

# Nowotwory kobiecego układu płciowego

Redakcja:

**Jan Kornafel, Radosław Mądry**

Zespół autorski:

**Jan Kornafel, Radosław Mądry, Mariusz Bidziński,  
Jan Bręborowicz, Krzysztof Gawrychowski, Aleksandra Łacko,  
Andrzej Roszak, Małgorzata Tacikowska**

---

Zdaniem autorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Zasady te powinny być jednak interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji obowiązującym w Polsce. W przypadku wątpliwości należy się upewnić co do aktualnych możliwości refundacji poszczególnych procedur.

## Spis treści

Rak sromu .....	267
Epidemiologia i etiologia .....	267
Diagnostyka.....	267
Ocena patomorfologiczna.....	268
Ocena zaawansowania.....	268
Leczenie.....	268
Rak pochwy .....	274
Epidemiologia i etiologia .....	274
Patomorfologia.....	274
Diagnostyka.....	274
Leczenie.....	275
Rak szyjki macicy .....	278
Epidemiologia i etiologia .....	278
Diagnostyka.....	279
Leczenie.....	279
Rak trzonu macicy .....	286
Epidemiologia .....	286
Etiologia .....	286
Patomorfologia.....	286
Rozpoznanie — ogólne zasady .....	286
Leczenie — ogólne zasady .....	289
Mięsaki macicy .....	295
Mięsak gładkokomórkowy .....	295
Mięsak podścieliskowy macicy .....	296
Mięsak nieodróżniony.....	296
Gruczolakomięsak .....	296
Mięsakorak.....	297
Nowotwory złośliwe jajnika .....	299
Epidemiologia i etiologia .....	299
Raki jajnika.....	299
Nowotwory nabłonkowe o granicznej złośliwości .....	304
Nowotwory nienabłonkowe jajnika .....	305
Ciążowa choroba trofoblastyczna .....	309
Epidemiologia .....	309
Diagnostyka.....	309
Leczenie.....	310
Badania kontrolne .....	313
Diagnostyka obrazowa nowotworów narządu płciowego kobiety.....	314
Rak szyjki macicy .....	314
Rak trzonu macicy.....	314
Rak jajnika .....	314
Diagnostyka patomorfologiczna nowotworów układu płciowego kobiety.....	315
Zalecenia dla klinicysty.....	315
Zalecenia dla patologa.....	316

## Rak sromu

### Epidemiologia i etiologia

Rak sromu jest rzadką chorobą i stanowi 2,5–5% wszystkich złośliwych nowotworów narządów płciowych u kobiet. Ostatnio odnotowywano w Polsce około 500 nowych zachorowań rocznie (standaryzowany współczynnik zachorowalności ok. 1/100 000) oraz zgłaszano około 270 zgonów (standaryzowany współczynnik umieralności ok. 0,5/100 000). Rak sromu występuje najczęściej u kobiet po 60. roku życia.

Z uwagi na niewielką częstość występowania oraz złożoność postępowania leczenie raka sromu powinno być prowadzone jedynie w wysokospecjalistycznych ośrodkach.

Stanem przednowotworowym jest śródnabłonkowa neoplazja sromu (VIN, *vulvar intraepithelial neoplasia*). Według aktualnego podziału [zaproponowanego w 2004 r. przez *International Society for the Study of Vulvar Disease* (ISSVD)] VIN dzieli się wyłącznie na 2 typy: zwykły VIN (*usual type*, dawne VIN II i VIN III typu bazaloidalnego lub mieszanego) oraz zróżnicowany VIN (*differentiated type*, dawne VIN III typu zróżnicowanego), co uzasadnia biologia, morfologia i etiopatogeneza. W podziale nie uwzględnia się już pojęcia VIN I.

Współcześnie wyróżnia się 2 główne grupy raka płaskonabłonkowego sromu (SCC, *squamous cell carcinoma*), różniące się zasadniczo pod względem etiologii, charakterystyki epidemiologicznej, patogenezy i obrazu morfologiczno-klinicznego:

- rak sromu związany z infekcją wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papilloma virus*) (*SCC-HPV-linked*) — występuje w 30% przypadków, u względnie młodych kobiet, jest poprzedzony infekcją dolnego odcinka narządu płciowego (głównie wirusami HPV 16, HPV 18), histologicznie ma postać bowenoidalną lub basaloidalną, powstaje w wyniku progresji VIN niezróżnicowanego (VIN *usual type*);
- rak sromu niezwiązany z infekcją HPV (*SCC-none HPV-linked*) — postać występująca w około 70% przypadków rozwija się u starszych kobiet, głównie na podłożu VIN zróżnicowanego (VIN *differentiated type*), z towarzyszącą hiperplazją płaskonabłonkową i/lub liszajem twardzinowym, wykazuje mutacje *TP53* i/lub zwiększenie ekspresji białka p53 oraz ekspresję genu cytokiny *TGF 2-alfa*, histologicznie przybiera postać rogowaciejącego raka płaskonabłonkowego.

### Diagnostyka

Objawy kliniczne wszystkich typów histologicznych nowotworów sromu są podobne. U większości chorych w obrębie sromu stwierdza się zmianę jednoogniskową, zwykle w postaci zgrubienia lub wrzodu zlokalizowanego (najczęściej na wargach sromowych mniejszych i większych lub kroczu, rzadziej w obrębie łechtaczki lub wzdórka łonowego). Zazwyczaj towarzyszą jej dyskomfort, świąd i pieczenie utrzymujące się przez dłuższy czas. U 5% chorych zmiany są wielogniskowe, a w 10% przypadków zmiana jest zbyt duża, aby określić punkt wyjścia nowotworu. W 22% przypadków występuje drugi synchroniczny nowotwór, którym najczęściej jest rak szyjki macicy.

W przypadku występowania dolegliwości lub stwierdzenia podejrzanych zmian na sromie w trakcie rutynowego badania ginekologicznego należy pobrać wycinek, co pozwala na ustalenie rozpoznania histopatologicznego. W przypadku małych zmian (do 2 cm) możliwe jest wycięcie całej zmiany w czasie biopsji wycinającej. Biopsja powinna zostać pobrana z obszaru, w którym stwierdza się makroskopowo najbardziej nieprawidłowe zmiany. Jeśli istnieje

wiele takich obszarów, należy wykonać wielokrotne biopsje celem „mapowania” wszystkich nieprawidłowych miejsc na sromie. Przy poszukiwaniu optymalnego miejsca przeprowadzenia biopsji pomocna bywa wulwoskopia (z kwasem octowym).

Po uzyskaniu rozpoznania histopatologicznego konieczna jest ocena zaawansowania nowotworu i możliwości chirurgicznego leczenia. Należy przeprowadzić:

- pełne badanie lekarskie (podmiotowe i przedmiotowe), ze szczególną oceną węzłów chłonnych pachwinowych;
- pełne badanie ginekologiczne (*per vaginam* i *per rectum*) wraz z przezpochwowym badaniem ultrasonograficznym (USG);
  - wulwoskopię (o ile nie wykonano jej w trakcie pobierania wycinka),
  - badanie cytologiczne,
  - w przypadku podejrzanych zmian na szyjce macicy należy pobrać z części pochwowej wycinek w celu wykluczenia pierwotnego ogniska choroby w szyjce macicy,
  - w przypadku stwierdzenia w wycinku ze sromu raka gruczołowego wskazane jest diagnostyczne wyłżeczowanie jamy macicy w celu wykluczenia pierwotnego ogniska choroby w macicy;
- badanie rentgenograficzne (RTG) klatki piersiowej;
- badanie USG jamy brzusznej;
- badanie magnetycznego rezonansu (MR) miednicy mniejszej (zwłaszcza przy podejrzanych klinicznie węzłach pachwinowych);
- biopsję węzłów chłonnych (zwłaszcza przy podejrzanych klinicznie węzłach pachwinowych).

## Ocena patomorfologiczna

W klasyfikacji nowotworów sromu wyróżnia się zmiany pochodzenia nabłonkowego (w 90% rak płaskonabłonkowy) oraz nienabłonkowego (drugim najczęstszym nowotworem sromu są czerniaki — ok. 5–10% przypadków; leczenie omówiono w osobnym rozdziale).

W przypadku raka płaskonabłonkowego należy ocenić stopień zróżnicowania histologicznego (G1, G2, G3) oraz głębokość inwazji podścieliska, gdy najdłuższy wymiar zmiany pierwotnej nie przekracza 2 cm.

## Ocena zaawansowania

Do oceny stopnia zaawansowania używa się klasyfikacji chirurgicznej *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) w powiązaniu z systemem TNM opracowywanym przez *Union for International Cancer Control* (UICC).

Od 2009 roku jest stosowany nowy system klasyfikacji FIGO. W 2010 roku również UICC zmodyfikowało system TNM, dopasowując go do założeń prognostycznych, które były podstawą wprowadzenia nowego systemu klasyfikacji FIGO (tab. 1).

## Leczenie

Leczenie może obejmować chirurgię, radioterapię (RTH) lub chemioterapię (CTH) oraz — w niektórych przypadkach — skojarzenie 2 lub wszystkich 3 metod. Wszystkie chore wymagają zaplanowania odpowiedniego leczenia pierwotnej lokalizacji choroby oraz ewentualnych przerzutów do węzłów chłonnych.

**Tabela 1. Stopnie zaawansowania według FIGO (2009 r.) i UICC (2010 r.)**

FIGO 2009		TNM UICC 2010
I — guz ograniczony do sromu lub krocza bez przerzutów w węzłach chłonnych		
IA — zmiana o średnicy < 2 cm z inwazją podścieliska ≤ 1,0 mm		<b>T1ANOMO</b> [brak różnic ze starą klasyfikacją FIGO]
IB — zmiana o średnicy > 2 cm lub z inwazją podścieliska > 1,0 mm		<b>T1BNOMO</b> [stare T1BNOMO, T2NOMO]
II — guz bez względu na wielkość, z naciekiem obejmującym dolną część cewki moczowej i/lub pochwy czy odbytu, bez przerzutów w węzłach chłonnych		
II		<b>T2NOMO</b> [stare T3NOMO]
III — guz bez względu na wielkość, z naciekiem lub bez nacieku obejmującego dolną część cewki moczowej i/lub pochwy czy odbytu [ <b>T1B</b> ], [ <b>T2</b> ], z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych [ <b>N1</b> ], [ <b>N2</b> ]		
IIIA	<b>N1a</b> — przerzut w jednym węźle chłonnym ≥ 5 mm <b>N1b</b> — przerzut(-y) w 1–2 węzłach chłonnych < 5 mm	T1B lub T2 <b>N1aM0</b> T1B lub T2 <b>N1bM0</b>
IIIB	<b>N2a</b> — przerzuty w 2 lub większej liczbie węzłów chłonnych ≥ 5 mm <b>N2b</b> — przerzuty w 3 lub większej liczbie węzłów chłonnych < 5 mm	T1B lub T2 <b>N2aM0</b> T1B lub T2 <b>N2bM0</b>
IIIC	<b>N2c</b> — zajęty węzeł z rozsiewem pozatorebkowym	T1B lub T2 <b>N2c M0</b>
IV — guz naciekający inne miejscowe struktury (2/3 górnej części cewki moczowej, 2/3 górnej pochwy, błonę śluzową pęcherza, błonę śluzową odbytnicy, kości miednicy) [ <b>T3</b> ] i/lub nieruchomy owrzodziały węzeł chłonny pachwinowo-udowy, i/lub przerzuty odległe [ <b>M</b> ]		
IVA	<b>N3</b> — nieruchomy lub owrzodziały węzeł pachwinowo-udowy	T3, każde N, M0
IVB	<b>M1</b> — każdy odległy przerzut, łącznie z przerzutami w węzłach chłonnych w obrębie miednicy	Każde T, każde N, M1

FIGO — *International Federation of Gynecology and Obstetrics*; UICC — *Union for International Cancer Control*

Leczenie chirurgiczne jest metodą z wyboru. Rodzaj chirurgicznego postępowania zależy od lokalizacji i stopnia zaawansowania nowotworu (wielkości zmiany oraz stanu węzłów chłonnych) oraz ogólnego stanu chorej. Radioterapię stosuje się najczęściej w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym, rzadziej jako metodę samodzielłą; obecnie najczęściej RTH łączy się z CTH w postaci radiochemioterapii (RCTH, *radiochemiotherapy*). Chemioterapia wyłączna jest stosowana w postępowaniu paliatywnym.

### Leczenie — szczegółowe zasady w poszczególnych stopniach zaawansowania

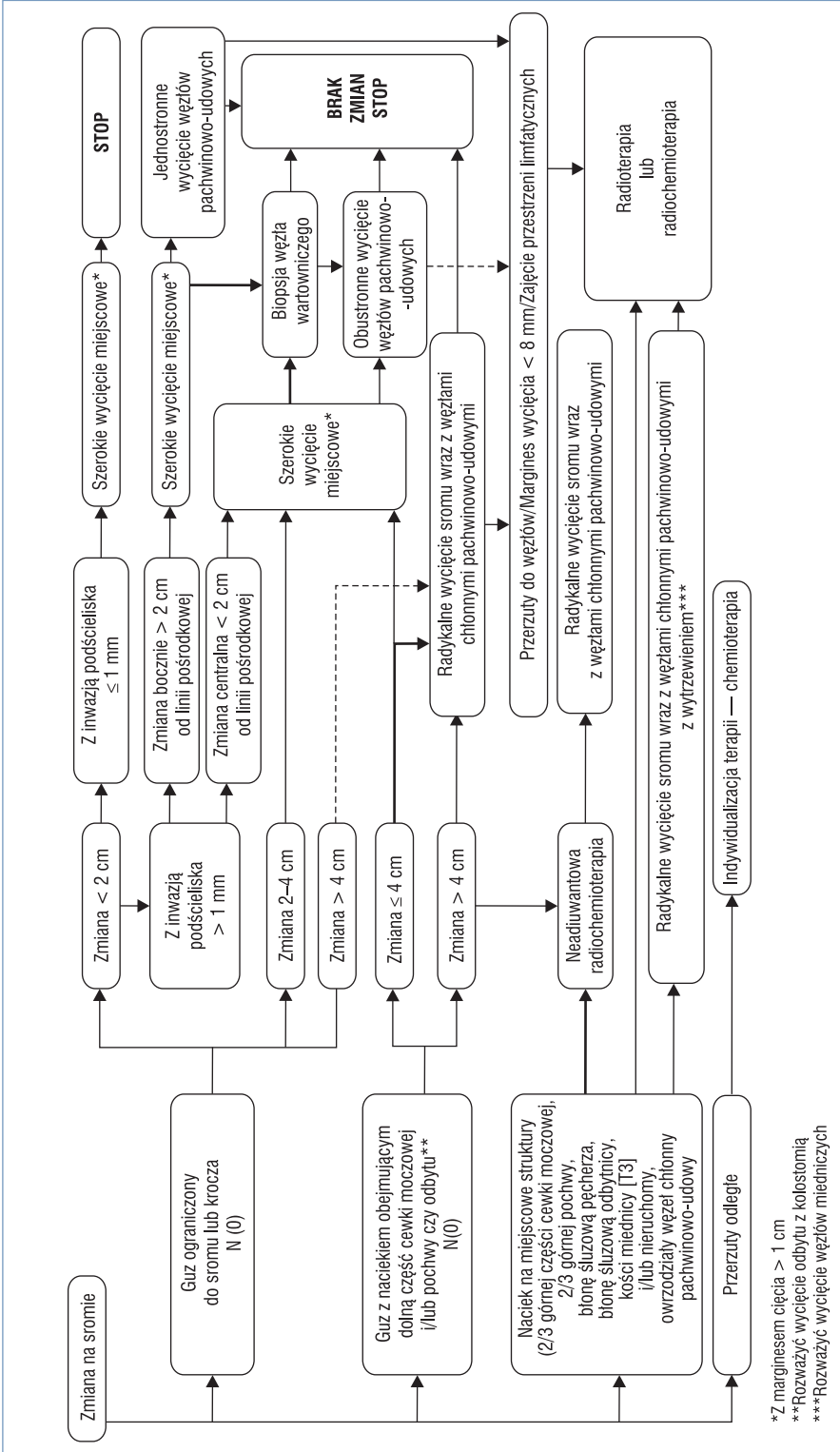
Zasady leczenia raka sromu w poszczególnych stopniach zaawansowania według FIGO i UICC przedstawiono w tabeli 2 oraz na rycinie 1.

### Leczenie chirurgiczne

Stosowane do niedawna standardowo radykalne wycięcie sromu zostało zastąpione w większości przypadków tak zwanym szerokim wycięciem (z marginesem wynoszącym

**Tabela 2. Zasady leczenia raka sromu**

FIGO 2009		Zakres zabiegu
<b>I</b> — guz ograniczony do sromu lub kroczca bez przerzutów w węzłach chłonnych		
<b>IA</b> — zmiana o średnicy < 2 cm z inwazją podścieliska ≤ 1,0 mm		W przypadku braku ewidentnych cech zaawansowanej dystrofii wokół zmiany — szerokie wycięcie miejscowe bez wycięcia węzłów chłonnych, z marginesem cięcia > 1 cm
<b>IB</b> — zmiana o średnicy > 2 cm lub z inwazją podścieliska > 1,0 mm		Szerokie wycięcie miejscowe: — przy guzie > 2 cm od linii środkowej — z biopsją węzła wartowniczego lub jednostronnym wycięciem węzłów pachwinowych i udowych z osobnych cięć — przy guzie < 2 cm od linii środkowej — z biopsją węzła wartowniczego lub obustronnym wycięciem węzłów pachwinowych i udowych z osobnych cięć Biopsja węzła wartowniczego w przypadku guza ≤ 4 cm Uzupełniająca RTH w przypadku: — marginesu cięcia < 8 mm — nacieku przestrzeni limfatycznych — nacieku podścieliska > 5 mm — przerzutów do węzłów chłonnych
<b>II</b> — guz bez względu na wielkość, z naciekiem obejmującym dolną część cewki moczowej i/lub pochwy czy odbytu, bez przerzutów w węzłach chłonnych		W przypadku guzów > 4 cm: — radykalne wycięcie sromu wraz z obustronnym wycięciem węzłów pachwinowych i udowych — neoadiuwantowa RTH lub RCTH z radykalnym wycięciem sromu wraz z obustronnym wycięciem węzłów pachwinowych i udowych W przypadku guzów < 4 cm: — radykalne wycięcie sromu wraz z biopsją węzła wartowniczego — szerokie wycięcie miejscowe oraz biopsja węzła wartowniczego Szerokie wycięcie miejscowe wraz z obustronnym wycięciem węzłów pachwinowych i udowych Szerokie wycięcie miejscowe z RTH lub RCTH Uzupełniająca RTH w przypadku: — marginesu cięcia < 8 mm — nacieku przestrzeni limfatycznych — nacieku podścieliska > 5 mm — przerzutów do węzłów chłonnych
<b>III</b> — guz bez względu na wielkość, z naciekiem lub bez nacieku obejmującego dolną część cewki moczowej i/lub pochwy czy odbytu [T1B], [T2], z przerzutami w regionalnych węzłach chłonnych [N1], [N2]		Neoadiuwantowa RTH lub RCTH w celu poprawy operacyjności i zmniejszenia rozległości zabiegu, z następowym radykalnym wycięciem sromu wraz z obustronnym wycięciem węzłów pachwinowych i udowych Radykalne wycięcie sromu wraz z obustronnym wycięciem węzłów pachwinowych i udowych, z następową RTH lub RCTH RTH lub RCTH W określonych sytuacjach limfadenektomia biodrowa
<b>IV</b> — guz naciekający inne miejscowe struktury (2/3 górnej części cewki moczowej, 2/3 górnej pochwy, błonę śluzową pęcherza, błonę śluzową odbytnicy, kości miednicy) [T3] i/lub nieruchomy owrzodziały węzeł chłonny pachwinowo-udowy, i/lub przerzuty odległe [M]		
<b>IVA</b>	<b>N3</b> — nieruchomy lub owrzodziały węzeł pachwinowo-udowy	Neoadiuwantowa RTH lub RCTH w celu poprawy operacyjności z następowym radykalnym wycięciem sromu lub szerokie wycięcie guza wraz z węzłami chłonnymi pachwinowymi Radykalne wycięcie sromu wraz z węzłami chłonnymi pachwinowymi i biodrowymi z wytrzewieniem RTH lub RCTH
<b>IVB</b>	<b>M1</b> — każdy odległy przerzut, łącznie z przerzutami do węzłów chłonnych w obrębie miednicy	Terapia zindywidualizowana: — leczenie miejscowe w zależności od warunków lokalnych i przerzutów odległych — CTH z zastosowaniem fluoruracylu, cisplatyny, mitomycyny i bleomycyny



Rycina 1. Algorytm postępowania w raku sromu

1 cm). Konieczność wykonywania jedno- lub obustronnej limfadenektomii pachwinowo-udowej (z tzw. dostępu z 3 cięć, a nie *en bloc*) jest uzależniona od głębokości naciekania, wielkości i położenia zmiany. W przypadku guzów o wielkości do 4 cm metodą z wyboru zastępującą aktualnie limfadenektomię jest technika węzła wartownika. Limfadenektomie biodrowe obecnie są wykonywane bardzo rzadko, gdyż tylko niewielka liczba raków sromu dawała do nich przerzuty, a objawy uboczne i powikłania po tego typu zabiegach były bardzo nasilone.

Zabieg szerokiego wycięcia jako metoda samodzielna ma zastosowanie w przypadku zmian ograniczonych do sromu lub krocza o wielkości poniżej 2 cm, z inwazją mniejszą niż 1 mm (FIGO IA), bez nasilonych zmian dystroficznych wokół ogniska raka. Nie jest wtedy wymagane wycinanie węzłów chłonnych. W pozostałych przypadkach raka w stopniu I przy bocznym umiejscowieniu zmiany wskazane jest jednostronne usunięcie węzłów chłonnych pachwinowych i udowych. W zaawansowanych rakach o wielkości zmian ponad 4 cm stosuje się szerokie wycięcie lub wycięcie sromu (*vulvectomia*), które dzieli się pod względem rozległości na częściowe lub całkowite, a pod względem głębokości na powierzchowne lub głębokie, połączone z wycięciem węzłów pachwinowych powierzchownych i pachwinowo-udowych. Często elementem leczenia chirurgicznego są zabiegi plastyczne polegające na przesunięciu uszypułowanych płatów skórno-mięśniowych, którymi pokrywa się ranę po zabiegu pierwotnym. W bardzo zaawansowanych przypadkach stosuje się wytrzewienie.

### Radioterapia/radiochemioterapia

Radioterapię lub RCTH stosuje się:

- przed leczeniem operacyjnym u chorych z nowotworem miejscowo zaawansowanym (FIGO II–IVA) — przedoperacyjna RTH/RCTH (z cisplatyną, fluorouracylem, mitomycyną) zmniejsza masę guza pierwotnego, pozwala na ograniczenie zakresu resekcji i utrzymanie funkcji zajętych narządów oraz zminimalizowanie konsekwencji bardzo rozległych zabiegów operacyjnych na sromie;
- po leczeniu operacyjnym:
  - w celu napromieniania węzłów chłonnych miednicy mniejszej i pachwinowych (u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych),
  - w celu poprawy kontroli miejscowej u chorych po resekcjach niedoszczętnych (R1): przy marginesie cięcia mniejszym niż 8 mm, nacieku przestrzeni limfatycznych, nacieku podścieliska większym niż 5 mm;
- u chorych, u których nie można przeprowadzić leczenia operacyjnego oraz w przypadku naciekania pęcherza moczowego lub odbytnicy (u chorych pragnących uniknąć kolostomii/urostomii), lub kości miednicy, alternatywą dla leczenia chirurgicznego jest samodzielna RCTH;
- w pierwotnym leczeniu chorych młodych lub w średnim wieku, z małym guzem o umiejscowieniu okołotechtaczkowym, u których leczenie operacyjne wiązałoby się z pogorszeniem jakości życia (u tych chorych samodzielna RTH/RCTH w porównaniu z leczeniem operacyjnym wczesnego raka sromu jest jednak metodą mniej skuteczną i związaną z większym ryzykiem powikłań).

### Chemioterapia

Chemioterapia jest stosowana w skojarzeniu z RTH lub w postępowaniu paliatywnym. Największą skuteczność wykazują schematy 2-lekowe oparte na cisplatynie.



## Leczenie nawrotu

W przypadku nawrotu w pierwszej kolejności należy rozważyć metody leczenia miejscowego. Do metod leczenia ratującego można zaliczyć szerokie miejscowe wycięcie nawrotu (z uzupełniającym napromienianiem lub bez), radykalne usunięcie sromu z wytrzewieniem lub zastosowanie RCTH z leczeniem operacyjnym lub bez. W leczeniu chorych z nawrotami, które nie kwalifikują się do leczenia miejscowego, wykorzystywana jest CTH (schematy z cisplatyną i fluorouracylem).

## Obserwacja po leczeniu

Badanie kontrolne obejmuje badanie podmiotowe i przedmiotowe, pełne badanie ginekologiczne oraz badanie cytologiczne. Badania powinny być przeprowadzane co 3 miesiące w ciągu pierwszych 2 lat obserwacji, co 6 miesięcy do 5. roku, a następnie co rok. Powinny być także wykonywane w ośrodku, który prowadził leczenie.

## Zalecane piśmiennictwo

W całym rozdziale dotyczącym nowotworów kobiecego układu płciowego wykorzystano:

- Ansink A.C., van Tinteren H., Aartsen E.J., Heintz A.P. Outcome, complications and follow-up in surgically treated squamous cell carcinoma of the vulva 1956–1982. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1991; 42: 137–143.
- Binder S.W., Huang I., Fu Y.S. i wsp. Risk factors for the development of lymph node metastasis in vulvar squamous carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 1990; 37: 9.
- Chan J.K., Sugiyama V., Pham H. i wsp. Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: a multivariate analysis. *Gynecol. Oncol.* 2007; 104 (3): 636–641.
- Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku. Centrum Onkologii — Instytut, Warszawa 2013.
- Faul C.M., Mirmow D., Huang O. i wsp. Adjuvant radiation for vulvar carcinoma: improved local control. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 38: 381–389.
- Hacker N.F., Leuchter R.S., Berek J.S. i wsp. Radical vulvectomy and bilateral lymphadenectomy through separate groin incisions. *Obstet. Gynecol.* 1981; 58: 574–579.
- Hacker N.F., Van der Velden J. Conservative management of early vulvar cancer. *Cancer* 1993; 71 (supl. 4): 1673–1677.
- Homesley H.D., Bundy B.N., Sedlis A., Adcock L. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet. Gynecol.* 1986; 68: 733.
- Kunos C., Simpkins F., Gibbons H. i wsp. Radiation therapy compared with pelvic node resection for node-positive vulvar cancer: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2009; 114: 537.
- Landrum L.M., Skaggs V., Gould N. i wsp. Comparison of outcome measures in patients with advanced squamous cell carcinoma of the vulva treated with surgery or primary chemoradiation. *Gynecol. Oncol.* 2008; 108: 584.
- Mahner S., Jueckstock J.K., Felix Hilpert F. i wsp. Impact of adjuvant therapy in lymph-node positive vulvar cancer: The AGO CARE 1 study. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (supl.): abstr. 5007.
- Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2009; 105: 103–104.
- Shylasree T.S., Bryant A., Howells R.E. Chemoradiation for advanced primary vulvar cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011 (4): CD003752.
- Thomas G.M., Dembo A.J., Bryson S.C. i wsp. Changing concepts in the management of vulvar cancer. *Gynecol. Oncol.* 1991; 42: 9–21.
- van der Velden J., Fons G., Lawrie T.A. Primary groin irradiation versus primary groin surgery for early vulvar cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011 (5): CD002224.
- Van der Zee A.G., Onk M.H., De Hullu J.A. i wsp. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 884–889.

## Rak pochwy

### Epidemiologia i etiologia

Nowotwory pochwy pierwotne występują bardzo rzadko — w Polsce ostatnio rejestruje się około 80–90 zachorowań rocznie (standaryzowany współczynnik zachorowalności ok. 0,2/100 000), a liczba zgonów wynosi około 50 (standaryzowany współczynnik umieralności ok. 0,15/100 000). Wiek zachorowania przypada na okres od około 30. do 90. roku życia (szczyt zachorowalności — 70.–80. rż.).

Z uwagi na niewielką częstość występowania oraz złożoność postępowania leczenie raka pochwy powinno być prowadzone jedynie w wysokospecjalistycznych ośrodkach.

Do czynników związanych z występowaniem raka pochwy należą:

- choroby przenoszone drogą płciową w wywiadzie;
- przewlekłe stany zapalne i wypadanie narządów miednicy mniejszej;
- napromienianie w wywiadzie;
- przebyta histerektomia z powodu CIN i/lub raka szyjki macicy (aż 30% kobiet z rakiem pochwy podaje w wywiadzie raka szyjki macicy w ciągu ostatnich 5 lat);
- infekcja typem onkogennym HPV.

### Patomorfologia

Najczęściej (85% przypadków) występuje rak płaskonabłonkowy o średnim zróżnicowaniu, rzadziej — gruczolakorak z odmianami (np. rak jasnokomórkowy). Bardzo rzadko w pochwie występują również czerniaki i mięsaki, nowotwory niezróżnicowane oraz (u dziewczynek) *endo-dermal sinus tumor*.

### Diagnostyka

Objawy raka pochwy są niecharakterystyczne, najczęściej podobne do objawów raka szyjki macicy, i obejmują:

- cuchnące ropne lub krwiste upływy;
- krwawienia po stosunkach płciowych;
- krwawienie pomenopauzalne;
- objawy dysuryczne związane z naciekaniem cewki moczowej;
- bolesne wypróżnienia;
- uczucie parcia na stolec.

Rozpoznanie raka pochwy ustala się, gdy guz stwierdzony w pochwie jest ograniczony wyłącznie do tej lokalizacji. Należy przeprowadzić dokładną diagnostykę w celu wykluczenia innego ogniska pierwotnego, gdyż około 80% nowotworów pochwy stanowią przerzuty.

W celu ustalenia rozpoznania należy wykonać:

- pełne badanie lekarskie (podmiotowe i przedmiotowe);
- pełne badanie ginekologiczne (*per vaginam* i *per rectum*, badanie cytologiczne);
- kolposkopię w przypadku nieprawidłowej cytologii;
- pobranie wycinka ze zmiany oraz — w przypadkach lokalizacji w 1/3 górnej pochwy — z pochwowej części szyjki macicy w celu wykluczenia pierwotnego ogniska choroby w szyjce macicy;
- diagnostyczne wycieczkowanie jamy macicy (gruczolakorak) w celu wykluczenia pierwotnego ogniska choroby w endometrium.

**Tabela 3. Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka pochwy według FIGO (2001 r.)**

Stopień	Charakterystyka
I	Zmiana ograniczona do ściany pochwy
II	Nowotwór nacieka przypochwie, naciek nie dochodzi do ścian miednicy
III	Naciek nowotworowy przypochwia łączy się ze ścianą miednicy*
IV	Nowotwór nacieka pęcherz moczowy lub odbytnicę bądź przekracza obszar miednicy małej
IVA	Przejsście na sąsiednie narządy
IVB	Przerzuty w odległych narządach

\*American Joint Committee on Cancer (AJCC) do stopnia III zalicza zajęcie węzłów chłonnych pachwinowych i spojenia łonowego

W przypadku występowania w przeszłości raka szyjki macicy należy odróżnić: wznowę procesu w pochwie, wyindukowany nowotwór popromienny, pierwotny guz pochwy.

Nowa zmiana w pochwie po 5-letnim lub dłuższym okresie od zakończenia RTH, przy braku innych ognisk przetrwałego nowotworu, może być uznana za pierwotny guz pochwy.

W celu ustalenia stopnia zaawansowania, oprócz badania klinicznego, należy wykonać RTG klatki piersiowej, przezpochwowe badanie USG, cystoskopię i rektosigmoidoskopię. Obecnie często wykonuje się badanie MR w celu określenia naciekania narządów sąsiednich, oceny stanu węzłów chłonnych i związku nacieku z szyjką macicy (co sugerowałoby zmianę rozpoznania). Badanie MR jest bardziej wartościowe od komputerowej tomografii (KT) w ocenie narządów miednicy mniejszej. Klasyfikację zaawansowania raka pochwy według FIGO z 2001 roku przedstawiono w tabeli 3.

## Leczenie

Z uwagi na rzadkie występowanie raka pochwy badania dotyczące leczenia są ograniczone głównie do retrospektywnych serii przypadków, które pochodzą zazwyczaj z jednej instytucji i zostały zebrane w czasie kilku lat obserwacji. Podstawową metodą leczenia raka pochwy jest RTH. Zastosowanie leczenia chirurgicznego (samodzielnie lub w skojarzeniu z napromienianiem) ogranicza się do wybranych przypadków (dolna lokalizacja zmiany, mała zmiana w sklepieniu pochwy). Chemioterapia (samodzielnie lub łącznie z RTH) jest stosowana w leczeniu paliatywnym raka pochwy, a także w chemiowrażliwych nowotworach nienabłonkowych (np. mięsaki).

Plan leczenia uwzględnia przede wszystkim stan węzłów chłonnych (przerzuty — 30%) i lokalizację zmiany (splyw chłonki z pochwy: 1/3 dystalna — węzły pachwinowe i biodrowe zewnętrzne, 1/3 środkowa — węzły biodrowe zewnętrzne i wewnętrzne oraz zasłonowe, 1/3 proksymalna — węzły biodrowe wspólne, przedkrzyżowe lub okołoaortalne). Bliskość pęcherza moczowego i odbytnicy ogranicza możliwości terapeutyczne i zwiększa ryzyko powikłań związanych z tymi narządami.

W przypadku zmian przedinwazyjnych możliwe jest szerokie wycięcie miejscowe z przeszczepieniem lub bez, zniszczenie zmiany (chemiczne 5-procentowym fluorouracyłem, lasem dwutlenkowo-węglowym, krioterapią — w wybranych przypadkach wystarcza usunięcie lub zniszczenie jedynie błony śluzowej). W przypadku choroby wieloogniskowej możliwe jest

częściowe lub całkowite usunięcie pochwy, ewentualnie brachyterapia — napromienianie śródpochwowe 60–70 Gy (z objęciem całej śluzówki).

W I stopniu według FIGO leczenie polega przede wszystkim na brachyterapii do dawki całkowitej 60–70 Gy z teleradioterapią lub bez (u chorych ze zmianami zlokalizowanymi w dolnej części pochwy oraz dodatkowo elektywne napromienianie pól miedniczych i pachwinowych do dawki całkowitej 45–50 Gy).

Chirurgiczne leczenie jest metodą z wyboru w przypadku zmian w stopniu I o głębokości naciekania mniejszej niż 5 mm i umiejscowieniu w górnej lub dolnej części pochwy. Postępowanie obejmuje szerokie miejscowe wycięcie lub szerokie wycięcie z radykalnym wycięciem macicy w przypadku umiejscowienia nowotworu w 1/3 górnej pochwy.

Przy nacieku większym niż 5 mm i umiejscowieniu zmiany w 1/3 górnej pochwy możliwe jest całkowite wycięcie pochwy z odpowiednią limfadenektomią wraz z radykalnym wycięciem macicy w przypadku gruczolakoraka. W przypadku zmiany w 1/3 dolnej pochwy konieczne jest wycięcie węzłów pachwinowo-udowych. U chorych w młodym wieku możliwa jest rekonstrukcja pochwy. U chorych z wąskimi marginesami chirurgicznymi konieczna jest uzupełniająca RTH.

Dla chorych w stopniu II–IVA klinicznego zaawansowania choroby „złotym standardem” w leczeniu jest RTH. W postępowaniu uwzględnia się napromienianie z wykorzystaniem brachyterapii (70–80 Gy i teleterapii na pochwę i pola węzłowe 45–50 Gy):

- przy zachowanej macicy i zmianie w górnej części pochwy — sonda domaciczna z owoidami;
- przy wyciętej macicy — skojarzenie brachyterapii śródtkankowej i walca.

Przed napromienianiem należy rozważyć wycięcie zmienionych węzłów chłonnych pachwinowych o średnicy większej niż 2 cm.

W gruczolakoraku jasnokomórkowym zaleca się leczenie chirurgiczne (radykalna histerektomia z waginectomią i limfadenektomią biodrową oraz następową RTH — stopień I, wytrzewienie miednicy z następową RTH — stopnie II i III).

Ze względu na biologiczne podobieństwo raka pochwy i raka szyjki macicy oraz niekorzystne rokowanie po samodzielnej RTH u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem pochwy (st. III i IV, guzy > 4 cm) można rozważyć stosowanie RCTH (z cisplatyną i/lub fluorouracylem).

Rak pochwy najczęściej daje wznovy (nawroty miejscowe), które występują w ciągu pierwszych 2 lat od zakończenia leczenia. W przypadku wznów lub choroby przetrwałej należy rozważyć leczenie chirurgiczne (wytrzewienie miednicy), ale jego wyniki nie są zachęcające. Przerzuty występują dużo rzadziej i mogą być wskazaniem do RTH lub CTH.

W paliatywnym leczeniu choroby uogólnionej lub nawrotu miejscowego, niekwalifikujących się do leczenia miejscowego, stosuje się schematy oparte na cisplatynie (analogiczne do wykorzystywanych w raku szyjki macicy), a u chorych wcześniej nienapromienianych opcją postępowania jest RCTH.

## Obserwacja po leczeniu

Należy przeprowadzać badania podmiotowe i przedmiotowe oraz ginekologiczne i cytologiczne w odstępach 3–6-miesięcznych podczas pierwszych 5 lat obserwacji, a następnie raz w roku. Badania kontrolne powinny być wykonywane w ośrodku, który prowadził leczenie.

## Zalecane piśmiennictwo

- Benedet J.L., Murphy K.J., Fairey R.N. i wsp. Primary invasive carcinoma of the vagina. *Obstet. Gynecol.* 1983; 62: 715–719.
- Benedetti Panici P., Bellati F., Plotti F. i wsp. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients affected by vaginal carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2008; 111: 307.
- Chyle V., Zagars G.K., Wheeler J.A. i wsp. Definitive radiotherapy for carcinoma of the vagina: Outcome and prognostic factors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996; 35: 891–905.
- Dalrymple J.L., Russell A.H., Lee S.W. i wsp. Chemoradiation for primary invasive squamous carcinoma of the vagina. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2004; 14: 110.
- Eddy G.L., Singh K.P., Gansler T.S. Superficially invasive carcinoma of the vagina following treatment for cervical cancer: A report of six cases. *Gynecol. Oncol.* 1990; 36: 376.
- Ghosh S.B., Tripathi R., Mala Y.M. i wsp. Primary invasive carcinoma of vagina with third degree uterovaginal prolapse: a case report and review of literature. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2009; 279: 91–93.
- Lian J., Dundas G., Carlone M. i wsp. Twenty-year review of radiotherapy for vaginal cancer: an institutional experience. *Gynecol. Oncol.* 2008; 111: 298.
- Malmström H., Enquist M. Primary invasive cancer of the vagina. *Int. J. Gynecol. Cancer* 1997; 7: 205.
- Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2009; 105: 103–104.
- Schraub S., Sun X.S., Maingon Ph. i wsp. Cervical and vaginal cancer associated with pessary use. *Cancer* 1992; 69: 2505–2509.
- Stock R.G., Chen A.S., Sesi J. A 30-year experience in the management of primary carcinoma of the vagina: analysis of prognostic factors and treatment modalities. *Gynecol. Oncol.* 1995; 56: 45–52.
- Tewari K.S., Cappuccini F., Puthawala A.A. i wsp. Primary invasive carcinoma of the vagina: Treatment with interstitial brachytherapy. *Cancer* 2001; 91: 758–770.

## Rak szyjki macicy

### Epidemiologia i etiologia

Zachorowalność na raka szyjki macicy w Polsce jest na średnim poziomie w stosunku do innych krajów na świecie. Współczynniki zachorowalności i umieralności związanej z rakiem szyjki macicy w Polsce obniżają się od lat 80. XX wieku. W 2011 roku stwierdzono 3078 zachorowań (standaryzowany współczynnik — 10,3/100 000) oraz 1735 zgonów (standaryzowany współczynnik — 5,1/100 000). Polska należy do krajów europejskich o jednym z najniższych odsetków 5-letnich przeżyć względnych w raku szyjki macicy (ok. 54% v. 67% dla Europy).

W etiologii raka szyjki macicy najważniejszą rolę odgrywa zakażenie HPV (wykrywany w niemal wszystkich przypadkach). Częstość zakażeń HPV w krajach o wysokiej zachorowalności na raka szyjki macicy mieści się w granicach 10–20%, a w krajach o niskiej zachorowalności wynosi 5–10%. Zakażenie HPV stanowi najistotniejszy czynnik zachorowania na raka szyjki macicy. Głównym typem onkogennym wirusa jest typ HPV 16 (53% przypadków raka i nabłonkowej neoplazji — CIN1–CIN3). Drugim pod względem częstości wirusem onkogennym jest typ 18 (15% przypadków).

Wśród czynników zwiększających ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy wyróżnia się główne i prawdopodobne (tab. 4).

W badaniach populacyjnych i kliniczno-kontrolnych (brak dowodów pochodzących z badań z losowym doborem chorych) wykazano, że badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy przyczyniają się zmniejszenia zachorowalności oraz umieralności.

**Tabela 4. Czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy**

Czynniki główne	Czynniki prawdopodobne
Zakażenie HPV	Wieloletnie stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych
Wczesne rozpoczęcie życia seksualnego	Niewłaściwa dieta (np. brak witaminy C)
Duża liczba partnerów seksualnych	Zakażenie wirusem HIV
Duża liczba porodów	Stany zapalne narządu płciowego przenoszone drogą płciową, inne niż HPV (np. chlamydia, rżęsiestek, wirus opryszczki HSV-2)
Palenie tytoniu	Stany obniżonej odporności — zakażenie wirusem HIV, immunosupresja w związku z przeszczepieniem narządu
Niski status socjoekonomiczny	
Stwierdzona wcześniej patologia w badaniu cytologicznym	
Partnerzy podwyższonego ryzyka (niemonogamiczni, z infekcją HPV)	

HPV (*human papilloma virus*) — wirus brodawczaka ludzkiego; HIV (*human immunodeficiency virus*) — ludzki wirus upośledzenia odporności

## Diagnostyka

Dzięki wprowadzonym badaniom cytoonkologicznym w formie aktywnych programów skriningu (w Polsce Narodowy Program Aktywnej Profilaktyki Raka Szyjki Macicy) lub oportunistycznie wykonywanych badań u znacznej grupy pacjentek rozpoznaje się zmiany przednowotworowe (CIN2–3) lub wczesne (przedkliniczne) raki szyjki macicy i po stwierdzeniu nieprawidłowego wyniku badania cytologicznego wykonuje się badanie kolposkopowe oraz pobiera wycinki.

W przypadku postaci klinicznych w trakcie badania ginekologicznego stwierdza się zmianę w obrębie szyjki macicy, z której pobiera się bezpośrednio biopsję.

Najczęstszym typem histologicznym raka szyjki macicy jest rak płaskonabłonkowy (ok. 80%), znacznie rzadziej (ok. 10%) występuje rak gruczołowy. Bardzo rzadkimi typami histologicznymi są: rak drobnokomórkowy, pierwotny chłoniak i mięsak szyjki macicy. Przedstawione niżej zalecenia odnoszą się do raka płaskonabłonkowego i raka gruczołowego.

Po uzyskaniu potwierdzenia histopatologicznego raka szyjki macicy konieczne jest określenie klinicznego stopnia zaawansowania i zaplanowanie leczenia. W tym celu należy wykonać:

- pełne badanie lekarskie (podmiotowe i przedmiotowe), ze szczególnym uwzględnieniem badania dostępnych węzłów chłonnych;
- badanie ginekologiczne (*per vaginam* i *per rectum*);
- badanie RTG klatki piersiowej;
- podstawowe badania krwi i moczu.

Uzupełniające badania dodatkowe obejmują USG przezpochwowe i USG jamy brzusznej.

We wczesnych stopniach zaawansowania konieczne jest wykonanie konizacji chirurgicznej, co umożliwi potwierdzenie stopnia IA1. Zasadne jest również przeprowadzenie badania w krótkim znieczuleniu ogólnym (zwłaszcza u kobiet otyłych i trudno poddających się badaniu ginekologicznemu).

W wyższych stopniach zaawansowania w celu zaplanowania leczenia wskazane jest przeprowadzenie badań obrazowych (KT, MR, PET-KT) oraz wykonanie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) węzłów chłonnych i/lub przymacicz (wybrane przypadki).

W przypadku podejrzenia nacieku na pęcherz moczowy i odbytnicę należy przeprowadzić cystoskopię, proktoskopię lub rektosigmoidoskopię i badanie mikroskopowe materiału pobranego z podejrzanych zmian w pęcherzu moczowym i odbytnicy. W wybranych przypadkach może być wykonywana laparoscopia.

Do oceny stopnia zaawansowania wykorzystuje się klasyfikację kliniczną FIGO. W ramach badań dodatkowych akceptowane w niej jest zastosowanie badania RTG klatki piersiowej, urografii oraz badania RTG jelita grubego z kontrastem. Inne badania (KT, MR lub PET-KT) oraz naciekanie przestrzeni wokół naczyń chłonnych nie mają wpływu na stopień według FIGO. Od 2009 roku stosowany jest nowy system klasyfikacji FIGO (tab. 5), który w porównaniu z wcześniejszą klasyfikacją (1994 r.) wprowadził podział stopnia IIA na podstopnie w zależności od wielkości guza.

## Leczenie

W raku szyjki macicy stosuje się leczenie chirurgiczne, RTH, RCTH i CTH. Algorytm postępowania przedstawiono na rycinie 2.

Plan leczenia powinien być ustalany w zespole wielodyscyplinarnym, z udziałem doświadczonego ginekologa lub ginekologa onkologa, radioterapeuty i onkologa klinicznego. Kluczo-

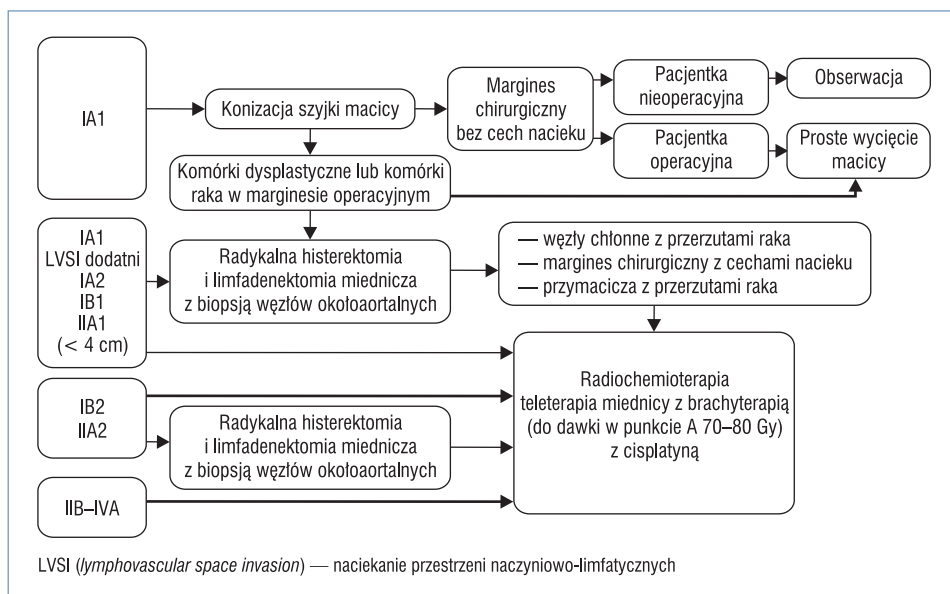
**Tabela 5. Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka szyjki macicy według FIGO (2009 r.)**

Stopień	Charakterystyka
<b>I</b>	Rak ściśle ograniczony do szyjki macicy
IA	Rak mikroinwazyjny, rozpoznawany wyłącznie mikroskopowo na podstawie materiału obejmującego całą zmianę nowotworową
IA1	Głębokość naciekania podścieliska $\leq 3$ mm od błony podstawnej, średnica zmiany $\leq 7$ mm
IA2	Głębokość naciekania podścieliska $\leq 5$ mm od błony podstawnej, średnica zmiany $\leq 7$ mm
IB	Wszystkie przypadki zmian większych niż określone w stopniu IA2, widocznych klinicznie lub nie
IB1	Klinicznie widoczna zmiana $\leq 4$ cm
IB2	Klinicznie widoczna zmiana $> 4$ cm
<b>II</b>	Rak przechodzi poza szyjkę macicy bez dochodzenia do ścian miednicy, ale nacieka pochwę jedynie w górnych 2/3 długości
IIA	Naciek przechodzi na sklepienie i/lub pochwę, ale nie przekracza 2/3 górnej części i nie nacieka przymacicz
IIA1	Klinicznie widoczna zmiana $\leq 4$ cm
IIA1	Klinicznie widoczna zmiana $> 4$ cm
IIB	Nacieki przymacicz niedochodzące do kości miednicy (bez nacieku pochwy lub z naciekiem)
<b>III</b>	Rak dochodzi do ścian miednicy (w badaniu przez odbytnicę nie stwierdza się wolnej przestrzeni między naciekiem a kością miednicy), naciek pochwy obejmuje dolną 1/3 długości, wszystkie przypadki wodonercza lub nieczynnej nerki (bez względu na rozległość procesu nowotworowego, stwierdzonego w badaniu zestawionym) zalicza się również do stopnia III zaawansowania raka
IIIA	Rak nacieka 1/3 dolną pochwy, w przymaciczach nie stwierdza się nacieków do kości
IIIB	Nacieki w przymaciczach do kości, obecność wodonercza lub nieczynnej nerki
<b>IV</b>	Przejście raka poza obszar miednicy mniejszej lub zajęcie śluzówki pęcherza moczowego bądź odbytnicy
IVA	Naciekanie sąsiednich narządów
IVB	Przerzuty odległe

wymi czynnikami warunkującymi wybór i sekwencję leczenia są zaawansowanie nowotworu i stan ogólny chorej.

Podstawową metodą leczenia wczesnego raka szyjki macicy (st. IA–IB1 i IIA1) jest chirurgia (wspólną cechą w tej grupie chorych jest wielkość zmiany nieprzekraczająca 4 cm i brak zajęcia przymacicz). U części chorych po leczeniu operacyjnym z czynnikami ryzyka nawrotu zaleca się pooperacyjną RCTH. We wczesnych postaciach (IA1–IB1) istotne znaczenie w planowaniu leczenia ma również woła pacjentki, aby zachować płodność.





**Rycina 2.** Algorytm postępowania przy leczeniu raka szyjki macicy bez próby zachowania płodności

W przypadku chorych w stopniu IB2–IIA2 podstawową metodą leczenia jest RCTH, w określonych sytuacjach możliwe jest leczenie chirurgiczne.

W leczeniu zaawansowanego miejscowo raka szyjki macicy (st. IIB–IVA) standardem jest RCTH. Chemioterapia ma zastosowanie w przypadku przerzutów odległych oraz wznów.

## Leczenie w zależności od stopnia zaawansowania

### IA1

W przypadku raka szyjki macicy w stopniu IA1 leczeniem wystarczającym jest proste wycięcie macicy lub konizacja chirurgiczna u osób z przeciwwskazaniami do leczenia operacyjnego.

### IA2–IB1/IIA1

Radykalne wycięcie macicy (wycięcie macicy z przymaciczkami) wraz z węzłami chłonnymi miednicy oraz węzłami okołoaortalnymi jest obecnie postępowaniem w wyborze w stopniach od IA2 do IB1 i IIA1. Zabieg ten może być przeprowadzony zarówno techniką chirurgii otwartej lub laparoskopowej, jak i za pomocą systemu chirurgii obrotowej (system daVinci). Istotne jest doświadczenie ośrodka w stosowaniu danej techniki. Metoda biopsji węzła wartowniczego jest coraz powszechniej stosowana alternatywnie wobec limfadenektomii miedniczej, ale według wielu autorów nadal jest postępowaniem eksperymentalnym.

### IB2 i IIA2

W przypadku stopni IB2 i IIA2 (wielkość zmiany > 4 cm bez zajęcia przymaciczy) preferuje się obecnie RCTH, z uwagi na wysoki odsetek chorych ze wskazaniami do uzupełniającego leczenia pooperacyjnego. W określonych sytuacjach możliwe jest rozważenie leczenia operacyjnego, jak w stopniach IA2–IB1/IIA1.

Radioterapia obejmuje stosowanie brachyterapii i teleterapii (dawka w punkcie A — 80–85 Gy). W przypadku uzupełniającej RTH podstawą decyzji o podjęciu leczenia jest określenie czynników rokowniczych. Wskazaniami do uzupełniającej pooperacyjnej RCTH są: naciekanie nowotworowe w linii cięcia chirurgicznego, naciekanie nowotworowe przymacicza, przerzuty w węzłach chłonnych.

Radioterapię należy rozważyć w przypadku:

- naciekania przestrzeni wokół naczyń chłonnych;
- dużej wielkości guza pierwotnego;
- głębokiego naciekania podścieliska;
- stopnia zróżnicowania histopatologicznego G2/G3;
- braku wystarczających danych o stanie przymacicz lub liczbie węzłów chłonnych.

### **IIB–IVA**

Pierwotna RCTH jest postępowaniem z wyboru w stopniach od IIB do IVA. Wyniki badań z losowym doбором chorych oraz ich metaanaliza wykazały przewagę RCTH nad samodzielną RTH u chorych na zaawansowanego miejscowo raka szyjki macicy. Leczenie skojarzone jest standardem postępowania o założeniu radykalnym u chorych w stopniach zaawansowania od IB2 do IVA. Korzyści z leczenia skojarzonego są znacząco większe u chorych w niższych stopniach zaawansowania (bezwzględne różnice w przeżyciach po 5-letniej obserwacji wynoszą 10% wobec 7% i 3%, odpowiednio u chorych z zaawansowaniem w stopniach IB–IIA, IIB i IIIB–IVA). Podczas RCTH najczęściej jest stosowana cisplatyna w monoterapii (jednorazowa dawka 40 mg/m<sup>2</sup> w odstępach 7-dniowych). U chorych z przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną można stosować karboplatinę lub RCTH bez pochodnej platyny. Radiochemioterapia zwiększa ryzyko powikłań żołądkowo-jelitowych oraz hematologicznych. Odległe powikłania leczenia skojarzonego są słabo znane.

Dane z jednego badania III fazy z zastosowaniem cisplatyny wraz z gemcytabiną w trakcie RTH i następnie — po zakończeniu — w fazie leczenia adiuwantowego wskazują na możliwość poprawy wyników leczenia przy zastosowaniu 2 leków łącznie z RTH.

### **IVB**

W stopniu IVB (choroba uogólniona) stosuje się paliatywną CTH oraz leczenie chirurgiczne (możliwe do wycięcia przerzuty lub miejscowy nawrót).

### **Uwagi dodatkowe**

Wyniki badań oceniających wartość stosowania wycięcia macicy po RTH wskazują, że takie postępowanie nie przynosi korzyści terapeutycznych.

Wartość konsolidującej CTH po RCTH jest niepewna, dlatego ta metoda nie powinna być stosowana rutynowo. Chemioterapia neoadiuwantowa pozostaje w sferze badań klinicznych.

### **Leczenie oszczędzające w celu zachowania płodności**

W przypadku stopnia IA1 konizacja chirurgiczna jest metodą diagnostyczno-terapeutyczną — pozwala potwierdzić wczesny stopień zaawansowania nowotworu oraz umożliwia posiadanie dzieci u osób pragnących zachować płodność. We wczesnych postaciach raka szyjki macicy w stopniach IA2–IB1 u młodych chorych, które pragną zachować płodność, możliwe jest przeprowadzenie zabiegu radykalnego wycięcia szyjki macicy z przymaciczami (radykalna trachelektomia) wraz z limfadenektomią węzłów chłonnych miednicy. Zabieg można przeprowadzić w przypadku:

- chęci zachowania płodności;
- braku objawów zaburzenia płodności;
- wielkości zmiany poniżej 2 cm;
- braku naciekania górnej części kanału szyjki macicy.

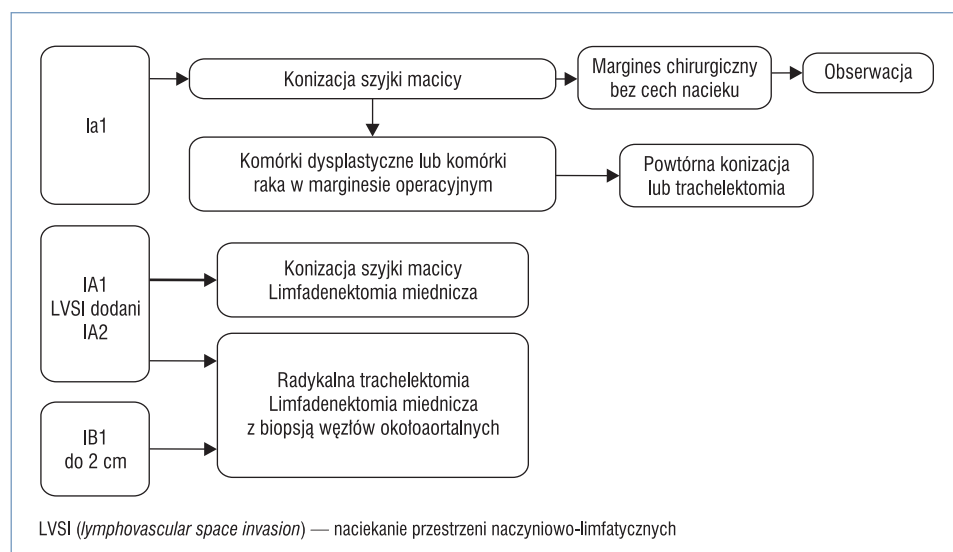
Obecnie zabieg może być wykonany przez:

- połączenie trachelektomii radykalnej wykonywanej przez pochwę z laparoskopowym usunięciem węzłów chłonnych miednicy;
- laparoskopową trachelektomię wraz z laparoskopowym usunięciem węzłów chłonnych miednicy;
- trachelektomię wraz z usunięciem węzłów chłonnych wykonaną za pomocą systemu da Vinci;
- klasyczną laparotomię.

Ciążę uzyskuje się po oszczędzającym leczeniu u około 44% kobiet, którym w ponad połowie przypadków udaje się urodzić dziecko drogą cięcia cesarskiego. Algorytm postępowania przy próbie zachowania płodności przedstawiono na rycinie 3.

### Leczenie nawrotów

Postępowanie u chorych z nawrotem zależy od rodzaju leczenia pierwotnego i lokalizacji nawrotu. W przypadku chorych pierwotnie leczonych wyłącznie chirurgicznie zastosowanie RTH lub RCTH w sytuacji stwierdzenia nawrotu choroby pozwala na uzyskanie kontroli nowotworu u około 40% chorych. Możliwości skutecznej chirurgii ratującej (wyrzewienie) po wcześniejszej RTH są bardziej ograniczone, a wyniki nieco gorsze ze względu na większe ryzyko poważnych powikłań. U chorych z możliwymi do wycięcia przerzutami (płuca, wątroba) należy rozważyć leczenie chirurgiczne. U chorych ze wznową w obrębie miednicy (obszar napromieniowany), u których nie ma możliwości ratującego leczenia chirurgicznego, CTH ma niewielką skuteczność.



**Rycina 3.** Algorytm postępowania przy leczeniu wczesnych postaci raka szyjki macicy przy próbie zachowania płodności

## Leczenie systemowe

Najsukuteczniejszym lekiem w raku szyjki macicy jest cisplatyna, aczkolwiek uzyskanie obiektywnej odpowiedzi podczas monoterapii dotyczy niewielu chorych, a czas przeżycia wynosi zaledwie około 6–8 miesięcy. Skuteczność schematów 2-lekowych (cisplatyna w skojarzeniu z topotekaniem, paklitakselem, winorelbiną lub gemcytabiną) jest porównywalna, przy czym wyniki bezpośredniego porównania wymienionych połączeń wskazują na niewielką przewagę schematu z zastosowaniem paklitakselu. Jedynie w przypadku skojarzenia cisplatyny z topotekaniem wykazano znamienne lepsze wyniki w porównaniu z monoterapią cisplatyną.

Przy wyborze rodzaju CTH w pierwszej kolejności należy się kierować ryzykiem powikłań. Wartość CTH drugiej linii jest niepewna. U chorych, które odpowiedziały na CTH pierwszej linii i pozostają w dobrym stanie ogólnym, można rozważyć w drugiej linii CTH stosowanie monoterapii ifosfamidem, paklitakselem, topotekaniem, irynotekaniem lub winorelbiną.

Paliatywną CTH należy prowadzić wyłącznie u wybranych chorych, które mogą odnieść korzyści z leczenia. Do czynników złego rokowania należą: wiek powyżej 50. roku życia, niski stan sprawności, lokalizacja nawrotu w miednicy, przebyte leczenie cisplatyną, nawrót w okresie krótszym niż 12 miesięcy od zakończenia radykalnego leczenia oraz stosowanie cisplatyny w monoterapii. U chorych ze złym rokowaniem (4–6 negatywnych czynników prognostycznych) CTH nie jest uzasadniona (mediana czasu przeżycia w tej grupie wynosi 2 miesiące).

Możliwości leczenia systemowego ogranicza mniejsza penetracja leków cytotoksycznych, a częste u chorych na raka szyjki macicy zaburzenia odpływu moczu i — w konsekwencji — upośledzenie funkcji nerek i zmniejszenie rezerw szpikowych mogą uniemożliwiać stosowanie cisplatyny.

## Obserwacja

Badania kontrolne po pierwotnym leczeniu należy przeprowadzać co 3 miesiące w ciągu pierwszych 2 lat obserwacji, następnie co 6 miesięcy do 5 lat obserwacji oraz co rok po upływie 5-letniego okresu. Badanie kontrolne powinno bezwzględnie obejmować badania podmiotowe i przedmiotowe, pełne badanie ginekologiczne oraz badanie cytologiczne.

### Rak kikuta szyjki macicy

Wyróżnia się raka powstałego pierwotnie w kikucie szyjki macicy (nowotwór rozpoznany po upływie roku od amputacji macicy, np. z powodu mięśniaków) oraz raka pozostawionego w kikucie szyjki macicy (nowotwór rozpoznany w ciągu 1. roku od usunięcia trzonu macicy, zmiana w szyjce macicy nierozpoznana podczas leczenia patologii trzonu).

Objawy i podstawa rozpoznania raka kikuta szyjki oraz jego klasyfikacja i sposoby leczenia są identyczne jak w sytuacji z zachowanym trzonem macicy. Ze względu na zmienione warunki anatomiczne leczenie chirurgiczne i napromienianie bywają utrudnione i wiążą się z większym odsetkiem powikłań. W wielu przypadkach z powodu krótkiego kanału szyjki macicy nie jest możliwe stosowanie radykalnej brachyterapii (brak możliwości zastosowania aplikatorów śródkanałowych), co wpływa niekorzystnie na wyniki leczenia.

## Zalecane piśmiennictwo

- Duenas-González A., Zarbá J.J., Patel F. i wsp. Phase III, Open-Label, Randomized Study Comparing Concurrent Gemcitabine Plus Cisplatin and Radiation Followed by Adjuvant Gemcitabine and Cisplatin Versus Concurrent Cisplatin and Radiation in Patients With Stage IIB to IVA Carcinoma of the Cervix. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1678–1685.
- Boss E., van Golde R., Beerendonk C., Massuger L. Pregnancy after radical trachelectomy: a real option? *Gynecol. Oncol.* 2005; 99 (supl. 1): S152–S156.
- Chen Y., Xu H., Li Y. i wsp. The outcome of laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy for cervical cancer: A prospective analysis of 295 patients. *Ann. Surg. Oncol.* 2008; 15: 2847–2855.
- Dargent D., Burn J.L., Roy M. La trachélectomie élargie (T.E.). Une alternative á l'hystérectomie radicale dans le traitement des cancers infiltrants développés sur la face externe du col utérin. *J. Obstet. Gynecol.* 1994; 2: 292–295.
- Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Centrum Onkologii — Instytut, Warszawa 2011.
- Green J.A., Kirwan J.M., Tierney J.F. i wsp. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 781–786.
- Keys H.M., Bundy B.N., Stehman F.B. i wsp. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage 1b cervical carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1154.
- Kim Y.T., Kim S.W., Hyung W.J. i wsp. Robotic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for cervical carcinoma: a pilot study. *Gynecol. Oncol.* 2008; 108: 312–316.
- Lanowska M., Mangler M., Spek A. i wsp. Radical Vaginal Trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic lymphadenectomy. Prospective study of 225 patients with early stage cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2011; 21: 1458–1464.
- Long H.J., Bundy B.N., Grendys E.C. 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: 4617–4625.
- Lukka H., Hirte H., Fyles A. i wsp. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer — a meta-analysis. *Clin. Oncol.* 2002; 14: 203–212.
- Monk B.J., Sill M.W., Mc Meekin D.S. i wsp. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecological Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4649–4655.
- Morris M., Eifel P.J., Lu J. i wsp. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1137.
- Neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer meta-analysis collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur. J. Cancer* 2003; 39: 2470–2486.
- Peters W.A., Liu P.Y., Barrett R.J. i wsp. 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: 1606.
- Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B. i wsp. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1144.
- Tzioras S., Pavlidis N., Paraskevidis E. i wsp. Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat. Rev.* 2007; 33: 24–38.
- Ungár L., Pálfalvi L., Hogg R. i wsp. Abdominal radical trachelectomy: a fertility-preserving option for women with early cervical cancer. *BJOG* 2005; 112: 366–369.
- Vale C., Tierney J.F., Stewart L.A. i wsp. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5802–5812.
- Whitney C.W., Sause W., Bundy B.N. i wsp. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB–IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 1339.

## Rak trzonu macicy

### Epidemiologia

Rak trzonu macicy (rak endometrium) jest najczęściej występującym i jednocześnie najlepiej rokującym nowotworem złośliwym narządu płciowego kobiety (przeżycie 5-letnie wynosi ogółem ok. 80%). W 2011 roku w Polsce był 4. pod względem częstości nowotworem u kobiet — zarejestrowano 5125 zachorowań (standaryzowany współczynnik — 14,8/100 000) oraz zgłoszono 1042 zgony (standaryzowany współczynnik — 2,5/100 000). Rak trzonu macicy stanowi 12. w kolejności przyczynę zgonów z powodu nowotworów u kobiet, o czym świadczy stabilna liczba zgonów przy wzroście liczby zachorowań (w 1990 r. stwierdzono 2540 zachorowań i 763 zgony, od tego czasu liczba zachorowań wzrosła prawie 2-krotnie). Obserwowany od 2 dekad wzrost zachorowalności prawdopodobnie się utrzyma. Większość zachorowań występuje po 50. roku życia.

### Etiologia

W etiologii podstawowe znaczenie ma nadmierne pobudzenie endometrium przez estrogeny, bez przeciwstawnego działania progestagenów. Do czynników podwyższonego ryzyka zachorowania należą: otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niepłodność lub urodzenie tylko jednego dziecka, zaburzenia hormonalne spowodowane hormonalnie czynnymi guzami jajnika, długi okres miesiączkowania, leczenie tamoksyfenem oraz zespół Lyncha (w zespole tym ryzyko wynosi 30–60% w ciągu całego życia). Doustna antykoncepcja hormonalna preparatami 2-składnikowymi zmniejsza ryzyko zachorowania.

### Patomorfologia

Na podstawie charakterystyki patologicznej i molekularnej wyróżnia się 2 główne typy raka endometrium. Typ I — raki endometrioidalne G1/2 — stanowi około 80% wszystkich nowotworów gruczołowych trzonu macicy. Charakteryzuje je wysokie zróżnicowanie, korzystne rokowanie i wrażliwość na leczenie hormonalne (HTH, *hormone therapy*). W tej grupie często występują niestabilność mikrosatelitarna i mutacje genetyczne (np. *PTEN*, *PIK3CA* i *KRAS* oraz — najczęściej — genu kodującego ekspresję  $\beta$ -kateniny). Typ II obejmuje nowotwory surowicze, jasnokomórkowe, endometrioidalne G3, śluzowe, mesonefroidalne, płaskonabłonkowe oraz niezróżnicowane, które są nisko zróżnicowane i rokują gorzej. Nowotwory surowicze wykazują niestabilność chromosomalną oraz znaczną częstość mutacji *TP53*.

### Rozpoznanie — ogólne zasady

U większości chorych rak trzonu macicy jest rozpoznawany we wczesnym stopniu zaawansowania z uwagi na częste występowanie krwawienia z dróg rodnych (główny objaw). Rozpoznanie patomorfologiczne jest stawiane na podstawie materiału uzyskanego w trakcie biopsji endometrium, biopsji celowanej przeprowadzonej w trakcie histeroskopii lub klasycznego diagnostycznego łyżeczkowania jamy macicy poprzedzonego oceną USG macicy z pomiarem grubości błony śluzowej. Wynik histopatologiczny powinien dostarczać informacji o typie histopatologicznym, obecności lub braku cech zajęcia szyjki macicy oraz stopniu zróżnicowania histologicznego. Stopień zróżnicowania określa się na podstawie odsetka utkania litego w stosunku do komponentu zróżnicowanego gruczołowo (tworzącego cewki).

**Tabela 6. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka endometrium według FIGO (1971 r.) dla chorych leczonych wyłącznie napromienianiem**

Stopień	Charakterystyka
<b>0</b>	<i>Carcinoma in situ (hyperplasia endometrii atypica)</i>
<b>I</b>	Rak ograniczony do trzonu macicy (z cieśnią włącznie)
IA	Rak ograniczony do trzonu macicy — długość jamy macicy ≤ 8 cm
IB	Rak ograniczony do trzonu macicy — długość jamy macicy > 8 cm
<b>II</b>	Rak zajmuje trzon i szyjkę macicy (zajęcie szyjki potwierdzone w badaniu histopatologicznym, HSG lub histeroskopii)
<b>III</b>	Rak przechodzi poza macicę, ale nie przekracza granic miednicy mniejszej
<b>IV</b>	Rak przechodzi poza miednicę mniejszą albo nacieka błonę śluzową pęcherza lub odbytnicy
IVA	Naciekanie narządów sąsiednich: pęcherza, odbytnicy, esicy, jelita cienkiego
IVB	Przerzuty do narządów odległych

Wyróżnia się 3 stopnie zróżnicowania: rak wysoko zróżnicowany — G1 (< 5% utkania części litej), rak średnio zróżnicowany — G2 (6–50% utkania części litej) i rak nisko zróżnicowany — G3 (> 50% utkania części litej).

Po potwierdzeniu histopatologicznym nowotworu trzonu macicy należy przeprowadzić:

- pełne badanie lekarskie (podmiotowe i przedmiotowe);
- badanie ginekologiczne (*per vaginam* i *per rectum*) z wzornikowaniem;
- RTG klatki piersiowej;
- USG przezpochwowe i USG jamy brzusznej;
- podstawowe badania laboratoryjne krwi i moczu.

W przypadku podejrzenia nowotworu przekraczającego granicę trzonu macicy dodatkowych informacji może dostarczyć badanie KT lub MR jamy brzusznej i miednicy (ocena naciekania w obrębie miednicy) oraz PET-KT (ocena obecności przerzutów w odległych narządach).

### Ocena zaawansowania

Metoda oceny stopnia klinicznego zaawansowania raka trzonu macicy zależy od sposobu leczenia. U chorych, które nie są leczone chirurgicznie i jedynie poddawane pierwotnej RTH (niezależnie od powodu), obowiązuje klasyfikacja FIGO z 1971 roku (tab. 6). Kwalifikacja do odpowiedniego stopnia jest wówczas możliwa przez połączenie badania ginekologicznego wraz z pomiarem długości macicy za pomocą sondy z badaniem klinicznym oraz badaniami obrazowymi. U chorych kwalifikujących się do zabiegu operacyjnego w celu określenia stopnia zaawansowania stosuje się klasyfikację chirurgiczno-patologiczną — obecnie FIGO 2009. Klasyfikacja FIGO 2009 istotnie różni się od wcześniejszej wersji z 1988 roku. Uzyskanie pełnych informacji, które pozwalają na określenie stopnia zaawansowania, wymaga wykonania limfadenektomii węzłów chłonnych miednicy i węzłów okołoaortalnych. Równocześnie szereg danych dotyczących kwalifikacji do leczenia uzupełniającego pochodzi z badań z zastosowaniem systemu FIGO z 1988 roku (tab. 7).

**Tabela 7. Chirurgiczno-patologiczna klasyfikacja stopnia zaawansowania raka endometrium według FIGO 1988 i FIGO 2009**

FIGO 1988		FIGO 2009	
Stopień	Charakterystyka	Stopień	Charakterystyka
I	Nowotwór ściśle ograniczony do trzonu macicy	I	Nowotwór ściśle ograniczony do trzonu macicy
IA	Zmiana obejmuje jedynie błonę śluzową	IA	Brak nacieku lub głębokość nacieku obejmuje < 50% mięśniówki
IB	Brak nacieku lub głębokość nacieku obejmuje < 50% mięśniówki		
IC	Naciek obejmuje ≥ 50% mięśniówki	IB	Naciek obejmuje ≥ 50% mięśniówki
II	Nowotwór nacieka szyjkę macicy, ale nie wychodzi poza macicę	II	Nowotwór nacieka podścielisko szyjki macicy, ale nie wychodzi poza macicę
IIA	Naciekanie ograniczone do gruczołów szyjki macicy		
IIB	Naciekanie podścieliska szyjki macicy		
III	Lokalne i/lub regionalne naciekanie	III	Lokalne i/lub regionalne naciekanie
IIIA	Rak nacieka surowicówkę macicy i/lub przydatki, i/lub w badaniu cytologicznym popłuczyn z jamy otrzewnej stwierdza się komórki raka	IIIA	Rak nacieka surowicówkę macicy i/lub przydatki
IIIB	Przerzuty do pochwy i/lub przymacicz	IIIB	Przerzuty do pochwy i/lub przymacicz
IIIC	Przerzuty do węzłów miednicy i/lub węzłów okołoaortalnych	IIIC	Przerzuty do węzłów miednicy i/lub węzłów okołoaortalnych
		IIIC1	Zajęte węzły chłonne miednicy
		IIIC2	Zajęte węzły chłonne okołoaortalne z zajętymi lub nie węzłami chłonnymi miednicy
IV	Naciek pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy, i/lub odległe przerzuty	IV	Naciek pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy, i/lub odległe przerzuty
IVA	Naciek pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy	IVA	Naciek pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy
IVB	Przerzuty odległe, obejmujące przerzuty do narządów jamy brzusznej i/lub węzłów chłonnych pachwinowych	IVB	Przerzuty odległe, obejmujące przerzuty do narządów jamy brzusznej i/lub węzłów chłonnych pachwinowych

FIGO — International Federation of Gynecology and Obstetrics



## Leczenie — ogólne zasady

Zasadniczą metodą leczenia raka trzonu macicy jest leczenie chirurgiczne. Leczenie operacyjne ma na celu całkowite wycięcie macicy z przydatkami drogą brzuszna, laparoskopowo lub za pomocą systemu chirurgii robotowej. Zabieg operacyjny (oprócz celu leczniczego) dostarcza wielu informacji kliniczno-patologicznych, które pozwalają na określenie wskazań do leczenia uzupełniającego.

Obecnie nadal dyskutuje się zasadność obligatoryjnej limfadenektomii miedniczej i okołoaortalnej. Formalnie, aby móc określić stopień zaawansowania według FIGO 2009, konieczne jest jej przeprowadzenie, natomiast wyniki licznych badań wskazują, że nie jest to niezbędne u większości chorych. Ponad 75% kobiet w chwili rozpoznania jest w I stopniu według klasyfikacji FIGO z 2009 roku, a u ponad połowy (56%) chorych rozpoznaje się stopień IA.

Można odstąpić od wykonania wycięcia węzłów chłonnych miednicy i węzłów okołoaortalnych w przypadku stopnia I nowotworu endometrioidalnego G1–G2, z naciekaniami mniejszym niż 50% grubości mięśniówki i wielkością zmiany poniżej 2 cm (u chorych z tej grupy nie występują przerzuty w węzłach chłonnych). W pozostałych przypadkach należy rozważyć przeprowadzenie limfadenektomii.

Protokół patologiczny z zabiegu operacyjnego, poza potwierdzeniem typu histologicznego i stopnia zróżnicowania nowotworu, powinien zawierać informacje o stosunku głębokości inwazji do grubości mięśnia macicy, wielkości guza, lokalizacji ogniska nowotworowego (дно/ /dolna część jamy macicy) oraz opis ewentualnej inwazji przestrzeni naczyń limfatycznych. W przypadku wykonania limfadenektomii konieczne jest również podanie liczby i stanu węzłów chłonnych. Dostępność danych pozwalających odróżnić stopień IA od IB oraz określić wielkość ogniska nowotworu w czasie zabiegu operacyjnego dzięki badaniu śródoperacyjnemu umożliwia przeprowadzenie leczenia operacyjnego adekwatnego do stanu zaawansowania.

Leczenie uzupełniające (CTH, RTH) zmniejsza ryzyko nawrotu. Wybór metody i wskazania zależą od stopnia zaawansowania chirurgiczno-patologicznego oraz od czynników niekorzystnego rokowania, do których należą: typ histologiczny (nowotwory typu II), niskie zróżnicowanie, wiek powyżej 70 lat, nacieki przestrzeni naczyń limfatycznych, wielkość guza i lokalizacja w dolnej części jamy macicy.

Rokowanie u chorych na nowotwory trzonu macicy zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania, typu histologicznego i stopnia zróżnicowania guza. Wyniki leczenia są dobre, co najczęściej jest związane z występującym typem endometrioidalnym oraz strukturą stopnia zaawansowania. Odsetki przeżyć 5-letnich u chorych w stopniu I wynoszą przynajmniej 85% (tab. 8).

Optymalne wykorzystanie uzupełniającej RTH w leczeniu wczesnego raka trzonu macicy jest dyskusyjne. Na podstawie wielu badań wczesne raki trzonu macicy podzielono na 3 grupy ryzyka nawrotu:

- niskiego ryzyka: FIGO IA (G1 i G2), typ endometrioidalny;
- pośredniego ryzyka: FIGO IA, G3, IB G1, G2 bez LVSI, typ endometrioidalny;
- wysokiego ryzyka: FIGO IA, G3 z LVSI+, IB, G3, II, typ endometrioidalny oraz pozostałe typy.

Naciekanie przestrzeni naczyniowo-limfatycznych wiąże się z wysokim ryzykiem przerzutów do węzłów chłonnych. Dlatego u chorych z tą cechą raka bez wykonanej limfadenektomii należy zastosować napromienianie miednicy mniejszej. Pooperacyjna RTH zmniejsza ryzyko

**Tabela 8. Stopnie zaawansowania według FIGO z 2009 roku i 5-letnie przeżycia według danych Werner i wsp.**

Stopień FIGO	n	%	Stopień FIGO	n	%	5-letnie przeżycia
I	892	77,2	IA	658	56,9	96
			IB	234	20,2	87
II	82	7,1	II	82	7,1	80
III	129	11,2	IIIA	26	2,2	48
			IIIB	11	1,0	53
			IIIC1	77	6,7	60
			IIIC2	15	1,3	53
IV	53	4,6	IVA	7	0,6	57
			IVB	46	4,0	16
	1156	100,0		1156	100,0	

FIGO — *International Federation of Gynecology and Obstetrics*

nawrotów miejscowych u chorych z kategorii pośredniego rokowania, nie wpływając na przeżycia odległe. W tej grupie korzyści z teleterapii i brachyterapii w odniesieniu do przeżyć ogólnych i wolnych od nawrotu są porównywalne, przy czym brachyterapia jest lepiej tolerowana. W grupie wysokiego ryzyka uzupełniająca RTH jest powszechnie akceptowana.

Podobnie, wobec sprzecznych wyników badań z losowym doбором chorych oceniających wartość uzupełniającej CTH, jej stosowanie wydaje się najbardziej zasadne u chorych na wczesnego raka trzonu macicy z czynnikami ryzyka rozsiewu oraz na zaawansowanego raka trzonu macicy poza zasięgiem skutecznej RTH. Pooperacyjna RCTH wydłuża czas do nawrotu i zmniejsza umieralność związaną z nowotworem, chociaż optymalny schemat CTH, sekwencja RCTH i dobór chorych do leczenia nie zostały ustalone. Należy podkreślić, że wartość pooperacyjnej CTH i RCTH ma słabe oparcie w dowodach naukowych, jednak znaczne ryzyko rozsiewu do narządów odległych i dostępne wyniki badań klinicznych uzasadniają stosowanie leczenia systemowego u wybranych chorych. Decyzje dotyczące leczenia skojarzonego powinny być podejmowane przez zespół wielodyscyplinarny.

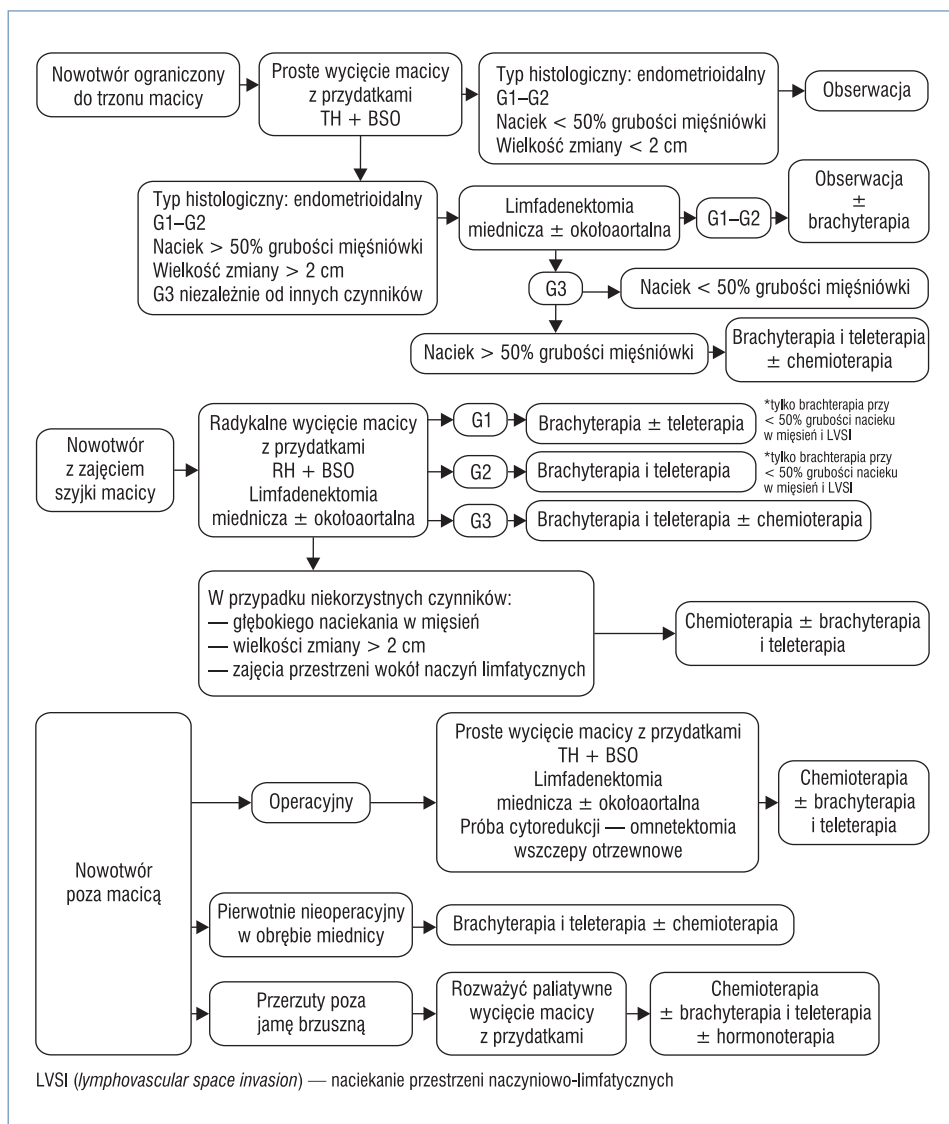
W leczeniu choroby pierwotnie rozsianej lub w stadium nawrotu stosuje się leczenie chirurgiczne, RTH oraz leczenie systemowe (HTH lub CTH).

## Leczenie — szczegółowe zasady w poszczególnych stopniach zaawansowania

Zalecenia dotyczące leczenia raka trzonu macicy przedstawiono na rycinie 4.

## Leczenie w zależności od zaawansowania nowotworu

W przypadkach raka typu endometrioidalnego pierwotne leczenie chirurgiczne jest uzależnione od występowania przerzutów poza macicę, zajęcia szyjki macicy i stopnia złośliwości histopatologicznej.



**Rycina 4.** Leczenie raka trzonu macicy

W nowotworach ograniczonych jedynie do macicy z naciekiem w mięśniówkę mniejszym niż 50%, z cechą G1 lub G2 oraz przy wielkości zmiany poniżej 2 cm (IA) zabieg operacyjny obejmuje proste usunięcie macicy i przydatków oraz cytologię otrzewnową. Nie jest wymagane leczenie uzupełniające.

W sytuacji naciekania ponad 50% grubości macicy, w każdym przypadku typu G3 oraz przy niekorzystnych czynnikach prognostycznych (wielkość guza > 2 cm, naciekanie przestrzeni naczyniowo-limfatycznych) wskazane jest pełne chirurgiczne określenie zaawansowania (dodatkowo usunięcie węzłów chłonnych miednicy i węzłów okołoaortalnych). W części

przypadków u takich chorych zostanie rozpoznany stopień III, z uwagi na stwierdzone przerzuty w węzłach chłonnych lub przydatkach. U tych chorych — w grupie pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu — należy zastosować brachyterapię lub brachyterapię z teleterapią.

Jeśli występuje naciekanie podścieliska szyjki macicy (FIGO II), zasadne jest radykalne wycięcie macicy z przydatkami wraz z pełnym stopniowaniem chirurgicznym, a następnie — w zależności od cechy G i występowania niekorzystnych czynników ryzyka wznowy — uzasadniona jest brachy- ± teleterapia z ewentualną CTH.

W przypadku zmian poza macicą w obrębie jamy brzusznej (stopień IIIA/C) wykonuje się proste wycięcie macicy z przydatkami wraz z usunięciem widocznych zmian: w obrębie sieci lub wszczepów w jamie brzusznej. W razie stwierdzenia choroby wewnątrz jamy brzusznej należy rozważyć usunięcie węzłów chłonnych miednicy i węzłów okołoaortalnych, jeśli są one powiększone. Chore te kwalifikują się do uzupełniającej CTH i RTH.

W przypadku raka w stopniu IVA zasadne jest rozważenie wytrzewienia lub pierwotnej RTH. U chorych w stopniu IVB leczenie chirurgiczne można rozważać jedynie pod kątem paliatywnego usunięcia macicy z leczeniem systemowym i ewentualną brachyterapią.

W leczeniu nowotworów surowiczych protokół operacyjny jest analogiczny do stosowanego w raku jajnika. W celu oceny zaawansowania konieczne są: usunięcie macicy i przydatków oraz węzłów chłonnych miednicy i węzłów okołoaortalnych, wykonanie cytologii otrzewnowej, usunięcie sieci większej, a także wykonanie biopsji otrzewnej (z powierzchnią przepony łącznie). Leczenie uzupełniające stosuje się już od stopnia IA według FIGO, istotną rolę odgrywa CTH (paklitaksel + karboplatyna).

## Radioterapia

Wyłączna RTH powinna być stosowana jedynie u chorych, które nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub nie wyrażają zgody na zabieg.

## Radiochemioterapia uzupełniająca

Wyniki analizy zbiorczej 2 badań klinicznych wykazały, że pooperacyjna RCTH zmniejsza względne ryzyko nawrotu o 37%, a względne ryzyko zgonu z powodu nowotworu o 55%. Z powodu różnic w charakterystyce chorych uczestniczących w obu badaniach oraz w protokołach leczenia ustalenie jednoznacznych zaleceń dotyczących schematu leczenia oraz optymalnego doboru chorych jest niemożliwe. Wydaje się zasadne stosowanie w leczeniu skojarzonym CTH z pochodną platyny (np. paklitaksel z karboplatyną lub doksorubicyna z pochodną platyny — 3–4 cykle) z następową RTH.

## Chemioterapia uzupełniająca

Wartość uzupełniającej CTH u chorych na raka trzonu macicy jest niejasna. W świetle danych potwierdzających skuteczność RCTH uzasadnione wydaje się ograniczenie wykorzystania pooperacyjnej CTH do chorych na wczesnego raka trzonu z czynnikami ryzyka rozsiewu do narządów odległych (stopień IB, G1/2 — grupa wysokiego ryzyka nawrotu) oraz chorych w stopniu III bez przerzutów w węzłach chłonnych i w stopniu IV po optymalnej cytoredukcji. U pozostałych chorych wymagających systemowego leczenia uzupełniającego należy rozważyć RCTH.

## Leczenie chorych w stadium uogólnienia lub nawrotu

Leczenie choroby pierwotnie uogólnionej lub nawrotu jest postępowaniem paliatywnym. W pierwszej kolejności należy rozważyć możliwości leczenia chirurgicznego. W przypadku nawrotu w pochwie u chorych wcześniej nienapromienianych RTH jest postępowaniem z wyboru. U pozostałych chorych zaleca się leczenie systemowe (HTH lub CTH).

Leczenie hormonalne powinno być stosowane wyłącznie w ramach paliatywnego postępowania u chorych z nowotworami endometrioidalnymi bez nasilonych objawów choroby. Do czynników predykcyjnych korzyści z HTH należą: wysokie zróżnicowanie (G1/2), obecność receptorów hormonalnych w komórkach nowotworu, długi okres wolny od nawrotu oraz lokalizacja nawrotu poza miednicą. Częstość odpowiedzi na HTH wynosi około 15–30%. Najczęściej wykorzystuje się progestageny oraz tamoksyfen. Ze względu na brak zależności między wielkością dawki i skutecznością progestagenu wskazane jest stosowanie mniejszych dawek leków (np. medroksyprogesteron 200 mg/d., octan megestrolu 160 mg/d.). Inhibitory aromatazy mają niewielką skuteczność (częstość odpowiedzi < 10%). W badaniu II fazy wykazano także skuteczność sekwencyjnej HTH: octan megestrolu w dawce 160 mg/dobę przez 3 tygodnie naprzemiennie z tamoksyfenem w dawce 40 mg przez kolejne 3 tygodnie.

Chemioterapia jest stosowana w leczeniu zaawansowanego raka trzonu macicy w sytuacji braku możliwości leczenia miejscowego, u pacjentek z objawami związanymi z chorobą niekwalifikujących się do HTH lub po wyczerpaniu odpowiedzi na HTH. Wykazano, że CTH 2-lekowa ma przewagę nad monoterapią. Najczęściej stosuje się skojarzenie paklitakselu z pochodną platyny lub pochodnej platyny z doksorubicyną ± cyklofosfamidem. Programy 3-lekowe z taksoidem mają porównywalną skuteczność do schematów 2-lekowych, natomiast wiążą się z większą toksycznością.

Możliwości CTH drugiej linii są ograniczone, a korzyści z leczenia wątpliwe. U chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie można podjąć próbę wykorzystania ponownie schematu z taksoidem i pochodną platyny. Do aktywnych schematów 2-lekowych należy także topotekan z docetakselem. Opcją leczenia pozostaje również monoterapia (np. antracykliną, ifosfamidem, topotekaniem).

## Obserwacja po leczeniu

Jedynie chore z grupy wysokiego ryzyka (stopień zaawansowania > IB, G3 oraz rak płaskonabłonkowy, jasnokomórkowy, surowiczy i brodawczakowaty lub mięsak, stan po RTH) wymagają ścisłej kontroli po radykalnym leczeniu chirurgicznym. W razie podejrzenia nawrotu należy wykonać pełną diagnostykę pozwalającą na ustalenie planu dalszego leczenia.

Kontrole w tej grupie powinny być przeprowadzane co 4 miesiące przez 2 lata po leczeniu, następnie co 6 miesięcy do 5 lat. Badania obrazowe i laboratoryjne powinny być wykonywane w przypadku zaistnienia określonych wskazań.

## Zalecane piśmiennictwo

- Aapro M.S., van Wijk F.H., Bolis G. i wsp. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 441–448.
- Aalders J., Abeler V., Kolstad P. i wsp. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet. Gynecol.* 1980; 56: 419–427.

- Benedetti Panici P., Basile S., Maneschi F. i wsp. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 100: 1707–1714.
- Chan J.K., Cheung M.K., Huh W.K. i wsp. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer* 2006; 107: 1823–1830.
- Creutzberg C.L., van Putten W.L., Koper P.C. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Lancet* 2000; 355: 1404–1411.
- Dietl J. Is lymphadenectomy justified in endometrial cancer? *Int. J. Gynecol. Cancer* 2011; 21: 507–510.
- Fishman D.A., Roberts K.B., Chambers J.T. i wsp. Radiation therapy as exclusive treatment for medically inoperable patients with stage I and II endometrioid carcinoma of the endometrium. *Gynecol. Oncol.* 1996; 61: 189–196.
- Hogberg T., Signorelli M., de Oliveira C.F. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer — results from two randomised studies. *Eur. J. Cancer* 2010; 46: 2422–2431.
- Keys H.M., Roberts J.A., Brunetto V.L. i wsp. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 2004; 92: 744–751.
- Kuoppala T., Maenpää J., Tomas E. i wsp. Surgically staged high-risk endometrial cancer: randomized study of adjuvant radiotherapy alone vs. sequential chemo-radiotherapy. *Gynecol. Oncol.* 2008; 110: 190–195.
- Maggi R., Lissoni A., Spina F. i wsp. Adjuvant chemotherapy vs. radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br. J. Cancer* 2006; 95: 266–271.
- Miller D.S., Filiaci G., Mannel R. i wsp. Randomized Phase III Noninferiority Trial of First Line Chemotherapy for Metastatic or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. LBA2. Praca przedstawiona podczas 2012 Society of Gynecologic Oncology Annual Meeting, Austin, TX.
- Randall M.E., Filiaci V.L., Muss H. i wsp. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 36–44.
- Susumu N., Sagae S., Udagawa Y. i wsp. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 2008; 108: 226–233.
- Thigpen J.T., Brady M.F., Alvarez R.D. i wsp. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 1736–1744.
- Todo Y., Kato H., Kaneuchi M. i wsp. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010; 375: 1165–1172.
- Walker J.L., Piedmonte M.R., Spirto N.M. i wsp. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5331–5336.
- Walker J.L., Piedmonte M.R., Spirto N.M. i wsp. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 695–700.
- Werner H.M.J., Trovik J., Marcinkiewicz J. i wsp. Revision of FIGO surgical staging in 2009 for endometrial cancer validates to improve risk stratification. *Gynecol. Oncol.* 2011; doi:10.1016/j.ygyno.2011.11.008.
- Uccella S., Podratz K.C., Aletti G.D., Mariani A. Systematic Pelvic Lymphadenectomy vs No Lymphadenectomy in Early-Stage Endometrial Carcinoma: Randomized Clinical Trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2009; 101: 897–898.

## Mięsaki macicy

Do mięsaków macicy zalicza się: mięsaka gładkokomórkowego, mięsaka podścieliskowego, gruczolakomięsaka oraz mięsaka niezróżnicowanego. Mięsakorak, ze względu na cechy molekularne, jest zaliczany do nowotworów nabłonkowych, jednak ze względu na specyfikę zostanie również omówiony w tym podrozdziale. Mięsaki stanowią 1% wszystkich nowotworów kobiecego układu płciowego oraz 4–9% wszystkich nowotworów macicy. Rokowanie jest bardzo niepomyślne, a przeżycia 5-letnie nie przekraczają 50%.

Główną metodą leczenia mięsaków macicy jest leczenie operacyjne, którego zakres zależy od typu histologicznego, wieku chorej oraz zaawansowania nowotworu. Wskazania do leczenia uzupełniającego determinuje w pierwszej kolejności typ histologiczny guza.

Aktualną klasyfikację mięsaków gładkokomórkowych i podścieliskowych według FIGO (2009 r.) przedstawiono w tabeli 9.

### Mięsak gładkokomórkowy

Mięsak gładkokomórkowy (LMS, *leiomyosarcoma*) rozwija się w warstwie mięśniowej macicy i zwykle jest rozpoznawany przypadkowo w badaniu pooperacyjnym, a diagnostyka przedoperacyjna jest mało efektywna. Odsetek występowania wznów jest wysoki (50–70%).

W przypadku rozpoznania LMS po operacji oszczędzającej należy w drugim etapie usunąć macicę. Usunięcie przydatków u kobiet przed menopauzą nie jest konieczne (ryzyko przerzutów w przydatkach wynosi < 3%). Ze względu na równie niską częstość przerzutów w węzłach chłonnych nie zaleca się wykonywania limfadenektomii. Leczenie chirurgiczne przynosi korzyści tylko u chorych, u których możliwe jest przeprowadzenie doszczętnej resekcji.

**Tabela 9. Klasyfikacja kliniczna mięsaków gładkokomórkowych oraz podścieliskowych według FIGO (2009 r.)**

Stopień	Charakterystyka
<b>I</b>	Nowotwór ściśle ograniczony do macicy
IA	Guz o średnicy ≤ 5 cm
IB	Guz o średnicy > 5 cm
<b>II</b>	Nowotwór nacieka poza macicę, zajmując struktury miednicy
IIA	Nowotwór nacieka poza macicę, zajmując przydatki
IIB	Nowotwór nacieka poza macicę, zajmując inne tkanki miednicy mniejszej
<b>III</b>	Nowotwór nacieka (nie tylko wystając do jamy brzusznej) tkanki jamy brzusznej
IIIA	Nowotwór nacieka tkanki jamy brzusznej w 1 lokalizacji
IIIB	Nowotwór nacieka tkanki jamy brzusznej w > 1 lokalizacji
IIIC	Nowotwór daje przerzuty do węzłów chłonnych miednicy i/lub przyaortalnych
<b>IV</b>	Nowotwór nacieka pęcherz moczowy, odbytnicę, daje przerzuty odległe
IVA	Nowotwór nacieka pęcherz moczowy i/lub odbytnicę
IVB	Przerzuty odległe

Chemioterapię wykorzystuje się w leczeniu uzupełniającym (u chorych w st. III i IV) oraz w stadium nieoperacyjnym. Do aktywnych leków należą: dokсорubicyna, gemcytabina, ifosfamid i trabectedyna. Wykazano również skuteczność skojarzenia gemcytabiny z docetakselem.

Uzupełniająca RTH nie jest standardem postępowania, jednak może stanowić opcję leczenia u chorych obciążonych wysokim ryzykiem nawrotu miejscowego (guz > 5 cm). W badaniach retrospektywnych sugerowano wpływ uzupełniającej RTH na zmniejszenie ryzyka nawrotów miejscowych bez wpływu na czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia do nawrotu.

U chorych z nawrotem po ponad 6-miesięcznym okresie od zakończenia leczenia pierwszej linii należy rozważyć resekcję przerzutów.

## Mięsak podścieliskowy macicy

Mięsak podścieliskowy macicy (*endometrial stromal sarcoma*) najczęściej występuje u kobiet przed menopauzą. W ramach leczenia chirurgicznego zaleca się wycięcie macicy z przydatkami, ponieważ estrogeny mogą indukować nawrót choroby. Dopuszcza się pozostawienie jajników u kobiet poniżej 35. roku życia w przypadku guzów o średnicy mniejszej niż 3 cm, wymaga to jednak przedyskutowania z chorą potencjalnego ryzyka nawrotu. Wycięcie węzłów chłonnych można rozważyć w przypadkach zaawansowanych, w których ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych wynosi 33–45%. Uzupełniająca RTH zmniejsza częstość nawrotów miejscowych, ale nie wpływa na przeżycie.

Dobrze zróżnicowane mięsaki podścieliskowe charakteryzuje obecność receptorów hormonalnych i wrażliwość na HTH. Do najczęściej stosowanych leków należą: progestageny, analogi gonadoliberyny oraz inhibitory aromatazy (stosowanie tamoksyfenu i zastępczej terapii estrogenami jest przeciwwskazane). W przypadku nieskuteczności HTH zaleca się zastosowanie CTH z wykorzystaniem dokсорubicyny i ifosfamidu. U chorych z izolowanym rozsiewem do płuc należy rozważyć resekcję przerzutów.

## Mięsak niezróżnicowany

Niezróżnicowany mięsak trzonu macicy (*undifferentiated sarkoma*, dawniej klasyfikowany jako *high grade stromal sarcoma*) cechuje się agresywnym przebiegiem i złym rokowaniem. Leczenie chirurgiczne powinno polegać na usunięciu macicy z przydatkami i wszystkimi zmianami makroskopowymi. Wartość limfadenektomii nie została potwierdzona, chociaż wycięcie węzłów chłonnych jest zalecane przez wielu autorów. W leczeniu uzupełniającym wskazane jest stosowanie uzupełniającej CTH z ifosfamidem oraz dokсорubicyną. W przypadku nawrotu nowotworu rola leczenia chirurgicznego jest ograniczona.

## Gruczolakomięsak

Leczenie chirurgiczne i uzupełniające gruczolakomięsaka (*adenosarcoma*) powinno być analogiczne do stosowanego w mięsakach podścieliskowych macicy. Istotne znaczenie ma wycięcie macicy z przydatkami, a inne procedury chirurgiczne nie przynoszą korzyści rokowniczych. Z uwagi na wrażliwość na HTH jest to zalecana metoda systemowego leczenia. Klasyfikację gruczolakomięsaków według FIGO z 2009 roku przedstawiono w tabeli 10.



**Tabela 10. Klasyfikacja kliniczna gruczolakomięsaków według FIGO (2009 r.)**

Stopień	Charakterystyka
<b>I</b>	Nowotwór ograniczony do macicy
IA	Nowotwór ograniczony do endometrium/ <i>endocervix</i> (bez naciekania mięśniówki)
IB	Naciek zajmuje < 1/2 mięśniówki
IC	Naciek zajmuje ≥ 1/2 mięśniówki
<b>II</b>	Nowotwór nacieka poza macicę, zajmując struktury miednicy
IIA	Nowotwór nacieka poza macicę, zajmując przydatki
IIB	Nowotwór nacieka poza macicę, zajmując inne tkanki miednicy mniejszej
<b>III</b>	Nowotwór nacieka (nie tylko wystając do jamy brzusznej) tkanki jamy brzusznej
IIIA	Nowotwór nacieka tkanki jamy brzusznej w 1 lokalizacji
IIIB	Nowotwór nacieka tkanki jamy brzusznej w > 1 lokalizacji
IIIC	Nowotwór daje przerzuty do węzłów chłonnych miednicy i/lub przyaortalnych
<b>IV</b>	Nowotwór nacieka pęcherz moczowy, odbytnicę, daje przerzuty odległe
IVA	Nowotwór nacieka pęcherz moczowy i/lub odbytnicę
IVB	Przerzuty odległe

## Mięsakorak

Mięsakorak (*carcinosarcoma*) jest nowotworem o bardzo agresywnym przebiegu ze względu na złośliwy charakter komponentu nabłonkowego i mezenchymalnego. Część mezenchymalna może zawierać elementy homologiczne i heterologiczne (tzn. nieobecne w macicy). Klasyfikacja kliniczna jest analogiczna do raków endometrium. Obecność złośliwego komponentu nabłonkowego sprawia, że mięsakorak zalicza się do grupy raków. Częstość przerzutów w węzłach chłonnych wynosi 17–60%. W leczeniu chirurgicznym zaleca się wycięcie macicy z przydatkami oraz usunięcie węzłów chłonnych miednicy i węzłów okołoaortalnych. W przypadku naciekania przymacicza wskazane jest radykalne wycięcie macicy. Do niekorzystnych czynników prognostycznych, poza stopniem zaawansowania, należą: lokalizacja w okolicy szyjki macicy, naciekanie naczyń limfatycznych, obecność komponentu nabłonkowego nowotworu surowiczego lub jasnokomórkowego oraz cecha G2–G3. Uzupełniająca RTH nie jest standardem leczenia, ponieważ nie wpływa na czas przeżycia całkowitego (jedynie zmniejsza częstość nawrotów miejscowych). W leczeniu uzupełniającym u wszystkich chorych leczonych operacyjnie należy stosować CTH (paklitaksel i karboplatyna), przy czym jej wartość w stopniu IA jest niepewna. W przypadku nawrotu nowotworu powinno się rozważyć chirurgię cytoredukcyjną. W leczeniu paliatywnym stosowana jest CTH. Spośród leków cytotoksycznych aktywnych w monoterapii największą skuteczność mają ifosfamid oraz cisplatyna. Poza schematem 2-lekowym z paklitaksellem i karboplatyną stosowane są także połączenia ifosfamidu z cisplatyną oraz — lepiej tolerowane — ifosfamidu z paklitaksellem. Aktywność cisplatyny potwierdzono wyłącznie w pierwszej linii leczenia, natomiast jej wartość w CTH kolejnych linii jest minimalna.

## Zalecane piśmiennictwo

- Amant F., Coosemans A., Debiec-Rychter M. i wsp. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 1188–1198.
- Chan J., Kawar N., Shin J. i wsp. Endometrial stromal sarcoma: a population-based study. *Br. J. Cancer* 2008; 99: 1210–1215.
- Chen S.S. Propensity of retroperitoneal lymph node metastasis in stage I sarcoma of uterus. *Gynecol. Oncol.* 1989; 32: 215–219.
- Giuntoli R.L. 2nd, Garrett-Mayer E., Bristow R.E., Gostout B.S. Secondary cytoreduction in the management of recurrent uterine leiomyosarcoma. *Gynecol. Oncol.* 2007; 106: 82–88.
- Giuntoli R.L. 2nd, Metzinger D.S., DiMarco C.S. i wsp. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol. Oncol.* 2003; 89: 460–469.
- Hensley M.L., Maki R., Venkatraman E. i wsp. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 2824–2831.
- Homesley H.D., Filiaci V., Markman M. i wsp. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 526–531.
- Hoskins P.J., Le N., Ellard S. i wsp. Carboplatin plus paclitaxel for advanced or recurrent uterine malignant mixed mullerian tumors. The British Columbia Cancer Agency experience. *Gynecol. Oncol.* 2008; 108: 58–62.
- Kanjeekal S., Chambers A., Fung M.F., Verma S. Systemic therapy for advanced uterine sarcoma: a systematic review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 2005; 97: 624–637.
- Kapp D.S., Shin J.Y., Chan J.K. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer* 2008; 112: 820–830.
- Leitao M., Sonoda Y., Brennan M. i wsp. Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus. *Gynecol. Oncol.* 2003; 91: 209–212.
- Shah J.P., Bryant C.S., Kumar S. i wsp. Lymphadenectomy and ovarian preservation in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Obstet. Gynecol.* 2008; 112: 1102–1108.
- Sutton G., Brunetto V.L., Kilgore L. i wsp. A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol. Oncol.* 2002; 79: 147–153.
- Temkin S.M., Hellmann M., Lee Y.C., Abulafia O. Early-stage carcinosarcoma of the uterus: the significance of lymph node count. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2007; 17: 215–219.

## Nowotwory złośliwe jajnika

### Epidemiologia i etiologia

W 2011 roku nowotwory jajnika pod względem częstości występowania w Polsce znajdowały się na 6. miejscu (3587 zachorowań) oraz stanowiły 5. pod względem częstości przyczynę zgonów (2547) u kobiet. Od kilkunastu lat obserwuje się nieznaczny spadek współczynnika zachorowalności (obecnie ok. 11/100 000) i umieralności (obecnie ok. 7/100 000), czemu towarzyszy wzrost liczby zachorowań i zgonów, co świadczy o utrzymywaniu się stałego ryzyka raka jajnika i silnym wpływie struktury wieku polskiej populacji na liczbę zachorowań i zgonów.

### Raki jajnika

#### Etiologia

Ponad 95% nowotworów złośliwych jajnika ma pochodzenie nabłonkowe (rak). Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka jajnika należą:

- nosicielstwo mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* (dotyczy to 13% wszystkich przypadków raka jajnika);
- zespoły dziedzicznego raka jajnika i piersi oraz dziedzicznego raka jajnika;
- rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (zespół Lyncha — wczesny niepolipowaty rak jelita grubego, rak endometrium, rak górnego odcinka układu pokarmowego, rak urotelialny moczowodu);
- bezdzietność, nieskuteczne stymulacje owulacji.

Ryzyko wystąpienia raka jajnika zmniejszają: stosowanie antykoncepcji hormonalnej, okluzja jajowodów, wycięcie macicy i karmienie piersią.

Przesiewowe badania w kierunku raka jajnika nie mają obecnie zastosowania, co dotyczy również chorych pozostających pod kontrolą ze względu na rozpoznaną mutację w genach *BRCA*. Wykrycie raka jajnika we wczesnych postaciach nadal dotyczy niewielkiego odsetka kobiet (20–30%). W pozostałej grupie (ok. 70%) nowotwór rozpoznaje się w wyższych stopniach zaawansowania (III i IV).

Ze względu na znaczne ryzyko zachorowania na raka jajnika nosicielki mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* oraz kobiet z zespołem Lyncha w tych grupach zaleca się profilaktyczne obustronne wycięcie przydatków po zakończeniu planów rozrodczych (nie później niż na początku 5. dekadę życia).

#### Diagnostyka

W raku jajnika nie ma objawów patognomicznych, ale u większości chorych ponad rok przed rozpoznaniem nowotworu występują niespecyficzne objawy dyspeptyczne. We wczesnych stopniach zaawansowania stwierdza się obecność guza w przydatkach. U kobiet z zaawansowanym nowotworem, oprócz guza w przydatku (-ach), występuje płyn w jamie otrzewnej brzusznej i/lub opłucnej, a także stwierdza się podwyższone stężenie antygenu CA125 (ok. 70% chorych). U części chorych jajniki mogą być prawidłowej wielkości lub jedynie nieznacznie powiększone, mimo rozsiewu raka w jamie brzusznej.

Diagnostyka przedoperacyjna obejmuje następujące badania:

- podmiotowe i przedmiotowe;
- ginekologiczne (*per vaginam* i *per rectum*) wraz z badaniem przy użyciu wzierników pochwowych;
- USG przezpochwowe i USG jamy brzusznej;
- podstawowe badania krwi i moczu;
- stężenia antygenów surowiczych (CA125, HE4, CA15.3, CA19.9 oraz CEA);
- RTG lub KT klatki piersiowej;
- KT miednicy i jamy brzusznej.

W określonych sytuacjach (głównie w diagnostyce różnicowej z guzami przerzutowymi) mają zastosowanie gastroskopia, kolonoskopia oraz mammografia.

Rozpoznanie raka jajnika jest ustalane na podstawie patomorfologicznej oceny materiału uzyskanego w trakcie pierwotnego zabiegu operacyjnego. W wyjątkowych sytuacjach możliwe jest ustalenie rozpoznania na podstawie materiału uzyskanego drogą biopsji płynu z jamy otrzewnej lub opłucznej, węzłów chłonnych lub przerzutu w wątrobie.

### Patomorfologia

Raki jajnika dzielą się na surowicze, śluzowe, endometrioidalne, jasnokomórkowe, Brennera, mieszane i nie zróżnicowane. W każdym przypadku należy dążyć do określenia zróżnicowania histologicznego (G1, G2 lub G3). Obecnie powoli wprowadza się podział na typ surowiczy — *high grade* i *low grade*.

### Ocena stopnia zaawansowania

Zaawansowanie w nowotworach jajnika określa się w stopniach chirurgiczno-patomorfologicznych (dotyczy to nowotworów nabłonkowych i nienabłonkowych). Aktualna klasyfikacja FIGO raków jajnika została opracowana w 1988 roku (tab. 11).

## Leczenie

Podstawą leczenia pierwotnego jest postępowanie skojarzone, które obejmuje leczenie chirurgiczne oraz CTH.

### Leczenie chirurgiczne

Celami leczenia chirurgicznego są: potwierdzenie rozpoznania raka jajnika, określenie stopnia zaawansowania oraz maksymalna cytoredukcja nowotworu. Zakres pierwotnego zabiegu cytoredukcyjnego oraz terapia uzupełniająca zależą głównie od stopnia zaawansowania. Dostęp do jamy brzusznej uzyskuje się poprzez cięcie proste od spojenia łonowego do wyrostka mieczykowatego, umożliwiające dokładną penetrację brzucha. Metody małoinwazyjnego dostępu — laparoscopia i chirurgia z zastosowaniem systemu robotowego — nie odgrywają obecnie istotnej roli w leczeniu operacyjnym.

W niskich stopniach zaawansowania (I–IIA) leczenie chirurgiczne obejmuje:

- obustronne usunięcie przydatków;
- całkowite wycięcie macicy;
- wycięcie sieci większej;
- pobranie płynu i popłuczyn do badania cytologicznego;
- pobranie rozmazów oraz losowe pobranie wycinków z otrzewnej;
- wykonanie limfadenektomii miedniczej i aortalnej.

**Tabela 11. Stopnie zaawansowania nowotworów jajnika według FIGO (1988 r.)**

Stopień	Charakterystyka
<b>I</b>	Nowotwór ograniczony do jajników
IA	Zajęcie jednego jajnika, bez zajęcia torebki i bez wysięku otrzewnowego
IB	Zajęcie obu jajników, bez zajęcia torebki i bez wysięku otrzewnowego
IC	Zajęcie torebki, pęknięcie torebki, wodobrzusze lub obecność komórek nowotworowych w popłuczynach otrzewnowych
<b>II</b>	Nowotwór jednego lub obu jajników z zajęciem narządów miednicy
IIA	Zajęcie macicy lub jajowodów
IIB	Zajęcie innych narządów miednicy (pęcherz moczowy, odbytnica lub pochwa)
IIC	Dodatkowo obecność komórek nowotworowych w płynie lub popłuczynach otrzewnowych
<b>III</b>	Obecność nowotworu w jamie brzusznej lub przerzuty do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i pachwinowych
IIIA	Mikroskopowe ogniska nowotworu w jamie brzusznej poza miednicą
IIIB	Ogniska o średnicy 2 cm
IIIC	Ogniska o średnicy > 2 cm lub przerzuty w węzłach chłonnych zaotrzewnowych i pachwinowych
<b>IV</b>	Przerzuty odległe
IVA	Do wątroby
IVB	Do narządów odległych

U młodych kobiet w stopniu IA, które chcą zachować płodność, można pozostawić macicę i drugi jajnik (w przypadku zmian morfologicznych w drugim jajniku wskazana jest biopsja klinowa). W przypadku nowotworu o wyższym stopniu zaawansowania (IIB–IV) celem zabiegu jest całkowita cytoredukcja (brak makroskopowych resztek w jamie brzusznej). Pojęcie optymalnej cytoredukcji (wielkość pozostawionych zmian < 1 cm) ma znaczenie w przypadku kwalifikacji do CTH dootrzewnowej (IP, *intraperitoneal*).

Należy dążyć do usunięcia wszystkich widocznych zmian nowotworowych. Zakres resekcji obejmuje procedury analogiczne do wykonywanych w niskich stopniach zaawansowania oraz często resekcje odcinkowe jelita grubego lub cienkiego, otrzewnej pokrywającej przeponę i zmian w wątrobie. W przypadku braku całkowitej cytoredukcji należy rozważyć po 3 cyklach CTH operację odroczoną (IDS, *interval debulking surgery/interval cytoreductive surgery*), a następnie kontynuować CTH (ogółem 6 cykli). Skuteczność wtórnej operacji cytoredukcyjnej, wykonywanej po zakończeniu pierwszej linii CTH, nie została potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych. Wykonywanie operacji weryfikujących uzyskanie odpowiedzi na leczenie, czyli tak zwanych zabiegów drugiego wglądu (*second-look operations*), nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia i nie jest obecnie zalecane w praktyce klinicznej.

## Chemioterapia

Wskazania do systemowej CTH zależą od stopnia zaawansowania, jakości leczenia chirurgicznego (prawidłowa ocena stopnia zaawansowania) oraz stopnia złośliwości histologicznej (cecha G). Odstąpienie od pooperacyjnej CTH jest możliwe u chorych w stopniu IA lub IB G1 (grupa dobrego rokowania) wyłącznie po prawidłowo przeprowadzonej ocenie stopnia zaawansowania (wykonana limfadenektomia miednicza i okołoaortalna). U pozostałych chorych w stopniu I należy zastosować CTH z zastosowaniem pochodnej platyny i paklitakselu (3–6 cykli) lub pochodną platyny w monoterapii (6 cykli).

U chorych na zaawansowanego raka jajnika (II i IV) leczenie pooperacyjne składa się z 6 cykli CTH z zastosowaniem pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i taksoidu (paklitaksel) podawanych co 21 dni. Obie pochodne platyny w skojarzeniu z paklitaksellem mają identyczną skuteczność. Za stosowaniem karboplatyny przemawiają lepsza tolerancja oraz wygoda podawania. Standardowym schematem CTH jest paklitaksel w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> i karboplatyna w dawce według AUC 5–7. Wystąpienie reakcji nadwrażliwości na paklitaksel jest wskazaniem do stosowania schematów 2-lekowych z docetakselem.

Chemioterapia z paklitaksellem podawanym co 7 dni w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> jest alternatywą dla stosowania leku w rytmie co 21 dni. Cotygodniowy schemat jest obciążony znacznym ryzykiem powikłań hematologicznych, ale umożliwia uzyskanie najdłuższego czasu przeżycia do progresji.

Leczenie dootrzewnowe w skojarzeniu z systemowym jest wskazane jedynie u chorych z pozostawionymi po cytoredukcji zmianami o wielkości poniżej 1 cm.

Stosowanie bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg m.c. w skojarzeniu z CTH (paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> i karboplatyna wg AUC 5–7,5) z następnym leczeniem podtrzymującym (bewacyzumab w monoterapii) wydłuża czas przeżycia do wystąpienia nawrotu choroby. Dostępne wyniki badań wskazują, że leczenie bewacyzumabem istotnie wydłuża czas przeżycia jedynie u chorych z pozostawionymi po cytoredukcji resztkami o wielkości powyżej 1 cm w III i IV stopniu zaawansowania (tab. 12).

Jeżeli przeprowadzenie pierwotnej cytoredukcji u chorych w III i IV stopniu według FIGO jest niemożliwe, zasadne jest stosowanie wstępnej CTH (paklitaksel i karboplatyna w standardowych dawkach) — uzyskiwane wyniki są podobne jak w grupie poddanej pierwotnej nieoptymalnej resekcji. Po 3 cyklach CTH należy rozważyć u pacjentek przeprowadzenie IDS. Do leczenia można kwalifikować chore z histologicznym lub cytologicznym potwierdzeniem raka jajnika, obecnością guza w przydatkach oraz stosunkiem CA125 do CEA wynoszącym 25:1 (jest to szczególnie istotne, ponieważ u 20% chorych z klinicznymi objawami raka jajnika występuje inny nowotwór — układu pokarmowego lub piersi). Nie ma podstaw, aby stosować neoadiuwantową CTH w innych sytuacjach klinicznych.

Wartość systemowego leczenia konsolidującego u chorych z całkowitą remisją po pierwszej linii CTH nie została potwierdzona.

## Obserwacja po leczeniu

Po zakończeniu CTH pierwszej linii należy przeprowadzić ocenę wyników leczenia. Chore, które uzyskały całkowitą remisję kliniczną, powinny podlegać kontroli. Badania kontrolne należy wykonywać co 3 miesiące do 3 lat obserwacji, a następnie co 6 miesięcy do 5 lat i później co 12 miesięcy. Badanie kontrolne powinno obejmować wywiad oraz badanie kliniczne (badania obrazowe wykonuje się jedynie w przypadku podejrzenia wznowy). Rutynowe oznaczanie CA125 w trakcie obserwacji należy przedyskutować z chorą. Nie jest uzasadnio-

**Tabela 12. Możliwości chemioterapii pierwszej linii raka jajnika w zależności od stopnia zaawansowania**

FIGO		Schemat chemioterapii
I	A/B G1	Obserwacja*
I	A/B G2 i G3 C	Paklitaksel 175 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7 <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni lub karboplatyna AUC 5–7 <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) w dniu 1.
II–IV		Paklitaksel 175 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni lub paklitaksel 135 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatyna 75–100 mg/m <sup>2</sup> <i>i.p.</i> w dniu 2. + paklitaksel 60 mg/m <sup>2</sup> <i>i.p.</i> w dniu 8.** lub paklitaksel 80 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) w dniu 1., 8. i 15. + karboplatyna AUC 6 <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni lub docetaksel 60–75 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna <i>i.v.</i> AUC 5–6 (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni
III–IV z wielkością resztek > 1 cm		Paklitaksel 175 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni + bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg mc. co 21 dni od 2. chemioterapii (18 podań)

\*Możliwa jedynie w przypadku prawidłowo przeprowadzonej chirurgicznej oceny stopnia zaawansowania; \*\*wskazane jedynie w przypadku wielkości pozostawionych resztek > 1 cm, typ jasnokomórkowy jest uznawany za G3

FIGO — *International Federation of Gynecology and Obstetrics*

ne rozpoczynanie CTH drugiej linii jedynie w sytuacji wzrostu CA125 — nie wydłuża to czasu przeżycia, natomiast pogarsza jego jakość.

### Leczenie nawrotów

Główną metodą leczenia nawrotów jest paliatywna CTH, ale w określonych przypadkach należy rozważyć zabieg resekcji.

#### Leczenie operacyjne

Wtórny zabieg chirurgiczny można rozważyć w przypadku wznowy po 12 miesiącach od zakończenia leczenia pierwszej linii, braku płynu w jamie brzusznej oraz potencjalnej możliwości całkowitego wycięcia zmiany. Istotny wpływ na wydłużenie przeżycia mają jedynie zabiegi, w których uzyskano całkowitą makroskopową cytoredukcję.

#### Chemioterapia

Podstawą wyboru schematu CTH drugiej linii jest wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny, co determinuje rokowanie. Skuteczność pierwotnie stosowanego leczenia (przed wszystkim czas od zakończenia CTH pierwszej linii) wyznacza kategorie chorych, które obejmują:

- platynoniewrażliwość — progresja nowotworu podczas pierwszej linii leczenia;
- platynooporność — nawrót do 6 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia;
- częściowa platynowrażliwość — nawrót w okresie 6–12 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia;
- platynowrażliwość — nawrót po 12 miesiącach od zakończenia pierwszej linii leczenia.

**Tabela 13. Rodzaj odpowiedzi na platynę a chemioterapia drugiej linii**

Rodzaj odpowiedzi na pochodne platyny	Chemioterapia
Pierwotna niewrażliwość ( <i>refractory</i> ) Platynooporne ( <i>resistance</i> )	Udział w badaniach klinicznych Liposomalna doksorubicyna Topotekan Gemcytabina Paklitaksel w rytmie co 7 dni
Częściowo wrażliwe na platynę Wrażliwe na platynę	Paklitaksel + karboplatyna Gemcytabina + karboplatyna Liposomalna doksorubicyna + karboplatyna Karboplatyna w monoterapii

Rokowanie u chorych opornych na leczenie pochodnymi platyny jest złe. Częstość odpowiedzi na CTH drugiej linii zwykle nie przekracza 10–15%, a średni czas do progresji wynosi około 3 miesiące. W tej grupie nie wykazano większej skuteczności CTH wielolekowej w porównaniu z monoterapią (tab. 13).

Paliatywne leczenie systemowe powinno się prowadzić u wybranych chorych w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych przetrwałych powikłań, z motywacją do leczenia.

W leczeniu nawrotów platynowrażliwych optymalna jest reindukcja z wykorzystaniem wielolekowych schematów zawierających pochodną platyny (wybór schematu powinien się odnosić do spodziewanej toksyczności leczenia).

W leczeniu nawrotów platynowrażliwych i platynoopornych dodanie bewacyzumabu do CTH z następowym podawaniem tego leku w monoterapii do czasu wystąpienia progresji lub istotnej toksyczności wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby (nie wykazano wydłużenia ogólnego czasu przeżycia).

Odpowiedź na CTH drugiej linii należy monitorować przy wykorzystaniu markera CA125 i badań obrazowych. Brak odpowiedzi na dwie linie leczenia jest wskazaniem do odstąpienia od CTH.

Operacje paliatywne przeprowadza się u chorych najczęściej z powodu niedrożności jelit. U części pacjentek pozwalają one na okresowe zmniejszenie objawów choroby. Wpływ na wydłużenie czasu przeżycia jest ograniczony.

## Nowotwory nabłonkowe o granicznej złośliwości

Nowotwory nabłonkowe o granicznej złośliwości (*low malignant potential*) charakteryzują się dobrym rokowaniem (> 80% przeżyć 5-letnich). Występują u 16% chorych (częściej u młodszych) z rozpoznaniem nowotworu jajnika (stopień I — 75% nowotworów surowicznych i ponad 90% śluzowych).

Wskazana jest konsultacja preparatów histopatologicznych potwierdzających rozpoznanie nowotworu o granicznej złośliwości bez cech naciekania. Istotnym elementem oceny jest wykluczenie obecności inwazyjnych implantów, co stanowi wskazanie do postępowania analogicznego do stosowanego w nowotworach inwazyjnych (w tym CTH). Zmiana rozpoznania po weryfikacji wyniku histopatologicznego dotyczy ponad 11% chorych.

W nowotworach o granicznej złośliwości podstawą postępowania jest leczenie chirurgiczne zgodnie z zasadami stosowanymi w raku jajnika (wyjątkiem jest wykonywanie limfadenektomii miedniczej i aortalnej). U młodych kobiet, które pragną zachować płodność, możliwe



jest zachowanie drugiego jajnika z jajowodem i macicą. Usuwanie macicy oraz pozostawienie przydatku po urodzeniu planowanej liczby dzieci jest dyskusyjne. Chore bez inwazyjnych implantów nie wymagają leczenia uzupełniającego. Wartość chemioterapii w leczeniu tej grupy nowotworów jest wątpliwa. W przypadku stwierdzenia inwazyjnych implantów (czynnik złego rokowania) można rozważyć CTH uzupełniającą (analogicznie do nabłonkowych nowotworów jajnika).

Czynnikami predysponującymi do wznowy są: obecność inwazyjnych wszczepów, pozostawione resztki, leczenie oszczędzające, niepełny zakres chirurgicznego określenia zaawansowania. Wznowy nowotworów o granicznej złośliwości stwierdza się u około 8% chorych i powinno się wówczas stosować leczenie chirurgiczne. W 30% przypadków wznowy mają cechy inwazyjnych raków.

## Nowotwory nienabłonkowe jajnika

Nowotwory nienabłonkowe stanowią 10% wszystkich nowotworów jajnika. Nowotwory wywodzące się z komórek rozrodczych (GCT, *germ cell tumors*) są rozpoznawane najczęściej u młodych kobiet i stanowią 5% nowotworów jajnika oraz 80% zmian obecnych u kobiet w tej grupie wiekowej. Nowotwory ze sznurów płciowych (SCST, *sex cord stromal tumors*) są rzadkie i występują najczęściej u osób dorosłych (tab. 14).

## Diagnostyka

Nie istnieją badania przesiewowe w przypadku nienabłonkowych guzów jajnika.

**Tabela 14. Podział nienabłonkowych nowotworów jajnika**

Nowotwory wywodzące się z komórek rozrodczych (GCT)	Nowotwory ze sznurów płciowych (SCST)
Rozrodczak ( <i>dysgerminoma</i> )	I. Grupa guzów z komórek ziarnistych i podścieliska A. Nowotwory z komórek ziarnistych ( <i>folliculoma</i> ) B. Nowotwory z grupy otoczkowiak-włókniak ( <i>thecoma-fibroma</i> )
<i>Non-dysgerminoma</i> : — guz pęcherzyka żółtkowego ( <i>endodermal sinus tumor/yolk sac tumor</i> ) — potworniak niedojrzały ( <i>teratoma immaturum/malignum</i> ) — rak zarodkowy ( <i>carcinoma embryonale</i> ) — kosmówczak zarodkowy ( <i>non-gestational choriocarcinoma</i> )	II. Grupa guzów z komórek Sertolego i podścieliska 1. Guz z komórek Sertolego 2. Guz z komórek Leydiga 3. Guzy z komórek Sertolego i Leydiga
Mieszany nowotwór złośliwy germinalny ( <i>tumor mixtus mesodermalis malignus</i> )	III. Gynandroblastoma
	IV. Nowotwory pochodzące ze sznurów płciowych i zrębu z obrączkowatymi cewkami (SCTAT, <i>sex cord tumor with annular tubules</i> )
	V. Niesklasyfikowane

## Rozpoznanie

Najczęstsze objawy nienabłonkowych nowotworów to uczucie pełności w jamie brzusznej, ból w miednicy oraz nieregularne krwawienia miesięczne. Oprócz badań obrazowych, u młodych chorych wskazane jest oznaczenie stężeń: podjednostki  $\beta$  ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG, *human chorionic gonadotropin*),  $\alpha$ -fetoproteiny (AFP,  *$\alpha$ -fetoprotein*) oraz dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*). W przypadku ziarniszcza (*granulosa cell tumor*) przydatne jest oznaczanie inhibiny. U wszystkich młodych chorych z podejrzeniem guzów przydatków poddawanych leczeniu operacyjnemu uzasadnione jest zabezpieczenie surowicy, co pozwala na oznaczenie wybranych markerów po zabiegu. W przypadku *gonadoblastoma* wskazane jest oznaczenie kariotypu (zwłaszcza u dziewczynek przed pokwitaniem, ze względu na możliwość rozwoju nowotworu w dysgenetycznej gonadzie, co jest wskazaniem do usunięcia obu jajników).

## Leczenie

Chirurgiczne leczenie jest podobne do stosowanego w rakach pod względem oceny zaawansowania.

### Guzy wywodzące się z komórek rozrodczych

W 60–70% GCT są rozpoznawane w stopniu I. W przypadku prawidłowo przeprowadzonego leczenia chirurgicznego nowotwory o typie rozrodczaka oraz potworniaki niedojrzałe (G1) w stopniu I nie wymagają leczenia uzupełniającego. W wyższych stopniach zaawansowania oraz w innych typach nowotworów (guz pęcherzyka żółtkowego, rak zarodkowy, kosmówczak zarodkowy) po cytoredukcji leczeniem uzupełniającym jest CTH według schematu BEP (bleomycyna — 15 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1. i 8., etopozyd — 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach od 1. do 5., cisplatyna — 20 mg/m<sup>2</sup> w dniach od 1. do 5.) co 21 dni. Możliwa jest modyfikacja do schematu 3-dniowego. Zalecana liczba cykli CTH zależy od radykalności pierwotnego wycięcia — standardem leczenia uzupełniającego po optymalnej cytoredukcji są 3 cykle (po zabiegach suboptymalnych z przetrwałymi zmianami makroskopowymi 4 cykle CTH). Niezależnie od dużej radiowrażliwości, RTH nie odgrywa istotnej roli w leczeniu rozrodczaka.

U dziewcząt i kobiet pragnących mieć dzieci zasadą jest możliwie oszczędzające leczenie chirurgiczne. Jednostronne usunięcie przydatku może być opcją nawet w zaawansowanych stopniach ze względu na chemiowrażliwość nowotworu.

Po uzyskaniu całkowitej remisji w badaniach obrazowych oraz normalizacji stężeń markerów chore powinny być poddawane kontroli co 2–4 miesiące do 2 lat. U pacjentek, które nie uzyskały całkowitej remisji w badaniach obrazowych, ale osiągnęły normalizację stężeń markerów, możliwa jest ponowna cytoredukcja lub obserwacja. Chore z podwyższonymi stężeniami markerów powinny być kwalifikowane do CTH drugiej linii (patrz niżej). Około 75% nawrotów występuje w 1. roku po leczeniu (najczęściej w jamie brzusznej). Wybór schematu CTH u chorych w stadium nawrotu zależy od wrażliwości na leczenie platyną. U chorych platynowrażliwych (nawrót > 6 miesięcy od CTH pierwszej linii) zaleca się leczenie ifosfamidem z pochodną platyny ± paklitaksellem lub winblastyną z ifosfamidem i cisplatyną (VeIP), lub cisplatyną z winblastyną i bleomycyną (PVB). U chorych platynoopornych można rozważyć stosowanie skojarzenia winkrystyny z daktynomycyną i cyklofosfamidem (VAC) lub paklitakselu z gemcytabiną.

## Guzy ze sznurów płciowych

W 60–95% SCST są rozpoznawane w stopniu I. U chorych w stopniu I zaawansowania, które chcą zachować zdolność rodzenia dzieci, możliwe jest leczenie z zachowaniem macicy i jednego przydatku (w pozostałych przypadkach stosuje się terapię chirurgiczną jak w raku jajnika, z wyjątkiem limfadenektomii). Wykonywanie limfadenektomii okołoaortalnej nie jest zalecane ze względu na małą częstość zajęcia węzłów zaotrzewnowych. Rekomenduje się wykonywanie diagnostycznej abrazji jamy macicy w grupie pacjentek z guzami z komórek ziarnistych ze względu na zwiększoną częstość występowania wyindukowanych raków błony śluzowej trzonu macicy.

Chore w stopniach IA i IB z grupy niskiego ryzyka nawrotu mogą podlegać wyłącznej obserwacji. Chore w stopniach IA i IB z czynnikami złego rokowania (guz > 10 cm, pęknięcie guza, niskie zróżnicowanie — G2–G3, indeks mitotyczny > 4–10/HPF) oraz w wyższych stopniach zaawansowania wymagają uzupełniającej CTH, chociaż jej wartość nie została potwierdzona w prospektywnych badaniach klinicznych. Standardem leczenia są schematy oparte na pochodnych platyny (BEP, paklitaksel z karboplatiną, cyklofosfamid z doksorubicyną i cisplatiną oraz pochodne platyny w monoterapii). Chemioterapię stosuje się także w leczeniu choroby zaawansowanej oraz nawrotów (częstość odpowiedzi 60–80%).

Po uzyskaniu całkowitej remisji (badania obrazowe i ocena stężenia markerów) chore powinny być poddawane kontroli co 3 miesiące do 2 lat, a następnie co 6 miesięcy do 5 lat obserwacji. Nawroty występują późno (średnio 4–6 lat po rozpoznaniu). Charakterystyczne są późne nawroty (nawet po ≥ 20 latach od pierwotnego leczenia).

## Zalecane piśmiennictwo

- Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L. i wsp. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 34–43.
- du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E. i wsp. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115: 1234–1244.
- Brown J., Sood A.K., Deavers M.T. i wsp. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecol. Oncol.* 2009; 1: 86–90.
- Burg van der M.E., van Lent M. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 629–634.
- Eisenhauer E.L., Abu-Rustum N.R., Sonoda Y. i wsp. The effect of maximal surgical cytoreduction on sensitivity to platinum-taxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2008; 108: 276–281.
- Gershenson D.M., Kavanagh J.J., Copeland L.J. i wsp. Re-treatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer with cisplatin-based chemotherapy. *Obstet. Gynecol.* 1989; 73: 798–802.
- Gershenson D.M. Management of ovarian germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.* 2007; 20: 2938–2943.
- Goff B.A., Mandel L.S., Drescher C.W. i wsp. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007; 109: 221–227.
- Gordon A.N., Tonda M., Sun S. i wsp. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2004; 95: 1–8.
- Harter P., du Bois A., Hahmann M. i wsp. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann. Surg. Oncol.* 2006; 12: 1702–1710.
- Katsumata N., Yasuda M., Takahashi F. i wsp. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1331–1338.

- McGuire W.P., Hoskins W.J., Brady M.E. i wsp. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1–6.
- Ozols R.F., Bundy B.N., Greer B.E. i wsp. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3194–3200.
- Parmar M.K., Ledermann J.A., Colombo N. i wsp. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 361: 2099–2106.
- Pfisterer J., Plante M., Vergote I. i wsp. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4699–4707.
- Perren T., Swart A.C., Pfisterer J. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 2484–2496.
- Pujade-Lauraine E., Wagner U., Aavall-Lundqvist E. i wsp. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3323–3329.
- Rustin G.J.S., van der Burg M.E.L., Griffin C.L. i wsp. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1155–1163.
- Schumer S.T., Cannistra S.A. Granulosa cell tumor of the ovary. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1180–1189.
- Vasey P.A., Jayson G.C., Gordon A. i wsp. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004; 96: 1682–1691.
- Vergote I., Tropé C.G., Amant F. i wsp. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 943–953.

## Ciążowa choroba trofoblastyczna

### Epidemiologia

Ciążowa choroba trofoblastyczna (GTD, *gestational trophoblastic disease*) jest grupą bardzo rzadko występujących chorób trofoblastu płodowego, która obejmuje: zaśniad groniasty (*mola hydatidosa*), zaśniad inwazyjny (*mola invasiva = chorioadenoma destruens*), rak kosmówki (*choriocarcinoma*), guz miejsca łożyskowego (*placental site trophoblastic tumor*). Wśród zaśniadów wyróżnia się całkowity i częściowy. Różnice między nimi przedstawiono w tabeli 15.

Zaśniad inwazyjny i rak kosmówki występują z częstością odpowiednio 1/15 000 i 1/40 000 ciąż. W Polsce w ostatnich latach zarejestrowano od kilku do 10 zachorowań na nowotwory złośliwe łożyska (nie stwierdzono żadnego zgonu).

Do czynników, które mogą usposabiać do rozwoju ciąży zaśniadowej, należą: wiek kobiety (< 20. i > 40. rż.), wcześniejsza ciąża zaśniadowa, niski status socjoekonomiczny oraz grupa krwi A u kobiety i O u mężczyzny.

### Diagnostyka

W obrazie klinicznym mogą występować: krwawienie, nudności i wymioty, białkomocz, nadciśnienie tętnicze, niedokrwistość, powiększenie macicy w stosunku do okresu ciąży oraz objawy zależne od przerzutów w innych narządach.

W celu ustalenia rozpoznania GTD należy wykonać:

- pełne badanie podmiotowe i przedmiotowe;
- badanie ginekologiczne (*per vaginam* i *per rectum*, wziernikowanie, badanie cytologiczne);
- badanie USG miednicy przez powłoki i pochwę (charakterystyczny obraz „zamieci śnieżnej”);
- oznaczenie stężenia  $\beta$ -hCG w surowicy;
- RTG klatki piersiowej;
- badania morfologii krwi, wskaźników czynności nerek i wątroby, elektrolitów i badanie ogólne moczu;
- KT mózgu lub wątroby (w razie podejrzenia obecności przerzutów).

W 2000 roku wprowadzono zmiany w systemie klasyfikacji GTD (tab. 16, 17), które obowiązują w praktyce klinicznej oraz we wszystkich opracowaniach.

Kategorie ryzyka: 0–6 punktów — niskie, 7 punktów i więcej — wysokie.

**Tabela 15. Różnice histogenetyczne zaśniadu częściowego i całkowitego**

Cechy	Zaśniad częściowy	Zaśniad całkowity
Elementy płodu	Obecne	Nieobecne
Obrzęk kosmków	Ogniskowy	Rozlany
Przerost trofoblastu	Ogniskowy	Rozlany
Wgłobienia w podścielisko	Nieobecne	Obecne
Materiał genetyczny	Obojga rodziców	Ojcowski
Kariotyp	69XXY; 69YY	46XX; 46XY

**Tabela 16. Klasyfikacja ciążyowej choroby trofoblastycznej według FIGO (2000 r.) — ocena anatomiczna**

Stopień	Charakterystyka
I	Choroba ograniczona do macicy
II	Choroba wychodząca poza macicę, ale ograniczona do narządów rodnych
III	Przerzuty do płuc bez względu na zajęcie narządów rodnych
IV	Występowanie przerzutów do wszystkich pozostałych narządów

**Tabela 17. Klasyfikacja ciążyowej choroby trofoblastycznej według FIGO (2000 r.) — punktowa ocena czynników ryzyka**

Punktacja FIGO	0	1	2	3
Wiek (lata)	< 40	≥ 40		
Sposób zakończenia ciąży	Ciąża zaśniewkowa	Poronienie	Poród o czasie	
Czas od zakończenia ciąży (miesiące)	< 4	4–6	7–12	> 12
$\beta$ -hCG przed leczeniem	$10^3$	$10^4$	$10^5$	$> 10^5$
Największy wymiar guza	< 3 cm	3–5 cm	> 5	
Miejsce przerzutów	Płuca	Śledziona/ /nerki	Przewód pokarmowy/ /wątroba	Mózg
Liczba przerzutów		1–4	5–8	> 8
Wcześniejsza chemioterapia			Monoterapia	≥ 2 leków

Stopniowanie według kryteriów klasyfikacji FIGO z 2000 roku polega na ocenie anatomicznej i punktowej (np. stopień I/6 — choroba ograniczona do macicy z 6 pkt. w skali ryzyka).

W odniesieniu do wskazań dla CTH przyjęto: ≤ 7 punktów — stosowanie monoterapii, powyżej 7 punktów — stosowanie CTH wielolekowej.

Wcześniejsze klasyfikacje (kliniczna wg FIGO z 1982 r. — wyłącznie kryteria anatomiczne, z 1992 r. — uzupełniona o podstoppnie związane z obecnością czynników ryzyka niepowodzenia leczenia, tzn. stężenia  $\beta$ -hCG > 100 000 mjm./l oraz rozpoczęcia terapii po okresie > 6 mies. od ostatniej ciąży) nie odzwierciedlały związku stopnia zaawansowania z rokowaniem.

## Leczenie

Wybór postępowania powinien uwzględniać zaawansowanie anatomiczne (tab. 16) i kategorię ryzyka (tab. 17). Ogólnie lepsze rokowanie dotyczy pacjentek z chorobą ograniczoną do macicy lub z przerzutami o innym umiejscowieniu niż wątroba i mózg, krótkim (< 4 mies.) wywiadem oraz niższym stężeniem  $\beta$ -hCG przed rozpoczęciem leczenia. Metodą z wyboru

**Tabela 18. Chemioterapia w leczeniu ciężkiej choroby trofoblastycznej**

Metotreksat 0,4 mg/kg <i>i.m.</i> lub <i>i.v.</i> w dniu 1., 2., 3., 4. i 5. co 14 dni	
Metotreksat 30–50 mg/m <sup>2</sup> <i>i.m.</i> co 7 dni	
Daktynomycyna 40 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> w dniu 1. co 14 dni	
Daktynomycyna 12 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> w dniach 1., 2., 3., 4. i 5. co 14 dni	
Metotreksat 1 mg/kg (do dawki 70 mg) <i>i.m.</i> lub <i>i.v.</i> w dniach 1., 3., 5. i 7. co 14 dni + folinian wapnia (FA) 0,1 mg/kg <i>i.m.</i> lub <i>i.v.</i> w dniach 2., 4., 6. i 8. co 14 dni	
<b>Schemat EMA-CO (rytm — 14 dni):</b>	
Dzień 1.	Etopozyd 100 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i>
	Metotreksat 100 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> w dniu 1.
	Metotreksat 100 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> (wlew 12-godzinny) w dniu 1.
	Daktynomycyna 0,5 mg <i>i.v.</i> w dniu 1.
Dzień 2.	Etopozyd 100 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> w dniu 2.
	Daktynomycyna 0,5 mg <i>i.v.</i> w dniu 2.
	Folinian wapnia 15 mg <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> , lub <i>p.o.</i> co 6 godzin (4 dawki), zaczynając po 24 godzinach od rozpoczęcia podawania metotreksatu w dniu 2.
Dzień 8.	Cyklofosfamid 600 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> w dniu 8.
	Winkrystyna 1 mg/m <sup>2</sup> (do dawki 2 mg) <i>i.v.</i> w dniu 8.

w terapii GTD jest CTH, a jedynie w niektórych przypadkach stosuje się leczenie chirurgiczne. W wybranych sytuacjach w leczeniu przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego zastosowanie może mieć RTH (20–30 Gy przez 10 dni) z jednoczesnym dokanałowym podawaniem metotreksatu lub systemowym leczeniem wielolekowym (schemat EMA-CO). W tym przypadku postępowanie z chorymi na GTD przedstawiono na rycinie 5.

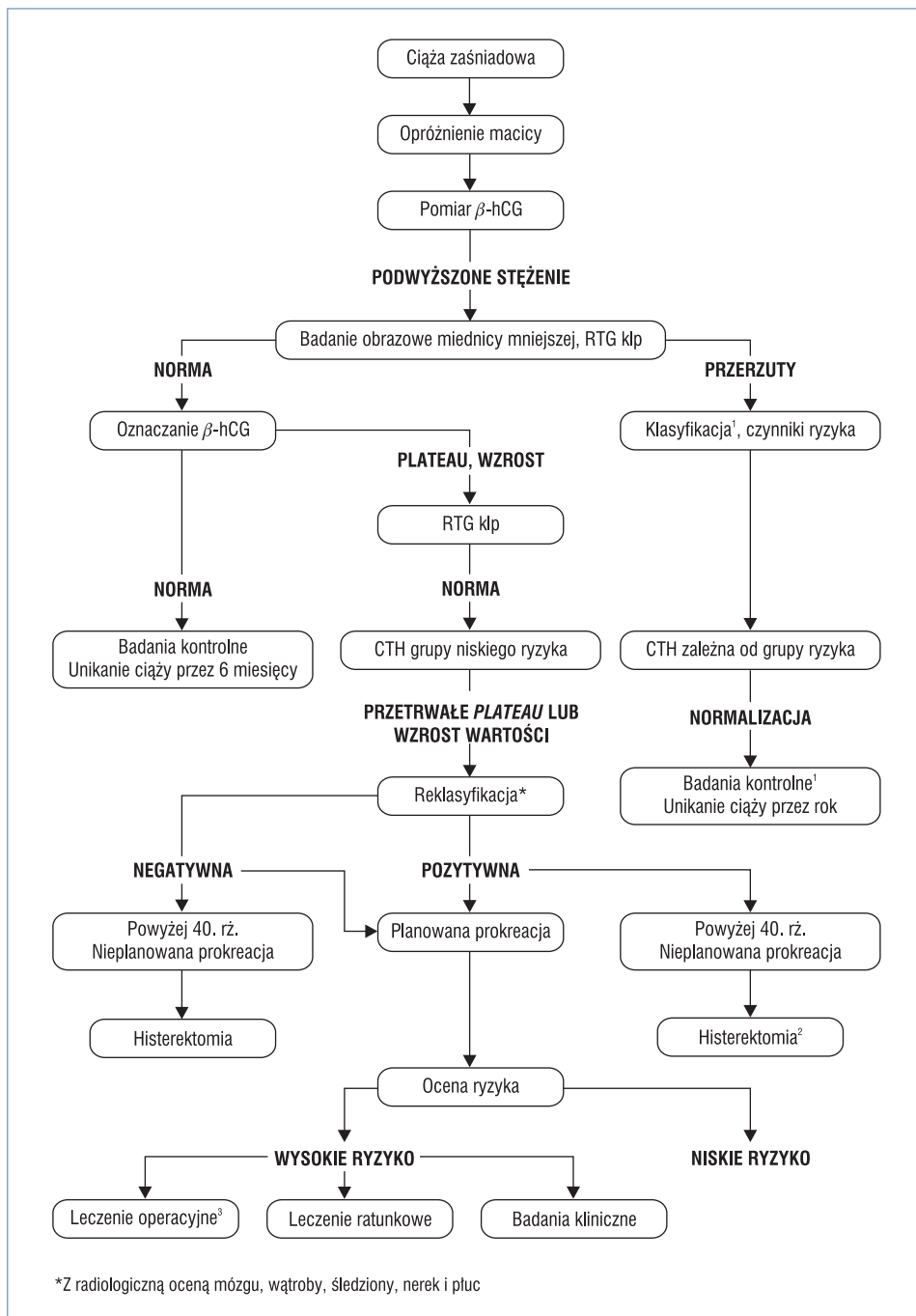
Chemioterapia polega na stosowaniu metotreksatu lub daktynomycyny w monoterapii lub schematów wielolekowych (tab. 18).

Wskazania do CTH obejmują:

- brak normalizacji lub wzrost stężenia  $\beta$ -hCG w 2 kolejnych oznaczeniach oraz utrzymywanie się na podwyższonym poziomie przez ponad 4 miesiące po zakończeniu ciąży zaśnadowej;
- stwierdzenie utkania kosmówczaka — monoterapia (czas leczenia — do normalizacji stężenia  $\beta$ -hCG + dodatkowo 2 cykle);
- przerzuty u chorych z grupy niskiego ryzyka — monoterapia (czas leczenia — do normalizacji stężenia  $\beta$ -hCG  $\pm$  dodatkowo 2–3 cykle) lub schematy wielolekowe (w razie oporności na monoterapię);
- przerzuty u chorych z grupy wysokiego ryzyka ( $\geq 1$  czynnik ryzyka) — CTH według schematu EMA-CO (czas leczenia — do normalizacji stężenia  $\beta$ -hCG + dodatkowo 2 cykle).

W trakcie CTH i przez 12 miesięcy po jej zakończeniu konieczne jest zapobieganie ciąży.

Możliwości leczenia chirurgicznego obejmują usunięcie zaśniadu (odsysanie lub histerektomia) oraz chirurgiczne usuwanie pojedynczych przerzutów (wątroba, mózg, płuca). Wskazaniami do leczenia chirurgicznego są: brak normalizacji stężenia  $\beta$ -hCG po usunięciu



Rycina 5. Postępowanie w ciążyowej chorobie trofoblastycznej



cięży zaśniadowej i CTH; obecność izolowanych przerzutów do różnych narządów (płuca, mózg, wątroba), które nie odpowiadają na CTH; chemiooporność; sytuacje nagłe (np. krwotoki zagrażające życiu); usunięcie macicy po zakończonym okresie rozrodczym; leczenie guza miejsca łożyskowego (skojarzenie z CTH wg schematu EMA-CO w przypadku stwierdzenia przerzutów).

W leczeniu niepowodzeń należy rozważyć możliwość stosowania ratunkowego leczenia chirurgicznego (histerektomia, resekcja pojedynczych przerzutów). Nie opracowano dotychczas referencyjnego schematu CTH wielolekowej po niepowodzeniu CTH według schematu EMA-CO. Stosuje się schematy z taksoidami, cisplatiną, etopozydem, bleomycyną i alkaloidami Vinca.

## Badania kontrolne

Po leczeniu radykalnym chorych na GTD niezbędne są ściśle badania kontrolne z oceną stężenia  $\beta$ -hCG. Po ewakuacji ciąży zaśniadowej należy oznaczać  $\beta$ -hCG co 7 dni do uzyskania normy, a następnie należy powtarzać oznaczenia co 4 tygodnie. Oznaczenia  $\beta$ -hCG należy kontynuować przez 6 miesięcy. Przez pół roku zaleca się hormonalną antykoncepcję. W przypadku przetrwałej GTD należy oznaczać  $\beta$ -hCG co 4 tygodnie do 6 miesięcy, następnie co 2 miesiące. Powtórne zajście w ciążę jest zalecane po 12 miesiącach. Badania kontrolne po leczeniu raka kosmówki powinno się przeprowadzać jak w przypadku przetrwałej choroby trofoblastycznej, a po 12 miesiącach do 5 lat — co 6 miesięcy i co rok lub (w razie wskazań) zgodnie z zaleceniem lekarza prowadzącego.

Leczenie GTD i badania kontrolne powinny być prowadzone jedynie w ośrodkach wysokoreferencyjnych.

## Zalecane piśmiennictwo

- Alazzam M., Tidy J., Hancock B.W. i wsp. First line chemotherapy in low risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009 (1): CD007102.
- Deng L., Yan X., Zhang J. i wsp. Combination chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic tumour. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009 (2): CD005196.
- Lurain J.R., Singh D.K., Schink J.C. Management of metastatic high-risk gestational trophoblastic neoplasia: FIGO stages II–IV: risk factor score  $\geq 7$ . *J. Reprod. Med.* 2010; 55: 199–207.
- Muller C.Y., Cole L.A. The quagmire of hCG and hCG testing in gynecologic oncology. *Gynecol. Oncol.* 2009; 112: 663–672.
- Wan X., Xiang Y., Yang X. i wsp. Efficacy of the FAEV regimen in the treatment of high-risk, drug-resistant gestational trophoblastic tumor. *J. Reprod. Med.* 2007; 52: 941–944.
- Wang J., Short D., Sebire N.J. i wsp. Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/etoposide (TP/TE). *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1578–1583.

## Diagnostyka obrazowa nowotworów narządu płciowego kobiety

### Rak szyjki macicy

Badanie metodą MR jest stosowane z wyboru w diagnostyce obrazowej raka szyjki macicy. Celem badania MR, w połączeniu z badaniem klinicznym, jest określenie stopnia klinicznego zaawansowania choroby. Badanie MR jest znamienne bardziej wartościowe niż KT w miejscowej ocenie guza i zajęcia przymacicz. Szczególnie istotne jest precyzyjne rozgraniczenie przed zabiegiem operacyjnym stopni I/IIA od pozostałych przypadków leczonych napromienianiem lub w sposób skojarzony. Wdrożenie do diagnostyki raka szyjki macicy badania MR zmniejsza liczbę wykonywanych cystoskopii i rektoskopii. Doniesienia dotyczące wartości diagnostycznej KT i MR w ocenie zajęcia węzłów chłonnych nie są jednoznaczne. Ostatnie opracowania wskazują, że ocena węzłów chłonnych, zarówno w obrębie miednicy, jak i w okolicy zaotrzewnowej, jest lepsza w badaniu MR niż KT lub PET. Czułość i specyficzność badania MR jest nieco inna w zależności od różnych kryteriów (poprzeczny wymiar węzła, kształt, zarysy, jednorodność sygnału). Czułość i swoistość wzrastają w przypadku zastosowania badania MR z kontrastem specyficznym do układu limfatycznego (tab. 19).

### Rak trzonu macicy

Rola badań KT i MR u chorych na raka trzonu macicy ogranicza się do oceny stopnia klinicznego zaawansowania choroby w przypadkach, w których nie jest planowany zabieg operacyjny (chore z podejrzeniem III/IV stopnia zaawansowania wg klasyfikacji FIGO). W przypadku pacjentek, które nie wyrażają zgody na operację lub z powodu złego stanu ogólnego nie mogą być poddane zabiegowi operacyjnemu, ocena zaawansowania klinicznego jest przeprowadzana na podstawie badań obrazowych. Ocena zakresu naciekania endometrium za pomocą badania MR jest znacząco lepsza w porównaniu z badaniem USG i KT. Badanie MR jest bardziej wartościowe w ocenie zajęcia mięśniówki niż w ocenie zajęcia szyjki macicy. Rola badania KT w diagnostyce raka trzonu macicy ogranicza się do przypadków, w których istnieją podejrzenia przerzutów.

### Rak jajnika

Przezpochwowe badanie USG uznaje się za podstawową metodę w diagnostyce obrazowej raka jajnika. Według piśmiennictwa badanie MR charakteryzuje się wyższą zgodnością i specyficznością w różnicowaniu zmian ogniskowych jajnika w porównaniu z USG metodą

**Tabela 19. Zgodność badania MR w ocenie stopnia klinicznego zaawansowania w raku szyjki macicy**

Objawy	Zgodność (%)	Czułość (%)	Swoistość (%)
Naciekanie przymacicza	90–94	71	94
Naciekanie pochwy	83–94	–	–
Naciek ściany miednicy	86–95	–	–
Naciekanie pęcherza	96–99	83	100
Zajęcie węzłów chłonnych	88–91	89	70–95

Dopplera. Włączenie badania MR do diagnostyki różnicowej w przypadkach niejednoznacznego obrazu USG w grupie kobiet z niskim ryzykiem zachorowania na nowotwór złośliwy jajnika ułatwia ustalenie rozpoznania, skraca proces diagnostyczny i zmniejsza koszty. Protokół badania MR powinien jednak zawierać sekwencje po dożylnym podaniu kontrastu, gdyż wówczas objawy złośliwości nowotworu stają się bardziej ewidentne. Badanie KT natomiast jest metodą z wyboru w ocenie stopnia zaawansowania klinicznego raka jajnika, resekcyjności guza i ustaleniu najwłaściwszej metody leczenia. Wielorzędowa KT poprawia swoistość oceny zajęcia otrzewnej.

Do bezpośrednich objawów złośliwości guza jajnika należą: największy wymiar powyżej 4 cm, guz lity lub duży komponent lity w zmianie, grubość ściany powyżej 3 mm, przegrody w guzie o grubości ponad 3 mm lub ich drobnoguzkowy kształt. Pośrednimi objawami złośliwości są: naciekanie sąsiednich narządów lub ściany miednicy, zmiany w otrzewnej, krezce, sieci, obecność płynu, zmiany w węzłach chłonnych.

Uwzględnienie w protokole badania sekwencji po dożylnym podaniu kontrastu znacząco poprawia czułość i swoistość oceny zakresu zmian w mięśniówce i szyjce macicy. Niektórzy autorzy sugerują wprowadzenie do rutynowego protokołu badania również obrazowania dyfuzji wody, jednak w większości pracowni diagnostyki obrazowej jest ono wykonywane opcjonalnie (ze względu na jego eksperymentalny charakter). Obrazowanie dyfuzji wody może poprawiać ocenę stopnia naciekania mięśniówki i zakresu naciekania szyjki macicy.

## Diagnostyka patomorfologiczna nowotworów układu płciowego kobiety

Badanie patomorfologiczne (cytologiczne i histopatologiczne) jest jedną z najważniejszych metod diagnostyki nowotworów kobiecego układu płciowego. Zasadnicze znaczenie mają wzajemne zrozumienie oraz współpraca patologa i ginekologa. Do obowiązków ginekologa należy właściwe oznakowanie i utwalenie przesyłanego do badania materiału. Wraz z materiałem ginekolog przesyła skierowanie zawierające istotne informacje kliniczne. Patolog ocenia przesłany materiał makroskopowo, który bada w całości (rozmary i biopaty) lub pobiera wycinki z dużych materiałów operacyjnych. Płyny z jam ciała lub zawartość torbieli muszą być odwirowane w zakładzie patologii lub w laboratorium szpitala, który nie posiada zakładu patologii. Patolog ustala rozpoznanie cytologiczne oraz histologiczne i przesyła klinicyście wynik sformułowany zgodnie z zaleceniami *World Health Organization* (WHO). W przypadku nowotworów złośliwych patolog określa typ nowotworu, jego stopień złośliwości i zaawansowanie, a także szerokość marginesów tkanek prawidłowych.

## Zalecenia dla klinicysty

Skierowanie na badania powinno zawierać nazwisko i imię oraz PESEL chorej. Ważne są określenie rodzaju materiału (wycinek, wycięta w całości zmiana) oraz identyfikacja sposobu utwalenia preparatu. Konieczna jest informacja o wynikach i numerach poprzednich badań cytologicznych i histologicznych. Istotną częścią skierowania są rozpoznanie (podejrzanie) kliniczne i syntetyczne podsumowanie danych klinicznych. Badanie patomorfologiczne nie jest badaniem laboratoryjnym, ale stanowi formę konsultacji lekarskiej i przesłanie materiału bez wyżej wymienionych informacji może prowadzić do ustalenia błędnego rozpoznania.

Materiał tkankowy do badania śródoperacyjnego należy przysyłać bez utrwalania, ale zabezpieczając go przed wyschnięciem (w naczyniu z solą fizjologiczną). Wycinki do badania histologicznego w zwykłym terminie należy przysyłać w naczyniach oznakowanych nazwiskiem, imieniem i numerem PESEL chorej. Naczynie powinno zawierać nadmiar utrwalacza (10 objętości utrwalacza na 1 objętość tkanki). Utrwalaczem z wyboru pozostaje 10-procentowa buforowana formalina (4-procentowy buforowany wodny roztwór formaldehydu). Nie należy przysyłać wycinków zalanych alkoholem — nie przyspiesza to czasu opracowania materiału, powoduje natomiast jego wysuszenie i utrudnia ocenę mikroskopową. Obecnie wprowadza się wiele nowych utrwalaczy tkankowych (zazwyczaj są one znacznie droższe od formaliny). Decyzję o zastosowaniu wspomnianych utrwalaczy klinicysta powinien uzgodnić z patologiem.

Duże preparaty operacyjne mogą być zabezpieczone przed wyschnięciem i przesłane do miejscowego zakładu patologii bez utrwalacza. Materiały operacyjne ze szpitali, które nie mają swojego zakładu patologii, należy utwalić w nadmiarze formaliny (jak podano wcześniej). Duże fragmenty tkankowe (macica, guz jajnika) muszą być przecięte przed utwaleniem, w przeciwnym razie endometrium lub centrum guza ulegnie autolizie i ocena morfologiczna (ew. histochemiczna) będzie utrudniona lub nawet niemożliwa. Sposób przecięcia macicy lub guza ginekolog powinien ustalić z patologiem, który będzie oceniał materiał.

Wymazy z szyjki macicy i rozmazy pobierane podczas zabiegu operacyjnego w ramach ustalania zaawansowania powinny być wcześniej oznakowane (wymazy z szyjki powinny być opisane nieścieralnym ołówkiem — nazwisko, imię i numer PESEL). Prawidłowo wykonane rozmazy cytologiczne (jedna warstwa komórek) wysychają w ciągu kilku do kilkunastu sekund. Przed upływem tego czasu powinny one być zanurzone we wcześniej przygotowanym naczyniu z 96-procentowym etanolem lub spryskane odpowiednim sprayem.

## Zalecenia dla patologa

Patolog jest odpowiedzialny za właściwe opracowanie techniczne rozmazów i materiałów tkankowych otrzymanych od klinicysty, a także za ustalenie rozpoznania. Wymazy z tarczy części pochwowej powinny być zabarwione według metody Papanicolaou i ocenione przez cytotechnika oraz patologa. Wynik badania powinien być podany według systemu Bethesda (można również dodać ocenę wg 5-stopniowej skali PAPA). Inne preparaty cytologiczne (rozmazy pobrane podczas operacji i preparaty z odwirowanego płynu) barwi się hematoksyliną i eozyną, a w niektórych przypadkach stosuje się odmienne metody barwienia — na przykład immunohistochemiczne (IHC).

Wycinki ze sromu, pochwy, szyjki macicy i inne oraz wyskrobiny z kanału szyjki i z jamy macicy powinny być zbadane w całości. Z preparatów operacyjnych (np. stożek części pochwowej, wycięty srom, macica, guzy jajnika) patolog pobiera wycinki zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Patologów.

Ginekolog może ułatwić patologowi właściwe pobranie materiału, jeśli preparaty ze sromu lub szyjki macicy rozepnie na korku lub na innej sztywnej podstawie. Patolog oznacza następnie linie cięcia kolorowymi tuszami, co umożliwia ocenę szerokości marginesów tkanek prawidłowych. Precyzyjna ocena szerokości marginesów jest możliwa przede wszystkim w odniesieniu do preparatów wyciętych metodą chirurgiczną lub laserową. W przypadku elektrokonizacji ocena marginesów jest trudna.

Należy podkreślić, że inaczej pobiera się wycinki z macicy usuniętej z powodu mięśniaków, a inaczej z macicy usuniętej z powodu raka szyjki lub endometrium. Częstym błędem jest zaniechanie pobierania wycinków z przymacicz bocznych. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Patologów określają minimalną liczbę wycinków, które patolog powinien pobrać w zależności od podejrzenia klinicznego. Cenne informacje dla patologów znajdują się również w podręcznikach patologii ginekologicznej.

Bardzo istotna jest terminowość badań patomorfologicznych. Małe wycinki, zwłaszcza w przypadku podejrzenia nowotworu złośliwego, powinny być ocenione nie później niż po 3 dniach, a w miarę możliwości tego samego dnia. Termin wykonania badania zależy jednak od wyposażenia zakładu patologii i od jego stanu kadrowego. Niewskazane jest skracanie czasu utrwalania dużych preparatów operacyjnych (macica, guzy jajników), gdyż uzyskane preparaty mogą być trudne do oceny i mogą się nie nadawać do badań IHC lub molekularnych.

Rozpoznanie histopatologiczne formułuje się zgodnie z zaleceniami WHO. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Patologów i obowiązującymi w Polsce przepisami prawnymi rozpoznanie podaje się w języku polskim. W celu uniknięcia nieporozumień wskazane jest jednoczesne używanie terminów polskich i angielskich, zgodnie z zaleceniami WHO. Medyczna terminologia angielska opiera się w znacznym stopniu na łacinie i dlatego wydaje się, że można zaniechać formułowania rozpoznań po łacinie.

Poza ustaleniem rozpoznania, patolog powinien szczegółowo opisać badany preparat. Na przykład, opisując preparat z konizacji od chorej z mikroinwazyjnym rakiem szyjki macicy, powinien zwrócić uwagę na:

- głębokość inwazji [mm];
- rozmiar horyzontalny raka naciekającego [mm];
- inwazje naczyń limfatycznych lub krwionośnych (tak/nie);
- zajęcie gruczołów kanału szyjki (tak/nie);
- marginesy resekcji — obwód stożka [mm], szczyt stożka [mm] i podstawa preparatu [mm].

Przykładowe rozpoznanie:

Mikroinwazyjny rak płaskonabłonkowy szyjki macicy (*microinvasive squamous cell carcinoma of cervix*) — ICD O 8076/3, pT1a.

Nowotwór nacieka na głębokość 1 mm. Szerokość horyzontalna nacieku 3 mm. Nie stwierdzono inwazji naczyń. Obecne również rozległe zmiany o charakterze CIN3 w nabłonku paraepidermalnym oraz w gruczołach kanału szyjki. Ognisko raka naciekającego zostało usunięte wraz z marginesem tkanek prawidłowych. Zmiany o charakterze CIN3 obecne w linii cięcia w szczycie stożka. Obwód stożka i podstawa preparatu bez zmian nowotworowych.

## Zalecane piśmiennictwo

Kurman R.J. Blaustein's Pathology of the female genital tract. Springer Verlag 2002.

Robboy S.J., Anderson M.C., Russell P. Pathology of the female reproductive tract. Churchill Livingstone, Philadelphia 2002.

Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Oncology. Mosby, St. Louis 2004.

Tavasoli E.A., Deville P. Pathology and genetics. Tumours of the breast and female genital organs. World Health Organization classification of tumours. IARC Press, Lyon 2003.

