

Konizacja i radykalna pochwowa trachelektomia z laparoskopową limfadenektomią w leczeniu chirurgicznym kobiet z rakiem szyjki macicy pozwalającym na zachowanie płodności

Conization and radical vaginal trachelectomy with laparoscopic lymphadenectomy in fertility-sparing surgical treatment of cervical cancer

Paweł Basta, Robert Jach, Łukasz Laskowicz, Agnieszka Kotlarz, Janina Schwarz

¹ Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum; Katedra Ginekologii Położnictwa; Klinika Ginekologii i Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, Kraków, Polska

Streszczenie

Wstęp: W połowie lat 80-tych i 90-tych ubiegłego wieku zaproponowano metody oszczędzającego macicę leczenia chirurgicznego dla kobiet z rakiem szyjki macicy pragnących zachować płodność.

Cel pracy: Ocena zastosowania konizacji lub radykalnej pochwowej trachelektomii z laparoskopową limfadenektomią u kobiet z rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy w stopniu FIGO IA oraz IB1 pragnących zachować zdolność do prokreacji.

Materiał i metody: Oceny tej dokonano na grupie 119 kobiet w wieku 25 do 43 lat. 96 chorych (60 w stopniu IA1 i 36 w stopniu IA2) zakwalifikowano do konizacji; 23 chore w stopniu IA2 i IB1 o średnicy zmiany nowotworowej poniżej 2 cm zakwalifikowano do radykalnej pochwowej trachelektomii z limfadenektomią laparoskopową.

Wyniki: W 9 przypadkach zabieg konizacji nie był radykalny. Chore te zostały poddane wtórnym zabiegom operacyjnym. Po 5 latach obserwacji, po konizacji chirurgicznej nawrót choroby w postaci CIN dotyczył 3 (6,5%) przypadków w stopniu IA1; 2 (9,1%) w stopniu IA2. W 1 (4,5%) przypadku w stopniu IA2 stwierdzono po konizacji nawrót raka. W 10 przypadkach w stopniu IA1 po konizacji, których obserwacja nie obejmuje pełnych 5 lat, w 9 przypadkach nie stwierdzono wznowy, podobnie jak i w 9 przypadkach w stopniu IA2 po konizacji w 7 nie stwierdzono wznowy. Po 5 latach obserwacji, po trachelektomii nawrót procesu karcinogenezy w postaci CIN stwierdzono w 1 (6,25%) przypadku w stopniu IA2. W 2 przypadkach w stopniu IA1 i 4 w stopniu IB1 nie odnotowano nawrotu choroby. Na 8 przypadków w stopniu IA2 po tym leczeniu obserwowanych poniżej 5 lat w 7 (87,5%) przypadkach nie stwierdzono wznowy. Wśród obserwowanych w tym samym okresie 3 przypadkach w stopniu zaawansowania IB1 po trachelektomii nie stwierdzono wznowy procesu nowotworowego.

Adres korespondencyjny:

Paweł Basta
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum; Katedra Ginekologii Położnictwa;
Klinika Ginekologii i Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego
Polska, 31-501 Kraków, Kopernika 23

Otrzymano: 03.03.2015
Zaakceptowano do druku: 01.04.2015

Paweł Basta et al. Konizacja i radykalna pochwowa trachelektomia z laparoskopową limfadenektomią w leczeniu chirurgicznym kobiet z rakiem szyjki macicy..

Wnioski: Właściwe chirurgiczne leczenie oszczędzające macicę przy odpowiedniej kwalifikacji gwarantuje adekwatną kontrolę przebiegu procesu leczniczego w przypadku kobiet z rakiem szyjki macicy w stopniach IA i IB1 (średnica < 2 cm) wg FIGO.

Słowa kluczowe: **rak szyjki macicy / konizacja / trachelektomia / zachowanie płodności /**

Abstract

Introduction: In the mid-80's and 90's of the last century, uterine-sparing surgical treatment methods were proposed to women wishing to preserve their fertility.

Objectives: The aim of the study was to assess practical application of conization or radical vaginal trachelectomy with laparoscopic lymphadenectomy in women with squamous cell cervical cancer (FIGO stages IA and IB1) who want to retain their ability to procreate.

Material and methods: A total of 119 women (aged 25-43 years) were included in the study. Ninety-six women (60 - IA1 and 36 - IA2) were deemed eligible for conization and 23 women with stages IA2 and IB1 with neoplastic changes of <2cm in diameter were qualified for radical vaginal trachelectomy with laparoscopic lymphadenectomy.

Results: Conization was not radical in 9 cases and these women were reoperated. A 5-year follow-up in patients after conization revealed disease recurrence (CIN) in 3 IA1 cases (6.5%), and 2 IA2 cases (9.1%). In patients with follow-up of <5 years, no recurrence was observed in 9 out of 10 IA1 cases. Similarly, there was no recurrence in 7 out of 9 IA2 cases. A 5-year follow-up in patients after trachelectomy confirmed disease recurrence (CIN) in 1 IA2 case (6.25%). There was no disease recurrence in 2 IA1 cases and 4 IB1 cases. Out of 8 subjects staged IA2 with a follow-up of <5 years, no disease recurrence was observed in 7 (87.5%) patients. During the same follow-up time, no disease recurrence was detected in 3 patients staged IB1.

Conclusions: Proper uterine-sparing treatment with appropriate qualification guarantees adequate control of the treatment process in women with cervical cancer stages IA and IB1 (<2 cm in diameter) according to FIGO.

Key words: **cervical cancer / conization / trachelectomy / fertility preservation /**

Wstęp

Znaczenie badania kolposkopowego i histologicznego w kwalifikacji kobiet z wczesnym rakiem szyjki macicy do oszczędzającego narząd rodny leczenia chirurgicznego przedstawiono w poprzedniej pracy [1]. W pracy tej zademonstrowano również wartość histologicznej oceny „dużego” wycinka z szyjki macicy pobranego pod kontrolą kolposkopii w ustaleniu wielkości nowotworowego ogniska pierwotnego (średnica i głębokość inwazji), a tym samym stopnia zaawansowania raka. Jednocześnie udowodniono, że taki sposób weryfikacji zmian w obrębie szyjki macicy pozwala nie tylko na stwierdzenie obecności zmian nowotworowych i ich wielkości, lecz jednocześnie umożliwia określenie ich stopnia zróżnicowania histologicznego, lokalizacji w obrębie szyjki macicy czy obecności lub braku zajęcia przestrzeni naczyniowych przez komórki nowotworowe. Są to czynniki, które w opinii znakomitej większości autorów mają istotny wpływ na ocenę ryzyka obecności przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych, poza samą wielkością pierwotnego ogniska raka [2, 3, 4].

W drugiej połowie lat 80-tych ubiegłego wieku J. Madej na podstawie analizy wpływu powyżej przedstawionych czynników na stopień rozległości i zaawansowania zmian nowotworowych zaproponował wykonywanie konizacji jako metody leczenia chirurgicznego u młodych kobiet, pragnących zachować macicę

z rakiem szyjki macicy z wczesną inwazją (aktualnie stopień IA wg FIGO) [5].

Natomiast D. Dargent na początku lat 90-tych ubiegłego wieku wprowadził radykalną pochwową trachelektomię wraz z laparoskopową limfadenektomią jako metodę leczenia kobiet z rakiem szyjki macicy w stopniu zaawansowania IA i części przypadków IB1 wg FIGO, które pragną zachować zdolność do prokreacji [6].

Badania autorów, którzy zaczęli stosować zaproponowany przez D. Dargent'a sposób postępowania w tej wyselekcjonowanej grupie chorych wskazują, że w tym stopniu klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy odsetek nawrotów raka oraz 5-letnich przeżyć jest podobny jak po radykalnej histerektomii [7, 8, 9].

Cel pracy

Celem pracy jest ocena postępowania terapeutycznego chirurgicznego oszczędzającego macicę, tj. konizacji lub radykalnej pochwowej trachelektomii z laparoskopową limfadenektomią u kobiet z rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy w stopniu zaawansowania wg FIGO IA (IA1 i IA2) oraz IB1 o średnicy zmiany nowotworowej do 2 cm, pragnących zachować zdolność do prokreacji.

Paweł Basta et al. Konizacja i radykalna pochwa trachelektomia z laparoskopową limfadenektomią w leczeniu chirurgicznym kobiet z rakiem szyjki macicy...

Materiał i metody

Materiał kliniczny stanowiło 119 kobiet z rakiem szyjki macicy w stopniu zaawansowania wg FIGO IA i IB1, w wieku 25-43 lat diagnozowanych i operowanych w naszym ośrodku w latach 1997-2012. Wśród tej grupy u 60 chorych ustalono stopień zaawansowania raka jako IA1, u 53 chorych IA2, natomiast u 6 chorych jako IB1, z zastrzeżeniem, że średnica zmiany nowotworowej nie przekraczała 2 cm. Wszystkie kobiety wyrażały życzenie zachowania zdolności do prokreacji i nie zarejestrowano u nich danych świadczących o niepłodności. Spośród nich 74 (62,2%) nigdy uprzednio nie było w ciąży, 17 (14,3%) rodziło 1 raz, a 28 (23,5%) nigdy nie rodziły, ale doświadczyły 1 lub 2 poronień. Rozpoznanie przedterapeutyczne ustalono na podstawie badania cytologicznego, kolposkopowego oraz histologicznego dużego wycinka celowanego pobranego pod kontrolą kolposkopii – metoda opisana w poprzedniej pracy [1].

Do konizacji były kwalifikowane kobiety z zmianami o charakterze raka płaskonabłonkowego o średnicy zmiany w ocenie histologicznej do 7 mm, a w ocenie kolposkopowej poniżej 17 mm, głębokości inwazji do 3 mm (60 przypadków), zlokalizowane na tarczy części pochwowej, nienaciekające nabłonka kanału szyjki macicy oraz o dojrzałości histologicznej G1 lub G2. Konizacja była wykonywana również w zmianach o tej samej średnicy i głębokości inwazji od 3 do 5 mm (36 przypadków) zlokalizowanych w całości na tarczy części pochwowej w stopniu dojrzałości histologicznej G1, niemających kontaktu z podnabłonkowym łożyskiem naczyniowym.

Do radykalnej pochwy trachelektomii z laparoskopową limfadenektomią kwalifikowano pacjentki z rakiem płaskonabłonkowym w stopniu zaawansowania IA2 z obecnością niekorzystnych czynników prognostycznych [1] oraz w stopniu IB1 o średnicy zmiany do 2 cm, u których badaniami obrazowymi tj. ultrasonograficznym (USG), tomograficznym (TK) i/lub rezonansem magnetycznym (NMR) nie podejrzewano obecności przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych.

W 6 przypadkach przed laparoskopową limfadenektomią wykonano mapowanie węzłów chłonnych i identyfikację węzła wartowniczego. Do mapowania węzłów chłonnych i wykrywania węzła wartowniczego stosowano 2 techniki tj. technikę barwnikową przy użyciu barwnika Patent Blue oraz radioaktywną stosując roztwór albumin ludzkich (Nanocoll) znakowany technetem 99 (99 mTc). W tym celu, przed zabiegiem operacyjnym podawano do szyjki macicy na godzinie 3.00, 6.00, 9.00 i 12.00 1 ml koloidu ludzkich albumin znakowanego 99 mTc, a następnie po 2 godzinach wykonywano badanie limfoscyntygraficzne przy użyciu gamma kamery sprzężonej z tomografem komputerowym (SPECT) celem ustalenia orientacyjnego położenia węzłów wartowniczych.

W trakcie zabiegu operacyjnego podawano barwnik Patent Blue w analogiczne miejsca do szyjki macicy jak w przypadku radiokoloidu. Węzeł wartowniczy był identyfikowany na podstawie jego zabarwienia niebieskiego silniejszego niż pozostałe węzły chłonne oraz sygnału w gamma kamerze (10 x silniejszy od sygnału tła). Węzły wartownicze, które nie wykazywały komórek nowotworowych w standardowym badaniu histologicznym były dodatkowo badane immunohistochemicznie na obecność mikroprzerzutów.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej. Po potwierdzeniu, że rozkład wieku w badanej grupie kobiet ma cha-

rakter normalny do analizy porównawczej użyto testu parametrycznego t-studenta. Celem porównania wystąpienia wznowy procesu karcinogenezy w pięcioletnim okresie obserwacji zastosowano test χ^2 . Wartość istotności statystycznej została wyznaczona na poziomie $p < 0,05$. Do wykonania obliczeń użyto pakietu statystycznego STATISTICA (data analysis software system version 10, firmy Statsoft.Inc.2011).

Wyniki

Uwzględniając przyjęte kryteria kwalifikacyjne [1, 3, 4] w 60 (62,5%) przypadkach w stopniu zaawansowania IA1 i w 36 (37,5%) IA2 wykonano konizację chirurgiczną. Natomiast w 17 (73,9%) przypadkach w stopniu zaawansowania IA2 i w 6 (26,1%) IB1 wykonano radykalną pochwą trachelektomią z laparoskopową limfadenektomią. (Tabela I).

Średnia wieku kobiet, u których wykonano konizację wynosiła 33 lata i nie różniła się statystycznie od średniej wieku kobiet, u których wykonano radykalną pochwą trachelektomią z laparoskopową limfadenektomią, która w tym przypadku wyniosła 35 lat. (Tabela II).

Zgodność badania histologicznego wycinka celowanego z badaniem histologicznym materiału operacyjnego w stopniu zaawansowania IA1 dotyczyła 59 (98,4%) przypadków, w zmianach IA2 51 (96,2%), natomiast w zmianach IB1 6 (100%) przypadków.

Ocena kliniczno-histologiczna po konizacji zmian w stopniu IA1 wykazała w 56 (93,3%) przypadkach wolny margines operacyjny, natomiast w 4 (6,7%) zajęty margines operacyjny. Po konizacji chirurgicznej zmian w stopniu IA2 w 31 (86,1%) przypadkach marginesy operacyjne były wolne, natomiast w 3 (8,3%) zajęte, jak również w 2 (2,1%) przypadkach zajęte były przestrzenie naczyniowe. (Tabela III).

W dalszym postępowaniu po konizacji chirurgicznej zmian w stopniu IA1 wśród 56 (93,3%) kobiet prowadzono obserwację cytologiczno-kolposkopową. W przypadkach, w których stwierdzono zajęty margines operacyjny: u 1 pacjentki (1,7%) wykonano rekonizację, natomiast u 2 (3,3%) pacjentek radykalną trachelektomią z laparoskopową limfadenektomią. 1 pacjentka (1,7%) miała wykonaną prostą histerektomię. Wśród 31 (86,1%) pacjentek z zmianami w stopniu IA2, u których wykonano konizację oraz, u których stwierdzono wolne marginesy operacyjne i brak zajęcia przestrzeni naczyniowych prowadzono cytologiczno-kolposkopową obserwację. W przypadku 3 pacjentek, u których stwierdzono zajęcie marginesów operacyjnych i/lub przestrzeni naczyniowych u 1 (2,8%) wykonano rekonizację, a u 2 (5,6%) radykalną pochwą trachelektomią z laparoskopową limfadenektomią. W 2 (5,6%) przypadkach, w których pooperacyjne badanie histologiczne wykazało głębokość inwazji powyżej 5 mm oraz zajęcie przestrzeni naczyniowych w 1 (2,8%) z nich wykonano następowo radykalną pochwą trachelektomią i laparoskopową limfadenektomią. Druga z tych pacjentek (2,8%) miała wykonaną radykalną histerektomię. (Tabela IV).

Zgodnie z przyjętymi zasadami kwalifikacji radykalną pochwą trachelektomią wykonano w 17 przypadkach, w których w rozpoznaniu przedoperacyjnym ustalono zmiany w stopniu zaawansowania IA2 (przy współistniejących niekorzystnych czynnikach rokowniczych) oraz w 6 przypadkach w stopniu IB1. Dodatkowo, radykalną pochwą trachelektomią z laparoskopową limfadenektomią wykonano w 2 przypadkach po konizacji

Paweł Basta et al. Konizacja i radykalna pochwowa trachelektomia z laparoskopową limfadenektomią w leczeniu chirurgicznym kobiet z rakiem szyjki macicy...

zmian w stopniu IA1, w których stwierdzono zajęcie marginesu operacyjnego oraz w 2 przypadkach po konizacji chirurgicznej zmian w stopniu IA2 z zajętymi marginesami pooperacyjnymi jak również w 1 przypadku po konizacji chirurgicznej, w którym badanie histologiczne wykazało głębokość inwazji powyżej 5 mm. Łącznie, radykalną pochwową trachelektomię z laparoskopową limfadenektomią wykonano w 28 przypadkach. (Tabela V). W dalszym postępowaniu po trachelektomii w 27 (96,4%) przypadkach prowadzono obserwację cytologiczno-kolposkopową oraz w 1 (3,6%) przypadku, ze względu na przerzuty komórek nowotworowych do węzłów chłonnych wykonano radykalną histerektomię. (Tabela VI).

Po 5 latach obserwacji, po konizacji chirurgicznej zmian w stopniu IA1 w 43 (93,3%) przypadkach oraz zmian w stopniu IA2 w 19 (86,4%) przypadkach nie stwierdzono wznowy procesu nowotworowego. W 3 (6,5%) przypadkach po konizacji chirurgicznej w stopniu IA1 i w 2 (9,1%) w stopniu IA2 stwierdzono wznowę o charakterze CIN oraz w 1 (4,5%) przypadku wznowę raka. Również na 10 przypadków w stopniu IA1 po konizacji, których obserwacja nie obejmuje pełnych 5 lat, w 9 przypadkach nie stwierdzono wznowy podobnie jak i w 9 przypadkach w stopniu IA2 po konizacji w 7 nie stwierdzono wznowy. (Tabela VII).

Po 5 latach obserwacji po pochwowej radykalnej trachelektomii i laparoskopowej limfadenektomii w 2 (100%) przypadkach w stopniu IA1, w 9 (90%) przypadkach w stopniu IA2 oraz w 4 (100%) przypadkach w stopniu IB1 nie stwierdzono wznowy procesu nowotworowego.

Na 8 przypadków w stopniu IA2 po pochwowej radykalnej trachelektomii z laparoskopową limfadenektomią obserwowanych poniżej 5 lat w 7 (87,5%) przypadkach nie stwierdzono wznowy. Również, wśród obserwowanych w tym samym okresie 3 przypadkach w stopniu zaawansowania IB1 po radykalnej pochwowej trachelektomii nie stwierdzono wznowy procesu nowotworowego. (Tabela VIII).

Po 5 latach obserwacji zmian w stopniach: IA1 i IA2 leczonych przy pomocy konizacji chirurgicznej oraz radykalnej pochwowej trachelektomii nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wynikach nawrotu choroby. (Tabela IX).

Śródoperacyjna identyfikacja węzła wartowniczego techniką barwnikową i radioizotopową dotyczyła 6 przypadków tj. 4 w stopniu zaawansowania IA2 i 2 w stopniu IB1. We wszystkich przypadkach udało się potwierdzić obecność węzła wartowniczego. Badaniem histologicznym nie stwierdzono przerzutów komórek nowotworowych, ani w węzle wartowniczym, ani w pozostałych usuniętych węzłach chłonnych miednicy małej. (Tabela X).

Dyskusja

Wiadomym jest, że konizacja jest mniej inwazyjnym zabiegiem operacyjnym niż radykalna pochwowa trachelektomia z laparoskopową limfadenektomią, tym samym dająca większe szanse zajścia w ciążę i donoszenia jej. Dlatego istotnym jest ustalenie, w których przypadkach wczesnego raka szyjki macicy można bezpiecznie, z punktu widzenia onkologicznego zastosować konizację chirurgiczną.

Analiza naszego materiału wykazała, że na 60 przypadków w stopniu zaawansowania IA1, w których wykonano konizację, po zabiegu operacyjnym w 4 (6,7%) przypadkach nie stwierdzono wolnego marginesu. U 1 z nich wykonano rekonizację, nato-

miast u 2 radykalną pochwową trachelektomię z laparoskopową limfadenektomią, a więc w dalszym ciągu zabiegi oszczędzające narząd rodny. Jedynie u jednej chorej, na jej życzenie wykonano histerektomię. Natomiast na 36 przypadków z rakiem w stopniu IA2, u których wykonano konizację, po zabiegu operacyjnym u 5 (13,9%) z nich stwierdzono brak wolnego marginesu i/lub zajęcie przestrzeni naczyniowych. W 2 przypadkach dodatkowo stwierdzono także inwazję przekraczającą 5 mm głębokości nacieku, co należy uznać za niedokładność diagnostyczną. U 4 z nich wykonano powtórny oszczędzający macicę zabieg operacyjny tj. radykalną pochwową trachelektomię z laparoskopową limfadenektomią. W jednym przypadku wykonano histerektomię radykalną.

W ciągu 5 lat obserwacji zmian w stopniu IA1 po konizacji w 3 (6,5%) przypadkach stwierdzono wznowy o charakterze CIN, natomiast po konizacji z powodu raka w stopniu IA2 w 3 (13,6%) przypadkach odnotowano nawrót procesu karcinogenezy, w tym w 2 (9,1%) o charakterze CIN i w 1 przypadku raka inwazyjnego. Stąd, wyniki leczenia po konizacji zmian w stopniu IA1 były lepsze niż zmian w stopniu IA2 jakkolwiek różnica ta nie była statystycznie istotna. W literaturze fachowej istnieje niewiele doniesień dotyczących długoterminowych wyników leczenia kobiet z rakiem szyjki macicy w stopniu IA1 przy pomocy konizacji. Poza cytowanym już wcześniej Madejem, który opublikował wyniki leczenia kobiet z wczesnoinwazyjnym rakiem szyjki macicy przy pomocy konizacji [5], inni autorzy podają zbliżone do prezentowanych w tej pracy rezultaty [10, 11].

Jeszcze mniej prac można znaleźć, które odnoszą się do wyników leczenia kobiet z rakiem szyjki macicy w stopniu IA2 wg FIGO przy pomocy konizacji, a w tych nielicznych okres obserwacji rzadko przekracza medianę 45 miesięcy. Dla celów porównawczych problem stanowi również rzeczywisty zakres operacji w tych przypadkach, który niejednokrotnie jest trudny do zdefiniowania. Przykładem może tu być badanie zespołu Rob'a z Pragi, w którym chore z rakiem szyjki macicy w stopniu IA2 poddawane były, po uprzednim wykluczeniu obecności przerzutów do miedniczych węzłów chłonnych na drodze laparoskopii, zabiegowi opisanemu jako "large cone trachelectomy", podczas którego prawdopodobnie usuwana była prawie cała szyjka macicy z wyjątkiem okolicy cieśni. Na 10 analizowanych przypadków w tym stopniu zaawansowania wznowa raka pojawiła się raz, właśnie w regionie pozostawionego fragmentu szyjki macicy okolicy cieśni [12].

Na 17 przypadków obserwowanych powyżej 5 lat po radykalnej pochwowej trachelektomii z laparoskopową limfadenektomią tylko w 1 (5,9%) przypadku wystąpiła wznowa CIN. Również na 11 przypadków obserwowanych poniżej 5 lat w 1 (9,1%) przypadku miała miejsce wznowa o charakterze CIN. Stąd, uzyskane przez nas wyniki są podobne do cytowanych w literaturze [13, 14]. Natomiast, w ciągu całego okresu obserwacji tj. od 1997 roku nie odnotowano śmiertelnego przypadku z powodu raka szyjki macicy w analizowanej w tej pracy grupie chorych.

Obok oceny skuteczności terapeutycznej konizacji czy radykalnej pochwowej trachelektomii z laparoskopową limfadenektomią dane z literatury wskazują na możliwość powstawania niekorzystnych zmian związanych z zabiegiem operacyjnym, które mogą ograniczać zarówno komfort życia kobiety, jak i jej płodność. Do najczęstszych zmian wpływających niekorzystnie na jakość życia kobiety po konizacji zalicza się: zwężenie kanału szyjki macicy, utrudniające odpływ krwi miesięczkowej czy

Paweł Basta et al. Konizacja i radykalna pochwowa trachelektomia z laparoskopową limfadenektomią w leczeniu chirurgicznym kobiet z rakiem szyjki macicy...

Tabela I. Wyniki oceny histologicznej wycinka celowanego, a rodzaj zabiegu operacyjnego.

Rodzaj zabiegu operacyjnego	Stopień zaawansowania raka			
	IA1 n (%)	IA2 n (%)	IB1 n (%)	Σ n (%)
Konizacja chirurgiczna	60 (62,5)	36 (37,5)	-	96 (100)
Radykalna pochwowa trachelektomia z laparoskopową limfadenektomią	-	17 (73,9)	6 (26,1)	23 (100)
Σ n(%)	60 (50,4)	53 (44,5)	6 (5,1)	119 (100)

Tabela II. Wiek pacjentek, u których wykonano konizację chirurgiczną i pochwową radykalną trachelektomią z laparoskopową limfadenektomią.

Rodzaj zabiegu operacyjnego	n	Wiek (lata)			
		najniższy	najwyższy	\bar{X}	p
Konizacja	96	25	43	33 ± 8,6	0,305
Trachelektomia	23	27	41	35 ± 7,2	

p value – nieistotne statystycznie

Tabela III. Kliniczno-histologiczna ocena po konizacji chirurgicznej.

Stopień zaawansowania	n	Wolny margines operacyjny	Zajęty margines operacyjny	Zajęte przestrzenie naczyniowe
IA1	60	56 (93,3)	4 (6,7)	-
IA2	36	31 (86,1)	3 (8,3)	2 (5,6)*
Σ n(%)	96	87 (90,6)	7 (7,3)	2 (2,1)

* w ocenie histopatologicznej wycinka celowanego głębokości inwazji wynosiła między 3 a 5 mm, natomiast w ocenie histologicznej preparatu operacyjnego po konizacji powyżej 5mm.

mniejszą ilość śluzu szyjkowego [15, 16]. Stosowana przez nas odpowiednia technika odtwarzania ujścia zewnętrznego szyjki macicy podczas konizacji chirurgicznej sprawia, że takich powikłań nie obserwowano. Podobne rezultaty podaje Fanfani i wsp. w swojej pracy, w której na 23 chore z wczesnym rakiem szyjki macicy poddane zabiegowi konizacji z laparoskopową limfadenektomią, jedynie 1 doświadczyła stenozы ujścia zewnętrznego szyjki macicy oraz 1 chora uskarżała się na problemy z odpowiednią lubrykacją po zabiegu [17].

Zrosty pooperacyjne, zaburzenia ukrwienia macicy, jajowodów i jajników, zwężenie kanału szyjki macicy, uszkodzenie moczowodu/ów, pęcherza moczowego, a także związane z usunięciem większej części szyjki macicy zaburzenia z utrzymaniem ciąży to najczęściej wymieniane powikłania zabiegu przezpochwowej trachelektomii [14, 18, 19]. Ponieważ zabieg ten jest najczęściej połączony z laparoskopową limfadenektomią miedniczną do wyżej wymienionych dochodzą powikłania związane z operacją w zakresie przestrzeni zaotrzewnowej miednicy mniejszej i struktur leżących w jej obrębie. Stąd podczas tego kompleksowego zabiegu należy się również liczyć z powikłaniami w postaci obfitego krwawienia z dużych naczyń, uszkodzenia moczowodu, czy nerwów, których uszkodzenia powinno się unikać, jak np. nerwu zasłonowego [20].

Naturalnie, z zabiegiem konizacji wiąże się znacznie mniejsza liczba tych powikłań w porównaniu do zabiegu trachelektomii. W analizowanym materiale w tej pracy na 28 przypadków trachelektomii radykalnej z laparoskopową limfadenektomią w 2 przypadkach doszło do zwężenia ujścia zewnętrznego i kanału kikutu szyjki co utrudniało wydostawanie się krwi miesięczkowej z jamy macicy. W żadnym przypadku nie doszło do uszkodzenia układu moczowego w postaci naruszenia ciągłości ściany pęcherza moczowego czy moczowodu. Nie odnotowano również istotniejszych powikłań zabiegu laparoskopowej limfadenektomii.

Pojawiły się ostatnio doniesienia sugerujące możliwość zastosowania konizacji również w bardziej zaawansowanych przypadkach raka szyjki macicy, np. w stopniu IB1, a nawet IB2 wg FIGO po uprzednio przeprowadzonej chemioterapii [21]. W tych jednak przypadkach odsetek chorych, u których dochodzi do progresji choroby mimo zastosowanej chemioterapii sięgający 10%, musi skłaniać do refleksji przed podjęciem próby wdrożenia tej terapii do praktyki klinicznej. Stąd, konieczne jest opracowanie kryteriów bardzo starannej kwalifikacji chorych do tego sposobu leczenia, które pozwolą zminimalizować ryzyko braku odpowiedzi na chemioterapię neoadjuwantową, a tym samym zapobiec zmniejszeniu szans na wyleczenie w tej grupie chorych.

Paweł Basta et al. Konizacja i radykalna pochwowa trachelektomia z laparoskopową limfadenektomią w leczeniu chirurgicznym kobiet z rakiem szyjki macicy...

Tabela IV. Dalsze postępowanie po konizacji chirurgicznej (N=96). (Follow-up post surgical conization (N=96)).

Postępowanie	Głębokość inwazji					Σ
	<3mm wolne marginesy	<3mm zajęte marginesy	3-5 mm wolne marginesy i przestrzeń naczyniowa	3-5 mm zajęte marginesy i przestrzeń naczyniowa	> 5 mm zajęte marginesy i przestrzeń naczyniowa	
n	60		36			96
Obserwacja n (%)	56 (93,3)	-	31 (86,1)	-	-	87 (90,6)
Rekonizacja n (%)	-	1 (1,7)	-	1 (2,8)	-	2 (2,1)
Radykalna trachelektomia n (%)	-	2 (3,3)	-	2 (5,6)	1 (2,8)	5 (5,2)
Histerektomia prosta n (%)	-	1 (1,7)	-	-	-	1(1,05)
Histerektomia radyklana n (%)	-	-	-	-	1 (2,8)	1 (1,05)
Σ n (%)	56 (93,3)	4 (6,7)	31 (86,1)	3 (8,3)	2 (5,6)	96 (100)

Tabela V. Kliniczno-histologiczna ocena po radykalnej pochwowej trachelektomii z laparoskopową limfadenektomią.

Stopień zaawansowania raka	n	Wolny margines operacyjny n (%)	Zajęcie przestrzeni naczyniowych n (%)	Przerzuty do węzłów chłonnych n (%)
IA1	2*	2 (100)	-	-
IA2	17+2**	19 (100)	-	1 (5,0)
IB1	6+1▲	7 (100)	-	-
Σ n(%)	28	28 (100)	-	-

* w 2 przypadkach po konizacji, zajęty margines operacyjny – następowa trachelektomia

** w 2 przypadkach po konizacji – zajęty margines operacyjny - następowa trachelektomia

▲ w 1 przypadku głębokość inwazji powyżej 5 mm - następowa trachelektomia

Tabela VI. Dalsze postępowanie po radykalnej pochwowej trachelektomii z laparoskopową limfadenektomią.

Głębokość inwazji	n	Postępowanie	
		Obserwacja n (%)	Histerektomia radykalna n (%)
<3mm	2	2 (100)	-
3-5mm	19	18 (94,7)	1 (5,3)
>5mm	7	7 (100)	-
Σ n(%)	28*	27 (96,4)	1 (3,6)

* w 5 przypadkach radykalna pochwowa trachelektomia – to kolejny zabieg po poprzedniej konizacji.

Tabela VII. Wyniki po 5 latach i do 5 lat obserwacji od konizacji chirurgicznej.

Czas obserwacji	Stopień zaawansowania raka	n	Bez wznowy n (%)	Wznowa	
				CIN n (%)	Rak n (%)
> 5 lat	IA1	46	43 (93,5)	3 (6,5)	-
	IA2	22	19 (86,4)	2 (9,1)	1 (4,5)
< 5 lat	IA1	10	9 (90,0)	1 (10)	-
	IA2	9	7 (77,8)	2 (22,2)	-

Paweł Basta et al. Konizacja i radykalna pochwowa trachelektomia z laparoskopową limfadenektomią w leczeniu chirurgicznym kobiet z rakiem szyjki macicy...

Tabela VIII. Wyniki po 5 latach i do 5 lat obserwacji po radykalnej pochwowej trachelektomii z laparoskopową limfadenektomią.

Czas obserwacji	Stopień zaawansowania raka	n	Bez wznowy n (%)	Wznowa CIN n (%)
> 5 lat	IA1	2	2 (100)	-
	IA2	10	9 (90,0)	1 (10,0)
	IB1	4	4 (100)	-
<5 lat	IA2	8	7 (87,5)	1 (12,5)
	IB1	3	3 (100)	-
Σ n (%)		27	25 (92,6)	2 (7,4)

Tabela IX. Porównanie wyników leczenia kobiet z rakiem szyjki macicy w stopniu zaawansowania klinicznego IA1 i IA2 przy pomocy konizacji i pochwowej radykalnej trachelektomii z laparoskopową limfadenektomią po 5 latach obserwacji.

Rodzaj zabiegu	Stopień zaawansowania raka	n	Bez wznowy	Wznowa procesu karcinogenezy	p
Konizacja	IA1	46	43 (93,5)	3 (6,5)	0,441
Trachelektomia	IA1	2	2 (100)	-	
Σ IA1 n (%)		48	45 (93,8)	3 (6,2)	
Konizacja	IA2	22	19 (86,4)	3 (13,6)	0,773
Trachelektomia	IA2	10	9 (90)	1 (10)	
Σ IA2 n (%)		32	28 (87,5)	4 (12,5)	

p value – nieistotne statystycznie

Tabela X. Wyniki śródoperacyjnego poszukiwania węzłów wartowniczych metodą barwnikową i radioizotopową w raku szyjki macicy w stopniu IA2 I IB.

Stopień zaawansowania raka	n	Sposób znakowania węzłów wartowniczych	Limfoscintygrafia przedoperacyjna n/N	Detekcja węzła wartowniczego n/N	Obecność przerzutów w węzłach:	
					wartowniczych	pozostałych
IA2	4	Barwnik +radioizotop	4/4	4/4	-	-
IB1	2	Barwnik +radioizotop	2/2	2/2	-	-
Σ n/N	6	Barwnik +radioizotop	6/6	6/6	-	-

N – liczba przypadków badanych

n – liczba przypadków z wykrytymi węzłami wartowniczymi

Należy także nadmienić, wyniki mapowania węzła wartowniczego w analizowanej przez nas grupie chorych pokryły się w 100% z wynikami histologicznymi oceny usuniętych węzłów chłonnych podczas systemowej limfadenektomii. Stąd, należy przewidywać, biorąc również pod uwagę wyniki celowanych badań wielośrodkowych w tym temacie, że wprowadzenie w przyszłości rutynowego stosowania mapowania węzłów chłonnych i identyfikacji węzła wartowniczego pozwoli na ograniczenie zakresu i liczby limfadenektomii i związanych z tym powikłań oraz na skrócenie czasu zabiegu operacyjnego [22].

Wnioski

Leczenie chirurgiczne oszczędzające narząd rodny w przypadku raka szyjki macicy pozwalające na zachowanie zdolności do prokreacji winno uwzględniać skuteczność terapii onkologicznej i ograniczenie powikłań, które mogą utrudniać zajście i donoszenie ciąży.

Konizacja chirurgiczna winna być ograniczana do zmian w stopniu IA1 zlokalizowanych na tarczy części pochwowej, bez kontaktu z kanałem szyjki macicy oraz dobrze zróżnicowanych tj. G1 lub G2, a wyjątkowo do zmian płaskonabłonkowych w stopniu IA2 bez kontaktu z ujściem zewnętrznym kanału szyjki i wysokiej dojrzałości tj. G1. Należy rozważyć możliwość zastosowania konizacji chirurgicznej z laparoskopową limfadenektomią w przypadkach raka w stopniu IA2.

Paweł Basta et al. Konizacja i radykalna pochwowa trachelektomia z laparoskopową limfadenektomią w leczeniu chirurgicznym kobiet z rakiem szyjki macicy..

Radykalną pochwową trachelektomię z laparoskopową limfadenektomią winno się stosować w leczeniu kobiet z rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy w stopniu IA2 i IB1 o średnicy zmiany do 2 cm, także mającymi kontakt z ujściem zewnętrznym kanału szyjki macicy oraz po wykluczeniu badaniami obrazowym podejrzenia o przerzuty komórek nowotworowych do regionalnych węzłów chłonnych.

Dalsze ograniczenie radykalności zabiegu operacyjnego w wczesnych postaciach raka szyjki macicy należy wiązać z mapowaniem węzłów chłonnych i identyfikacją węzła wartowniczego, co pozwoli na ograniczenie liczby przypadków, w których konieczne jest wykonanie systemowej limfadenektomii.

Podziękowania:

Serdeczne podziękowania dla Pani Karoliny Szczygiel za jej pomoc włożoną w ocenę językową i powstanie ostatecznej wersji manuskryptu.

Oświadczenie autorów

1. Paweł Basta – autor koncepcji i założeń pracy, analiza statystyczna wyników, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Robert Jach – współautor koncepcji i założeń pracy, korekta i weryfikacja manuskryptu.
3. Łukasz Laskowicz – zebranie i opracowanie materiału badawczego, prace edytorskie nad manuskryptem, korekta i aktualizacja literatury.
4. Krzysztof Okoń – badania histopatologiczne i ich interpretacja, wykonanie części rycin, komentarz merytoryczny do manuskryptu.
5. Janina Schwarż – opracowanie materiału badawczego, korekta edytorska, korekta i aktualizacja piśmiennictwa.

Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

References

1. Basta P, Ludwin A, Laskowicz Ł, [et al.]. Kwalifikacja kolposkopowo-histologiczna wczesnych postaci raka szyjki macicy do oszczędzającego narząd rodny leczenia chirurgicznego. *Ginekol Pol.* 2015, 86,
2. Basta A, Szczudrawa A. Cięża powikłana schorzeniami onkologicznymi. W: Wybrane Zagadnienia Intensywnego Nadzoru Położniczego. Red. Kalita J. Kraków: *Wyd. Przegł. Lek.* 2001, 271-285.
3. Buckley SL, Tritz DM, Van Le L, [et al.]. Lymph node metastases and prognosis in patients with stage IA2 cervical cancer. *Cancer.* 1994, 2, 285-291.
4. Figat M, Zalewski K, Dańska-Bidzińska A, [et al.]. Clinical and histopathological factors in patients with cervical cancer allowing to identify candidates for less radical surgery. *Ginekol Pol.* 2012, 83, 16-21.
5. Madej J, Basta A, Szczudrawa A, [et al.]. Wybór zakresu operacji raka szyjki macicy w stadium klinicznym IA. *Nowotwory.* 1988, 89-99.
6. Dargent D, Brun JL, Roy M, [et al.]. La trachelectomie elargie (TE) une alternative a l'hysterectomie radicale dans le traitement des cancers infiltrants developpes sur la face externe du col uterin. *Jobgyn.* 1994, 2, 285-292.
7. Covens A, Shaw P, Murphy J, [et al.]. Is radical trachelectomy a safe alternative to radical hysterectomy for patients with stage IA-B carcinoma of the cervix. *Cancer.* 1999, 86, 2273-2279.
8. Hertel H, Kühler C, Grund D, [et al.]. German Association of Gynecologic Oncologists (AGO): Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2006, 103, 506-511.
9. Marchiolo P, Benchaib M, Buenerol A, [et al.]. Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): a comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH). *Gynecol Oncol.* 2007, 106, 132-141.
10. Yue H, Yu-Mei W, Qun Z, [et al.]. Clinical value of cold knife conization as conservative management in patients with microinvasive cervical squamous cell cancer (stage IA1). *Int J Gyn Cancer.* 2014, 24, 1306-1311.
11. Burghardt E, Baltzer J, Tulusan AH, Haas J. Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers staged with volumetry. *Cancer.* 1992, 70 (3), 648-655.
12. Rob L, Pluta M, Strnad P, [et al.]. A less radical treatment option to the fertility-sparing radical trachelectomy in patients with stage I cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008, 111, 116-120.
13. Speiser D, Kühler Ch, Schneider A, [et al.]. Radical vaginal trachelectomy a fertility preserving procedure in early cervical cancer in young women. *Dtsch Arztebl Int.* 2013, 110, 289-295.
14. Shepherd JH, Spencer C, Herod J, [et al.]. Radical vaginal trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer-cumulative pregnancy rate in a series of 123 women. *BJOG.* 2006, 113 (6), 719-724.
15. Luesley DM, McCrum A, Terry PB, [et al.]. Complications of cone biopsy related to the dimensions of the cone and the influence of prior colposcopic assessment. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985, 92 (2), 158-164.
16. Mathevet P, Chemali E, Roy M, Dargent D. Long-term outcome of a randomized study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003, 106 (2), 214-218.
17. Fanfani F, Landoni F, Gagliardi ML, [et al.]. Sexual and reproductive outcomes in early stage cervical cancer patients after excisional cone as a fertility-sparing surgery: An Italiana experience. *J Reprod Infertil.* 2014, 15 (1), 29-34.
18. Kokka F, Bryant A, Brockbank E, Jeyarajah A. Surgical treatment of stage IA2 cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014, 29, pub2. Review.
19. Schneider A, Erdemoglu E, Chiantera V, [et al.]. Clinical recommendation radical trachelectomy for fertility preservation in patients with early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2012, 22, 659-666.
20. Ricciardi E, Jakimovska M, Maniglio P, [et al.]. Laparoscopic injury of the obturator nerve during fertility-sparing procedure for cervical cancer. *World J Surg Oncol.* 2012, 10, 177.
21. Sallini R, Leunen K, Van Limbergen E, [et al.]. Neoadjuvant chemotherapy followed by large cone resection as fertility-sparing therapy in stage IB cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2015,
22. Cibula D, Onk MH, Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node biopsy in the management of gynecological cancers. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015, 27, 66-72.