparoskopowej lymadenektomii miedniczej, po której – przy negatywnych węzłach chłonnych – następuje etap pochwowy: usunięcie szyjki macicy wraz z mankietem pochwy i otaczającymi tkankami *paracervix*, będący rodzajem modyfikacji dobrze znanej operacji radykalnej histerektomii przezpochwowej wykonanej sposobem Schauty-Stoeckla. Opcjonalnie w niektórych ośrodkach zakłada się na cieśń macicy szew okrężny jak profilaktykę porodu przedwczesnego.

Po kilkunastu latach doświadczeń określono kryteria kwalifikacyjne do takiego zabiegu: silne pragnienie posiadania potomstwa przy braku zdiagnozowanej niepłodności, wiek <40. r.ż. potwierdzona diagnoza inwazyjnego raka szyjki macicy, stopnie – IA1 + pozytywne LVSI, IA2 i IB1 przy negatywnym LVSI, rozmiar guza < 2 cm, ograniczone zajęcie *endocervix* (przynajmniej 8 mm zdrowego odcinka do ujścia wewnętrznego, weryfikacja kolposkopowa i MRI – jest to bardzo istotne przy gruczolowych postaciach raka aby zachować wystarczający zdrowy margines), brak wykładników przerzutów do węzłów chłonnych czy innych narządów, wyłączenie niekorzystnych rokowniczo postaci histologicznych guza (np. nowotwór neuroendokrynnny), posiadanie zespołu doświadczonego w radykalnej chirurgii przezpochwowej i zabiegach laparoskopowych [31].

Opisano także inne warianty RT: z dostępu brzuszego (RAT) [32] i całkowicie laparoskopowego [33]. Jednak najczęściej wykonywanym zabiegiem w takiej sytuacji, jak opisano, pozostaje RVT. Odsetek ciąż po RAT waha się między 6,7 a 33,3%, gdzie po RVT wynosi 16,7 – 100%). Odsetek wznowy wynosi średnio 4% (waha się od 0 do 7,3%, zależnie od ośrodka) a zgonów odpowiednio 2,6% (0–4,2%) [31]. Nadzór po RVT jest intensywny i polega na kontroli cytologicznej i kolposkopowej co 3–4 miesiące przez pierwsze 2 lata i co 6 miesięcy później. Co roku wykonuje się badanie MRI. Położniczy wynik RVT jest zachęcający – 70% pacjentek udaje się zażyć w ciążę, z czego 46% donosi ciążę powyżej 36. tygodnia, aby zakończyć ją cięciem cesarskim [34]. Głównym problemem jest większy od-

setek przypadków przedwczesnego zakończenia ciąży w drugim jej trymestrze, podawany jako 8–20% [34].

Chemokonizacja

Jakkolwiek RVT pozostaje uznanym standardem konserwatywnego, chirurgicznego leczenia raka szyjki macicy u kobiet pragnących zachować płodność, a wymienione wyżej wyniki prokreacyjne są zadawalające, istnieje potrzeba ich poprawienia. Mniej agresywnym leczeniem może być połączenie laparoskopowej lymfadenektomii z obszerną konizacją chirurgiczną wykonaną w obrębie zdrowych tkanek. Jest to szczególnie atrakcyjne dla tych kobiet, u których pierwotna zmiana inwazyjna jest bardzo mała i nie stwierdza się przerzutów w miedniczych węzłach chłonnych. Status węzłów chłonnych miedniczych jest dobrym predykatorem braku lub obecności nacieków nowotworowych przymacicz [35]. W przypadkach wznowy po RVT stwierdzono, że najczęstszą jej lokalizacją są przymacicza, prawdopodobnie wskutek ich niewystarczającej resekcji [35].

Inną skuteczną metodą zachowującą płodność pacjentki bez zwiększonego ryzyka wznowy wydaje się być procedura neoadjuwantowej chemioterapii z następową dużą konizacją – określana mianem chemokonizacji. Maneo i wsp. opisali grupę 20 pacjentek leczonych w ten sposób [36]. Pacjentki w stopniu IB1, z guzem <3 cm, w wieku poniżej 40 lat i bez zajęcia węzłów chłonnych, przeszły neoadjuwantową chemioterapię (3 cykle kombinacji cisplatyna+paklitaksel+ifosfamid), a następnie szeroką chirurgiczną konizację z miedniczą lymfadenektomią. U 5 pacjentek uzyskano zupełną odpowiedź (CR) potwierdzoną histopatologicznie, a u pozostałych 15 odpowiedź częściową (PR), gdzie mikroinwazyjny naciec wahał się od *in situ* (2 przypadki), przez <3 mm (9 przypadków) i >3 mm (4 przypadki). W przypadkach większego nacieku wykonywano następnie histerektomię radykalną. W żadnym z tych 20 przypadków nie stwierdzono wznowy podczas 69 miesięcy obserwacji. Na 9 kobiet, które starały się zajść w ciążę, u 6 koncepcja była skuteczna, z efektem urodzin 9 zdrowych dzieci (odsetek ciąż 66%). Podobne dane, wykazujące bezpieczeństwo chemokonizacji we wczesnych rakach szyjki macicy (IA1, IA2 i IB1 <3 cm) i jej niezłą skuteczność w aspekcie położniczym opisali Landoni i wsp. [35] – 2/3 przypadków z CR, 1/3 z PR, przy odsetku ciąż 27% oraz Rob i wsp. [37] – 1/40 przypadek wznowy po 14 miesiącach przy odsetku ciąż 71%.

Uzyskanie CR lub PR (mikroskopowa pozostałość nacieku <3 mm w badaniu histopatologicznym) wydaje się być istotnym czynnikiem rokowniczym wpływającym na przeżycie pacjentek z rakiem szyjki macicy [38]. Dlatego konizacja i miednicza limfadenektomia w przypadkach wczesnych stopni raka szyjki macicy i przy bardzo małej masie nowotworu (IA1, IA2, IB1 <2 cm, LVSI neg.) oraz chemokonizacja w tych wczesnych przypadkach obarczonych nieco większym ryzykiem wznowy (IA1 i IA2 przy LVSI pos., IB1 >2 cm przy LVSI neg.), to działania, które mogą być rozważane jako zarówno bezpieczne i odpowiednie z punktu widzenia onkologicznego, jak i zadawalające z punktu widzenia wyniku prokreacyjnego takiej oszczędzającej chirurgii [35].

Zarówno konizacja z limfadenektomią, chemokonizacja, jak i radykalna trachelektomia jako formy zachowania płodności kobiet z wczesną postacią inwazyjnego raka szyjki macicy wymagają dłuższej obserwacji i prospektywnych, randomizowanych badań, a najlepiej – wprowadzenia międzynarodowego rejestru, który dostarczyłby jak najwięcej faktów będących podstawą rekomendacji w przyszłości.

Nowe trendy chirurgicznego leczenia nowotworów szyjki macicy – chirurgia oszczędzająca unerwienie, chirurgia małoinwazyjna, TMME, LEER, LEP

Radykalna chirurgia raka szyjki macicy (trachelektomia, rozszerzona histerektomia) z zaoszczędzeniem nerwów miedniczych

We współczesnej chirurgii onkologicznej, poza radykalnością i związanym z nią wynikiem ostatecznym w postaci przeżycia, liczy się także jakość tego przeżycia. Radykalna operacja inwazyjnego nowotworu szyjki macicy wiąże się często z powikłaniami w postaci dysfunkcji pęcherza moczowego i odbytnicy oraz zaburzeń natury seksualnej. Komplikacje te są wynikiem operacyjnej traumy dotyczącej autonomicznego unerwienia narządów miednicy mniejszej. Pooperacyjne dysfunkcje pęcherza moczowego są podawane w piśmiennictwie dotyczącym radykalnego leczenia chirurgicznego raka szyjki macicy nawet w 70 do 85% przypadków [39]. Aby uniknąć tych powikłań, można albo ograniczyć radykalność zabiegu przez zmniejszenie zakresu resekcji przymacicz, albo też – bez zmniejszania radykalności operacji – wypreparować nerwy miednicze z ich zaoszczędzeniem. Pierwszy sposób opisał już w 1921 Okabayashi, ograniczając radykalność usuwanych przymacicz do ich górnej części naczyniowej [10]. Landoni natomiast, jak już wcześniej wspomniano, wykazał wiele lat później w prospektywnym randomizowanym badaniu przewagę radykalnej histerektomii typu II nad bardziej radykalną typu III w zapobieganiu dysfunkcjom pęcherza moczowego, bez pogorszenia wyników takiego leczenia [25].

W ślad za chirurgami i urologami, którzy wprowadzili w swoich dziedzinach radykalne operacje raka odbytnicy i stercza z zachowaniem unerwienia narządów miednicy, w ostatnich latach pojawiły się liczne prace opisujące technikę zaoszczędzenia nerwów podczas radykalnej chirurgii raka szyjki macicy. Niewątpliwie przyczynił się do tego gwałtowny rozwój technik endoskopowych pozwalający na nieosiągalną dotychczas jakość powiększonego obrazu struktur anatomicznych miednicy mniejszej, co znacznie ułatwia również preparację nerwów miedniczych.

Wykazano, że za wyżej opisane dolegliwości odpowiadają uszkodzenia podczas radykalnej histerektomii autonomicznych nerwów miedniczych w trzech etapach operacji podczas odcięcia więzadeł krzyżowo-macicznych od odbytnicy (uszkodzenie nerwów podbrzusznych), podczas resekcji głębokiej żyły macicznej więzadła kardynalnego (uszkodzenie miedniczego nerwu trzewnego) oraz podczas klemowania i odcinania przypochwii (pęcherzowa gałąź nerwowa ze spłotu dolnego podbrzusznego) [40]. Zatem preparacja i zaoszczędzenie nerwu podbrzusznego, miedniczego nerwu trzewiowego oraz biegnącego do pęcherza moczowego unerwienia ze spłotu podbrzusznego dolnego powoduje brak lub minimalizację pooperacyjnych dysfunkcji pęcherza moczowego i odbytnicy.

Opisano dotychczas różne techniki preparacji struktur nerwowych miednicy. Pierwotnie izolowano nerwy trzewne i spłoty miednicze w więzadłach głównych przy użyciu liposukcji – pionierem w Europie takiego zabiegu był Höckel [41], następnie opisano dokładną, anatomiczną preparację struktur nerwowych miednicy mniejszej z ich zachowaniem podczas radykalnej histerektomii [42,43]. Wreszcie Possover opisał laparoskopowy system neuronawigacji pozwalający na identyfikację i zachowanie miedniczych nerwów parasympatycznych [44].

Mimo szybkiego rozwoju radykalnej chirurgii szyjki macicy zaoszczędzającej unerwienie pewne wątpliwości dotyczą zachowania odpowiedniej onkologicznej radykalności oraz wymagań dotyczących posiadania wyrafinowanego sprzętu technicznego, jak również konieczność wyszkolenia specjalistów w tej dziedzinie. Metoda ta, jak najbardziej obiecująca,

wymaga zatem czasu dla dokonania porównawczej oceny wyników leczenia, jak również jej propagowania i prowadzenia edukacji w gronie onkoginekologów.

Chirurgia małoinwazyjna raka szyjki macicy

Ostatnie dwadzieścia lat, to ogromny postęp w małoinwazyjnej – endoskopowej – chirurgii nowotworów narządów płciowych kobiety. Niezwykła jakość powiększonego obrazu, zwłaszcza w wersji *high definition*, precyzja preparacji oraz mała inwazyjność korelująca z niskim odsetkiem powikłań pooperacyjnych, krótkim czasem pobytu w szpitalu i dużą satysfakcją pacjenta sprawiają, że rozwój technik endoskopowych w ginekologii onkologicznej jest faktem, mimo krytyki tradycjonalistów kwestionujących głównie radykalność onkologiczną.

Wśród operacji małoinwazyjnych raka szyjki macicy można wymienić radykalną laparoskopową histerektomię (TRLH), radykalną przezpochwową histerektomię w asyście laparoskopu (LARVH) oraz radykalną histerektomię w asyście robota (RAH). Te same techniki można wykorzystać w leczeniu oszczędzającym płodność – trachelektomii. Dodatkowo laparoscopia oraz chirurgia endoskopowa przy użyciu robota, to doskonałe techniki wykonania lymfadenektomii miedniczej i paraortalnej, tak przezotrzewnowej jak i pozaotrzewnowej. Zabiegi te stanowią uzupełnienie radykalnych operacji usunięcia macicy lub szyjki macicy i są dobrym narzędziem diagnostycznym i decyzyjnym, zarówno w przypadkach niskozaawansowanego raka szyjki macicy przy leczeniu prowadzonym z celem zachowania przez kobiety płodności (trachelektomia, chemokonizacja), jak również w zaawansowanym klinicznie raku – zaotrzewnowa lymfadenektomia okołoaortalna pozwala wówczas bardziej dopasować zakres teleterapii do danego przypadku.

Porównawcze badania różnych technik radykalnego operowania raka szyjki macicy są nieliczne, ale coraz dłuższy czas obserwacji przemawia na korzyść technik małoinwazyjnych. W przypadku TLRH dość dużą grupę ($n = 78$) opisał Spirtos i wsp., stwierdzając średni czas zabiegu 205 minut, odsetek powikłań okołoooperacyjnych $<3\%$ a odsetek wznów ok. 5% [45]. Nie wykonano prospektywnych badań randomizowanych porównujących bezpośrednio TLRH z tradycyjną, radykalną histerektomią przezbrzuszną (TARH), natomiast w badaniach retrospektywnych stwierdzono przy podobnym odsetku wznów oraz czasie trwania operacji znamienne mniejszą utratę krwi, czas hospitalizacji i odsetek pooperacyjnych infekcji w przypadkach TLRH [46,47].

Bardzo zachęcające są wstępne doniesienia dotyczące RAH. Technika ta przy użyciu robota chirurgicznego Da Vinci (*Intuitive Surgical*, CA, USA) pozwala na (w porównaniu do laparoskopii) obraz trójwymiarowy, lepszą ergonomię i większy zakres ruchów narzędzi (7 stopni swobody zamiast 4, jak w laparoskopii) oraz precyzję ruchów poprzez redukcję drżeń narzędzi. Wadą są koszty. W niewielkim badaniu porównawczym (RAH vs. TLRH we wczesnym raku szyjki macicy) Sert i wsp. stwierdzili mniejszą utratę krwi i krótszą hospitalizację po operacjach z użyciem robota i nieznamienne różnicę na korzyść TLRH w czasie operacji i w wielkości uzyskanego preparatu (marginesy przymaciczy, rozmiar mankietu pochwy, ilość węzłów chłonnych) [20]. Z kolei Geisler i wsp., porównując retrospektywnie większy już materiał (RAH vs. TARH) stwierdzili znamienne mniejszą utratę krwi i krótszy okres hospitalizacji przy RAH, podczas gdy czas operacji oraz zakres uzyskanego preparatu nie różniły się w tych dwóch grupach [48]. Podobnie Boggess potwierdził przewagę RAH nad tradycyjną, otwartą radykalną histerektomią wykazując dodatkowo krótszy czas operacji oraz większą liczbą uzyskanych węzłów chłonnych w przypadku RAH [21].

Kolejną techniką, która przeżywa obecnie renesans dzięki wprowadzeniu chirurgii endoskopowej, jest LARVH. Ograniczeniem tradycyjnej radykalnej histerektomii przezpochwowej

w wykonaniu Schauty i w późniejszych modyfikacjach Stoeckla i Amreicha był brak możliwości wykonania limfadenektomii. W 1987 Dargent wykonał LARVH, technika ta jednak nie upowszechniła się, ograniczając swoją obecność do kilku ośrodków na świecie. Przyczyną jest prawdopodobnie mniejsze wykształcenie onkoginekologów w chirurgii pochwy niż brzusznej oraz postęp wymienionych wyżej technik endoskopowych.

LARVH pozostaje jednak w arsenale chirurgicznym ginekologii onkologicznej. W dużej pracy przeglądowej dotyczącej LARVH Roy i wsp. stwierdzili porównywalne wyniki LARVH do TARH w aspekcie zarówno czasu operacji, jak i powikłań okołoperacyjnych [49]. Na bardzo dużej grupie (n = 200) niemiecka grupa badaczy stwierdziła bezpieczeństwo i skuteczność LARVH [50]. Odsetek powikłań okołoperacyjnych nie przekraczał 8%, przy czym pięcioletnie przeżycie po takim zabiegu dotyczyło 83% operowanych. W ponad 18% przypadków zdiagnozowano wznowę, na którą wpływały takie czynniki, jak staging, status węzłów chłonnych i pozytywne LVSI.

Całkowita Resekcja Mesometrium (TMMR – Total Mesometrial Resection)

Zgodnie z koncepcją rozwoju embriologicznego, dany (chory) organ powinien być usunięty razem ze swoją kreską. Wychodząc z takiego założenia chirurdzy wprowadzili metodę TME (resekcji odbytnicy z całą jej kreską), uzyskując wyraźną poprawę przeżyć w tym nowotworze. Wg Höckela teoria kompartmentowego rozsiewu nowotworu [51], zgodnego z embriologicznym rozwojem danego organu, nakłada na radykalną chirurgię nowotworu nowe imperatywy – konieczność całkowitej resekcji danego kompartmentu: narządu wraz z jego umocowaniem, kreską. Takie postępowanie jest na ogół wystarczające w zapobieganiu wznowie i nie wymaga leczenia uzupełniającego, np. napromieniania. W zależności od zaawansowania choroby zakres resekcji może być modyfikowany do resekcji subkompartmentowej przy wczesnych stadiach choroby oraz wielokompartmentowej przy bardziej zaawansowanym nowotworze lub jego wznowie [51].

Kierując się takim rozumowaniem Höckel opisał operację sposobem TMME raka szyjki macicy w stopniu IB-IIB mogącą mieć zastosowanie w miejsce radykalnej histerektomii Wertheimowskiej [52]. Usuwa się wtedy maciczo-pochwowy (Müllera) kompartment z ograniczeniem jego końcowego odcinka – kikuta pochwy. Zabieg taki polega na usunięciu *en bloc* macicy, bliższej części pochwy oraz ich mesometrium, przecięciu gęstej odbytniczo-maciczej tkanki łącznej ponad poziomem wypreparowanego spłotu nerwowego podbrzusznego dolnego oraz rozszerzonej limfadenektomii miedniczo/okołoaortalnej z zachowaniem spłotu podbrzusznego górnego.

Nerwy miednicze zatem, mimo bliskiego sąsiedztwa, jako elementy spoza kompartmentu Müllerianowskiego, pozostają zachowane. Stosując w praktyce swoją teorię Höckel opisał 212 pacjentek operowanych w ten sposób z rakiem szyjki macicy w stopniu IB, IIA i IIB (wybrane przypadki), które obeszły się bez adjuwantowej radioterapii, choć wg standardowych czynników ryzyka 134 powinno było takie leczenie uzupełniające otrzymać. W okresie 5 lat obserwacji odnotowano 94% pacjentek wolnych od choroby przy 96% całkowitym przeżyciu – przy maksymalnie 2 stopniu powikłań związanych z takim leczeniem. Uzyskano pełną kontrolę kliniczną, jeśli badanie histologiczne preparatu z TMMR wykazało brak zajęcia granic preparatu przez nacieki nowotworowy i znaczenia tutaj nie miało metryczne określenie wolnej granicy resekcji. W konkluzji Höckel uważa, że TMMR ma w sobie wielki potencjał skutecznego leczenia nisko zaawansowanego raka szyjki macicy bez konieczności uzupełniającej radioterapii. TMMR wymaga jednak, przed upowszechnieniem prospektywnych, badań wieloośrodkowych [53].

Poszerzona Bocznie Resekcja Wewnętrzna Miednicy (LEER – Laterally Extended Endopelvic Resection)

Zgodnie z opisaną wyżej teorią kompartmentową progresja nowotworu może łatwo przekroczyć granice kompartmentu, z którego się wywodzi – zwłaszcza jeśli architektura tych kompartmentów została naruszona przez pierwotne leczenie [53]. W takim przypadku resekcja multikompartymetowa może przywrócić kontrolę nad chorobą. Zatem różne chirurgiczne procedury w zakresie miednicy mniejszej określone mianem LEER oznaczają resekcję *en bloc* licznych narządowych kompartmentów, aż po zdrowe granice. W przypadkach nacieku guza sięgającym aż po ścianę miednicy i jej dno konieczne może być, poza resekcją narządową, także usunięcie mięśni ścian miednicy (zasłonowy wewnętrzny, łonowoguziczny, biodrowoguziczny i guziczny) oraz całego spływu wewnętrznych naczyń biodrowych [54].

LEER jest na ogół kojarzony z limfadenektomią (o ile nie była pierwotnie wykonana), a dostęp jest często brzuszno-kroczyowy. Dodatkowo takiej procedurze towarzyszą często zabiegi rekonstrukcyjne dotyczące pęcherza moczowego i odbytnicy, kolostomie, odtwarzanie dna miednicy i pochwy oraz krocza, co wymaga plastyki płatami skórno-mięśniowymi. Doświadczenia autora LEER sięgają 100 pacjentek, z których 75 było operowanych z powodu wznowy, a reszta z powodu miejscowo zaawansowanego pierwotnie raka. Odsetek powikłań po tak ekstensywnej chirurgii sięgał 70%, a 5-letni okres przeżycia całkowitego obserwowano u 55% chorych [54]. Zabieg LEER stanowi nowe podejście do znanej egzenteracji sposobem Brunschwiga, wymaga jednak, podobnie jak TMMR, badań wielośrodkowych i dłuższego czasu obserwacji.

Rozszerzona bocznie parametrektomia (LEP – Laterally Extended Parametrectomy)

W 1993 roku węgierscy onkoginekolodzy Palfavi i Ungar wprowadzili zabieg określany mianem LEP, który jest nową, alternatywną dla klasycznej operacji Wertheima radykalną procedurą w raku szyjki macicy [55]. W zamierzeniu autorów operacja ta ma na celu usunięcie całych przymaciczy i całej tkanki limfatycznej aż po ściany miednicy w porównaniu do radykalnej histerektomii klasy III poszerzyli oni granice resekcji aż do prawdziwych, anatomicznych ścian miednicy. Punktem wyjścia do takiej rozległości radykalnej operacji jest fakt, że najczęstsze wznowy dotyczą okolicy tkanek i narządów miednicy mniejszej, zwłaszcza przy niekorzystnych czynnikach rokowniczych, takich jak obecność komórek nowotworowych w węzłach chłonnych, czy infiltracja przymaciczy przez nowotwór. Palfavi i Ungar wprowadzili LEP dla pewnej grupy pacjentek z rakiem szyjki macicy – chorych o podwyższonym ryzyku wznowy (stopień IB przy dodatnich węzłach chłonnych miedniczych oraz stopień IIB) [55].

Kwintesencją procedury typu LEP jest osiągnięcie innej płaszczyzny preparowania, niż w przypadku typowej radykalnej histerektomii. W tym przypadku usunięty zostaje cały podbrzusny system naczyniowo-limfatyczny. Nie ograniczamy się zatem do odcięcia samego unaczynienia trzewnego wychodzącego przyśrodkowo od naczyń podbrzusnych wraz z otaczającą je tkanką chłonną, lecz odcinamy unaczynienie z systemu podbrzusznego lateralnie – w płaszczyźnie jego wnikania do ścian miednicy. Poza totalną miedniczą limfadenektomią i resekcją podbrzusznego systemu unaczynienia usuwana jest cała tkanka łączna miednicy (*fascia endopelvica*) – pod koniec operacji uwidaczniają się mięśnie tworzące ściany i dno miednicy [55]. LEP może być wykonany jednostronnie lub obustronnie, w zależności od obecności pozytywnych węzłów chłonnych lub infiltracji przymaciczy. Cały materiał chirurgiczny – macica, przymacicza, podbrzusny system naczyniowy wraz z tkanką łączną miednicy oraz węzły chłonne – usuwany

jest *en bloc*. Autorzy LEP opisują 15 przypadków wykonania tej operacji, przy czym odsetek powikłań, poza większą utratą krwi, nie był znacząco wyższy niż w przypadku tradycyjnej radykalnej histerektomii. W operowanych przypadkach natomiast (IB z pozytywnymi węzłami i IIB) okres przeżycia całkowitego i czas wolny od choroby wydaje się być lepszy w porównaniu do tradycyjnej radykalnej histerektomii z następowym leczeniem uzupełniającym [56].

LEP, podobnie jak opisywane wyżej TMMR i LEER, wymaga badań wielośrodkowych i większej grupy pacjentek w obserwacji po takiej procedurze, aby można było jednoznacznie określić jej przydatność i rekomendować ją w wybranych sytuacjach klinicznych.

Chirurgia paliatywna nowotworów szyjki macicy

Niestety, pewien odsetek interwencji chirurgicznych onkoginekologa dotyczy pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy, bądź jego progresją i zabiegi chirurgiczne przeprowadzane są, gdy pojawiają się objawy bezpośrednio zagrażające życiu pacjentki oraz pogarszające jego jakość. Zadaniem chirurgii są wówczas procedury ratunkowe, paliatywne, mające poprawić komfort chorej bez wpływu na ogólne przeżycie.

Pierwszy problem, to masywne krwotoki z dróg płciowych. Poza paliatywną radioterapią typu „boost” oraz embolizacją naczyń macicznych pomoc ginekologa-onkologa sprowadza się do zabiegowego podwiązania naczyń podbrzusnych oraz jajnikowych. Można je wykonać klasycznie na drodze laparotomii lub z dojścia pozaotrzewnowego, można też użyć laparoskopu.

Drugi rodzaj chirurgii dotyczy przewodu pokarmowego w przypadkach jego zajęcia przez naciek nowotworu, co w efekcie prowadzić może do powstania niedrożności. Z uwagi na to, że najczęstszą lokalizacją takiego nacieku jest odbytnica, procedurą polecaną i wykonywaną w takiej sytuacji jest kolostomia lub ileostomia.

Podsumowanie

Chirurgia raka szyjki macicy jest intensywnie rozwijającą się dziedziną ginekologii onkologicznej. Od praktykującego ją ginekologa wymaga doskonałej znajomości anatomii miednicy oraz szczególnych umiejętności i sprawności pozwalających na bezpieczne preparowanie rozległej sieci naczyniowej, limfatycznej i nerwowej. Współcześnie preferowane są techniki małoinwazyjne, stąd konieczność szkolenia się i w tej dziedzinie. Ta szybko rozwijająca się gałąź chirurgii onkologicznej wymaga wreszcie aktualnej wiedzy medycznej, aby móc dopasować rodzaj zabiegu i jego rozległość do sytuacji klinicznej danego pacjenta. Staramy się zatem leczyć raka szyjki macicy chirurgią „skrojoną na miarę” – postępując zgodnie z obowiązującymi standardami i rekomendacjami, jednak czasem modyfikując je do potrzeb i oczekiwań świadomej, bo dobrze poinformowanej o korzyściach i zagrożeniach, pacjentki.

Bibliografia

1. Gultekin M, Dursun P, Ayhan A. How to manage pre-invasive cervical diseases?: An overview. In: Textbook of gynecological oncology. Endorsed by European Society of Gynecological Oncology. Ankara, 2009:28-31.
2. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS et al. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. Am J Obstet Gynecol. 2003;189:295-304.
3. Gonzales DI Jr, Zah CM, Retzliff MG et al. Recurrence of dysplasia after loop electrosurgical excision procedures with long term follow-up. Am J Obstet Gynecol. 2001;184:315-321.

4. Robinson WR, Lud ED, Adams J. The predictive value of LEEP specimen margin status for residual/recurrent cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 1998;8:109-112.
5. Lapaquette TK, Dinh TV, Hannigan EV et al. Management of patients with positive margins after cervical conization. *Obstet Gynecol* 1993;82:440-443.
6. Paraskevaidis E, Kitchener H, Adonakis G et al. Incomplete excision of CIN in conization: further excision or conservative management? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;53:45-47.
7. Wertheim E. The extended abdominal operation for carcinoma uteri. *Am J Obstet Gynecol* 1912;6:169-232.
8. Schauta F. Die erweiterte vaginale Operation bei Carcinoma colli uteri aufgrund zehnjähriger Erfahrung. *Msschr Geburtsh Gynäkol* 1911;33:680-712.
9. Latzko W, Schiffman J. Klinisches und Anatomisches zur Radikaloperation des Gebärmutterkrebses. *Zbl Gynäkol* 1919;34:689-711.
10. Okabayashi H. Radical abdominal hysterectomy for cancer of the cervix uteri, modification of the Takayama operation. *Surg Gynecol Oncol Obstet* 1921;33:335-341.
11. Ogino K. Modified Okabayashi method by Ogino. *Surgery* 1954;4:4-12.
12. Sakamoto S, Takizawa K. An improved radical hysterectomy with fewer urological complications and with no loss of therapeutic results for invasive cervical cancer. *Bailliere's Clin Obstet Gynecol* 1988;2:953-962.
13. Meigs JV. Radical hysterectomy with bilateral pelvic lymph nodes dissection. A report of 100 patients operated on five or more years ago. *Am J Obstet Gynecol* 1951;62:854-870.
14. Delgado G, Potkul RK, Dolan JR. Retroperitoneal radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1995;56:199-194.
15. Canis M, Mage G. La chirurgie endoscopique a-t-elle une place dans la chirurgie radical du cancer du col uterin. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1990;19:921-928.
16. Nezhat CR, Burrell MO, Nezhat FR et al. Laparoscopic radical hysterectomy with paraortic and pelvic lymph node dissection. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:864-865.
17. Querleu D. Laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1993;51:248-254.
18. Dargent D, Mathevet P. Schauta's vaginal hysterectomy combined with laparoscopic lymphadenectomy. *Bailliere's Clin Obstet Gynecol* 1995;9:691-705.
19. Boggess JF, Gehring PA, Cantrell L et al. A comparative study of 3 surgical methods for hysterectomy with staging for endometrial cancer: robotic assistance, laparoscopy, laparotomy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:360 e1-9.
20. Sert BM, Abeler VM. Robotic-assisted laparoscopic radical hysterectomy (Piver type III) with pelvic node dissection – case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006;27:531-533.
21. Boggess JF, Gehring PA, Cantrell L et al. A case-control study of robot-assisted type III radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection compared with open radical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:357 e1-9.
22. Magrina JF, Kho RM, Weaver AL et al. Robotic radical hysterectomy: comparison with laparoscopy and laparotomy. *Gynecol Oncol* 2008;109:86-91.
23. Fanning J, Fenton B, Purohit M. Robotic radical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:649 e1-4.
24. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974;44:265-272.
25. Landoni F, Maneo A, Cormio G et al. Class II versus Class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol* 2001;80:3-12.
26. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008;9:297-303.
27. Marnitz S, Köhler C. Advanced Stage Cervical Cancer. In: *Textbook of gynecological oncology*. Endorsed by European Society of Gynecological Oncology. Ankara, 2009:164-172.
28. NCCN, National Comprehensive Cancer Network, Practice Guidelines in Oncology- V. I. 2010: <http://www.nccn.org/professionals/physicians>
29. Schneider A, Erdemoglu E. Radical Trachelectomy. In: *Textbook of gynecological oncology*. Endorsed by European Society of Gynecological Oncology. Ankara, 2009:243-245.
30. Dargent D, Martin X, Sacchetoni A et al. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer* 2000;15:1877-1882.
31. Dursun P, LeBlanc E, Noguiera MC. Radical vaginal trachelectomy (Dargent's operation): a critical overview of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33:933-941.
32. Smith JR, Boyle DC, Corless DJ et al. Abdominal radical trachelectomy: a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1196-2000.

33. Lee CL, Huang KG, Wang CJ. Laparoscopic radical trachelectomy for stage Ib1 cervical cancer. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10:111-115.
34. Rodolakis A. Fertility saving surgeries in gynaecologic oncology. In: *Textbook of gynecological oncology*. Endorsed by European Society of Gynecological Oncology. Ankara, 2009:239-242.
35. Landoni F, Parma G, Peiretti M et al. Chemo-conization in early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;107:125-126.
36. Maneo A, Landoni F, Caspari G et al. Chemotherapy and conization for preserving fertility in stage IB1 cervical cancer. 2004 Proceedings IGCS. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:694.
37. Rob L, Pluta M, Strnad P et al. A less radical treatment option to the fertility-sparing radical trachelectomy in patients with stage I cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111:116-120.
38. Colombo N, Gabriele A, Lissoni A et al. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) in locally advanced uterine cervical cancer (LAUCC): correlation between pathological response and survival. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:352.
39. Dursun P, Ayhan A, Kescu E. Nerve-sparing radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;70:195-205.
40. Fuji S. Anatomic identification of nerve-sparing radical hysterectomy: A step-by-step procedure. *Gynecol Oncol* 2008;111:33-41.
41. Höckel M, Konerding MA, Heussel CP. Liposuction-assisted nerve-sparing extended radical hysterectomy: oncologic rationale, surgical anatomy and feasibility study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:971-976.
42. Trimbos JB, Maas CP, Deruiter MC et al. A nerve-sparing radical hysterectomy: guidelines and feasibility in Western patients. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:180-186.
43. Raspagliesi F, Ditto A, Fontanelli R et al. Nerve-sparing radical hysterectomy: a surgical technique for preserving the autonomic hypogastric nerve. *Gynecol Oncol* 2004;93:307-314.
44. Possover M, Quakernack J, Chiantera V. The LANN technique to reduce postoperative functional morbidity in laparoscopic radical pelvic surgery. *J Am Coll Surg* 2005;201:913-917.
45. Spirtos NM, Eisnekop SM, Schlaerth JB et al. Laparoscopic radical hysterectomy (type III) with aortic and pelvic lymphadenectomy in patients with stage I cervical cancer: surgical morbidity and intermediate follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:340-348.
46. Li G, Yan X, Shang H et al. A comparison of laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy and laparotomy in the treatment of Ib-IIa cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:176-180.
47. Frumowitz M, dos Reis R, Sun CC et al. Comparison of total laparoscopic and abdominal radical hysterectomy for patients with early stage cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2007;110:96-102.
48. Geisler JP, Curtis JO, Naumann K et al. Robotically assisted laparoscopic radical hysterectomy compared with open radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:438-442.
49. Roy M, Plante M, Renaud MC. Laparoscopically assisted vaginal radical hysterectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005;19:377-386.
50. Hertel H, Köhler C, Michels W et al. Laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy (LARVH): prospective evaluation of 200 patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90:505-511.
51. Höckel M, Horn LC, Fritsch H. Local tumor spread in stage IB-IIB cervical carcinoma is confined to the mesenchymal compartment of uterovaginal organogenesis. *Lancet Oncol* 2005;6:751-756.
52. Höckel M, Horn LC, Manthey N et al. Resection of the embryologically defined uterovaginal (Müllerian) compartment and pelvic control in patients with cervical cancer: a prospective analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:683-692.
53. Höckel M. Compartment resection in gynecologic oncology: TMMR and LEER. In: *Textbook of gynecological oncology*. Endorsed by European Society of Gynecological Oncology. Ankara, 2009:300-302.
54. Höckel M, Dornhöfer N. Pelvic exenteration for gynecological tumors: achievements and unanswered questions. *Lancet Oncol* 2006;7:837-847.
55. Palfalvi L, Ungar L. The laterally extended parametrectomy (LEP). In: *Textbook of gynecological oncology*. Endorsed by European Society of Gynecological Oncology. Ankara, 2009:313-315.
56. Palfalvi L, Ungar L. Laterally extended parametrectomy, the technique for radical pelvic sidewall dissection. Feasibility, technique, results. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:914-917.

V. Teleradioterapia raka szyjki macicy

dr n. med. Małgorzata RUSIECKA

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

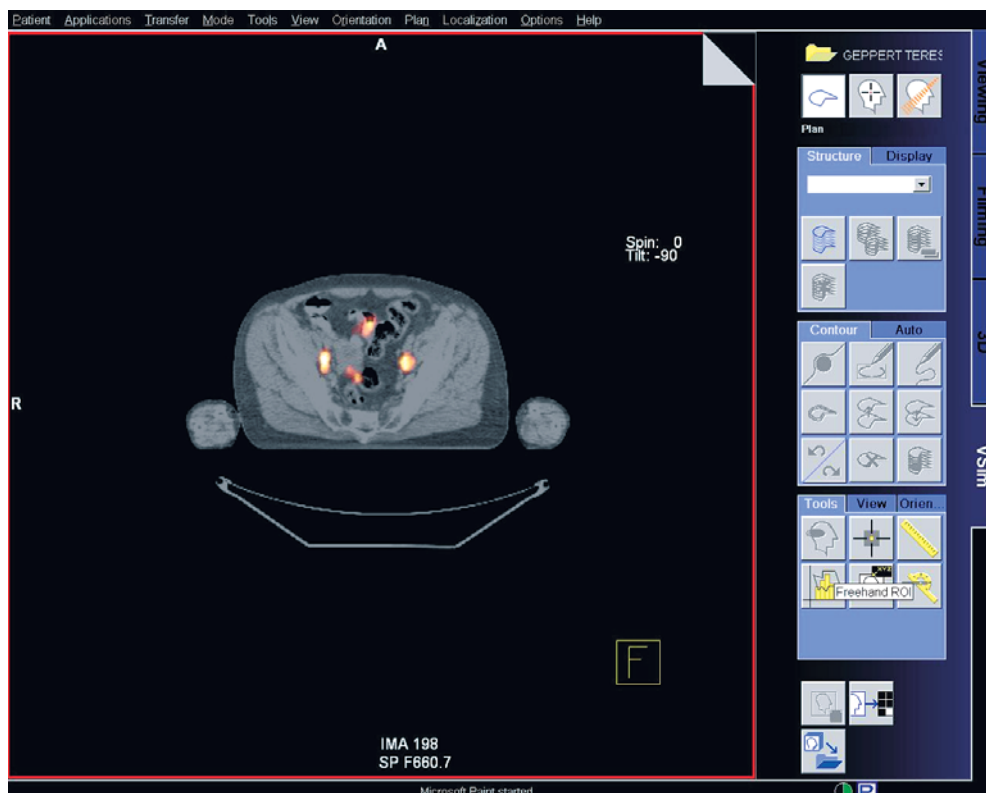
Rak szyjki macicy jest nowotworem promieniowrażliwym i promienioulęczalnym. Użycie energii jonizującej – podobnie, jak inne metody terapeutyczne – ma swoje ograniczenia. Zdeponowana w tkance żywej energia jonizująca powoduje efekt natychmiastowy, ale też odsunięty w czasie. Dla guza nowotworowego przekłada się on na zmiany letalne m.in. dzięki sumowaniu się uszkodzeń subletalnych i potencjalnie letalnych. Dla otaczających nowotwór tkanek prawidłowych oznacza to wystąpienie zmian popromiennych nazywanych odczynem popromiennym. Jest on skutkiem niepożądanym, choć uwzględnianym w terapii niekorzystnym efektem ubocznym stosowanego leczenia. Niezależnie od przewidywanych bądź niezamierzonych skutków radioterapii, pozostają one niezmiennie przykre lub nawet niebezpieczne dla pacjenta. Dlatego przed rozpoczęciem napromieniania należy wybrać prawidłową strategię postępowania. Zależy ona od: akceptacji przez chorego oraz możliwości zastosowania danej metody leczniczej, co z kolei zależy od zaawansowania klinicznego nowotworu, stanu ogólnego pacjenta, w tym jego wieku (zdolność do wczesnej i późnej naprawy uszkodzeń jest zależna od wieku), typu mikroskopowego nowotworu (zróżnicowanie, ilość podziałów, ploidia, wielość utkania itp.), biologii nowotworu ocenianej na podstawie dotychczasowego przebiegu, budowy mikroskopowej i makroskopowej nacieku, szybkości wzrostu w chwili diagnozy, jego ewentualnych uwarunkowań genetycznych, występowania schorzeń współistniejących z nowotworem oraz możliwości terapeutycznych ośrodka, w którym przeprowadzane jest leczenie.

Jeśli do powyższych warunków dołączymy obowiązek monitorowania pacjenta po przeprowadzonej terapii oraz konieczność zwalczania jej skutków ubocznych, oczywiste jest zalecenie terapii w wyspecjalizowanych placówkach interdyscyplinarnych, czyli w specjalistycznych ośrodkach onkologicznych.

W dobie obecnej, kiedy wymaga się od lekarza nie tylko przeprowadzenia profesjonalnej terapii, lecz także nieustannej kontroli kosztów poniesionych w trakcie leczenia, niepodważal-

nym (a zarazem najprostszym) kryterium kwalifikacji do wybranej metody terapeutycznej jest stadium zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy. Jak w większości innych nowotworów, w procesie terapii raka szyjki macicy wykorzystuje się najczęściej kilka różnych metod leczenia onkologicznego: chirurgię, radioterapię pod postacią teleterapii (napromienianie obszaru leczonego wiązkami zewnętrznymi) i brachyterapii (metoda lokalnego podwyższenia dawki promieniowania jonizującego w objętości leczonej przy użyciu izotopów promieniotwórczych) oraz różne formy leczenia systemowego. W procesie terapeutycznym raka szyjki macicy wezmą więc udział specjaliści z zakresu chirurgii onkologicznej, radioterapii (z wyszczególnieniem w tej grupie brachyterapeutów), onkologów klinicznych, a przede wszystkim specjaliści z zakresu ginekologii onkologicznej, których domeną pozostaje leczenie chirurgiczne, lecz specjalistyczne przygotowanie onkologiczne pozwala na podjęcie rzeczowego dialogu z lekarzami innych specjalności onkologicznych. Na nich również spoczywa obowiązek diagnostyki, celem kwalifikacji do właściwego stadium zaawansowania choroby nowotworowej.

Kwalifikacja chorej do odpowiedniego stadium klinicznego stanowi elementarny i decydujący krok w wyborze sekwencji stosowanych metod terapeutycznych. W tym celu nie wystarcza zestawione, dwuręczne badanie ginekologiczne oraz badanie USG narządu rodnicznego. Jeśli to tylko możliwe, należy wykonać MR miednicy małej lub przynajmniej TK jamy



Ryc. 5.1. Fuzja obrazów TK oraz PET/CT w systemie planowania Zakładu Fizyki Medycznej Dolnośląskiego Centrum Onkologii. Widać „świejące” węzły chłonne z przerzutami raka płaskonabłonkowego u chorej w II B stadium klinicznym wg FIGO.

brzuszej i miednicy małej celem oceny węzłów chłonnych zaotrzewnowych. Wykorzystanie nowoczesnych metod obrazowania jest warunkiem wykluczenia rozsiewu, czyli uogólnienia procesu nowotworowego. Jeśli doszło do przerzutów, należy *a priori* zrezygnować z opcji terapii skoncentrowanej na miednicy małej i rozciągniętej w czasie na rzecz metod systemowych oraz takich, które przyniosą chorej największą korzyść terapeutyczną w możliwie najkrótszym czasie. Wszystkie pozostałe badania dodatkowe wykonuje się podobnie, jak w wypadku diagnostyki innych nowotworów złośliwych.

Należy zwrócić uwagę na możliwość dodatkowego różnicowania zmian rozsianych przy użyciu metody PET/CT. Metoda jest typową metodą czynnościową, opartą na metabolizmie z użyciem substancji markerowej zawierającej element znakowany izotopem. Katedra Onkologii i Klinika Onkologii Ginekologicznej AM we Wrocławiu jest w trakcie opracowywania wyników planowania przy użyciu fuzji PET/CT, TK i MR i wynikających z tego korzyści dla chorych.

Stadium kliniczne nowotworu szyjki macicy a metoda terapii

Jak wiadomo, podziału na stadia kliniczne dokonuje się według klasyfikacji przyjętej przez FIGO. Zależnie od klasyfikacji preferuje się zastosowanie u chorych różnych sposobów leczenia:

I stadium klinicznego zaawansowania – zmiany ograniczone wyłącznie do szyjki macicy

- IA1 – zmiana mikroskopowa często niewidoczna gołym okiem,
- IA2 – zmiana mikroskopowa i makroskopowa, nie przekraczająca 5 mm na głębokość i 7 mm na szerokość w największym wymiarze.

Metodą leczenia z wyboru jest leczenie chirurgiczne – w tym stadium klinicznym ogniska nowotworu ograniczone są zazwyczaj do samej szyjki macicy, a tylko w niewielkim odsetku przypadków znajdują się również w węzłach chłonnych miednicy małej.

- IB1 – zmieniona nowotworowo szyjka macicy nie przekracza 4 cm średnicy. Preferujemy leczenie chirurgiczne – zabieg operacyjny w modyfikacji Wertheima-Meigs’a, uzupełnione następnie radykalną radioterapią,
- Zmiana IB2 – zmieniona nowotworowo szyjka macicy może osiągać znaczne rozmiary – zawsze przekracza 4 cm średnicy. W egzofitycznej formie wzrostu, zwłaszcza w jej odmianie typu „bulky” zajęte są najczęściej również węzły chłonne miednicy małej.

Rekomenduje się metodę leczenia skojarzonego – radiochemioterapię radykalną, która może być uzupełniona zabiegiem operacyjnym. Modyfikacja sposobu napromienienia, a w tym brachyterapii, w skojarzeniu z zabiegiem operacyjnym jest przedmiotem badania klinicznego w Katedrze Onkologii i Klinice Onkologii Ginekologicznej AM we Wrocławiu.

II stadium kliniczne wg FIGO

- IIA – nacieki nowotworowe przekraczają szyjkę macicy i nacieka pochwę, nie schodząc poniżej 1/3 górnej części jej długości.

Niektóre sytuacje kliniczne implikują poprzestanie na samej operacji. W przypadku bardzo małej masy guza i braku czynników ryzyka takie postępowanie jest prawidłowe. W tym stadium klinicznym – podobnie jak w stadium IB1 – dopuszczalne jest rozpoczęcie terapii od zabiegu chirurgicznego w modyfikacji Wertheima-Meigs’a z następową radioterapią rady-

kalną. W wypadku stwierdzenia śródoperacyjnie nacieku w przymaciczu należy odstąpić od zabiegu, niezależnie od tego, w jakiej fazie się on znajduje. Leczeniem z wyboru jest w takim wypadku radiochemioterapia.

- Stadium IIB – naciek nowotworowy zajmuje nie tylko szyjkę macicy, lecz także przymacicza na różnej długości – nigdy nie dochodzi do kości miednicy; może też naciekać pochwę (za wyjątkiem 1/3 dolnej jej części) oraz dawać przerzuty do węzłów chłonnych paraaortalnych oraz pachwinowych, zwłaszcza w postaci typu „bulky”.

Leczeniem z wyboru jest zawsze radiochemioterapia.

III stadium kliniczne wg FIGO

- IIIA – naciek nowotworowy przekracza szyjkę macicy i zajmuje 1/3 dolną część pochwy lub przez ciągłość schodzi tak nisko – przymacicza pozostają niezmienione.
- IIIB – naciek obejmuje przynajmniej jedno z przymacicz do kości miednicy.

W tym stadium często zajęte są węzły chłonne, nie tylko miednicy małej, lecz także paraaortalne. Dochodzi również do przerzutów w węzłach chłonnych pachwinowych.

W stadium III szczególnie uważnie należy wykluczyć obecność przerzutów odległych, które mogą być nieuchwytnie w standardowych badaniach diagnostycznych. U pacjentek zaleca się rutynowe wykonanie TK klatki piersiowej oraz TK jamy brzusznej. Metodą leczenia z wyboru jest radiochemioterapia radykalna, oparta najczęściej na cisplatynie. Leczenie chirurgiczne, to zazwyczaj zabiegi paliatywne – podwiązanie naczyń biodrowych z powodu konieczności uzyskania hemostazy lub wykonanie przetok w wypadku niedrożności przewodu pokarmowego, wodonercza, etc.

IV stadium kliniczne

- IVA – nowotwór nacieka śluzówkę odbytnicy i/lub pęcherza moczowego.

W tym stadium możliwa jest radioterapia paliatywna, poprzedzona często przez paliatywny zabieg chirurgiczny (przetoka).

- IVB – niezależnie od stanu miednicy małej stwierdza się przerzuty odległe. Pojedynczy przerzut można leczyć chirurgicznie, a następnie napromieniać łóżę po jego usunięciu, napromieniwszy uprzednio obszar miednicy małej. Sposób frakcjonowania i dawka całkowita zastosowanej energii jonizującej będą typowe dla radioterapii paliatywnej. Ten sposób napromieniania może stanowić ponadto konsolidację dla leczenia systemowego w rozsianej formie raka szyjki macicy.

Powyższy podział dokumentuje podstawową rolę leczenia energią jonizującą w większości stadiów klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy. Nawet obecnie, w XXI wieku, radioterapia jako metoda leczenia nie jest dobrze znana poza wąskim gronem uprawiających tę dyscyplinę lekarzy. Jej zadaniem jest eradykacja nowotworu przy użyciu energii jonizującej. Jest to najczęściej wiązka fotonów X, o energii od 6 do 18 MeV (megaelektronowoltów). Znacznie rzadziej używane są szybkie elektrony o energii od 6 do 22 MeV (ich źródłem są akceleratory – przyspieszacze wiązki elektronów).

Ponieważ nowotwór złośliwy szyjki macicy, to statystycznie najczęściej rak płaskonabłonkowy w II lub III stadium klinicznym wg FIGO, w jego leczeniu należy wykorzystać energie

jonizującą skojarzoną z systemowym radiouczulaczem, jakim jest niespecyficzny fazowo cytostatyk – cisplatyna.

Dlaczego potęgowanie działania promieniowania jonizującego na komórki nowotworowe jest takie istotne?

Oddziaływanie promieniowania jonizującego na komórkę żywą bazuje głównie na elektrolizie wody. Powstawanie w tym procesie wolnych rodników, niezwykle aktywnych chemicznie, zapoczątkowuje proces apoptozy – zaprogramowanej śmierci komórki. W rzeczywistości zjawisko to jest znacznie bardziej złożone. Komórki nowotworowe, jako najbardziej egoistyczne w całym swoim biologicznym otoczeniu, nastawione są na bezwarunkowy wzrost, nie kontrolowany mechanizmami homeostazy.

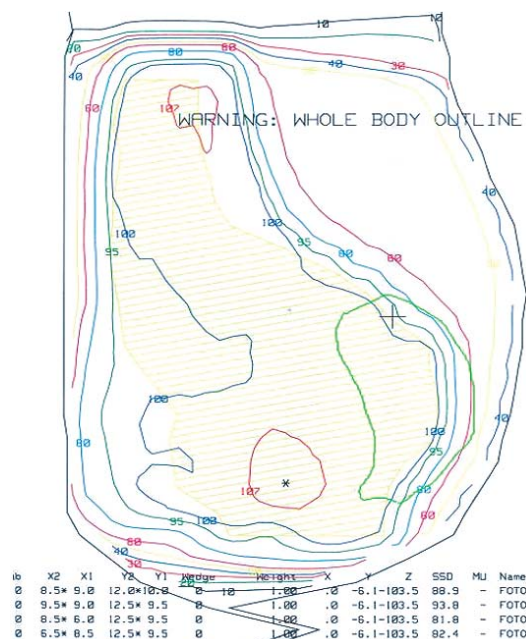
Im szybciej się dzielą, tym większy procentowy udział przypada mechanizmom mitozy – fazy cyklu komórkowego najbardziej podatnej na fizyczne i chemiczne czynniki zewnętrzne. Niestety, w parze idzie intensyfikacja procesów wczesnej naprawy komórkowej, co czyni je w efekcie mniej podatnymi na czynniki uszkadzające i letalne. Ponadto w trakcie trwania napromieniania uruchamiane są z czasem mechanizmy repopulacyjne jako swoista odpowiedź na powtarzający się niekorzystny czynnik fizyczny. Mechanizm ten równoważyć może stopniowo wzrastająca dawka energii jonizującej lub dołączenie kolejnego elementu stymulującego apoptozę – elementem tym jest np. cytostatyk. Z czasem coraz więcej komórek włączanych jest do cyklu komórkowego i chociaż frakcjonowanie dawek wymusza częściową synchronizację podziałów komórkowych, to jednak redystrybucja komórek będących w tej samej fazie cyklu komórkowego nie przebiega w nowotworze planowo i zawsze istnieje ryzyko przeżycia pewnej puli komórek klonogennych. Komórki te w krótkim czasie mogą dać początek nowemu naciekowi nowotworowemu w miejscu już napromienianym. Dzieje się tak również za sprawą reoksygenacji, kiedy to dzięki zmniejszeniu się obszaru martwicy i zniszczeniu nadmiaru patologicznej tkanki guza ilość prawidłowych naczyń przypadająca na jednostkę objętości napromienianej staje się korzystna dla komórki nowotworowej. Zjawisko to obserwujemy w przypadku leczenia niskozróżnicowanych nowotworów nabłonkowych szyjki macicy. Na szczęście, lepsze utlenowanie zwiększa wrażliwość komórek guza na uszkadzający ją czynnik fizyczny, jakim jest energia jonizująca.

Opisane powyżej prawidłowości stały się podstawą nowoczesnej radiobiologii, w oparciu o nie sformułowano w odniesieniu do tkanek guza nowotworowego tzw. „cztery R” radioterapii. Rak szyjki macicy jest dobrze poznanym pod kątem zachodzących w nim zjawisk apoptozy i mechanizmów ją regulujących. W latach 60. i 70. ubiegłego wieku poznano również szereg zjawisk zachodzących równolegle w otaczających guz komórkach zdrowych. Wiedza ta jest stale przez radiobiologów modyfikowana i uzupełniana.

Można zadać pytanie: dlaczego nie zdecydować się na eskalację dawki?

Odpowiedź jest prosta: bo istnieje wysokie prawdopodobieństwo nieodwracalnego uszkodzenia nie tylko komórek raka, lecz także usytuowanych w bezpośredniej bliskości narządów krytycznych (*organs at risk*).

Czy wobec tego musimy uznać zaawansowany miejscowo nowotwór szyjki macicy a priori niemożliwy do wyleczenia? – Nic podobnego! Musimy pamiętać, że staramy się zniszczyć nowotwór w narządzie obdarzonym relatywnie wysoką tolerancją na napromienianie: dawka całkowita 150 Gy zdeponowana w jamie macicy nie spowoduje aseptycznej martwicy narządu i groźnych powikłań. Pojawi się powierzchowna martwica endometrium na przemian z roz-



Ryc. 5.2. Przekrój strzałkowy miednicy małej w systemie planowania CAD-PLAN. Ukośnymi liniami zaznaczono *planing target volume* (PTV), a linią zieloną *rectum*. Cały narząd krytyczny znajduje się w leczonej objętości, a izodozą 100% objętych jest 70% objętości narządu. Plan rozkładu izodozowego dla chorej na raka szyjki macicy w stadium IIIB wg FIGO.

lanymi zmianami poterapeutycznymi i rozległy proces włóknienia. Tak korzystnej sytuacji nie ma jednak w obrębie miednicy małej: jelito cienkie, jelito proste, pęcherz moczowy, kości i ściana naczyń krwionośnych mogą ulec nieodwracalnej destrukcji.

Napromienianie objętości targetowej w raku szyjki macicy wymaga planowania. Obejmuje ono plan dla wiązek zewnętrznych i dla brachyterapii. Planowanie brachyterapii omówiono w innym rozdziale.

Od lat 50. ubiegłego wieku starano się jak najlepiej zlokalizować obszar do radioterapii. Początkowo używano zdjęć rentgenowskich ze znacznikami na skórze chorej, potem zaczęto używać stabilizatorów i tzw. „płytek”, które posiadały prosty układ współrzędnych i podziałkę z odległością 1 cm pomiędzy znacznikami. Plan sporządzany był w systemie 2-płaszczyznowym. Rozkład dawki w ciele pacjentki obrazowały linie łączące punkty o tej samej dawce tzw. izodozy. Wykreślano je ręcznie na podstawie szablonów dla różnej wielkości wiązek wlotowych i różnej głębokości guza. Podstawową wielkością dla zaplanowania dawki w ciele pacjentki była procentowa dawka głębokościowa – PDG.

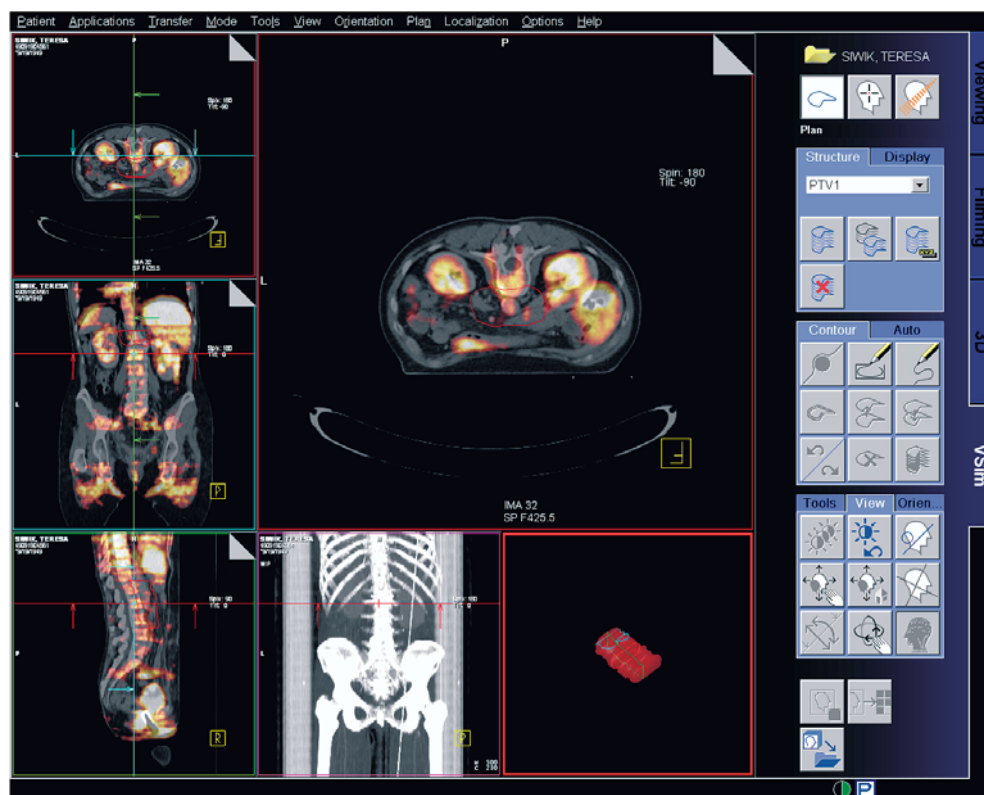
Obecnie do planowania służą symulatory, przystawki TK oraz RM. Planowanie teleterapii odbywa się kilkustopniowo:

1. Dokładne ustalenie stadium klinicznego raka szyjki macicy i wybór taktyki postępowania terapeutycznego.
2. Wyznaczenie topograficzne okolicy napromienianej przy celowym ułożeniu i unieruchomieniu chorej tak, aby przy maksimum komfortu dla chorej równocześnie zapewnić

warunki powtarzalności ekspozycji. Wstępnego wyznaczania targetu teloradioterapii dokonuje się przy użyciu symulatora. Do unieruchomienia pacjentki można użyć zestawu SIN-MED w dowolnej kombinacji elementów.

3. Równoczesne lub następowe wykonanie TK lub MR (przy pomocy przystawki TK, rzadziej przystawki MR) w wyznaczonej uprzednio okolicy anatomicznej pacjentki – zwykle jest to miednica mała z kilkucentymetrowym marginesem dolnym i górnym (dla potrzeb systemu planowania).
4. Przesłanie „on line” uzyskanych danych obrazowych do systemu planowania.

Na tym etapie planowania niezwykle istotne jest ułożenie pacjentki w tych samych warunkach. Jeżeli dokonujemy fuzji obrazów uzyskanych w różnym czasie, często w różnych ośrodkach (nie zawsze ośrodek planujący może korzystać na bieżąco z Zakładu Medycyny Nuklearnej), to relatywnie niewielkie przesunięcia taką fuzję uniemożliwiają lub ograniczają jej zasięg.

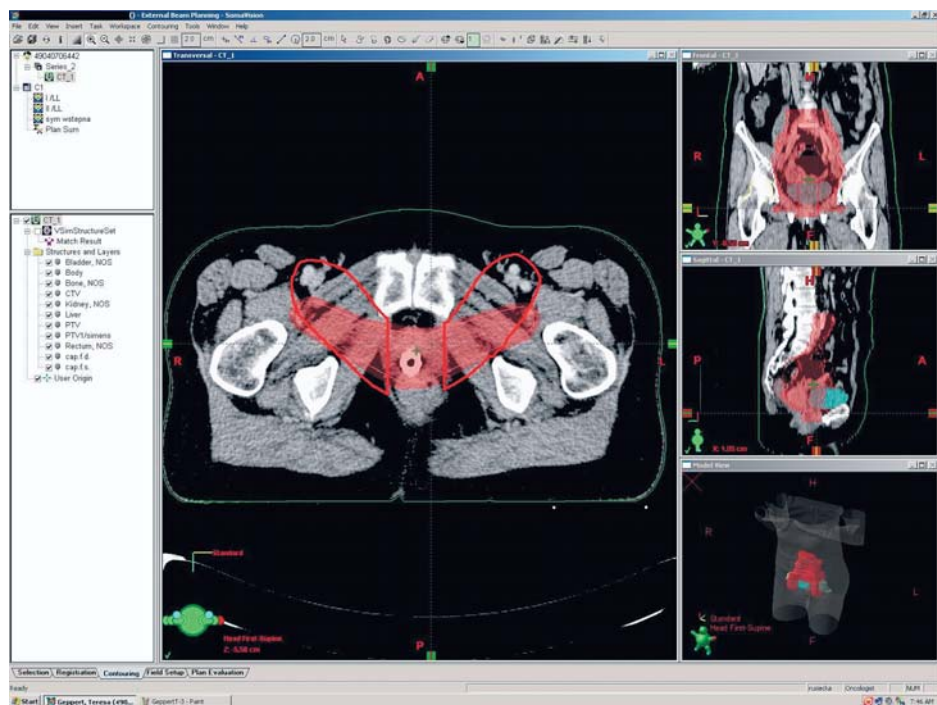


Ryc. 5.3. System planowania Zakładu Fizyki Medycznej DCO. Fuzja obrazów TK oraz PET/CT wykorzystana do zaplanowania pacjentki Katedry Onkologii i Kliniki Onkologii Ginekologicznej we Wrocławiu na obszar węzłów chłonnych paraaortalnych.

Warto wykorzystać wszelkie dostępne środki obrazowania, aby wizualizacja, a następnie rekonstrukcja przestrzenna targetu u chorej na raka szyjki macicy była precyzyjna. Gdy okonturujemy – podobnie jak w brachyterapii – poszczególne objętości targetowe i narządy krytyczne, możemy myśleć o wyborze techniki napromieniania.

W planowaniu radioterapii w raku szyjki macicy obowiązują rekomendacje wiążące się ze standardami postępowania terapeutycznego. W ich obrębie każdy poważny – czytaj: interdyscyplinarny – ośrodek leczenia nowotworów ginekologicznych przy użyciu tele- i brachyterapii wypracowuje pewien własny model, zależny od możliwości technicznych i kadrowych.

Działająca na bazie Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu Katedra Onkologii i Klinika Onkologii Ginekologicznej Akademii Medycznej wykorzystuje do planowania chorych z rozpoznanym inwazyjnym i lokalnie zaawansowanym rakiem szyjki macicy obrazy uzyskane z TK, rezonansu magnetycznego oraz PET/CT. Na każdych dziesięć planowanych w ten sposób chorych u połowy wpływa to na wielkość objętości napromienianej.

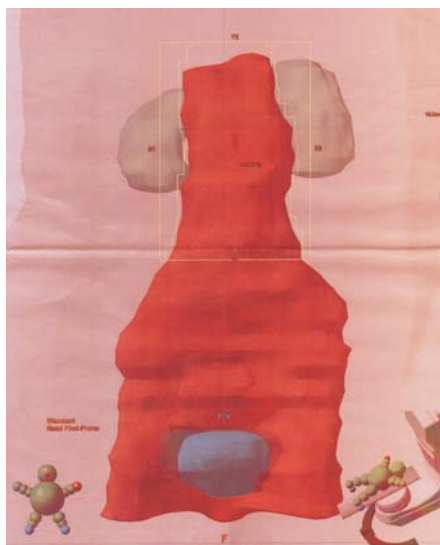


Ryc. 5.4. Różnice w PTV w zależności od zaawansowania raka szyjki macicy i usytuowania dolnej granicy nacieku nowotworowego.

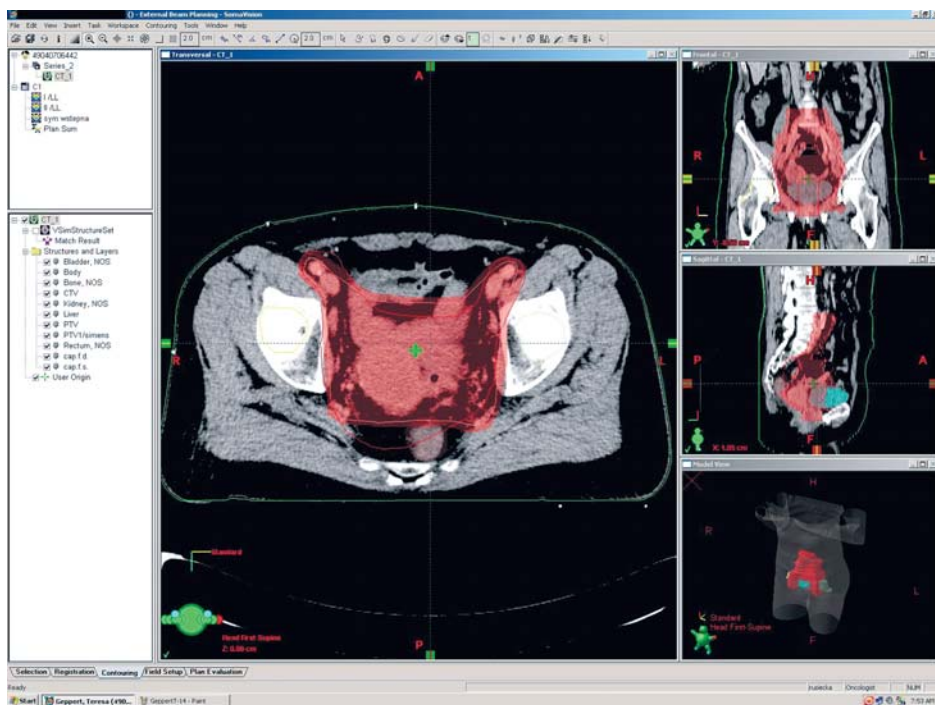
5. Okonturowanie, np. w opcji systemu planowania *Soma-vision* poszczególnych objętości targetowych.

Targetem w raku szyjki macicy jest:

- ✓ guz nowotworowy rozumiany jako widoczny makroskopowo naciek GTV (gross tumor volume)
- ✓ obszar przypuszczalnej (lub stwierdzonej) mikroinwazji wraz z sąsiadującymi węzłami chłonnymi (zasłonowymi, biodrowymi zewnętrznymi, wewnętrznymi i wspólnymi aż do rozwidlenia aorty) – CTV (*clinical target volume*). W uzasadnionych przypadkach CTV zawiera węzły paraaortale poniżej przyczepu przepony, w dolnej partii obszaru – węzły pachwinowe. U pacjentek operowanych w CTV mieści się łoża po usuniętym guzie – *tumor bed*.



Ryc. 5.5. Przestrzenny obraz targetu u chorej z rakiem szyjki macicy przerzutującym do węzłów chłonnych paraaortalnych. Widoczny pęcherz moczowy i nerki. System planowania Eclipse. DCO we Wrocławiu. Z planu pacjentki Katedry Onkologii we Wrocławiu.

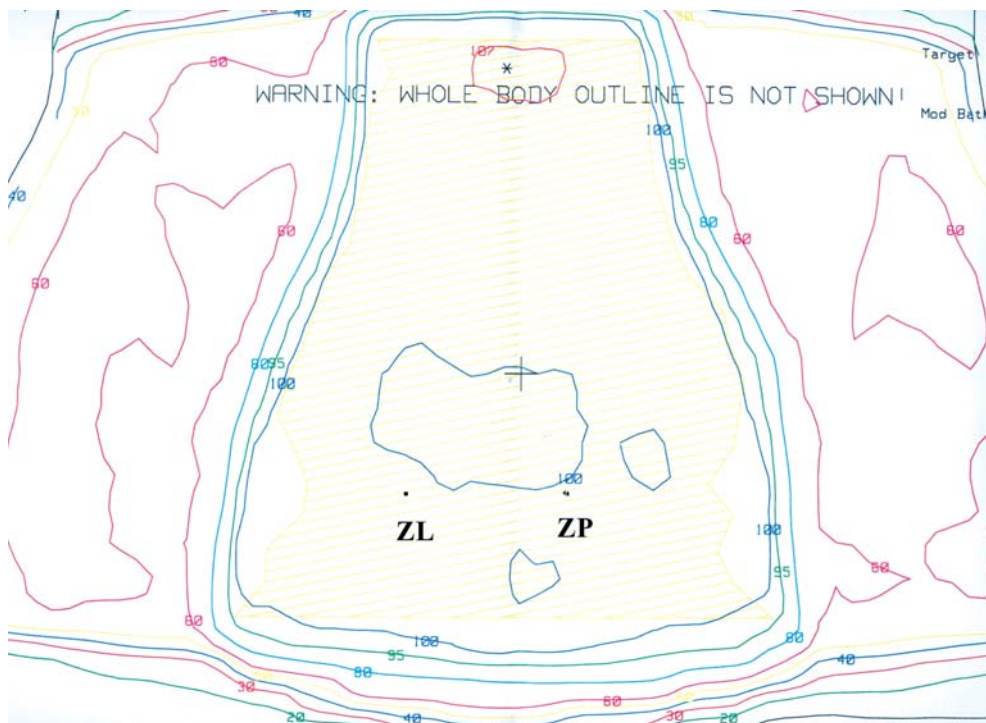


Ryc. 5.6. Przekrój referencyjny – stanowiący odniesienie do układania, symulacji, tworzenia planu – (zawieszenie wiązek zewnętrznych) i resymulacji pacjentki z rakiem szyjki macicy. W obrębie czerwonego targetu – PTV, CTV widoczny guz nowotworowy i lokalne unaczynienie. Plan Eclipse DCO, pacjentka Katedry Onkologii, 2010.

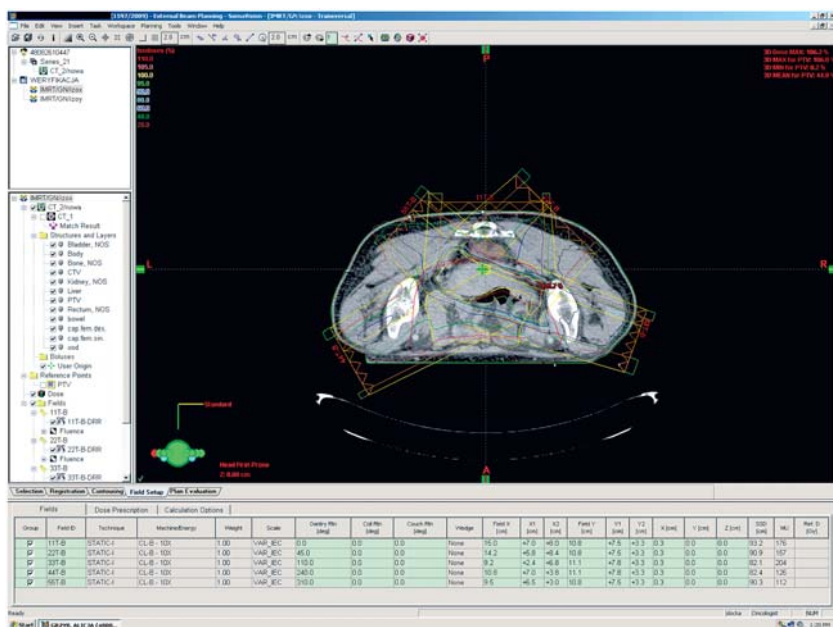
✓ obszar CTV powiększony o 1 cm margines stanowi tzw. PTV (*planning target volume*). Jego objętość wynika z błędów *set up*, ruchomości ciała pacjenta, błędów ułożenia, *etc.* W planowaniu teleradioterapii ta ostatnia objętość PTV jest podstawą formowania przez system cyfrowy wielkości i kształtu wiązek zewnętrznych. Z założenia – objętość PTV musi być objęta jednorodną dawką – przynajmniej 95% izodozą, a różnice dawek mogą wahać się od -5% do +7%.

6. Wykonanie we współpracy z fizykiem medycznym planu leczenia: plan jest zawsze konformalny, musi uwzględniać brachyterapię, a więc blok tkanek objętych wysoką dawką energii jonizującej. Plany wykonywane są w oparciu o komputerowe systemy planowania rozkładu dawki, uwzględniające różnice w pochłanianiu promieniowania jonizującego przez różne tkanki.

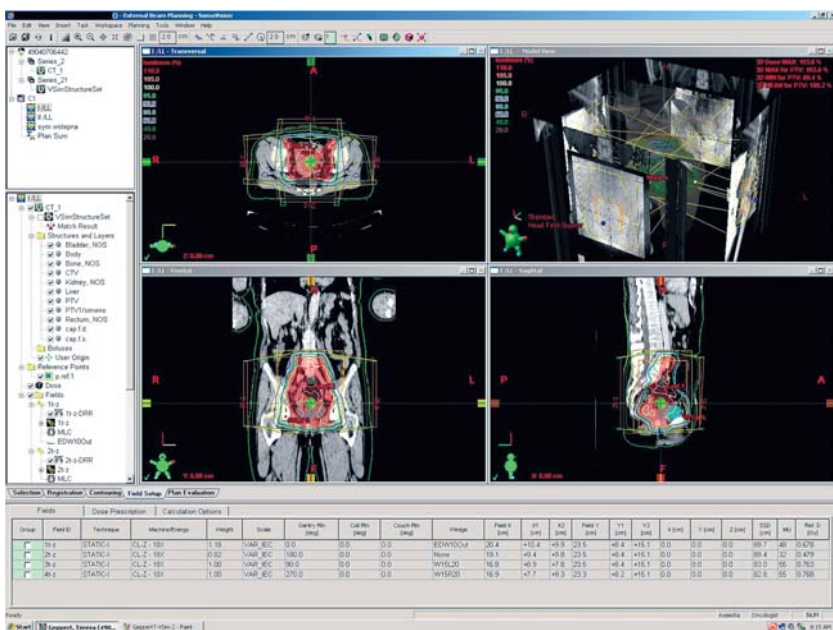
Uwzględniają też parametry fizyczne aparatury, np. możliwości kolimacji w danym przyspieszacz liniowym, opcję użycia klinów dynamicznych, możliwość zastosowania techniki IMRT oraz IGRT. Dawki stosowane w teleterapii raka szyjki macicy, to od 45 Gy w niskozaawansowanych nowotworach, aż do 65 Gy/p.ref w technice IMRT. Oprócz frakcjonowania dawki (od 1,8 Gy w technikach radykalnych do 5 Gy w paliatywnych) niezwykle ważny jest całkowity czas terapii energią jonizującą.



Ryc. 5.7. Przekrój frontalny targetu wraz z rozkładem izodoz pacjentki z rakiem szyjki macicy w momencie rozpoczęcia brachyterapii. Uwidoczniono tytanowe znaczniki w szyjce macicy: ZP – w ujściu zewnętrznym, ZL – na krzywiznie tarczy części pochwowej. Wyjściowo zmiana typu III B *bulky*. Naciek nieregularny, asymetryczny. Szyjka macicy w obszarze jednorodnej dawki z teleterapii.



Ryc. 5.10. Plan leczenia techniką IMRT młodej pacjentki z lokoregionalnie zaawansowanym rakiem szyjki macicy. Użyto zaledwie 5-ciu wiązek zewnętrznych celem ograniczenia obszaru niskich dawek w miednicy małej – niezwykle istotne dla odległych skutków radioterapii. Pacjentka Katedry Onkologii 2009. Plan Eclipse DCO, Zakład Fizyki Medycznej we Wrocławiu.



Ryc. 5.11. Układ czterech wiązek zewnętrznych – najbardziej typowy sposób napromieniania miednicy małej u chorej z inwazyjnym nowotworem szyjki macicy. Przekrój poprzeczny, frontalny i sagitalny wiązek zewnętrznych wraz z rozkładem izodozowym. Widoczny target i narządy krytyczne.

Intensywność dawki i jej komasacja w krótkim czasie wzmacniają efekt letalny w guzie, lecz równocześnie wiążą się ze znacznym późnym odczynem popromiennym ze strony pęcherza moczowego i rectum.

7. Akceptację planu i jego resymulację z uwzględnieniem korekcji pierwotnych założeń co do ilości i wielkości pól, usytuowania punktów centrowania – wlotowych, etc. W raku szyjki macicy korzystamy z 2, 3, 4, 5, lub więcej wiązek zewnętrznych o różnej wadze.

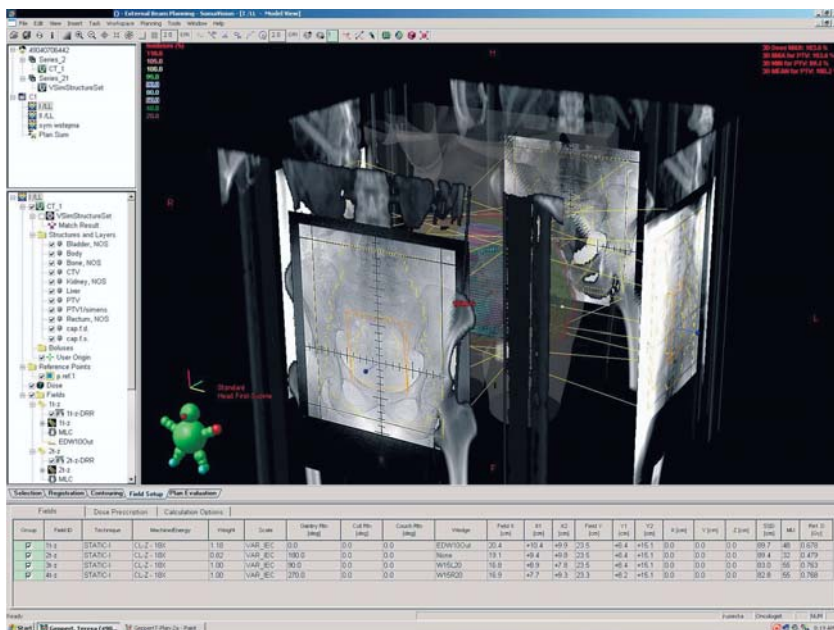
Ocena wykonanego planu nie jest łatwa. Ponieważ planowanie odbywa się przy użyciu metod przestrzennych, *dose volume histogram* DVH, wydaje się najlepszym miernikiem jakości wykonanego planu. Należy jednak pamiętać, że stanowi on również pewną średnią wartość podawanej dawki i nie obrazuje jej przestrzennego rozkładu ani w leczonym narządzie, ani w narządach krytycznych.



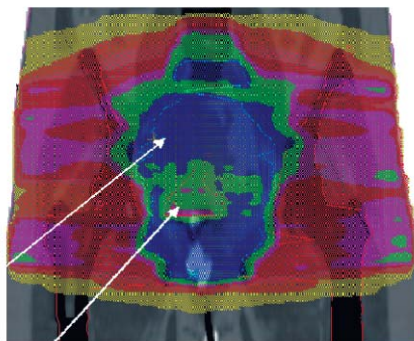
Ryc. 5.12. Przykład histogramu zbiorczego dla obu etapów leczenia wiązkami zewnętrznymi raka szyjki macicy.

Jak widać, założenia teoretyczne dla planowania teleradioterapii raka szyjki macicy są identyczne, jak np. dla regionu głowy i szyi, z tą jednak różnicą, że mamy do czynienia z dużym blokiem tkanek i narządów, ruchomych względem siebie i względem aparatury terapeutycznej. Kolejnym stopniem trudności jest złożenie dwóch zupełnie odrębnych i samodzielnych narzędzi radioterapii jakim jest tele- i brachyterapia.

Niezwykle istotna w leczeniu raka szyjki macicy, poza przyjęciem optymalnej dla danego stadium klinicznego schematu leczenia, jest precyzja. Radioterapeuta musi mieć na uwadze, że współczesna terapia raka szyjki macicy zawiera różne metody leczenia skojarzonego, których kolejność w leczeniu jest ważna. Ważna jest również konsolidacja procesu terapii i jej monitorowanie pod kątem zależności efektu leczenia od zastosowanej dawki.



Ryc. 5.13. Typowy obraz pola wlotowego. Użyto czterech wiązek zewnętrznych. Zaznaczony punkt referencyjny i obszar wiązki wylotowej. Plan Eclipse DCO, chora Katedry Onkologii i Kliniki Onkologii Ginekologicznej, 2010 r.



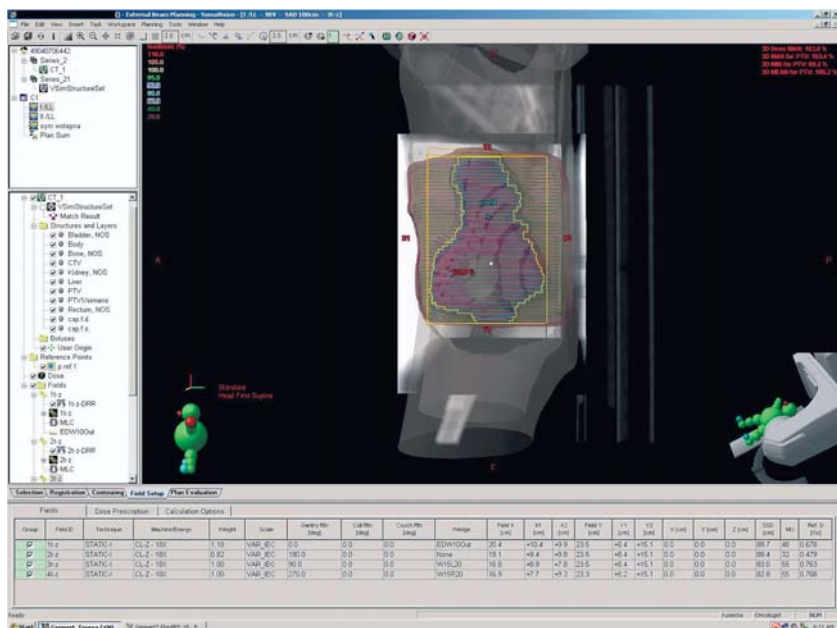
Ryc. 5.14. Próba stworzenia takiego rozkładu dawki w PTV z teleterapii, aby sumaryczna dawka w punkcie A kalkulowana z tele- i brachyterapii nie przekroczyła 80 Gy. Dolna strzałka wskazuje punkt A, górna wybrany punkt referencyjny w trzonie macicy.

Gdyby założyć, że leczymy tylko przy użyciu wiązek zewnętrznych, to dla stosowanych w ginekologii dawek całkowitych prawdopodobieństwo spowodowania późnych, poważnych uszkodzeń popromiennych byłoby mniejsze od 5%.

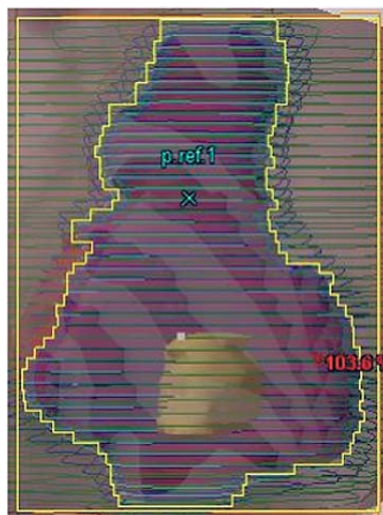
Z uwagi na brachyterapię musimy uwzględnić osłony wykonywane indywidualnie dla każdej chorej i dostosowane kształtem do obszaru wysokiej dawki.

Bardzo pomocne są programy rekonstrukcji guza w chwili rozpoczęcia brachyterapii i fuzji przestrzennej obu objętości leczonych. Umożliwiają określenie objętości w obrębie izodozy 100% i 90%, tzw. D 100 i D 90, itd., oraz minimalną i maksymalną dawkę w tym obszarze.

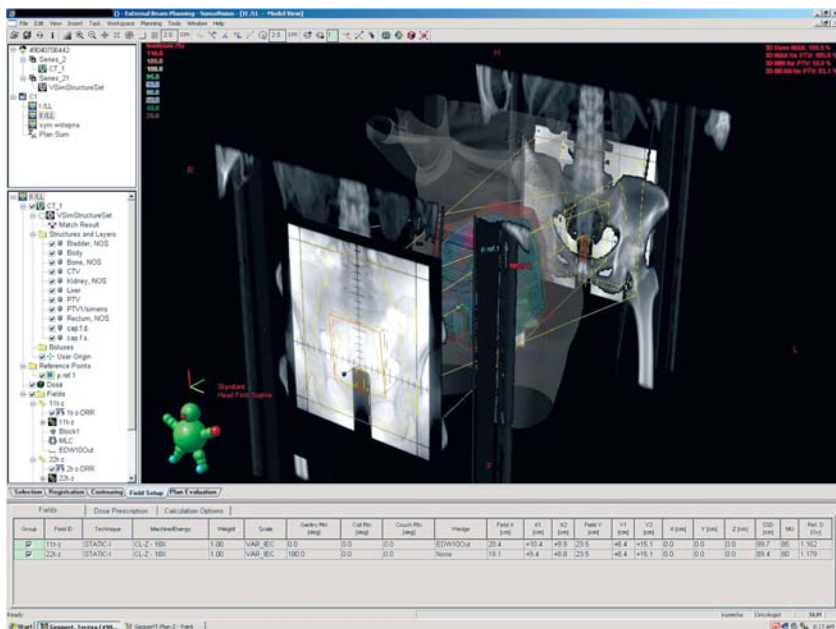
Ponadto wyznacza się objętości, które otrzymają 200 i 150% dawki planowanej tzw.V200, lub V150. Jest to zgodne z zaleceniami ekspertów grupy europejskiej i amerykańskiej do spraw planowania brachyterapii 3D BT raka szyjki macicy.



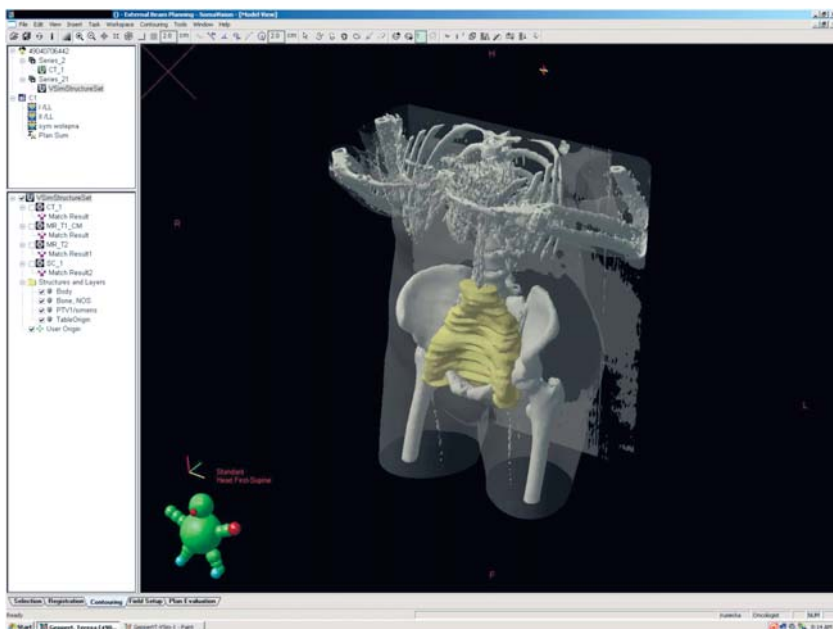
Ryc. 5.15. BEV (beam's eye view) pola bocznego w planowaniu przy użyciu fuzji TK/MR. Widoczne narządy krytyczne i GTV. Pacjentka Katedry Onkologii, 2010 r.



Ryc. 5.16. Opcja BEV dla pola bocznego wiązki zewnętrznej z uwidoczniionym GTV, będącym HR CTV dla brachyterapii w technice BT 3D. – system planowania DCO, pacjentka z rakiem szyjki macicy. Katedra Onkologii i Klinika Onkologii Ginekologicznej, 2010 r.



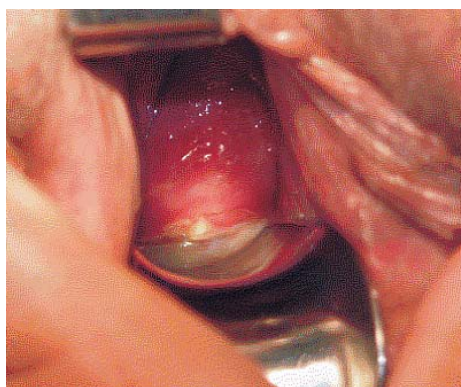
Ryc. 5.17. Dwa pola przeciwstawne z osłoną obszaru wysokiej dawki specyfikowanej dla pojedynczego aplikatora cylindrycznego. Drugi etap leczenia chorej z inwazyjnym rakiem szyjki macicy.



Ryc. 5.18. Obszar PTV wyznaczony na podstawie MR i fuzji z TK. Rekonstrukcja przestrzenna pozwala na ocenę proporcji pomiędzy objętością napromienianą a ciałem pacjenta. Nie uwidoczniło się niskich dawek wokół targetu.

Niestety, nieliczne ośrodki posiadają całość wymaganego oprogramowania do takiego obliczania rozkładu dawki i przeliczania np. przez model alfa/ beta na dawki równoważne biologicznie. Dla większości ośrodków, w tym Katedry Onkologii we Wrocławiu, najważniejszym narzędziem kontroli odczynów popromiennych pozostaje rzetelność w dokumentacji obrazowej. Ponadto zarówno dla aplikacji z brachyterapii, jak i ekspozycji z teleterapii, wykonywana jest dozymetria in vivo. Pozwala ona wybrać taką dawkę z teleterapii, po której wykonuje się osłony obszaru wysokiej dawki z brachyterapii na podstawie danych o usytuowaniu aplikatorów w objętości PTV.

Przy tak rozległym obszarze leczonym oraz stosowaniu wysokich dawek z brachyterapii należy mieć świadomość wystąpienia odczynów popromiennych. Mogą być miejscowe i uogólnione. Wiąże się to ze stosowaniem skojarzonego z radioterapią leczenia systemowego. Mogą mieć charakter ostry bądź przewlekły, mogą wystąpić w trakcie terapii jako odczyny wczesne lub wiele miesięcy po jej zakończeniu – odczyny późne. Każdorazowo wymagają leczenia i ścisłej obserwacji. Czasem są powodem zmiany w sposobie napromieniania, a czasem wymagają przerwania terapii. Jeśli jednak przeważają korzystne dla chorej efekty napromieniania, uznajemy je za akceptowalny „koszt” sukcesu terapii.



Ryc. 5.19. Szyjka macicy w dniu zakończenia terapii promieniami. Zaznaczony odczyn popromienny I stopnia. Ta sama chora, której zdjęcie umieszczono we wstępie do rozdziału o brachyterapii raka szyjki macicy.

Bibliografia

1. Chen MF, Tseng CJ, Tseng CC, Yu CY, Wu CT, Chen WC. Adjuvant concurrent chemoradiotherapy with intensity-modulated pelvic radiotherapy after surgery for high-risk, early stage cervical cancer patients. *Cancer J*. 2008 May-Jun;14(3):200-6.
2. Cozzi L, Dinshaw KA, Shrivastava SK, Mahantshetty U, Engineer R, Deshpande DD, Jamema SV, Vanetti E, Clivio A, Nicolini G, Fogliata A. A treatment planning study comparing volumetric arc modulation with RapidArc and fixed field IMRT for cervix uteri radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2008 Nov;89(2):180-91. Epub 2008 Aug 8.
3. Fenkell L, Kaminsky I, Breen S, Huang S, Van Prooijen M, Ringash J. Dosimetric comparison of IMRT vs. 3D conformal radiotherapy in the treatment of cancer of the cervical and esophagus. *Radiother Oncol*. 2008 Dec;89(3):287-91. Epub 2008 Sep 12.
4. Galvin JM, Ezzell G, Eisbruch A, et al. (Apr 2004). „Implementing IMRT in clinical practice: a joint document of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the American Association of Physicists in Medicine“. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 58 (5): 1616–34.

5. Georg D, Kirisits C, Hillbrand M, Dimopoulos J, Pötter R. Image-guided radiotherapy for cervix cancer: high-tech external beam therapy versus high-tech brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jul 15;71(4):1272-8. Epub 2008 May 19.
6. Gregoire V, Scalliet P, Ang KK (ed.). *Clinical Target Volumes in Conformal and Intensity Modulated Radiation Therapy. A Clinical Guide to Cancer Treatment*. Springer, Verlag Berlin Heidelberg 2004.
7. Kawamori R, Iwai K, Takeuchi Y, Kuroda D, Iguchi S, Satou K: Usefulness of intensity-modulated radiation therapy for breast conserving radiation therapy: a three-dimensional treatment planning system comparison of irradiation methods. *Nippon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi*. 2003 Jun;59(6):751-8.
8. Kerkhof EM, Raaymakers BW, van der Heide UA, van de Bunt L, Jürgenliemk-Schulz IM, Legendijk JJ. Online MRI guidance for healthy tissue sparing in patients with cervical cancer: an IMRT planning study. *Radiother Oncol*. 2008 Aug;88(2):241-9. Epub 2008 May 17.
9. Kerkhof EM, van der Put RW, Raaymakers BW, van der Heide UA, Jürgenliemk-Schulz IM, Legendijk JJ. Intrafraction motion in patients with cervical cancer: The benefit of soft tissue registration using MRI. *Radiother Oncol*. 2009 Aug 18.
10. Macdonald DM, Lin LL, Biehl K, Mutic S, Nantz R, Grigsby PW. Combined intensity-modulated radiation therapy and brachytherapy in the treatment of cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jun 1;71(2):618-24. Epub 2008 Apr 11.
11. Mell LK, Tiriyaki H, Ahn KH, Mundt AJ, Roeske JC, Aydogan B. Dosimetric comparison of bone marrow-sparing intensity-modulated radiotherapy versus conventional techniques for treatment of cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Aug 1;71(5):1504-10.
12. Nagar YS, Singh S, Kumar S et al. Conventional four-field box radiotherapy technique for cancer of the cervix: potential for geographic miss without CECT scan based planning. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 865-870.
13. Narayan K, McKenzie A, Fisher R. Estimation of tumor volume in cervical cancer by magnetic resonance imaging (MRI). *Amer J Clin Oncol* 2003; 26: 163-168.
14. Zhou Q, Tang Y, Shu XL, Liu L. Preliminary study of intensity-modulated radiation therapy for recurrent cervical cancer. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2007 Nov;42(11):730-2.
15. Zwahlen DR, Ruben JD, Jones P, Gagliardi F, Millar JL, Schneider U. Effect of intensity-modulated pelvic radiotherapy on second cancer risk in the postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jun 1;74(2):539-45.
16. Ahmad A, D'Souza W, Salehpour M et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) after hysterectomy: comparison with conventional treatment & sensitivity of the normal tissue sparing effect to margin size. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1117-1124.
17. Atahan IL, Yildiz F, Ozyar E et al. Radiotherapy in the adjuvant setting of cervical carcinoma: treatment, results & prognostic factors. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 813-820.
18. Barbera L, Paszat L, Thomas G et al. The rapid uptake of concurrent chemotherapy for cervix cancer patients treated with curative radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1389-1394.
19. Barillot I, Reynaud-Bougnoix A. The use of MRI in planning radiotherapy for gynaecological tumours. *Cancer Imaging* 2006; 6: 100-106.
20. Barraclough LH, Swindell R, Livsey IE et al. External beam boost for cancer of the cervix uteri when intracavitary therapy cannot be performed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 772-8.
21. Beadle B, Jhingran A, Salehpour M et al. Tumor regression & organ motion during the course of chemoradiation for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: S44.
22. Beriwal S, Gan GN, Heron DE et al. Early clinical outcome with concurrent chemotherapy & extended field, intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 166-171.
23. Boughanim M, Leboulleux S, Rey A et al. Histologic results of para-aortic lymphadenectomy in patients treated for stage Ib2-II cervical cancer with negative ¹⁸F fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) scans in the para-aortic area. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2558-2261.
24. Bradley KA, Petereit DG. Radiation therapy for gynecologic malignancies. *Hematol Oncol Clin N Amer* 2006; 20: 347-361.
25. Carmo CC, Luiz RR, Silva G. The effect of addition of chemotherapy to radiotherapy in the treatment of women with cervix cancer: a survival analysis using a propensity score. *Gynecol Onco* 2008; 111: 271-275.

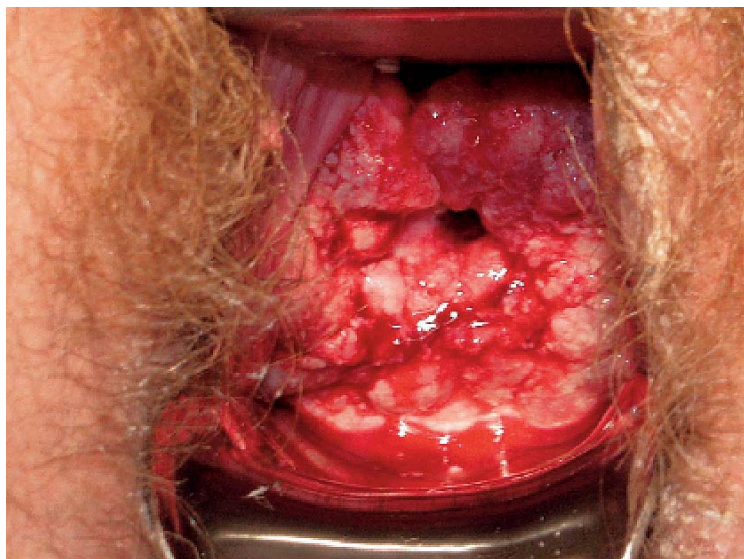
26. Chan P, Dinniwell R, Haider MA et al. Inter-fractional & intrafractional tumor & organ movement in patients with cervical cancer undergoing radiotherapy: a cinematic MRI point of view interest study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 1507-1515.
27. Chan P, Yeo I, Perkins G et al. Dosimetric comparison of intensity-modulated (IMRT), conformal & four-field pelvic radiotherapy boost plans for gynecologic cancer: a retrospective planning study. *Radiat Oncol* 2006; 81: 13-17.
28. Chung YL, Jian JL, Cheng SH et al. Extended field radiotherapy & high dose rate (HDR) brachytherapy with concurrent & adjuvant cisplatin based chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a phase I-II study. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 126-135.
29. del Campo IM, Prat A, Gil-Moreno A et al. Update on novel therapeutic agents for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 110 suppl 2: S72-76.
30. Esthappan J, Chaudhari S, Santanam L et al. Prospective clinical trial of positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) image guided intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for cervical carcinoma with positive para-aortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 2: 1134-1139.
31. Georg D, Georg P, Hillbrand M et al. Assessment of improved organ at risk sparing for advanced cervix carcinoma utilising precision radiotherapy techniques. *Strahlentherapie Onko* 2008; 184: 586-591.
32. Gerszten K, Colonello K, Heron DE et al. Feasibility of concurrent cisplatin and extended field radiation therapy using intensity modulated radiotherapy (IMRT) for carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 182-188.
33. Gold MA, Tian C, Whitney CW et al. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *Cancer* 2008; 112: 1954-1963.
34. Guerrero M, Li XA, Ma L et al. Simultaneous integrated intensity-modulated radiotherapy (IMRT) boost for locally advanced gynecologic cancer: radiobiologic & dosimetric considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 933-939.
35. Houvenaeghel G, Lelievre L, Rigouard AL et al. Residual pelvic lymph node involvement after concomitant chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 74-79.
36. Huang EY, Wang CJ, Chen HC et al. Multivariate analysis of para-aortic lymph node recurrence after definitive radiotherapy for stage Ib-IVa squamous cell carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 834-42.
37. Hyun KT, Choi J, Park SY et al. Dosimetric parameters that predict late rectal complications after curative radiotherapy in patients with uterine cervical cancer. *Cancer* 2005; 104: 1304-11.
38. van de Bunt L, Jurgenlimk-Schulz IM, de Kort GA et al. Motion & deformation of the target volume during IMRT for cervical cancer: what margins do we need? *Radiother Onco* 2008; 88: 233-240.
39. van de Bunt L, van der Heide VA, Katelaars M et al. Conventional, conformal & intensity-modulated radiation therapy (IMRT) treatment planning of external beam radiotherapy for cervical cancer: the impact of tumor regression. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2006; 64: 189-196.

VI. Brachyterapia raka szyjki macicy

dr n. med. Małgorzata RUSIECKA

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Brachyterapia jako metoda leczenia onkologicznego liczy sobie już ponad 100 lat i, jak dotąd, nie powiedziano jeszcze ostatniego słowa w tej dziedzinie. Mimo bezdyskusyjnego postępu w prewencji i diagnostyce raka szyjki macicy daleko jeszcze do zdecydowanego sukcesu w terapii tego nowotworu. Brachyterapia w leczeniu raka szyjki macicy wydaje się być wciąż nieodzownym i podstawowym elementem terapii. Dzieje się tak z powodu zbyt późnego wykrycia ponad połowy przypadków nowotworu.



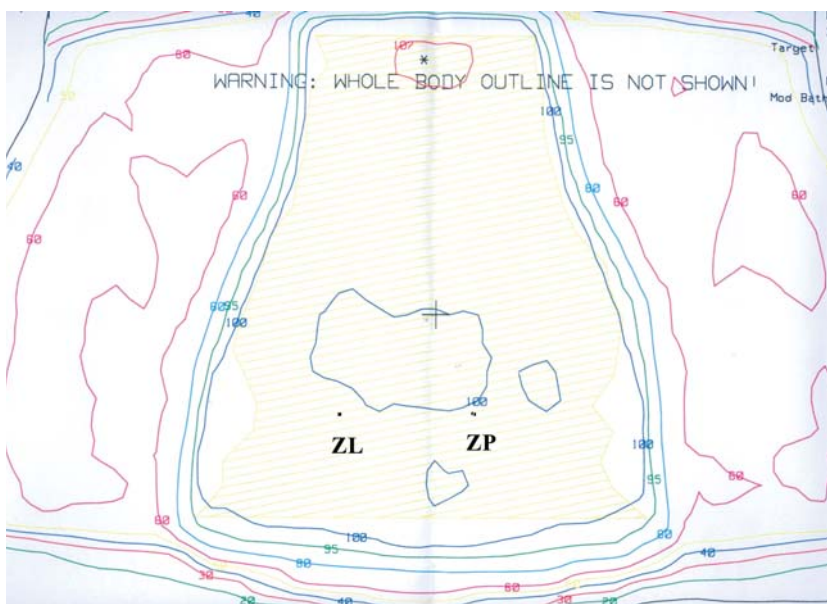
Ryc. 6.1. Rak szyjki macicy – zdjęcie wykonano przed rozpoczęciem terapii u chorej w IIB stadium klinicznym wg FIGO, Katedra Onkologii i Klinika Onkologii Ginekologicznej we Wrocławiu, 2006.

W odniesieniu do nowotworów kobiecego narządu płciowego brachyterapia jest konieczna dla lokalnego podwyższenia dawki w wypadku takich nowotworów nabłonkowych, jak rak szyjki macicy, rak trzonu macicy, rak pochwy i niektóre przypadki raka sromu.

Jak kilkakrotnie podkreślono w rozdziale o teleterapii raka szyjki macicy, rak szyjki macicy jest nowotworem nie tylko promienioczułym, lecz także promieniouleczałym, a podstawowym kryterium kwalifikacji do wybranej metody leczenia jest stadium kliniczne nowotworu. Dotyczy to również brachyterapii.

W stadiach klinicznych IB2 i wyższych metodą leczenia z wyboru jest radioterapia radykalna. Jest tu rozumiana nie tylko jako dobrze, przestrzennie zaplanowane napromienianie wiązkami zewnętrznymi (często w skojarzeniu z chemioterapią) lecz także jako brachyterapia planowana konformalnie i realizowana jako metoda pozwalająca zsumować swoje oddziaływanie z efektem teleterapii. Dopiero sumaryczne oddziaływanie tele- i brachyterapii pozwala uzyskać dawkę letalną dla guza nowotworowego.

Pojęcie dawki zostało omówione wcześniej: jest to ta część wyemitowanej np. przez izotop promieniotwórczy energii jonizującej, która zostaje rozproszona w objętości napromienianej. Oznacza to, że zostaje zdeponowana w tkance w formie oddziaływania z materią na drodze efektu Comptona, a częściowo w postaci efektu fotoelektrycznego i tworzenia się par jonów.



Ryc. 6.2. Rozkład izodoz teleterapii (CAD-PLAN) u chorej z rakiem szyjki macicy – fotografia powyżej. Przekrój frontalny – zaznaczono punkty referencyjne w nacieku nowotworowym szyjki macicy.

Izotop umiejscowiony w tkance z naciekiem nowotworowym – np. w kanale szyjki macicy – będzie oddziaływać z błoną śluzową narządu i tkankami położonymi głębiej. Dawka promieniowania będzie maksymalna w aplikatorze, a maleć będzie wprost proporcjonalnie do kwadratu odległości od źródła promieniowania. Efekt napromieniania będzie największy na styku izotop-tkanka. Gdy będziemy modyfikować 2 parametry – masę izotopu oraz czas,

na jaki źródło promieniowania pozostaje w tkance – uzyskamy różny zasięg oddziaływania izotopu z materią, a więc różny efekt biologiczny.

Jeśli do tych zmiennych dołączymy kolejną: różne izotopy, a co za tym idzie poddamy tkankę oddziaływaniu o różnej mocy dawki – ponownie zmodyfikujemy efekt końcowy terapii. Moc dawki oznacza dawkę przypadającą na jednostkę czasu, w którym odbywa się brachyterapia, a więc czas rozpadu promieniotwórczego izotopu.

W brachyterapii ginekologicznej znalazły zastosowanie przede wszystkim Iryd 192, Cez 137 i Kobalt 60. Metodą najbardziej bezpieczną dla obsługującego personelu oraz wygodną z punktu widzenia ochrony radiologicznej jest *afterloading* (co można tłumaczyć: „po załadowaniu”). Określenie to obrazuje dosłownie mechanizm wprowadzania ładunku do aplikatora – przedmiotu, który pozwala zaaplikować = umieścić substancję radioaktywną w obszarze leczonym. W tym wypadku – w narzędzie z naciekiem nowotworowym, a konkretnie w nacieczonej szyjce macicy.

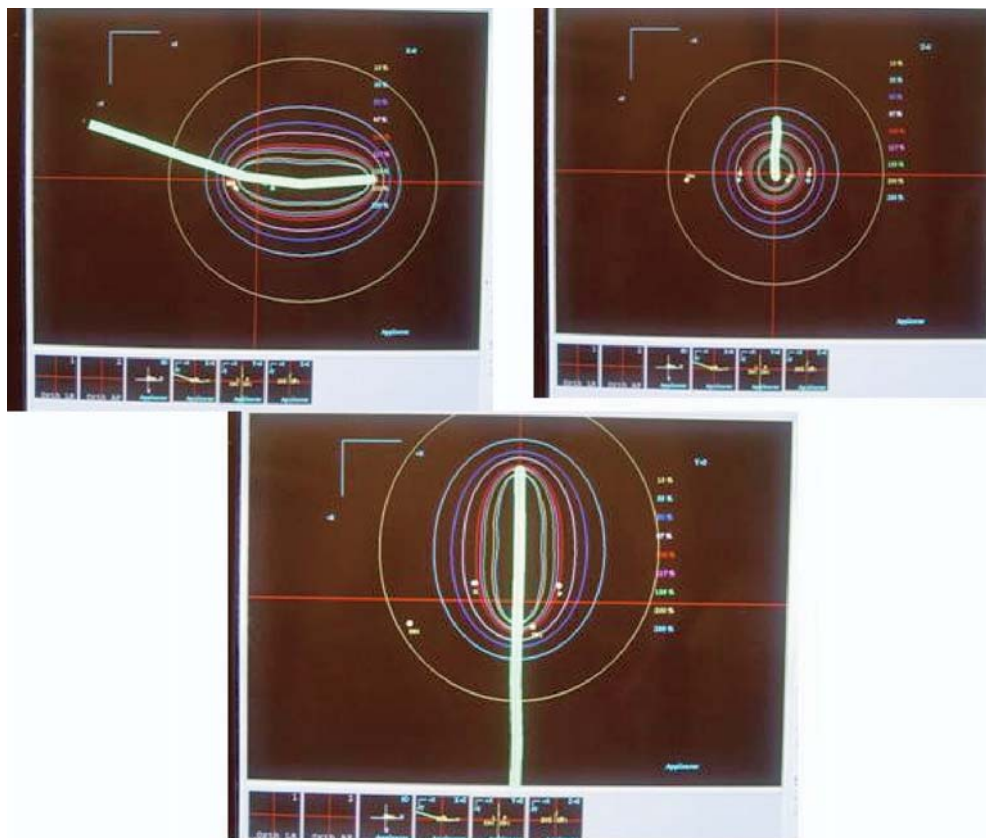


Ryc. 6.3. Przykłady aplikatorów pochwowych stosowanych w brachyterapii LDR/MDR raka szyjki macicy. Katedra Onkologii i Klinika Onkologii Ginekologicznej we Wrocławiu, 2003 r.

Aplikator ten zakładany jest przez lekarza, a od precyzji założenia i jego pozycjonowania w tkance zależy rozkład dawki.

W brachyterapii, jak to opisano w rozdziale o urządzeniach do brachyterapii opartych na różnej mocy dawki, planowana dawka całkowita podzielona jest na dawki frakcyjne. W celu podania kolejnej frakcji należy kolejny raz umieścić aplikator w narzędzie.

Każdorazowo należy wykonać zdjęcie aplikatora w trzech płaszczyznach oraz wykonać rekonstrukcję guza przed kolejną ekspozycją.



Ryc. 6.4. Sonda dojamowa – rozkład izodozowy w trzech płaszczyznach: strzałkowej, poprzecznej i frontalnej. Uwidoczniono symetryczny punkt A oraz ujście zewnętrzne i krzywiznę nacieku nowotworowego. Dawka kalkulowana w punkcie A byłaby nieadekwatna do rozległej objętości targetowej.

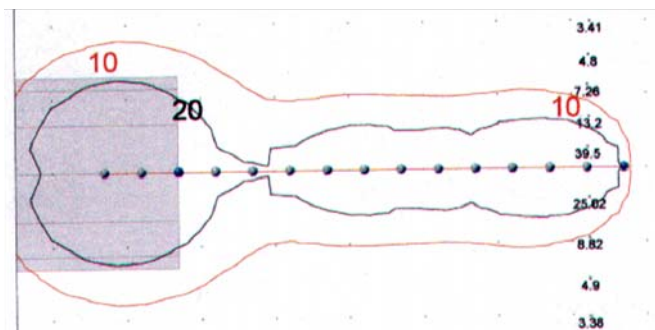
Brachyterapia radowa raka szyjki macicy liczy sobie ponad 100 lat – przez wiele lat dominował on w brachyterapii, a pierwsze zasady aplikacji radowych opracowano właśnie dla tego nowotworu. W rozdziale o planowaniu brachyterapii omówiono klasyczne metody aplikacji radowych:

- metodę paryską – wprowadzenie do jamy macicy 40–70 mg radu, do sklepień pochwy 40–70 mg na 28 godzin, co powtarzano po 3 tygodniach;
- sztokholmską – wprowadzenie do jamy macicy sondy z zawartością 33,3 mg radu, do sklepienia pochwy po 13,3 mg radu na 120 godzin;
- manchesterską (opracowano w niej punkty referencyjne A i B) – stosowano sumarycznie w sondzie do jamy macicy oraz w owoidach dopochwowych 8000–10000 mgh radu).

Przez wiele lat radowe aplikacje manualne były głównym powodem niechęci do zajmowania się brachyterapią. Wprowadzenie techniki afterloadingu, odkrycie sztucznej promieniotwórczości (a więc nowych izotopów, w tym cezu i irydu), a na koniec rozwój technologii cyfrowej i rozszerzenie jej zastosowania w radioterapii i dozymetrii, uczyniły z brachyterapii metodę nie tylko bezpieczną dla personelu, ale także obdarzoną swoistą elegancją działania.

Fracjonowanie terapii – duże dawki frakcyjne i dłuższe przerwy między nimi – pozwalają na ocenę wczesnego efektu oddziaływania promieniowania na guz nowotworowy.

Metoda ta umożliwia rozwinięcie u brachyterapeutów umiejętności manualnych, często typowo zabiegowych (brachyterapia śródkankowa). Równocześnie wymaga typowych w radioterapii umiejętności planowania i przestrzennego widzenia w połączeniu ze znajomością kliniki onkologii nowotworów kobiecych.



Ryc. 6.5. System planowania Abacus Obraz izodozy obejmującej HR CTV – CTV wysokiego ryzyka nawrotu, wokół sondy dojamowej, oraz pojedynczego aplikatora pochwowego (cylinder). D100 zadano 10 GY. Dawka specyfikowana w odległości 0,5 cm od powierzchni cylindra i 1 cm od długiej osi sondy. Uwidoczniono V200% oraz miejsca postoju źródła.

Jasne jest więc, kto powinien prowadzić brachyterapię ginekologiczną. Następne pytanie brzmi: jak kwalifikowane do brachyterapii są chore z inwazyjnym rakiem szyjki macicy?

Wczesne stadia kliniczne: IA1, IA2 oraz niektóre przypadki IB1 i IIA z małą masą guza powinny być leczone wyłącznie chirurgicznie. Usunięcie narządu lub jego fragmentów powoduje niewielkie upośledzenie funkcji organizmu. Wiąże się to, co prawda, w pewnych stadiach klinicznych z utratą zdolności prokreacyjnych, ale nie naraża chorej na odległe w czasie skutki uboczne terapii.

Wskazaniem do napromieniania jest nieradykalność mikro-, a nawet makroskopowa, co wiąże się zwykle ze złą kwalifikacją przedoperacyjną. W materiale pooperacyjnym mogą zostać wykryte przez patologa czynniki ryzyka niemożliwe do oceny przed zabiegiem: mikrozatory z komórek raka w naczyniach, bardzo duża aktywność mitotyczna, mieszany, niekorzystny rokowniczo typ nowotworu, etc. W tej sytuacji wskazana jest brachyterapia pooperacyjna.

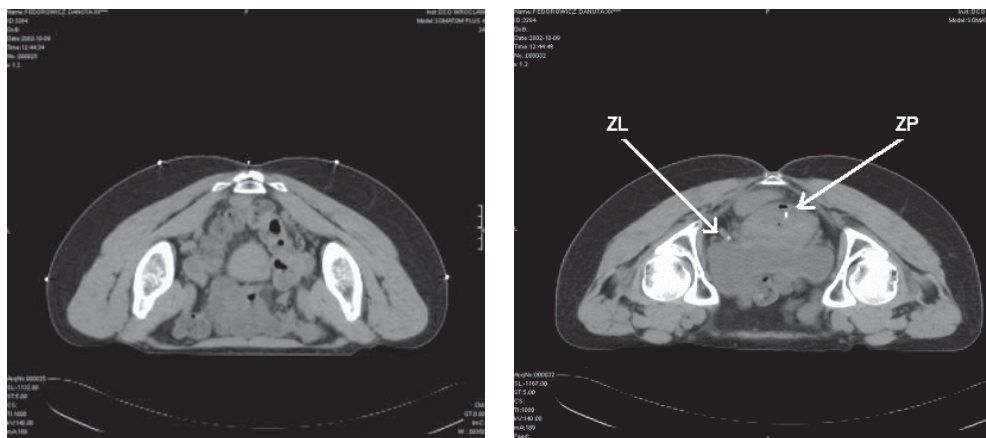
Zastosowanie w leczeniu energii jonizującej jest zawsze związane z odczynem popromiennym. Odczyn ten może mieć różny charakter i nasilenie, pojawia się jednak po zastosowaniu dawek letalnych dla guza.

Chore w **wyższych stadiach klinicznych:** IB2, IIB wg FIGO, IIIA i IIIB wymagają brachyterapii po ograniczeniu ekspansji guza, tak aby zastosowany izotop przy dobranej technice aplikacji, mógł stworzyć jednorodną dawkę obejmującą nowotwór oraz przynajmniej 1,0 cm marginesu tkanki zdrowej. Zaawansowanie to najczęściej wymaga napromieniania wiązkami zewnętrznymi w skojarzeniu z leczeniem systemowym w pierwszym etapie terapii.

W używanych od lat 70. XX wieku systemach planowania obsługujących selektrony cezowe posługiwano się stale pojęciem punktu A i B, a po sformułowaniu protokołu ICRU 38 z 1985 r., także dodatkowymi punktami referencyjnymi w rectum.

Bardzo szybko taki system stał się niewystarczający. Eskalacja dawki w targacie, oraz sam charakter leczonego nowotworu wymusiły wprowadzenie na stałe do planowania funkcjonującego już od dawna pojęcia punktu referencyjnego. Liczba i usytuowanie punktów referencyjnych zależały od odległości od geometrycznej osi źródła lub powierzchni aplikatora.

Po wprowadzeniu do planowania brachyterapii modelu przestrzennej rekonstrukcji guza zmieniły się wymogi co do specyfikacji dawki w objętości targetowej.



Ryc. 6.6. Przekrój referencyjny dla teleterapii – ta sama chora. Obok przekrój z uwidocznioną masą nowotworowo zmienionej szyjki macicy ze znacznikami.

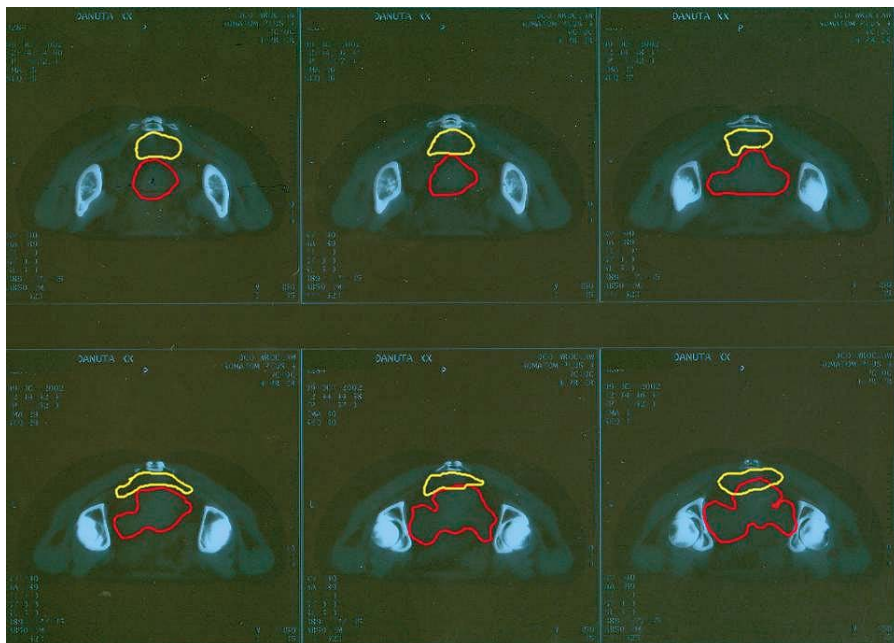
Niesłuchanie ważny dla opracowania planu leczenia raka szyjki macicy jest moment decyzji o wdrożeniu brachyterapii. Współczesne wytyczne z 2004 roku opracowane przez *American Society of Brachytherapy* – ABS – oraz Ginekologiczną Grupę Europejskiego Towarzystwa ds. Terapii Radiologii i Onkologii – GEC ESTRO zakładają powszechne użycie technik *real-time* oraz *image – based brachytherapy*.

Brachyterapeuta musi dysponować obrazem nacieku nowotworowego przed leczeniem, który w momencie wdrożenia brachyterapii może nałożyć na aktualny obraz guza. Dzięki takiej fuzji – najłatwiejszej do interpretacji, jeśli jest wykonana przy pomocy MRI w obrazach T2 zależnych, wyznaczamy różnicę w objętości guza. To ona stanowi *High Risk CTV* – obszar wysokiego ryzyka nawrotu. Natomiast pierwotny zasięg mikroinwazji, to objętość pośredniego ryzyka nawrotu IR CTV. Dla niskich stadiów zaawansowania jako HR CTV przyjmujemy objętość całej szyjki macicy, a IR CTV będzie obejmować 1 cm margines.

Dla raka szyjki macicy etapami planowania brachyterapii są:

1. pozycjonowanie aplikatora w narządzie płciowym kobiety;
2. rekonstrukcja guza wraz z aplikatorem i otoczenia w systemie planowania na podstawie TK, MR oraz USG 3D/4D;
3. wyznaczenie obszarów GTV, HR CTV, oraz IR CTV;
4. okonturowanie przynajmniej ± 4 cm odcinka ściany rectum w pobliżu aplikatora;
5. okonturowanie pęcherza moczowego – jego pozycja jest bardzo labilna, gdyż jest „na bieżąco” wypełniany moczem;
6. okonturowanie esicy i jelita cienkiego w odległości co najmniej 5 cm od aplikatury;

7. wyznaczenie obszarów wysokiej dawki w narządach krytycznych dla 1 cc, 2 cc i 5 cc;
8. optymalizacja dawki tak, aby objętość pośredniego ryzyka nawrotu IR CTV otrzymała przynajmniej 60 Gy dawki całkowitej.

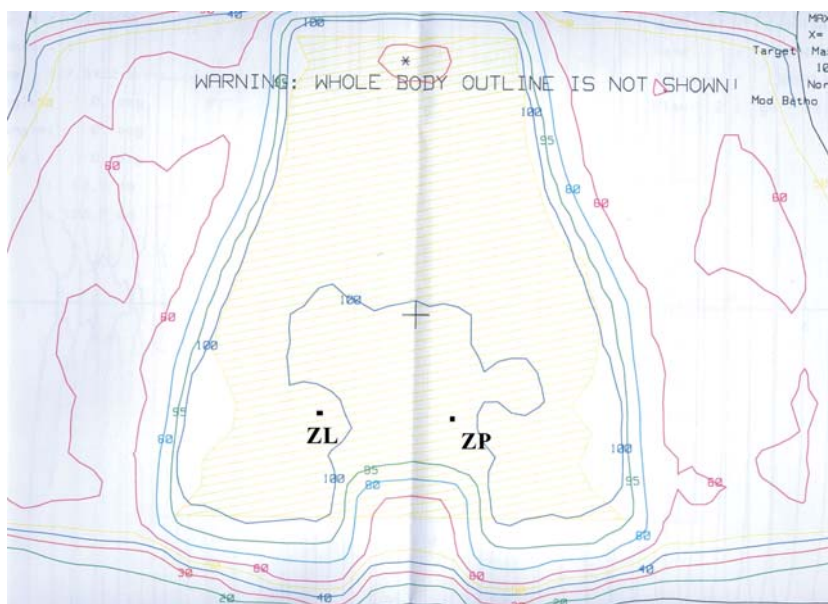


Ryc. 6.7. Kilka kolejnych skanów z uwidocznionym HR CTV oraz rectum. Ta sama chora – system planowania przestrzennego BPS dla brachyterapii LDR/MDR. Obraz uzyskany z TK.

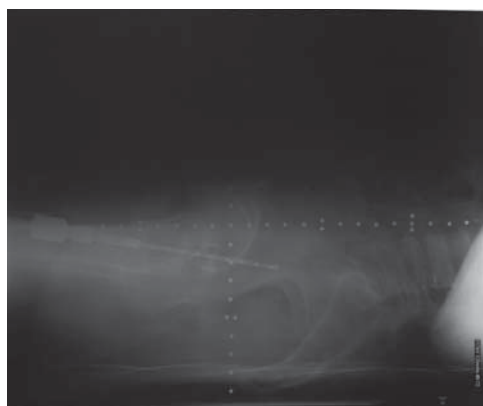
Dawka, którą pragniemy zdeponować w nacieku nowotworowym, jest zawsze maksymalna. Kierujemy się tolerancją narządów krytycznych, którą opisują rekomendacje i wytyczne ds. planowania brachyterapii. Z punktu widzenia praktyki klinicznej w brachyterapii raka szyjki macicy nadal celowe jest użycie punktów referencyjnych, nie tylko w pęcherzu i rectum (protokół ICRU 38), ale wybranych punktów specyfikacji dawki. Przyjmować jednocześnie należy, że:

- obszar wysokiej dawki – powyżej 60 Gy nie przekroczy objętości 2 cm sześciennych narządu krytycznego;
- będzie dokładnie znana objętość V100, w której zostanie podana zadana frakcyjna dawka terapeutyczna – np. 8 Gy;
- znane będą objętości V200 i V150, gdzie dawka wynosi odpowiednio 200 i 150% dawki zadanej;
- wykreślone będą izodozy obejmujące obszar 100% dawką i 90% dawką – D100 i D90;
- zostanie sporządzony wykres zależności dawka – objętość (*dose volume histogram DVH*);
- zostanie wykonana dozymetria *in vivo* w trakcie każdej aplikacji.

W systemie LDR/MDR dawka specyfikowana w punkcie A nie mogła przekroczyć 70–80 Gy. W brachyterapii HDR podstawowe założenie jest takie samo, lecz w warunkach planowania przestrzennego dokonuje się sumowania dawek fizycznych z tele- i brachyterapii.



Ryc. 6.8. Ta sama pacjentka – 2-gi etap leczenia. Uwzględniono osłony pęcherza i rectum z pozostawieniem izodozy 100% w obrębie nacieku npl.



Ryc. 6.9. Zdjęcia lokalizacyjne w płaszczyźnie strzałkowej i frontальной sondy w jamie macicy oraz aplikatora pochwowego – cylinder. Uwidoczniono początek nacieku nowotworowego poprzez 2 znaczniki w aplikatorze pochwowym oraz układ współrzędnych dla obrysu referencyjnego dla teleterapii. Pacjentka z rakiem szyjki macicy w IIIB stadium klinicznym. Katedra Onkologii i Klinika Onkologii Ginekologicznej we Wrocławiu, 2010 r.

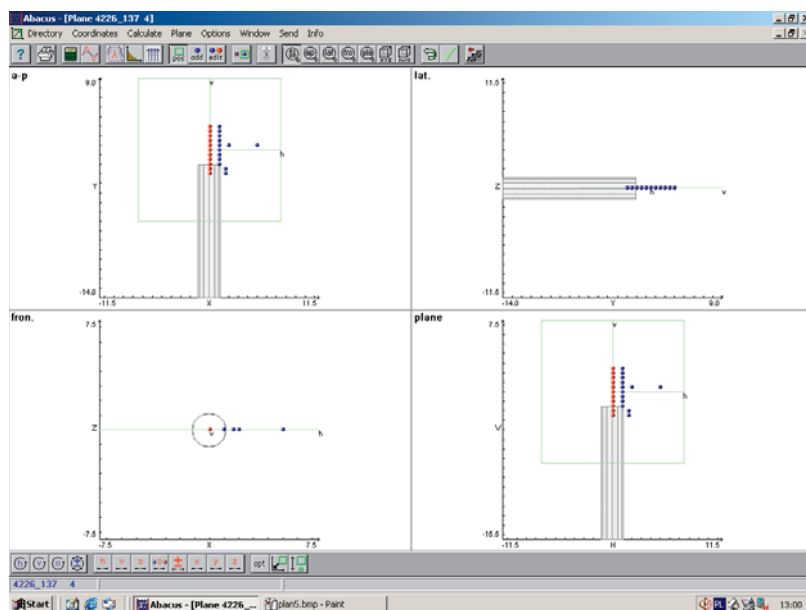
Podstawą planowania jest system *brachy vision*, lecz uprzednio musi być wykonana akwizycja obrazu objętości leczonej z założonym aplikatorem. Mówiąc prosto – do planowania przestrzennego rozkładu dawki potrzebna jest trójwymiarowa „fotografia” raka szyjki macicy z opisanym aplikatorem wewnątrz guza.

Wszelkie próby etapowego składania danych obrazowych podważają sens planowania brachyterapii w czasie rzeczywistym, które jest wymogiem współczesnej brachyterapii HDR raka

szyjki macicy. Brachyterapię raka szyjki macicy powinny prowadzić zatem wyspecjalizowane ośrodki posiadające równocześnie: wykształconą kadrę specjalistów, dostępny nowoczesny sprzęt do planowania i wykonywania aplikacji oraz zaplecze logistyczne prowadzonej terapii.

Kobięcy narząd płciowy jest relatywnie łatwo dostępny manipulacjom manualnym. Należy usytuować aplikator w obszarze leczonym: zawsze zastosowanie znajduje sonda umieszczona w jamie macicy oraz wybrany typ aplikatora pochwowego.

Naciek nowotworowy szyjki macicy może mieć postać egzofitu o nierównej powierzchni. Może mieć charakter endofityczny, a więc tworzyć kraterowate owróżnienie o bardzo nieregularnych i kruchych ścianach. Ponadto, zmieniona nowotworowo szyjka macicy osiąga często bardzo znaczne rozmiary. Nowotwór prawie nigdy nie ma regularnego kształtu, zwłaszcza wtedy, gdy już jest zaawansowany. A taka, niestety, jest większość leczonych przypadków raka szyjki macicy.

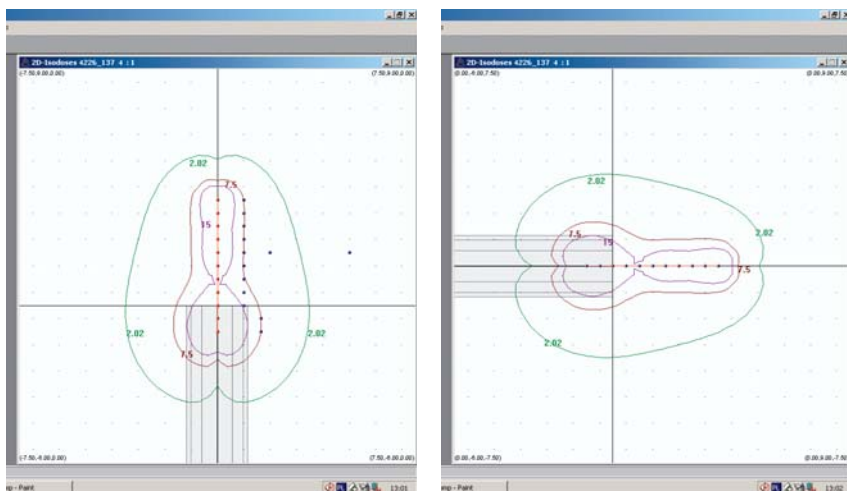


Ryc. 6.10. System planowania Abacus – miejsca postoju źródeł dla chorej z aplikatorem dojamowym oraz cylindrycznym aplikatorem pochwowym w leczeniu raka szyjki macicy, stadium kliniczne IIb wg FIGO. Katedra Onkologii i Klinika Onkologii Ginekologicznej we Wrocławiu, 2010 r.

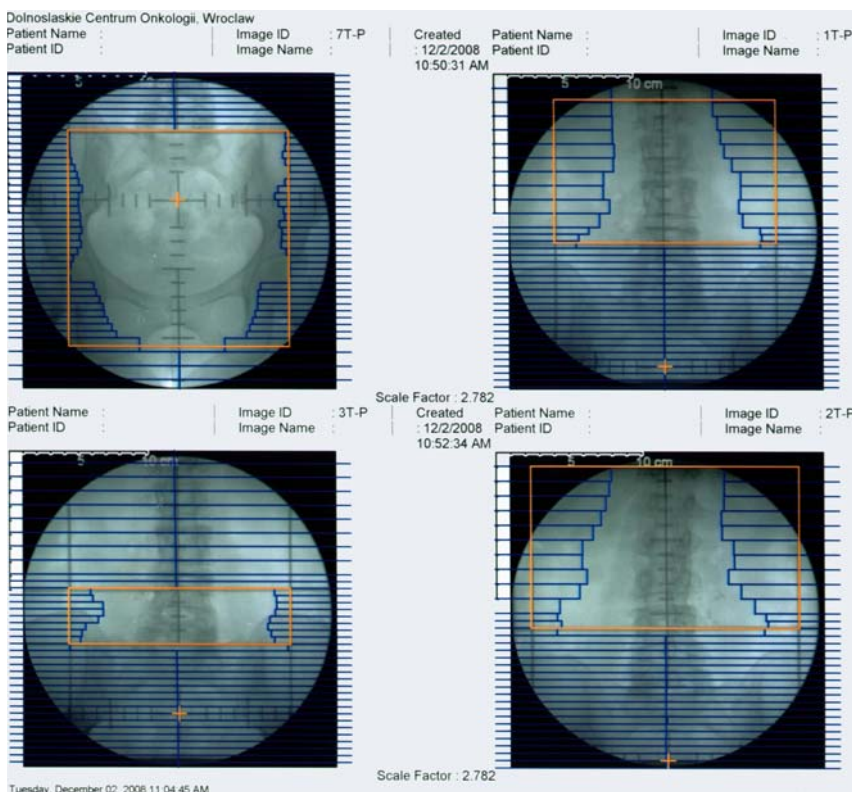
Ustalenie pozycji aplikatora w sposób zapewniający warunki stabilności w czasie ekspozycji jest podstawą ochrony narządów krytycznych, w tym wypadku pęcherza moczowego, rectum i ścian jelita cienkiego. Sposób umieszczenia aplikatorów pochwoowych ma zapewnić redukcję dawki poniżej sklepień pochwy, gdzie nie należy przekraczać 5 Gy.

W zależności od zastosowanej metody terapeutycznej LDR lub HDR, lub PDR rekomendowane są różne dawki frakcyjne: 16 Gy w brachyterapii LDR, w metodzie HDR, 8, 9, 10, a 14 lub nawet 20 GY w metodzie PDR.

Narząd płciowy powinna obejmować gruszkowata izodoza, lecz jej wymiary będą bardzo się różnić w zależności od aplikatora i sposobu jego założenia. Różne standardy w umieszczeniu aplikatora pociągają za sobą różne dawki w guzie i narządach krytycznych OAR.



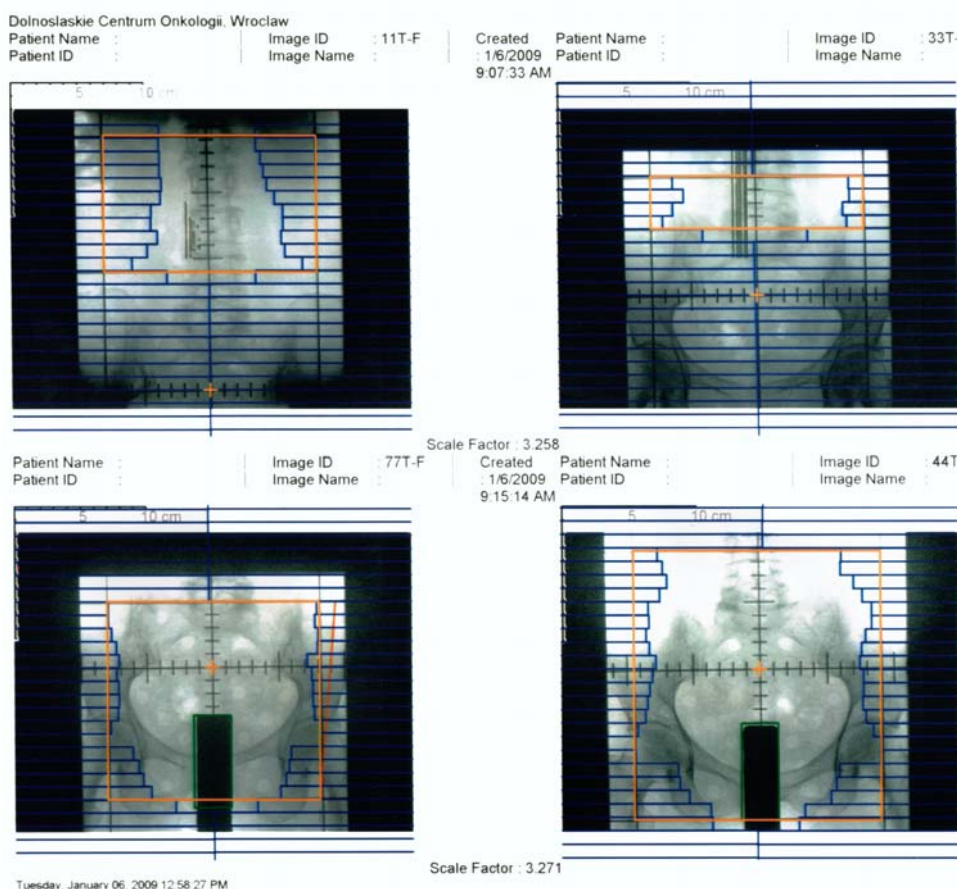
Ryc. 6.11. Najprostszy geometrycznie aplikator cylindryczny + prosta sonda dojamowa – System planowania Abacus. Miejsca postoju źródła irydowego – rozkład dawki V200, V150, D100, D90 dla chorej na raka szyjki macicy w IIIB stadium klinicznym. Lokalizacja w chwili rozpoczęcia brachyterapii.



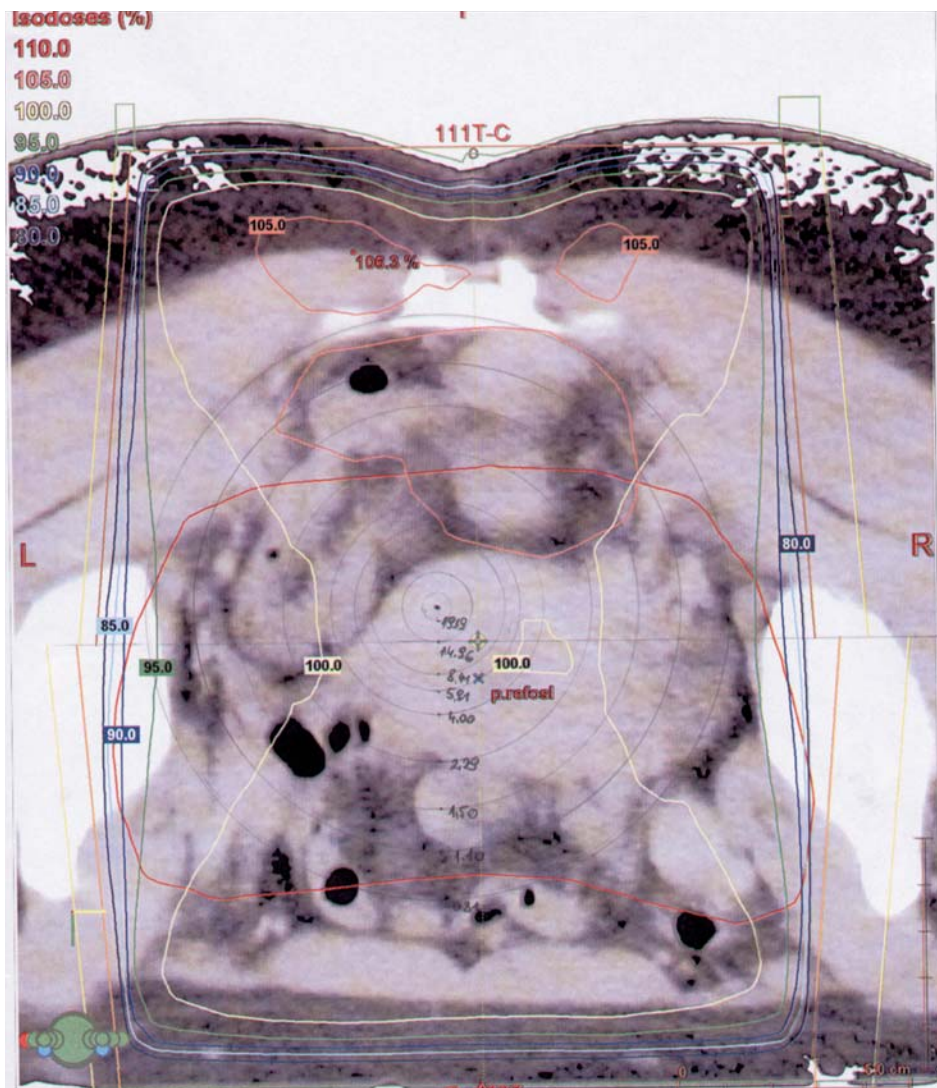
Ryc. 6.12. Drugi etap leczenia: Obszar napromieniania wiązkami zewnętrznymi z uwzględnieniem objętości HR CTV z brachyterapii, po dawce 30,6 Gy/p.ref. Katedra Onkologii i Klinika Onkologii Ginekologicznej AM we Wrocławiu, 2008. System planowania Eclipse, DCO we Wrocławiu.

Jak to przedstawiono w rozdziale o planowaniu brachyterapii, w leczeniu raka szyjki macicy podstawowe znaczenie ma wyznaczenie objętości: GTV, HR CTV, IR CTV. Oczywiście, im większa jest objętość HR CTV, tym większe prawdopodobieństwo wznowy miejscowej. Empirycznie ustalono wartość D90 dla HR CTV na 87 Gy. Jest to więcej, niż 75-85 Gy w punkcie A, przyjętej dla większości tradycyjnych standardów aplikacji. Dzieje się tak dzięki wprowadzeniu mieszanych aplikatorów dojamowych i śródkankowych jako standardu leczenia zaawansowanego lokoregionalnie raka szyjki macicy. Może on w chwili diagnozy osiągać rozmiar do 12 cm, co stawia pod znakiem zapytania sensowność brachyterapii wyłącznie śródkamowej.

Wielokrotnie unaoczniono wznowy w wypadku źle wyznaczonej V HR CTV. Dlatego tak ważna jest diagnostyka obrazowa, pozwalająca na uzyskanie wszelkich możliwych danych o rzeczywistym zasięgu nowotworu, a następnie jego przestrzenną rekonstrukcję.

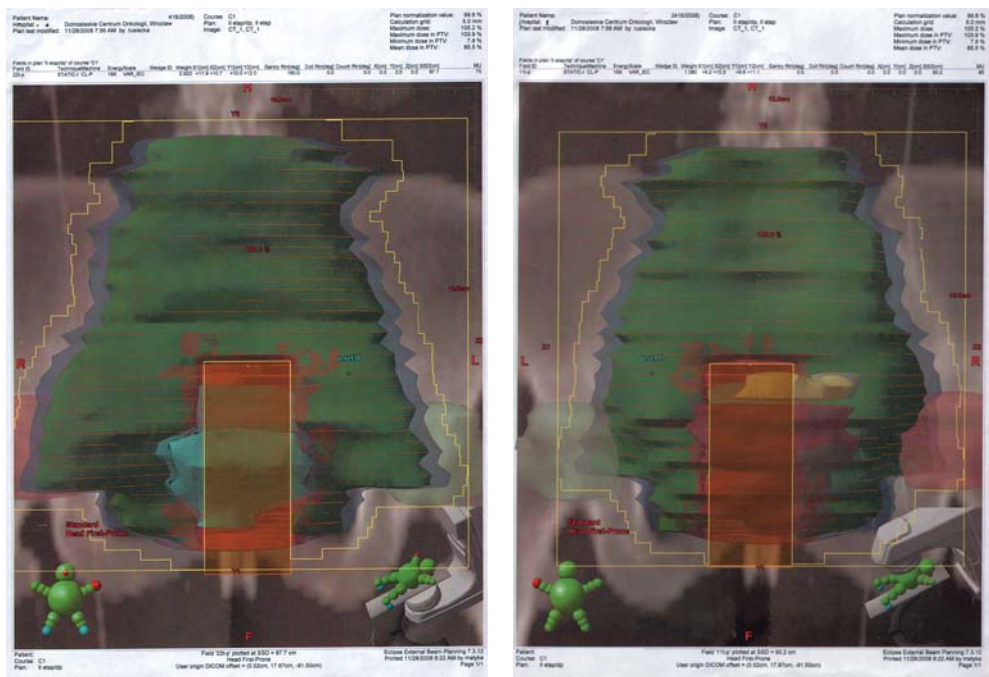


Ryc. 6.13. Ta sama chora z uwzględnionymi dodatkowymi osłonami obejmującymi V150. Zwraca uwagę uproszczony kształt osłony – izodoza D90 ma kształt gruszkowaty. Przy braku akwizycji danych przestrzennych w czasie każdej aplikacji uproszczenie osłony zmniejsza błąd systematyczny, w trakcie teleterapii.

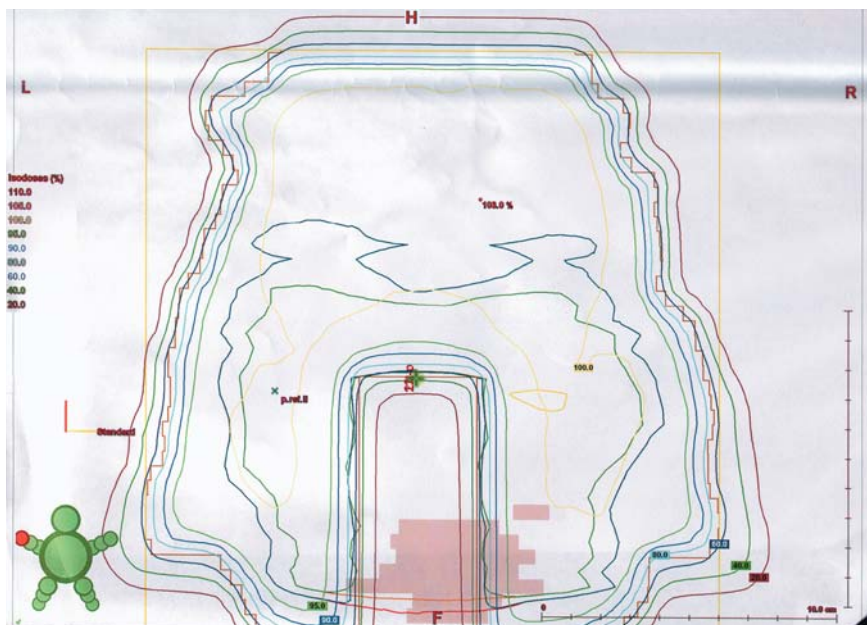


Ryc. 6.14. Rak szyjki macicy. Fuzja rozkładu dawki w uwidocznionym guzie nowotworowym, w obrębie PTV dla II etapu teleterapii i brachyterapii HDR. Obraz pojedynczego skanu. Próba złożenia niekompatybilnych systemów do planowania Eclipse i Abacus. Katedra Onkologii i Klinika Onkologii Ginekologicznej we Wrocławiu, 2006 r.

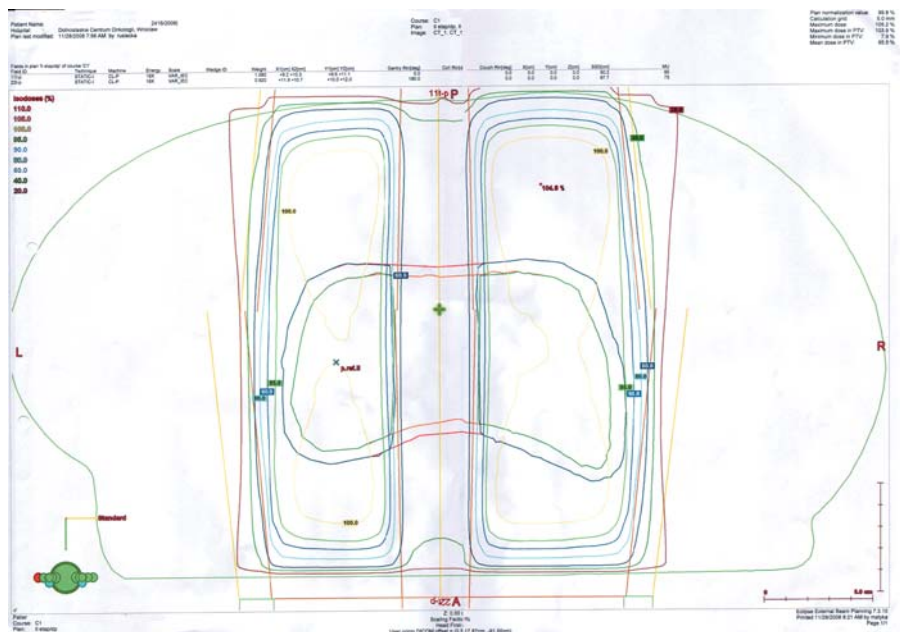
W wypadku niewystarczającego zasięgu izodozy D90 w aplikacji dojamowej należy zaadaptować ilość i rozmieszczenie aplikatorów tak, aby cały HR CTV objęty był planowaną dawką. W tym celu rekomenduje się przede wszystkim dokładne konturowanie narządów krytycznych oraz zakłada się maksymalną dopuszczalną dawkę. Objętości te muszą być rozbieżne – jest to warunek konieczny dla systemu planowania. Zadane wielkości obliczane są przez iterację. System tzw. planowania odwrotnego pozwala na optymalizację rozkładu dawki w zależności od „sytuacji zastanej”, czyli rozmieszczenia igieł – prowadnic – w nacieku nowotworowym.



Ryc. 6.15. Rekonstrukcja HR CTV w obrębie PTV dla wiązek zewnętrznych oraz propozycja uproszczonych osłon dla narządów krytycznych. Po stronie lewej widoczny nieosłonięty fragment pęcherza moczowego, po stronie prawej widoczny fragment rectum z początkowym odcinkiem esicy, 2008 r.



Ryc. 6.16. Ta sama chora – drugi etap leczenia – przekrój frontalny rozkładu izodoz w obszarze wysokiej dawki D100, D90. Newralgiczny obszar łączenia dawek z tele- i brachyterapii.



Ryc. 6.17. Ta sama chora – przekrój sagitalny na wysokości referencyjnej, powyżej HR CTV, w obszarze IR CTV.

Taki sposób aplikacji i planowania pozwala każdorazowo dostosować się do warunków guza w momencie brachyterapii. Każda aplikacja będzie więc nieco inna, nie zmieni się tylko HR CTV wyznaczony w momencie pierwotnej diagnozy przed terapią.

Dobrym podsumowaniem brachyterapii 3D *image guided brachytherapy* będą zalecenia GYN- GEC- ESTRO: D90 = 85-87 Gy dla HR CTV oraz 69-73 Gy dla IR CTV daje taką samą odpowiedź na leczenie, jak dawka sumowana z teleterapii i brachyterapii na punkt A wynosząca 85-91 Gy. Obciążenie narządów krytycznych w obu metodach jest podobne.

Bibliografia

1. Kodaira T, Fuwa N, Toita T et al. Comparison of prognostic value of MRI & FIGO staging among patients with cervical carcinoma treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 769-777.
2. Kuipers T, Hockstra CJ, van't Riet et al. HDR brachytherapy applied to cervical carcinoma with moderate lateral expansion: modified principles of treatment. *Radiother Oncol* 2001; 58: 25-30.
3. Lanciano R. Optimizing radiation parameters for cervical cancer. *Sem Radiat Oncol* 2000; 10: 36-43.
4. Leborgne F, Leborgne JH, Zubizarreta E et al. High dose rate (HDR) brachytherapy at 14 Gy per hour to point A: preliminary results of a prospectively designed schedule for cancer of the cervix based on the linear-quadratic (LQ) model. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 2001; 11: 445-453.
5. Lee SW, Suh CO, Chung EJ et al. Dose optimization of fractionated external radiation & high dose rate (HDR) intracavitary brachytherapy for FIGO stage Ib uterine cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1338-1344.
6. Lerouge D, Touboul E, Lefranc JP et al. Preoperative concurrent radiation therapy & chemotherapy for operable bulky carcinoma of uterine cervix stages Ib2, IIa & IIb with proximal parametrial invasion. *Cancer Radiother* 2004; 8: 167-177.

7. Lorvidhaya V, Tonusin A, Changwiwit W et al. High dose rate (HDR) afterloading brachytherapy in carcinoma of the cervix: an experience of 1992 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 46: 1185-1191.
8. Lujan AE, Mundt AJ, Yamada SD et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) as a means of reducing dose to bone marrow in gynecologic patients receiving whole pelvic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 516-521.
9. Mai J, Rownd J, Ericson B. CT guided high dose rate (HDR) prescription for cervical carcinoma: the importance of uterine wall thickness. *Brachytherapy* 2002; 1: 27-35.
10. Malappa RS, Mutic S, Low DA et al. Physiologic FDG-PET 3D brachytherapy treatment planning for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 1140-1146.
11. Mayer Y, Nemeskeri C, Petnehazi C et al. Primary radiotherapy of stage IIa/b-IIIb cervical carcinoma: comparison of continuous versus sequential regimens. *Strahlentherapie Oncol* 2004; 180: 209-215.
12. McLeod C, Cheuk R, Dally M et al. Australian high dose rate (HDR) brachytherapy protocols for gynaecological malignancy. *Austral Radiol* 2001; 45: 43-48.
13. Miller TR, Grigsby PW. Measurement of tumor volume by PET to evaluate prognosis in patients with advanced cervical cancer treated by radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 353-359.
14. Mundt AJ, Lujan AE, Rotmensch J et al. Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy (IMRT) in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1330-1337.
15. Mutic S, Grigsby PW, Lo DA et al. PET guided 3D treatment planning of intracavitary gynecologic implants. *J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1104-1110.
16. Mutic S, Malappa RS, Grigsby PW et al. PET guided IMRT for cervical carcinoma with positive para-aortic lymph nodes: a dose escalation treatment planning study. *J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 28-35.
17. Nag S, Cardens H, Chang S et al. Proposed guidelines for image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma: report from the Image-Guided Brachytherapy Working Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1160-1172.
18. Nag S, Chao C, Erickson B et al. The American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for low dose rate (LDR) brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 33-48.
19. Nag S. High dose rate (HDR) brachytherapy; its clinical applications & treatment guidelines. *Technol Cancer Res Treat* 2004; 3: 269-287.
20. Nagar YS, Singh S, Kumar S et al. Conventional four-field box radiotherapy technique for cancer of the cervix: potential for geographic miss without CECT scan based planning. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 865-870.
21. Narayan K, McKenzie A, Fisher R. Estimation of tumor volume in cervical cancer by magnetic resonance imaging (MRI). *Amer J Clin Oncol* 2003; 26: 163-168.
22. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009; 105: 103-104.
23. Sood BM, Gorla GR, Garg M et al. Extended field radiotherapy & high dose rate (HDR) brachytherapy in carcinoma of the uterine cervix: clinical experience with concomitant chemotherapy. *Cancer* 2003; 97: 1781-1788.
24. Agrawal PP, Singhai SS, Neema IP et al. The role of interstitial brachytherapy using templates in locally advanced gynaecological malignancies. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 169-175.
25. Ahmad R, Hoogeman MS, Quint S et al. Inter-fraction bladder filling variations & time trends for cervical cancer patients assessed with a portable 3D ultrasound bladder scanner. *Radiation Oncol* 2008; 89: 172-179.
26. Baker C, Dini SA, Kudrimoto M et al. Dosimetric evaluation of a newly designed low dose rate (LDR) brachytherapy applicator for treatment for cervical cancer with extension into the lower vagina. *J Appl Clin Med Phys* 2007; 19: 37-46.
27. Barillot I. Overview of brachytherapy resources in Europe: has brachytherapy still a place in treatment of cervix carcinomas. *Radiation Oncol* 2007; 84: 348.
28. Barnes EA, Thomas G, Ackerman I et al. Prospective comparison of clinical & computed tomography (CT) assessment in detecting uterine perforation with intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 821-826.
29. Berger D, Dimopoulos JC, Georg P et al. Uncertainties in assessment of the vaginal dose for intracavitary brachytherapy of cervical cancer using a tandem-ring applicator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 1451-1459.

30. Brooks S, Bownes P, Lowe G et al. Cervical brachytherapy utilizing ring applicator: comparison of standard & conforma loading. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 934-939.
31. Cengiz M, Selek U, Gene M et al. Comment on, 'Correlation between the treated volume, the GTV & the CTV at the time 0 brachytherapy & histopathological findings in 33 patients with operable cervix carcinoma'. *Radiother Oncol* 2005; 75: 367-369.
32. Chen SW, Liang JA, Hung YC et al. Concurrent weekly cisplatin plus external beam radiotherapy & high dose rate (HDR) brachytherapy for advanced cervical cancer: a control cohort comparison with radiation alone on treatment outcome & complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 1370-1377.
33. Datta NR, Srivastava A, Maria-Das KG et al. Comparative assessment of dose to tumor, rectum & bladder as evaluated by orthogonal radiographs versus computer enhanced computed tomography (CT) based intracavitary brachytherapy in cervical cancer. *Brachytherapy* 2006; 5: 223-229.
34. Dimopoulos IC, Schard G, Berger D et al. Systematic evaluation of MRI findings in different stages of treatment of cervical cancer: potential of MRI on delineation of target, patho-anatomical structures, & organs at risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1380-1388.
35. Dimopoulos JC, Georg P, Kirisits C et al. The predictive value of dose volume parameters on local tumor control in MRI assisted brachytherapy of cervix cancer. *Radiother Oncol* 2006; 81, suppl.1: S39.
36. Dimopoulos JC, Kirisits C, Berger D et al. Dose-volume relations in HR-CTV as predictive factors for local tumor control in MRI based cervical cancer brachytherapy: comparison between patients with & without recurrence. *Brachytherapy* 2006; 5, suppl.2: S81.
37. Dimopoulos JC, Kirisits C, Petrie P et al. The Vienna applicator for combined intracavitary & interstitial brachytherapy of cervical cancer: clinical feasibility and preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 83-90.
38. Dimopoulos JC, Schard G, Berger D et al. Systematic evaluation of MRI findings in different stages of treatment of cervical cancer: potential of MRI on delineation of target, patho-anatomical structures & organs at risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1380-1388.
39. Erickson B, Eifel P, Maughan J et al. Patterns of brachytherapy practice for patients with carcinoma of the cervix (1996/1999): a patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1083-1092.
40. Garipagaoglu M, Tuncel N, Dalmaz MG et al. Changes in applicator positions & dose distributions between high dose rate (HDR) brachytherapy fractions in cervix carcinoma patients receiving definitive radiotherapy. *Br J Radio* 2006; 79: 504-509.
41. Georg D, Kirisits C, Hillbrand M et al. Image-guided radiotherapy for cervix cancer: high-tech external beam therapy versus high-tech brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 1272-1278.
42. Georg D, Kirisits C, Hillbrand M et al. Preliminary results of a comparison between high-tech external beam & high-tech brachytherapy for cervix carcinoma. *Strahlentherapie Onko* 2007; 183, special issue 2: 19-20.
43. Gifford KA, Horton JL, Pelloski CE et al. A 3D computed tomography (CT) assisted Monte Carlo evaluation of ovoid shielding on the dose to bladder & rectum in intracavitary radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 615-621.
44. Grigsby pw. 4th International Cervical Cancer Conference: update on PET & cervical cancer. *Gyneol Oneo* 2005; 99, suppl I: SI73-75.
45. Guedea F, Ellison T, Yenselaar J et al. Overview of brachytherapy resources in Europe: a survey of patterns of care study for brachytherapy in Europe. *Radiother Oncol* 2007; 82: 50-54.
46. Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group. I. Concepts & terms in 3D image-based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005; 74: 235-245.
47. Harris T, Hunter RJ, Skocny J et al. The variance of bladder & rectal doses calculated from orthogonal & simple stereo films in cervix high dose rate (HDR) brachytherapy. *Brachytherapy* 2007; 6: 304-310.
48. Hombaiah U, Blake P, Bidmead M. Movement of the cervix in afterloading brachytherapy: implications for designing external beam radiotherapy boost fields. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006; 18: 313-319.

VII. Zasady leczenia systemowego pierwotnego i nawrotowego raka szyjki

lek. Katarzyna SOTER

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Radiochemioterapia

Radiochemioterapia jednoczasowa jest postępowaniem zalecanym w stopniach zaawansowania Ib, II, III, IVa wg klasyfikacji FIGO (Międzynarodowa Federacja Położników i Ginekologów; *Federation Internationale de Gynecologic et d'Obstetrique*). Podstawą wyboru leczenia skojarzonego (radioterapia z jednoczasową chemioterapią opartej na cisplatynie bądź cisplatynie z 5-fluorouracylem) są wyniki 5 randomizowanych badań klinicznych (Tab. 7.1.). Radiochemioterapia zmniejsza ryzyko zgonu o 30–50% w porównaniu z samodzielną radioterapią [1,2].

Tabela 7.1. Ocena względnego ryzyka śmierci z zastosowaniem jednoczesnej radiochemioterapii [1].

Badanie	Stopień zaawansowania wg FIGO	Grupa kontrolna	Grupa badana	Względne ryzyko śmierci w grupie badanej
Keys i wsp.	Ib2	Przedoperacyjna RTH	Przedoperacyjna RTH + DDP co 7dni	0,54
Peters i wsp.	Ib–IIa	Pooperacyjna RTH	Pooperacyjna RTH + DDP + 5Fu	0,50
Rose i wsp.	IIb–IVa	RTH + hydroksymocznik	RTH + DDP co 7 dni	0,61
			RTH + DDP + 5Fu + hydroksymocznik	0,58
Morris i wsp.	Ib2–IVa	RTH szerokopolowa	RTH + DDP + 5Fu	0,52
Whitney i wsp.	IIb–IVa	RTH + hydroksymocznik	RTH + DDP + 5Fu	0,72
RTH – radioterapia, DDP – cisplatyna, 5-Fu – 5-fluorouracyl				

W badaniu Keys'a [3] 369 kobiet z rozpoznanym rakiem szyjki macicy w stopniu zaawansowania Ib (*bulky*, >4 cm) przydzielono losowo, przed histerektomią, do dwóch grup: samodzielnej radioterapii lub radiochemioterapii opartej na cisplatynie (DDP 40 mg/m² co 7 dni, maksymalnie 6 cykli). W czasie analizy wskaźniki przeżycia wolnego od progresji (PSF; *progression-free survival*) i całkowitego przeżycia (OS; *overall survival*) były znacząco wyższe na korzyść radiochemioterapii, odpowiednio PFS ($p < 0,001$), OS ($p = 0,008$). Leczenie skojarzone wiązało się z większą toksycznością hematologiczną i zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi.

Peters i wsp. [4] przedstawili wyniki pooperacyjnej samodzielnej radioterapii w porównaniu z radiochemioterapią. W badaniu uczestniczyło 268 chorych na raka szyjki macicy po histerektomii z limfadenektomią miedniczą, wykonanej w stopniu zaawansowania Ib-IIa z współwystępowaniem cech wysokiego ryzyka (m.in. zajęte węzły chłonne, dodatnie marginesy). Chore przydzielono losowo do radioterapii lub do radiochemioterapii (chore otrzymały 4 kursy DDP 70 mg/m² w dniu 1 oraz 5-Fu 1000 mg/m² w 96-godzinny wlew, co 21 dni). Przeżycie wolne od choroby (DFS; *disease-free survival*) w grupie z radioterapią wyniosło 63%, DSF w grupie z radiochemioterapią 81% ($p < 0,007$). Tutaj także radiochemioterapia wiązała się z większą toksycznością hematologiczną i zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi.

Poniższe trzy badania, zamieszczone także w Tabeli 7.1., przedstawiają wyniki porównania radiochemioterapii z samodzielna radioterapią. W badaniu Rose'a [5] 526 chorych z rozpoznaniem raka szyjki macicy w stopniach zaawansowania IIb–IVa przydzielono losowo do trzech ramion: 1. radiochemioterapii z DDP (40 mg/m² co 7 dni przez 6 tygodni), 2. radiochemioterapii z DDP (50 mg/m² dzień 1. i 29.) i 5-Fu (1000 mg/m² w 96-godzinny wlew) oraz z hydroksymocznikiem (2 g/m² 2 razy w tygodniu przez 6 tygodni) oraz ramienia grupy kontrolnej radiochemioterapii z hydroksymocznikiem (3 g/m² 2 razy w tygodniu). Stwierdzono, że w grupach zawierających DDP względne ryzyko zgonu i progresji było niższe oraz znacząco wyższa skuteczność leczenia ($p < 0,001$). Wskaźniki całkowitego przeżycia po 4 latach wynosiły 66 vs 67 vs 50%, po 8 latach 60 vs 40 vs 34%. W kolejnym badaniu (Moris i wsp.) [6] z udziałem 403 chorych (Ib–IIa, >5 cm; IIb–IVa) przeżycie po 5 latach było wyższe w grupie z radiochemioterapią (DDP 75 mg/m² co 21 dni; 5-Fu 1000 mg/m² w 96-godzinny wlew, 3 kursy) w porównaniu z grupą kontrolną (samodzielna radioterapia) i wynosiło 73%.

Korzystny wpływ radiochemioterapii z udziałem DDP u chorych z cechami wysokiego ryzyka oraz w postaciach zaawansowanych raka szyjki obserwowano także w badaniu Whitney'a [7]. Przydzielono do 2 ramion radiochemioterapii 388 chorych w stopniu IIb–IVa wg FIGO: z hydroksymocznikiem (80 mg/kg masy ciała 2 razy w tygodniu) oraz z DDP (50 mg/m² co 21 dni) i 5-Fu (1000 mg/m² w 96-godzinny wlew, 2 kursy). Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji było dłuższe w ramieniu z DDP. Wskaźniki całkowitego przeżycia po 8 latach wynosiły 43 vs 55%. Metaanaliza Cochrane'a potwierdziła przewagę radiochemioterapii nad samodzielna radioterapią. Stwierdzono obniżenie ryzyka zgonu o 30%, poprawę OS i PFS odpowiednio o 12% i 39% [8].

Najbardziej optymalnym rodzajem chemioterapii w leczeniu skojarzonym jest podaż cisplatyny w monoterapii co 7 dni w dawce 40 mg/m² w czasie 6-tygodniowego napromieniania. Leczenie skojarzone z udziałem DDP i dodatkowo 5-Fu cechuje większa toksyczność,

bez wpływu na poprawę przeżycia. Równoczesna radioterapia obejmuje teleterapię miednicy z brachyterapią do dawki w punkcie A >85 Gy (punkt A odpowiada anatomicznej lokalizacji skrzyżowania się tętnicy macicznej z moczowodem na bocznej powierzchni szyjki).

W stopniach zaawansowania IIb–IVa radiochemioterapia jest metodą wyłączną, w stopniach Ib2 (>4 cm) i IIa metodą uzupełniającą przy stwierdzeniu czynników ryzyka (m.in. stopnia zróżnicowania G2 i G3, naciekania przestrzeni naczyniowych, głębokiego naciekania, zajęcia węzłów chłonnych) [1,2].

Radiochemioterapia uzupełniająca w przypadkach Ia2, Ib1, IIa wg FIGO z czynnikami wysokiego ryzyka (duży guz pierwotny, głębokie naciekanie podścieliska, naciekanie przestrzeni naczyniowych, G3) jest przedmiotem badań klinicznych.

Wciąż trwają bądź zostały niedawno zakończone badania porównujące cisplatynę z innymi lekami w monoterapii lub ze schematami wielolekowymi. W badaniu Wong'a i wsp. [9] nie wykazano różnicy pomiędzy radiochemioterapią z epirubicyną a radioterapią samodzielną u 220 chorych w stadium zaawansowania Ib–IIa (>4 cm), IIb–IVa wg FIGO. Podobne wyniki przedstawił Tomas i wsp. [10]: 234 chorych w Ib–IIa (>5 cm), IIb–IVa z losowym przydziałem do leczenia skojarzonego z udziałem 5-fluorouracylu a samodzielną radioterapią. Na uwagę zasługuje badanie III fazy porównujące jednoczasową radiochemioterapię z zastosowaniem gemcytabiny z cisplatyną z następową uzupełniającą chemioterapią (gemcytabina (Gem) + DDP) vs jednoczasowa radiochemioterapia z cisplatyną u chorych w IIb–IVa stopniu wg FIGO. Przydzielono losowo 515 chorych do dwóch wyżej wymienionych ramion (ramię A. DDP 40 mg/m² + Gem 125 mg/m², 6 cykli co 7 dni z radioterapią, z następowymi 2 kursami co 21 dni – DDP 50 mg/m² dzień 1 + Gem 1000 mg/m² dzień 1 i 8 versus ramię B. DDP 40 mg/m², 6 cykli co 7 dni z radioterapią). Odsetek trzyletnich przeżyć wolnych od progresji wyniósł, odpowiednio, 74% dla ramienia A i 65% dla ramienia B (p=0,029), kosztem większej toksyczności (3 i 4 stopnia, odpowiednio 86% versus 46%, p<0,001) [11].

Chemioterapia adjuwantowa

Wciąż trwają badania kliniczne oceniające skuteczność chemioterapii adjuwantowej u chorych z czynnikami ryzyka (m.in. głębokie naciekanie podścieliska, naciekanie przestrzeni naczyniowych, G3, typ histologiczny gruczolowy).

Chemioterapia neoadjuwantowa

Dotychczas nie określono wskazań do chemioterapii neoadjuwantowej. Badania randomizowane z zastosowaniem m.in. schematów PVB (cisplatyna, winblastyna, bleomycyna) i PF (cisplatyna, 5-fluorouracyl) wykazały odpowiedź na leczenie rzędu 50–80%, ale bez poprawy przeżyć. Obiecujące są wstępne wyniki badania II fazy z użyciem PXL (paklitksel) 60 mg/m² z DDP 60 mg/m² co 10 dni 3 cykle przed zabiegiem operacyjnym lub radioterapią (43 chore w stopniu zaawansowania Ib2–IIb). Obserwowano 39,5% odpowiedzi całkowitej, 51% odpowiedzi częściowej, 11,6% całkowitej odpowiedzi patologicznej [12]. EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) przeprowadza obecnie randomizowane badanie III fazy porównujące chemioterapię neoadjuwantową opartą o DDP z następowym zabiegiem operacyjnym w porównaniu z jednoczasową radiochemioterapią u pacjentek w stopniu zaawansowania Ib–II wg FIGO.

Chemioterapia nawrotowego raka szyjki i w IVb stopniu zaawansowania

U chorych w IVb stopniu zaawansowania oraz nawrotu wielomejskowego lub nieresekcyjnego można rozważyć chemioterapię, najlepiej w ramach badań klinicznych lub jako terapię objawową. W przypadku nawrotu resekcyjnego opcją, którą należy rozważyć, jest zabieg chirurgiczny połączony z radioterapią, radiochemioterapią lub samodzielną chemioterapią. Wznowa w obrębie miednicy małej po wcześniejszym napromienianiu bez możliwości leczenia chirurgicznego i radioterapii stanowi poważny problem kliniczny. Należy pamiętać, iż chemioterapia w tych sytuacjach ma ograniczone znaczenie.

DDP jest uważana za lek najbardziej aktywny i rekomendowana jest w pierwszej linii leczenia (w przypadku braku przeciwwskazań). U 20–30% pacjentek można uzyskać obiektywną odpowiedź (sporadycznie – odpowiedź całkowitą) o czasie trwania 3–6 miesięcy, z czasem przeżycia 6–9 miesięcy [13,14]. Pomimo braku dowodów na potwierdzenie wyższości chemioterapii wielolekowej nad monoterapią w pierwszej linii leczenia zalecane są schematy złożone oparte na DDP [1,2,15].

W randomizowanym badaniu III fazy (Moor i wsp.) [16] 264 chore z rozpoznaniem raka szyjki macicy w IVb stopniu zaawansowania lub z nawrotem przydzielono losowo do dwóch grup, porównując schemat dwulekowy DDP + PXL z monoterapią DDP. W ramieniu DDP + PXL obserwowano poprawę wskaźnika odpowiedzi (36% vs 19%) oraz PFS (4,8 vs 2,8 miesięcy, $p > 0,001$), ale bez wpływu na OS.

W kolejnym randomizowanym badaniu III fazy (Long i wsp.) [17] przeprowadzono ocenę porównawczą w grupie 294 chorych: DDP + topotekan (50 mg/m² d.1 + 0,75 mg/m² dni 1–3 co 21 dni) lub do DDP (50 mg/m² co 21 dni). W czasie analizy stwierdzono także poprawę wskaźników odpowiedzi (27% vs 13%, $p = 0,004$), mediany PFS (4,6 vs 2,9 miesięcy, $p = 0,014$), a także mediany OS (9,4 vs 6,5 miesięcy, $p = 0,017$) na korzyść polichemioterapii. Schemat zarejestrowany w 2008 r.

Kierując się wynikami wyżej przedstawionych badań przeprowadzono ocenę porównawczą czterech schematów dwulekowych na bazie DDP wśród 513 pacjentek: PC (paklitaksel 135 mg/m² wlew 24-godzinny + cisplatyna 50 mg/m² dzień 2 co 21 dni), VC (winorelbina 30 mg/m² dzień 1 i 8 + cisplatyna 50 mg/m² dzień 1 co 21 dni), GC (gemcytabina 1000 mg/m² dzień 1 i 8 + cisplatyna 50 mg/m² dzień 1 co 21 dni), TC (topotekan 0,75 mg/m² dni 1–3 + cisplatyna 50 mg/m² dzień 1 co 21 dni). W trakcie analizy wskaźniki odpowiedzi stwierdzono, że OS i PFS oraz toksyczność były zbliżone, z tendencją do poprawy wyników przy zastosowaniu chemioterapii PC [18]. Aktualnie jest to schemat rekomendowany w pierwszej linii leczenia. Wartościowym programem u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny jest program dwulekowy: karboplatyna (CBDCA) + paklitaksel [19].

W pierwszej linii leczenia w stopniu zaawansowania IVb lub w nawrocie raka szyjki macicy możliwa jest do zastosowania także chemioterapia monolekowa. Zalecanym lekiem cytotoksycznym jest DDP. Proponowany schemat podawania, to DDP 50–100 mg/m² co 21 dni [1, 2, 13, 14]. Stosować można także CBDCA z oczekiwanym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi sięgającym 15%, oraz PXL z odsetkiem 17–19% [20,21]. W drugiej linii leczenia można rozważyć: topotekan, winorelbina, gemcytabinę, liposomalną doksorubicynę, mitymocyne, docetaksel, 5-fluorouracyl, bewacyzumab. Zastosowanie wyżej wymienionych leków

oparte jest na analizach nielicznych jeszcze grup chorych, wymaga dalszych badań oraz powinno być zgodne z aktualną rejestracją [1,22,23].

Powyższe zalecenia dotyczą zarówno płaskonabłonkowego raka szyjki macicy (rokującego lepiej), jak i raka gruczołowego.

Bibliografia

1. NCCN. Practice Guidelines in Oncology – v.1.2010. Dostępne na: www.nccn.org.
2. Urbański K., Kornafel J., Bidziński M. [et al.]: Ginekologia onkologiczna. W: Herman K., Jassem J. [et al.]. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2009 r. Część I. Via Medica. Gdańsk, 2009, s. 231-272.
3. Keys H.M. [et al.]: Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N.Engl.J.Med.*, 1999, 340, s. 1154-1161.
4. Peters W.A. [et al.]: Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J.Clin.Oncol.*, 2000, 18, s. 1606-1613.
5. Rose P.G. [et al.]: Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N.Engl.J.Med.*, 1999, 340, s. 1144-1153.
6. Morris M. [et al.]: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and paraaortic radiation for high-risk cervical cancer. *N.Engl.J.Med.*, 1999, 340, s. 1137-1143.
7. Whitney C.W. [et al.]: Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjuvant to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative paraaortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *J.Clin.Oncol.*, 1999, 17, s. 1339-1348.
8. Green J.A. [et al.]: Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2001, 358, s. 781-786.
9. Wong L.C. [et al.]: Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer. *J.Clin.Oncol.*, 1999, 17, s. 2055-2060.
10. Thomas G. [et al.]: Concurrent chemoradiation in advanced cervical cancer. *Gynecol.Oncol.*, 1990, 38, s. 446-451.
11. Gonzalez A.D. [et al.]: A phase III study comparing concurrent gemcitabine (Gem) plus cisplatin (Cis) and radiation followed by adjuvant Gem plus Cis versus concurrent Cis and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. 2009 ASCO annual meeting. *J.Clin.Oncol.*, 2009, 27,18 (suppl; abstr CRA5507).
12. Park D.C. [et al.]: Phase II trial of neoadjuvant paclitaxel and cisplatin in uterine cervical cancer. *Gynecol.Oncol.*, 2004, 92, s. 59-63.
13. Thigpen T. [et al.]: Cisplatin in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer*, 1981, 48, s. 899-903.
14. Pectasides D. [et al.]: Chemotherapy for recurrent cervical cancer. *Cancer Treat.Rev.*, 2008, 34, s. 603-613.
15. Zieliński J., Krzakowski M.: Nowotwory złośliwe narządu płciowego kobiety. W: Krzakowski M. (red). *Onkologia Kliniczna. Tom II*. Warszawa, 2006, s. 943-999.
16. Moore D.H. [et al.]: Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J.Clin.Oncol.*, 2004, 22, s. 3113-3119.
17. Long H.J. [et al.]: Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J.Clin.Oncol.*, 2005, 23, s. 4626-4633.
18. Monk B.J. [et al.]: A randomized phase III trial of four cisplatin (CIS) containing doublet combinations in stage IVB, recurrent or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) study. 2008, ASCO annual meeting. *J.Clin.Oncol.* 26, 2008 (May 20 suppl; abstr LBA5504).
19. Monk K.N. [et al.]: A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol.Oncol.*, 2007, 105, s. 299-303.

20. Weiss G.R. [et al.]: A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group Study. *Gynecol.Oncol.*, 1990, 39, s. 332-336.
21. Curtin J.P. [et al.]: Paclitaxel, an active agent in nonsquamous carcinomas of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J.Clin.Oncol.*, 2001, 19, s. 1275-1278.
22. Schilder R.J. [et al.]: Evaluation of gemcitabine in previously treated patients with non-squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol.Oncol.*, 2005, 96, s. 103-107.
23. Muggia F.M. [et al.]: Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group. *Gynecol.Oncol.*, 2004, 92, s. 639-643.

VIII. Błędy i kontrowersje w leczeniu raka szyjki macicy

dr n. med. Marcin JĘDRYKA

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Leczenie raka szyjki macicy jest dynamicznie rozwijającą się dziedziną onkologii ginekologicznej. We wczesnych postaciach jest to na ogół leczenie chirurgiczne, w zaawansowanych przypadkach oparte na radioterapii skojarzonej z chemioterapią. W przypadkach rozsiaanej choroby terapia oparta jest na leczeniu systemowym, uzupełnianym w przypadku dobrej odpowiedzi radioterapią.

Znajomość standardów terapii raka szyjki macicy i wielodyscyplinarność ośrodka podejmującego leczenie tego nowotworu daje naszym pacjentkom największe szanse przeżycia. Dlatego najlepiej jest, gdy taka terapia podejmowana jest przez specjalistę ginekologii onkologicznej we współpracy z radioterapeutą i onkologiem klinicznym. Niestety, z wielu powodów, tak na etapie podstawowej diagnostyki, jak również przy podejmowaniu leczenia przez ośrodki nieonkologiczne popełniane bywają istotne błędy, które mogą poważnie wpłynąć na przebieg choroby, a nawet kosztować pacjentkę życie.

Złożona problematyka leczenia raka szyjki macicy, zwłaszcza wczesnych jego postaci, u młodych kobiet pragnących zachować płodność powoduje, że pojawiły się liczne kontrowersje dotyczące postępowania terapeutycznego. Dotyczą one głównie leczenia oszczędzającego w aspekcie jego radykalności onkologicznej i ryzyka wznowy. Leczenie onkologiczne, aby było skuteczne, musi być dość radykalne, ale istotną sprawą jest też komfort życia po takim leczeniu. Wprowadzanie nowych technik chirurgicznych koncentrujących się na małoinwazyjności, techniki konformalne i modulowanie wiązki energii jonizującej podczas radioterapii, wprowadzanie chemioterapii już nie tylko jako czynnika wspomagającego radioterapię, ale w postaci neoadjuwantu, po którym przy dobrej odpowiedzi może zmienić się kwalifikacja do leczenia chirurgicznego i/lub radioterapii – to wszystko nowe, dość kontrowersyjne zagadnienia w leczeniu raka szyjki macicy. Niestety, mało jest prospektywnych, wieloośrodkowych badań randomizowanych, które mają największą wartość w zaleceniach i rekomendacjach.

W wielu sytuacjach bazujemy zatem na wynikach badań retrospektywnych lub opiniach ekspertów, ale poprawianie wciąż niezadawalających wyników leczenia raka szyjki macicy jest wypadkową eliminowania błędów i poprawiania standardów w oparciu o badania naukowe.

Błędy w diagnostyce i leczeniu raka szyjki macicy

W początkowej fazie – diagnozowania choroby – najczęściej popełniane błędy prowadzą do zwłoki w podjęciu właściwego leczenia. Często sytuacją jest uporczywe leczenie przez ginekologa w ramach ambulatoryjnej opieki nawracających upławów i krwawień bez weryfikacji cytologicznej czy kolposkopowej. Kiedy wreszcie ów ginekolog zdecyduje się na pobranie materiału do weryfikacji histologicznej, podchodzi doń bezkrytycznie – brak zmian nowotworowych w preparacie histopatologicznym uspokaja, mimo klinicznego podejrzenia procesu nowotworowego. Dzieje się tak na przykład, gdy wycinki są pobierane z przypadkowych miejsc na tarczy części pochwowej lub pobrany materiał nie jest reprezentatywny (skąpa ilość, zmiany martwiczne, zmiany zapalne, etc.).

Pomimo pewnego renesansu, jaki przechodzi w naszym kraju badanie kolposkopowe, w dalszym ciągu jest to badanie niedoceniane i często pomijane. Pomijane bywa także pełne, zestawione badanie ginekologiczne (*per vaginam/ per rectum*), przez co lekarz kierujący dalej pacjentkę z nowotworem szyjki macicy nie bardzo wie, jakie jest zaawansowanie kliniczne choroby. Brak znajomości klasyfikacji zaawansowania raka szyjki macicy i standardów postępowania diagnostycznego powodują, że nieskomplikowane badania diagnostyczne, takie jak RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej czy cystoskopia wykonywane są dopiero w ośrodku specjalistycznym, co w oczywisty sposób wydłuża czas do wdrożenia odpowiedniego leczenia.

Wreszcie, wysłanie pacjentki z rakiem szyjki macicy przez „podstawowego” ginekologa do szpitala rejonowego, zamiast do specjalistycznej poradni ginekologii onkologicznej w lokalnym ośrodku onkologicznym, powoduje dalszą zwłokę czasu do podjęcia właściwego leczenia. Kolejny problem, to czas oczekiwania na leczenie w oddziale ginekologii onkologicznej danego centrum onkologicznego – w realiach naszego systemu opieki zdrowotnej często przekracza on miesiąc. Wg Pawlickiego i wsp. opóźnienie właściwego leczenia raka szyjki macicy jest wynikiem błędów lekarza opieki podstawowej – ok. 6 miesięcy, przedłużonej diagnostyki w szpitalu rejonowym – ok. 6 tygodni i wreszcie z powodu przedłużonego oczekiwania na leczenie w ośrodku onkologicznym – ok. 3–6 kolejnych tygodni [1]. W przypadku ok. 20% pacjentek czas od rozpoznania do wdrożenia leczenia przekracza 3 miesiące – jest to czas stracony, wpływający niekorzystnie na losy chorych.

Gdy dany ośrodek, mający często małe doświadczenie w leczeniu kobiecych nowotworów, podejmuje leczenie operacyjne raka szyjki macicy, najczęściej popełnianym błędem jest zła kwalifikacja do operacji wynikająca z nieumiejętnego określenia stopnia zaawansowania nowotworu i/lub nieznanymi standardów postępowania w zależności od rozległości choroby. Kiedy już dojdzie do operacji, częstym problemem jest brak umiejętności śródoperacyjnego palpacyjnego określenia zasięgu choroby, a zatem operacyjności zmiany nowotworowej [2]. Efektem jest wybitnie niekorzystne dla rokowania pacjentek przechodzenie chirurga przez nacieki nowotworowe (nacieczony przymacicza) i dramatyczne operacje typu „wyrwiektomia” lub – częściej – „ucieczka” w nadszyjkową amputację trzonu macicy – bo przecież, skoro się już pacjentkę uspiło i otwarło jamę brzuszną, trzeba „coś zrobić będąc już w brzuchu!” Na

szczęście, ośrodki nie mające doświadczenia w chirurgicznym leczeniu raka szyjki macicy obecnie coraz rzadziej angażują się w takie leczenie.

W naszych warunkach częstszym problemem jest nieświadome pozostawienie raka w kikutie szyjki macicy po nadszyjkowej amputacji trzonu macicy wykonywanej np. z powodu mięśniaków macicy generujących uporczywe i obfite krwawienia miesięczne, czyli po operacjach bardzo często wykonywanych w oddziałach ginekologiczno-położniczych. Takie sytuacje są możliwe, gdy brakuje przedoperacyjnej weryfikacji krwawień z macicy, zarówno w postaci biopsji endometrium (wykluczenie raka trzonu macicy) jak i *endocervix* w przypadkach niesatysfakcjonującej kolposkopii (o ile była w ogóle wykonywana przedoperacyjnie).

Celem minimalizacji błędów podczas leczenia raka szyjki macicy należałoby dopracować logistykę już istniejącego modelu opieki zdrowotnej kobiet. Skryningowe badania cytologiczne muszą być powszechne i powtarzalne, aby zdiagnozować wstępnie grupę kobiet do dalszej, pogłębionej diagnostyki (kolposkopia) w dedykowanych temu zadaniu ośrodkach, które z kolei przypadki stanów przednowotworowych i inwazyjnych nowotworów szyjki macicy kierowałyby do ośrodków onkologicznych zatrudniających specjalistów ginekologii onkologicznej.

Kontrowersje w leczeniu nowotworów szyjki macicy

Jak wspomniano, z uwagi na burzliwy rozwój terapii raka szyjki macicy w ostatnich 20 latach, wprowadzenie modyfikacji radykalnego, rozszerzonego usunięcia macicy oszczędzającego unerwienie, technik zachowujących płodność we wczesnych postaciach nowotworu (trachelektomia, chemokonizacja), technik małoinwazyjnych operacji w postaci laparoskopii i robota chirurgicznego, wdrożenia chemioradioterapii oraz chemioterapii neoadjuwantowej przed leczeniem chirurgicznym, badania w kierunku węzła wartownika oraz operacje radykalnej, kompartmentowej resekcji lub poszerzonej parametrektomii, stanowią bogaty i często kontrowersyjny materiał do dyskusji podczas spotkań onkoginekologów.

Modyfikacje radykalnej histerektomii oszczędzające unerwienie

Szczegóły dotyczące takiej procedury opisano w rozdziale *Leczenie chirurgiczne nowotworów szyjki macicy*. Generalnie, dzięki rozwojowi technik endoskopowych, uzyskano możliwość bardzo precyzyjnej preparacji struktur unerwiających narządy miednicy mniejszej – takie podejście daje operowanym pacjentkom lepszy komfort życia po leczeniu w porównaniu do tradycyjnej, radykalnej histerektomii, zapobiegając dysfunkcjom pęcherza moczowego oraz odbytnicy. Jedyne badanie randomizowane w tej kwestii, oceniające przeżycia pacjentek po mniej lub bardziej radykalnej histerektomii (typ II vs. typ III) wykazały brak znamiennych różnic w wynikach onkologicznych leczenia przy zdecydowanie mniejszych powikłaniach natury dysfunkcji pęcherza moczowego [3]. Wobec konieczności posiadania wybitnie wyszkolonej kadry onkoginekologów posługujących się wyrafinowanym sprzętem endoskopowym (laparoscopia, robot chirurgiczny *Da Vinci*) minie jeszcze sporo czasu, zanim tego typu operacje staną się powszechnym standardem postępowania.

Chirurgia raka szyjki macicy zachowująca płodność

Jak napisano już w innym rozdziale, wczesny inwazyjny rak szyjki macicy dotyczy coraz częściej całkiem młodych kobiet, które jeszcze nie zrealizowały swoich planów prokreacyjnych.

nych. Takiej właśnie grupie pacjentek – dobrze wyselekcjonowanej i zmotywowanej – można proponować zabiegi umożliwiające zachowanie potencjału rozrodczości. Trachelektomia może być wykonana drogą pochwową w asyście laparoskopu lub drogą laparotomii lub laparoskopii. Odsetek wznowy wynosi średnio 4% (waha się od 0 do 7,3% – zależnie od ośrodka) a zgonów odpowiednio 2,6% (0–4,2%) [4]. Pacjentki decydujące się na zabieg trachelektomii zamiast radykalnej histerektomii muszą mieć świadomość, że odsetek ciąży po takiej procedurze nie przekracza 70%, a w około 20% przypadków dochodzi do przedwczesnej utraty ciąży w II i III jej tryestrze [5]. Alternatywą dla trachelektomii może być przy ujemnej lymfadenektomii miedniczej chemioterapia neoadjuwantowa i następnie szeroka konizacja chirurgiczna. Dane dotyczące odsetka wznów oraz ciąży przedstawiono w rozdziale *Leczenie chirurgiczne nowotworów szyjki macicy*. Są one zachęcające, lecz z uwagi na niewielką ilość badań retrospektywnych, kontrowersyjne. Inicjatywa Europejskiego Towarzystwa Onkologii Ginekologicznej (ESGO) zmierza do powołania międzynarodowego rejestru pacjentek leczonych z powodu nowotworu ginekologicznego, gdzie zastosowana metoda pozwoliła zachować płodność. Późniejsza analiza takiego dużego materiału pozwoli w przyszłości określić miejsce takich operacji w arsenale ginekologii onkologicznej, ich bezpieczeństwo onkologiczne i wpływ na płodność kobiety.

Endoskopowe techniki radykalnych operacji w raku szyjki macicy

W ostatnim dwudziestoleciu obserwujemy niewiarygodny wręcz postęp techniki medycznej, umożliwiający sprawne operowanie z precyzją dotąd nieosiągalną dzięki wizualizacji o wysokiej rozdzielczości oraz systemom obrazu trójwymiarowego i wyjątkowemu zakresowi ruchu narzędzi w przypadku robota chirurgicznego. Zwolennicy radykalnej chirurgii raka szyjki macicy metodą małoinwazyjną podkreślają mniejszą utratę krwi, lepsze preparowanie tkanek (zwłaszcza nerwowych) dzięki lepszej wizualizacji i powiększeniu, krótki okres hospitalizacji, szybką rehabilitację i powrót do codziennej aktywności, szybsze wdrożenie leczenia uzupełniającego, o ile zajdzie taka konieczność – to wszystko przy porównywalnych do tradycyjnej chirurgii wynikach dotyczących średniego przeżycia i czasu wolnego od choroby [6, 7, 8, 9]. Krytycy tych metod podkreślają konieczność posiadania drogiego wyposażenia, długą krzywą uczenia operatorów, dłuższy czas operacji oraz wątpliwości dotyczące aseptyki onkologicznej w przypadkach operacji endoskopowych [10].

Postęp technik małoinwazyjnych w ginekologii onkologicznej, mimo kontrowersji, jest faktem. Wydaje się, że standaryzacja procedur, edukacja i szkolenie w tej dziedzinie onkologów, jak również przeprowadzenie porównawczych, randomizowanych i wielośrodkowych badań klinicznych może być kluczowe dla jednoznacznego określenia wartości chirurgii endoskopowej w leczeniu raka szyjki macicy.

Chemioradioterapia i chemioterapia neoadjuwantowa w leczeniu raka szyjki macicy

Pięć randomizowanych badań III fazy przeprowadzonych 10 lat temu wykazało zwiększenie odsetka przeżyć pacjentek poddanych jednocześnie z radioterapią chemioterapii opartej na platynie [11]. Od tego czasu taka terapia stała się standardem w leczeniu lokalnie zaawansowanych postaci raka szyjki macicy. Jednakże kontrowersyjny pozostaje schemat dawkowania platyny, dodatkowo obecnie prowadzone są też badania nad wprowadzeniem innych

cytostatyków lub molekularnie celowanej terapii [12]. Ciekawa, choć dyskusyjna, jest też rola neoadjuwantowej chemioterapii przed planowaną chirurgią raka szyjki macicy. Teoretycznie takie postępowanie powinno zmniejszyć masę nowotworu, pozwalając w następstwie na bardziej oszczędzającą, mniej radykalną chirurgię lub w pełni radykalną chirurgię tam, gdzie standardowo zastosowana byłaby chemioradioterapia – np. w stopniu IIB.

Porównawczą metaanalizę randomizowanych badań dotyczących neoadjuwantowej chemioterapii plus chirurgia w zestawieniu z samą tylko chirurgią przedstawia publikacja Rydzewskiej i wsp. [13]. Oceniono ogólne przeżycie (OS) i czas wolny od progresji (PFS) w grupach pacjentek z wczesnym i lokalnie zaawansowanym rakiem szyjki macicy. PFS było wyraźnie dłuższe w grupie poddanej leczeniu neoadjuwantem, bez statystycznej różnicy jednak między grupami w aspekcie OS. Tendencja do mniejszego odsetka wznowy była w grupie leczonej wstępnie cytostatykiem. Mimo pewnych zachęcających danych nie wykazano jednoznacznie przewagi chirurgii poprzedzonej chemioterapią nad typowym postępowaniem chirurgicznym. Rola chemioterapii neoadjuwantowej w leczeniu raka szyjki macicy pozostaje zatem kontrowersyjna.

Koncepcja węzła wartownika w rakach szyjki macicy

Już ponad 10 lat temu poddawano w wątpliwość konieczność resekcji *en bloc* regionalnych węzłów chłonnych, podając przykłady wprowadzenia w nowotworach piersi chirurgii oszczędzającej odstępującej od typowych zasad chirurgii onkologicznej czasów Halsteada. W przypadkach braku klinicznych wykładników obecności przerzutów do węzłów chłonnych pozostaje ona kontrowersyjnym zagadnieniem [14]. Shingleton [15], rozważając konieczność lymphadenektomii w leczeniu chirurgicznym raka szyjki macicy doszedł do wniosku, że skoro ograniczenie rozległości operacji okazało się skuteczne i bezpieczne w przypadku raka piersi, czerniaka i raka sromu, można sądzić, że w raku szyjki macicy będzie podobnie. Skoro liczba węzłów chłonnych usuwanych w operacjach waha się od 6 do 73 – co zatem arbitralnie uważać należy za „radykalność”? Z jednej strony ponadto zauważalny jest niewątpliwie wzrost liczby powikłań po rozległych zabiegach wycinania układu chłonnego przy braku różnic w przeżyciach w zależności od ilości usuniętych niezmiennych węzłów chłonnych, z drugiej strony zaś węzły te pełnią ważną rolę w systemie immunologicznym, nie jest więc też bez znaczenia ich wycinanie przy braku obecności przerzutów nowotworowych. Z powyższych względów proponowana jest zmiana koncepcji: usuwanie węzłów chłonnych powinno mieć znaczenie prognostyczne (rokownicze), a nie – jak dotychczas – terapeutyczne (lecnicze); zamiast bowiem radykalnego wycinania węzłów (co nie poprawia rokowania przy > 3 zajętych węzłach) należy stosować leczenie systemowe skojarzone z radioterapią.

Istotne natomiast wydaje się selektywne usuwanie węzłów przewidziane w ramach koncepcji węzła wartowniczego (*sentinel node*; SN), stosowane w sytuacjach klinicznych opisanych niżej:

- brak przerzutów w SN (jednym lub kilku): lymphadenektomia wydaje się być nieuzasadniona
- leczenie ograniczone do radykalnej hysterektomii typu II;
- są przerzuty w SN: wskazane poszerzenie zabiegu o dalsze grupy węzłów; jeśli w badaniu „*intra operationem*” zajętych jest od 1 do 3 węzłów (mikroskopowo), należy zakończyć operację i wdrożyć po niej radioterapię;

- są przerzuty w SN: poszerzenie zabiegu o dalsze grupy węzłów; jeśli w badaniu „*intra operationem*” zajętych jest więcej niż 3 węzły (mikroskopowo), dalsze poszerzanie zabiegu jest niecelowe; po operacji należy wdrożyć leczenie skojarzone: chemioterapia + radioterapia;
- wycięcie wszystkich makroskopowo zmienionych węzłów chłonnych (dalsze leczenie uzależnione od stwierdzonych mikroskopowo przerzutów).

Tradycyjnie pewne ograniczenia czułości detekcji SN są przyczyną, dla której w większości ośrodków onkologicznych preferuje się pełną limfadenektomię miedniczą. Wydaje się jednak, że ostatnie doniesienia mogą ten stan rzeczy zmienić. Dokładność wykrywania SN w rakach szyjki macicy zależy od wielkości guza i sięga 94% przy rakach < 20 mm w porównaniu do 84% w większych guzach [16]. Negatywna wartość predykcyjna (NPV) wynosiła dla mniejszych guzów 99%, dla większych 89%. Zbliżone parametry wykazało duże badanie Persson i wsp. [17], gdzie przy całkowitej czułości wykrywczej SN 94% NPV wyniosło 100% dla guzów < 2 cm. W konkluzji autorzy rekomendują stosowanie procedury SN przy rakach < 2 cm, a w przypadkach stwierdzenia SN tylko jednostronnie zalecają wykonanie pełnej limfadenektomii po stronie przeciwnej dla pozytywnego SN. Jednocześnie należy usunąć wszystkie powiększone węzły chłonne, nawet jeśli nie zawierają radioizotopu. Również kohortowe badanie porównawcze biopsja SN vs. limfadenektomia miednicza w raku szyjki macicy IA/B1 wykazało skuteczność i wiarygodność biopsji SN [18]. Zalety procedury SN potwierdzają również japońscy badacze, ale tylko we wczesnych postaciach raka szyjki macicy (do IB1), przy średnicy guza < 2 cm, gdzie czułość detekcji sięga 94%, w przypadkach bardziej zaawansowanych odsetek wykrywczy SN spada do 62,5%, co czyni go mało przydatnym [19].

Reasumując, należy docenić znaczenie biopsji węzłów wartowniczych w raku szyjki macicy, szczególnie we wczesnych postaciach tego raka. Z uwagi jednak na pewne wątpliwości i toczące się aktualnie badania temat ten pozostaje kontrowersyjny.

Operacje kompartmentowej resekcji narządowej w raku szyjki macicy oraz poszerzonej parametrektomii

Zabiegi typu TMMR, LEER czy LEP zostały omówione w rozdziale *Leczenie chirurgiczne nowotworów szyjki macicy*. Z pewnością ich ocena wymaga badań wieloośrodkowych i większej grupy pacjentek w obserwacji aby jednoznacznie określić ich przydatność i rekomendować w wybranych sytuacjach klinicznych.

Podsumowanie

Błędy podczas leczenia raka szyjki macicy wynikają na ogół z niewiedzy i niestosowania standardów leczenia. Z drugiej strony jednak, przekraczanie tych standardów daje nam ciągły rozwój terapii tego nowotworu. Dla dobra naszych pacjentek wiodące ośrodki naukowo-kliniczne powinny w ramach badań klinicznych wprowadzać nowe standardy postępowania, oparte na udowodnionych rekomendacjach. Pozostała, zdecydowana większość ośrodków leczących nowotwory ginekologiczne, powinna stosować się do ustalonych reguł i standardów postępowania. Błędów będzie wówczas zdecydowanie mniej, kontrowersje jednak zawsze pozostaną.

Bibliografia

1. Pawlicki M, Janowska E, Wiernik-Strzeszyńska E. Chemioterapia raka szyjki macicy. *Nowotwory* 1982;32:139-144.
2. Nguyen HN, Averette HE. Special problems in cervical cancer management. *Semin Surg Oncol* 1999;16:261-266.
3. Landoni F, Maneo A, Cormio G et al. Class II versus Class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol* 2001;80:3-12.
4. Dursun P, LeBlanc E, Noguiera MC. Radical vaginal trachelectomy (Dargent's operation): a critical overview of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:933-941.
5. Rodolakis A. Fertility saving surgeries in gynaecologic oncology. In: *Textbook of gynecological oncology*. Endorsed by European Society of Gynecological Oncology. Ankara, 2009:239-242.
6. Boggess JF, Gehring PA, Cantrell L et al. A case-control study of robot-assisted type III radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection compared with open radical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:357 e1-9.
7. Magrina JF, Kho RM, Weaver AL et al. Robotic radical hysterectomy: comparison with laparoscopy and laparotomy. *Gynecol Oncol* 2008;109:86-91.
8. Spirtos NM, Eisnekop SM, Schlaerth JB et al. Laparoscopic radical hysterectomy (type III) with aortic and pelvic lymphadenectomy in patients with stage I cervical cancer: surgical morbidity and intermediate follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:340-348.
9. Li G, Yan X, Shang H et al. A comparison of laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy and laparotomy in the treatment of Ib-IIa cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:176-180.
10. Bidziński M, Dańska-Bidzińska A. Rola laparoskopii w leczeniu raka szyjki macicy. In: *Ginekologia Onkologiczna*. Ed II. by Markowska J. Wrocław, 2006:662-666.
11. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: Chemoradiotherapy for cervical cancer meta-analysis collaboration. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5802-5812.
12. Minig L, Trimble EL. Unanswered Questions in Gynecologic Oncology. In: *Textbook of gynecological oncology*. Endorsed by European Society of Gynecological Oncology. Ankara, 2009:153-156.
13. Rydzewska L, Tierney J, Vale CL et al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD007406.
14. Santin AD, Parham GP. Routine lymph node dissection in the treatment of early stage cancer: are we doing the right thing? *Gynecol Oncol* 1998;68:1-3.
15. Shingleton HM. Surgery for cervical cancer. A time for reassessment. *Gynecol Oncol* 1998;69:8-13.
16. Schneider A, Erdemoglu E. Radical Trachelectomy. In: *Textbook of gynecological oncology*. Endorsed by European Society of Gynecological Oncology. Ankara, 2009:243-245.
17. Persson DL, Bossmar T, Lindahl B et al. The sentinel node concept in early cervical cancer performs well in tumors smaller than 2 cm. *Gynecol Oncol* 2010;117:266-269.
18. Gortzak-Uzan L, Jimenez W, Nofech-Mozes S et al. Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: is it time to change the gold standard? *Gynecol Oncol* 2010;116:28-32.
19. Yamashita T, Katayama H, Kato Y et al. Management of pelvic lymph nodes by sentinel node navigation surgery in the treatment of invasive cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1113-1118.

Projekt współfinansowany przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Społecznego
„Kształcenie w ramach procesu specjalizacji lekarzy deficytowych specjalności
tj. onkologów, kardiologów i lekarzy medycyny pracy”

ISBN 978-83-62110-18-6

EGZEMPLARZ BEZPŁATNY



KAPITAŁ LUDZKI
CZŁOWIEK – NAJLEPSZA INWESTYCJA!