

**Rak Szyjki
Macicy**
Podręczne
Algorytmy



RAK SZYJKI MACICY REKOMENDACJE

w oparciu o

Wytyczne ESGO-ESTRO-ESP
dotyczące raka szyjki macicy



Cibula, D., Pötter, R., Chiva, L., Planchamp, F., Avall-Lundqvist, E., Cibula, D., ... Raspollini, M., R. (2018). The European Society of Gynaecological Oncology/ European Society for Radiotherapy and Oncology/ European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. International Journal of Gynecological Cancer, 28(4), 641-655. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001216

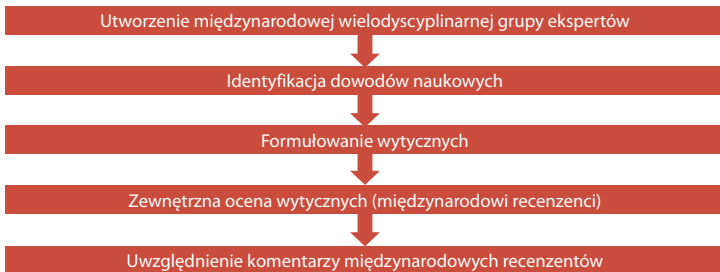
Europejskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (ESGO) pragnie podziękować międzynarodowej grupie ekspertów za ich dyspozycyjność, wsparcie, pracę oraz opracowanie wytycznych dotyczących leczenia pacjentów z rakiem szyjki macicy. Jesteśmy również wdzięczni 159 międzynarodowym recenzentom za ich udział (pełna lista jest dostępna na stronie ESGO). ESGO pragnie wyrazić szczerą wdzięczność Narodowemu Instytutowi Raka z Francji za zapewnienie środków finansowych.

Imię i nazwisko	Specjalizacja	Afiliacja
David Cibula	Chirurg (przewodniczący)	Gynecologic Oncology Center, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague (Czech Republic)
Richard Pötter	Radioterapeuta (przewodniczący)	Vienna General Hospital, Vienna (Austria)
Maria Rosaria Raspollini	Patomorfolog (przewodniczący)	University Hospital, Careggi - Florence (Italy)
François Planchamp	Metodolog	Institut Bergonié, Bordeaux (France)
Elisabeth Avall-Lundqvist	Onkolog	Linköping University, Linköping (Sweden)
Daniela Fischerova	Radiolog	Gynecologic Oncology Center, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, (Czech Republic)
Christine Haie Meder	Radioterapeuta	Institut Gustave Roussy, Villejuif (France)
Christhardt Köhler	Chirurg	Asklepios Hamburg Altona and University of Cologne, Medical Faculty, Cologne (Germany)
Fabio Landoni	Chirurg	University of Milan Bicocca, Monza (Italy)
Sigurd Lax	Patomorfolog	General Hospital Graz Sued-West, Graz (Austria)
Jacob Christian Lindegaard	Radioterapeuta	Aarhus University, Aarhus (Denmark)
Umesh Mahantshetty	Radioterapeuta	Tata Memorial Hospital, Mumbai (India)
Patrice Mathevet	Chirurg	Lausanne University, Lausanne (Switzerland)
W. Glenn McCluggage	Patomorfolog	Belfast Health And Social Care Trust, Belfast (United Kingdom)
Mary McCormack	Onkolog	University College Hospital London, London (United Kingdom)
Raj Naik	Chirurg	Queen Elizabeth Hospital, Gateshead (United Kingdom)
Remi Nout	Radioterapeuta	Leiden University, Leiden (Netherlands)
Sandro Pignata	Onkolog	Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori "FondazioneG Pascale", IRCCS, Naples, (Italy)
Jordi Ponce	Chirurg	University Hospital of Bellvitge (IDIBELL), Barcelona (Spain)
Denis Querleu	Chirurg	Institut Bergonié, Bordeaux (France)
Francesco Raspagliesi	Chirurg	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milan (Italy)
Alexandros Rodolakis	Chirurg	Athens University, Athens (Greece)
Karl Tamussino	Chirurg	Medical University of Graz, Graz (Austria)
Pauline Wimberger	Chirurg	Dresden University, TU Dresden, Dresden (Germany)

Mimo znaczących postępów w badaniach przesiewowych, wykrywaniu i leczeniu przedinwazyjnych zmian szyjki macicy, rak inwazyjny szyjki macicy jest piątym najczęściej występującym nowotworem u kobiet w Europie. Niemniej jednak, zarówno w Europie, jaki i na całym świecie widoczne są znaczące dysproporcje pod względem występowania, toku postępowania i umieralności na raka szyjki macicy¹.

Europejskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (the European Society of Gynaecological Oncology, ESGO) we współpracy z Europejskim Towarzystwem Radioterapii i Onkologii (the European Society for Radiotherapy and Oncology, ESTRO) oraz Europejskim Towarzystwem Patologicznym (the European Society of Pathology, ESP) opracowały klinicznie istotne oraz oparte na dowodach naukowych wytyczne obejmujące kompleksowe ustalenie stopnia zaawansowania, postępowanie i ścisły nadzór nad chorymi. Postępowanie obejmuje terapię oszczędzającą płodność, stopień T1a, T1b1/T2a1, klinicznie bezobjawowego raka szyjki macicy (zdiagnozowanego po prostej histerektomii), miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy, chorobę pierwotną z przerzutami odległymi, raka szyjki macicy u kobiet w ciąży oraz nawrót choroby. Dodatkowo określono także zasady radioterapii i oceny patologicznej.

Pięcioletowy proces tworzenia wytycznych:



Celem niniejszych wytycznych jest ulepszenie i ujednoczenie postępowania wielodyscyplinarnego z pacjentkami chorymi na raka szyjki macicy. Przedstawione dane są skierowane do ginekologów onkologicznych, ginekologów, chirurgów, radioterapeutów, patomorfologów, onkologów klinicznych, radiologów, lekarzy rodzinnych, zespołów opieki paliatywnej i specjalistów pokrewnych dziedzin.

Niniejsze wytyczne nie odnoszą się do postępowania w przypadku neuroendokrynnego raka szyjki macicy, mięsaków i innych rzadkich podtypów histologicznych. Nie obejmują one również ekonomicznych analiz danego postępowania. W celu zaplanowania optymalnego postępowania, stosowaniu omawianych wytycznych powinna towarzyszyć ocena indywidualnej sytuacji klinicznej.

1. Ferlay, J., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 49, 1374-1403 (2013)

Aby zapewnić zgodność przedstawionych założeń z dowodami naukowymi, opracowano je w oparciu o szczegółowy przegląd piśmiennictwa, które zostało poddane krytycznej ocenie, do którego włączono artykuły opublikowane między styczniem 1997, a styczniem 2017.

W przypadku, gdy postępowanie uznano za dopuszczalne, ale niestandardowe – zastrzeżono, że w dalszym ciągu podlega ono dyskusji i/lub dalszej ocenie. W przypadku braku jasnych dowodów naukowych, ocena oparta była na doświadczeniu zawodowym oraz konsensusie grupy ekspertów.

Niniejsze wytyczne obejmują pięć różnych stopni „siły wytycznych” (system klasyfikacji według Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN²):

- A** Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie kliniczne z randomizacją oceniane jako 1 ++, mające bezpośrednie zastosowanie do grupy docelowej; lub
Materiał dowodowy składający się głównie z badań sklasyfikowanych jako 1+, bezpośrednio stosowanych dla grupy docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników.
- B** Materiał dowodowy zawierający badania oceniane jako 2++, bezpośrednio stosowane dla grupy docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub
Prognozowanie dowodów badań sklasyfikowanych jako 1++ lub 1+
- C** Materiał dowodowy zawierający badania oceniane jako 2+, bezpośrednio stosowane dla grupy docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub
Prognozowanie dowodów badań sklasyfikowanych jako 2++
- D** Poziom dowodów 3 lub 4; lub
Prognozowanie dowodów badań sklasyfikowanych jako 2+
- ✓ Rekomendowana najlepsza praktyka zalecana w oparciu o doświadczenie kliniczne grupy ekspertów.

1++ wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne z badań klinicznych z randomizacją lub badania kliniczne z randomizacją z bardzo niskim ryzykiem błędu, 1+ dobrze prowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania kliniczne z randomizacją o niskim ryzyku błędu, 2++ wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku zakłóceń lub braku obiektywizmu oraz wysokim prawdopodobieństwu wystąpienia związku przyczynowo-skutkowego, 2+ dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o niskim ryzyku zakłóceń lub braku obiektywizmu oraz umiarkowanym prawdopodobieństwie wystąpienia związku przyczynowo-skutkowego, 3 badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków, 4 opinie ekspertów.

2. <https://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexoldb.html>

SPIS TREŚCI:

Ogólne rekomendacje	8
Ocena zaawansowania klinicznego (staging).....	8
Postępowanie w przypadku raka szyjki macicy w stopniu T1a.....	12
Postępowanie w stopniu T1b1/T2a1	14
Leczenie oszczędzające płodność.....	18
Niemie klinicznie rak szyjki macicy rozpoznany pooperacyjnie po histerektomii całkowitej	20
Postępowanie w przypadku miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy	22
Przerzuty odległe w momencie rozpoznania.....	24
Nawrót choroby.....	25
Nadzór po leczeniu	29
Rak szyjki macicy w ciąży.....	32
Zasady radioterapii.....	34
Zasady oceny patomorfologicznej.....	39

OGÓLNE REKOMENDACJE

- ✓ Plan leczenia powinien być interdyscyplinarny, oparty o kompleksową i dokładną wiedzę dotyczącą czynników prognostycznych i predykcyjnych dla rezultatów leczenia onkologicznego, zachorowalności i jakości życia.
- ✓ Pacjentki powinny być dokładnie poinformowane o proponowanym planie leczenia i potencjalnych alternatywach oraz o ryzyku i korzyściach zastosowania wszystkich opcji.
- ✓ Leczenie powinno być prowadzone przez zespół specjalistów wykwalifikowany w diagnostyce i leczeniu nowotworów ginekologicznych.

OCENA ZAAWANSOWANIA KLINICZNEGO (STAGING)

Ocena zaawansowania według FIGO i klasyfikacja TNM:

- ✓ Pacjentki z rakiem szyjki macicy powinny być zakwalifikowane do poszczególnych grup zgodnie z klasyfikacją TNM. Należy również udokumentować stopień zaawansowania klinicznego (FIGO) (tabela 1).
- C** Klasyfikacja według TNM powinna opierać się na całościowym badaniu fizykalnym, obrazowaniu i badaniu histopatologicznym, przedyskutowanymi na forum wielodyscyplinarnym.
- ✓ Powinno się udokumentować metodę zastosowaną do określenia wielkości guza (T), zajęcia węzłów chłonnych (N) i przerzutów odległych (M) np. ocena kliniczna (c), lub/i metody diagnostyki obrazowej (i) i/lub rozpoznanie histopatologiczne patologa (p).
- ✓ Przerzuty do węzłów chłonnych należy sklasyfikować zgodnie z klasyfikacją TNM (patrz: zasady oceny patologicznej).

Tabela 1- Ocena zaawansowania według FIGO i klasyfikacji TNM

Kategoria T ³	Ocena zaawansowania wg FIGO ⁴	Definicja
TX		Nie można dokonać oceny guza pierwotnego
T0		Brak dowodów na występowanie guza pierwotnego
T1	I	Rak ograniczony do szyjki macicy (naciek na macicę wyklucza zakwalifikowanie pacjentki do tego stadium)
T1a	IA	Rak inwazyjny rozpoznawany wyłącznie mikroskopowo. Inwazja podścieliska do 5 mm (mierzona od podstawy nabłonka), średnica zmiany 7 mm lub mniej; zajęcie przestrzeni naczyniowej (żylna lub limfatyczna) nie wpływa na klasyfikację.
T1a1	IA1	Inwazja podścieliska do 3 mm (mierzona od błony podstawnej), średnica zmiany do 7 mm
T1a2	IA2	Inwazja podścieliska od 3 mm do 5 mm, średnica zmiany do 7 mm
T1b	IB	Zmiana widoczna makroskopowo, ograniczona do szyjki macicy lub zmiana mikroskopowa z inwazją większą niż T1a2/IA2. Dotyczy wszystkich zmian makroskopowych, włącznie z tymi o inwazji jedynie powierzchownej.
T1b1	IB1	Makroskopowo widoczna zmiana o średnicy do 4 cm
T1b2	IB2	Makroskopowo widoczna zmiana o średnicy większej niż 4 cm
T2	II	Rak rozrastający się poza szyjkę macicy, ale nienaciekający dolnej 1/3 części pochwy ani ścian miednicy
T2a	IIA	Rak bez zajęcia przymacic
T2a1	IIA1	Makroskopowo widoczna zmiana o średnicy ≤4 cm w największym wymiarze;
T2a2	IIA2	Makroskopowo widoczna zmiana o średnicy >4 cm w największym wymiarze;
T2b	IIB	Inwazja przymacic
T3	III	Rak nacieka ściany miednicy* i/lub zajmuje dolną 1/3 ściany pochwy i/lub powoduje wodonercze bądź unieczynnienie nerkę
T3a	IIIA	Rak nacieka pochwę obejmuje jej dolną 1/3 długości, ale nie dochodzi do ścian miednicy
T3b	IIIB	Rak nacieka ściany miednicy i/lub powoduje wodonercze bądź unieczynnienie nerkę
T4	IVA	Rak nacieka błonę śluzową pęcherza moczowego bądź odbytnicy i/lub nacieka na przyległe narządy poza miednicę (naciek potwierdzony biopsją – obrzęk pęcherza moczowego nie jest wystarczający do klasyfikacji guza do T4)
	IVB	Rozsiew do odległych narządów.

* ściana miednicy – mięśnie, powięzi, nerwy, naczynia oraz kości miednicy

3. Union for International Cancer Control (UICC). 8th edition of the UICC TNM classification of malignant tumours (2016).

4. Pecorelli, S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet 105, 103-104 (2009).

Pecorelli, S., Zigliani, L. & Odicino, F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. Int J Gynaecol Obstet 105, 107-108 (2009).

Pecorelli, S. Corrigendum to „Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet 108, 176 (2010).

Czynniki prognostyczne

Dokumentacja medyczna powinna zawierać następujące czynniki prognostyczne:

- ocena zaawansowania wg TNM i FIGO, w tym maksymalny wymiar guza, szczegółowy opis naciekania struktur anatomicznych przez guz oraz zajęcie węzłów chłonnych (liczba, rozmiar, lokalizacja)
- histopatologiczny typ nowotworu
- głębokość inwazji podścieliska oraz minimalna grubość niezajętego podścieliska szyjki macicy
- obecność lub brak zajęcia przestrzeni limfatyczno-naczyniowej (LVSI)
- obecność lub brak przerzutów odległych

Miejsca diagnostyka kliniczna i radiologiczna

✓ Obowiązkowymi elementami diagnozy raka szyjki macicy są: badanie miednicy i biopsja, opcjonalnie – uzupełnienie o kolposkopię.

B Obowiązkowo, w celu oceny zasięgu guza oraz podjęcia decyzji odnośnie leczenia należy wykonać rezonans magnetyczny miednicy mniejszej (MRI – magnetic resonance imaging).

✓ USG przezpochwowe lub przezodbytnicze jest dopuszczalne do oceny, jeśli wykonuje je odpowiednio doświadczony ultrasonografista.

✓ Jeśli w pęcherzu moczowym lub odbytnicy udokumentowana zostanie rezonansem magnetycznym lub badaniem ultrasonograficznym podejrzana zmiana, można rozważyć cystoskopię lub rektoskopię w celu przeprowadzenia biopsji.

Diagnostyka przerzutów węzłowych i odległych

B

Złoty standard w ocenie rokowania oraz leczenia we wczesnym stadium raka szyjki macicy (T1a, T1b1, T2a1) stanowi chirurgiczna lub histopatologiczna ocena zajęcia węzłów chłonnych miednicy mniejszej (z wyjątkiem stopnia T1a1 oraz braku LVS1).

B

Pozytronowa tomografia komputerowa (PET-CT) lub tomografia komputerowa klatki piersiowej/jamy brzusznej (CT) jest zalecana do oceny przerzutów węzłowych i odległych w miejscowo zaawansowanym raku szyjki macicy (T1b2 i wyższe (z wyjątkiem T2a1)) lub we wczesnym stadium choroby z obecnością podejrzanych w badaniach obrazowych węzłów chłonnych.

B

Przed rozpoczęciem leczenia chemioradioterapią z intencją wyleczenia, badaniem z wyboru stosowanym w jego planowaniu jest PET-CT.

C

W miejscowo zaawansowanym raku szyjki macicy z negatywnymi w badaniach obrazowych węzłami chłonnymi okołoaortalnymi można rozważyć pobranie w/w węzłów co najmniej do poziomu tętnicy kręzkowej dolnej, w celu oceny zaawansowania.

✓

Przy podejrzeniu raka szerzącego się poza szyjkę macicy należy rozważyć biopsję w celu potwierdzenia lub wykluczenia choroby przerzutowej oraz uniknięcia niewłaściwego postępowania leczniczego. Biopsja wycinkowa (gruboigłowa) jest preferowana nad biopsją aspiracyjną cienkoigłową, ponieważ pozwala na histologiczną ocenę tkanki.

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU RAKA SZYJKI MACICY W STOPNIU T1a

Rozpoznanie raka szyjki macicy w stopniu T1a

✓ Rozpoznanie raka szyjki macicy T1a powinno opierać się na ocenie materiału z konizacji (lub wycięcia) dokonanej przez doświadczonego histopatologa. Leczenie musi być oparte o wynik badania histopatologicznego, który zawiera dokładny pomiar maksymalnych dwóch wymiarów poprzecznych zmiany, i ocenę głębokości inwazji, marginesów cięcia, współistniejących patologii i wiarygodną ocenę zajęcia przestrzeni limfatyczno-naczyniowej (LVSI).

✓ U pacjentek chcących zachować płodność preferowana jest konizacja pętlą elektryczną (tzw. Loop) lub laserowa w stosunku do konizacji chirurgicznej (tzw. „zimnym nożem”). Powinno się zwracać szczególną uwagę na przekazanie materiału do badania histopatologicznego w całości, z minimalnymi uszkodzeniami termicznymi. Stożek szyjki powinien mieć oznaczone kierunki przed przekazaniem do histopatologa.

C Marginesy chirurgiczne stożka szyjki macicy powinny być wolne od zmian inwazyjnych jak i przedinwazyjnych (dopuszcza się wyjątek: zmiany przedinwazyjne w kanale szyjki macicy).

Leczenie raka szyjki macicy w stopniu T1a1

✓ Postępowanie z pacjentkami z chorobą w stopniu T1a1 powinno być indywidualizowane, w zależności od wieku pacjentki, chęci zachowania płodności oraz obecności lub braku LVSI.

✓ W przypadku zajętych marginesów (wyjątek: zmiany przedinwazyjne w kanale szyjki macicy) ponowna konizacja powinna zostać wykonana celem wykluczenia choroby inwazyjnej o większym zaawansowaniu.

B Ocena węzłów chłonnych pod kątem obecności przerzutów nie jest wskazana u pacjentek z chorobą w stopniu T1a1 i ujemnym LVSI ale może być rozważona u pacjentek w stopniu T1a1 z dodatnim LVSI. Biopsja węzła wartowniczego (bez dodatkowego wycięcia węzłów miednicznych) jest akceptowalną metodą oceny węzłów chłonnych.

C Konizacja może być rozważana jako leczenie ostateczne, ponieważ wycięcie macicy nie poprawia wyników leczenia.

C Radykalne podejście chirurgiczne takie jak radykalna histerektomia lub parametrektomia jest uważana obecnie za zbyt radykalne leczenie (ang. „overtreatment”) u pacjentek z chorobą w stopniu T1a1.

Leczenie raka szyjki macicy w stopniu T1a2

C

U pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu T1a2 optymalnym leczeniem jest konizacja szyjki macicy lub prosta histerektomia.

B

Resekcja przymacicz nie jest wskazana.

B

Ocena węzłów chłonnych może być rozważona u pacjentek LVSI ujemnych, ale powinna być przeprowadzona u pacjentek LVSI dodatnich. Biopsja węzła wartowniczego (bez dodatkowego wycięcia węzłów chłonnych miednicznych) wydaje się być akceptowalną metodą oceny węzłów chłonnych.



Rutynowe uzupełnianie leczenia o histerektomię nie jest rekomendowane po zachowawczym leczeniu choroby w stopniu T1a.

POSTĘPOWANIE W STOPNIU T1b1/T2a1

Zalecenia ogólne

C

Strategią leczenia powinno być unikanie łączenia radykalnych metod chirurgicznych z radioterapią, z powodu większej ilości powikłań związanych z leczeniem przy połączeniu obu metod.

Niezmienione węzły chłonne w badaniu obrazowym

Leczenie chirurgiczne

B

Leczeniem z wyboru jest radykalna operacja przeprowadzona przez ginekologa onkologa. Preferowanym sposobem leczenia jest chirurgia minimalnie inwazyjna.

B

Standardową procedurą oceny węzłów chłonnych jest systemowa limfadenektomia miedniczna. Rekomenduje się wykonanie biopsji węzła wartowniczego przed limfadenektomią. Zalecane techniki to znakowanie barwnikiem niebieskim razem z radiokoloidem lub użycie zieleni indocyjanowej.

✓

Ocena węzłów chłonnych powinna zostać wykonana jako pierwszy krok w leczeniu chirurgicznym. Rekomendowane jest wykonanie oceny śródoperacyjnej (skrawki mrożone). Do badania powinny zostać wysłane wszystkie węzły wartownicze z obu stron miednicy i/lub każdy inny podejrzany węzeł. Jeśli węzeł wartowniczy nie został zidentyfikowany, należy rozważyć śródoperacyjną ocenę wszystkich węzłów chłonnych miednicznych.

✓

Jeśli śródoperacyjna ocena węzłów chłonnych jest negatywna lub nie została wykonana, powinna zostać przeprowadzona systemowa limfadenektomia miedniczna. Obecnie, wykonanie jedynie biopsji węzła wartowniczego nie może być rekomendowane poza prospektywnymi badaniami klinicznymi. Systemowa limfadenektomia powinna obejmować usunięcie tkanki limfatycznej z lokalizacji, w których najczęściej znajdują się zajęte węzły wartownicze: obustronnie okolic dołów zasłonowych, okolic tętnic biodrowych zewnętrznych, tętnic biodrowych wspólnych i okolicy przedkrzyżowej. Węzły chłonne biodrowe zewnętrzne położone dystalnie (tak zwane biodrowe okalające) powinny zostać oszczędzone, jeśli nie są makroskopowo podejrzane.

✓

Typ radykalnej histerektomii (zakres wycięcia przymacicz, typy A-C2) powinien zostać wybrany w zależności od obecności czynników prognostycznych zidentyfikowanych przedoperacyjnie (Tabela 2).

Główne czynniki prognostyczne, takie jak rozmiar guza, maksymalna głębokość inwazji, LVSI służą do zaklasyfikowania pacjentki do grup: wysokiego, średniego i niskiego ryzyka niepowodzenia leczenia.

W opisie operacji powinien znaleźć się wypełniony szablon typu radykalnej histerektomii. Rekomendowane jest używanie klasyfikacji Querleu-Morrow w modyfikacji z 2017 r. (Tabela 3).

✓ Zachowanie jajników powinno zostać zaproponowane pacjentkom przed menopauzą z rakiem szyjki macicy płaskonabłonkowym lub gruczołowym związanym z infekcją HPV. Należy rozważyć obustronne wycięcie jajowodów.

C Jeśli śródoperacyjnie zostanie stwierdzone zajęcie węzłów chłonnych, włączając w to makro i mikroprzerzuty, powinno odstąpić się od dalszego usuwania węzłów chłonnych jak również radykalnej histerektomii. Pacjentki te, powinny zostać skierowane do dalszego leczenia przy użyciu radykalnej chemioradioterapii. Dla celów oceny stopnia zaawansowania, można rozważyć wycięcie węzłów okołoaortalnych do poziomu co najmniej tętnicy kręzkowej dolnej.

C Jeżeli w trakcie rozpoznania choroby, potwierdzone zostanie współistnienie czynników ryzyka, które wskazywałyby na konieczność terapii adjuwantowej, radykalna chemioradioterapia i brachyterapia może być rozważona, bez wcześniejszej operacji radykalnej. Należy wówczas odstąpić od wycięcia węzłów chłonnych miednicznych. Wycięcie węzłów chłonnych okołoaortalnych co najmniej do poziomu tętnicy kręzkowej dolnej może być rozważane u pacjentek bez cech przerzutów do węzłów w badaniach obrazowych.

Tabela 2.

Grupy ryzyka w zależności od czynników prognostycznych: sugerowany typ radykalnej histerektomii.

Grupa ryzyka	Rozmiar guza	LVSI	Inwazja podścieliska	Typ histerektomii radykalnej*
Niskie ryzyko	< 2 cm	Ujemne	Wewnętrzna 1/3	B1 (A)
Pośrednie ryzyko	≥ 2 cm < 2 cm	Ujemne Dodatnie	Każda Każda	B2 (C1)
Wysokie ryzyko	≥ 2 cm	Dodatnie	Każda	C1 (C2)

* zgodnie z klasyfikacją Querleu-Morrow (zobacz tabela 3)

Tabela 3. Klasyfikacja histerektomii radykalnej wg Querleu-Morrow⁵

Typ histerektomii	Tkanki wokół szyjki (ang. cervix) lub przymacice boczne (ang. lateral parametrium)	Przymacice przednie (ang. Ventral parametrium)	Przymacice tylne (ang. Dorsal parametrium)
Typ A	Połowa odległości między szyjką macicy a moczowodem (przyśrodkowo w stosunku do moczowodu -moczowód zidentyfikowany ale nie uwolniony)	Minimalne wycięcie	Minimalne wycięcie
Typ B1	Przy moczowodzie (na poziomie kanału moczowodowego, moczowód wolny od szyjki macicy i przymacicza bocznego)	Częściowe wycięcie więzadeł pęcherzowo-macicnych	Częściowe wycięcie więzadeł odbytniczno-macicnych i odbytniczno-pochwowych i otrzewnowego fałdu maciczno-krzyżowego
Typ B2	Tak jak w typie B1, dodatkowo limfadenektomia okołoszyjkowa bez resekcji struktur naczyniowych/nerwowych	Częściowe wycięcie więzadeł pęcherzowo-macicnych	Częściowe wycięcie więzadeł odbytniczno-macicnych i odbytniczno-pochwowych i otrzewnowego fałdu maciczno-krzyżowego
Typ C1	Poprzecznie odcięcie przy naczyniach biodrowych, część doogonowa pozostaje zachowana	Wycięcie więzadeł pęcherzowo-macicnych (dogłównowo od moczowodu) przy pęcherzu moczowym. Część bliższa więzadła pęcherzowo-pochwowego (unerwienie pęcherza powinno zostać zaoszczędzone)	Przy odbytnicy (nerw podbrzuszny powinien zostać zaoszczędzony)
Type C2	Całkowicie na poziomie przyśrodkowej części naczyń biodrowych (włączając w to część doogonową)	Na poziomie pęcherza moczowego (unerwienie pęcherza moczowego jest resekowane)	Przy kości krzyżowej (nerw podbrzuszny jest resekowany)
Type D	Przy ścianie miednicy, włączając resekcję naczyń biodrowych wewnętrznych i/lub fragmentów ściany miednicy	Przy pęcherzu moczowym. Nie stosuje się jeśli wykonuje się wytrzewienie	Przy kości krzyżowej. Nie stosuje się jeśli wykonuje się wytrzewienie

5. Querleu, D., Cibula, D. & Abu-Rustum, N.R. 2017 Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy. Ann Surg Oncol (2017)

Alternatywne sposoby leczenia

C Radykalna radioterapia włączając brachyterapię reprezentuje efektywną alternatywną metodę terapii (zobacz: Zasady radioterapii). Może być rozważana w szczególnych przypadkach niekorzystnych czynników rokowniczych.

✓ W niektórych ośrodkach przedoperacyjna brachyterapia z następowym leczeniem chirurgicznym (Typ A histerektomii radykalnej) proponowana jest pacjentkom z grupy wysokiego i pośredniego ryzyka. Taka opcja jest akceptowana dla ośrodków doświadczonych w tego typu podejściu.

C Neoadjuwantowa chemioterapia z następowym leczeniem chirurgicznym nie jest rekomendowana.

Przerzuty w węzłach chłonnych w badaniach obrazowych

C U pacjentek z zajęтыми węzłami chłonnymi potwierdzonymi w badaniu obrazowym zalecana jest radykalna chemioradioterapia (zobacz: Zasady radioterapii). Wycięcie węzłów chłonnych okołaortalnych, co najmniej do poziomu tętnicy krezkowej dolnej, może być rozważane u pacjentek bez cech przerzutów do węzłów chłonnych w badaniach obrazowych.

✓ Można rozważyć usunięcie podejrzanych węzłów chłonnych.

Leczenie adjuwantowe

B Radioterapia w leczeniu adjuwantowym powinna być rozważana przy współistnieniu czynników ryzyka w ostatecznym badaniu histopatologicznym, takich jak rozmiar guza, LVSI, głębokość inwazji podścieliska.

✓ Jeśli w takiej sytuacji wykonany został adekwatny typ radykalnej histerektomii (Tabela 3), alternatywną opcją jest obserwacja, szczególnie w zespołach doświadczonych w tego typu podejściu.

Po pierwotnym radykalnym leczeniu chirurgicznym, adjuwantowa chemioradioterapia jest wskazana w następujących grupach pacjentek (zobacz: Zasady radioterapii):

- B**
- przerzuty do węzłów chłonnych miednicznych, włączając makro (pN1) lub mikro pN1(mi) przerzuty w węzle wartowniczym lub jakimkolwiek węzle chłonnym miednicznym, wykryte śródoperacyjnie lub w ostatecznym badaniu histopatologicznym ⇒ chemioradioterapia
 - zajęte marginesy (pochwa/przymacicza) ⇒ chemioradioterapia, brachyterapia w formie tzw. boost może być rozważona
 - zajęcie przymacicza ⇒ chemioradioterapia

Rak kikuta szyjki macicy

✓ Postępowanie w przypadku raka kikuta szyjki macicy jest równoważne z zaleceniami dla pacjentek bez uprzedniej nadszykowej (subtotalnej) histerektomii. Zastosowanie radioterapii, a szczególnie brachyterapii, może być konieczne.

LECZENIE OSZCZĘDZAJĄCE PŁODNOŚĆ

✓ Przed podjęciem decyzji o włączeniu leczenia oszczędzającego płodność, zaleca się skierowanie pacjentki na konsultację do ośrodka specjalizującego się w medycynie rozrodu.

✓ Leczenie oszczędzające płodność powinno być proponowane wyłącznie w ośrodkach ginekologii onkologicznej mających bogate doświadczenie w takim postępowaniu.

✓ Czynniki prognostyczne, sposób oceny stopnia zaawansowania choroby oraz postępowanie przedoperacyjne u pacjentek rozważających leczenie oszczędzające płodność nie różnią się od standardowych (przedstawionych powyżej).

✓ Każda pacjentka z potwierdzonym histopatologicznie rakiem płaskonabłonkowym lub gruczolakorakiem na podłożu zakażenia HPV o największym wymiarze ≤ 2 cm, pragnąca zachować płodność, powinna zostać poinformowana o możliwości zastosowania leczenia oszczędzającego.

Należy przedstawić informacje dotyczące ryzyka onkologicznego i położniczego oraz związanego z odstąpieniem od tego typu leczenia w przypadku dodatnich marginesów lub wykrycia zmian przerzutowych w węzłach chłonnych.

✓ Leczenie oszczędzające płodność nie jest zalecane w przypadku rzadkich podtypów histologicznych raka szyjki macicy, w tym m.in. nowotworów neuroendokrynnych i gruczolakoraków niezwiązanych z zakażeniem HPV (nie licząc raka gruczolowego podstawnokomórkowego), ponieważ charakteryzują się one wysokim stopniem złośliwości.

✓ W celu oceny długości szyjki macicy pozostającej po konizacji oraz części nieobjętej procesem nowotworowym zaleca się wykonanie specjalistycznego badania ultrasonograficznego i/lub rezonansu magnetycznego miednicy mniejszej. Należy mieć na uwadze, że na podstawie badań obrazowych nie można jednoznacznie przewidzieć ostatecznego rozmiaru resekcji potrzebnej do uzyskania wolnych marginesów z zachowaniem bezpiecznej odległości.

B Warunkiem włączenia leczenia oszczędzającego płodność jest brak przerzutów w węzłach chłonnych. Ocena węzła wartowniczego powinna być pierwszym etapem w przypadku wyboru tego typu postępowania. Identyfikacja węzła wartowniczego oraz jego ocena w kierunku obecności ewentualnych przerzutów są wskazane ze względu na zwiększenie precyzyjności oceny stopnia zaawansowania raka szyjki macicy poprzez możliwość wykrycia mikroprzerzutów oraz małych makroprzerzutów. Zajęcie podejrzanych węzłów chłonnych należy potwierdzić wynikiem badania histopatologicznego. Zaleca się w tym celu śródoperacyjną ocenę histopatologiczną.

Węzły wartownicze pobrane obustronnie oraz inne podejrzane węzły powinny być przekazane do wykonania preparatów mrożonych w trybie doraźnym. Jeżeli obustronne zlokalizowanie węzłów wartowniczych nie jest możliwe, należy rozważyć śródoperacyjną ocenę węzłów miednicznych (więcej informacji na ten temat w sekcji nt. postępowania w stadium T1b1/T2a1). Ocena węzłów chłonnych nie jest wymagana w stadium T1a1 przy ujemnym LVSI.

✓ W przypadku śródoperacyjnego potwierdzenia zajęcia węzłów chłonnych należy odstąpić od leczenia oszczędzającego płodność i skierować pacjentkę do chemioradioterapii (patrz powyżej). Pierwszorzędnym celem leczenia oszczędzającego płodność jest resekcja guza z uzyskaniem odpowiedniego wolnego marginesu tkanek oraz zachowaniem górnej części szyjki macicy. Śródoperacyjna ocena preparatów mrożonych jest rzetelną metodą oceny górnego marginesu resekcji w materiale uzyskanym podczas trachelektomii, stąd należy rozważyć jej wykonanie.

B Konizacja i prosta trachelektomia są odpowiednimi metodami leczenia oszczędzającego z zachowaniem płodności dla pacjentek w stadium T1a1 i T1a2 bez zajęcia węzłów chłonnych i bez naciekania przestrzeni naczyniowych.

B Radykalna trachelektomia (typ A) może być rozważona w przypadku stadium T1a1 i T1a2 bez zajęcia węzłów chłonnych, lecz ze stwierdzonym naciekaniami przestrzeni naczyniowych. Opcjonalnie można wykonać konizację lub prostą trachelektomię.

B Radykalna trachelektomia (typ B) powinna być wykonana u pacjentek w stadium T1b1 ze zmianą o największym wymiarze ≤ 2 cm bez zajęcia węzłów chłonnych, lecz z naciekaniami przestrzeni naczyniowych.

✓ Podczas prostej lub radykalnej trachelektomii należy wykonać śródoperacyjne założenie przezbrzusznego szwu okrężnego cieśniowo-szyjkowego.

✓ Leczenie oszczędzające płodność u pacjentek ze zmianami przekraczającymi 2 cm nie jest zalecane i uważa się je za postępowanie eksperymentalne.

✓ W bardziej zaawansowanych stadiach choroby należy przedyskutować zastosowanie innych metod zachowania płodności. Celem zachowania płodności powinno być najbardziej efektywne postępowanie z uwzględnieniem regulacji prawnych obowiązujących w danym kraju bez zwiększania ryzyka onkologicznego pacjentki.

✓ Każda ciąża uzyskana po leczeniu oszczędzającym płodność jest traktowana jako ciąża wysokiego ryzyka, a poród powinien przebiegać w wyspecjalizowanym ośrodku perinatologicznym.

✓ U pacjentek po prostej lub radykalnej trachelektomii z jednoczesnym założeniem przezbrzusznego szwu okrężnego cieśniowo-szyjkowego, poród może się odbyć jedynie metodą cięcia cesarskiego.

✓ Rutynowa histerektomia po zakończeniu planów rozrodczych nie jest konieczna.

NIEMY KLINICZNIE RAK SZYJKI MACICY ROZPOZNANY POOPERACYJNIE PO HISTEREKTOMII CAŁKOWITEJ

Zalecenia ogólne

- ✓ Postępowanie powinno być zaplanowane na drodze wnikliwej analizy danego przypadku z uwzględnieniem dokładnego wyniku histopatologicznego przez zespół ekspertów wielospecjalistycznego konsylium.
- ✓ Przed podjęciem decyzji w sprawie dalszego postępowania należy wykonać badania obrazowe celem oceny zmiany pierwotnej oraz zajęcia węzłów chłonnych. W tym celu zalecane są takie same badania obrazowe jak w pozostałych przypadkach raka szyjki macicy (patrz powyżej).
- B** Postępowanie w niemym klinicznie raku szyjki macicy opiera się na takich samych wytycznych jak w pozostałych przypadkach. Strategia leczenia powinna polegać na unikaniu leczenia radykalnego leczenia chirurgicznego z radioterapią, gdyż cechuje się ono większym odsetkiem powikłań.

Postępowanie u pacjentek w stadium pT1a1 z naciekaniami lub bez naciekania przestrzeni naczyniowych oraz w stadium pT1a2 bez naciekania przestrzeni naczyniowych z wolnymi marginesami

- ✓ Pacjentki w stadium pT1a1 bez względu na status naciekania przestrzeni naczyniowych oraz pacjentki w stadium pT1a2 bez naciekania przestrzeni naczyniowych z wolnymi marginesami w materiale uzyskanym podczas histerektomii nie wymagają żadnego dodatkowego leczenia.

Postępowanie u pacjentek w stadium pT1a2 z naciekaniami przestrzeni naczyniowych, w stadium pT1b1 oraz w stadium pT2a1, z wolnymi marginesami

- ✓ Pacjentki w stadium pT1a2 z naciekaniami przestrzeni naczyniowych, w stadium pT1b1 lub pT2a1 po histerektomii prostej należy diagnozować w kierunku potencjalnego zajęcia przymaciczy i węzłów chłonnych.
- D** Radioterapia i chemioradioterapia stanowią efektywne metody leczenia w takich przypadkach oraz umożliwiają uniknięcie kolejnej operacji. Przy braku zmian resztkowych w badaniach obrazowych (z podejrzanymi węzłami chłonnymi włącznie) zalecana jest radioterapia. W przypadku stwierdzenia zmian resztkowych w badaniach obrazowych, w tym w węzłach chłonnych, zaleca się włączenie chemioradioterapii.
- C** U pacjentek z niepodejrzanymi radiologicznie węzłami okołoaortalnymi można rozważyć limfadenektomię okołoaortalną, co najmniej do poziomu tętnicy kręzkowej dolnej, w celu oceny stopnia zaawansowania choroby.
- ✓ Można rozważyć usunięcie podejrzaných węzłów chłonnych miednicznych.

Postępowanie u pacjentek w stadium pT1a2 z naciekaniem przestrzeni naczyniowych, w stadium pT1b1 oraz pT2a1 z wolnymi marginesami (ciąg dalszy)

D

Można rozważyć wykonanie operacji radykalnej u pacjentek bez stwierdzonego radiologicznie zajęcia węzłów chłonnych i przy braku wskazań do adjuwantowej radioterapii (w przypadku kombinacji negatywnych czynników prognostycznych).

✓

Limfadenektomia miednicza powinna być wykonana jako pierwszy etap operacji. Można rozważyć śródoperacyjną ocenę miednicznych węzłów chłonnych. Jeśli ich ocena jest ujemna lub nie jest wykonana, radykalna parametrektomia i resekcja górnej części pochwy powinny być przeprowadzone preferując techniki minimalnie inwazyjne. Typ radykalnej parametrektomii (zasięg resekcji przymacicz) powinien być dopasowany na podstawie czynników prognostycznych dla guza pierwotnego, opisanych powyżej (Tabela 2).

✓

Opis wykonanej procedury powinien zawierać szczegółowe informacje na temat zasięgu zastosowanej parametrektomii.

✓

Zaleca się wykorzystanie zmodyfikowanej klasyfikacji Querleu-Morrow z 2017 roku (Tabela 3).

D

W przypadku śródoperacyjnego stwierdzenia zajęcia węzłów chłonnych – obecności makro lub mikroprzerzutów – dalsze leczenie operacyjne (limfadenektomia miednicza i całkowita parametrektomia) nie jest wskazane, zaleca się włączenie chemioradioterapii.

C

W celu oceny stopnia zaawansowania choroby można rozważyć limfadenektomię okołoaortalną, co najmniej do poziomu tętnicy kręzkowej dolnej.

✓

Można rozważyć usunięcie podejrzanych węzłów chłonnych.

Postępowanie u pacjentek w stadium pT1b2 oraz wyższym, u pacjentek z zajętymi marginesami lub zmianami resztkowymi, w tym z podejrzаныmi radiologicznie węzłami chłonnymi

✓

U pacjentek w stadium pT1b2 oraz wyższym, z zajętymi marginesami lub zmianami resztkowymi, w tym z podejrzаныmi radiologicznie węzłami chłonnymi, zalecane jest włączenie chemioradioterapii. Dalsze leczenie operacyjne nie jest wskazane.

C

U pacjentek z niepodejrzаныmi radiologicznie węzłami chłonnymi okołoaortalnymi można rozważyć limfadenektomię okołoaortalną, co najmniej do poziomu tętnicy kręzkowej dolnej, w celu oceny stopnia zaawansowania choroby.

✓

Można rozważyć usunięcie podejrzanych węzłów chłonnych miednicznych.

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO RAKA SZYJKI MACICY

Stadium T1b2/T2a2 z niepodejrzanymi radiologicznie węzłami chłonnymi

B Należy unikać łączenia radykalnego leczenia chirurgicznego z radioterapią, gdyż cechuje się ono większym odsetkiem powikłań bez wpływu na czas przeżycia.

A Preferowanymi metodami leczenia jest radykalna chemioradioterapia z zastosowaniem preparatów platyny i brachyterapia (patrz: Zasady radioterapii).

C Przed rozpoczęciem chemioradioterapii i brachyterapii można rozważyć wykonanie limfadenektomii okołoaortalnej, co najmniej do poziomu tętnicy kręzkowej dolnej. Limfadenektomia miednicza nie jest konieczna.

Alternatywną metodą leczenia, przede wszystkim dla pacjentek bez negatywnych czynników ryzyka (kombinacja rozmiaru guza, naciekania przestrzeni naczyniowych i/lub głębokości naciekania podścieliska), jest operacja radykalna. Jakość operacji, zarówno parametrektomii, jak i limfadenektomii ma kluczowe znaczenie dla skuteczności leczenia dużych zmian.

✓ Jako pierwszy etap zaleca się wykonanie śródoperacyjnej oceny węzłów chłonnych (preparaty mrożone). W przypadku stwierdzenia zajęcia węzłów chłonnych – makro lub mikroprzerzutów – kontynuacja limfadenektomii i radykalnej histerektomii nie jest wskazana. Zamiast tego, należy skierować pacjentkę do leczenia metodą chemioradioterapii lub brachyterapii. Można rozważyć wykonanie limfadenektomii okołoaortalnej, co najmniej do poziomu tętnicy kręzkowej dolnej, w celu oceny stopnia zaawansowania choroby.

W przypadku wolnych węzłów chłonnych w badaniu śródoperacyjnym lub jeśli to badanie nie było wykonane, należy wykonać limfadenektomię miedniczą systemową. Zaleca się typ C2 radykalnej histerektomii.

C Stosowanie chemioterapii neoadjuwantowej z następczym radykalnym leczeniem operacyjnym budzi wiele kontrowersji. Poprawa rokowania wynikająca ze zmniejszenia rozmiaru guza nie została do tej pory udowodniona.

Stadium T1b2/T2a2 z podejrzanymi radiologicznie węzłami chłonnymi.

- A** U pacjentek ze stwierdzonym radiologicznie zajęciem miednicznych węzłów chłonnych zaleca się zastosowanie radykalnej chemioradioterapii i brachyterapii (patrz: Zasady radioterapii).
- C** Na zajęte węzły chłonne powinna być zastosowana dodatkowa dawka promieniowania (patrz: Zasady radioterapii).
- C** U pacjentek z niepodejrzanymi radiologicznie węzłami okołoaortalnymi można rozważyć przed rozpoczęciem leczenia, wykonanie limfadenektomii okołoaortalnej, co najmniej do poziomu tętnicy kręzkowej dolnej, w celu oceny stopnia zaawansowania choroby.
- ✓ Można rozważyć usunięcie podejrzanых węzłów chłonnych miednicznych.

Stadium T2b, T3a/b, T4a

- A** Preferowanymi metodami leczenia są radykalna chemioradioterapia z zastosowaniem preparatów platyny i brachyterapia (patrz: Zasady radioterapii).
- C** Na zajęte węzły chłonne powinna być zastosowana dodatkowa dawka promieniowania (patrz: Zasady radioterapii).
- C** U pacjentek z niepodejrzanymi radiologicznie węzłami okołoaortalnymi, przed rozpoczęciem leczenia można rozważyć wykonanie limfadenektomii okołoaortalnej, co najmniej do poziomu tętnicy kręzkowej dolnej, w celu oceny stopnia zaawansowania choroby.
- ✓ Można rozważyć usunięcie podejrzanых węzłów chłonnych miednicznych. W niektórych przypadkach w stadium T4N0M0 raka szyjki macicy można zastosować całkowite wytrzewienie narządów miednicy mniejszej.

Rak kikuta szyjki macicy

- ✓ Postępowanie w przypadku raka kikuta szyjki macicy jest równoważne z zaleceniami dla pacjentek bez uprzedniej nadszyjkowej (subtotalnej) histerektomii. Zastosowanie radioterapii, a szczególnie brachyterapii, może być konieczne.

PRZERZUTY ODLEGŁE W MOMENCIE ROZPOZNANIA



Pacjentki z rozpoznanymi przerzutami odległymi w momencie diagnozy raka szyjki macicy powinny mieć przeprowadzoną pełną diagnostykę, po to by ocenić zaawansowanie choroby, możliwość i rodzaj możliwego do przeprowadzenia leczenia, włączając w to intensywną opiekę paliatywną.

B

U pacjentek w dobrym stanie ogólnym z rozсіяną chorobą nowotworową w momencie rozpoznania (przerzuty do narządów jamy brzusznej z lub bez przerzutów do węzłów) rekomendowana jest wielolekowa chemioterapia. W pierwszej linii leczenia należy zastosować schemat karboplatyna/paklitaksel lub cisplatyna/paklitaksel.

B

Dodanie bewacyzumabu do standardowej chemioterapii rekomendowane jest u pacjentek w dobrym stanie ogólnym, gdy ryzyko wynikające z działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego lub moczowo-płciowego było dokładnie ocenione i przedyskutowane z pacjentką.

D

Pacjentki z przerzutami odległymi, w momencie rozpoznania, ograniczonymi do węzłów chłonnych okołoaortalnych, powinny być leczone z zamiarem wyleczenia, z zastosowaniem radykalnej chemioradioterapii poszerzonego obszaru (definitive extended field chemoradiotherapy) i brachyterapii. Algorytm postępowania może także zawierać chirurgiczne usunięcie powiększonych węzłów chłonnych i dodatkową chemioterapię.



Pacjentki z przerzutem do węzła chłonnego podobojczykowego jako jedyne miejsce przerzutów odległych mogą być rozważone jako kandydatki do chemioradioterapii z zamiarem wyleczenia. Algorytm leczniczy może zawierać dodatkową chemioterapię.

C

Adjuwantowa chemioterapia może być rozważana u pacjentek o wysokim ryzyku wznowy, takim jak: pozytywne marginesy, zajęte węzły chłonne czy dodatni status LVSI.



Zastosowanie radioterapii w celu złagodzenia objawów takich jak: krwawienie i ból musi być rozważone szczególnie w przypadku pacjentek nie leczonych wcześniej tą metodą.

NAWRÓT CHOROBY

Leczenie radykalne - postępowanie z intencją wyleczenia

✓ Leczenie nawrotu raka szyjki macicy z zamiarem wyleczenia wymaga centralizacji i postępowania interdyscyplinarnego w doświadczonym zespole złożonym z ginekologa onkologa, radioterapeuty, radiologa, patomorfologa, onkologa klinicznego, urologa i specjalisty chirurgii plastycznej.

Ośrodek odpowiedzialny za leczenie musi dysponować wyspecjalizowanymi metodami używanymi w diagnostyce, leczeniu i badaniach kontrolnych pacjentek z nawrotowym rakiem szyjki macicy.

✓ Każdy ośrodek zaangażowany w pierwszorazowe leczenie raka szyjki macicy powinien pozostawać w kontakcie z ośrodkiem referencyjnym, aby zapewnić możliwość dyskusji na temat trudnych przypadków oraz przekierowania pacjentek z nawrotem choroby do ośrodków wysokospecjalistycznych.

✓ Udział w badaniach klinicznych jest wskazany w celu uzyskania danych klinicznych na temat efektów radykalnego leczenia wznowy raka szyjki macicy.

Badania diagnostyczne

✓ Celem badań diagnostycznych jest wykluczenie przerzutów odległych oraz choroby miejscowo zaawansowanej uniemożliwiających leczenie radykalne.

✓ Wznowa powinna być potwierdzona badaniem histopatologicznym.

✓ Pacjentki z mnogimi przerzutami węzłowymi/odległymi lub z wieloogniskowymi wznowami miejscowymi z rozległym naciekiem ścian miednicy mniejszej nie są z reguły kandydatkami do leczenia radykalnego. Czynniki prognostyczne powinny być ostrożnie rozpatrzone, biorąc pod uwagę możliwe powikłania wynikające z leczenia.

✓ Zalecane jest wykorzystanie pełnego zakresu odpowiednich badań diagnostycznych (w tym obrazowych) w celu ustalenia miejscowego zaawansowania choroby i obecności przerzutów (patrz: Ocena stopnia zaawansowania).

✓ Należy przeprowadzić dokładną rozmowę z pacjentką i poinformować ją o możliwych opcjach terapeutycznych oraz o ryzyku i konsekwencjach związanych z leczeniem.

Wznowa centralna w miednicy mniejszej po pierwotnym leczeniu chirurgicznym

D Postępowaniem z wyboru jest radykalna chemioradioterapia i brachyterapia z zastosowaniem metod planowania przestrzennego (patrz: Zasady radioterapii). Wykorzystanie teleradioterapii typu boost zamiast brachyterapii nie jest zalecane.

✓ W przypadku brachyterapii, niewielkie, powierzchowne zmiany w pochwie (np.: < 5 mm grubości) mogą być leczone z użyciem aplikatorów dopochwowych lub aplikatorów powierzchniowych.

Większe zmiany wymagają z reguły wykorzystania zarówno brachyterapii śróddjamowej jak i śródtkankowej.

Wznowa boczna w miednicy mniejszej po pierwotnym leczeniu chirurgicznym

D Preferowaną opcją leczenia jest radykalna chemioradioterapia.

✓ Rozległa operacja chirurgiczna może być rozważona w przypadku ściśle wyselekcjonowanych pacjentek, jeśli guz nie nacieka rozległe ściany miednicy mniejszej.

D W przypadku leczenia operacyjnego, gdy nie udaje się uzyskać wolnych marginesów, możliwe jest zastosowanie radioterapii lub brachyterapii śródoperacyjnej.

✓ Obiecującymi opcjami leczenia są radykalna radioterapia lub chemioradioterapia z następowym stereotaktycznym boostem ablacyjnym / brachyterapią śródtkankową z zastosowaniem metod planowania przestrzennego / radioterapią cząsteczkową.

Wznowa centralna lub boczna w miednicy mniejszej po radioterapii lub chemioradioterapii

D Wyrzewienie miednicy jest rekomendowanym sposobem leczenia dla wznowy centralnej w przypadku braku nacieku na ściany miednicy mniejszej i rozsiewu poza miednicę.

✓ Rozszerzona bocznie resekcja wewnątrzmiędniczna (Laterally extended endopelvic resection – LEER) może być rozważona w przypadku wznowy zlokalizowanej w pobliżu lub naciekającej ściany miednicy mniejszej.

✓ Ponowne napromienianie z wykorzystaniem brachyterapii pod kontrolą obrazowania (ang- image guided adaptive brachytherapy) jest alternatywną opcją leczenia szczególnie dla pacjentek niekwalifikujących się lub niewyrażających zgody na operację wyrzewienia. Takie postępowanie powinno być ograniczone do wysokospecjalistycznych ośrodków.

Rola chemioterapii



Jeśli planowana jest kontynuacja leczenia z wykorzystaniem leczenia operacyjnego lub radioterapii, nie powinno się stosować więcej niż 2-4 kursów chemioterapii wielolekowej, żeby nie odwlekać leczenia radykalnego. W przypadku uzyskania odpowiedzi na chemioterapię przy wznowie lokoregionalnej, która pierwotnie nie kwalifikowała się do leczenia radykalnego, należy ponownie ocenić możliwości takiego leczenia.



Odpowiednimi kandydatkami do chemioterapii adjuwantowej są pacjentki, u których rekonwalescencja zakończyła się pozytywnie w ciągu 2 miesięcy od pierwotnego leczenia wznowy.

Przerzuty do węzłów chłonnych i nieliczne przerzuty odległe



Wznowy miejscowe w węzłach chłonnych okołoaortalnych, węzłach chłonnych śródpiersiowych i/lub nad- i podobojczykowych, zlokalizowane poza polem wcześniejszego napromieniania, mogą być leczone radykalną teleradioterapią (external beam radiotherapy - EBRT) z jednoczasową chemioterapią (jeśli nie ma przeciwwskazań). Zaleca się rozszerzenie obszaru napromieniania na przylegające regionalne węzły chłonne.



Korzyści terapeutyczne z resekcji przerzutowych węzłów chłonnych są niepewne i zawsze, gdy jest to możliwe, taką procedurę należy uzupełnić radioterapią.



Postępowanie w przypadku izolowanych przerzutów narządowych (płuca, wątroba, itd.) powinno być ustalone przez multidyscyplinarny zespół zajmujący się na co dzień leczeniem danego narządu, w którym rozpoznano przerzut. W zależności od rozmiaru i lokalizacji zmiany, spośród preferowanych metod należy uwzględnić resekcję przerzutu, ablację prądem o częstotliwości fal radiowych, brachyterapię, radioterapię stereotaktyczną z dawkami ablacyjnymi.

Leczenie paliatywne



Decyzja o leczeniu paliatywnym może być podjęta jedynie przez multidyscyplinarny zespół lekarzy specjalistów, po szczegółowym przeanalizowaniu przypadku chorej, z uwzględnieniem aktualnego stanu pacjentki, jej chorób towarzyszących, objawów i oczekiwań. Niezbędny jest aktywny udział specjalisty medycyny paliatywnej.

B

Preferowanym sposobem postępowania jest paliatywna chemioterapia oparta na taksanach i preparatach platyny z lub bez bewacizumabu.



Obecnie nie ma standardu chemioterapii drugiej linii, dlatego u pacjentek wymagających takiego leczenia należy rozważyć uczestnictwo w badaniach klinicznych.



U pacjentek objawowych terapia paliatywna powinna być dostosowana do sytuacji klinicznej.

D

W przypadku pacjentek z chorobą rozsianą, powinno się rozważyć radioterapię (zwykle jako skrócony kurs) jako element leczenia paliatywnego.

D

Powinno się uwzględnić możliwość stosowania paliatywnej radioterapii (pojedyncza frakcja/ skrócony kurs) w celu kontroli krwawienia, upławów lub dolegliwości bólowych związanych z chorobą w miednicy lub przerzutami do kości.



W przypadku ucisku rdzenia kręgowego z powodu przerzutów do kości należy rozważyć interwencję neurochirurgiczną lub krótki kurs radioterapii frakcjonowanej.



Należy rozważyć przeprowadzenie interwencji chirurgicznej takiej jak np. wyłonienie stomii jelitowej i/lub zabieg stentowania, jeśli jest taka potrzeba, np. w przypadku objawowej niedrożności przewodu pokarmowego.

NADZÓR PO LECZENIU

Zalecenia ogólne

Podstawowe cele opieki po leczeniu raka szyjki macicy obejmują:

- Wczesne wykrycie wznowy
- Edukację i wsparcie pacjentki
- Opiekę nad pacjentkami ukierunkowaną na profilaktykę i redukcję zaburzeń psychosocjalnych, fizycznych, socjalnych i egzystencjalnych związanych z chorobą nowotworową. Wymienione działania powinny być wdrożone w momencie rozpoznania nowotworu, a starania powinny się skupiać na optymalizacji możliwości fizycznych i jakości życia. Powinny one obejmować pacjentkę, a także członków jej rodziny/opiekunów. Powinno się zapewnić dostęp do szerokiej konsultacji, np.: psychologa, seksuologa, fizjoterapeuty i dietetyka
- Ocenę długotrwałych efektów nowoczesnych strategii leczniczych
- Analizę jakości opieki

Każda wizyta kontrolna powinna obejmować:

- Zebranie wywiadu z pacjentką ze szczególnym uwzględnieniem objawów choroby
- Badanie fizykalne (obejmujące wzniernikowanie pochwy i badanie dwuręczne)
- Ocenę występowania działań niepożądanych z wykorzystaniem skal diagnostycznych (np.: wg Powszechnych Kryteriów Terminologicznych Dla Zdarzeń Niepożądanych; ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)
- Zapobieganie i leczenie objawów choroby nowotworowej lub efektów ubocznych terapii, np.: zaburzeń funkcji seksualnych (np.: porada lekarska, stosowanie lubrykantów dopochwowych, miejscowa terapia estrogenowa)

W przypadku wystąpienia specyficznych objawów związanych z zastosowanym leczeniem należy rozważyć skierowanie pacjentki do odpowiedniego specjalisty (np.: gastroenterologa, urologa/ginekologa).

Pacjentka powinna być poinformowana o objawach potencjalnej wznowy oraz odległych skutkach ubocznych leczenia. Należy również przeprowadzić z pacjentką rozmowę na temat sposobów adaptacji do nowego stylu życia oraz przedstawić zalecenia dotyczące odżywiania, aktywności fizycznej i seksualnej, konieczności zaprzestania palenia tytoniu i zapobiegania otyłości.

Kalendarz badań kontrolnych może być zindywidualizowany i nakreślony w zależności od czynników prognostycznych, rodzaju leczenia oraz przewidywanego ryzyka efektów ubocznych. Z reguły zaleca się badania co 3 – 4 (6) miesięcy przez pierwsze 2 lata i następnie co 6-12 miesięcy przez kolejne 5 lat.

W przypadku pacjentek po leczeniu raka szyjki macicy z przedwczesną menopauzą zaleca się stosowanie hormonalnej terapii zastępczej. Włączenie terapii powinno podlegać ogólnym zasadom stosowania terapii hormonalnej w okresie menopauzalnym. W przypadku pacjentek z zachowaną macicą (włączając pacjentki po radykalnej radioterapii) należy stosować złożoną terapię estrogenami i gestagenami. Monoterapia estrogenami jest wskazana u pacjentek po histerektomii.

Zalecenia ogólne ciąg dalszy

- ✓ Badania laboratoryjne i obrazowe należy wykonywać w przypadku objawów klinicznych lub podejrzenia wznowy nowotworowej/powikłań leczenia.
- ✓ W przypadku pacjentek z objawami klinicznymi należy rozważyć wykonanie badania MR lub TK, w celu wykluczenia potencjalnej wznowy. Badanie PET-CT należy przeprowadzić u pacjentek ze wznową będących kandydatkami do leczenia ratunkowego (leczenie operacyjne lub radioterapia) oraz u pacjentek u których wyniki innych badań są niejednoznaczne.
- ✓ Należy rozważyć potwierdzenie histopatologiczne dla każdej przetrwałej lub nawrotowej choroby nowotworowej. W przypadku zmiany zlokalizowanej głęboko w kanale szyjki (po leczeniu zachowawczym lub radykalnej chemioradioterapii), metodą preferowaną jest biopsja gruboigłowa pod kontrolą USG. W przypadku choroby zlokalizowanej poza pierwotnym ogniskiem nowotworu, potwierdzenie histopatologiczne, może umożliwić biopsja guza pod kontrolą USG lub TK. W sytuacjach klinicznego lub radiologicznego podejrzenia aktywnej choroby, negatywny wynik biopsji nie jest rozstrzygający.

Nadzór po leczeniu oszczędzającym płodność

- ✓ Wszystkie pacjentki po leczeniu raka szyjki macicy oszczędzającym płodność pozostają w grupie ryzyka nawrotu choroby, dlatego muszą podlegać ścisłym badaniom kontrolnym. Nadzorem powinien się zajmować lekarz doświadczony w rozpoznawaniu dysplazji dolnego odcinka dróg rodnych (np.: specjalista ginekologii onkologicznej, ekspert w badaniach kolposkopowych).
- C Badania kontrolne należy przeprowadzać co 3-4 miesiące w pierwszych dwóch latach po operacji, następnie co 6-12 miesięcy do 5 lat od zakończenia leczenia. Po tym czasie pacjentka może powrócić do skriningu populacyjnego. W przypadku pacjentek o wysokim ryzyku nawrotu lub gdy występują powikłania po leczeniu onkologicznym, kalendarz badań kontrolnych może być nakreślony indywidualnie.
- C Nadzór po leczeniu powinien uwzględniać badanie obecności wirusa HPV (z lub bez badania cytologicznego). Inną możliwością jest badanie kolposkopowe przeprowadzone przez eksperta w połączeniu z testem na HPV. Zalecane jest wykonywanie badań na obecność wirusa HPV po 6, 12 i 24 miesiącach od zakończenia leczenia. Jeśli testy na obecność wirusa HPV są negatywne, zalecane jest ich powtarzanie w interwałach 3-5 letnich, tak długo jak badania kontrolne są wskazane.

Nadzór po prostej lub radykalnej histerektomii

- ✓ Nadzór powinien być prowadzony przez lekarza doświadczonego w opiece nad pacjentkami po leczeniu operacyjnym i powinien uwzględniać ogólne zalecenia (patrz wyżej).

Badanie cytologiczne ze sklepienia pochwy nie jest zalecane.

Nadzór po radykalnej chemioradioterapii

- ✓ Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona przy pomocy tej metody obrazowej, która była wykorzystywana przed rozpoczęciem terapii.

- ✓ Pierwsze badanie obrazowe należy przeprowadzić nie wcześniej niż 3 miesiące po zakończeniu leczenia. W przypadkach wątpliwych, powtórne badanie powinno być przeprowadzone nie wcześniej niż po kolejnych 8 tygodniach.

B Optymalnym sposobem ewaluacji stanu pacjentki jest badanie MR miednicy dla ewentualnych miejscowych zmian, natomiast w przypadku oceny przerzutów odległych – tomografia komputerowa klatki piersiowej/ jamy brzusznej lub PET-CT (preferowana po radykalnej chemioradioterapii oraz w przypadku pacjentek z grupy wysokiego ryzyka).

- ✓ Nadzór powinien być prowadzony przez lekarza doświadczonego w opiece nad pacjentkami po radioterapii. Badanie cytologiczne nie jest zalecane.

- ✓ Z uwagi na ryzyko wystąpienia stenozy i suchości pochwy lekarze opiekujący się pacjentką powinni edukować pacjentkę na temat życia seksualnego i wymienionych powikłań.

Powinno się oferować stosowanie rozszerzaczy pochwowych, lubrykantów i dopochwowych estrogenów.

RAK SZYJKI MACICY W CIĄŻY



Każda pacjentka u której zdiagnozowano raka szyjki macicy w ciąży powinna zostać skonsultowana przez zespół interdyscyplinarny. Zespół powinien składać się z ekspertów z dziedziny ginekologii onkologicznej, neonatologii, położnictwa, anestezjologii, radio-terapii onkologicznej, onkologii klinicznej, psychoonkologii oraz na życzenie pacjentki teologa lub profesjonalisty zajmującego się etyką.



Biorąc pod uwagę szerokie spektrum opisywanych możliwości terapeutycznych interdyscyplinarny zespół ekspertów opracowuje indywidualny plan leczenia uzależniony od intencji pacjentki, stadium zaawansowania nowotworu i wieku ciążowego w momencie rozpoznania. Głównymi celami leczenia są bezpieczeństwo onkologiczne ciężarnej oraz przeżycie płodu bez dodatkowych powikłań.



Leczenie pacjentek z rozpoznaniem rakiem szyjki macicy w ciąży powinno odbywać się wyłącznie w ośrodkach ginekologii onkologicznej w porozumieniu z wysoko wyspecjalizowanym ośrodkiem perinatologicznym, posiadającym doświadczenie we wszystkich aspektach terapii onkologicznej w ciąży i intensywnej terapii nad wcześniakami.

Ze względu na to jak rzadko występuje rak szyjki macicy w ciąży, konieczna jest centralizacja opieki medycznej w kilku dobrze wyposażonych ośrodkach.



Ocena stopnia zaawansowania klinicznego u pacjentek z rakiem szyjki macicy opiera się na badaniu fizykalnym i weryfikacji histopatologicznej, natomiast preferowaną metodą obrazową jest rezonans magnetyczny lub badanie ultrasonograficzne wykonane przez doświadczonego specjalistę.

Ze względu na ograniczone doświadczenie i radioaktywność, PET-CT (PET-MRI) powinno być wykonywane w ściśle określonych przypadkach.



Ocena histopatologiczna zajęcia podejrzanych węzłów chłonnych powinna być wykonana ze względu na jej znaczenie prognostyczne i wpływ na leczenie u pacjentek do 24 tygodnia ciąży (zdolność płodu do przeżycia). W diagnostyce podejrzanych węzłów chłonnych preferowane są techniki minimalnie inwazyjne.



W zależności od stadium zaawansowania nowotworu i wieku ciążowego należy przedyskutować z pacjentką dostępne opcje terapeutyczne, ich ryzyko i korzyści:

- Zabieg operacyjny, włączając usunięcie guza: konizacja, trachelektomia oraz ocena zajęcia węzłów chłonnych (patrz wyżej), dostosowany do każdego przypadku indywidualnie, zgodnie z zaawansowaniem choroby, z zamiarem zachowania ciąży.
- Radykalne leczenie chirurgiczne lub chemioradioterapia zgodnie z zaleceniami dotyczącymi danego stadium choroby bez zamiaru zachowania ciąży, z lub bez wcześniejszej terminacji ciąży.
- Odroczenie leczenia onkologicznego do czasu osiągnięcia dojrzałości przez płód (jeśli to możliwe >32 tygodnia ciąży) i rozpoczęcie bezzwłocznie po rozwiązaniu ciąży metodą cięcia cesarskiego.

- Chemioterapia do czasu osiągnięcia dojrzałości przez płód i rozpoczęcie leczenia onkologicznego bezzwłocznie po rozwiązaniu ciąży metodą cięcia cesarskiego. Leczenie po porodzie musi uwzględniać zastosowaną uprzednio chemioterapię. U pacjentek z miejscowo zaawansowanym nowotworem lub ze zmianą resztkową po konizacji, której nie można całkowicie wyciąć (ryzyko przedwczesnego pęknięcia błon płodowych i/lub niewydolności szyjki macicy) chemioterapia na bazie platyny może być rozważona nie wcześniej niż w 14 tygodniu ciąży.

D

Poród drogami natury wydaje się być negatywnym czynnikiem prognostycznym u pacjentek z rakiem szyjki macicy w ciąży. Z tego też powodu, cięcie cesarskie wykonane po 32 tygodniu ciąży (jeśli jest to możliwe) jest zalecanym sposobem rozwiązania ciąży.

D

W trakcie cięcia cesarskiego lub w kolejnym etapie po cięciu cesarskim, pacjentka powinna zostać poddana radykalnemu leczeniu onkologicznemu, dostosowanemu do stopnia zaawansowania, które odpowiada postępowaniu takim jak u pacjentek nie będących w ciąży, uwzględniając terapię która została już zastosowana w trakcie trwania ciąży.

ZASADY RADIOTERAPII

Radykalna chemioradioterapia i brachyterapia: aspekty ogólne

Postępowanie radykalne (bez postępowania chirurgicznego) składa się z jednoczesowej chemioradioterapii miednicy mniejszej (opartej na związkach platyny) i brachyterapii lub wyłączonej EBRT i brachyterapii.

Całkowity czas leczenia radykalnego nie powinien przekraczać 7-8 tygodni.

Należy unikać opóźnień i/lub przerw w leczeniu.

Radykalna chemioradioterapia

EBRT jest rekomendowanym minimum jako leczenie konformalną radioterapią 3D. Preferowanym schematem leczenia jest technika radioterapii z użyciem modulacji natężenia wiązki promieniowania (Intensity Modulated Radiotherapy – IMRT), ze względu na możliwości dostosowania natężenia dawki podczas kolejnych frakcji napromieniania, co pozwala maksymalnie oszczędzić narządy krytyczne.

EBRT może być zastosowana w jednoczesowej chemioradioterapii z dawką całkowitą 45-50 Gy (1.8 Gy dawka frakcyjna) z jednoskładnikową chemioterapią uwrażliwiającą na promieniowanie jonizujące. Preferowana jest cisplatyna (40mg/m² cotygodniowo). Alternatywą do zastosowania cisplatyny jest fluorouracyl (5FU) lub karboplatyna. U pacjentek zdyskwalifikowanych z jednoczesowej chemioterapii i EBRT (np. pacjentki całkowicie zdyskwalifikowane z chemioterapii) można zastosować EBRT jako metodę samodzielnią. W takich przypadkach można rozważyć zastosowanie hipertermii regionalnej.

Obszar tarczowy guza i węzłów chłonnych dla IMRT (radioterapii z użyciem modulacji natężenia wiązki promieniowania) obejmuje pierwotny guz szyjki macicy i sąsiednie tkanki takie jak przymacicza, trzon macicy, górną część pochwy i węzły chłonne miednicy (zasłonowe, wewnętrzne, wewnętrzne i wspólne biodrowe, przedkrzyżowe). W przypadku zajęcia węzłów chłonnych miednicy mogących wskazywać na zwiększone ryzyko rozsiewu w węzłach chłonnych okołoaortalnych, EBRT może obejmować region okołoaortalny do wysokości naczyń nerkowych (45 Gy). W przypadku zajęcia węzłów chłonnych okołoaortalnych docelowy obszar targetu sięga przynajmniej wysokości naczyń nerkowych.

U pacjentek z niskim i średnim stopniem ryzyka w stadium zaawansowania T1b1, u których zmiany węzłowe nie zostały wykryte w diagnostyce obrazowej i nie stwierdzono zajęcia przestrzeni limfatyczno-naczyniowej (ujemny LVI), obszar do napromienienia może być ograniczony do miednicy mniejszej i może nie uwzględniać węzłów biodrowych wspólnych.

Podanie dodatkowej dawki (boost) w przypadku zajętych węzłów chłonnych może być zastosowane jako jednoczesowy zintegrowany boost będący częścią IMRT lub jako dodatkowa podana później dawka. Dawka całkowita uwzględniająca brachyterapię powinna wynosić 55-60 Gy (equi-effective dose do 2 Gy na frakcję (EQD2)). Alternatywną opcją leczenia jest leczenie chirurgiczne z usunięciem powiększonych węzłów chłonnych.

Zalecaną techniką przy IMRT jest radioterapia pod kontrolą obrazowania (IGRT), stosowana w celu zapewnienia bezpiecznego dawkowania obszarów do napromienienia uwzględniając margines związany z przesunięciem pacjenta oraz osiągając redukcję dawki w sąsiedztwie organów zagrożonych.

Całkowity czas leczenia w przypadku EBRT nie powinien przekraczać 5-6 tygodni.

Radykalna brachyterapia

Obecnie rekomendowane jest planowanie brachyterapii (IGABT) na podstawie obrazów rezonansu magnetycznego. Adaptacyjna brachyterapia wspomagana obrazem jest stosowana w przypadku dużych guzów po zakończonej lub w trakcie chemioradioterapii. Obowiązkowe jest powtórne badania ginekologiczne, alternatywnie można zastosować inne metody obrazowania, TK i USG.

Obszar do napromienienia uwzględnia resztkowe objętości guza nowotworowego GTV-T_{res} (Gross Tumour Volume) po chemioterapii oraz objętości o dużym ryzyku nacieku nowotworowego – HRCTV (CTV-T_{HR}) zawierający całą szyjkę macicy oraz pozostałą sąsiadującą tkankę nowotworową w pierwotnym miejscu oraz objętość o średnim ryzyku nacieku nowotworowego (CTV-T_{IR}).

Brachyterapia śróddjamowa i łączona brachyterapia śróddjamowa/śródtkankowa powinna być wykonywana w znieczuleniu.

Aplikatory do brachyterapii powinny składać się z części domacicznej i części dopochwowej (cylindry, pierścienie, odlewy, połączone cylindryczno-pierścieniowe formy). Należy rozważyć połączenie brachyterapii śróddjamowo/śródtkankowej w celu dostosowania aplikacji do indywidualnego przypadku. Komponent pochwy posiada otwory przez które przeprowadza się prostopadle lub ukośnie igły do przymaciczy.

W przypadku choroby resztkowej w obrębie przymaciczy (lub w innym obszarze ponad szyjką macicy np. pochwa, trzon macicy, sąsiadujące narządy) obszar ten stanowi objętości o dużym ryzyku nacieku nowotworowego – HRCTV (high risk CTV). Połączenie brachyterapii śróddjamowej i śródtkankowej pozwala osiągnąć odpowiednio wysoką dawkę w obszarze CTV-T_{HR}.

Przy radioterapii pod kontrolą obrazowania (IGABT) celem brachyterapii jest dostarczenie dawki 40-45 Gy (EQD2), aby uzyskać łączną dawkę z brachy i teleradioterapii $\geq 85-90$ Gy EQD2 (D90) (przy założeniu 45 Gy z teleradioterapii) do CTV-T_{HR}, ≥ 60 Gy (D98) do GTV-T_{res}. Zalecane są ograniczenia objętościowe oraz ograniczenia związane z punktami referencyjnymi 2D i 3D dla odbytnicy, pęcherza moczowego, pochwy, esicy i jelita, które są oparte na badaniach naukowych.

Normalizacja dawki w punkcie A (guz szyjki macicy) powinna stanowić punkt wyjścia do stopniowej optymalizacji planu leczenia jednakże raportowanie i wyznaczanie dawki w punkcie A zostały rozszerzone przez podejście objętościowe.

Brachyterapia o wysokiej mocy dawki (HDR) powinna być stosowana w kilku frakcjach (zazwyczaj 3-4) natomiast brachyterapia pulsacyjna (PDR) w 1-2 frakcjach.

W przypadku dużych guzów należy zastosować brachyterapię w trakcie ostatnich 1-2 tygodni stosowania chemioterapii lub po zakończonej chemioterapii. W przypadku guzów o ograniczonej wielkości brachyterapię można rozpocząć wcześniej w trakcie chemioterapii.

Dla obszarów tarczowych (GTV-T_{res}, CTV-T_{HR}, CTV-T_{IR}) nie jest zalecane użycie napromieniania wiązką zewnętrzną celem uzyskania dodatkowej dawki (boost), nawet przy obecności zaawansowanych technik, takich jak stereotaktyczna radioterapia.

Stosując terapię pod kontrolą obrazowania nie jest zalecane użycie blokady pośrodkowej celem zwiększenia dawki na obszar przymaciczy, w szczególności przy dawkach ponad 25 do 50 Gy.

Należy zachować ostrożność, aby zoptymalizować komfort pacjenta podczas stosowania (frakcjonowanej) brachyterapii. Podczas brachyterapii zalecana jest wielodyscyplinarna opieka lekarska.

Radioterapia adjuwantowa lub chemioradioterapia

W radioterapii adjuwantowej i chemioradioterapii przy określaniu targetu, dawki i frakcjonowaniu są stosowane analogiczne zasady jak te opisane przy leczeniu radykalnym.

Należy rozważyć zastosowanie IMRT i IGRT, celem zmniejszenia częstości powikłań związanych z leczeniem.

Adjuwantowa (dodatkowa) brachyterapia powinna być rozważona jedynie w przypadku dobrze określonego, ograniczonego obszaru – dostępnego przy użyciu technik brachyterapii, który jest obciążony dużym ryzykiem nawrotu miejscowego (np. pochwa, przymacicza). Taka uzupełniająca brachyterapia powinna być zgodna z głównymi zasadami brachyterapii pod kontrolą obrazowania.

Radykalna konformalna EBRT 3D lub chemioradioterapia i brachyterapia oparta na radiografii.

W przypadku braku możliwości wykonania IMRT (radioterapii z użyciem modulacji natężenia wiązki promieniowania) i/lub IGABT (radioterapia na podstawie obrazów rezonansu magnetycznego) zalecane jest zastosowanie radioterapii konformalnej 3D lub w połączeniu z jednoczasową chemioradioterapią radykalną (opartą na związkach platyny) ± radioterapii okołoaortalnej i/lub brachyterapii 2D.

W przypadku zastosowania radioterapii konformalnej 3D i/lub brachyterapii 2D rekomendacje dla teleradioterapii EBRT i IGABT wskazania opisane powyżej w odniesieniu do targetu, dawki, frakcjonowania oraz całkowitego czasu leczenia muszą być przestrzegane w jak największym stopniu.

Podanie wyższej dawki (boost) w obszarze węzła chłonного wartowniczego uznaje się za celowe po zakończeniu 3D EBRT.

Planowany cel brachyterapii powinien być oparty na punkcie A (guz szyjki macicy). Dawka dostarczana do punktu A powinna wynosić ≥ 75 Gy (EQD2) w ograniczonej szerokości CTV-THR (≤ 3 cm) i powinna zmierzać do wysokich dawek o dużej szerokości CTV-THR (> 4 cm). Ponadto należy podać dawkę dla maksymalnej szerokości CTV-THR. Poziom dawki wybrany na podstawie 2D i w odniesieniu do objętości 3D dla odbytnicy, pęcherza moczowego, pochwy, esicy i jelita jest ujęty w rekomendacjach opartych na opublikowanych danych klinicznych.

ZASADY OCENY PATOMORFOLOGICZNEJ

Zasady przesyłania materiału do badania patomorfologicznego

Dane wymagane na skierowaniu: Dane pacjenta, informacja o wcześniejszych badaniach cytologicznych i histopatologicznych, dane kliniczne i radiologiczne oraz wyniki badań kolposkopowych.

Szczegóły cytologii, biopsji i materiału pobranego operacyjnie (materiał uzyskany w wyniku konizacji lub konizacji z użyciem pętli elektrycznej, trachelektomii, typ histerektomii, obecność jajników i jajowodów, obecność i umiejscowienie węzłów chłonnych, obecność mankietu pochwy i przymacicz) powinny zostać wyszczególnione na skierowaniu.

Materiał biopsyjny i ten pobrany operacyjnie powinien zostać przesłany do zakładu patomorfologii w pojemniku z płynem utrwalającym (można wykonać „umocowanie” próbki na korku).

Materiał cytologiczny powinien zostać przesłany do zakładu patomorfologii jako rozmaz cytologiczny uzyskany z powierzchni zmiany i naniesiony na wyraźnie oznaczone i identyfikowalne szkiełko, zawierające imię i nazwisko pacjentki oraz datę urodzenia lub jako cienko-warstwowa cytologia na podłożu płynnym (ten rodzaj cytologii jest konieczny w przypadku wykonywania badania na obecność wirusa HPV).

Materiał uzyskany w wyniku konizacji lub konizacji z użyciem pętli elektrycznej powinien zostać przesłany w całości i oznaczony szwem na godzinie 12.

Pobieranie i przygotowanie wycinka

Małe próbki biopsyjne powinny zostać ponumerowane i zmierzone.

Należy zmierzyć średnicę (dwa wymiary) i głębokość stożka/materiału uzyskanego w wyniku konizacji z użyciem pętli elektrycznej. Należy zaznaczyć czy materiał jest kompletny, czy rozfragmentowany.

W przypadku otrzymania więcej niż jednej części tkanki, każdą z części należy zbadać i zmierzyć w trzech wymiarach.

Oznaczanie tuszem chirurgicznych marginesów stożka/materiału uzyskanego w wyniku konizacji z użyciem pętli elektrycznej jest opcjonalne.

Rozcięcie stożka/materiału uzyskanego w wyniku konizacji z użyciem pętli elektrycznej należy wykonać w odpowiedni sposób. Wszystkie części materiału należy dostarczyć w odpowiedniej numerycznej kolejności. Jest to istotne, jeżeli guz jest prezentowany w postaci więcej niż jednej części.

Należy wiedzieć czy są to odpowiednie części tego samego guza czy też mamy do czynienia z guzem wieloogniskowym. Zaleca się umieszczanie tylko jednej części tkanki w każdej kasecie. Istnieją również techniki umożliwiające umieszczenie więcej niż jednego elementu w kasecie, jeżeli są wystarczająco małe. W przypadkach, w których materiał nie obejmuje nienaruszonych stożków/materiału uzyskanego w wyniku konizacji z użyciem pętli elektrycznej, należy wykonać seryjne cięcia radialne i umieścić każdy wycinek tkanki w pojedynczej kasecie.

Należy udokumentować opis materiału i sprawdzić pod kątem zgodności z opisem podanym w skierowaniu (histerektomia, trachelektomia, obecność jajników i jajowodów, obecność węzłów chłonnych i wskazanie miejsca położenia węzłów chłonnych, obecność mankietu pochwy, obecność przymacicz).

Należy udokumentować obecność jakiegokolwiek poważnej nieprawidłowości w jakimkolwiek narzędziu.

Należy udokumentować wymiary macicy po histerektomii i szyjki macicy z trachelektomii.

Należy udokumentować najmniejszą i największą długość mankieta pochwy.

Wielkość przymacicz powinna być udokumentowana w dwóch wymiarach (pionowym i poziomym).

Należy udokumentować makroskopowe zajęcie przymacicz, pochwy, trzonu macicy i innych narządów. Należy wykonać pomiar stosunku guza szyjki do marginesu pochwowego i przymacicz (oraz górnego marginesu w przypadku materiału z trachelektomii) oraz odpowiednie przekroje aby wykazać te zależności.

Marginesy przymacicz i pochwy powinny być wybarwione tuszem.

Należy przekazać cały materiał przymacicz do badania histopatologicznego.

Górny brzeg materiału z trachelektomii powinien zostać wybarwiony tuszem.

Górny margines materiału z trachelektomii powinien zostać pobrany w całości, w sposób wykazujący odległość guza do marginesu. Margines pochwy powinien zostać całkowicie zbadany w postaci przekrojów radialnych, jeżeli guz nie jest widoczny makroskopowo.

Kiedy guz jest mały (lub w przypadku guzów niewidocznych makroskopowo), należy oddzielić szyjkę macicy od trzonu, i postępować jak w przypadku stożka/materiału uzyskanego w wyniku użycia pętli elektrycznej.

W przypadku dużego guza, materiał uzyskany w wyniku histerektomii lub trachelektomii powinien być przekrojony w płaszczyźnie strzałkowej.

Należy udokumentować opis szyjki macicy i pomiary jakiegokolwiek makroskopowego nacieku nowotworu.

Nacieki nowotworowe powinny być zmierzone w trzech wymiarach – dwa dotyczą pomiarów szerokości guza, trzeci – głębokości inwazji.

Należy opisać umiejscowienie guza w obrębie szyjki macicy.

Należy pobrać do badania guz szyjki macicy, aby możliwe było wykazanie maksymalnej głębokości inwazji, stanu marginesów i zajęcia innych narządów.

Należy opisać miejsce wykonania poprzedniej konizacji, jeżeli można je uwidocznić.

Należy pobrać przynajmniej jeden centymetrowy bloczek z największego wymiaru dużej zmiany guzowatej.

Należy pobrać dodatkowe bloczki z przylegającej do guza szyjki macicy w celu wykazania zmian prekursorowych.

Należy usunąć całą szyjkę w przypadku niewielkiego guza lub gdy nie zidentyfikowano makroskopowo widocznych zmian.

Należy usunąć trzon macicy, pochwę i przydatki zgodnie ze standardem protokołów, jeżeli nie są zajęte przez guz. Należy pobrać dodatkowe bloczki, jeżeli trzon macicy i/lub przydatki nie są makroskopowo nacieczone.

Należy zachować czysty margines pochwy.

Wszystkie węzły chłonne należy poddać badaniu histologicznemu. Jeżeli węzły chłonne są makroskopowo nacieczone, reprezentatywne wycinki będą wystarczające. W przypadku braku makroskopowych zmian, każdy węzeł chłonny powinien być cięty co 2 mm na cienkie skrawki i całkowicie utrwalony.

Należy pobrać z każdego bloczka skrawki w celu barwienia hematoksyliną i eozyną (H&E). Węzły chłonne należy składać w oddzielnych kasetach zgodnie z miejscem zapisanym na skierowaniu.

Ocena węzłów chłonnych

Należy wykonać śródoperacyjną ocenę podejrzanego makroskopowo węzła chłonnego oraz można ocenić "niepodejrzanego" węzła chłonnego (węzły chłonne wartownicze), ponieważ potwierdzenie nacieków nowotworowych spowoduje rezygnację z histerektomii i trachelektomii.

Do badania śródoperacyjnego, węzeł chłonny (węzły chłonne) powinien zostać przesłany do pracowni histopatologicznej w pojemniku bez płynnego utrwalacza.

Ocena śródoperacyjna wymaga rozcięcia przez patologa wyciętej tkanki tłuszczowej i wyselekcjonowania węzła chłonnego (węzłów chłonnych).

Węzeł chłonny z widocznym makroskopowo guzem jest odpowiedni do wykonania zamrożonego skrawka.

Zamrożony skrawek może być łączony z eksfoliacyjną cytologią.

Każdy niepodejrzany węzeł chłonny powinien zostać przecięty na pół (jeżeli jest mały) lub pocięty na 2 mm grubości skrawki i całkowicie zamrożony.

Należy ciąć i barwić za pomocą H&E histologiczne skrawki uzyskane z każdej próbki.

Po przeanalizowaniu zamrożonych skrawków, tkanki należy umieścić w kasecie, utrwalić w płynnym utrwalaczu a następnie przygotować i zatopić w parafinie.

Bloczki z tkanek węzła chłonnego wartowniczego (węzłów chłonnych) powinny zostać w całości przeanalizowane poprzez badanie wielu seryjnie ciętych skrawków na różnych poziomach z barwieniem H&E. Barwienie cytokeratyną powinno zostać wykonane we wszystkich bloczkach.

Wykrywanie mikroprzerzutów izolowanych komórek nowotworowych powinno być udoskonalone dzięki immunohistochemii z przeciwciałami pancytokeratyny (na przykład AE1/AE3). Opublikowano różne procedury i nie znaleziono standardowej metody. Komórki zawierające cytokeratynę powinny być zawsze skorelowane z morfologią. Wtręty Müllerowskie (endosalpingioza, endometrioza) i komórki mezotelialne rzadko występują w miednicy i węzłach chłonnych okołoaortalnych oraz zawierają cytokeratynę.

Wymagania dotyczące wyników histopatologicznych

Opis próbki (próbek) tkanki przekazanych do oceny histologicznej.

Makroskopowy opis próbki (próbek) (biopsji, konizacji z użyciem pętli elektrycznej/stożka, trachelektomii, histerekтомii) włączając wymiary próbki (trzy wymiary), liczba kawałków tkanek uzyskanych w wyniku konizacji/konizacji z użyciem pętli elektrycznej, maksymalna i minimalna długość mankietu pochwy oraz przymacicza w dwóch wymiarach.

Makroskopowa lokalizacja guza (guzów), w przypadku gdy guz jest widoczny, w materiale uzyskanym w trachelektomii i histerekтомii.

Wymiary guza włączając dwa pomiary: szerokość guza i głębokość inwazji lub grubość (wymiar guza powinien być oparty na korelacji cech makroskopowych i histologicznych).

W przypadku guzów wieloogniskowych, każdy z nich powinien zostać opisany i zmierzony osobno, a największy, oceniony pod kątem klinicznego zaawansowania. W celu oceny wielkości guza należy skorelować materiał z wcześniejszej i kolejnej konizacji, trachelektomii lub histerekтомii.

Jest to ważne, ponieważ różne próbki mogą być zgłaszane do różnych instytucji. Należy zauważyć, że proste zsumowanie maksymalnej wielkości guza z osobnych próbek może znacznie zawyżać maksymalny wymiar nowotworu.

Histologiczny typ nowotworu i stopień zróżnicowania histologicznego.

Obecność lub brak zajęcia przestrzeni wokół naczyń chłonnych (LVSI).

Współistnienie patologii (płaskonabłonkowe zmiany śródnabłonkowe/śródnabłonkowa szyjkowa neoplazja, gruczolakorak in situ, SMILE – stratified mucin – producing intraepithelial lesion).

Minimalna odległość niezajętego zrębu szyjkowego.

Status marginesów (chorób inwazyjnych i przedinwazyjnych). Określ margines (marginesy).

Status węzłów chłonnych, włączając węzeł chłonny wartowniczy, całkowitą liczbę znalezionych węzłów i liczbę pozytywnych węzłów chłonnych oraz nacieków pozawęzłowych (lista wszystkich osobnych miejsc). Mikroprzerzuty (większe niż 0.2 mm do 2 mm) są określane jako pN1(mi).

Izolowane komórki nowotworowe, nie większe niż 0.2 mm w regionalnych węzłach chłonnych są określane jako pN0 (i+).

Potwierdzone histopatologicznie odległe przerzuty.

Histopatologiczny stopień zaawansowania klinicznego pre-tumour board/wielodyscyplinarne spotkanie zespołu (AJCC 8 edycja).

Punkty włączone do raportu patologicznego raka szyjki macicy

KLINICZNIE/CHIRURGICZNIE	MAKROSKOPOWE
Dostarczony materiał	Wymiary próbki <ul style="list-style-type: none">● Liczba pobranych materiałów tkankowych (konizacja/konizacja przy użyciu pętli elektrycznej)● Wymiary próbki tkankowej (konizacja/konizacja przy użyciu pętli elektrycznej)<ul style="list-style-type: none">○ Wymiary ectocervix (dwa pomiary)○ Głębokość próbki● Mankiet pochwy.<ul style="list-style-type: none">○ Minimalna długość○ Maksymalna długość● Wymiary przymacicz w dwóch wymiarach (pionowy i poziomy). Makroskopowe umiejscowienie guza(ów)

* Wymiary guza powinny być skorelowane na podstawie cech makroskopowych i histologicznych

MIKROSKOPOWE

Wymiary guza*

- Szerokość guza (dwa wymiary)
- Głębokość inwazji lub grubość

Typ histologiczny nowotworu

Typ zróżnicowania histologicznego

LVSI

Współistniejące patologie

- Zmiany śródnabłonkowe/płaskonabłonkowe/śródnabłonkowa szyjkowa neoplazja
- Gruczolakorak in situ
- SMILE – Stratified mucin-producing intraepithelial lesion

Minimalna odległość niezajętego zrębu szyjkowego

Status marginesów (choroby inwazyjne i przedinwazyjne). Wyszczególnienie marginesów

Status węzłów chłonnych (status węzła chłonnego wartowniczego, liczba zajętych węzłów, obecność pozawęzłowego nacieku)

Przerzuty odległe potwierdzone patologicznie

Histopatologiczny stopień zaawansowania klinicznego pre-tumour board/ wielodyscyplinarne spotkanie zespołu (kategoria TNM)

Dokument został przetłumaczony na język polski przez członków Klubu Młodych Ginekologów Onkologów (KMGO) afiliowanego przy Polskim Towarzystwie Ginekologii Onkologicznej (PTGO) w składzie:

Imię, nazwisko	Afiliacja
Marta Balajewicz-Nowak	Klinika Ginekologii i Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
Marcin Bobiński	I Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii Szpitala Klinicznego w Lublinie
Piotr Lepka	Oddział Ginekologii Onkologicznej Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu
Katarzyna Jalinik	Klinika Ginekologii Onkologicznej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
Joanna Kacperczyk-Bartnik	II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Marcin Mardas	Oddział Ginekologii Onkologicznej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
Konrad Muzykiewicz	Klinika Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii Oddział w Krakowie
Karolina Rasoul-Pelińska	I Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii Szpitala Klinicznego w Lublinie
Aleksandra Strojna	Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin
Maria Szubert	Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Sebastian Szubert	Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii w Bydgoszczy

Prace były koordynowane przez zespół:

Kamil Zalewski (Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach)

Paweł Knapp (Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku)

NOTES





ENDORSED BY **ESGO**
European Society of
Gynaecological Oncology