

## ЛЕЧЕБНИ ПОДХОДИ ПРИ РАК НА МАТОЧНАТА ШИЙКА В СТАДИЙ IB1 И IB2 ПО FIGO

*Е. Исмаил, Я. Корновски и Ст. Славчев*

*Клиника по гинекология, МБАЛ „Св. Анна” – Варна, Катедра по акушерство и гинекология,  
Медицински университет – Варна*

## THERAPEUTICAL APPROACHES FOR CERVICAL CANCER IN FIGO STAGES IB1 AND IB2

*E. Ismail, Y. Kornovski and St. Slavchev*

*Clinic of Gynecology, MHAT "Sv. Anna" – Varna, Department of Obstetrics and Gynecology,  
Medical University – Varna*

**Резюме.** Стадий IB рак на маточната шийка по FIGO включва хетерогенна група тумори с една обща характеристика: те са ограничени до маточната шийка. В допълнение към биологичното си поведение, те се различават най-вече по размер и всъщност FIGO разделя този стадий на стадий IB1 и IB2 в зависимост от техния размер. Има няколко възможности за лечение в стадий IB, включващи лъчетерапия, химиотерапия, радикална хирургия или комбинация от тях. Трудно е да се даде единен модел, най-доброто лечение винаги е индивидуалният подход. Въпреки това можем да предпологаме, че малките тумори могат да бъдат безопасно лекувани с радикална хирургия, докато за обемните тумори (*bulky tumors*) може би комбинираната химиолъчетерапия е най-подходяща. Целта на този преглед е да се обсъдят различните подходи на лечение.

**Ключови думи:** рак на шийката на матката, стадий IB, радикална хирургия, химиолъчетерапия

**Summary.** FIGO stage IB cervical carcinoma includes a heterogeneous group of tumors with one common characteristic: they are confined to the uterine cervix. In addition to their biological behavior, they differ mostly in size, and actually, the FIGO subdivides this stage into stage IB1 and IB2 with a cut-off of 4 cm in the largest dimension. There are several treatment options, including radiation, chemoradiation, radical surgery and the combination of these. Guidelines are difficult to be set up, as the best treatment is always individual. However, we can suggest that small tumors can be safely treated with radical surgery, while for the bulky ones, chemoradiation is possibly the most suitable therapy. The aim of this overview is to discuss the various considerations in terms of making therapeutic decision.

**Key words:** cervical cancer, stage IB, radical surgery, chemoradiation

### СТАДИРАНЕ НА РАКА НА МАТОЧНАТА ШИЙКА ПО FIGO, 2009

**Стадий I.** Карциномът е строго ограничен в рамките на цервикса.

**Стадий IA:** Инвазивен карцином, който може да бъде диагностициран само микроскопски, с дълбочина на инвазия  $\leq 5$  mm и ширина  $\leq 7$  mm.

**Стадий IA1:** Измерена стромна инвазия  $\leq 3$  mm в дълбочина и  $\leq 7$  mm в ширина.

**Стадий IA2:** Измерена стромна инвазия  $> 3$  mm и  $\leq 5$  mm с ширина, не по-голяма от 7 mm.

**Стадий IB:** Клинично видима лезия, ограничена в рамките на маточната шийка или микроскопски видим карцином с размери, по-големи от тези при стадий IA.

**Стадий IB1:** Клинично видима лезия  $\leq 4$  cm в най-големия си размер.

**Стадий IB2:** Клинично видима лезия  $> 4$  cm в най-големия си размер.

**Стадий II.** Карциномът преминава границите на матката, но не достига до тазова стена или долната трета на влагалището.

**Стадий IIA:** Без параметрална инвазия.

**Стадий IIA1:** Клинично видима лезия  $\leq 4$  cm в най-големия си размер.

**Стадий IIA2:** Клинично видима лезия  $> 4$  cm в най-големия си размер.

**Стадий IIB:** С параметрална инвазия.

**Стадий III.** Туморът достига тазовата стена и/или инфилтрира долна трета на влагалището и/или причинява хидронефроза или нефункциониращ бъбрек.

**Стадий IIIA:** Туморът инфилтрира долна трета на влагалището, но не достига до тазовата стена.

**Стадий IIIB:** Достига до тазова стена и/или хидронефроза или нефункциониращ бъбрек.

**Стадий IV.** Карциномът е излязъл извън таза и има клинични прояви на засягане на мукозата на пикочния мехур или ректума.

**Стадий IVA:** Разпростира се и засяга съседни органи.

**Стадий IVB:** Далечни метастази [13].

### ЛЕЧЕНИЕ В СТАДИЙ IB1

Има различни подходи на лечение в стадий IB (IB1-IB2), включващи лъчелечение, химиолъчелечение, радикална хирургия и комбинация от тях. Трудно е да се създадат ръководства, най-доброто лечение е индивидуалният подход. Малките тумори могат да бъдат успешно лекувани с радикална хирургия (стадий IB1), докато при обемните тумори може би химиолъчетерапията е най-подходящият лечебен подход.

Ракът на маточната шийка е все още една от водещите причини за смърт при жените в млада възраст. Годишно честотата е половин милион, от които 80% в развиващите се страни. Намалването на честотата на смъртност от рак на маточната шийка ще се подобри чрез доброто диагностициране и правилното лечение.

Стадий IB по FIGO е клинично видима лезия, ограничена в рамките на цервикса – като в стадий IB1 лезията е  $\leq 4$  cm, а в стадий IB2 е  $> 4$  cm. FIGO стадира рака на маточната шийка според клиничната оценка, затова клиничният преглед трябва да бъде извършен внимателно

във всички случаи, за предпочитане от опитен клиницист и под анестезия. Клиничното стадиране не трябва да се променя поради последващи находки. Използват се следните диагностични подходи – палпация, инспекция, колпоскопия, ендосцервикален кюртаж, хистероскопия, абдоминална ехография, цистоскопия, проктоскопия, интравенозна урография и рентгенография на бял дроб и кости. Суспектна инфилтрация на пикочния мехур или ректума трябва да бъде потвърдена чрез биопсия и хистологично доказана. Допълнителните находки от лапароскопия, КТ, ЯМР, PET/CT имат стойност в планирането на лечение, но тъй като не са общодостъпни и тълкуването на резултатите е променливо, не трябва да бъдат основа за промяна на клиничния стадий. Препоръчително е стадирането да се основава на клиничната оценка, но се допуска, че други изследвания могат да подпомогнат за планиране на лечението. Ясно е, че честотата на РМШ в повечето развити страни намалява, това се обяснява с доброто разпределение на болници, пълното оборудване и добрите гинекологични отделения [12].

Piver-Putledge класифицират хирургията при РМШ в 5 категории [1]:

– Class I хистеректомия с отстраняване на цялата парацервикална тъкан и проследяване на уретера без дисекция от уретералното ложе.

– Class II хистеректомия, дисекция на половината от дължината на параметрите и утеросакралните лигаменти, а. uterina се лигира медиално от уретера (запазва се а. vesicalis superior) и 1/3 от влагалището.

– Class III хистеректомия, пълно изрязване на параметрите + утеро-сакралните лигаменти, а. uterina се лигира на изхода от а. hypogastrica, уретерът се дисецира до вливането в пикочния мехур и 1/2 влагалищен маншон.

– Class IV хистеректомия, лигиране на а. vesicalis superior или а. hypogastrica, резекция на дисталния уретер и пикочния мехур и последваща реимплантация + 3/4 от влагалището в случаите, в които е възможно отпрепариране на пикочния мехур.

– Class V екзентерация (предна, задна, тотална).

Според FIGO стандартизираното хирургично лечение за стадий IB1 е модифицирана радикална или радикална абдоминална хистеректомия (Class II-Class III от класификацията на Piver-Rutledge) и тазова лимфна дисекция. При млади пациентки яйчниците могат да бъдат за-

пазени и транспозицирани с цел предпазване от евентуално последващо следоперативно лъчелечение. Друг лечебен подход е радикалната вагинална хистеректомия с лапароскопска тазова лимфна дисекция, запазена за конкретни случаи.

## ЛЕЧЕНИЕ В СТАДИЙ IB2

Опциите за лечение в този стадий са:

- първично химиолъчелечение (ХЛЛ);
- първична радикална хистеректомия и двустранна тазова лимфонодулектомия, която обикновено след това се нуждае от последваща адювантна химиотерапия;
- неoadювантна химиотерапия (НХТ) (основаваща се на три бързи курса с Platina), последвана от радикална хистеректомия с тазова лимфна дисекция със или без следоперативна лъчетерапия или конкурентна химиолъчетерапия.

Това са класическите подходи за лечение на стадий IB2, но подобряването на лапароскопските техники дава нови и интересни опции, което трябва да се вземе предвид. Доказано е, че лапароскопската тазова и парааортална лимфна дисекция е толкова ефективна, колкото лимфаденектомията чрез лапаротомия. Също така те имат същата чувствителност в откриване на метастатични лимфни възли. Кървенето, което е много сериозно интраоперативно усложнение, е по-рядко срещано при лапароскопската лимфна дисекция. Пациентките, претърпели лапароскопска хирургия, се възстановяват по-бързо и имат по-кратък болничен престой.

Лапароскопската екстраперитонеална лимфна дисекция се характеризира с по-ниска честота на чревни усложнения при приложена следоперативна лъчетерапия [14, 15].

Лапароскопската радикална хистеректомия е рутинна, ефективно лечение за пациенти в стадий IA2-IIIB. Ефективността по отношение на хирургичните принципи и онкологичните резултати е напълно ясна [16]. Тоталната лапароскопска радикална хистеректомия може да се приложи на пациенти, преминали предоперативна химиотерапия. Лапароскопската радикална хистеректомия в сравнение с абдоминалната радикална хистеректомия дава сходни резултати с благоприятен хирургичен изход [17]. Лапароскопската хирургична онкология ще бъде все по-широко използвана в бъдеще [18].

Пациентките в стадий IB-IA по FIGO имат полза от неoadювантна химиотерапия, последвана от подходящата радикална хирургия (G. Cormio et al., 2009) [2]. Бърз курс на неoadювантна химиотерапия с Vincristine, Bleomycin и Cisplatin е приложен на 51 пациентки в стадий IB-IIA. Клиничен отговор е получен при 72,5% от пациентките, като пълен отговор при 13,7%, а частичен отговор при 58,8%, 25,5% са били без промяна в заболяването и 2% с прогресия. Хематологичната токсичност е най-честият нежелан ефект. Прогнозата за 2-годишната и 5-годишната преживяемост е съответно 74,9% и 61,3%. Авторите заключават, че въпреки значителния клиничен отговор положителните резултати са несигурни (K. D. Ki et al., 2009) [4].

Конкурентната химиолъчетерапия трябва да се обсъжда при високорисковите пациентки след радикална хистеректомия с двустранна тазова лимфна дисекция (Y. Kabayashi, 2009) [3]. Проучване на GOG, публикувано 1999 г., демонстрира добре резултати при съчетаването на Cisplatin базирана химиотерапия с лъчетерапия. Няма никаква полза в добавянето на химиотерапия, за да се оптимизира облъчване в лезии, по-малки от 7 cm (H. M. Keys, 1999) [5]. Ролята на повишаване на лъчечувствителността от химиотерапия в стадий IB1 е неизпитана и вероятно ще бъде с гранични ползи, тъй като процентът на излекувани с лъчетерапия сам по себе си надвишава или е приблизително 90%.

ABS (American Brachytherapy Society) силно препоръчва лъчетерапията като лечение за рак на маточната шийка със или без химиотерапия. Стандартната техника е вътрекухинната брахитерапия. Въпреки че съществуват много ефикасни нискодозови схеми, ABS предлага доза и фракционирани схеми за комбиниране на външна светлинна лъчетерапия и нискодозова брахитерапия за всеки стадий на заболяването (S. Nag et al., 2002) [6].

Друга възможност за лечение на рак на маточната шийка е конкурентната химиолъчетерапия.

Първичната ХТ има добър ефект върху свободната от заболяване и общата преживяемост. Докато други проучвания не достигат до същите заключения – добавянето на Cisplatin няма полза върху тазовия контрол и преживяемостта (R. Pearcey, 2001) [7]. Химиолъчетерапията показва добри резултати като следоперативно адювантно лечение (Fabrini, A. Gaducci et al., 2009) [10]. Изборът на лечение не трябва да е зависим

само от размера на първичния тумор. Рандомизирани клинични проучвания докладват идентична 5-год. преживяемост и свободна от заболяване преживяемост, при сравняване на радиационната терапия с радикалната хирургия (E. B. Weiser, 1989, GOG study). Размерът на тумора е очевидно важен прогностичен фактор, както се вижда от FIGO класификацията, но някои департаменти, като Mayo Clinic (Scottsdale), дават различни размери на тумора за избор на подходящ лечебен подход (J. Margina, 2010) [8]:

– IB1 – радикална хистеректомия (роботизирана техника) и тазова лимфна дисекция с ПАЛД (парааортална лимфна дисекция) при метастатични тазови лимфни възли.

– IB2 < 6 cm – радикална хистеректомия и тазова + ПАЛД.

– IB2 > 6 cm парааортална екстраперитонеална лимфна дисекция.

Тазово и парааортално облъчване (ако парааорталните лимфни възли са положителни). Семпла хистеректомия, ако има остатъчно заболяване 3 месеца след края на облъчването. Този начин на разделяне на IB2 стадий (< 6 cm; > 6 cm) е одобрен и от други автори (P. J. Eifel, 2009) [9].

Няма стандартно лечение на стадий IB рак на маточната шийка. Радикалната хирургия, както и радикалната лъчетерапия са доказали своята ефективност, но се различават по отношение на заболяемост и усложнения. Преживяемостта при рак на маточната шийка, лекуван чрез адювантна лъчетерапия, е изложена на по-голям риск от увреждане на качеството на живот. Преживяемостта при лекуваните с адювантна химиотерапия или само хирургия се връща до изходно ниво на качеството на живот, като жени без анамнеза за карцином. Сексуалната активност е по-ниска при облъчените пациентки поради няколко анатомични проблема, като сухота на влагалището, намалена еластичност. Най-често в стадий IB1 рак на маточната шийка се лекува чрез радикална хистеректомия с тазова лимфна дисекция (лапароскопски асистираната радикална вагинална хистеректомия също се прилага).

Радикалната трахелектомия с лапароскопска тазова ЛД може да се приложи при малки тумори в стадий IB1, при желание за запазване на детеродните функции.

Много противоречиви са подходите за лечение при стадий IB2. Някои центрове предпочи-

тат първичната хирургия, последвана от следоперативна лъчетерапия със или без химиотерапия, други са с предпочитание към първичната химиолъчетерапия. Неоадювантната химиотерапия, последвана от радикална хистеректомия, е друг алтернативен подход, който може да подобри преживяемостта при пациентките в стадий IB2. Синхронната химиотерапия и лъчетерапия биха могли да бъдат стандартно лечение за напреднал стадий IB2, които доказано подобряват свободната от заболяване, свободната от прогресия и общата преживяемост (V. Kesic, 2006) [11].

Лечението в стадий IB е винаги въпрос на дискусия и окончателното решение трябва да се вземе от онкологичния екип. Решението трябва да бъде индивидуално за всеки пациент и основано на множество фактори – от възрастта и запазването на фертилност до рисковите фактори.

#### Библиография


1. Piver, M., F. Rutledge et J. Smith. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. – *Obstet. Gynecol.*, **44**, 1974, 265-272.
2. Cormio, G. et al. Is there a role for neoadjuvant chemotherapy in early invasive cervical carcinoma? – *Eur. J. Gynecol. Oncol.*, **30**, 2009, № 3, 249-254.
3. Kabayashi, Y. et al. Concurrent chemoradiotherapy with nedaplatin after radical hysterectomy in patients with stage IB-IIA cervical cancer. – *J. Obstetric Gynecol. Res.*, **35**, 2009, 490-494.
4. Ki, K. D. et al. Neoadjuvant chemotherapy in bulky stage Ib-IIA cervical cancer: results of a quick course with vincristine, bleomycin and cisplatin. – *Int. J. Gynecol. Cancer*, **19**, 2009, 50-53.
5. Keys, H. M. et al. Cisplatin, radiation therapy and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. – *N. Engl. J. Med.*, **340**, 1999, 1154-1161.
6. Nag, S. et al. The American Brachytherapy Society recommendation for low-dose-rate brachytherapy in treatment of cervical carcinoma. – *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **52**, 2002, 33-48.
7. Pearcey, R. et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of cervix. – *J. Clin. Oncol.*, **20**, 2002, 966-972.
8. Margina, J. Personal communication. January 2010.
9. Eifel, P. J. et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. – *J. Clin. Oncol.*, **22**, 2004, 872-880.
10. Fabrini, M. G. et al. Clinical outcome of tailored adjuvant postoperative chemoradiotherapy in IB FIGO stage cervical cancer. – *Anticancer Res.*, **29**, 2009, 4205-4210.

11. K e s i c , V. Management of cervical cancer. – Eur. J. Surg. Oncol., **32**, 2006, 832-837.
12. D e x e u s , S. et al. Current status the management of cervical carcinoma stage IB.
13. T h e n e w FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium and sarcomas. – Gynecol. Oncol., **115**, 2009, 325-328.
14. W e i s e r , E. B. et al. Extraperitoneal versus transperitoneal selective paraaortic lymphadenectomy in the pre-treatment surgical staging advanced cervical carcinoma (GOG study). – Gynecol. Oncol., **33**, 1989, 283-289.
15. P a p a d i a , A., V. Remogirda et E. M. Salom. Laparoscopic pelvic and para-aortic lymphadenectomy in gynecologic oncology. – J. Am. Assos. Gynecol. Laparoscopy, **11**, 2004, 297-263.
16. C h e n , Y. et al. The outcome of laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy for cervical cancer: predictive analysis of 295 patients. – Ann. Sogr., **15**, 2008. 2847-2855.
17. C o l o m b o , P. E. et al. Total laparoscopic hysterectomy for locally advanced cervical carcinoma (stages IIb, IIa and bulky Ib). – Gynecol. Oncol., **114**, 2009, 404-409.
18. Y a n , X. et al. Complications of laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. Experience of 117 patients. – J. Gynecol. Cancer, **19**, 2009, 963-967.

✉ Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Явор Корновски  
 Гинекологична клиника  
 МБАЛ „Св. Анна“  
 бул. „Цар Освободител“ № 150  
 9000 Варна

📁 Постъпила – 02.05.2012 г.



**ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА**  
 Отдел Научна медицинска информация

ПРЕДЛАГА

СТИЛОВА РЕДАКЦИЯ

КОРЕКЦИЯ

И ФОРМАТИРАНЕ

НА МЕДИЦИНСКИ ТЕКСТОВЕ

ХУДОЖЕСТВЕНО И ТЕХНИЧЕСКО ОФОРМЛЕНИЕ

Централна медицинска библиотека  
 1431 София , ул. "Св. Г. Софийски" № 1  
 тел./факс 952 23 93, 92301 423