

Ginekologia onkologiczna

Redakcja:
Jan Kornafel

Zespół autorski:
***Jan Kornafel, Mariusz Bidziński, Krzysztof Gawrychowski,
Izabella Rzepka-Górska, Krzysztof Urbański, Jan Zieliński***

Opracowanie oparte na przeglądzie współczesnego piśmiennictwa z następującą krytyczną oceną danych dokonaną przez interdyscyplinarny zespół ekspertów pod przewodnictwem prof. dr. hab. Jana Kornafela powstały w wyniku decyzji Rady Naukowej Polskiej Unii Onkologii i pracujący w ścisłej współpracy z przewodniczącym Komisji Standardów Rady Naukowej PUO doc. dr. hab. Maciejem Krzakowskim.

Skład zespołu ekspertów:
Antoni Basta, Mariusz Bidziński, Janusz Emerich, Marian Gabryś, Krzysztof Gawrychowski, Sylwia Jędrus, Piotr Knapp, Zbigniew Kojs, Jan Kornafel, Janina Markowska, Andrzej Roszak, Izabella Rzepka-Górska, Andrzej Skręt, Marek Spaczyński, Jerzy Stelmachów, Marian Szpakowski, Wiesław Szymański, Krzysztof Urbański, Jan Zieliński,

Działalność zespołu zyskała akceptację Prezesów: Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego i Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej.

Spis treści

Wstęp	283
Rak szyjki macicy	284
Epidemiologia i etiologia	284
Profilaktyka	284
Diagnostyka	286
Określenie stopnia klinicznego zaawansowania	286
Leczenie	287
Ogólne zasady leczenia skojarzonego	287
Szczegółowe zasady leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania	288
Uwagi dodatkowe	290
Leczenie nawrotów	290
Badania kontrolne po zakończeniu leczenia	291
Rak szyjki macicy współistniejący z ciążą	291
Rak kikuta szyjki macicy	291
Piśmiennictwo	292
Rak trzonu macicy	292
Epidemiologia i etiologia	292
Diagnostyka	293
Ocena stopnia klinicznego zaawansowania	293
Zasady leczenia skojarzonego	294
Metody leczenia i ich sekwencje	294
Leczenie w poszczególnych stopniach zaawansowania	295
Leczenie nawrotów	295
Badania kontrolne po zakończeniu leczenia	296
Piśmiennictwo	296
Mięsaki macicy	297
Piśmiennictwo	298
Nowotwory złośliwe jajnika	298
Raki	298
Epidemiologia i etiologia	298
Diagnostyka	299
Ocena stopnia klinicznego zaawansowania	299
Leczenie	300
Ogólne zasady leczenia skojarzonego	300

Leczenie chirurgiczne	300
Chemioterapia	300
Szczegółowe zalecenia leczenia skojarzonego	301
Leczenie nawrotów	303
Obserwacja po leczeniu	303
Inne nowotwory jajnika	304
Raki o granicznej złośliwości	304
Guzy wywodzące się z komórek rozrodczych lub ze sznurów płciowych	304
Nowotwory jajnika u kobiet ciężarnych	304
Piśmiennictwo	305
Rak sromu	306
Epidemiologia i etiologia	306
Diagnostyka	306
Ocena stopnia klinicznego zaawansowania	307
Zasady leczenia	307
Leczenie chirurgiczne	307
Radiochemioterapia	307
Radioterapia	308
Chemioterapia	308
Leczenie w poszczególnych stopniach zaawansowania	308
Leczenie nawrotów	309
Obserwacja po zakończeniu leczenia	309
Piśmiennictwo	309
Rak pochwy	309
Epidemiologia	309
Diagnostyka	309
Ocena stopnia klinicznego zaawansowania	310
Leczenie	310
Leczenie w poszczególnych stopniach zaawansowania	310
Badania kontrolne po zakończeniu leczenia	311
Ciążowa choroba trofoblastyczna	311
Epidemiologia	311
Diagnostyka	311
Ocena zaawansowania klinicznego	312
Zasady leczenia skojarzonego	313
Chemioterapia	313

Leczenie chirurgiczne	314
Leczenie niepowodzeń	314
Badania kontrolne	314
Piśmiennictwo	314
Nowotwory złośliwe narządów płciowych u dzieci i młodocianych	315
Nowotwory złośliwe jajnika – germinalne	315
Epidemiologia i etiologia	315
Patomorfologia	315
Diagnostyka	315
Leczenie	316
Leczenie chirurgiczne	316
Chemioterapia uzupełniająca	316
Propozycje profilaktyki	317
Nowotwory złośliwe jajnika – gonadalne	317
Epidemiologia i etiologia	317
Patomorfologia	317
Diagnostyka	317
Leczenie	318
Raki jajnika	318
Epidemiologia	318
Patomorfologia	318
Diagnostyka	318
Leczenie	318
Nowotwory złośliwe pochwy	319
Guz pęcherzyka żółtkowego	319
Mięsak groniasty (sarcoma botryoides)	319
Piśmiennictwo	319

Wstęp

Celem opracowania jest wprowadzenie do kliniki praktycznych wskazań dla poprawy opieki i wyników leczenia chorych na nowotwory złośliwe narządów płciowych kobiecych.

Stworzenie przez autorytatywne grono ekspertów aktualnych krajowych norm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w dziedzinie ginekologii onkologicznej jest koniecznością chwili. Wobec szybkiego postępu badań naukowych istnieje stała potrzeba systematyzowania i aktualizacji najnowszych osiągnięć medycyny oraz określenia miejsca nowo odkrytych metod leczniczych i diagnostycznych w codziennej praktyce leczniczej. Ważnym narzędziem służącym unifikacji strategii postępowania terapeutycznego jest standaryzacja leczenia.

Standardem postępowania diagnostycznego lub terapeutycznego w wybranej dziedzinie medycyny jest zespół procedur uznanych w danym środowisku za optymalne z punktu widzenia spodziewanych efektów leczniczych lub diagnostycznych. Aby uznać daną procedurę diagnostyczną za standard niezbędne jest, by cechowała się ona najwyższą możliwą swoistością i czułością metody. Warunkiem decydującym o uznaniu wybranej procedury za standard leczenia onkologicznego jest najkorzystniejszy wpływ określonego postępowania terapeutycznego na wydłużenie czasu przeżycia chorego lub poprawę jakości jego życia przy możliwie najniższym ryzyku wystąpienia powikłań.

Standaryzacja postępowania terapeutycznego:

- ułatwia podjęcie najtrafniejszych decyzji terapeutycznych w oparciu o najnowszą wiedzę,
- pozwala na dostosowanie regionalnych lub wewnętrznych – instytucjonalnych norm postępowania do najnowszych osiągnięć światowej medycyny,
- stanowi model leczenia służący porównaniu skuteczności nowych metod leczenia,
- pozwala na określenie zakresu zalecanych procedur leczniczych i dokładną ich wycenę w czasach reformy systemu usług medycznych.

Ustalony krajowy standard postępowania leczniczego może służyć za podstawę rozstrzygnięć legislacyjnych dla potrzeb ekspertyz sądowych.

Kobiety chore na nowotwory narządów płciowych powinny być leczone w wysoko specjalistycznych ośrodkach ginekologicznych bądź ginekologiczno-onkologicznych lub onkologicznych. Współcześnie w Polsce nie wszystkie chore z rozpoznaniem rakiem mogą być hospitalizowane w takich ośrodkach, z czego wynika konieczność ścisłej współpracy ginekologa, ginekologa-onkologa, patologa, radioterapeuty i chemioterapeuty. Konsultacje powinny być przeprowadzone przed leczeniem dla ustalenia prawidłowego rozpoznania i właściwego stopnia klinicznego zaawansowania. Na podstawie takiej konsultacji może być wdrożone optymalne leczenie. Unika się w ten sposób tzw. „niedoleczenia” (gorsze wyniki terapii) oraz tzw. „nadleczenia” (powikłania lub gorsza jakość życia chorych).

Dla łatwiejszego zrozumienia przedstawione są definicje pojęć używanych w obecnym opracowaniu:

- leczenie z wyboru → leczenie uznane jako podstawowe i najskuteczniejsze dla danej jednostki chorobowej,
- leczenie skojarzone → leczenie radykalne polegające na łączeniu kilku metod (np. chirurgia, radioterapia, chemioterapia),
- leczenie radykalne → metoda terapeutyczna stwarzająca możliwości wyleczenia chorej,
- leczenie ratujące (ratunkowe) → próba radykalnego usunięcia zmiany pierwotnej, stosowana u chorych z nawrotem choroby, u których pierwotnie nie wykonano takiego zabiegu (pojęcie może obejmować również leczenie zachowawcze, np. chemioterapia ratunkowa),

- zabieg cytoredukcyjny (pierwotny lub wtórny) → operacja służąca usunięciu masy guza lub jego dużej części,
- operacja „second look” → zabieg przeprowadzany u chorych z kliniczną całkowitą remisją po zakończeniu leczenia skojarzonego raka jajnika w celu sprawdzenia radykalności leczenia,
- leczenie paliatywne → forma postępowania terapeutycznego zmierzająca do zahamowania rozwoju choroby i/lub poprawy jakości życia chorego poza możliwościami przeprowadzenia leczenia radykalnego (np. leczenie bólu, postępowanie w krwotoku lub niedrożności jelit),
- leczenie objawowe → postępowanie w celu eliminacji objawów choroby za pomocą metod niewpływających na zahamowanie jej rozwoju,
- podstawowe badania krwi i moczu w onkologii → morfologia krwi, badania wskaźników czynności nerek (kreatynina, mocznik), wątroby (fosfataza zasadowa, transaminazy), elektrolitów (sód, potas, wapń) oraz badanie ogólne moczu,
- najczęściej wykorzystywane w ginekologii onkologicznej badania uzupełniające → urografia, cystoskopia, rektosigmoidoskopia, scyntygrafia, rentgenografia (RTG) klatki piersiowej i kości, ultrasonografia (USG) miednicy i jamy brzusznej, komputerowa tomografia (KT) miednicy i jamy brzusznej oraz mózgu, badanie magnetycznym rezonansem (MR).

Rak szyjki macicy

Epidemiologia i etiologia

Polska zajmuje pod względem zachorowalności na raka szyjki macicy średnią pozycję wśród innych państw na świecie. Współczynniki zachorowalności i umieralności w Polsce od lat 80. wykazują zbliżony poziom z zaznaczoną niewielką tendencją spadkową. Niestety, Polska należy jednocześnie do krajów o najniższym odsetku 5-letnich przeżyć względnych chorych na raka szyjki macicy (wskaźnik ten jest najlepszym miernikiem wyleczalności). Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2000 roku zarejestrowano w Polsce 3597 nowych zachorowań na raka szyjki macicy (wskaźnik struktury – 6,8%, standaryzowany współczynnik 13,1/100 000). W tym samym roku zanotowano 1987 zgonów z powodu raka szyjki macicy (wskaźnik struktury – 5,4%, standaryzowany współczynnik 6,8/100 000).

W etiologii raka szyjki macicy najważniejszą rolę odgrywa zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. *human papilloma virus*; HPV). Zakażenia wirusem HPV w krajach o wysokiej zachorowalności na raka szyjki macicy mieszczą się w granicach 10-20%, a w krajach o niskiej zachorowalności na ten nowotwór wynoszą 5-10%. Inne czynniki etiologiczne wymieniono niżej (patrz – „Profilaktyka”).

Profilaktyka

Czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy dzielą się na główne i prawdopodobne (Tabela I).

Tabela I. Czynniki ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy

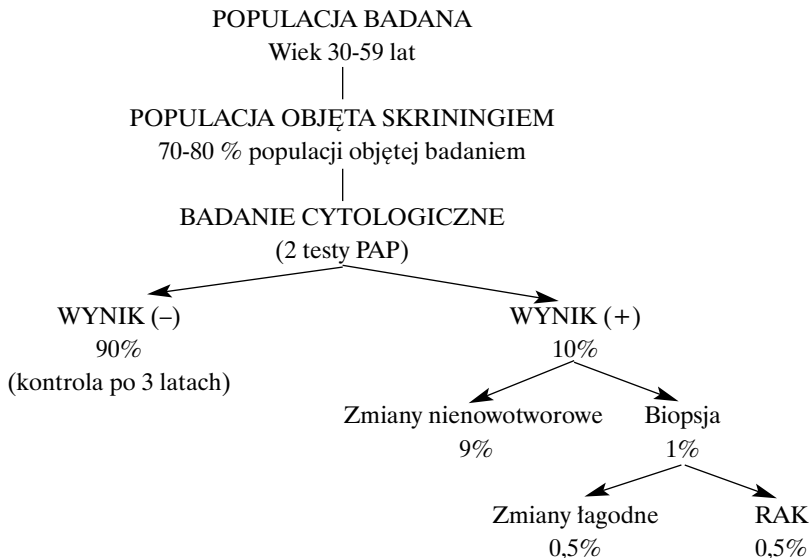
Czynniki główne	Czynniki prawdopodobne
Infekcje wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. <i>human papilloma virus</i> – HPV)	Wieloletnie stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych.
Wiek	Niewłaściwa dieta (np. brak witaminy C).
Wczesne rozpoczęcie życia seksualnego	Zakażenie wirusem HIV.
Duża liczba partnerów seksualnych	Stany zapalne narządu płciowego przenoszone drogą płciową inne niż HPV (np. chlamydia, rżęsietek, wirus opryszczki HSV-2)
Duża liczba porodów	
Palenie papierosów	
Niski status socjo-ekonomiczny	
Stwierdzona wcześniej patologia w badaniu cytologicznym	
Partnerzy podwyższonego ryzyka (niemonogamiczni, z infekcją HPV)	

Wyniki badań populacyjnych i kliniczno-kontrolnych (brak dowodów pochodzących z badań randomizowanych) wykazały, że badania przesiewowe (skrining) w kierunku raka szyjki macicy powodują zmniejszenie zachorowalności oraz umieralności na raka inwazyjnego.

Według podstawowych zaleceń Unii Europejskiej skrining cytologiczny powinien rozpocząć się najpóźniej w wieku 30 lat (na pewno nie przed 20 rokiem życia). Zaleca się skrining aktywny (zorganizowany) z kontrolą jakości na każdym poziomie działania.

W Polsce zostały przyjęte w 1988 roku kryteria skriningu raka szyjki macicy według poniższego schematu (Rycina 1).

Rycina 1. Zasady prowadzenia badań przesiewowych przyjęte w Polsce (1988 rok)



Diagnostyka

W celu ustalenia rozpoznania raka szyjki macicy należy wykonać następujące badania:

- pełne badanie lekarskie (podmiotowe i przedmiotowe),
- badanie ginekologiczne *per vaginam* i *per rectum*,
- badanie cytologiczne,
- badanie kolposkopowe,
- pobranie wycinka z okolicy podejrzanej części pochwowej.

Ostateczne rozpoznanie raka, stanowiące podstawę do rozpoczęcia leczenia, daje wynik badania histopatologicznego.

Patomorfologia

Najczęstszym typem histologicznym raka szyjki macicy jest rak płaskonabłonkowy (80%), rzadko występuje rak gruczolowy (9,3%). Bardzo rzadkimi typami histologicznymi są: rak drobnokomórkowy, pierwotny chłoniak i mięsak szyjki macicy. Obecne zalecenia odnoszą się do raka płaskonabłonkowego i raka gruczolowego.

Określenie stopnia klinicznego zaawansowania

Dla ustalenia stopnia zaawansowania raka szyjki macicy bezwzględnie konieczne są:

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

Uzupełniające badania dodatkowe obejmują:

- USG przezpochwowe,
- USG jamy brzusznej,
- cystoskopię,
- proktoskopię lub rektosigmoidoskopię,
- RTG kości,
- badanie mikroskopowe materiału z podejranych zmian w pęcherzu moczowym i odbytnicy.

Badania te powinny być przeprowadzone zespołowo przez doświadczonego ginekologa i onkologa-radioterapeutę (zasada ta aktualnie często nie jest respektowana!). We wczesnych stopniach klinicznego zaawansowania (I, II) wskazane jest przeprowadzenie badania w krótkim znieczuleniu ogólnym, zwłaszcza u kobiet otyłych i trudno poddających się badaniu ginekologicznemu.

Inne badania (limfografia, arteriografia, laparoscopia, KT i MR oraz biopsja aspiracyjna cienkoigłowa węzłów chłonnych i przymacicz mają znaczenie dla planowania leczenia, ale z uwagi na różną ich interpretację i brak możliwości powszechnego stosowania nie mogą stanowić podstawy dla zmiany stopnia klinicznego zaawansowania.

Stopnie klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy zostały określone przez Międzynarodową Federację Położników i Ginekologów (FIGO) w 1994 roku (Tabela II).

Tabela II. Klasyfikacja stopnia zaawansowania według FIGO (Montreal 1994)

Stopień 0	Rak przedinwazyjny (<i>carcinoma in situ – carcinomaa intraepitheliale</i>)
Stopień I	Rak ściśle ograniczony do szyjki macicy
Stopień Ia	Rak mikroinwazyjny, rozpoznawany wyłącznie mikroskopowo na podstawie materiału obejmującego całą zmianę nowotworową
Stopień Ia ¹	Głębokość naciekania podścieliska do 3 mm od błony podstawowej, średnica zmiany do 7 mm
Stopień Ia ²	Głębokość naciekania podścieliska do 5 mm od błony podstawowej, średnica zmiany nie przekracza 7 mm
Stopień Ib	Wszystkie przypadki zmian większych niż określone w stopniu Ia ² widocznych klinicznie lub nie
Stopień Ib ¹	Klinicznie widoczna zmiana ≤ 4 cm
Stopień Ib ²	Klinicznie widoczna zmiana ≥ 4 cm
Stopień II	Rak przechodzi poza szyjkę macicy, lecz nie dochodzi do ścian miednicy, nacieka pochwę, ale tylko górne 2/3 jej długości
Stopień IIa	Naciek przechodzi na sklepienie i/lub pochwę nie przekraczając 2/3 górnej części jej ścian, bez nacieków przymacicza
Stopień IIb	Nacieki przymacicza, niedochodzące do kości miednicy (bez lub z naciekiem pochwy)
Stopień III	Rak dochodzi do ścian miednicy (w badaniu przez odbytnicę nie stwierdza się wolnej przestrzeni między naciekiem a kością miednicy), naciek pochwy obejmuje jej dolną 1/3 długości, wszystkie przypadki wodonercza lub nieczynnej nerki – bez względu na rozległość procesu nowotworowego, stwierdzonego badaniem zestawionym, zalicza się również do stopnia III zaawansowania raka
Stopień IIIa	Rak nacieka 1/3 dolną pochwy, nie stwierdza się w przymaciczach nacieków do kości
Stopień IIIb	Guzowate nacieki przymacicza do kości (bez lub z zajęciem ścian pochwy), obecność wodonercza lub nieczynnej nerki
Stopień IV	Przejście raka poza teren miednicy mniejszej lub zajęcie śluzówki pęcherza moczowego lub odbytnicy
Stopień IVa	Naciekanie narządów sąsiednich
Stopień IVb	Odległe przerzuty

Leczenie

Ogólne zasady leczenia skojarzonego

W leczeniu raka szyjki macicy stosowane są w różnych sekwencjach: leczenie chirurgiczne, radioterapia i chemioterapia. Dobór i sekwencja metod uzależnione są od zaawansowania procesu nowotworowego. Według *Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer* z 1998 roku na 100 leczonych kobiet, 15 leczonych było wyłącznie operacyjnie, 60 wyłącznie napromienianiem, a 25 obiema tymi metodami. Wynika z tego, że około 85% kobiet chorych na raka szyjki macicy wymaga zastosowania radioterapii na jednym z etapów leczenia.

W ramach leczenia skojarzonego raka szyjki macicy stosowane są następujące metody leczenia i ich sekwencje:

- operacja oszczędzająca (konizacja, amputacja szyjki macicy),
- proste wycięcie macicy z lub bez przydatków,
- zabieg radykalny z selektywnym usunięciem węzłów chłonnych +/- leczenie uzupełniające,
- rozszerzone wycięcie macicy z przydatkami i obustronnym usunięciem węzłów chłonnych miednicy mniejszej (w Polsce określane jako operacja Meigsa – Wertheima),
- brachyterapia dopochwowa i domaciczna,
- radioterapia (teleterapia w skojarzeniu z brachyterapią),
- pierwotne radykalne leczenie chirurgiczne z następową radiochemioterapią,
- radioterapia skojarzona z chemioterapią.

Szczegółowe zasady leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania

Rak przedinwazyjny (CIN III) – leczenie chirurgiczne → operacja oszczędzająca (konizacja, amputacja szyjki).

Przeciwwskazania do leczenia oszczędzającego obejmują:

- guzy i stany zapalne przydatków,
- mięśniaki macicy,
- znacznego stopnia zniekształcenia poporodowe części pochwowej,
- drobną szyjkę macicy,
- lokalizację raka w kanale szyjki macicy.

W przypadku niedostatecznego radykalizmu zabiegu oszczędzającego (komórki raka w marginesie operacyjnym) należy wykonać operację o szerszym zakresie lub zastosować uzupełniającą brachyterapię.

W szczególnych przypadkach (np. brak zgody na operację) alternatywną leczenie chirurgiczne może być brachyterapia dopochwowa i domaciczna.

Rak mikroinwazyjny w stopniu zaawansowania Ia¹ – leczenie analogiczne jak w raku przedinwazyjnym.

Rak mikroinwazyjny w stopniu zaawansowania Ia² – leczenie chirurgiczne ± radioterapia uzupełniająca.

Leczenie chirurgiczne polega na zabiegu radykalnym z selektywnym usunięciem węzłów chłonnych.

Podstawą decyzji terapeutycznych odnośnie leczenia uzupełniającego powinno być określenie czynników mogących mieć wpływ na rokowanie. Leczenie uzupełniające polega na:

- węzły chłonne z przerzutami raka → leczenie uzupełniające – brachyterapia +/- teleterapia miednicy (dawka w punkcie A – 75-80 Gy),
- węzły chłonne bez przerzutów raka → obserwacja,
- brak marginesu chirurgicznego wolnego od raka → brachyterapia.

Jednym z czynników o dużym znaczeniu dla wyboru leczenia jest pragnienie zachowania przez chorą zdolności rodzenia. Przypadki te wymagają konsultacji w ośrodku onkologicznym.

Rak w stopniu zaawansowania Ib¹ (< 4 cm) – radioterapia lub leczenie chirurgiczne ± radioterapia (leczenie ustalone zespołowo).

Radioterapia obejmuje stosowanie brachyterapii i teleterapii (dawka w punkcie A – 80-85 Gy).

Chirurgia polega na rozszerzonym wycięciu macicy z przydatkami i obustronnym usunięciem węzłów chłonnych miednicy mniejszej.

Podstawą decyzji terapeutycznych dotyczących leczenia uzupełniającego powinno być określenie czynników mogących mieć wpływ na rokowanie. Leczenie uzupełniające polega na:

- węzły chłonne z przerzutami → brachyterapia +/- teleterapia miednicy (dawka w punkcie A – 80-85 Gy),
- węzły chłonne bez przerzutów → obserwacja,
- głębokie naciekanie lub stopień zróżnicowania G2 i G3 lub naciekanie przestrzeni naczyniowych → to teleterapia miednicy +/- brachyterapia dopochwowa.

Rak w stopniu zaawansowania Ib² (> 4 cm) – leczenie chirurgiczne ± następową radioterapią.

Pierwotne radykalne leczenie chirurgiczne polega na wykonaniu radykalnej histerektomii i limfadenektomii miednicznej z biopsją (ang. *sampling*) węzłów okołoaortalnych.

Następową radioterapią lub radiochemioterapią jest stosowana w oparciu o określenie czynników rokowniczych i polega na:

- węzły chłonne z przerzutami → radioterapia lub radiochemioterapia (brachyterapia do dawki w punkcie A > 85 Gy / radioterapia skojarzona z chemioterapią – teleterapia miednicy i chemioterapia jednoczasowa oparta na cisplatynie + brachyterapia do dawki w punkcie A > 85 Gy),
- węzły chłonne bez przerzutów → obserwacja,
- głębokie naciekanie lub G2 i G3 lub naciekanie przestrzeni naczyniowych → teleterapia miednicy +/- brachyterapia.

Rak w stopniu zaawansowania IIa – leczenie chirurgiczne ± następową radioterapią.

Pierwotne radykalne leczenie chirurgiczne polega na radykalnej histerektomii z limfadenektomią miedniczną i biopsją (ang. *sampling*) węzłów okołoaortalnych.

Następową radioterapią lub radiochemioterapią jest stosowana w oparciu o określenie czynników rokowniczych i polega na:

- węzły chłonne z przerzutami → radioterapia lub radiochemioterapia (brachyterapia do dawki w punkcie A > 85 Gy / radioterapia skojarzona z chemioterapią – teleterapia miednicy i chemioterapia jednoczasowa oparta na cisplatynie + brachyterapia do dawki w punkcie A > 85 Gy),
- węzły chłonne bez przerzutów → obserwacja,
- głębokie naciekanie lub G2 i G3 lub naciekanie przestrzeni naczyniowych → teleterapia miednicy +/- brachyterapia.
- radiochemioterapia.

W ramach radiochemioterapii stosowana jest:

- teleterapia miednicy z chemioterapią jednoczasową opartą na cisplatynie + brachyterapia (dawka w punkcie A > 85 Gy).

Rak w stopniu zaawansowania IIb – radiochemioterapia

W ramach radiochemioterapii stosowana jest:

- teleterapia miednicy z chemioterapią jednoczasową opartą na cisplatynie + brachyterapia (dawka w punkcie A > 85 Gy).

Rak w stopniu zaawansowania IIIa – radiochemioterapia.

W ramach radiochemioterapii stosowana jest:

– teleterapia miednicy z chemioterapią jednoczasową opartą na cisplatynie + brachyterapia (dawka w punkcie A > 85 Gy).

Rak w stopniu zaawansowania IIIb – radiochemioterapia.

W ramach radiochemioterapii stosowana jest:

– teleterapia miednicy z chemioterapią jednoczasową opartą na cisplatynie + brachyterapia (dawka w punkcie A > 85 Gy).

Rak w stopniu zaawansowania IVa – radiochemioterapia (jak w stopniu IIb).

Rak w stopniu zaawansowania IVb (choroba rozsiana) – brak standardu leczenia.

Chore w tym stopniu zaawansowania są kandydatkami do leczenia systemowego prowadzonego jedynie w oparciu o dobrze zaplanowane badania kliniczne.

Uwagi dodatkowe

Stosowanie radiochemioterapii pozwala na zmniejszenie ryzyka zgonu o 30-50% w porównaniu do wyłącznej radioterapii i powinno być obecnie standardem leczenia w stopniach Ib, II, III i IVa. Optymalny program chemioterapii w skojarzeniu nie został definitywnie ustalony (dotyczy to również porównania monoterapii cisplatyną i programów wielolekowych z udziałem cisplatyny). Z praktycznego punktu widzenia, najbardziej racjonalne jest podawanie cisplatyny w monoterapii co 7 dni w dawce 40 mg/m² w ciągu 6 tygodni napromieniania.

Leczenie nawrotów

Postępowanie ratujące zależy od rodzaju pierwotnego leczenia. W przypadku zastosowania pierwotnie wyłącznego leczenia chirurgicznego należy rozważyć radioterapię, co pozwala na kontrolę nowotworu u około 40% chorych. Możliwości skutecznej chirurgii ratującej po wcześniejszej radioterapii są bardziej ograniczone, a wyniki nieco gorsze ze względu na większe ryzyko poważnych powikłań.

U chorych z pojedynczymi przerzutami do płuc, wątroby lub węzłów chłonnych występującymi po przebytych leczeniu pierwotnym należy rozważyć w pierwszej kolejności wycięcie tych zmian.

Najtrudniejszy problem stanowią chore z wznową w obrębie miednicy (teren napromieniany), u których nie ma możliwości ratującego leczenia chirurgicznego lub radioterapii. Chemioterapia ma w tych sytuacjach bardzo ograniczone znaczenie. Jedynie u 20-30% chorych można uzyskać obiektywną odpowiedź (niemal wyłącznie – częściową) o medianie czasu trwania około 3-6 miesięcy. Najbardziej aktywnym lekiem jest cisplatyna. Nie udowodniono wyższości programów chemioterapii wielolekowej nad monoterapią cisplatyną. Uzyskanie złagodzenia dolegliwości i wydłużenia życia dotyczy wyłącznie chorych z obiektywną odpowiedzią. Mediana przeżycia chorych, które odpowiadają na chemioterapię wynosi około 12 miesięcy.

Badania kontrolne po zakończeniu leczenia

Badania powinny być przeprowadzane co 3 miesiące w pierwszych 2 latach obserwacji, co 6 miesięcy do 5 lat, a następnie co rok. Badanie kontrolne powinno bezwzględnie obejmować:

- badanie podmiotowe i przedmiotowe,
- pełne badanie ginekologiczne,
- badanie cytologiczne.

Rak szyjki macicy współistniejący z ciążą

Rak szyjki macicy jest najczęstszym nowotworem układu płciowego kobiety współistniejącym z ciążą (1 na 1 370 ciężarnych). Współistnienie raka i ciąży stanowi szczególny problem z uwagi na dobro matki i płodu – standard leczenia zależy od stopnia zaawansowania nowotworu i okresu ciąży. Dla uzyskania korzystnego efektu terapeutycznego optymalne postępowanie z chorą na raka szyjki macicy w ciąży powinno być ustalone przez położnika i ginekologa-onkologa. Współczesne badania wykazują, że ciąża nie powoduje szybkiej progresji raka, nie wpływa też negatywnie na wyniki leczenia w porównaniu do grup kontrolnych (chorych nieciążarnych).

W okresie ciąży leczenie raka szyjki macicy w jego stopniach przed- i wczesno-inwazyjnych (Ia¹, Ia², Ib¹, Ib²) jest podobne do metod stosowanych u chorych nieciążarnych (we wczesnych stopniach zaawansowania z reguły ignorujemy raka i obserwujemy ciążę). Droga porodu jest warunkowana wskazaniami położniczymi.

Leczenie raka w wyższych stopniach klinicznego zaawansowania zależy od wieku ciąży. Wprowadzenie chemioterapii do skojarzonego leczenia zaawansowanego raka szyjki macicy i ich wpływ hamujący rozwój nowotworu pozwala na ukończenie porodu w terminie odroczonym (ciążę można ukończyć nieco przed terminem spodziewanego porodu, ale w czasie, kiedy płód uzyska dojrzałość do życia poza łonem matki).

Rak kikuta szyjki macicy

Wyróżnić można dwie sytuacje kliniczne: 1) raka powstałego pierwotnie w kikucie szyjki macicy (nowotwór rozpoznany po upływie roku od amputacji macicy, na przykład z powodu mięśniaków); 2) raka pozostawionego w kikucie szyjki macicy (nowotwór rozpoznany w ciągu pierwszego roku od usunięcia trzonu macicy – można przypuszczać, że zmiana patologiczna w szyjce istniała w czasie leczenia patologii trzonu, ale nie została rozpoznana).

Objawy i podstawa rozpoznania raka kikuta szyjki oraz jego klasyfikacja i sposoby leczenia są identyczne, jak u kobiet z zachowanym trzonem macicy.

Z uwagi na zmienione warunki anatomiczne, zarówno leczenie chirurgiczne, jak i promieniami jonizującymi bywa utrudnione i wiąże się z większym odsetkiem powikłań. W wielu przypadkach z uwagi na krótki kanał szyjki macicy nie jest możliwe stosowanie radykalnej brachyterapii (brak możliwości zastosowania aplikatorów śródkanałowych).

Piśmiennictwo

- Chi DS, Gemignani MC, Curtin JP i wsp. Long-term experience in the surgical management of cancer of the uterine. *Semin Surg Oncol* 1999; 17: 161-167.
- Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński WA. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut 2003.
- Emerich J. Leczenie operacyjne raka szyjki macicy. W: Markowska J. (red.). *Onkologia ginekologiczna*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002: 489-508.
- Knapp P. Obraz kliniczny raka szyjki macicy. W: Markowska J. (red.). *Onkologia ginekologiczna*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002: 425-440.
- Lopez A, Kudelka AP, Edwards CL i wsp. Carcinoma of the uterine cervix. W: Pazdur R (red.). *Medical oncology: a comprehensive review*. Huntington PRR, New York 1996: 393-405.
- National Cancer Institutes Clinical Announcement. Concurrent chemoradiation for cervical cancer. Bethesda, Meryland, National Cancer Institute, February 1999.
- Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ i wsp. A randomized trial of pelvic radiation therapy vs. no further therapy in selected patients with stage Ib carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenopathy. *Gynecol Oncol* 1993; 73: 193-198.
- Urbański K, Klimek M. Radioterapia w raku szyjki macicy. W: Markowska J. (red.). *Onkologia ginekologiczna*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002: 509-541.
- Zielinski J, Krzakowski M. Nowotwory złośliwe narządu płciowego kobiety. W: Krzakowski M. (red.): *Onkologia kliniczna*. Borgis-Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2001 (tom II): 140-193.

Rak trzonu macicy

Epidemiologia i etiologia

Rak trzonu macicy (rak endometrium) zaliczany jest do najlepiej rokujących nowotworów złośliwych narządu płciowego kobiety (przeżycie 5-letnie około 65% dla całej grupy chorych). W Polsce w 2000 roku zarejestrowano 3276 nowych zachorowań na raka trzonu macicy (wskaźnik struktury – 6,2%, standaryzowany współczynnik zachorowalności – 11,3/100 000). W tym samym roku zmarło w Polsce na raka trzonu macicy 808 chorych (wskaźnik struktury – 2,2%, standaryzowany współczynnik zachorowalności – 2,4/100 000).

Większość zachorowań występuje u kobiet po menopauzie (75%). W etiologii raka endometrium podstawowe znaczenie ma nadmierne pobudzenie przez estrogeny bez przeciwstawnego działania progestagenów. Do czynników podwyższonego ryzyka zachorowania na raka endometrium należą: otyłość, nadciśnienie tętnicze, niepłodność lub urodzenie tylko jednego dziecka, zaburzenia hormonalne spowodowane hormonalnie czynnymi guzami jajnika (ziarniszczak, drobnotorbielkowe zwyrodnienie jajników), rodzinne występowanie raka piersi, endometrium i jelita grubego.

Diagnostyka

Rozpoznawanie

- W celu rozpoznania raka endometrium należy wykonać:
- pełne badanie lekarskie (podmiotowe i przedmiotowe),
 - badanie ginekologiczne *per vaginam* i *per rectum* z wziernikowaniem,
 - pobranie wyskrobin z kanału szyjki oraz trzonu macicy.

Patomorfologia

O rozpoznaniu decyduje wynik badania wyskrobin z jamy macicy. Najczęściej występuje rak gruczołowy (80% chorych). W pozostałych przypadkach rozpoznawane jest utkanie brodawkowatego raka surowiczego lub raka jasnokomórkowego. W pooperacyjnym badaniu patomorfologicznym ważna jest ocena głębokości naciekania mięśnia macicy oraz stopnia zróżnicowania nowotworu, co ma znaczenie rokownicze i decyduje o wyborze postępowania. Wyróżnia się 3 stopnie zróżnicowania: wysoko zróżnicowany – G1 (do 5% utkania raka litego), średnio zróżnicowany – G2 (6-50% utkania raka litego) i nisko zróżnicowany – G3 (ponad 50% utkania raka litego).

Ocena stopnia klinicznego zaawansowania

Stopień klinicznego zaawansowania powinien być ustalony na podstawie badania klinicznego i badań uzupełniających. W przypadkach trudnych do oceny w rutynowym badaniu ginekologicznym wskazane jest przeprowadzenie badania w znieczuleniu ogólnym.

W ustalaniu zaawansowania procesu nowotworowego pomocne są następujące badania:

- RTG klatki piersiowej,
- USG przezpochwowe i USG jamy brzusznej,
- podstawowe badania krwi i moczu.

U chorych leczonych wyłącznie napromienianiem stosuje się wciąż klasyfikację FIGO z 1971 roku (Tabela III).

Tabela III. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka endometrium według FIGO dla chorych leczonych wyłącznie napromienianiem

Stopień 0	<i>Carcinoma in situ (hyperplasia endometrii atypica)</i>
Stopień I	Rak ograniczony do trzonu macicy (z cieśnią włącznie)
Stopień Ia	Rak ograniczony do trzonu macicy – długość jamy macicy ≤ 8 cm
Stopień Ib	Rak ograniczony do trzonu macicy – długość jamy macicy > 8 cm
Stopień II	Rak zajmuje trzon i szyjkę macicy (zajęcie szyjki potwierdzone badaniem histopatologicznym, HSG lub histeroskopia)
Stopień III	Rak przechodzi poza macicę, ale nie przekracza granic miednicy mniejszej
Stopień IV	Rak przechodzi poza miednicę mniejszą albo nacieka błonę śluzową pęcherza lub odbytnicy
Stopień IVa	Naciekanie narządów sąsiednich: pęcherza, odbytnicy, esicy, jelita cienkiego
Stopień IVb	Przerzuty do odległych narządów

U pozostałych chorych stosowana jest rekomendowana przez FIGO chirurgiczno-patologiczna klasyfikacja raka endometrium opracowana w 1988 roku (Tabela IV).

Tabela IV. Chirurgiczno-patologiczna klasyfikacja stopnia zaawansowania raka endometrium według FIGO

Stopień I	
Stopień Ia G1,2,3	Rak ograniczony do błony śluzowej
Stopień Ib G1,2,3	Naciek zajmuje <1/2 mięśniówki
Stopień Ic G1,2,3	Naciek zajmuje >1/2 mięśniówki
Stopień II	
Stopień IIa G1,2,3	Zajęte jedynie gruczoły szyjkowe
Stopień IIb G1,2,3	Naciekanie podścieliska szyjki macicy
Stopień III	
Stopień IIIa G1,2,3	Rak nacieka surowicówkę macicy i/lub przydatki, i/lub stwierdza się komórki raka w wymazach z jamy brzusznej
Stopień IIIb G1,2,3	Przerzuty do pochwy
Stopień IIIc G1,2,3	Przerzuty do węzłów miednicy i/lub węzłów przyaortalnych
Stopień IV	
Stopień IVa G1,2,3	Naciek pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy
Stopień IVb	Przerzuty odległe, do węzłów chłonnych jamy brzusznej i/lub pachwinowych

Zasady leczenia skojarzonego

Leczenie raka trzonu macicy jest głównie chirurgiczne. Podstawą do zastosowania leczenia uzupełniającego zabieg operacyjny są stwierdzone czynniki niekorzystnego rokowania (wysokie ryzyko nawrotu), do których należą:

- histologiczne utkanie raka mniej dojrzałego lub litego (G2, G3),
- naciekanie mięśnia macicy,
- przerzuty do węzłów chłonnych.

Dla ustalenia zaawansowania choroby niezbędne jest wykonanie laparotomii lub laparoskopii, a leczenie uzupełniające uzależnione jest od stopnia klasyfikacji chirurgiczno-patologicznej. Radioterapia jest stosowana u około 80% chorych na raka trzonu macicy (w tym, 16% – samodzielna metoda leczenia, 64% – w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym).

Metody leczenia i ich sekwencje

Stosowane są następujące metody leczenia:

- leczenie chirurgiczne (wyłączne),
- radioterapia: teleterapia z napromieniowaniem śródjamowym (brachyterapią),
- chirurgia z uzupełniającą (adiuwantową) radioterapią,
- leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia z adiuwantową chemioterapią lub hormonoterapią,
- leczenie skojarzone: pierwotne napromienianie z następowym leczeniem chirurgicznym.

Główną wadą stosowania przedoperacyjnej radioterapii (brachyterapii lub teleradioterapii, ewentualnie ich kojarzenia) jest brak znajomości chirurgicznych i mikroskopowych czynników prognostycznych w chwili rozpoczynania leczenia.

Leczenie w poszczególnych stopniach zaawansowania

Rak w I stopniu klinicznego zaawansowania → leczenie chirurgiczne + radioterapia uzupełniająca lub radioterapia wyłączna

1. Leczenie chirurgiczne – wycięcie macicy z obustronnym usunięciem przydatków, selektywna limfadenektomia miednicza i okołoaortalna

+

Następowa radioterapia uzupełniająca – decyzja o włączeniu leczenia uzupełniającego podjęta powinna być po określeniu ryzyka nawrotu na podstawie badania mikroskopowego materiału operacyjnego. Wskazaniem do zastosowania pooperacyjnej tele/brachyterapii jest wysoki stopień złośliwości histologicznej (G3) lub naciekanie mięśniówki powyżej połowy jej grubości (Ic FIGO).

2. Radioterapia – jako metoda wyłączna stosowana u chorych niekwalifikujących się do operacji lub niewyrażających zgody na zabieg chirurgiczny.

Rak w stopniu IIa klinicznego zaawansowania → leczenie skojarzone

W skład leczenia skojarzonego wchodzi następujące metody: brachyterapia przedoperacyjna + teleradioterapia + wycięcie macicy z obustronnym usunięciem przydatków + selektywna limfadenektomia miednicza i okołoaortalna z badaniem węzłów paraaortalnych w czasie operacji). W leczeniu raka endometrium w II stopniu zaawansowani odstępują się aktualnie od radioterapii przedoperacyjnej na rzecz pooperacyjnej.

Rak w stopniu IIb klinicznego zaawansowania → leczenie skojarzone (chirurgiczne i radioterapia)

Leczenie chirurgiczne – wycięcie macicy z obustronnym usunięciem przydatków + selektywna limfadenektomia miednicza i okołoaortalna. W szczególnych wypadkach radykalna histerektomia + limfadenektomia miednicza.

Rak w III stopniu klinicznego zaawansowania → radioterapia + ewentualnie uzupełniająca hormonoterapia (lub chemiohormonoterapia w ramach kontrolowanych badań klinicznych)

Po zakończeniu napromieniowania należy rozważyć możliwość radykalnego leczenia operacyjnego.

Rak w IV stopniu klinicznego zaawansowania → leczenie systemowe

Leczeniem z wyboru u chorych z rozsianym rakiem endometrium o najniższym stopniu złośliwości histologicznej jest hormonoterapia. Leczenie systemowe rozsianych przypadków raka endometrium powinno być prowadzone przede wszystkim w ramach dobrze zaplanowanych badań klinicznych.

Leczenie nawrotów

W przypadku wznowy w obrębie miednicy po pierwotnym leczeniu chirurgicznym należy rozważyć chirurgiczne leczenie ratujące lub/i radioterapię. Nawroty w obrębie miednicy po pierwotnej radioterapii obserwowane są rzadko, a postępowanie w tych sytuacjach jest przedmiotem kontrowersji (leczenie chirurgiczne pozwala na uzyskanie długotrwałej kontroli u około 20% chorych).

Postępowanie w rozsiałym raku endometrium ma charakter paliatywny. Poza leczeniem farmakologicznym, powinno uwzględniać paliatywną radioterapię ognisk przerzutów i leczenie wspomagające.

W leczeniu farmakologicznym pierwszoplanową rolę odgrywa hormonoterapia – progestageny (leczenie pierwszej linii – odpowiedź u 10-60% chorych) lub tamoksyfen (odpowiedź u około 20% chorych). Żaden z progestagenów nie wykazuje wyższości. Dodatkimi czynnikami predykcijnymi odpowiedzi są: stopień zróżnicowania G1, długi okres wolny od nawrotu oraz obecność pojedynczych przerzutów i ich umiejscowienie (w płucach), ekspresja hormonalnych receptorów steroidowych w komórkach raka.

Chemioterapia ma bardzo ograniczone zastosowanie – zwykle nie poprawia jakości życia i nie wydłuża przeżycia chorych. Może być rozważana jedynie u hormonoopornych chorych w dobrym stanie sprawności z objawami choroby. Do aktywnych leków należą: cisplatyna, karboplatyna, doksorubicyna i paklitaksel (odpowiedzi w granicach 20-35%). Programy wielolekowe dają wyższy odsetek odpowiedzi, ale nie wykazano przewagi w zakresie czasu trwania odpowiedzi.

Badania kontrolne po zakończeniu leczenia

Jedynie chore wysokiego ryzyka (stopień zaawansowania powyżej Ib, G3, typ raka płaskonabłonkowego, jasnokomórkowego, surowiczego, brodawczakowatego lub mięsak, stan po radioterapii) wymagają ścisłej kontroli po radykalnym zabiegu operacyjnym. W razie podejrzenia nawrotu przed podjęciem decyzji o leczeniu należy wykonać pełen zestaw badań pozwalających na określenie wskazań do leczenia ratującego.

Piśmiennictwo

- Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT i wsp. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 825-832.
- Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage 1 endometrial carcinoma: Multicentre randomised trial. PORTEL Study Group. *Lancet* 2000; 355: 1404-1411.
- Cowles TA, Magrina JF, Masterson BJ i wsp. Comparison of clinical and surgical staging in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 413-416.
- Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński WA. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut 2003.
- Emerich J. Leczenie operacyjne raka błony śluzowej trzonu macicy. W: Markowska J. (red.). *Onkologia ginekologiczna*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002: 674-683.
- Fishman DA, Roberts KB, Chambers JT i wsp. Radiation therapy as exclusive treatment for medically inoperable patients with stage I and II endometrioid carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 189-196.
- Kornafel J, Szlachowska J, Bojarowska K. Radioterapia w leczeniu raka błony śluzowej trzonu macicy. W: Markowska J. (red.). *Onkologia ginekologiczna*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002: 684-692.

- Muss HB. Chemotherapy of metastatic endometrial cancer. *Semin Oncol* 1994; 21: 107-113.
- Quinn MA. Hormonal treatment of endometrial cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 13: 163-187.
- Tigpen T, Brady M, Alvarez R I wsp. Oral medroxyprogesterone acetate In the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma. A dose response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999, 17: 1736-1744.
- Zieliński J, Krzakowski M. Nowotwory złośliwe narządu płciowego kobiety. W: Krzakowski M. (red.): *Onkologia kliniczna*. Borgis-Wydawnictwo Medyczne, Warszawa, 2001 (tom II): 140-193.

Mięsaki macicy

Mięsaki należą do grupy rzadko występujących nowotworów narządu płciowego kobiety (3-8%). Są to nowotwory pochodzenia mezenchymalnego o wybitnej złośliwości, z czego wynika złe rokowanie. Mięsaki narządu płciowego kobiety są rozpoznawane w każdym wieku (od niemowlęctwa do późnej starości). Występują one w różnych odcinkach narządu (najczęściej w trzonie macicy).

Klasyfikacja kliniczna wyróżnia 2 postacie mięsaków – czyste (homologiczne lub heterologiczne) i postacie mieszane. Do postaci czystych homologicznych zaliczane są: *leiomyosarcoma*, *endometrial stromal sarcoma*, *endolymphatic stromal myosis*, *angiosarcoma*, *fibrosarcoma*. Do postaci czystych heterologicznych należą: *rhabdomyosarcoma*, *sarcoma botryoides*, *chondrosarcoma*, *liposarcoma*. Do postaci mieszanych zaliczane są: *mixed mesodermal sarcoma*, *carcinosarcoma*. Niezwykle rzadko spotykane są tzw. inne mięsaki (*lymphosarcoma*, *reticulosarcoma*, *liposarcoma*).

Mięsaki najczęściej występują u chorych w piątej i szóstej dekadzie życia. W wieku dziecięcym i u kobiet młodych w szyjce macicy bądź sklepieniach pochwy rozwijają się mięsaki o charakterystycznym wyglądzie winnych gron o nazwie *sarcoma botryoides*.

O rozpoznaniu mięsaka decyduje zawsze badanie histologiczne. Stopień zaawansowania określa się według zasad analogicznych do raka endometrium.

Podstawową metodą leczenia mięsaków narządu płciowego kobiet jest leczenie chirurgiczne, polegające na usunięciu macicy z przydatkami i limfadenektomii (węzły chłonne miedniczne i okołoaortalne). W nielicznych przypadkach (czyste postacie heterologiczne, *leiomyosarcoma*, *mixed mesodermal sarcoma*), jako metodę uzupełniającą po radykalnym leczeniu chirurgicznym w stopniach I i II stosuje się radioterapię i opcjonalnie chemioterapię (w pozostałych typach histologicznych – obserwacja). Leczenie pooperacyjne w stopniu III obejmuje radioterapię i hormonoterapię lub w przypadkach czystych postaci heterologicznych, *leiomyosarcoma* i *mixed mesodermal sarcoma* radioterapię i ewentualnie chemioterapię. W stopniu IVa leczenie polega na radioterapii z chemioterapią lub hormonoterapią, a w stopniu IVb wyłącznie leczenie systemowe w zależności od typu histologicznego. Leczenie nawrotów jest ściśle związane z rodzajem pierwotnie stosowanych metod (preferowane jest leczenie chirurgiczne). W przypadku pojedynczych przerzutów odległych należy rozważyć ich wycięcie. Chore poza zasięgiem ratującego leczenia chirurgicznego powinny być poddawane w miarę możliwości paliatywnej radioterapii, chemioterapii lub hormonoterapii.

Wśród leków hormonalnych największą aktywność wykazują progestageny i tamoksyfen. Chemioterapia powinna być optymalnie stosowana w ramach kontrolowanych badań klinicznych i może być uzasadniona w odniesieniu do *mixed mesodermal sarcoma* (programy na bazie ifosfamidu) oraz *leiomyosarcoma* (programy na bazie dokсорubicyny). W obu przypadkach zalecane są programy wielolekowe z dodatkowym udziałem innych leków (cisplatyna, dakarbazyna, taksoidy).

Odsetek przeżyć 5-letnich waha się od 24% (*mixed mesodermal sarcoma*) do 53% (*leiomyosarcoma*).

Piśmiennictwo

– Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński WA. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut 2003.

– Reddy SP, Kudelka AP, Gonzalez de Leon C i wsp. Tumors of the uterine corpus. W: Pazdur R. (red.). *Medical oncology: a comprehensive review*. Huntington PRR, New York 1996: 407-416.

– Zieliński J, Krzakowski M. Nowotwory złośliwe narządu płciowego kobiety. W: Krzakowski M. (red.): *Onkologia kliniczna*. Borgis-Wydawnictwo Medyczne, Warszawa, 2001 (tom II): 140-193.

Nowotwory złośliwe jajnika

Raki

Epidemiologia i etiologia

W Polsce w 2000 roku zarejestrowano 2859 nowych zachorowań na nowotwory złośliwe jajnika (wskaźnik struktury – 5,4%, standaryzowany współczynnik zachorowalności – 10,1/100 000). W tym samym roku z powodu nowotworów złośliwych jajnika zmarło w Polsce 2033 chorych (wskaźnik struktury – 5,6%, standaryzowany współczynnik umieralności – 6,7/100 000).

W etiologii raka jajnika znaczenie mają następujące czynniki podwyższonego ryzyka zachorowania:

- nosicielstwo mutacji genów *BRC1* i *BRC2* (dotyczy jedynie 5-10% wszystkich przypadków raka jajnika i wiąże się z rodzinnym występowaniem tego nowotworu),
- przebyte leczenie z powodu raka piersi,
- rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka okrężniczo-odbytniczego lub zespołu Lynch (wczesny niepolipowaty rak okrężniczo-odbytniczy, rak endometrium, rak górnego odcinka układu pokarmowego, rak urotelialny moczowodu),
- zaburzenia czynności hormonalnej jajników oraz leczenie środkami stymulującymi owulację,
- bezdzietność i urodzenie pierwszego dziecka powyżej 35 roku życia.

Diagnostyka

Wykrycie raka ograniczonego jedynie do jajników zdarza się tylko u 25% chorych. U 50-75% chorych w chwili rozpoznania nowotworu stwierdzone są przerzuty.

W celu ustalenia rozpoznania raka jajnika należy wykonać następujące badania:

- pełne badanie lekarskie (podmiotowe i przedmiotowe) ze szczególnym uwzględnieniem badania dostępnych węzłów chłonnych,
- badanie ginekologiczne *per vaginam* i *per rectum* wraz z badaniem we wzornikach pochwowych (szczególnie istotne – powiększenie jajnika, mała ruchomość i nikła bolesność wykrytego guza, twarde guzki w zatoce Douglasa),
- USG jamy brzusznej i USG przezpochwowe,
- ocena poziomu antygenu CA125 w surowicy krwi,
- podstawowe badania krwi i moczu,
- gastroscopia lub kolonoskopia oraz badanie piersi i mammografia w różnicowaniu guzów pierwotnych i przerzutowych.

Patomorfologia

O rozpoznaniu raka jajnika decyduje badanie mikroskopowe wycinków tkanek lub całego guza. Chirurgiczna weryfikacja zmian wskazana jest w następujących sytuacjach:

- guz ujawniony po menopauzie,
- guz o średnicy 10 cm i większej,
- guz z szybkim wzrostem,
- brak możliwości precyzyjnej oceny zmiany w miednicy małej.

U większości chorych (ponad 95%) na nowotwory złośliwe jajnika występuje rak (podtypy raka – surowiczy, śluzowotwórczy, endometrioidalny, jasnokomórkowy, Brennera, mieszany i nieodróżniony). Istotne znaczenie rokownicze i wpływ na wybór metody leczenia ma stopień zróżnicowania histologicznego (G1, G2 lub G3).

Ocena stopnia klinicznego zaawansowania

W ocenie stopnia zaawansowania raka jajnika, poza wyżej wymienionymi badaniami diagnostycznymi, użyteczne są:

- RTG klatki piersiowej,
- kolonoskopia lub wlew doodbytniczy,
- KT (niekiedy MR) jamy brzusznej i miednicy,
- wyłyżczkowanie jamy macicy.

Obecnie dla określenia stopnia klinicznego zaawansowania stosowana jest klasyfikacja według FIGO (Tabela V).

Tabela V. Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka jajnika według FIGO

Stopień I	– nowotwór ograniczony do jajników
IA	– zajęcie jednego jajnika, bez zajęcia torebki i bez wysięku otrzewnowego
IB	– zajęcie obu jajników, bez zajęcia torebki i bez wysięku otrzewnowego

- IC – zajęcie torebki, pęknięcie torebki, wodobrzusze lub obecność komórek nowotworowych w popłuczynach otrzewnowych
- Stopień II – nowotwór jednego lub obu jajników z zajęciem narządów miednicy mniejszej
- IIA – zajęcie miednicy lub jajowodów
- IIB – zajęcie innych narządów miednicy mniejszej (pęcherz moczowy, odbytnica lub pochwa)
- IIC – IIA lub B + IC
- Stopień III – nowotwór jednego lub obu jajników wychodzący poza miednicę mniejszą lub z przerzutami do węzłów chłonnych zaotrzewnowych
- IIIA – mikroskopowe ogniska nowotworu poza miednicę mniejszą
- IIIB – ogniska o średnicy < 2 cm
- IIIC – ogniska o średnicy > 2 cm lub przerzuty w węzłach chłonnych
- Stopień IV – nowotwór jednego lub obu jajników z przerzutami odległymi (w tym, do wątroby lub opłucnej).

Leczenie

Ogólne zasady leczenia skojarzonego

Leczenie chirurgiczne

Standardem radykalnego leczenia chirurgicznego jest histerektomia z obustronnym usunięciem przydatków oraz omentektomią. Preferowane jest cięcie proste, które pozwala na wydobycie guza w całości i na pełną kontrolę całej jamy brzusznej. Zalecane jest pobranie popłuczyn z jamy brzusznej oraz biopsja węzłów chłonnych miednicy i węzłów okołoaortalnych, a także pobranie wycinków z podejrzanych zmian zlokalizowanych na otrzewnej trzewnej lub ściennej.

W ramach leczenia chirurgicznego raka jajnika wykonywane są następujące rodzaje operacji:

- pierwotna operacja cytoredukcyjna → zabieg usunięcia maksymalnej masy guza pierwotnego i ognisk przerzutowych,
- operacja odroczonej (ang. *interval cytoreductive surgery*) → zabieg po zastosowaniu wstępnej chemioterapii (zwykle 2-3 kursy), który pozwala usunąć znaczną masę nowotworu i zwiększyć tym samym skuteczność pooperacyjnej chemioterapii,
- operacja drugiego wglądu (ang. *second-look operation*) → zabieg po zakończeniu chemioterapii bez klinicznych oraz obrazowych i laboratoryjnych objawów raka,
- wtórna operacja cytoredukcyjna (ang. *secondary cytoreductive surgery*) → zabieg po zakończeniu uzupełniającej chemioterapii u chorych z objawami przetrwałej choroby nowotworowej,
- operacje paliatywne (ang. *palliative secondary surgery*) → zabiegi u chorych z objawami progresji choroby i bezpośredniego zagrożenia życia (np. niedrożność jelit), które pozwalają na okresowe zmniejszenie objawów choroby.

Chemioterapia

Skojarzenie pochodnych platyny z taksoidami jest najskuteczniejszym programem leczenia systemowego.

Zalecane są następujące programy chemioterapii (powtarzane w rytmie 21 dni):

- karboplatyna (CBDCA) w dawce według powierzchni pod krzywą (AUC) 5-7,5 *iv* dzień 1
- paklitaksel (PXL) w dawce 175 mg/m² *iv* (wlew 3-godzinny) dzień 1
lub
- cisplatyna (DDP) 75 mg/m² *iv* dzień 1,
- paklitaksel (PXL) 135 mg/m² *iv* (wlew 24-godzinny) dzień 1.

W ramach pierwotnego leczenia skojarzonego zaleca się stosowanie chemioterapii według następujących wskazań:

1. Leczenie uzupełniające po doszczętnym leczeniu chirurgicznym (wczesny stopień zaawansowania)
 - Stopień IA i IB oraz G2 i G3 → 6 kursów chemioterapii
 - Stopień IC i II oraz każde G → 6 kursów chemioterapii
2. Leczenie uzupełniające po cytoredukcyjnym leczeniu chirurgicznym (stopień zaawansowania miejscowego)
 - Stopień III i IV (niezależnie od innych czynników) → 6 kursów chemioterapii
3. Leczenie wstępne przedoperacyjne (stopień zaawansowania miejscowego)
 - Stopień III i IV (niezależnie od innych czynników) → 3 kursy chemioterapii → operacja odroczone u chorych z odpowiedzią lub stabilizacją → chemioterapia do ogólnej liczby 6 kursów

Szczegółowe zalecenia leczenia skojarzonego

I stopień klinicznego zaawansowania

Metodą z wyboru w leczeniu chorych w stopniach klinicznego zaawansowania IA i IB jest radykalne leczenie operacyjne. Nie jest bezwzględnie wymagane w tym stopniu zaawansowania zastosowanie leczenia uzupełniającego pod warunkiem właściwie przeprowadzonej klasyfikacji chirurgiczno-patologicznej. U chorych w wieku rozrodczym z rakiem w stopniu zaawansowania IA o wysokim stopniu zróżnicowania (G1) można wykonać zabieg oszczędzający (jednostronne usunięcie jajnika i jajowodu). W takim przypadku niezbędne jest pobranie wycinka z jajnika strony przeciwnej.

Chore w stopniu zaawansowania IC i w stopniu złośliwości histologicznej G2 lub G3 oraz chore z licznymi zrostami (ze względu na wyższy odsetek nawrotów) poddawane są zawsze chemioterapii uzupełniającej.

II stopień klinicznego zaawansowania

Metodą z wyboru jest usunięcie macicy z przydatkami oraz siecią i widocznymi zmianami przerzutowymi. Uzupełniająco stosowana jest chemioterapia lub w wybranych przypadkach (np. brak zmian makroskopowych poza miednicą, a rozmiar zmian w miednicy mniejszy od 0,5 cm) napromienianie.

III stopień klinicznego zaawansowania

Leczenie chirurgiczne powinno obejmować radykalne usunięcie macicy z przydatkami oraz resekcję sieci i wszystkich możliwych do usunięcia widocznych zmian przerzutowych.

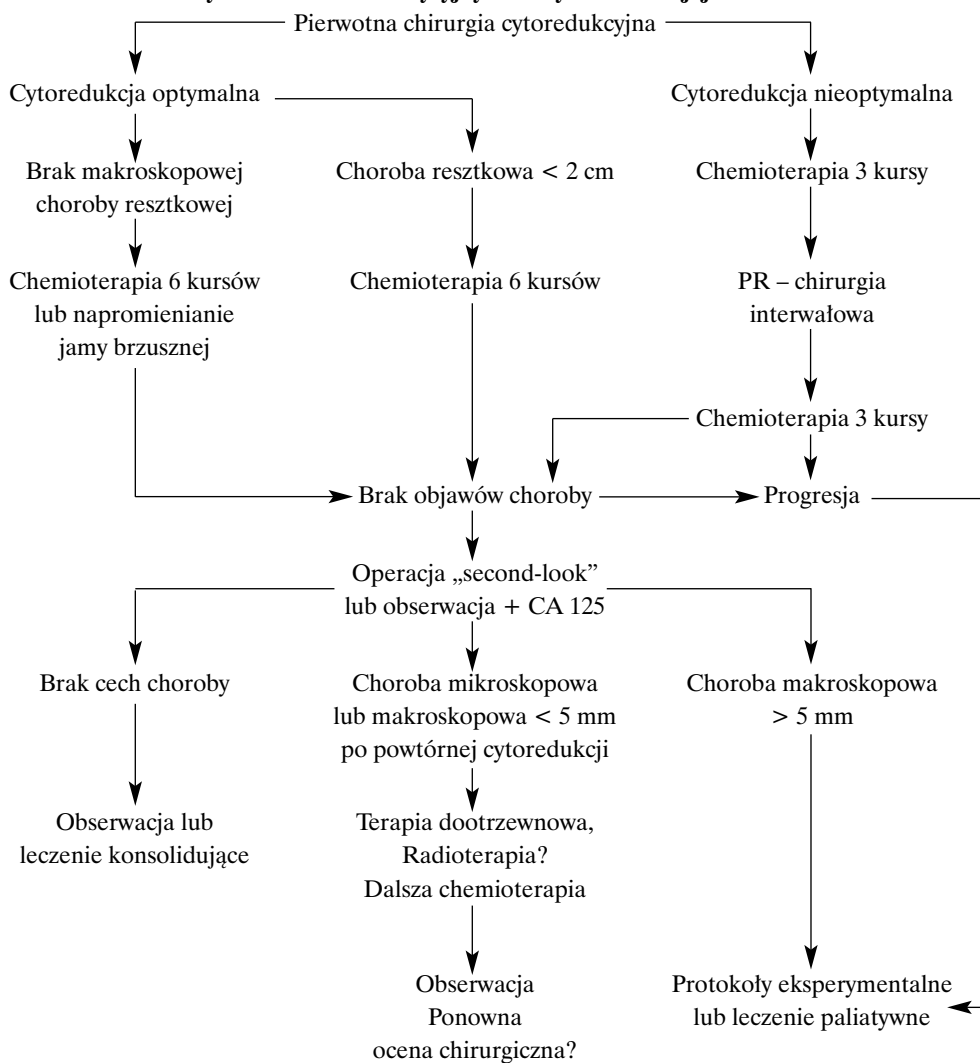
W ramach chemioterapii systemowej preferowany jest program złożony z CBDCA lub DDP i PXL. W przypadku niewielkich zmian przetrwałych po optymalnym leczeniu chirurgicznym możliwe jest rozważenie chemioterapii dootrzewnowej (najlepiej w ramach badań klinicznych).

W przypadku niewykonania maksymalnej cytoredukcji chirurgicznej należy rozpocząć leczenie od chemioterapii (PXL + DDP lub CBDCA) i w razie stwierdzenia odpowiedzi lub stabilizacji po 3 kursach chemioterapii wskazany jest zabieg odroczonej, a następnie dalsze 3 kursy chemioterapii.

IV stopień klinicznego zaawansowania

Część chorych w stopniu IV może być poddana pierwotnemu leczeniu chirurgicznemu w celu osiągnięcia cytoredukcji z następową chemioterapią (PXL i pochodna platyny). Odnosi się to do chorych w młodym wieku i dobrym stopniu sprawności, z zajęciem opłucnej jako jedynym umiejscowieniem rozsiewu i bez zaburzeń czynności ważnych narządów. U pozostałych chorych (poza możliwościami leczenia chirurgicznego) leczenie z wyboru stanowi chemioterapia (PXL i CBDCA lub DDP).

Rycina 2. Schemat decyzyjny u chorych na raka jajnika



Leczenie nawrotów

Najważniejszą metodą postępowania jest chemioterapia, ale w każdym przypadku należy rozważyć możliwość leczenia chirurgicznego oraz radioterapii.

Wystąpienie progresji nowotworu w trakcie chemioterapii oznacza bardzo złe rokowanie (pierwotna niewrażliwość) i jest wskazaniem do leczenia paliatywnego (chirurgicznego, objawowego). O ile jest to możliwe, chore takie powinny uczestniczyć w klinicznych badaniach nowych leków.

Postępowanie u chorych z nawrotem po okresie remisji wyznacza czas od zakończenia chemioterapii. Chore z nawrotem po okresie krótszym niż 6 miesięcy (tzw. platyno-oporność) powinny być poddawane chemioterapii drugiej linii (nie ma uzasadnienia ponowna chemioterapia z udziałem PXL i pochodnych platyny). W badaniach wykazano aktywność: topotekanu, etopozydu podawanego doustnie, winorelbiny, gemcytabiny, doksorubicyny w postaci liposomalnej i ifosfamid. Żaden z wymienionych leków nie wykazuje wyraźnej wyższości. Nie udowodniono również w tej grupie chorych przewagi chemioterapii wielolekowej nad monoterapią. W praktyce klinicznej nie ma zastosowania wykonywanie badań chemiowrażliwości *in vitro*. W czasie leczenia drugiej linii należy monitorować odpowiedź z częstością co 2 kursy. W przypadku niepowodzenia 2 kolejnych linii chemioterapii należy podejmować jedynie leczenie objawowe.

W przypadku wystąpienia nawrotu po okresie dłuższym niż 6 miesięcy od zakończenia pierwotnego leczenia (tzw. platyno-wrażliwość) istnieje możliwość zastosowania chemioterapii wielolekowej według pierwotnie stosowanego programu (PXL i pochodna platyny) lub monoterapii (pochodna platyny lub PXL). W tej grupie chorych PXL może być w leczeniu drugiej linii zastąpiony decetaksem (DXL). Nie udowodniono dotychczas przewagi chemioterapii wielolekowej nad monoterapią. Wtórny zabieg cyto-redukcyjny powinien stanowić jedną z rozważanych możliwości leczenia u chorych z ograniczonymi nawrotami po długim okresie wolnym od nowotworu (6 lub więcej miesięcy).

Obserwacja po leczeniu

Chore na raka jajnika wymagają ścisłego monitorowania po zakończeniu leczenia radykalnego. Badanie kontrolne obejmuje: badanie podmiotowe i przedmiotowe, pełne badanie ginekologiczne, oznaczenie poziomu CA125. Konieczny jest następujący rytm badań:

- do 6 miesięcy od zakończenia leczenia → co miesiąc,
- do roku od zakończenia leczenia → co 2 miesiące,
- do 2 lat od zakończenia leczenia → co 3 miesiące,
- do 5 lat od zakończenia leczenia → co 6 miesięcy,
- następnie → co 12 miesięcy.

Przedmiotem kontrowersji jest znaczenie diagnostyczne wzrostu poziomu CA125 bez innych objawów nawrotu w badaniu klinicznym oraz badaniu KT miednicy i jamy brzusznej (objawy kliniczne mogą pojawiać się po upływie 2-6 miesięcy od stwierdzenia wzrostu poziomu CA125). Optymalny moment wdrożenia leczenia ratującego, jak też jego rodzaj zależy od rodzaju pierwotnego leczenia (patrz – „Leczenie nawrotów”).

Inne nowotwory jajnika

Raki o granicznej złośliwości

Nowotwory nabłonkowe o granicznej złośliwości mimo histologicznych cech złośliwości mają dobre rokowanie (ponad 80% przeżyć 5-letnich). Obowiązuje zasada leczenia wyłącznie chirurgicznego. Nie udowodniono korzyści z zastosowania uzupełniającej chemioterapii. Chore mogą być operowane metodą oszczędzającą pod warunkiem operacji wykonanej według precyzyjnego protokołu operacyjnego.

Guzy wywodzące się z komórek rozrodczych lub ze sznurów płciowych

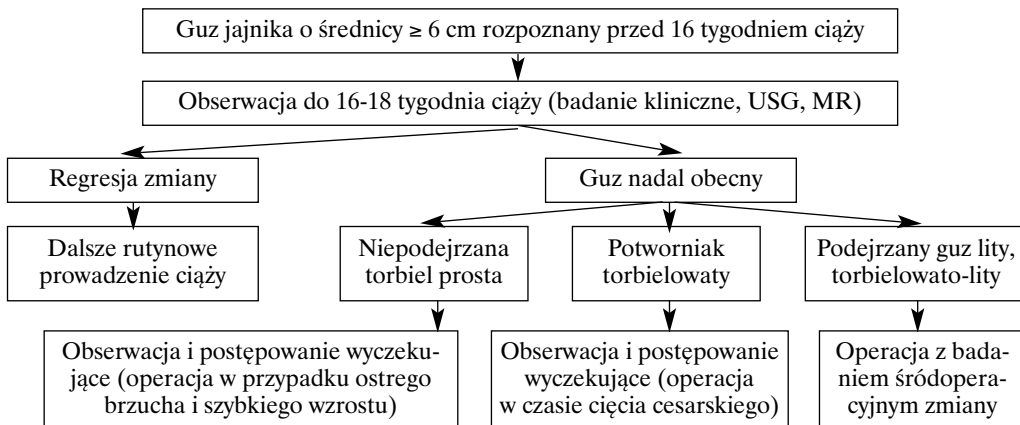
Metodą leczenia z wyboru jest radykalne usunięcie macicy z przydatkami lub oszczędzający zabieg chirurgiczny z uzupełniającą chemioterapią według programu BEP (bleomycyna 15 mg/m² *iv* lub *im* w dniach 1, 2 i 3 + etopozyd 100 mg/m² *iv* w dniach 4, 5, 6, 7 i 8 + DDP 100 mg/m² *iv* w dniu 1 lub 20 mg/m² *iv* w dniach 1, 2, 3, 4 i 5; rytm – co 3 tygodnie) lub teleradioterapią.

Nowotwory jajnika u kobiet ciężarnych

Guz jajnika stwierdzany jest średnio w jednym przypadku na 1000 ciąży, jednak jedynie 2-5% guzów jajnika wykrytych w czasie ciąży ma charakter złośliwy (w populacji kobiet nieciążarnych odsetek ten wynosi około 22%). Po rozpoznaniu guza jajnika ciężarną należy skierować do ośrodka o najwyższej referencyjności, w którym prowadzone będzie dalsze postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne. W przypadku objawów skręcenia lub pęknięcia guza należy podjąć niezwłocznie leczenie operacyjne na każdym etapie rozwoju ciąży.

Przy nieobecności ostrych objawów należy przyjąć schemat postępowania przedstawiony na Rycinie 3.

Rycina 3. Nowotwory jajnika w okresie ciąży – schemat postępowania



Stwierdzenie w badaniu śródoperacyjnym guza o granicznej złośliwości ograniczonego do jednego jajnika bez przekraczania torebki jest wskazaniem do jednostronnego wycięcia przydatków i sieci większej oraz dokładnej inspekcji drugich przydatków oraz całej jamy brzusznej (wymazy otrzewnowe, pobranie płynu do badania cytologicznego).

Stwierdzenie nabłonkowego nowotworu złośliwego z ograniczeniem do jednego jajnika bez przekraczania torebki jest wskazaniem do jednostronnego usunięcia przydatków i sieci większej oraz dokładnej inspekcji drugich przydatków i całej jamy brzusznej z wykonaniem wymazów otrzewnowych i pobraniem płynu do badania cytologicznego. W wyższych stopniach zaawansowania klinicznego (II, III, IV stopień według FIGO) obowiązuje postępowanie identyczne, jak poza ciążą.

W przypadku rozrodzaka ograniczonego do jednego jajnika i nieprzekraczającego jego torebki należy jednostronnie usunąć przydatki, jednoimienne węzły chłonne miednicy i paraaortalne oraz sieć większą, a także pobrać wycinek z drugiego jajnika. W przypadku innych nowotworów germinalnych w stopniu I należy usunąć jednostronnie przydatki, sieć większą, pobrać wymazy otrzewnowe i wdrożyć chemioterapię. W wyższych stopniach zaawansowania nowotworów germinalnych zalecana jest chemioterapia z następową możliwie doszczętną operacją. Jeżeli stwierdza się nowotwór złośliwy jajnika pochodzący ze sznurów pciowych lub guz przerzutowy (rzadkie przypadki), zaleca się postępowanie, jak poza ciążą.

Piśmiennictwo

- Aabo K, Adams M, Adnitt P i wsp. Chemotherapy In advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. *Br J Cancer* 1998; 78: 1479-1487.
- Berek JS, Berteisen K, du Bois A i wsp. Advanced Ovarian Cancer – What do we know and what do we need? *Ann Oncol* 1999; 10 (suppl 1): 87-92.
- Cardenes H, Randall ME. Integrating radiation therapy in the curative management of ovarium cancer: Current issues and future directions. *Semin Radiat Oncol* 2000; 10: 61-70.
- Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński WA. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut 2003.
- Covens A, Carem M, Bryson P i wsp. Systematic review of first-line chemotherapy for Newly diagnosed postoperative patients with stage II, III, or IV epithelial ovarian Cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 71-80.
- Gershenson DM, Silna EG. Serous ovarian tumors of low malignant potential with peritoneal implants. *Cancer* 1990; 65: 578-585.
- Hoskins WJ. Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1993; 71: 1534-1540.
- Markowska J, Markowska A. Epidemiologia raka jajnika. W: Markowska J. (red.). *Onkologia ginekologiczna*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002: 751-758.
- Markowska J. Markery nowotworowe w diagnozowaniu i monitorowaniu raka jajnika. W: Markowska J. (red.). *Onkologia ginekologiczna*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002: 782-788. *second look* w prowadzeniu leczenia raka jajnika. W: Markowska J. (red.). *Onkologia ginekologiczna*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002: 882-888.
- McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF i wsp. Taxol and cisplatin improves outcome In patients with advanced ovarian cancer as compared to Cytosan/cisplatin. *N Engl J Med* 1996; 334 (1): 1-6.

- Piccart M, Beristein K, James K I wsp. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide In women with advanced epithelial ovarian cancer: Three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (9): 699-708.
- Rubin S, Benjamin I. Surgery for ovarian cancer. W: Nichols D (red.). *Gynecologic and Obstetric Surgery*. Mosby, St Louis, Missouri 1999.
- Rusiecka M, Kornafel J. Radioterapia nowotworów jajnika. W: Markowska J. (red.). *Onkologia ginekologiczna*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002: 807-825.
- Sabbatini P, Spriggs D. Salvage therapy for ovarian cancer. *Oncology* 1998; 12 (6) 833-843.
- Skręt A, Obrzut B. Leczenie chirurgiczne raka jajnika. W: Markowska J. (red.). *Onkologia ginekologiczna*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002: 797-806.
- Thomas GM. Radiotherapy in early ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 55 (supl.): 78-79.
- Zielinski J, Krzakowski M. Nowotwory złośliwe narządu płciowego kobiety. W: Krzakowski M. (red.): *Onkologia kliniczna*. Borgis-Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2001 (tom II): 140-193.

Rak sromu

Epidemiologia i etiologia

Rak sromu jest chorobą rzadką i stanowi 2,5-5% wszystkich nowotworów złośliwych narządu płciowego kobiety. W Polsce w 2000 roku zarejestrowano 354 nowych zachorowań na nowotwory złośliwe sromu (wskaźnik struktury – 0,7%, standaryzowany współczynnik zachorowalności – 1,0/100 000 kobiet). W tym samym roku z powodu nowotworów złośliwych sromu zmarło w Polsce 195 chorych (wskaźnik struktury – 0,5%, Standaryzowany współczynnik umieralności – 0,5/100 000). Rak sromu występuje najczęściej u kobiet po 60 roku życia. Około 30% raków sromu rozwija się z śródnaślankowej neoplazji sromu, której przyczyną jest infekcja wirusem HPV.

Diagnostyka

W rozpoznawaniu należy uwzględnić następujące badania:

- pełne badanie lekarskie (podmiotowe i przedmiotowe),
 - pełne badanie ginekologiczne (cytologia, *per vaginam* i *per rectum*),
 - pobranie wycinka ze zmiany na sromie lub usunięcie zmiany w razie podejrzenia czerniaka.
- Przed ustaleniem wskazań do leczenia radykalnego należy wykonać następujące badania:
- pobranie wycinka z części pochwowej szyjki macicy celem wykluczenia pierwotnego ogniska choroby w szyjce macicy,
 - diagnostyczne wyłyżeczkowanie jamy macicy celem wykluczenia pierwotnego ogniska choroby w macicy (chore z rozpoznaniem raka gruczołowego),
 - RTG klatki piersiowej,
 - USG jamy brzusznej +/- USG przezpochwowe,
 - podstawowe badania krwi i moczu.

Ocena stopnia klinicznego zaawansowania

Klasyfikacja chirurgiczna została zaproponowana przez FIGO w 1988 roku, jej podstawą jest histologiczne badanie materiału operacyjnego (Tabela VI).

Tabela VI. Klasyfikacja zaawansowania raka sromu według FIGO

Stopień 0	<i>Carcinoma in situ Intraepithelial neoplasia gr. III (VIN3)</i>
Stopień I	Zmiana ≤ 2 cm średnicy na sromie lub kroczu
Stopień IA	Zmiana ≤ 2 cm średnicy na sromie lub kroczu, guz naciekający podścielisko ≤ 1 mm bez przerzutów w węzłach chłonnych
Stopień IB	Zmiana patologiczna ≤ 2 cm ograniczona do sromu lub krocza naciekająca podścielisko > 1 mm bez przerzutów w węzłach chłonnych
Stopień II	Guz ograniczony do sromu lub krocza > 2 cm w największej średnicy bez przerzutów w węzłach chłonnych
Stopień III	Guz jakiegokolwiek wielkości z przejściem na dolny odcinek cewki i/lub pochwę lub odbytu i/lub przerzut do węzłów chłonnych
Stopień IVA	Guz nacieka którykolwiek z następujących narządów: górną cewkę moczową, słuźówkę odbytnicy, kości miednicy i/lub węzły chłonne regionalne
Stopień IVB	Przerzut gdziekolwiek, włączając węzły miednicy mniejszej

Zasady leczenia

Leczenie chirurgiczne

Chirurgia jest metodą z wyboru w leczeniu raka sromu. Rodzaj zabiegu chirurgicznego zależy od:

- stopnia zaawansowania nowotworu (około 60% stanowią przypadki zaawansowane),
- stanu ogólnego chorej (często jest on zły z uwagi na zaawansowany wiek),
- lokalizacji guza (najczęściej wargi sromowe większe).

Typy zabiegów chirurgicznych w obrębie sromu:

- wycięcie sromu (*vulvectomy*),

1. rozległość zabiegu:

- częściowe
- całkowite

2. głębokość zabiegu:

- powierzchowne wycięcie sromu
- głębokie wycięcie sromu
- wycięcie węzłów pachwinowych powierzchownych,
- wycięcie węzłów udowych,
- wytrzewienie (nie kwalifikują się chore z przechodzeniem nowotworu poza miednicę lub naciekiem obręczy kostnej miednicy).

Radiochemioterapia

Chemioterapia jednocześnie z napromienianiem może być stosowana w ramach leczenia pierwotnego w:

- zaawansowanym i nieoperacyjnym stadium (leczenie wyłączone),
i
- w miejscowo zaawansowanym stadium (leczenie przedoperacyjne).

Radioterapia

Rola radioterapii w leczeniu raka sromu jest ograniczona, chociaż stosowana jest częściej w kojarzeniu z leczeniem chirurgicznym, niż jako metoda samodzielna.

Chemioterapia

Powszechnie uznaje się, że chemioterapia jako samodzielna metoda nie znajduje zastosowania w leczeniu raka sromu.

Leczenie w poszczególnych stopniach zaawansowania

Rak przedinwazyjny

W leczeniu zmian przedinwazyjnych stosuje się miejscowe wycięcie zmiany.

I stopień klinicznego zaawansowania

W leczeniu zmian mikroinwazyjnych IA (do 1 mm nacieku w głąb) bez ewidentnych cech zaawansowanej dystrofii stosowane jest wycięcie miejscowe. W pozostałych przypadkach (bez zaawansowanej dystrofii narządu i bez klinicznych cech zajęcia węzłów chłonnych) wskazane jest wycięcie miejscowe zmiany z jednostronnym usunięciem węzłów chłonnych pachwinowych i udowych. Pomocnym w decyzji co do rozległości usunięcia węzłów chłonnych jest badanie śródoperacyjne węzła chłonnego Rosenmüllera. Alternatywnym leczeniem może być radykalne wycięcie sromu z obustronnym usunięciem węzłów chłonnych pachwinowych i udowych.

U chorych, u których leczenie operacyjne nie może być wykonane, stosowane jest radykalne napromienianie (jest to leczenie mało skuteczne).

II stopień klinicznego zaawansowania

Radykalne wycięcie sromu z obustronnym usunięciem węzłów chłonnych pachwinowych i udowych jest metodą z wyboru. Należy dążyć do uzyskania marginesu chirurgicznego przynajmniej 10 mm.

U chorych, u których usunięcie węzłów chłonnych uznane jest za zbyt obciążające, można rozważyć zastosowanie napromieniania. Radykalne napromienianie sromu i okolicznych węzłów chłonnych jest stosowane u chorych, u których leczenie operacyjne nie może być wykonane.

III stopień klinicznego zaawansowania

Radykalne usunięcie sromu z obustronnym usunięciem węzłów chłonnych pachwinowych i udowych jest metodą z wyboru. W leczeniu uzupełniającym stosuje się napromienianie pól pachwinowych i miednicy.

IV stopień klinicznego zaawansowania

Leczenie zaawansowanego raka sromu, wymagającego radykalnego leczenia, powinno być prowadzone w ośrodkach specjalistycznych. Nie jest znana skuteczna metoda leczenia systemowego chorych z chorobą uogólnioną.

Leczenie nawrotów

Do metod leczenia ratującego w terapii raka sromu można zaliczyć szerokie miejscowe wycięcie nawrotu z/bez uzupełniającym napromienianiem, radykalne usunięcie sromu z egzenteracją i chemioradioterapię z/bez leczenia operacyjnego.

Obserwacja po zakończeniu leczenia

Badanie kontrolne obejmuje badanie podmiotowe i przedmiotowe, pełne badanie ginekologiczne oraz badanie cytologiczne. Badania powinny być przeprowadzone co 3 miesiące w pierwszych 2 latach obserwacji, co 6 miesięcy do piątego roku, a następnie co rok. Badania kontrolne powinien prowadzić ośrodek, który zakończył leczenie.

Piśmiennictwo

- Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński WA. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut 2003.
- Emerich J. Leczenie chirurgiczne raka sromu. W: Markowska J. (red.). *Onkologia ginekologiczna*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002: 298-297.
- Kornafel J, Bojarowska K, Rusiecka M. Napromienianie w leczeniu raka sromu. W: Markowska J. (red.). *Onkologia ginekologiczna*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002: 335-344.
- Markowska J. Epidemiologia i etiopatogeneza raka sromu. W: Markowska J. (red.). *Onkologia ginekologiczna*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002: 247-254.
- Zielinski J, Krzakowski M. Nowotwory złośliwe narządu płciowego kobiety. W: Krzakowski M. (red.): *Onkologia kliniczna*. Borgis-Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2001 (tom II): 140-193.

Rak pochwy

Epidemiologia

W Polsce w 2000 roku zarejestrowano 92 nowe zachorowania na nowotwory złośliwe pochwy (wskaźnik struktury – 0,2%, standaryzowany współczynnik zachorowalności – 0,4/100 000). W tym samym roku, z powodu nowotworów złośliwych pochwy zmarło w Polsce 66 chorych (wskaźnik struktury – 0,2%, standaryzowany współczynnik umieralności – 0,2/100 000).

Diagnostyka

Rozpoznanie raka pochwy może zostać postawione jedynie wówczas, kiedy pierwszy guz stwierdzony jest w pochwie i ogranicza się wyłącznie tej do lokalizacji (pochwa jest częstym miejscem przerzutów raka z innych lokalizacji).

W celu ustalenia rozpoznania należy wykonać:

- pełne badanie lekarskie (podmiotowe i przedmiotowe),
- pełne badanie ginekologiczne (*per vaginam i per rectum*, cytologia),
- pobranie wycinka ze zmiany oraz w przypadkach lokalizacji w 1/3 górnej pochwy – z części pochwowej szyjki macicy (celem wykluczenia pierwotnego ogniska choroby w szyjce macicy),
- diagnostyczne wyłyżeczkowanie jamy macicy (u chorych z rakiem gruczołowym, celem wykluczenia pierwotnego ogniska choroby w endometrium).

Dla ustalenia stopnia zaawansowania raka konieczne są ponadto: RTG klatki piersiowej, USG przezpochwowe, podstawowe badania krwi i moczu.

Ocena stopnia klinicznego zaawansowania

Tabela VII. Klasyfikacja zawaansowania raka pochwy według FIGO

Stopień 0	Rak przedinwazyjny, (<i>Carcinoma in situ</i> , rak śródnabłonkowy)
Stopień I	Zmiana ograniczona do ściany pochwy
Stopień II	Nowotwór nacieka przypochwie, naciek nie dochodzi do ścian miednicy
Stopień III	Naciek nowotworowy przypochwia łączy się ze ścianą miednicy
Stopień IV	Nowotwór nacieka pęcherz moczowy lub odbytnicę, bądź przekracza obszar miednicy małej
Stopień IVa	Przejście na narządy sąsiednie
Stopień IVb	Przerzuty odległe

Leczenie

Ze względu na rzadkość występowania i poważne rokowanie, leczenie raka pochwy powinno być prowadzone wyłącznie w ośrodkach o najwyższym stopniu referencyjności (najlepiej w oparciu o istniejącą sieć ośrodków onkologicznych).

Podstawową metodą leczenia raka pochwy jest radioterapia. Zastosowanie leczenia chirurgicznego (metoda samodzielna lub w skojarzeniu z napromienianiem) ograniczone jest do wybranych przypadków (dolna lokalizacja zmiany, mała zmiana w sklepieniu pochwy).

Leczenie w poszczególnych stopniach zaawansowania

Rak przedinwazyjny – stopień 0

- szerokie wycięcie miejscowe z lub bez przeszczepu,
- częściowe lub całkowite usunięcie pochwy (w chorobie wielogniskowej lub miejscowo zaawansowanej),
- napromienianie śródpochwowe 60-70 Gy (z objęciem całej śluzówki).

Rak o miejscowym lub lokoregionalnym zaawansowaniu – stopień I

- brachyterapia do dawki całkowitej 60-70 Gy +/- teleradioterapia (u chorych ze zmianami zlokalizowanymi w dolnej części pochwy oraz dodatkowo elektywne napromienianie pól miednicznych i pachwinowych do dawki całkowitej 45-50 Gy),

- w niektórych ośrodkach stosowane jest szerokie miejscowe wycięcie lub całkowite wycięcie pochwy z jej rekonstrukcją (szczególnie u chorych z chorobą zlokalizowaną w szczycie pochwy); uzupełniające napromienianie należy rozważyć u chorych z wąskimi marginesami chirurgicznymi.

Rak o zaawansowaniu lokoregionalnym – stopień II-IVA

- napromienianie – (brachyterapia 70-80 Gy + teleterapia na pochwę i pola węzłowe (45-50 Gy) jest leczeniem z wyboru,
- w szczególnych przypadkach alternatywą może być leczenie skojarzone: radykalne usunięcie pochwy z uzupełniającym napromienianiem.

Rak uogólniony – stopień IVB

Nie ma obecnie ustalonego standardu leczenia systemowego chorych w tym stadium zaawansowania raka pochwy.

Badania kontrolne po zakończeniu leczenia

Badanie kontrolne obejmuje badanie podmiotowe i przedmiotowe, badanie ginekologiczne i cytologiczne. Badania powinny być przeprowadzone co 3-6 miesięcy w pierwszych 5 latach obserwacji, a następnie co rok. Badania kontrolne powinny być prowadzone przez ośrodek, który zakończył leczenie.

Ciążowa choroba trofoblastyczna

Epidemiologia

Ciążowa choroba trofoblastyczna (ang. *gestational trophoblastic disease*; GTD) jest grupą chorób trofoblastu płodowego o rzadkim występowaniu. Nazwa ta obejmuje: zaśniad groniasty (*mola hydatidosa*), zaśniad inwazyjny (*mola invasiva* = *chorionadenoma destruens*), rak kosmówki (*chorioncarcinoma*), guz miejsca łożyskowego (*placental site trophoblastic tumor*). Zaśniad inwazyjny występuje z częstością 1/15 000 ciąż, a rak kosmówki 1/40 000 ciąż. W Polsce w 2000 roku zarejestrowano 7 zachorowań na nowotwory złośliwe łożyska, nie stwierdzono zgonu z ich powodu.

Diagnostyka

Obraz kliniczny

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

W celu ustalenia rozpoznania GTD należy wykonać:

- pełne badanie lekarskie podmiotowe i przedmiotowe,

- badanie ginekologiczne (*per vaginam i per rectum*, wzniernikowanie, badanie cytologiczne),
- USG miednicy przez powłoki i pochwę,
- oznaczenie poziomu β HCG w surowicy,
- RTG klatki piersiowej,
- rutynowe badania krwi (morfologia, wskaźniki czynności nerek i wątroby, elektrolity, badanie ogólne moczu),
- TK mózgu lub wątroby (w razie podejrzenia obecności przerzutów).

Ocena zaawansowania klinicznego

Komitet ds. Klasyfikacji Raka i Nazewnictwa Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (FIGO) w 2000 roku zaproponował zmiany do systemu klasyfikacji dla GTD i zalecił jej stosowanie (Tabela VIII i Tabela IX) w praktyce klinicznej oraz we wszystkich opracowaniach i doniesieniach.

Tabela VIII. Klasyfikacja GTD według FIGO 2000 – ocena anatomiczna

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

Tabela IX. Klasyfikacja GTD według FIGO 2000 – punktowa ocena czynników ryzyka

Punktacja FIGO	0	1	2	3
Wiek	≤ 39	> 39		
Sposób zakończenia ciąży	Ciąża zaśniadowa	Poronienie	Poród czasowy	
Czas od zakończenia ciąży (miesiące)	< 4	4-6	7-12	> 12
HCG przed leczeniem	10 ³	10 ³ -10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁵	> 10 ⁵
Największy wymiar guza	< 3 cm	3-4 cm	≥ 5	
Miejsce przerzutów	Płuca	Śledziona / Nerki	Przewód pokarmowy / Wątroba	Mózg
Liczba przerzutów		1-3	4-8	> 8
Uprzednia chemioterapia			Monoterapia	Dwa lub więcej leków

Kategorie ryzyka:

- 0-4 punkty → niskie ryzyko
- 5-7 punktów → średnie ryzyko
- powyżej 7 punktów → wysokie ryzyko.

Stopniowanie według kryteriów klasyfikacji FIGO 2000 polega na ocenie anatomicznej i punktowej – np. stopień I/6 oznacza chorobę ograniczoną do macicy z 6 punktami w skali ryzyka.

W odniesieniu do wskazań dla chemioterapii, przyjęto do 7 punktów – stosowanie monochemioterapii, a powyżej 7 punktów – stosowanie chemioterapii wielolekowej.

Stosowane poprzednio klasyfikacje (kliniczna według FIGO z 1982 roku – wyłącznie oparta na kryteriach anatomicznych, a także klasyfikacja z 1992 roku – uzupełniona o podstopnie związane z obecnością czynników ryzyka niepowodzenia leczenia tzn. stężenie β HCG powyżej 100 000 mIU/l oraz rozpoczęcie leczenia po okresie ponad 6 miesięcy od ostatniej ciąży) nie odzwierciedlały związku stopnia zaawansowania z rokowaniem.

Zasady leczenia skojarzonego

Wyboru sposobu leczenia należy dokonać z uwzględnieniem zaawansowania anatomicznego (Tabela VIII) i czynników ryzyka (Tabela IX). Ogólnie lepsze rokowanie dotyczy chorých z ograniczeniem choroby do macicy lub choroby z przerzutami o innym umiejscowieniu niż w wątrobie i mózgu, krótkim (poniżej 4 miesięcy) wywiadem oraz niższym stężeniem β HCG przed rozpoczęciem leczenia.

Chemioterapia jest metodą z wyboru w leczeniu GTD, a tylko w niektórych, wymienionych niżej, przypadkach stosujemy leczenie chirurgiczne. W wybranych sytuacjach, w leczeniu przerzutów do mózgu i wątroby, może mieć zastosowanie teleradioterapia (2000-3000 cGy przez 10 dni).

Chemioterapia

Chemioterapia GTD obejmuje stosowanie monoterapii metotreksatem (MTX) lub daktynomycyną (DACT) oraz programów wielolekowych:

- MTX 0,4 mg/kg *im* lub *iv* w dniu 1, 2, 3, 4 i 5 co 14 dni,
- MTX 30-50 mg/m² *im* co 7 dni,
- DACT 40 μ g/m² *iv* w dniu 1 co 14 dni,
- DACT 12 μ g/m² *iv* w dniach 1, 2, 3, 4 i 5 co 14 dni,
- MTX 1 mg/kg (do dawki 70 mg) *im* lub *iv* w dniach 1, 3, 5 i 7 co 14 dni
+ [folinian wapnia (FA) 0.1 mg/kg *im* lub *iv* w dniach 2, 4, 6 i 8 co 14 dni,
- programu EMA-CO
- etopozyd (VP16) 100 mg/m² *iv* w dniu 1
- MTX 100 mg/m² *iv* w dniu 1
- MTX 100 mg/m² *iv* (wlew 12-godzinny) w dniu 1
- DACT 0,5 mg *iv* w dniu 1
- VP16 100 mg/m² *iv* w dniu 2
- FA 15 mg *iv* lub *im* lub *po* co 6 godzin (4 dawki) zaczynając po 24 godzinach od rozpoczęcia podawania MTX w dniu 2
- DACT 0,5 mg *iv* w dniu 2
- cyklofosfamid (CTX) 600 mg/m² *iv* w dniu 8
- winkrystyna (VCR) 1 mg/m² (do dawki 2 mg) *iv* w dniu 8 rytm – co 14 dni.

Wskazania do chemioterapii obejmują:

- brak normalizacji lub wzrost poziomu HCG w 2 kolejnych oznaczeniach oraz utrzymywanie się na podwyższonym poziomie dłużej niż 4 miesiące po zakończeniu ciąży zaśniadowej oraz stwierdzenie utkania kosmówczaka → monoterapia (czas leczenia – do normalizacji poziomu HCG i dodatkowo 1-2 kursy),

- przerzuty u chorych z grupy niskiego ryzyka → monoterapia (czas leczenia – do normalizacji poziomu HCG i dodatkowo 2-3 kursy); programy wielolekowe – w razie oporności na monoterapię,
- przerzuty u chorych z grupy wysokiego ryzyka (przynajmniej 1 czynnik ryzyka) → chemioterapia według programu EMA-CO.

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

Leczenie chirurgiczne

Możliwości leczenia chirurgicznego obejmują: usunięcie zaśniadu (odsysanie lub histerektomia) oraz chirurgiczne usuwanie pojedynczych przerzutów (wątroba, mózg, płuca).

Wskazania do leczenia chirurgicznego obejmują:

- brak normalizacji HCG po usunięciu ciąży zaśniadowej i chemioterapii,
- obecność izolowanych przerzutów do różnych narządów (płuca, mózg, wątroba) niereagujących na leczenie systemowe,
- przypadki chemiooporne,
- przypadki nagłe (krwotoki zagrażające życiu),
- usunięcie macicy po zakończonym okresie rozrodczym,
- leczenie guza miejsca łożyskowego (skojarzenie z chemioterapią według programu EMA-CO w przypadku stwierdzenia przerzutów).

Leczenie niepowodzeń

W leczeniu niepowodzeń rozważyć należy możliwość stosowania ratunkowego leczenia chirurgicznego (histerektomia, resekcja pojedynczych przerzutów).

Nie został dotychczas opracowany referencyjny program chemioterapii wielolekowej po niepowodzeniu chemioterapii według programu EMA-CO. Stosowane są programy z DDP, VP16, bleomycyną i alkaloidami *Vinca*.

Badania kontrolne

Po leczeniu radykalnym chorych na GTD niezbędne są ściśle badania kontrolne z oceną poziomu HCG. Badanie kontrolne powinno być przeprowadzone trzykrotnie w pierwszym miesiącu, do roku w rytmie 2 miesięcy, do 5 lat co 6 miesięcy, a następnie co rok lub (w razie wskazań) zgodnie z zaleceniem lekarza prowadzącego. Leczenie ciążyowej choroby trofoblastycznej i badania kontrolne powinny być prowadzone jedynie w ośrodkach wysoko referencyjnych.

Piśmiennictwo

– Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński WA. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut 2003.

– Kudelka AP, Page R, Freedman RS, Kavanagh JJ. Gestational trophoblastic tumours. W: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD (red.). *Cancer management: a multidisciplinary approach* (wyd. 5). PRR Melville, New York 2001: 429-438.

- Spaczyński M, Nowak-Markwitz E. Rozrosty i nowotwory trofoblastu. W: Markowska J. (red.). *Onkologia ginekologiczna*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002: 963-978.
- Zielinski J, Krzakowski M. Nowotwory złośliwe narządu płciowego kobiety. W: Krzakowski M. (red.): *Onkologia kliniczna*. Borgis-Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2001 (tom II): 140-193.

Nowotwory złośliwe narządów płciowych u dzieci i młodocianych

Nowotwory złośliwe jajnika – germinalne

Epidemiologia i etiologia

Złośliwe nowotwory jajnika pochodzenia germinalnego występują w około 70% u dzieci i dziewcząt, stanowiąc około 20% wszystkich nowotworów rozwijających się w jajnikach.

Czynnikami ryzyka nowotworów germinalnych są: dysgeneza gonad z kariotypem 46XY i genem *SRY* (+) oraz zespół braku wrażliwości na androgeny, a także czysta postać *gonadoblastoma* (w czystej postaci – nowotwór niezłośliwy o wymiarach 1-3 cm, hormonalnie czynny, wydzielający estradiol lub testosteron, występujący często w wymienionych wyżej zespołach).

Patomorfologia

Wśród nowotworów germinalnych wyróżniane są następujące typy histologiczne: rozrodczak (*dysgerminoma*), guz pęcherzyka żółtkowego (ang. *endodermal sinus tumor*, *yolk sac tumor*), rak zarodkowy (*carcinoma embryonale*), potworniak niedojrzały (*teratoma immaturum*), rak kosmówki (*choriocarcinoma*), nowotwór mieszany występujący zazwyczaj z nowotworami germinalnymi (*gonadoblastoma*).

Diagnostyka

Kliniczne cechy obejmują możliwość wystąpienia przedwczesnego pokwitania u dzieci, wirylizacji, acyklicznych krwawień. Objawami przedmiotowymi są: wzrost obwodu brzucha, ból, guz.

Konieczne są następujące badania dodatkowe:

- badania USG i TK → lity guz w przydatkach zwłaszcza jednostronny (należy zwrócić uwagę na istnienie lub brak aparatu pęcherzykowego w drugiej gonadzie),
- badania cytogenetyczne i molekularne (kariotyp, gen *SRY*) w przypadku braku aparatu pęcherzykowego,

- badania hormonalne (estradiol – E₂, testosteron – T),
- oznaczenie markerów nowotworowych (Ca 125, LDH, AFP, β-HCG),
- podstawowe badania czynnościowe wątroby i nerek,
- RTG klatki piersiowej,
- wlew doodbytniczy.

Stopnie zaawansowania złośliwych nowotworów jajnika oceniane są według kryteriów klasyfikacji FIGO.

Leczenie

Leczenie chirurgiczne

Chirurgiczne leczenie oszczędzające chorych z nowotworami germinalnymi jest obecnie przyjętą normą. Jednostronne usunięcie przydatków z zachowaniem macicy i przeciwległych przydatków (wycinek) wraz z śródoperacyjną oceną stopnia zaawansowania może być brane pod uwagę nawet w przypadkach zaawansowanych. Leczenie powinno być prowadzone i rozpatrywane indywidualnie.

Chemioterapia uzupełniająca

Stosowane są następujące programy chemioterapii wielolekowej: VAC (winkrystyna, daktynomycyna, cyklofosfamid), VPB (winblastyna, bleomycyna, cisplatyna), BEP (bleomycyna, etopozyd, cisplatyna).

Tabela X. Programy chemioterapii germinalnych nowotworów jajnika u młodocianych

1. Schemat	2. Dawkowanie
VAC – winkrystyna 1,5 mg/m ² (maks. 2,5 mg) – daktynomycyna 0,5 mg – cyklofosfamid 5-7 mg/kg	– co 7 dni <i>iv</i> przez 12 tygodni – przez 5 dni <i>iv</i> co 4 tygodnie
VBP – winblastyna 12 mg/m ² – bleomycyna 20 j/m ² (maks. 30 j/m ²) – cisplatyna 20 mg/m ²	– co 3 tygodnie <i>iv</i> (4 kursy) – co 7 dni <i>iv</i> 7 kursów (kurs 8 – w 10 tygodniu) – przez 5 dni <i>iv</i> co 3 tygodnie (3-4 kursy)
BEP – bleomycyna 20 j/m ² (maks. 30 j/m ²) – etopozyd 100 mg/m ² – cisplatyna 20 mg/m ²	– co 7 dni <i>iv</i> (9 razy) – przez 5 dni <i>iv</i> co 3 tygodnie (3 kursy) – przez 5 dni <i>iv</i> co 3 tygodnie (3 kursy)

W trakcie chemioterapii konieczne jest monitorowanie leczenia z zastosowaniem markerów nowotworowych i TK (laparotomia/laparoskopia „second-look” jest dyskutowana z uwagi na ryzyko rozwoju wznowy w obrębie pozaotrzewnowych węzłów chłonnych przy jednoczesnym niewykrywalnym procesie w obrębie jamy brzusznej).

Propozycje profilaktyki

Propozycje obejmują:

- a) wczesne rozpoznanie dysgenezji gonad i zespołu braku wrażliwości na androgeny, ocena chromatyny płciowej u wszystkich noworodków płci żeńskiej (w przypadkach wątpliwych – badanie kariotypu).
- b) przesiewowe badanie USG dziewcząt celem oceny obecności (lub braku) aparatu pęcherzykowego w gonadach.

Nowotwory złośliwe jajnika – gonadalne

Epidemiologia i etiologia

Nowotwory gonadalne stanowią 5% wszystkich nowotworów jajnika. Występują częściej przed pokwitaniem, rzadziej u nastolatek.

Zwiększone ryzyko występuje w zespole Peutza-Jeghersa – pigmentacja śluzówkowo-skórna, polipy typu *hamarhoma*, predyspozycje do łagodnych i złośliwych nowotworów przewodu pokarmowego, sutka, jajnika (często występują nowotwory gonadalne) i szyjki macicy.

Patomorfologia

Wyróżniane są następujące typy histologiczne gonadalnych nowotworów jajnika: ziarniszcak (*folliculoma*), guzy z komórek Sertoliego (*sertolioma*) lub Leydiga (*leydigoma*), *androblastoma*, otoczkowiak (*thecoma*).

Diagnostyka

Rozpoznanie opiera się na:

- stwierdzeniu przedwczesnego pokwitania (diagnostyka, różnicowanie, zaburzenia miesiączkowania),
- stwierdzeniu wirylizacji i wtórnego braku miesiączki,
- wykluczeniu zespołu braku wrażliwości na androgeny,
- badaniach USG i TK (guz wywodzący się z gonady),
- badaniach hormonalnych (E_2 , T),

Uwaga! Wysoki poziom E_2 i obecność torbieli o cechach guza łagodnego nie przesądza o istnieniu nowotworu.

- badaniach markerów nowotworowych (inhibina jajnikowa, E_2 , T, czasem AFP),
- podstawowych badaniach laboratoryjnych czynności wątroby i nerek,
- RTG klatki piersiowej,
- wlewie doodbytniczym (kolonoskopia w uzasadnionych przypadkach).

Leczenie

U dzieci i dziewcząt preferuje się leczenie oszczędzające (usunięcie przydatków). W przypadkach pierwotnego zaawansowania nowotworu lub jego wznowy zalecana jest chemioterapia według programu VAC.

Raki jajnika

Epidemiologia

Częstość występowania raka jajnika u dziewcząt nie przekracza 2%. W okresie przedpokwitaniowym opisano rzadko występujące postacie o granicznej złośliwości. Przypuszczalnie jest to związane z odrębnością neuroendokrynną okresu dziecięcego.

Patomorfologia

U młodocianych występują następujące typy histologiczne: rak surowiczy (*cystadenocarcinoma serosum*), rak śluzowy (*cystadenocarcinoma mucinosum*), rak endometrioidalny (*adenocarcinoma endometriale*), rak drobnokomórkowy (*carcinoma microcellulare*). Najczęściej występuje rak surowiczy i śluzowy, rak endometrialny występuje u dzieci wyjątkowo rzadko. W piśmiennictwie nie znaleziono doniesienia o występowaniu u dziewcząt raka jasnokomórkowego. Rak drobnokomórkowy przebiega bardzo agresywnie.

Podobnie jak u dorosłych, istotne jest ustalenie stopnia zróżnicowania (G).

Diagnostyka

We wczesnym okresie choroby objawy nie występują lub są bardzo dyskretne. Wystąpienie powiększenia obwodu brzucha, bólu, guza w jamie brzusznej lub cech płynu w jamie otrzewnej uzasadnia wykonanie następujących badań dodatkowych:

- badanie markerów nowotworowych (CA 125, CEA, CA 19-9),
- badania USG i TK,
- podstawowych badań laboratoryjnych,
- badania RTG klatki piersiowej,
- wlewu doodbytniczego, kolonoskopii, gastrokopii (guz Krukenberga).

Leczenie

Chirurgiczne leczenie oszczędzające jest wskazane tylko w stadium IA G1. Po operacji radykalnej wskazana jest chemioterapia (paklitaxel w skojarzeniu z pochodną platyny)

oraz konieczne jest stosowanie analogu gonadotropin i hormonalnej terapii zastępczej u dziewcząt.

Obowiązuje monitorowanie przy pomocy markera, który był najwyższy w czasie operacji oraz wykonanie laparoskopii „second-look” z pełną procedurą onkologiczną (wycinki, rozmazy), badania USG (w celu oceny grubości przepony) i badania RM.

Rokowanie zależy od zaawansowania choroby i stopnia G. Przebieg raka jajnika u młodocianych jest zazwyczaj mniej agresywny niż u dorosłych.

Nowotwory złośliwe pochwy

Guz pęcherzyka żółtkowego

Dotyczy niemowląt i dziewczynek przed okresem pokwitania. Zazwyczaj występuje przed 5 rokiem życia. Nowotwór ten jest umiejscowiony w obrębie tylnej ściany pochwy i sklepień.

Pierwszym objawem jest krwawienie z pochwy u dziecka bez cech pokwitania. Rozpoznanie jest ustalane na podstawie płukania, wagnoskopii i badania histopatologicznego. W badaniach dodatkowych występuje znacznie podwyższony poziom AFP.

Leczenie polega na radykalnym leczeniu chirurgicznym oraz uzupełniającej chemioterapii (winkrystyna, daktynomycyna, cyklofosfamid). Rokowanie jest złe – mniej niż 25% chorych przeżywa 2 lata.

Mięsak groniasty (*sarcoma botryoides*)

W ponad 90% przypadków dotyczy dzieci przed 5 rokiem życia. Zwykle rozwija się wielogniskowo, najczęściej na przedniej ścianie pochwy.

Pierwszym objawem jest najczęściej krwawienie z pochwy bez cech pokwitania. W pochwie stwierdza się polipowate masy przypominające grona.

Leczenie polega na postępowaniu chirurgicznym. Rokowanie jest poważne, ponieważ wcześniej występują przerzuty do węzłów chłonnych.

Piśmiennictwo

- Alfa Fossi SL, Aine R, Punnonen R i wsp. Is potential to produce inhibins related to prognosis in ovarian granulose cell tumors. *Eur J Gynecol* 2000; 21: 187-189.
- Anderson WA, Sabio H, Durso N i wsp. Endodermal sinus tumor of the vaginae. The role of primary chemotherapy. *Cancer* 1985; 56: 1025-1027.
- Ayhan A, Bildirci J, Gunalp S. Pure dysgerminomas of the ovary, a review of 45 well staged cases. *Eur J Gynecol Oncol* 2000; 21: 98-101.
- Brewer M, Gerhenson D, Herzog C. E. i wsp. Outcome and reproductive function after chemotherapy for ovarian dysgerminoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2670-2675.

- Copeland LJ, Gersherson DM, Sanl PB. Sarcoma botryoides of the female genital tract. *Cancer* 1985; 66: 262-265.
- Copeland LJ, Sneige N, Ordoner NG. Endodermal sinus tumor of the vaginae and cervix. *Cancer* 1985; 55: 2558-2565.
- Kollmansberger C, Nichols C, Meisner C i wsp. Identification of prognostic subgroups among patients with metastatic IGCCCG analysis using cart modeling. *Am Oncol* 2000; 11: 1115-1120.
- Low JJ, Perwin LC i wsp. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer* 2000; 89: 391-398.
- Mazza D, Pozzi M, Sedati H i wsp. Treatment of pure stage one ovarian dysgerminoma in young women. Reprt of a case an review of the literature. *Minerva Gynecol* 1999; 51: 27-30.
- Motzer RJ, Mazumdar M, Bosl GJ i wsp. High dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide for patients with refractory germ cell tumors: treatment results, and prognostic factors for survival and toxicity. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1098-10105.
- Rzepka-Górska I. Nowotwory germinalne. W: Markowska J (red.). *Onkologia Ginekologiczna*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002: 943-950.
- Rzepka-Górska I. Nowotwory gonadalne jajnika. W: Markowska J (red.). *Onkologia Ginekologiczna*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002: 937-941
- Rzepka-Górska I. Rak jajnika u dzieci. W: Markowska J (red.). *Onkologia Ginekologiczna*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002: 900-911.
- Stiller C. Epidemiology of cancer in adolescents. *Med Pediat Oncol* 2002; 39: 149-155.
- Young RH, Scully RE. Endodermal sinus tumor of the vagina: a raport of nine cases in review of the literature. *Gynecol Oncol* 1984; 18: 380.

