

NOWOTOWORY GINEKOLOGICZNE

DR N. MED. AGNIESZKA SŁOWIK

COLLEGIUM MEDICUM UJ, O/K ONKOLOGII SZPITAL UNIWERSYTECKI

EPIDEMIOLOGIA W POLSCE

- Nowotwory narządów płciowych = **1/5 zachorowań** na nowotwory złośliwe u kobiet
- Najczęstszy nowotwór ginekologiczny -> **rak trzonu macicy** (>5000/rok)
- Drugi najczęstszy -> rak jajnika (ok. 3500/rok)
- Trzeci -> rak szyjki macicy
- **TRENDY:**
- Wzrost zachorowań na raka endometrium, przy malejącej umieralności
- Rak jajnika – stabilne współczynniki zachorowalności i umieralności



POZOSTAŁE NOWOTWORY GINEKOLOGICZNE

- Rak sromu
- Rak pochwy
- Nienabłonkowe guzy jajnika (nowotwory ze sznurów płciowych/podścieliska, ziarniszczeni)
- Ciężowa choroba trofoblastyczna
- Nowotwory neuroendokrynne
- Mięsaki (!)
- Przerzuty (rak żołądka, rak piersi)

PROFILAKTYKA

- Szczepienia HPV
- HPV: ludzki wirus brodawczaka - 150 podtypów (typy niskiego ryzyka wywołują brodawczaki/kłykciny, typy o wysokim potencjale onkogennym wywołują m.in. raka szyjki macicy)
- Najbardziej onkogenne: HPV 16 i 18
- Zakażenie drogą płciową, najczęściej w początkowym okresie po rozpoczęciu aktywności seksualnej
- Szczepionki – Cervarix, Gardasil9 – od 9 rż, zalecane w wieku 12-13 lat

PROFILAKTYKA

- Cervarix (HPV 16 i 18) – 2 dawki (druga 5-13 mc po pierwszej)
- Gardasil9 – preparat 9-walentny (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) – 2 dawki jw
- **Dziewczęta i chłopcy w wieku 11-13 lat**, rejestracja od 9 rż
- **Osoby do 26 rż niezaszczepione**
- Osoby w wieku do 27-45 rż (które mogą potencjalnie odnieść korzyść)
- Nie ustalono czy istnieje potrzeba podania dawki uzupełniającej
- Dotychczas zczepienie odpłatne, zalecane (w wielu miejscach bezpłatne)

SZCZEPIENIE HPV W POLSCE (CERVARIX)

- Od 1 września 2023 roku pacjenci w wieku od ukończenia 9. roku życia do ukończenia 18 lat mają prawo do uzyskania szczepionki ze 100% refundacją (BEZPŁATNIE).
Bezpłatna dostępność do leku przysługuje pacjentom na podstawie recepty z wpisanym kodem uprawnienia dodatkowego „DZ”.
- 50% refundacji u osób po 18 rż (dostępna od 1 listopada br. w aptece z dopłatą pacjenta – 138,18 zł za dawkę szczepionki /przy cenie detalicznej leku 276,36 zł/).



Szczepienia przeciw ludzkiemu wirusowi brodawczaka (HPV)

schemat dawkowania

Wiek w czasie rozpoczęcia szczepienia	Szczepionka HPV-2	Szczepionka HPV-4 Szczepionka HPV-9
9 lat -14 lat	2 dawki druga dawka w odstępie od 5 do 13 miesięcy po podaniu pierwszej**	2 dawki druga dawka w odstępie od 5 do 13 miesięcy po podaniu pierwszej**
15 lat i więcej	3 dawki odstęp 0, 1, 6 miesięcy	3 dawki odstęp 0, 2, 6 miesięcy

* wiek 9 lub 14 lat oznacza dziecko, które ukończyło 9 lub 14 lat.

** jeśli druga dawka szczepionki zostanie podana w odstępie krótszym niż 5 miesięcy od pierwszej dawki, zawsze należy podać trzecią dawkę.

PROFILAKTYKA

Poddając się **szczepieniu przeciw HPV** zmniejszamy o **ponad 90% ryzyko** wystąpienia zmian przedrakowych i **zachorowania na raka szyjki macicy** oraz inne choroby nowotworowe.

DIAGNOSTYKA OBRAZOWA

- Wizyta ginekologiczna -> podstawowe dostępne badanie tj. USG TV
- Rak szyjki macicy: MRI miednicy (preferowane) lub KT miednicy
- Rak trzonu macicy: MRI, KT (celem oceny obecności przerzutów)
- Rak jajnika: usg tv, MRI – pomocne w różnicowaniu zmiany w jajniku u kobiet z niskim ryzykiem raka jajnika; KT – ocena zajęcia otrzewnej, ustalenie stopnia zaawansowania i resekcyjności guza
- Badania MRI oraz TK wykonujemy **z dożylnym podaniem środka kontrastowego**

RAK TRZONU MACICY

- **Najczęstszy** złośliwy nowotwór ginekologiczny
- **Najlepiej rokujący** (ok. 80% PacjenteK przeżywa 5 lat)
- **Wcześnie** daje **objawy** -> lepsza wykrywalność
- Najczęściej **nieprawidłowe krwawienia** po menopauzie
- Większość zachorowań po 50 rż
- Czynniki ryzyka: otyłość, nadciśnienie tętnicze, bezpłodność, jatrogenne (tamoksyfen), zespół Lynch (ryzyko wystąpienia 30-60%)

RAK TRZONU MACICY - HISTOLOGIA

- Rozpoznanie patomorfologiczne: materiał z **biopsji endometrium**, biopsji celowanej w trakcie histeroskopii lub diagnostycznego **łyżeczkowania jamy macicy** poprzedzonego oceną USG macicy z pomiarem grubości błony śluzowej
- Typ I – **raki endometrioidne G1/G2 (80%)**; wysokie zróżnicowanie, korzystne rokowanie, wrażliwość na leczenie hormonalne
- Typ II – rak surowicze (mutacje p53; 10%), jasnokomórkowe (6%), endometrioidne G3, śluzowe, płaskonbłonkowe; gorsze rokowanie

PODTYPY MOLEKULARNE RAKA ENDOMETRIUM

- Na podstawie profilu molekularnego wyróżniamy:
 - 1) Nowotwory z mutacją w obrębie genu POLE
 - 2) Nowotwory z deficytem naprawy niesparowanych zasad (dMMR). Nowotwory z mutacją w obrębie genów należących do systemu naprawy błędnie sparowanych zasad, które charakteryzują się niestabilnością mikrosatelitarną (MSI – microsatellite instability) → ok. 30% raków endometrium; immunoterapia
 - 3) Nowotwory z mutacją p53
 - 4) Nowotwory niesklasyfikowane pod względem molekularnym

RAK TRZONU MACICY – KLASYFIKACJA FIGO

- Ocena stopnia zaawansowania klinicznego choroby
- **FIGO I:** ograniczony do **trzonu macicy**
- **FIGO II:** zajęcie **trzonu i szyjki macicy**
- FIGO III: rak przechodzi poza szyjkę macicy, ale **ograniczony do miednicy**
- FIGO IV: naciek błony śluzowej pęcherza lub odbytnicy; rak poza miednicą mniejszą
- **IVA:** naciek **pęcherza, jelita** (odbytnicy, esicy, jelita cienkiego)
- **IVB:** przerzuty odległe

RAK TRZONU MACICY – OCENA POOPERACYJNA

- FIGO 2009 (klasyfikacja chirurgiczno-patologiczna)
- IA – naciek <50% mięśniówki lub brak (ok. 56% przypadków)
- IB – naciek \geq 50% mięśniówki
- II – naciek podścieliska szyjki macicy
- III – naciek surowicówki macicy/przydatków (IIIA), pochwy/przymacicz (IIIB), węzły chłonne miednicy/okołoaortalne (IIIC)
- IV – naciek pęcherza, śluzówki odbytnicy (IVA); przerzuty, w tym ww.chłonne pachwinowe (IVB)



75%
CHORYCH

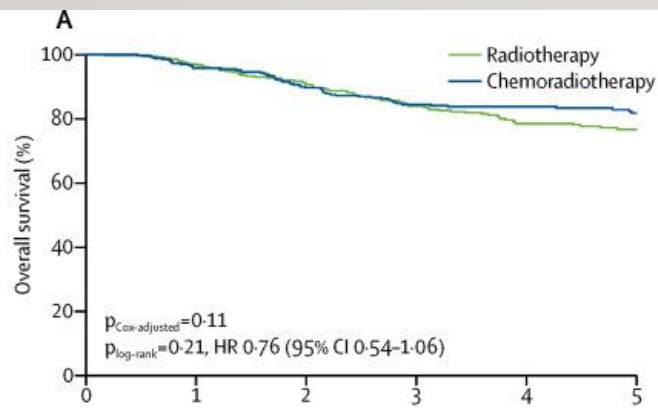
85% 5 letnich
przeżyć

LECZENIE RAKA TRZONU MACICY

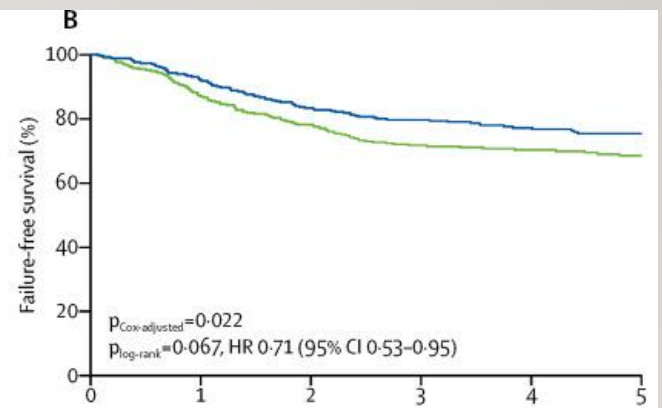
- LECZENIE OPERACYJNE
- Usunięcie narządu rodniego, przydatków, cytologia otrzewnowa, limfadenektomia
- Odstąpienie od limfadenektomii: nowotwór endometrioidny, G1-2, FIGO IA, zmiana <2cm (rola badania śródoperacyjnego)
- Rokowanie: **stopień zaawansowania, typ histopatologiczny, stopień zróżnicowania**
- Niekorzystne: naciek naczyń limfatycznych, wielkość guza, lokalizacja (w dolnej części)

LECZENIE ADIUWANTOWE RAKA TRZONU MACICY

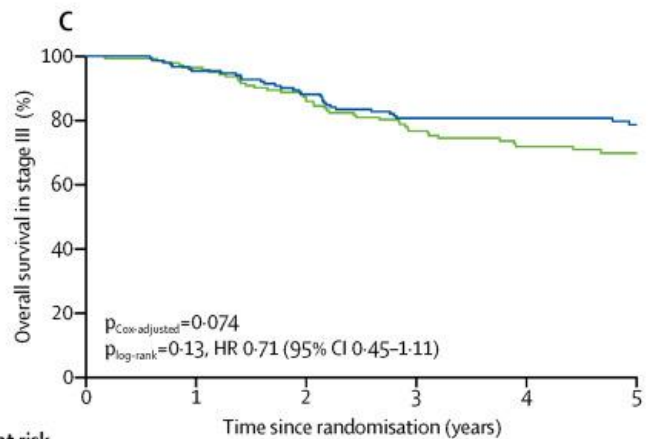
- **Radioterapia w grupie wysokiego ryzyka** (typ II; FIGO IB G3, II; FIGO IA G3 z LVSI) i pośredniego (FIGO IA G3; FIGO IB G1-2 bez LVSI -> zmniejszenie ryzyka nawrotu bez wpływu na czas przeżycia)
- **BADANIE PORTEC-3**
- **Rak endometrioidny II-III; rak surowiczy/jasnokomórkowy I-III; endometrioid I G3 z LVSI lub naciekiem mięśniówki (IB G3)**
- Radioterapia (ok. 48Gy) vs **chemioradioterapia (2x cisplatyna 50 mg/m²)-> chemioterapia (4 cykle cbdca+ptx)**
- 5-letnie przeżycie (OS) 81.8% (crth->cth) vs 76.7% (radioterapia); p=0.11



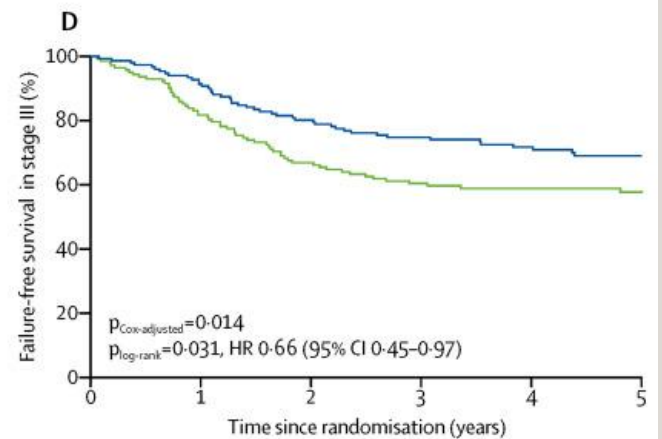
	0	1	2	3	4	5
Number at risk						
(number censored)						
Radiotherapy	330 (0)	319 (1)	299 (1)	266 (11)	202 (60)	135 (123)
Chemoradiotherapy	330 (0)	316 (0)	295 (1)	261 (18)	208 (71)	143 (130)



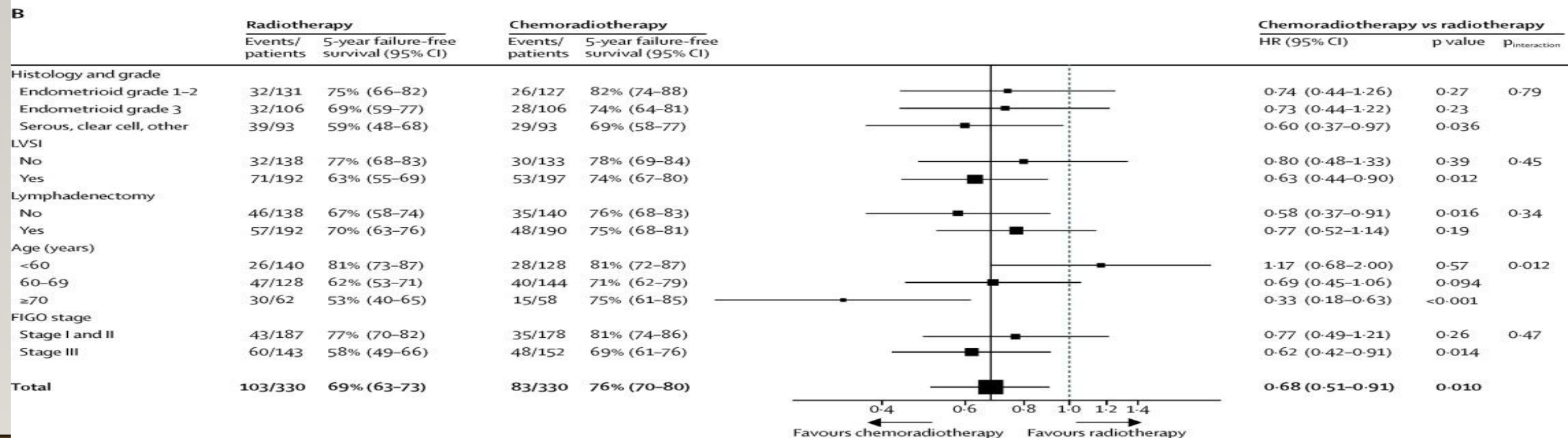
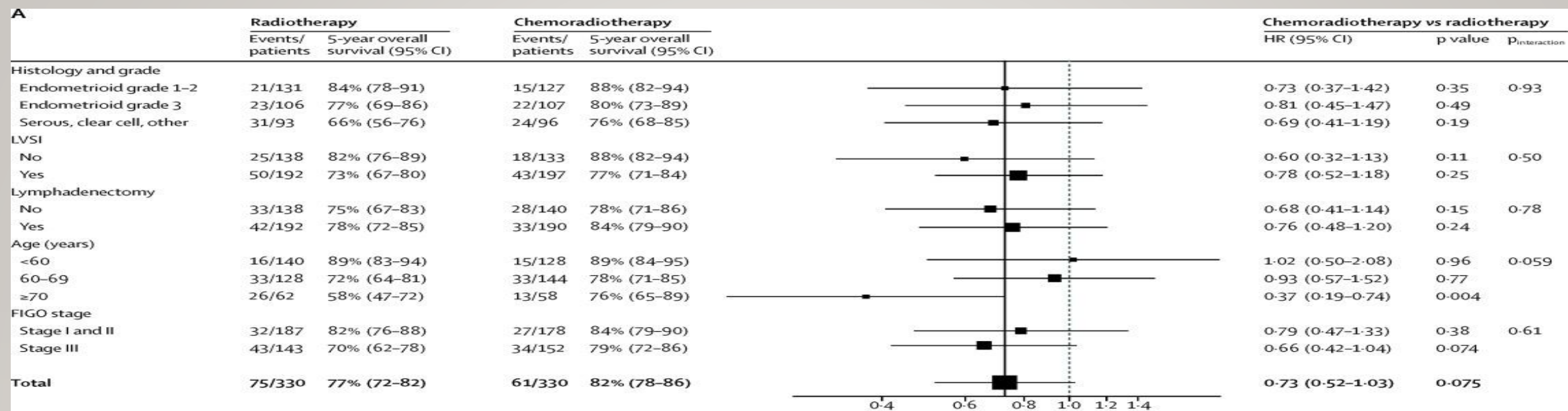
	0	1	2	3	4	5
Radiotherapy	330 (0)	286 (1)	257 (1)	223 (10)	178 (50)	119 (105)
Chemoradiotherapy	330 (0)	304 (0)	275 (0)	244 (16)	192 (63)	126 (120)



	0	1	2	3	4	5
Number at risk						
(number censored)						
Radiotherapy	143 (0)	137 (1)	123 (1)	106 (4)	81 (23)	49 (53)
Chemoradiotherapy	152 (0)	145 (0)	133 (1)	115 (8)	98 (26)	69 (52)



	0	1	2	3	4	5
Radiotherapy	143 (0)	116 (1)	95 (1)	82 (5)	67 (18)	40 (44)
Chemoradiotherapy	152 (0)	139 (0)	122 (0)	106 (8)	88 (23)	57 (50)



LECZENIE RAKA TRZONU MACICY

- Nowotwór **surowiczy** -> **protokół operacji jak w raku jajnika**: usunięcie macicy z przydatkami, węzłów chłonnych miednicy oraz okołoaortalnych, cytologia otrzewnowa, usunięcie sieci większej, wykonanie biopsji otrzewnej

Leczenie **uzupełniające chemioterapią** już od stopnia **IA** (cbdca+ptx)

- IVA – wytrzewienie lub radioterapia
- IVB – rozsiew/nawrót -> **leczenie systemowe (CTH – dwulekowa; platyna + paklitaksel)**; kolejne linie leczenia: antracykliny, topotekan, ifosfamid
- **HTH** -> receptory hormonalne, typ G1/G2, bezobjawowy przebieg, nawrót poza miednicą (ORR 15-30%)
- Octan megestrolu (160 mg/dobę = 4 ml), IA, tamoksyfen (Pacjentki bezobjawowe)

TERAPIA 2.LINII BADANIE KEYNOTE-775

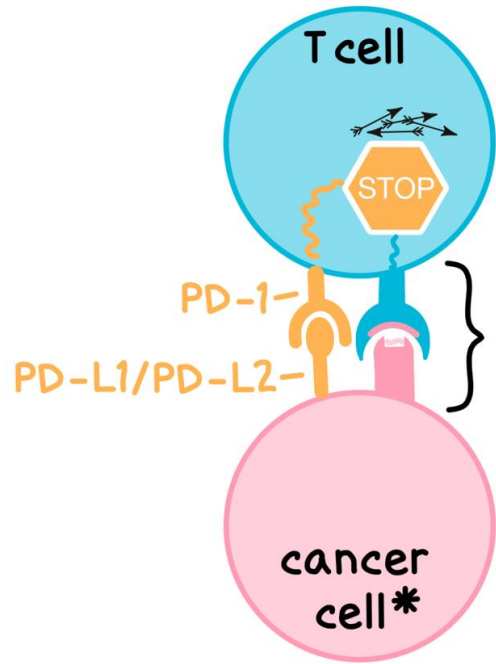
- PEMBROLIZUMAB + LENWANTYNIB
- Po niepowodzeniu chemioterapii opartej o platyny
- Efekt korzystny niezależnie od statusu MMR
- Brak refundacji w Polsce

DOSTALIMAB



- Ok. 30% raków endometrioidnych dMMR (zaburzenia naprawy niesparowanych zasad/niestabilnością mikrostalitarną)
- W przypadku dMMR – standard leczenia 2 linii dostarlimab (blokuje receptor PD-1)
- Badanie III fazy RUBY
- Od I września 2023 objęty refundacją w ramach PL NFZ

without Jemperli

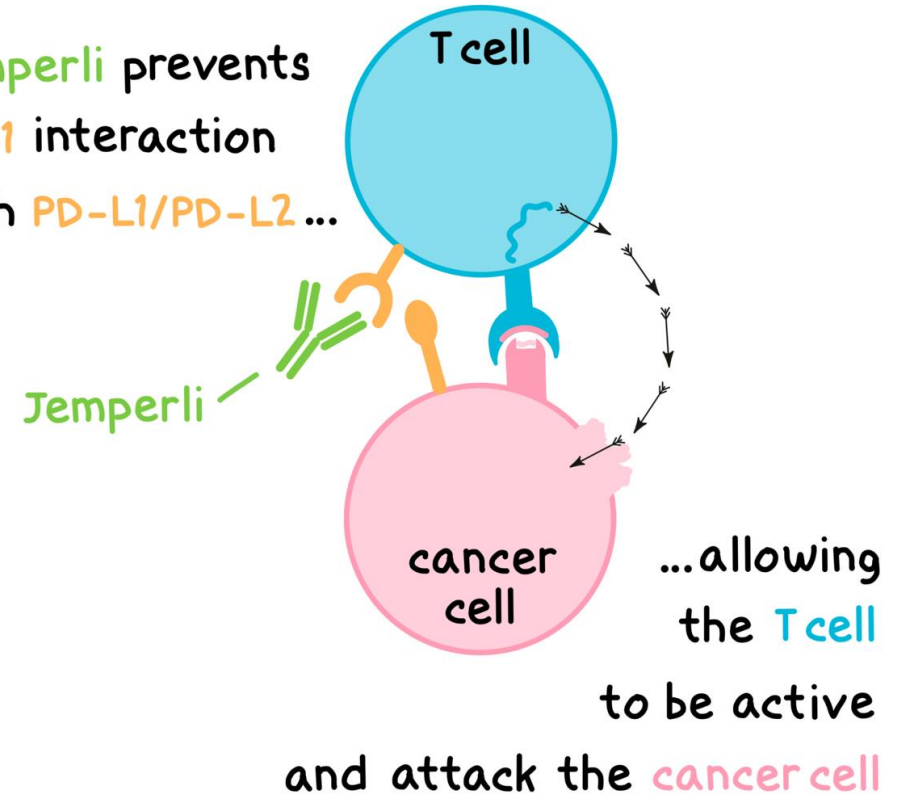


T cell recognizes the cancer cell, but the interaction between PD-1 and PD-L1/PD-L2 makes the T cell inactive and prevents it from attacking the cancer cell

UCIR.org

with Jemperli

Jemperli prevents PD-1 interaction with PD-L1/PD-L2 ...



...allowing the T cell to be active and attack the cancer cell

*other cells within the tumor mass or elsewhere can also display PD-L1/PD-L2 on their surface and make T cells inactive

MIĘSAKORAK TRZONU MACICY

- Nowotwór o bardzo agresywnym przebiegu
- Mięsakorak zalicza się do grupy raków
- Częstość przerzutów w węzłach chłonnych (do 60%)
- Leczenie – operacja (usunięcie macicy z przydatkami, węzłów chłonnych)
- Uzupełniająca chemioterapia – u wszystkich chorych (karboplatyna+paklitaksel), wartość w st. IA niepewna
- Uzupełniająca radioterapia – nie jest standardem (brak wpływu na OS)
- Nawrót – chirurgia cytoredukcyjna
- Leczenie paliatywne – chemioterapia (cbdca+ptx, ifosfamid+cisplatyna, ifosfamid+paklitaksel)

RAK JAJNIKA



- 6. miejsce – częstość występowania, 5. miejsce – zgony (u kobiet w Polsce)
- **95% nowotworów złośliwych** ma pochodzenie nabłonkowe (tj. rak jw.; pozostałe włączono do kategorii inne)
- **70%** przypadków rozpoznawany w stadium zaawansowanym (**st. III i IV**)
- Genetyczne: nosicielstwo **mutacji BRCA1/2** -> **około 13% przypadków raka jajnika**; zespoły dziedzicznego raka jajnika (i piersi)
- Zmniejszenie ryzyka: karmienie piersią, stosowanie antykoncepcji hormonalnej

RAK JAJNIKA – PREZENTACJA KLINICZNA



- Niespecyficzne objawy
- **Objawy dyspeptyczne**, wzdęcia, uczucie pełności, nudności
- **Powiększenie obwodu brzucha** (płyn w jamie otrzewnej)
- Obraz guza jajnika w usg tv
- Podwyższony marker Ca125 (do ok. 70% przypadków)
- UWAGA! – diagnostyka zmian przerzutowych; gastroskopia, kolonoskopia, mammografia
- **Rozpoznanie hp:** głównie na podstawie **materiału pooperacyjnego**

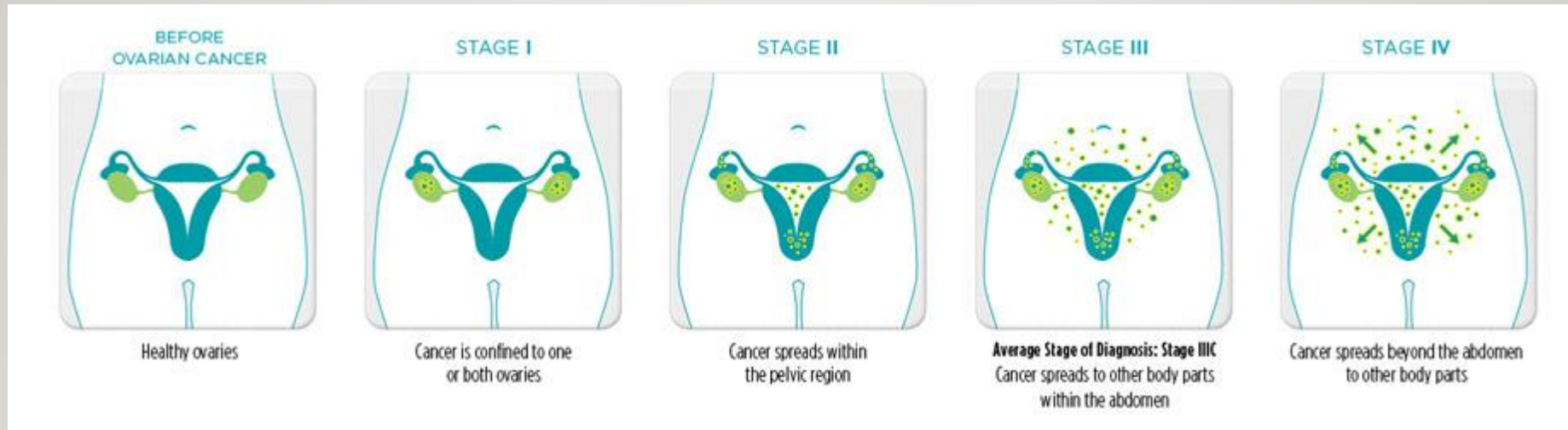
RAK JAJNIKA

- Patomorfologia – raki surowicze, śluzowe, endometrioidalne, jasnokomórkowe
- Leczenie chirurgiczna: **LAPAROTOMIA**
- wycięcie przydatków obustronne, całkowite macicy, sieci większej, pobranie wycinków z otrzewnej, płynu z jamy otrzewnej do badania cytologicznego, limfadenektomia miedniczna i okołoaortalna*
- Cele chirurgii: ustalenie **rozpoznania**, maksymalna **cytoredukcja**, ustalenie **zaawansowania**

TABELA 1. STOPIEŃ ZAJĘCIA WĘZŁÓW CHŁONNYCH W POSZCZEGÓLNYCH STOPNIACH ZAAWANSOWANIA RAKA JAJNIKA WEDŁUG FIGO (ANG. INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS)[10]

STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA WG FIGO	ZAJĘCIE WĘZŁÓW CHŁONNYCH
1	10,6-24 proc.
2	23-50 proc.
3	53-74 proc.
4	65-75 proc.

RAK JAJNIKA ZAAWANSOWANIE



PRZED POJAWIENIEM SIĘ
NOWOTWORU JAJNIKA



zdrowe jajniki

STADIUM I



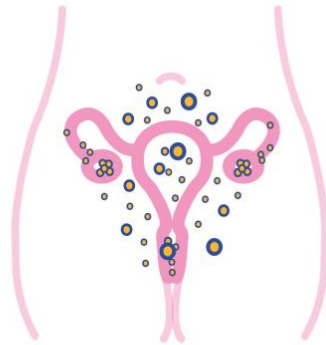
nowotwór jest ograniczony
do jednego lub obu jajników

STADIUM II



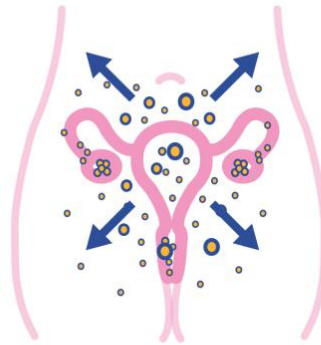
nowotwór ograniczony do
obszaru miednicy mniejszej

STADIUM III



obecnie diagnozę stawia się
najczęściej w stadium III C
nowotwór rozprzestrzenia się
do innych organów w obrębie otrzewnej

STADIUM IV



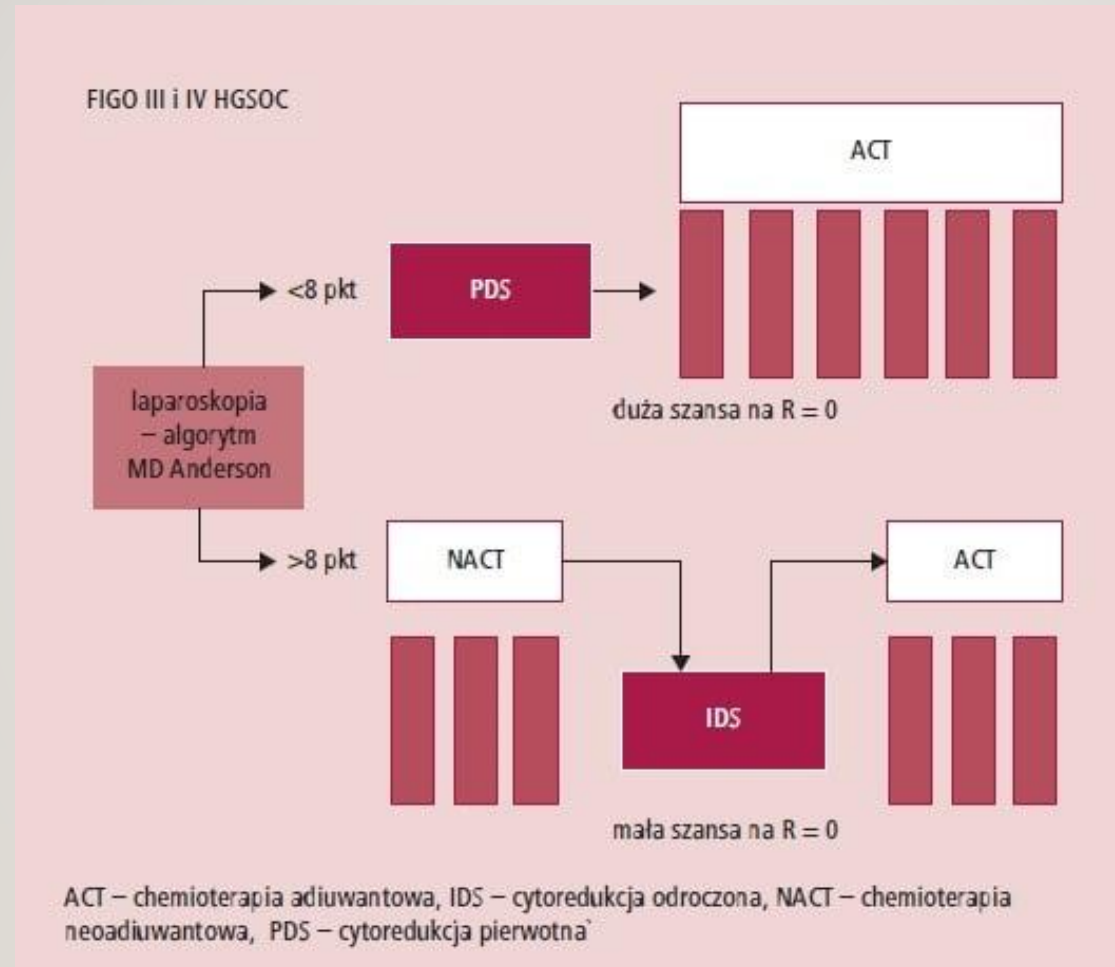
nowotwór rozprzestrzenia
się do odległych organów

za: National Ovarian Cancer Coaliton

NOWOTWORY JAJNIKA KLASYFIKACJA KLINICZNA WG. FIGO			
I grupa	Ia Ib Ic	jeden jajnik, torebka nieprzerwana dwa jajniki, torebki nieprzerwane pęknięta torebka guza	5-letnie przeżycie osiąga 80% chorych
II grupa	IIa IIb IIc	nacieczenie albo przerzuty do macicy i/lub jajowodów zajęcie innych tkanek miednicy mniejszej jw. + pęknięta torebka, lub wodobrzusze, lub dodatni rozmaz z otrzewnej	5-letnie przeżycie - 60% chorych
III grupa	IIIa IIIb IIIc	jw. + mikrowszczepy na powierzchni otrzewnej, węzły chłonne wolne jw. + wszczepy < 2cm, węzły chłonne wolne jw. + wszczepy > 2cm, przerzuty do węzłów chłonnych pozaotrzewnowych i/lub pachwinowych	5-letnie przeżycie - 15- 30% chorych
IV grupa		jw. + przerzuty odległe	5-letnie przeżycie - 10% chorych

FIGO - International Federation of Gynecology and Obstetrics

RAK JAJNIKA – LECZENIE CHIRURGICZNE



RAK JAJNIKA - CHEMIOTERAPIA

- Praktycznie u **wszystkich** chorych **po operacji**
- Odstąpienie: stopień IA, stopień IB G1 (low-grade), brak zgody Pacjentki
- Standard: **karboplatyna + paklitaksel, q3w, 6 podań**
- Cisplatyna – podobna skuteczność; karboplatyna – lepsza tolerancja
- W przypadku nadwrażliwości na paklitaksel -> 2-lekowy schemat z docetakselem
- **Bewacyzumab** – lek dołączany do chemioterapii **w przypadku nieoptymalnej cytoredukcji** (zmiany resztkowe >1 cm w III i IV stopniu zaawansowania)

RAK JAJNIKA - NAWRÓT

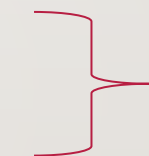
- Podstawą wyboru schematu 2. linii jest wrażliwość na leczenie platynami

- RAK PLATYNONIEWRAŻLIWY


- RAK PLATYNOOPORNY

- CZĘŚCIOWA PLATYNOWRAŻLIWOŚĆ

- PLATYNOWRAŻLIWOŚĆ



Liposomalna doksorubicyna
Topotekan
Gemcytabina
Paklitaksel q7d

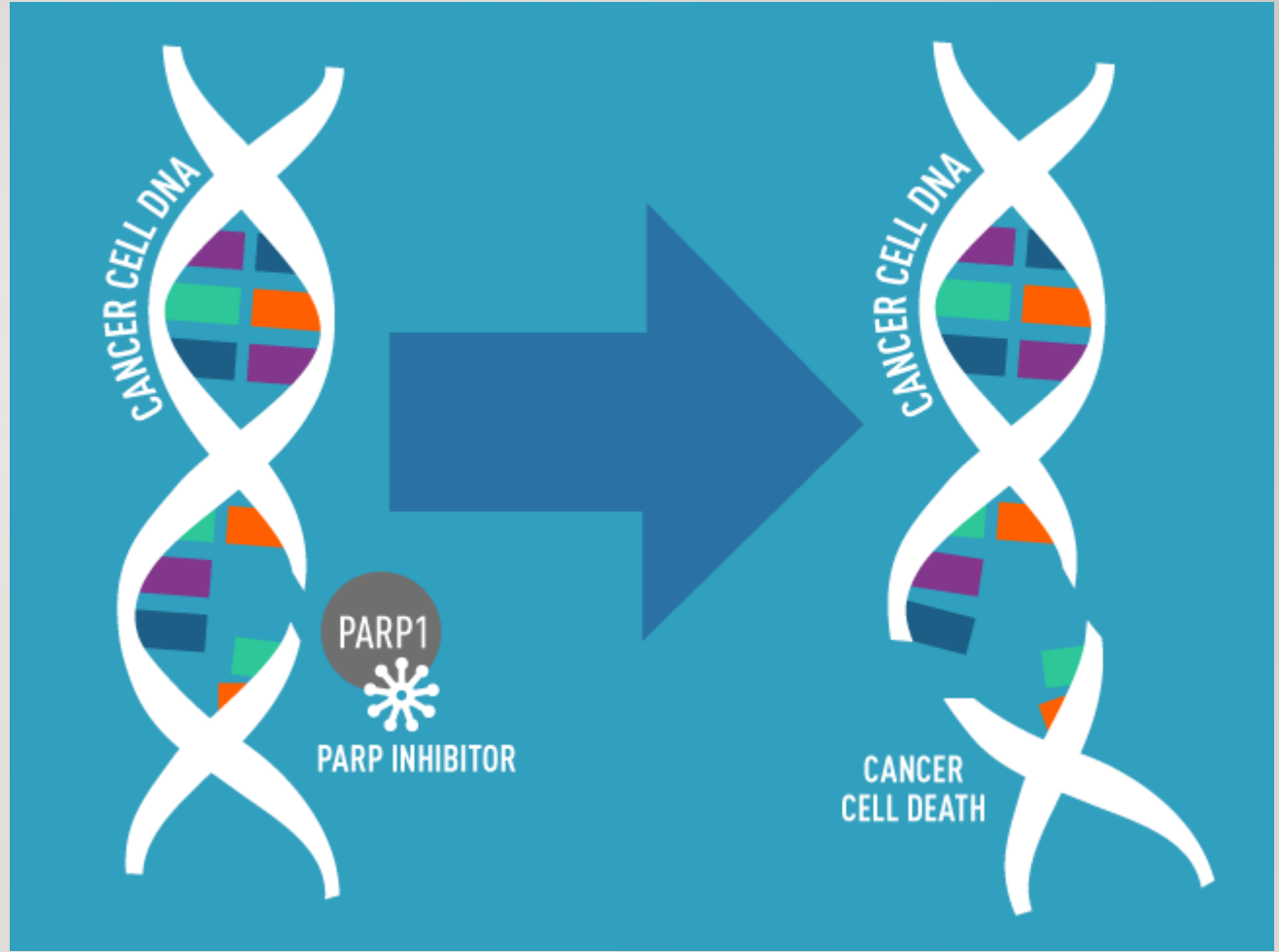


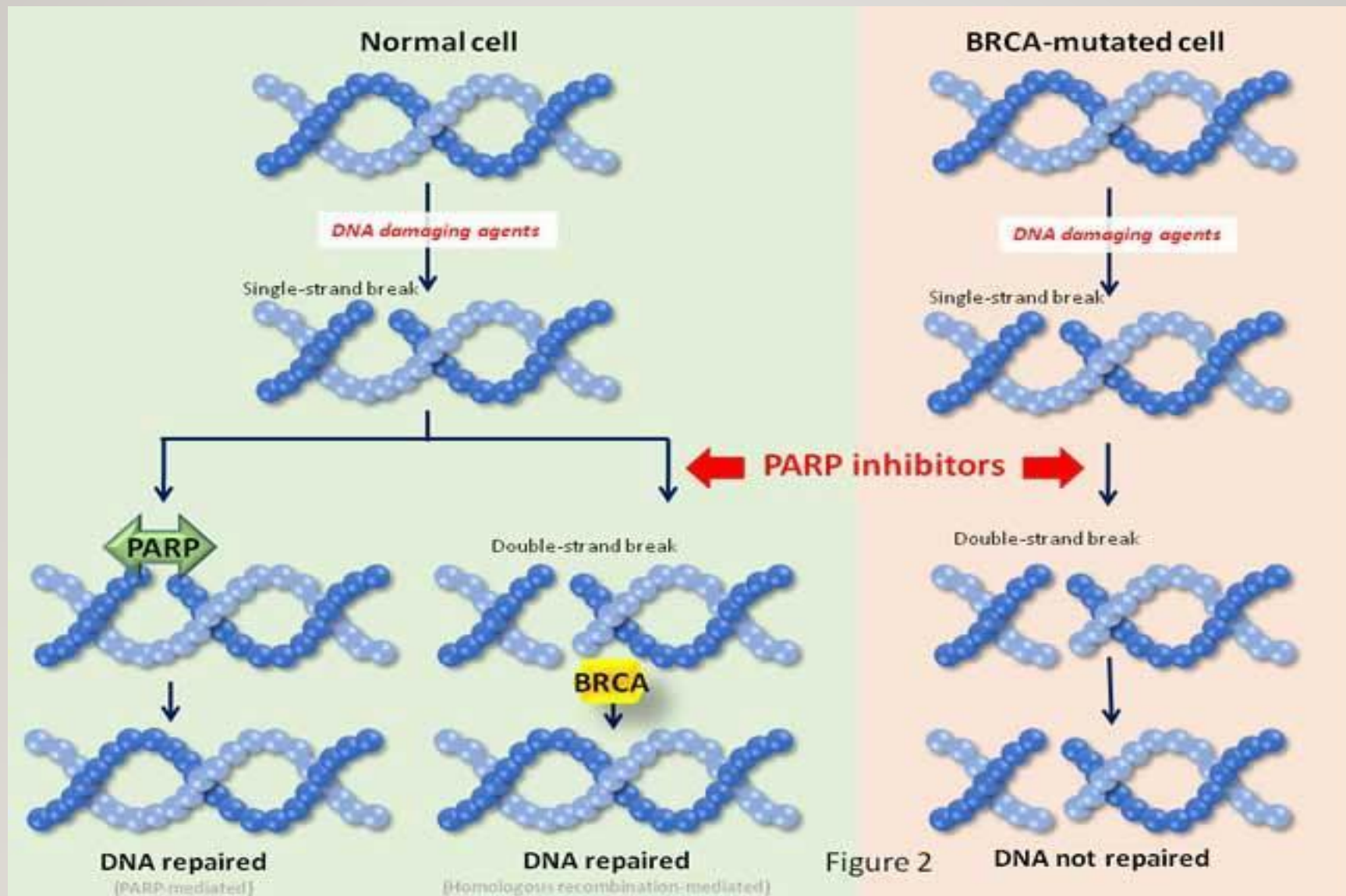
Paklitaksel + karboplatyna
Gemcytabina + karboplatyna
Liposomalna doksorubicyna + karboplatyna
Karboplatyna w monoterapii

- Brak odpowiedzi na 2. linii leczenia jest wskazaniem do zakończenia chemioterapii

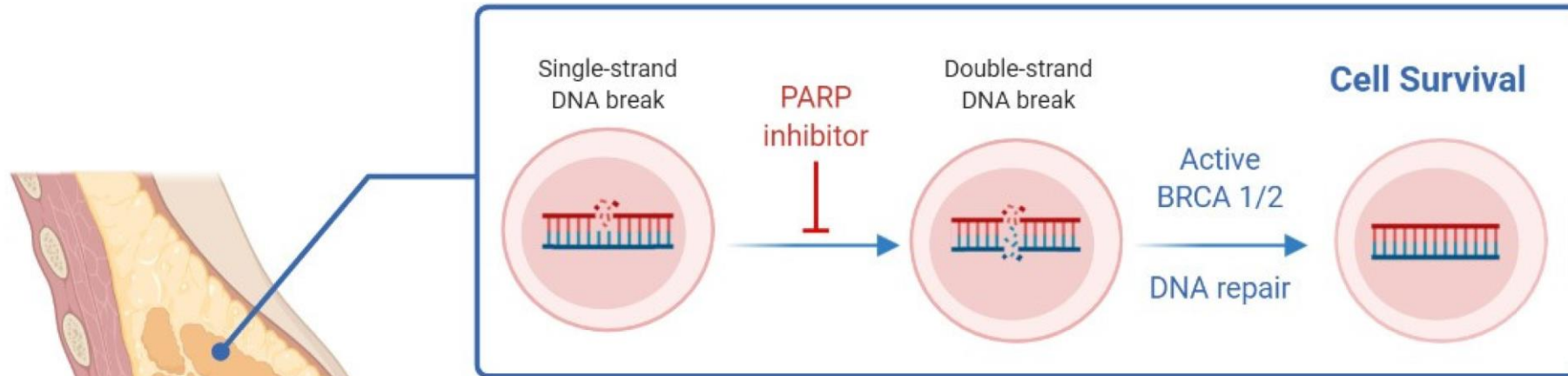
RAK JAJNIKA – LECZENIE PODTRZYMUJĄCE

- Po chemioterapii adiuwantowej w zaawansowanym raku jajnika
 - Inhibitory PARP (PARPi) – leki doustne
 - **OLAPRYB** (u chorych z mutacją w genach **BRCA*** oraz obecnością **HRD** – zaburzeniami rekombinacji homologicznej) – I. i 2. linia leczenia; +/- bewacyzumab
 - **NIRAPARYB** (niezależnie od statusu mutacji) – refundowany od 1 stycznia 2022; I. linia leczenia
 - Oba leki objęte w Polsce refundacją
- *ocena mutacji somatycznych (NGS)

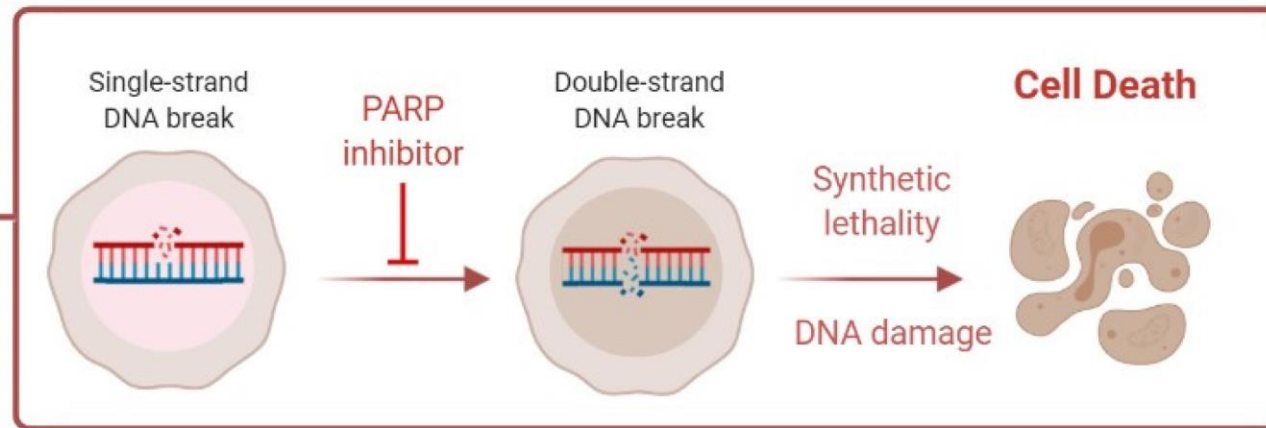




Normal cell BRCA 1/2^{+/+} or +/- or -/+



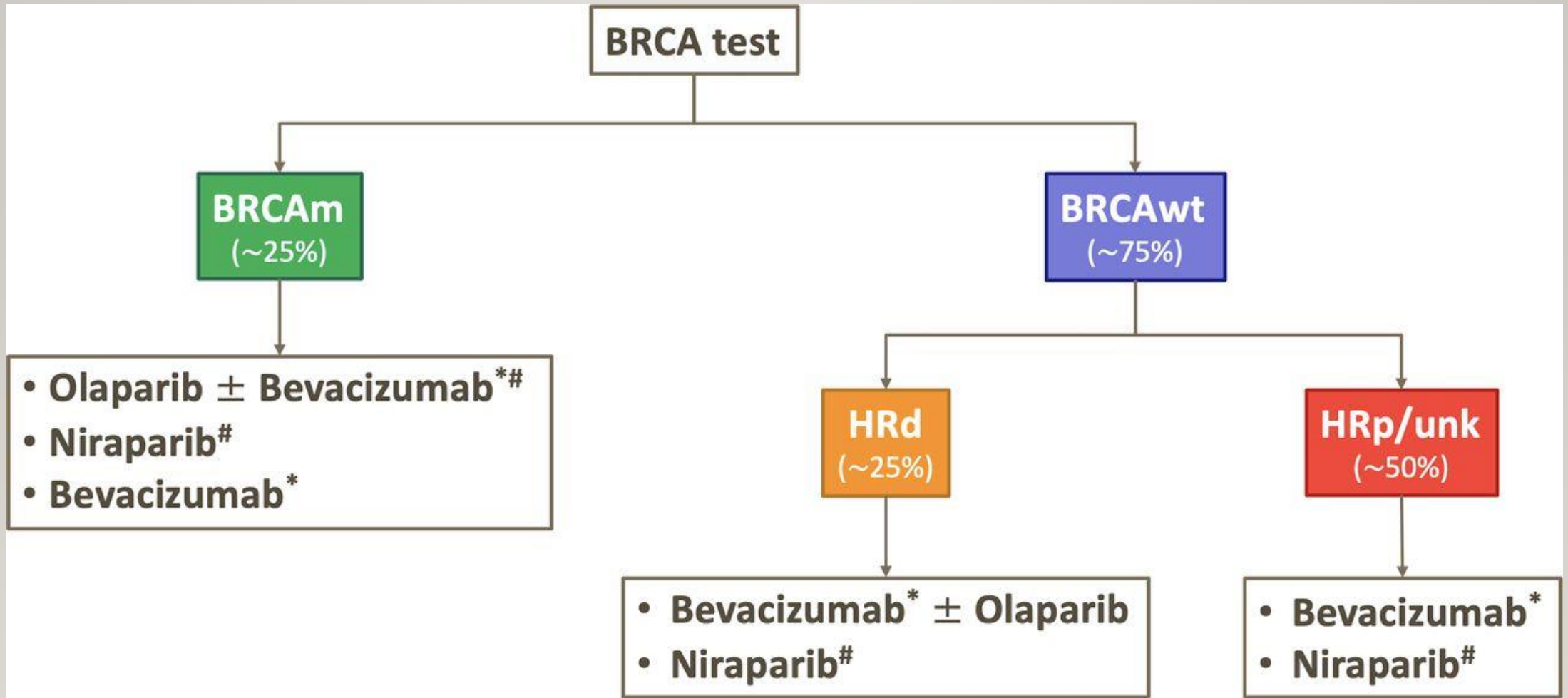
Tumor cell BRCA 1/2^{-/-}



PARP inhibitors: Treatment for BRCA mutant Breast Cancer

NIRAPARIB – EFEKTYWNOŚĆ ZALEŻNA OD STATUSU MUTACJI W GENIE BRCA

- *gBRCAm subgroup:*
21.0 mos vs. 5.5 mos
(HR 0.27; 95% CI 0.2–0.4; $p < 0.0001$)
- *Non-gBRCA subgroup:*
9.3 mos vs. 3.9 mos
(HR 0.45; 95% CI, 0.34 to 0.61; $p < 0.0001$)
- del Campo J.M., Matulonis U.A., Malander S., Provencher D., Mahner S., Follana P., Waters J., Berek J.S., Woie K., Oza A.M., et al. Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Recurrent Ovarian Cancer After a Partial Response to the Last Platinum-Based Chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA Trial. *JCO*. 2019;37:2968–2973. doi: 10.1200/JCO.18.02238.



RAK SZYJKI MACICY

- Ok. 3000 zachorowań/1700 zgonów
- 5-letnie przeżycia ok. 54%
- Etiologia: zakażenie HPV
- HPV 16 (53% przypadków), HPV 18 (15% przypadków) \approx 70%
- Stosowanie antykoncepcji hormonalnej, wczesna inicjacja seksualna, mnogość partnerów, palenie tytoniu,
- Badania przesiewowe - cytologia

RAK SZYJKI MACICY

- Nieprawidłowy wynik **cytologii** – koloskopia z pobraniem **wycinków**
- Histologicznie: **rak płaskonabłonkowy (80%), gruczołowy (10%)**
- Zaawansowanie I-IIA1 (**guz < 4cm, brak zajęcia przymaciczy**) – leczenie **chirurgiczne**
- **Radykalna hysterektomia (z przymaciczami) z limfadenektomią miedniczną i biopsją węzłów chłonnych okołoaortalnych**
- Pooperacyjna **chemioradioterapia** (cecha N+, zabieg R I, przymacicza z przerzutami)
- IB2/IIA2 (guz > 4cm): **CRTH** (chemioradioterapia) IIB-IVA: **CRTH** (ddp 40 mg/m² q7d)

RAK SZYJKI MACICY

- W stadium uogólnienia – chemioterapia
- Standard I.linia : cisplatyna/paklitaksel/bewacyzumab 16.8 ms vs 13.3 mc
- Cisplatyna + paklitaksel/topotekan/gemcytabina/vinorelbina
- Jeśli dobra toleerancja I linii w 2 rzucie można zastosować paklitaksel, irinotekan, topotekan, vinorelbina, ifosfamid
- Grupa złego rokowania – czas od leczenia crth <12 mc, nawrót w miednicy, wiek >50rż, niski stan sprawności – leczenie systemowe niewskazane

RAK SZYJKI MACICY – LECZENIE SYSTEMOWE

- KEYNOTE-826 (1 linia) – dodanie PEMBROLIZUMAB do ddp/ptx/bev poprawiło OS i PFS (CPS \geq 1) 24.4 mc vs 16.5 mc
- 2 linia (nawrotowy rak szyjki macicy) – po progresji na leczeniu platynami – CEMIPILMAB (III fazy EMPOWER-Cervical-1)
- mOS: 12 mc vs i 8,5 mc (HR 0,69, 95% CI 0,56–0,84, p <0,001)

