

# Diagnostyka i leczenie raka szyjki macicy

## Diagnostics and treatment of cervical carcinoma

© GINEKOLOGIA I POŁOŻNICTWO 4 (6) 2007

Artykuł poglądowy/Review article

---

MARIUSZ BIDZIŃSKI

Ośrodek: Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobiecth,  
Centrum Onkologii w Warszawie

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński,  
Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej

---

Adres do korespondencji/Address for correspondence

Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobiecth

Centrum Onkologii w Warszawie

ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

### Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 2107/2482

Tabele/Tables 3

Ryciny/Figures 0

Piśmiennictwo/References 24

Received: 24.09.2007

Accepted: 18.10.2007

Published: 20.11.2007

### Streszczenie

W Polsce od wielu lat zachorowalność na raka szyjki macicy utrzymuje się na stałym poziomie. Według statystyk Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2004 roku rozpoznano 3345 nowych przypadków raka szyjki macicy. Nadal odnotowuje się wysokie wskaźniki umieralności z powodu tego nowotworu. Leczenie chorych z rakiem szyjki macicy wymaga bardzo starannej diagnostyki zarówno histopatologicznej, jak i radiologicznej oraz dużego doświadczenia zespołu leczącego. W większości przypadków wymagane jest leczenie skojarzone, co stwarza konieczność zespołowego współdziałania: ginekologów, ginekologów onkologów, radioterapeutów oraz onkologów klinicznych. Prawidłowo zaplanowane oraz właściwie i terminowo przeprowadzone leczenie daje szansę na dobry ostateczny wynik terapii.

**Słowa kluczowe:** rak szyjki macicy, diagnostyka, leczenie

### Summary

The mortality rates for cervical carcinoma in Poland remain stable. According to the statistical data collected by the National Carcinoma Registry, 3345 novel cases of cervical carcinoma were diagnosed in 2004. High mortality rates for cervical carcinoma are still being observed. The treatment of subjects with cervical carcinoma requires an extremely meticulous diagnostics both in histopathological and in radiological respect as well as extensive experience on the part of the medical team. The majority of cases involve interdisciplinary treatment thus necessitating the cooperation between gynecologists, gynecological oncologists, radiotherapists and clinical oncologists. A treatment properly scheduled and performed in due time gives an opportunity for the therapy to yield a positive outcome.

**Key words:** cervical carcinoma, diagnostics, treatment

W Polsce od wielu lat zachorowalność na raka szyjki macicy (R.SZ.M) utrzymuje się na stałym poziomie. Według statystyk Krajowego Rejestru Nowotworów, w roku 2004 rozpoznano 3345 nowych przypadków R.SZ.M [1]. Nadal odnotowuje się wysokie wskaźniki umieralności z powodu tego nowotworu, a to przede wszystkim efekt niekorzystnego rozkładu stopni klinicznego zaawansowania w chwili rozpoznania choroby. U około 60% chorych chorobę rozpoznajemy w stopniu IIb i wyższych stopniach według klasyfikacji FIGO [2].

Objawy kliniczne raka szyjki macicy pojawiają się dość późno, zatem znacząca część chorych we wczesnych stadiach choroby nie zgłasza dolegliwości. Zazwyczaj jako pierwszy sygnał nieprawidłowości pojawia się krwawienie nie związane z miesiączką, mogą także występować krwawienia po stosunku. W następnym okresie dołączają się upławy i bóle w okolicy krzyżowo – lędźwiowej lub pośladków. Obrzęk kończyny dolnej występuje w bardzo zaawansowanych stadiach choroby. Częstym sygnałem do podjęcia kroków diagnostycznych jest nieprawidłowy wynik cytologii pobranej z szyjki macicy. Dopiero wynik badania histopatologicznego materiału pobranego z tarczy części pochwowej (wskazane wykonanie biopsji pod kontrolą kolposkopu) lub wyskrobin z kanału szyjki, upoważnia do rozpoznania choroby nowotworowej. Wynik histopatologiczny określa typ nowotworu, istotny dla właściwego doboru metody leczenia, jednak ostateczne zakwalifikowanie do rodzaju terapii jest możliwe po określeniu stopnia klinicznego zaawansowania R.SZ.M.

#### DIAGNOSTYKA RAKA SZYJKI MACICY

Do ustalenia stopnia zaawansowania klinicznego konieczne jest wykonanie następujących badań:

- Badania zestawionego: przez pochwę i przez odbytnicę,
- RTG klatki piersiowej,
- Urografii lub USG jamy brzusznej,
- Cystoskopii, jeśli nacieki obejmuje przednią ścianę pochwy,
- Rektoskopii, jeśli nacieki obejmuje tylną ścianę pochwy,
- Badań biochemicznych krwi oraz morfologii.

W przypadku chorej, u której w wycinku stwierdzono raka mikroinwazyjnego, bez widocznych makroskopowo zmian na tarczy części pochwowej, dla ustalenia właściwego stopnia zaawansowania oraz określenia sposobu postępowania w pierwszym etapie należy wyciąć stożek z szyjki. Tylko w ten sposób możemy potwierdzić, że przypadek kwalifikuje się do stopnia Ia.

W ten sposób przeprowadzone postępowanie diagnostyczne, upoważnia do postawienia właściwego stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu i ustalenia metody leczenia. Stopnie klinicznego zaawansowania R.SZ.M. wg klasyfikacji FIGO przedstawia tabela 1.

The mortality rates for cervical carcinoma in Poland remain stable. According to the statistical data collected by the National Registry of Carcinomas, 3345 novel cases of cervical carcinoma were diagnosed in 2004. High mortality rates for cervical carcinoma are still being observed [1], mainly as a result of a disadvantageous distribution of the stages of clinical development upon the detection of carcinoma. In approximately 60% of subjects the condition is only revealed at stage IIb or further stages in accordance with the classification referred to as FIGO [2].

The clinical symptoms of cervical carcinoma emerge gain expression rather late so a major number of patients suffering from the condition at its early stages report no ailments. The first signal of an underlying abnormality will usually be bleeding not related to menstruation cycle, sometimes occurring in the wake of sexual intercourse. The next period will be accompanied by leucorrhoea and sacrolumbar or gluteal pain. Bottom limb edemas occur at advanced stages of the condition. What often provokes diagnostic procedures is an abnormal result of cervical cytology. Yet it is none other than the outcome of histopathological examination of the material collected from ectocervical surface (it is recommended to conduct biopsy guided by colposcopy) or cervical canal scrapings that warrant the diagnosis of neoplastic disease. The histopathological result defines the type of neoplasm which is crucial for the choice of an appropriate treatment method. However, the definite classification of the type of therapy is only settled after the determination of the stage of clinical development OF CERVICAL CARCINOMA

#### DIAGNOSTICS OF CERVICAL CARCINOMA

In order to determine the stage of the clinical development of the condition the following examinations should be performed:

- Combined examinations: transvaginal and transrectal,
- RTG of the thorax,
- Urography or USG of the abdominal cavity,
- Cystoscopy, if the infiltration is situated in the anterior vaginal wall,
- Rectoscopy, if the infiltration is situated in the posterior vaginal wall,
- Biochemical blood examination and morphology.

In a subject with microinvasive carcinoma detected in a tissue fragment which was otherwise devoid of macroscopically visible lesions of ectocervical surface, cervical conization must be performed in the first instance in order to identify accurately the stage of development and type of treatment. It is the only means of confirming that the condition in question falls into the category of stage Ia.

Thus conducted diagnostic process mandates both a precise diagnosis of the stage of clinical development and the choice of treatment method. The stages of clinical development of cervical carcinoma as defined in FIGO classification are detailed in Table 1.

**Tabela 1.** Klasyfikacja stopni zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy według FIGO

Stopień	Opis
0	Rak przedinwazyjny
I	Rak ograniczony do macicy (naciekanie trzonu macicy jest nieistotne)
IA	Inwazyjny rak szyjki rozpoznany jedynie na podstawie wyników badań mikroskopowych. Wszystkie przypadki z widocznymi makroskopowo zmianami, nawet przy powierzchownym naciekanu, kwalifikujemy do stopnia IB. Naciekanie przestrzeni naczyniowych, zarówno chłonnych jak i krwionośnych nie wpływa na klasyfikację
IA1	Średnica zmiany do 7 mm a naciekanie podścieliska $\leq 3$ mm.
IA2	Średnica zmiany do 7 mm a naciekanie podścieliska powyżej 3mm, lecz nie przekracza 5 mm
IB	Zmiana widoczna makroskopowo, lub ognisko raka w badaniu mikroskopowym przekracza kryteria IA2
IB1	Guz o średnicy $\leq 4$ cm
IB2	Guz o średnicy $> 4$ cm
II	Rak przechodzi poza szyjkę macicy lecz nie nacieka ścian miednicy i/lub 1/3 dolnej ściany pochwy.
IIA	Guz nacieka pochwę, bez 1/3 dolnej
IIB	Guz nacieka przymacicze
III	Guz nacieka ścianę miednicy i/lub 1/3 dolną ścianę pochwy i/lub powoduje wodonercze lub nieczynną nerkę.
IIIA	Guz nacieka 1/3 dolną ścianę pochwy
IIIB	Guz nacieka ścianę miednicy i/lub powoduje wodonercze lub nieczynną nerkę
IVA	Guz nacieka śluzówkę pęcherza moczowego lub odbytnicy lub szerzy się poza miednicą małą
IVB	Przerzuty odległe

Według obowiązujących zasad klasyfikacji FIGO, raz postawiony stopień zaawansowania choroby (przed rozpoczęciem leczenia) nie może być zmieniony w trakcie prowadzonej terapii, czy to na podstawie informacji uzyskanych z badań obrazowych - KT, RM lub limfoscyntygrafii, a także przeprowadzonego zabiegu chirurgicznego. Te zasady, choć kontrowersyjne, pozwalają na porównanie materiału klinicznego pochodzącego z różnych ośrodków zlokalizowanych na różnych kontynentach [3]. W przypadku wątpliwości w ocenie klinicznej zawsze należy postawić stopień niższy, tzn. wynik interpretujemy na korzyść chorej. Jest oczywiste, że dane uzyskane na podstawie nowoczesnych metod obrazowania, pozwalają nam precyzyjniej dobrać odpowiednią metodę leczenia, jednak raz jeszcze pragnę podkreślić nie pozwalają nam przeklasyfikowywać chorej do innego stopnia zaawansowania klinicznego R.SZ.M.

#### LECZENIE RAKA SZYJKI MACICY

Typ histopatologiczny R.SZ.M również może mieć wpływ na wybór metody leczenia.

**Table 1.** Classification of the stages of cervical carcinoma clinical development in keeping with FIGO

Stage	Characteristics
0	Carcinoma in situ
I	Carcinoma restricted to vagina (infiltration of uterine corpus is insignificant)
IA	Invasive cervical carcinoma diagnosed on the sole basis of microscopic tests results. All cases with macroscopic lesions, even those featuring only superficial infiltration, are qualified as stage IB. The infiltration of intravascular space, both lymphatic cardiovascular does not affect the classification.
IA1	Diameter of lesion up to 7 mm and stromal infiltration $\leq 3$ mm.
IA2	Diameter of lesion up to 7 mm and stromal infiltration above 3mm yet not exceeding 5 mm
IB	Macroscopically visible lesion or neoplastic focus in microscopic test transgresses the criteria for IA2
IB1	Tumour with the diameter of $\leq 4$ cm
IB2	Tumour with the diameter of $> 4$ cm
II	Carcinoma affects the area beyond uterine cervix but does not infiltrate pelvic walls and/or 1/3 of inferior vaginal wall.
IIA	Tumour infiltrates vagina except for its inferior 1/3
IIB	Tumour infiltrates parametrium
III	Tumour infiltrates pelvic wall and/or 1/3 of inferior vaginal wall and/or causes hydronephrosis or renal failure.
IIIA	Tumour infiltrates 1/3 inferior vaginal wall
IIIB	Tumour infiltrates pelvic wall and/or causes hydronephrosis or renal failure
IVA	Tumour infiltrates the mucosa of urinary bladder or rectum or spreads beyond lesser pelvis.
IVB	Remote metastases

According to the current rules pertaining to FIGO classification, once diagnosed, the stage of disease development (prior to treatment) cannot be altered in the course of therapy, neither on the basis of data acquired by means of imaging examinations – CAT scan, MRI or lymphoscintigraphy as well as by means of surgical procedure. Much as they are controversial, the rules mentioned above allow for a comparative analysis of clinical material from different centres situated on various continents [3]. Doubts in respect of clinical evaluation require the assignment of a lower stage, that is, interpretation is favorable for the patient. It goes without saying that the data collected by virtue of modern imaging techniques permit a precise selection of an appropriate treatment method but, let me once again underline, they fail to reclassify the cervical carcinoma as another stage of clinical development cervical carcinoma.

#### TREATMENT OF CERVICAL CARCINOMA

The histopathological type of cervical carcinoma may also affect the choice of therapeutic means.

Najczęściej, rozpoznaje się raka płaskonabłonkowego. Ten typ raka występuje w około 85% przypadków. Jednym z podtypów tego raka jest *carcinoma verucosum*, nowotwór który jest zdecydowanie mniej wrażliwy na radioterapię, a zatem stosowanie radioterapii w takich przypadkach może być nieskuteczne. Typ gruczolowy R.SZ. M. występuje u około 10% chorych. Jednym z najważniejszych czynników rokowniczych w przypadku tego nowotworu jest ocena stopnia dojrzałości histologicznej – grading. U chorych z rakiem nisko dojrzałym, bardziej optymalnym sposobem postępowania jest radiochemioterapia niż chirurgia. Swoim przebiegiem klinicznym przypomina on raki neuroendokrynne, stąd leczenie wymaga uzupełnienia radioterapii o komponenty terapii systemowej. W przypadku rozpoznania raka drobnokomórkowego szyjki macicy, zawsze należy różnicować ten guz z guzami neuroendokrynnymi, co może pomóc w wyborze optymalnej metody leczenia [2].

Wybór metody leczenia jest zatem wypadkową kilku istotnych czynników tj.: stopnia zaawansowania choroby, typu histologicznego nowotworu, wieku chorej, jej indywidualnych preferencji oraz możliwości i doświadczenia ośrodka podejmującego się leczenia R.SZ.M.

### Stopień 0

Leczenie nowotworu w tym stopniu zaawansowania polega na wycięciu zmienionej szyjki przy pomocy noża chirurgicznego, pętli LEEP lub wykonania zabiegu metodą laserową. Dopuszcza się, w wyselekcjonowanych przypadkach, stosowanie krioterapii. Należy zachować czujność przy leczeniu przedinwazyjnego raka o typie gruczolowym, gdyż ten rodzaj raka może występować wieloogniskowo i w publikowanych analizach zdarzały się chore, z doszczętnym wycięciem ogniska w stożku zaś w następnie usuniętej macicy rozpoznany kolejny ogniskiem przedinwazyjnego raka. Dlatego u chorych po zakończonym okresie prokreacyjnym w tym typie raka zalecane jest wykonanie prostego wycięcia macicy [4,5]. U chorych u których istnieją przeciwwskazania do operacji lub nie wyrażających zgody na proponowane leczenie chirurgiczne alternatywą jest zastosowanie brachyterapii.

### Stopień IA

U chorych w stopniu IA1 bez naciekania przestrzeni naczyniowych, wolnym marginesem i chcących zachować płodność konizacja szyjki macicy może być wystarczającym sposobem leczenia [6]. W pozostałych przypadkach adekwatnym zabiegiem jest proste wycięcie macicy. U chorych z rakiem płaskonabłonkowym w stopniu IA2 lub z zajęciem przestrzeni naczyniowych w stopniu IA1, z uwagi na wyższy odsetek zmian w węzłach chłonnych (nawet do 7%), proponuje się wycięcie macicy z usunięciem z terenu miednicy węzłów chłonnych. Wyjątkiem mogą być kobiety pragnące zachować płodność. W takich przypadkach wyko-

The commonest type diagnosed is squamous cell carcinoma. This type of carcinoma occurs in approximately 85% subjects. One of its subtypes is constituted by *carcinoma verucosum*, a neoplasm largely insensitive to radiotherapy, thus rendering treatment with radiotherapy ineffective. The cervical adenocarcinoma develops in approximately 10% of subjects. One of the most significant prognostic factors as regards this neoplasm is the evaluation of the stage of histological maturity – grading. In subjects with poorly advanced carcinoma, radiotherapy and not surgical treatment is the optimum therapeutic means. The clinical course of its development resembles neuroendocrine carcinoma thus making it necessary to complete therapy with systemic treatment. Upon the detection of small cell cervical carcinoma, tumour of this variety should be differentiated from neuroendocrine tumours with a view to the optimum therapeutic method selection [2].

Therapeutic method selection relies upon several salient factors such as the stage of disease development, the histological type of neoplasm, patient's age, her individual preferences and capacities as well as the past experiences of the health care centre in charge of cervical carcinoma treatment.

### Stage 0

The treatment of the neoplasm at this stage of development involves the resection of the affected cervix by means of surgical knife, LEEP loop or a laser procedure. Cryotherapy is admissible in selected cases. Vigilance must be kept as regards tumoral type carcinoma in situ since this type of carcinoma may have numerous foci and in the analyses published there are reports of subjects after complete excision of carcinoma focus within the cone who had another focus of carcinoma in situ detected in the subsequently resected uterus. It is for this reason that in patients past reproductive age hysterectomy is recommended in this type of carcinoma [4,5]. Brachytherapy is the alternative if there are counter indications against operation or the patient does not agree to undergo the proposed surgical treatment.

### Stage IA

In subjects at stage IA1 without the infiltration of vascular space, a clear margin and a desire to retain fertility cervical conization may prove to be a sufficient therapeutic means [6]. In the remainder of cases the adequate procedure features hysterectomy. In subjects with squamous cell carcinoma at either stage IA2 or stage IA1 if vascular space is affected, hysterectomy with the excision of pelvic lymph nodes is proposed owing to a higher incidence of lesions within lymph nodes (as high up as 7%). The exception are women who wish to preserve fertility. In their case the optimum choice is to perform conization and laparoscopic lymphadenectomy.



nianie konizacji i laparoskopowej limfadenektomii może być optymalnym wyborem.

U chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego w stopniu IA1 należy wykonać proste usunięcie macicy, zaś w stopniu IA2 poszerzyć zabieg o miedniczą limfadenektomię. Chore z gruczołowym typem R.SZ.M pragnące zachować zdolności prokreacyjne wymagają indywidualnych konsultacji. Wykonanie konizacji z pewnością jest mniej bezpieczne u chorych z rakiem o niskim stopniu dojrzałości – G3 [7-9].

### Stopień IB1 i IIA

Chorzy w tych stopniach zaawansowania równie skutecznie mogą być leczeni, zarówno samodzielną chirurgią, jak i metodą radiochemioterapii. Należy zatem unikać łączenia tych obu metod, gdyż nie poprawiamy wyników terapii zaś narażamy chorą na wyższy odsetek powikłań leczenia [10-12]. Przy wyborze metody leczenia oprócz oczywistych kliniczno – patologicznych czynników należy także uwzględnić preferencje chorej. Wiadomym jest, że radioterapia powoduje trwałe zmniejszenie pochwy, co w przyszłości, u tych kobiet, może utrudnić lub uniemożliwić współżycie płciowe. Niszczy także w sposób trwały gonadę, co dla wielu chorych może być nie do zaakceptowania. Przebyte stany zapalne miednicy małej, choroby jelit, współistniejące mięśniaki macicy, czy miednicza lokalizacja nerki są względnymi przeciwwskazaniami do zastosowania radioterapii.

Na podstawie przeprowadzonego przez Gynecologic Oncology Group prospektywnego badania klinicznego (nr 109) dowiedziono, że w grupie chorych o średnim ryzyku (tabela 2.) zastosowanie uzupełniającej radioterapii zmniejsza ryzyko niepowodzeń leczenia (tabela 3.). Należy zatem traktować chore z średnim ryzykiem nawrotu raka, jako potencjalne kandydatki do uzupełniającej radiochemioterapii i tym samym rozważyć celowość chirurgii [17].

W przypadku wyboru chirurgicznej metody leczenia, naciekanie przymacicza, potwierdzenie ogniska nowotworu w węzłach chłonnych lub innych miejscach jamy brzusznej (potwierdzone wynikiem badania doraźnego) jest przeciwwskazaniem do radykalnego wycięcia macicy. Nie ma obiektywnych dowodów, świadczących, że usunięcie macicy poprawia wyniki leczenia, zaś może istotnie narażać chorą na powikłania utrudniając tym samym szybkie rozpoczęcie radiochemioterapii lub chemioterapii [13]. To stanowisko nie jest powszechne i są ośrodki, w których usuwa się przerzutowo zmienione węzły chłonne w celu zapewnienia większej lokalnej skuteczności radiochemioterapii.

U chorych pragnących zachować płodność w wyselekcjonowanych przypadkach można wykonać zabieg trachelektomii wraz z wycięciem węzłów chłonnych miednicy [14–16]. Wskazania do tego zabiegu są, co prawda restrykcyjne: średnica guza nie powinna przekraczać 2 cm, brak nacieku w okolicy ujścia wewnętrznego szyjki, niezmienione węzły chłonne miednicy oraz

In subjects with a diagnosed adenocarcinoma at stage IA1 hysterectomy should be conducted, at stage IA2 the procedure should further include pelvic lymphadenectomy. Patients with cervical adenocarcinomas who want to retain reproductive function require individual examinations. Conization presents a higher risk as compared to subjects with a less advanced stage of carcinoma maturity – G3 [7-9].

### Stage IB1 and IIA

Subjects at these stages of disease development may be treated with equal efficacy, either by surgical means or by radiochemotherapeutic method. Thus, combined use of both methods mentioned is to be avoided as it fails to improve treatment results and only raises the risk of complications due to therapy [10-12]. Apart from the self-evident clinical and pathological factors, the subject's preferences are to be taken into consideration as regards the choice of therapeutic method. It is a fact that radiotherapy results in permanent vaginal constriction hindering or impeding sexual intercourse. It also irreversibly destroys gonads which many find unacceptable.

Past inflammations within lesser pelvis, intestinal diseases, concurrent uterine myomas or pelvic localization of kidney are relative counterindications against radiotherapy.

On the basis of the prospective clinical trial performed by Gynecologic Oncology Group (no.109) it was demonstrated that in the medium risk group of subjects (Table 2.) complementary radiotherapy diminishes treatment inefficacy rates (Table 3.). Patients who show medium risk of carcinoma recurrence are to be treated as potential candidates for complementary radiochemotherapy and justification for surgery demands reconsideration in their case [17].

With regard to the selection of surgical therapeutic means, infiltration of parametrium, confirmed neoplastic foci in lymph nodes or elsewhere within the abdominal cavity (as corroborated by physical examination) is a counterindication against radical hysterectomy. There is no objective evidence to the effect that hysterectomy is beneficial for therapeutic outcome and it may result in complications thereby delaying the onset of either radiochemotherapy or chemotherapy [13]. This approach is not universally adopted and there are centres at which metastatic lymph nodes are removed in order to boost local efficacy of radiochemotherapy.

In eligible subjects who wish to preserve fertility trachelectomy coupled with the excision of pelvic lymph nodes may be performed [14–16]. However, the indications for this procedure are highly restrictive: the tumour diameter should not exceed 2 cm, no infiltration in the vicinity of cervical internal orifice should be present, pelvic lymph nodes should show no abnormalities and no history of infertility should emerge from the interview and the anatomy of the reproductive organ must be within standard. The incidence of recurrence

brak wywiadu w kierunku niepłodności, a także musi być potwierdzona prawidłowa anatomiczna budowa narządu rodowego. Ryzyko nawrotów w dotychczas opublikowanych ponad 450 przypadkach, w ten sposób leczonych chorych, nie przekracza 4,5%, co jest w pełni akceptowalne z punktu widzenia bezpieczeństwa onkologicznego. Wielu chorym, leczonym w ten sposób, umożliwiono urodzenie zdrowego dziecka.

Zagadnienie węzła wartowniczego w leczeniu chorych na R.SZ.M. jest ostatecznie nierozstrzygnięte stąd nadal ta procedura nie jest powszechnie stosowana jako samodzielna metoda oceny splotu chłonnego.

### Stopień IB2

U chorych w tym stopniu zaawansowania wyniki leczenia są znacznie gorsze. Odsetek 5 letnich przeżyć wynosi około 57%, co sprawia, że ten stopień zaawansowania nowotworu częściej porównuje się ze stopniem IIB niż IB1. W przypadku, gdy naciek przekracza 4 cm średnicy, w ponad 80% przypadków wymagane jest zastosowanie radioterapii pooperacyjnej.

Większość ośrodków onkologicznych u takich chorych, rezygnuje z pierwotnego leczenia chirurgicznego. Chirurgia jest stosowana jedynie w przypadkach braku regresji guza w trakcie prowadzonej radiochemioterapii lub potwierdzonego badaniem histopatologicznym

in over 450 cases of thus treated subjects described so far does not exceed 4,5% which by all means meets the requirements of oncological safety. Numerous patients subjected to such were impeded from giving birth to a healthy child.

The issue of sentinel lymph node in the treatment of subjects suffering from cervical carcinoma remains unsolved and, hence, the procedure is not commonly applied as a solitary method of the evaluation of lymph flow.

### Stage IB2

In subjects at this stage of disease development the results of treatment are by far inferior. The rates of expectancy of 5 years amounts to nearly 57% justifying the comparison of this stage of carcinoma to stage IIB rather than IB1. If infiltration diameter exceeds 4 cm, postoperative radiotherapy is required in over 80% of subjects.

The majority of oncological centres abandon primary surgical treatment. Surgery is implemented only in the absence of tumour regression in the course of ongoing radiochemotherapy or if there is a histopathological confirmation that the subject was not cured after the completion of therapy. Surgical treatment may be applied when anatomical conditions are unfavorable in

**Tabela 2.** Kryteria zastosowane w badaniu GOG 109

Naciekanie przestrzeni limfatycznych	Naciekanie podścieliska	Rozmiar guza
Pozytywne	Głębokie 1/3	Każdy
Pozytywne	Średnie 1/3	≥ 2 cm
Pozytywne	Płytke 1/3	≥ 5 cm
Negatywne	Głębokie lub średnie 1/3	≥ 4 cm

**Tabela 3.** Liczba i miejsce nawrotów raka w badaniu GOG 109

Miejsce nawrotu	Radioterapia (N = 137)	Obserwacja (N = 140)
Bez nawrotu	116 ( 84,7%)	101 (72,1%)
Nawrót lokalny	18 (13,1%)	27 (19,3%)
Pochwa	2	8
Miednica	15	17
Pochwa i miednica	1	2
Nawrót odległy	3 (2,2%)	10 (7,1%)
Jama brzuszna	0	3
Jama brzuszna i miednica	0	1
Płuca	2	2
Płuca i miednica	0	2
Płuca i CUN	0	1
Kości i węzeł nadobojczykowy	1	1
Miejsce nieznanne	0	2 (1,4%)

**Table 2.** Criteria adopted for the purpose of GOG 109 examination

Infiltration of lymphatic space	Stromal infiltration	Size of tumour
Positive	Profound 1/3	Each
Positive	Medium 1/3	≥ 2 cm
Positive	Superficial 1/3	≥ 5 cm
Negative	Profound or medium 1/3	≥ 4 cm

**Table 3.** Number and localization of carcinoma metastases in GOG 109 examination

Localization of metastasis	Radiotherapy (N = 137)	Observation (N = 140)
No metastasis	116 ( 84,7%)	101 (72,1%)
Local metastasis	18 (13,1%)	27 (19,3%)
Vagina	2	8
Pelvis	15	17
Vagina and pelvis	1	2
Remote metastasis	3 (2,2%)	10 (7,1%)
Abdominal cavity	0	3
Abdominal cavity and pelvis	0	1
Lungs	2	2
Lungs and pelvis	0	2
Lungs and CNS	0	1
Bones and supraclavian node	1	1
Localization unknown	0	2(1,4%)

niewyleczenia chorej po zakończeniu terapii. Leczenie chirurgiczne stosuje się również w przypadku, gdy po zakończonej teleterapii nie ma odpowiednich warunków anatomicznych do przeprowadzenia brachyterapii. Napromienianie nie tylko obszaru miednicy mniejszej lecz także pól przykręgosłupowych poprawiło wyniki 10 letnich przeżyć w tej grupie chorych o 11% - badanie RTOG 7920 [18]. Wyniki tego badania pozostawiają dziś pewien niedosyt, gdyż zostało opublikowane przed powszechnym wprowadzeniem do leczenia chorych na R.SZ.M radiochemioterapii, a zatem we współczesnych warunkach wymagane byłoby przeprowadzenie nowego klinicznego doświadczenia. Zaplanowane badanie GOG 201, mające porównać wyniki chorych leczonych chirurgią i uzupełniającą radiochemioterapią oraz chorych leczonych wyłącznie radiochemioterapią zostało przerwane z powodu niskiej rekrutacji do pierwszego z ramion.

### **Stopnie IIB, IIIA, IIIB**

Wprowadzenie w roku 1999 radiochemioterapii jako standardu do leczenia miejscowo zaawansowanego R.SZ.M. zmniejszyło o 40–50% ryzyko względne zgonu w tej grupie chorych. Radiochemioterapia z użyciem cotygodniowych wlewnów cisplatyny w dawce 40mg/m<sup>2</sup> jest najpopularniejszym ze stosowanych schematów [19]. U chorych bez zajęcia węzłów okołoaortalnych teleterapia koncentruje się na przestrzeni miednicy małej, zaś dawka mierzona w punkcie A wynosi od 45–50 Gy.

Brachyterapia, najczęściej z użyciem niskich energii promieniowania (LDR) powoduje, że tkanki w punkcie referencyjnym A również otrzymują około 35-40 Gy. W przypadku rozpoznania zmienionych przerzutowo węzłów miednicy i/lub nacieku przymacicza dodatkowo w przerwach pomiędzy aplikacjami brachyterapii, stosuje się napromienianie na zajęte obszary do łącznej dawki odpowiednio od 60 do 70 Gy [20]. Wymaga to jednak dużej ostrożności i bardzo dokładnego planowania terapii przez fizyków medycznych i lekarzy radioterapeutów.

Chore z potwierdzonymi przerzutami do węzłów chłonnych okołoaortalnych wymagają dodatkowego napromienienia na pola przykręgosłupowe. Wielowariantowe analizy wykazały, że najważniejszymi czynnikami wpływającymi na efekt końcowy radiochemioterapii jest: uzyskanie dawki 85Gy w punkcie A, użycie radiouczulaczy oraz przeprowadzenie całego leczenia w czasie nie dłuższym niż 8 tygodni.

### **Stopień IVA**

W tym stopniu zaawansowania klinicznego rozpoznajemy około 5% chorych. Ze względu na częste przypadki istniejących przetok, zarówno pochwowo-pęcherzowych i/lub pochwowo-odbytniczych leczenie musi być indywidualizowane.

Wykonanie chirurgicznego wytrzewienia jest brane pod uwagę u chorych z centralnie zlokalizowanym guzem [21]. W przypadku bocznej lokalizacji guza bardziej odpowiednia jest metoda radioterapii. Nieste-

regard to brachytherapy once teletherapy has been terminated. The irradiation of not only lesser pelvis but also perispinal fields has raised life expectancy of 10 years by 11% in this group of subjects – according to RTOG 7920 examination [18]. The examination's results remain inexhaustive as they were published prior to the introduction of radiochemotherapy as a common therapeutic means of subjects with cervical carcinoma and nowadays a novel clinical trial is called for. The scheduled GOG 201 examination aimed at the comparative analysis of subjects treated by surgical means with supplementary radiochemotherapy as opposed to patients subjected to solitary radiochemotherapy has been discontinued due to low enrollment rates for the first cohort of patients.

### **Stages IIB, IIIA, IIIB**

The introduction of radiochemotherapy as a standard means of local treatment in advanced cervical carcinoma in 1999 has diminished relative mortality rates by 40–50% in the cohort of subjects with these stages of condition. Radiochemotherapy with weekly infusions of cisplatin dosed 40mg/m<sup>2</sup> is the commonest of the protocols employed [19]. In subjects in periaortal nodes are not affected teletherapy is targeted at the area of lesser pelvis and the dose measured at point A reaches 45–50 Gy.

Brachytherapy, most common with low-density radiation (LDR) causes tissue at point A to receive a dose of 35-40 Gy. Upon the diagnosis of metastatic pelvic lymph nodes and/or parametrium infiltration, in the intervals of brachytherapy and complementary irradiation of areas affected is implemented, in joint doses of, respectively, from 60 to 70 Gy [20]. The procedure calls for utmost carefulness and meticulous planning by medical physicists and radiotherapists.

The patients with confirmed metastases to periaortal lymph nodes require an additional irradiation of perispinal fields. Multivariate analyses have manifested that the most significant to affect the final result of radiochemotherapy are the achievement of 85Gy dose at point A, the implementation of radio-sensitizers and treatment duration of below 8 weeks.

### **Stage IVA**

This stage of clinical development is diagnosed in approximately 5% of patients. Owing to a high incidence of fistulas, vagino-vesical and/or vagino-rectal, treatment must be designed to meet individual needs.

Surgical excision may be considered in patients with centrally localized tumour [21]. In lateral tumours radiotherapy is preferred. Unfortunately, brachytherapy is frequently impossible to implement due to the anatomical configuration of infiltration or the presence of fistulas. In the latter case there are indications for the surgical procedure of exposing intestinal stoma above the fistula or formation of intestinal urine collector (orthotropic collector is preferred). Life expect-

ty często nie ma warunków do zastosowania brachyterapii, czy to z powodu anatomicznej konfiguracji nacieku, czy też obecności przetok. W tym drugim przypadku istnieją wskazania do chirurgicznej interwencji polegającej na wyłonieniu stomii jelitowej powyżej przetoki lub wytworzeniu jelitowego zbiornika moczu (preferowany zbiornik ortotropowy). Wyniki 5 letnich przeżyć nie przekraczają 20% pomimo zastosowania nowoczesnych sposobów radioterapii takich jak: konformalna teleterapia, czy zastosowanie modulowanych wiązek promieniowania jonizującego (IMRT). U części chorych w złym stanie ogólnym, czy z licznymi przeciwwskazaniami do radioterapii pozostaje jedynie wybór leczenia objawowego.

### Stopień IVB

Przypadki raka szyjki macicy w stopniu IVB są na szczęście rzadkością. Pięcioletnie przeżycia nie przekraczają 10%. Większość chorych w tym stopniu zaawansowania jest leczonych paliatywnie. Przeciwwskazanie stosuje się napromienianie 10 frakcjami po 3 Gy każda. Zastosowanie chemioterapii z użyciem cisplatyny i 5 fluorouracylu w monoterapii lub kombinacji powoduje uzyskanie obiektywnej odpowiedzi u 15–20% chorych. Przy zastosowaniu programu łączącego topotecan wraz z cisplatyną, odsetek obiektywnych odpowiedzi wzrósł do 27% [22].

### LECZENIE NAWROTU RAKA SZYJKI MACICY

Leczenie tych chorych wymaga zawsze indywidualizacji postępowania. Ogólną obowiązującą regułą jest postępowanie według następujących zasad: niepowodzenia po radioterapii najczęściej leczymy chirurgicznie, natomiast w terapii niepowodzeń po leczeniu chirurgicznym stosujemy radio lub chemioterapię. Na wybór metody leczenia ma wpływ szereg czynników, z których najważniejsze to: wiek chorej, jej stan ogólny, rozległość zmian i ich lokalizacja, czas po zakończeniu leczenia pierwotnego i wola chorej [23, 24].

### PODSUMOWANIE

Leczenie chorych z rakiem szyjki macicy wymaga bardzo starannej diagnostyki zarówno histopatologicznej, jak i radiologicznej oraz dużego doświadczenia zespołu leczącego. W większości przypadków wymagane jest leczenie skojarzone, co stwarza konieczność zespołowego współdziałania: ginekologów, ginekologów onkologów, radioterapeutów oraz onkologów klinicznych. Jedynie prawidłowo zaplanowane i właściwie oraz terminowo przeprowadzone leczenie daje szansę na dobry ostateczny wynik terapii. Zastosowanie nowych technik leczenia niestety nie spowodowało znaczącej poprawy wyników terapii a jedynie istotne zmniejszenie powikłań przeprowadzanego leczenia. Istnieje zatem konieczność szerszego wprowadzania w polskiej populacji kobiet programów profilaktyki raka szyjki macicy, zarówno pierwotnej i wtórnej.

tancy beyond 5 years occurs in no more than 20% of subjects despite the implementation of modern radiotherapeutic means such as conformal teletherapy, or the ion beam Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT). In a part of subjects with poor overall condition or with numerous counterindications against radiotherapy there remains only the choice of symptomatic treatment.

### Stage IVB

Fortunately, cervical carcinoma in stage IVB is rare. Life expectancy of 5 years occurs in at most 10% of subjects. The majority of patients with the condition are subjected to palliative treatment. Antihemorrhagic procedures involve irradiation with 10 fractions, 3 times each. Chemotherapy with cisplatin and 5 fluorouracil in either monotherapy or combined treatment elicits an objective response in 15–20% of subjects. A simultaneous application of both topotecan and cisplatin brought about a rise in objective response percentage to 27% [22].

### TREATMENT OF RECURRENT CERVICAL CARCINOMA

The treatment of patients suffering from recurrent cervical carcinoma always requires an individual approach. The general rule is to follow the principle of introducing surgical procedures if radiotherapy fails and chemotherapy after surgical treatment proves ineffective. Numerous factors influence the selection of therapeutic means, among which the most significant feature: subject's age, her general condition, the extent of lesions and their localization, time elapsed after primary treatment and the subject's own choice [23, 24].

### RECAPITULATION

The treatment of subjects with cervical carcinoma requires both histopathological and radiological diagnostics and extensive experience on the part of the medical team. The majority of cases call for an interdisciplinary treatment thus entailing the cooperation between gynecologists, gynecological oncologists, radiotherapists and clinical oncologists. Only a treatment properly scheduled and performed in due time gives an opportunity for the therapy to yield a positive outcome. Unfortunately, the implementation of novel therapeutic methods has failed to improve the results of treatment to a considerable extent and has only minimized complications caused by the treatment. Thus prophylactic programmes against cervical carcinoma, both primary and secondary, aimed at the population of Polish women must be carried out at a larger scale.



## Piśmiennictwo / References:

1. **Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński W.**: Cancer in Poland in 2004 year. Polish Cancer Registry 2004; 1 – 112. [http:// 148.81.190.231/coi](http://148.81.190.231/coi)
2. International Federation of Gynecology and Obstetrics: 26<sup>th</sup> annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 95(suppl 1) S43 – S103.
3. **Benedet JL, Bender H, Jones H 3<sup>rd</sup>, et al.**: FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 70: 209 – 262.
4. **Hacker NF.**: Cervical cancer. Practical Gynecologic Oncology. Edt. Berek JS, Hacker NF. Lippincott Williams&Wilkins Philadelphia 2005; 337 – 395.
5. **Wolf JK, Levenback C, Malpica A, et al.**: Adenocarcinoma in situ of the cervix: significance of cone biopsy margins. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 82 – 86.
6. **Morris M, Mitchell MF, Silva EG, et al.**: Cervical conization as definitive therapy for early invasive squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 193 – 196.
7. **Benedet JL, Anderson GH.**: Stage IA carcinoma of the cervix revisited. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 1052 – 1059.
8. **Ueda M, Ueki K, Kanemura M et al.**: Conservative excisional laser conisation for early invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 231 – 234.
9. **McHale M, Le TD, Burger RA et al.**: Fertility sparing treatment for in situ and early invasive adenocarcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 726 – 730.
10. **Landoni F, Maneo A, Cormio G, et al.**: Class II versus class III radical hysterectomy in stage Ib–IIa cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 3–12.
11. **Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al.**: A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 177 – 183.
12. **Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al.**: Randomized study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib–IIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 350: 535–40.
13. **Frigerio L, Busci L, Rabaiotti E, Mariani A.**: Adjuvantive radiotherapy after radical hysterectomy in high risk early stage cervical carcinoma. Assessment of morbidity and recurrences. *Eur J Gynaecol Oncol* 1994;15(2):132–7.
14. **Dargent D, Franzosi F, Ansquer Y et al.**: Extended trachelectomy relapse: plea for patient involvement in medical decision. *Bull Cancer* 2002; 89: 1027 – 1030.
15. **Plante M, Renaud MC, Francois H et al.**: Vaginal radical trachelectomy: an oncologically safe fertility preserving surgery. An updated series of 72 cases and revive of the literature. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 614 – 623.
16. **Leitao MM, Chi DS.**: Fertility Sparing options for patients with gynecologic malignancies. *The Oncologist* 2005; 10: 613 – 622.
17. **Monk BJ, Tian C, Rose PG, et al.**: Which clinical/pathologic factors matter in the era of chemoradiation as treatment for locally advanced cervical carcinoma? Analysis of two GOG trials. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 427 – 433.
18. **Rotman M, Pajak TF, Choi K, et al.**: Prophylactic extended field irradiation of paraaortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IIA cervical carcinomas. Ten year treatment results of RTOG 7920. *JAMA* 1995; 274: 387 – 393.
19. **Rose PG.**: Chemoradiotherapy: The new standard care for invasive cervical cancer. *Drugs* 2000; 60: 1239 – 1244
20. **Jhingran A, Eifel PJ, Ramirez PT.**: Treatment of locally advanced cervical cancer. Gynecologic Cancer. Edt Eifel PJ, Genshenson DM, Kavanagh JJ, Silva EG. Springer Science New York 2006; 102 – 124.
21. **Robertson G, Lopes A, Beyon G et al.**: Pelvic exenteration: a review of the Gateshead experience 1974 – 1992. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 96: 1395 – 1399.
22. **Long HJ 3<sup>rd</sup>, Bundy BN, Grendys EC Jr, et al.**: Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a GOG Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4626 – 4633.
23. **Höckel M.**: Pelvic recurrence of cervical cancer; relapse pattern, prognostic factors and the role of extended radical treatment. *J Pelvic Surg* 1999; 5: 255 – 266.
24. **Sobiczewski P, Bidziński M, Derlatka P.**: Laparoscopic ligation of the hypogastric artery in the case of bleeding in advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 344-8.