

Leczenie oszczędzające płodność u chorych na raka szyjki macicy

Fertility-conserving therapy in cervical cancer patients

Gmyrek Leszek¹, Jońska-Gmyrek Joanna², Kubik Paweł¹

¹ Kliniczny Oddział Ginekologii, Szpital im. Świętej Rodziny Warszawa, Polska

² Centrum Onkologii-Institut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Polska

Streszczenie

Leczenie nowotworów narządów rodnych u młodych pacjentek stanowi olbrzymie wyzwanie dla ginekologii onkologicznej, ponieważ u wielu z nich, następstwem leczenia onkologicznego, czy to z zastosowaniem chirurgii, czy napromieniania, jest trwałe uszkodzenie gonad. Istotny problem terapeutyczny stanowi rak szyjki macicy, zwłaszcza, że w dużym odsetku przypadków dotyczy on stosunkowo młodych kobiet, którym zależy na zachowaniu płodności. Wobec powyższego, w ostatniej dekadzie coraz częściej rozważane są możliwości oszczędzającego leczenia chirurgicznego w przypadkach, które dotychczas były leczone z zastosowaniem chirurgii radykalnej. Stało się to również możliwe dzięki postępowi w rozpoznawaniu istotnych prognostycznie czynników, a tym samym, możliwości wyodrębnienia grupy kobiet, u których oszczędzające leczenie wiąże się z relatywnie niewielkim ryzykiem nawrotu procesu nowotworowego.

W pracy dokonano przeglądu opinii ekspertów w zakresie oszczędzającego leczenia szyjki macicy, w oparciu o dostępne pozycje piśmiennictwa.

Słowa kluczowe: **rak szyjki macicy / leczenie / zachowanie płodności /**

Adres do korespondencji:

Joanna Jońska-Gmyrek
Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie, Zakład Teleradioterapii
ul. Roentgena 5, 02-781, Warszawa, Polska
tel. +48 508122 331
e-mail: jonska@wp.pl

Otrzymano: **16.06.2011**
Zaakceptowano do druku: **16.08.2011**

Abstract

Treatment of the cervical cancer patients, especially young women, is a very important clinical problem. This is related to the standard treatment methods, used in this malignancy, and the treatment complications. In most patients, the oncological treatment, be it surgery or radiotherapy, results in gonadal dysfunction with unavoidable loss of the ability to procreate. As cervical cancer affects mostly young women, fertility preserving treatment remains a considerable challenge.

Due to the fact that the recent decade has brought significant progress in the diagnosis of prognostically important features characterizing the tumor biology, their precise determination enables specialists to detect a subpopulation of patients with malignancies, who do not require the total resection of the uterus and ovaries. Currently, in such cases, fertility-sparing surgery is considered in every young woman with early cervical cancer, who wishes to preserve the reproductive function.

The aim of the paper is to revive the current opinions concerning fertility sparing treatment options in gynecological malignancies.

Key words: **cervical cancer / treatment / the fertility preservation /**

Według Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2007 roku zarejestrowano 3431 zachorowań oraz 1907 zgonów z powodu raka szyjki macicy w Polsce [1]. Pomimo tendencji spadkowej zachorowalności na raka szyjki macicy, obecnie obserwuje się jej tendencję wzrostową w coraz młodszych grupach wiekowych, pomiędzy 20. a 39. rokiem życia, szczególnie na gruczołową postać nowotworu.

W ostatniej dekadzie w piśmiennictwie pojawia się coraz więcej prac, przedstawiających wyniki leczenia z zachowaniem płodności, u chorych na raka szyjki macicy we wczesnym stopniu zaawansowania, podkreślających wagę problemu [2, 3, 4].

Celem pracy był przegląd piśmiennictwa w aspekcie aktualnych wskazań do leczenia raka szyjki macicy z zachowaniem zdolności reprodukcyjnej.

Wybór metody leczenia jest przede wszystkim uzależniony od stopnia klinicznego zaawansowania, ocenionego według klasyfikacji FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) oraz wieku. We wczesnych stopniach klinicznego zaawansowania, kiedy nacieki części pochwowej nie przekracza 4 cm, lub z niewielkim naciekiem sklepienia, przy drobnej części pochwowej, tj. IA, IB1, IIA, postępowaniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne. Niewątpliwą zaletą tego typu leczenia u młodych kobiet jest możliwość zachowania jajników z ich funkcją hormonalną [5].

Ponieważ celem obecnej pracy jest przegląd piśmiennictwa w aspekcie wyników leczenia oszczędzającego płodność w przypadkach, które dotychczas rutynowo były leczone z zastosowaniem chirurgicznego leczenia radykalnego, przedmiotem analizy będzie ta grupa chorych.

Postępowanie w przypadku raka gruczołowego *in situ* – (*adenocarcinoma in situ* – ACIS) jest w dalszym ciągu przedmiotem badań, które stały się podstawą opracowania odpowiednich protokołów terapeutycznych. W dalszym ciągu sposób leczenia tej postaci nowotworu pozostaje przedmiotem kontrowersji. Do powszechnie uznanych metod terapeutycznych należą: wycięcie elektrochirurgiczne strefy przekształceń metodą dużej pętli lub konizacja [6].

W przeszłości ACIS leczono za pomocą usunięcia macicy, obecnie jednak, ze względu na fakt, że wiele kobiet, u których rozpoznaje się ten nowotwór, jest w wieku rozrodczym, są rozważane bardziej oszczędzające metody leczenia [7].

W takich przypadkach zaleca się, aby wybierając metodę terapeutyczną, uzależnić ją od następujących czynników: wieku chorej i chęci zachowania płodności. Gdy stosuje się metodę oszczędzającą, bardzo ważne jest, aby zmiana została usunięta z marginesem zdrowych tkanek. Również należy mieć na uwadze fakt, że ACIS występuje wieloogniskowo w około 5-15% przypadków. Zaleca się, aby głębokość zastosowanego cięcia wynosiła co najmniej 2 cm, natomiast w przypadku braku radykalności w pierwszym zabiegu, zalecane jest wykonanie konizacji chirurgicznej, lub usunięcie macicy, przy uwzględnieniu zaleceń wymienionych poniżej [8].

Raka szyjki macicy w tym stopniu zaawansowania IA2 rozpoznajemy na podstawie histopatologicznego badania usuniętego stożka szyjki macicy. Gdy nie stwierdza się naciekania naczyń chłonnych, przy dostatecznym marginesie chirurgicznym, leczenie można uznać za wystarczające. Postępowaniem z wyboru w przypadku zajęcia naczyń chłonnych jest leczenie chirurgiczne, które polega na usunięciu macicy z laparoskopową biopsją węzłów chłonnych biodrowo-zaślonowych.

W przypadku raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania IB1 i IIA standardową metodą leczenia jest leczenie chirurgiczne, polegające na usunięciu macicy z przydatkami oraz węzłów chłonnych miednicy i ewentualnie biopsją węzłów chłonnych okołoaortalnych, jak również metoda skojarzona (chirurgia z brachy- i/lub teleradioterapią w różnej sekwencji) [9]. Coraz częściej w tych przypadkach rozważa się jednak zastosowanie leczenia oszczędzającego płodność u młodych kobiet w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach.

Obecnie pojawiają się również doniesienia odnośnie zastosowania chemioterapii neoadjuwantowej w stopniu zaawansowania IB2 oraz IIA, mające na celu stworzenie warunków operacyjnych, dających ewentualną szansę na leczenie oszczędzające płodność. W chemioterapii neoadjuwantowej stosowane są następujące leki: paclitaxel, ifosfamid, cisplatyna [10].

Również coraz więcej uwagi poświęca się radykalnej trachelektomii w leczeniu wczesnej postaci raka szyjki macicy. Ponieważ, jak wynika z piśmiennictwa, wartość odsetka nawrotów po trachelektomii wynosi 0 do 8% i jest porównywalna z częstością nawrotów po radykalnej histerektomii, w wyselekcjonowanych przypadkach celowe jest rozważenie leczenia z zastosowaniem trachelektomii [11].

Leczenie oszczędzające płodność u chorych na raka szyjki macicy.

W piśmiennictwie spotykane są następujące rodzaje trachelektomii: radykalna trachelektomia brzuszna oraz trachelektomia laparoskopowa (brzuszna i pochwowa).

Radykalna trachelektomia brzuszna została opisana po raz pierwszy w 1997 przez Smitha JR i wsp. Opisałi oni dwa przypadki chorych na raka szyjki macicy, u których zastosowano tę metodę leczenia [12].

W następnym roku Shepherd JH opisał 10 przypadków w badaniu pilotowym, zwracając uwagę na fakt, że przeprowadzenie radykalnej trachelektomii i limfadenektomii miedniczej może być metodą leczenia o porównywalnej skuteczności do operacji usunięcia macicy sposobem Wertheima [13].

Ungar L i wsp. przedstawili wyniki leczenia 33 chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania IA2-IB, potwierdzając podobną skuteczność radykalnej trachelektomii brzusznej i radykalnej histerektomii [14].

Brzuszna trachelektomia laparoskopowa została opisana po raz pierwszy przez Cibula D i wsp. Przedstawili oni przypadek chorej na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania IB według klasyfikacji FIGO, u której wykonano brzuszną radykalną trachelektomię i laparoskopowe usunięcie węzłów chłonnych. W 9 miesięcznej obserwacji potwierdzono wysoką jakość życia związaną z zachowaniem funkcji hormonalnej jajników [15].

Kolejny opis zastosowania radykalnej brzusznej trachelektomii i laparoskopowej limfadenektomii u 32-letniej chorej na raka szyjki macicy przedstawił Hatami M i wsp. U kobiety, na podstawie badania stożka z części pochwowej, potwierdzono ACIS (*adenocarcinoma in situ*) z podejrzeniem inwazji przestrzeni naczyniowej. W 1-roczonej obserwacji pacjentka pozostaje bez nawrotu choroby, obecnie nie podejmuje próby zajścia w ciążę. Autorzy zwracają uwagę na fakt, że powyższe leczenie przy tym rozpoznaniu powinno być ściśle rozważone jedynie u kobiet planujących potomstwo [16].

Wyniki leczenia 16 chorych na raka szyjki macicy, u których przeprowadzono laparoskopową trachelektomię pochwową, wraz z przed- lub pooperacyjną chemioterapią przedstawił Shen K i wsp. Średnia wieku wynosiła 29 lat. W 13 miesięcznym okresie obserwacji u jednej pacjentki stwierdzono nawrót choroby (6%). Autorzy zwracają uwagę na konieczność bardzo starannego doboru chorych do leczenia oszczędzającego i rozważenie czynników ryzyka nawrotu procesu nowotworowego [17].

Analizą 75 przypadków chorych na raka szyjki macicy, leczonych z zastosowaniem radykalnej trachelektomii pochwowej, w których uzyskano 50 przypadków ciąży przedstawił Plante i wsp. Powyższą ilość ciąży uzyskano u 31 kobiet. Średnia wieku chorych wynosiła 32 lata [18].

Znaczącą rolę laparoskopowej trachelektomii pochwowej, zarówno w aspekcie zachowania płodności jak i efektów leczenia choroby podstawowej, podkreślają także Krauss T i wsp. [19].

Roy i wsp. przedstawili analizę 37 chorych leczonych powyższą metodą. Uzyskano 13 ciąży bez pogorszenia odległych wyników leczenia. Ci sami badacze przedstawili wyniki leczenia 30 chorych na raka szyjki macicy we wczesnym stopniu zaawansowania. W 18 miesięcznym okresie obserwacji stwierdzono 1 nawrót choroby, uzyskano 6 ciąży. Po raz kolejny autorzy zwrócili szczególną uwagę na potrzebę bardzo dokładnej selekcji chorych do tego typu leczenia [20].

Wright J i wsp. potwierdzają wartość terapeutyczną konizacji w aspekcie zachowania płodności u młodych kobiet w stopniu zaawansowania FIGO IA1, jednak zwracają uwagę na konieczność podjęcia świadomej decyzji przez pacjentkę z uwzględnieniem wieku, biologii guza i osobistych preferencji [2].

Przypadek przedstawiony przez Hahna M i wsp. potwierdza ogromną rolę precyzji zabiegów przeprowadzonych w wybranych ośrodkach, jak trachelektomia i chirurgia laparoskopowa, w zachowaniu płodności, jednak zwraca uwagę na zagrożenie powikłaniami metabolicznymi, jak również przedwczesnym porodem [3].

Shepherd J H, prezentując wyniki leczenia chorych na wczesnego raka szyjki macicy podkreślił znaczenie leczenia oszczędzającego u młodych chorych, jednak zaznaczył, że poza trachelektomią, powinna być przeprowadzona laparoskopowa limfadenektomia w ośrodkach mających doświadczenie w tego typu zabiegach [4].

Plante i wsp. podkreślają znaczenie rozważenia leczenia oszczędzającego i jego indywidualizacji w każdym przypadku wczesnego raka szyjki macicy, zwracając uwagę na ogólnosiątkowy trend wskazujący na przesunięcie wieku posiadania potomstwa w kierunku coraz późniejszego wieku [21].

Potrzebę indywidualizacji leczenia chorych na wczesnego raka szyjki macicy z przedstawieniem wszystkich opcji terapeutycznych prezentują w swojej pracy również Panek i wsp. [22].

Chociaż poprzednia dekada przyniosła wiele nowych metod postępowania w raku szyjki macicy, największy rozwój nastąpił w chirurgii laparoskopowej i przezpochwowej. Szczególną uwagę zwrócono na możliwość zachowania płodności u młodych chorych.

Do chwili obecnej metody leczenia oszczędzającego zarezerwowane są dla kobiet w bardzo wczesnym stopniu zaawansowania. Być może w przyszłości zastosowanie neoadjuwantowej chemioterapii przyniesie spodziewane efekty u kobiet w bardziej zaawansowanej chorobie. Bardzo pozytywnym zjawiskiem jest fakt rozwoju metod molekularnych, pozwalających na bliższe poznanie biologii nowotworu, dające możliwość selekcji podgrup chorych, które mogą być leczone oszczędzająco przy zachowanym minimalnym ryzyku wznowy nowotworowej. Prawdopodobnie, obecnie stosowane w wielu ośrodkach, szerokie wycięcie macicy z przydatkami i limfadenektomią, w niektórych przypadkach jest leczeniem zbyt agresywnym i konizacja z badaniem węzła wartowniczego może okazać się wystarczającą. Jednak, jak dotychczas, doniesienia odnośnie poszczególnych rodzajów trachelektomii są nieliczne, również przedstawiane są nieliczne grupy chorych. Dlatego, w chwili obecnej, rozważając daną opcję terapeutyczną u młodych chorych na wczesnego raka szyjki macicy, zawsze należy wziąć pod uwagę możliwość przeprowadzenia ewentualnego leczenia oszczędzającego, w aspekcie jakości życia po leczeniu, zachowania płodności, czynników ryzyka, a przede wszystkim szansy wyleczenia.

Podsumowując, leczenie z zastosowaniem trachelektomii u chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania IA2, IB1, IIA, powinno być rozważane u kobiet młodych, które pragną zachować płodność, po dokładnym przeanalizowaniu czynników ryzyka nawrotu procesu nowotworowego. Każdy przypadek powinien być analizowany oddzielnie, z uwzględnieniem czynników klinicznych i histopatologicznych oraz chęci zachowania płodności przez chorą.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe ogółem. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2007 roku. Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Warszawa, 2009, 2, 15-21.
2. Wright J, Nathavitharana R, Lewin S, [et al.]. Fertility conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. *Obstet Gynecol.* 2010, 115, 585-590.
3. Hahn M, Zubke W, Schauf B, [et al.]. Fertility-conserving treatment of early stage cervical cancer using trachelectomy and laparoscopic lymphadenectomy-a case report and a review of recent literature. *Gynecol Surg.* 2008, 5, 143-146.
4. Shepherd J. Challenging dogma: radical conservation surgery for early stage cervical cancer in order to retain fertility. *Ann R Coll Surg Engl.* 2009, 91, 181-187.
5. Farthing A. Future fertility after conservation surgery for cervical cancer. *Br J Hosp Med.* 2006, 67, 250-252.
6. Balega J, Michael H, Hurteau J, [et al.]. The risk of nodal metastasis in early adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2004, 14, 104-109.
7. Krivak T, Rose G, McBroom J, [et al.]. Adenocarcinoma in situ; a systematic review of therapeutic options and predictors of persistent or recurrent disease. *Obstet Gynecol Surv.* 2001, 56, 567-575.
8. Tay E, Yew W, Ho T. Management of adenocarcinoma in situ (ACIS) of the uteri cervix-a clinical dilemma. *Singapore Med J.* 1999, 40, 36-39.
9. Havrilesky L, Leath C, Huh W, [et al.]. Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for stage IB2 cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2004, 93, 429-434.
10. Zanetta G, Fei F, Mangioni C. Chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide and cisplatin for the treatment of squamous cell cervical cancer: The experience of Monza. *Semin Oncol.* 2000, 27, 23-27.
11. Koliopoulos G, Sotiriadis A, Kyrgiou M, [et al.]. Conservative surgical methods for FIGO stage IA2 squamous cell cervical carcinoma and their role in preserving women's fertility. *Gynecol Oncol.* 2004, 93, 469-473.
12. Smith J, Boyle D, Corless D, [et al.]. Abdominal radical trachelectomy: a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997, 104, 1196-1200.
13. Shepherd J, Crawford R, Oram D. Radical trachelectomy: a way to preserve fertility in the treatment of early cervical cancer. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998, 105, 912-916.
14. Ungar L, Palfalvi L, Hogg R, [et al.]. Abdominal radical trachelectomy: a fertility preserving option for women with early cervical cancer. *BJOG.* 2005, 112, 366-369.
15. Cibula D, Ungar L, Palfalvi L, [et al.]. Laparoscopic abdominal radical trachelectomy. *Gynecol Oncol.* 2005, 97, 707-709.
16. Hatami M, Del Priore G, Chudnoff S, Goldberg G. Preserving fertility in invasive cervical adenocarcinoma by abdominal radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy. *Arc Iran Med.* 2006, 9, 413-416.
17. Shen K, Lang J, Yang J, [et al.]. Analysis of 16 patients with early cervical cancer treated by laparoscopic vaginal radical trachelectomy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2006, 41, 222-225.
18. Plante M, Renaud M, Hoskins I, Roy M. Vaginal radical trachelectomy: a valuable fertility – preserving option in the management of early – stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2005, 98, 3-10.
19. Krauss T, Huschmand Nia A, Viereck V, Knons G. New developments in the treatment of cervical cancer. *Onkologie.* 2001, 24, 340-345.
20. Roy M, Plante M. Pregnancies after radical vaginal trachelectomy for early-stage cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1998, 179, 1491-1496.
21. Plante M, Roy M. Fertility-preserving options for cervical cancer. *Oncology (Williston Park).* 2006, 20, 479-488.
22. Panek G, Sobczewski P, Derlatka P, [i wsp.]. Współczesne możliwości zdolności do rozrodu u kobiet leczonych z powodu nowotworów narządu rodowego. *Gin Onkol.* 2006, 4, 230-240.