

DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE RAKA MATERNIČNEGA VRATU

Stelio Rakar

UVOD

Po podatkih Registra raka za Slovenijo se je incidenca raka materničnega vratu (RMV) v zadnjih dveh desetletjih večala, tako da je bila leta 2004 19,1/100.000 žensk (1). Posebno izrazit je bil porast primerov bolezni v starostnem obdobju 30–40 let; obenem se je v tem obdobju odstotni delež žleznega karcinoma zvečal od poprejšnjih 4–6 % na 20–22 % vseh primerov RMV. Kot posledico programa ZORA (zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb) pričakujemo v bližnji prihodnosti upad incidence RMV, ker že danes odkrivamo večje število prekancerov, to je cervikalnih intraepitelijskih neoplazij (CIN), ki jih z majhnim kirurškim posegom lahko v celoti pozdravimo. Skoraj dve tretjini vseh RMV je pa že danes odkritih v začetni, lokalizirani obliki (stadij IA in IB, začetni IIA), katerih velik delež (80–90 %) lahko pozdravimo tako s kirurgijo kot z obsevanjem.

Prihodnost boja proti RMV pa je zelo verjetno preprečevanje njegovega nastajanja s cepljenjem proti onkogenim humanim papilomskim virusom, ki so soudeleženi v patogenezi RMV.

DIAGNOSTIKA

Prekanceroze (blaga displazija – CIN 1, srednje huda displazija – CIN 2, huda displazija in *ca in situ* – CIN 3) in začetni invazivni RMV običajno nimajo znakov in simptomov. Odkriti jih je mogoče le z rednim (na eno do tri leta) odvzemom brisa iz materničnega vratu za citološko preiskavo (test PAP). Če je izvid brisa patološki (prej PAP III, IV, V, sedaj PAP C), sta indicirana kolposkopija in ciljani odvzem tkiva – biopsija.

Napredovale oblike RMV dajejo znake v obliki kontaktnih in zunajcikličnih krvavitev ter gnojno krvavih smrdečih izcedkov, izjemoma tudi z bolečino in težavami s strani mehurja in črevesja.

Naj poudarimo, da je občutljivost testa PAP le približno 70–80-odstotna, kar pomeni, da bi spregledali 20–30 % prekancerov in začetnega RMV, ko bi jih iskali le s pregledom brisa. Zato je nujno natančno pridobiti in ovrednotiti anamnestične podatke, opraviti pregled s spekulum in s palpacijo, po potrebi pa še z dodatno kolposkopijo.

Specifičnost testa PAP pa je zelo velika, kar pomeni, da je ob patološkem izvidu brisa lezija zanesljiva v več kot 90 % primerov. Ob histološko potrjeni diagnozi CIN ali invazivnega RMV se odločimo za zdravljenje, ki je najprimernejše glede na stopnjo CIN oz. stadij RMV, starost bolnice in njeno splošno stanje – konservativno ali radikalno kirurško, obsevalno, morda kombinirano tudi s kemoterapijo.

Tabela 1. Klasifikacija RMV po stadijih (FIGO, Mednarodno združenje ginekologov in porodničarjev).

<i>Stadij</i>	<i>Opis</i>
0	preinvazivni karcinom (CIN 3)
IA1	mikroinvazivni karcinom (horizontalna rast do 7 mm, globina stromalne invazije do 3 mm)
IA2	mikroinvazivni karcinom (horizontalna rast do 7 mm, globina stromalne invazije do 5 mm)
IB1	tumor, omejen na maternično ustje do 4 cm premera
IB2	tumor, omejen na maternično ustje nad 4 cm premera
IIA	tumor, razširjen na zgornjo in srednjo tretjino nožnice
IIB	tumor zajema parametrije, vendar ne do medenične stene
IIIA	tumor zajema parametrije do medenične stene ali povzroča hidronefrozo
IVA	tumor prodre do sluznice mehurja ali rektuma ali iz male medenice
IVB	oddaljene metastaze

ZDRAVLJENJE

Na način **zdravljenja prekancerov** vpliva več dejavnikov – poleg trajanja in stopnje CIN, okuženosti z onkogenimi virusi, kolposkopskega izvida ter lokacije lezij še starost ženske, dodatne ginekološke bolezni in morebitna njena želja po ohranitvi reproduktivne sposobnosti. V skladu z izdelanimi smernicami v glavnem velja, da zdravimo CIN 1, le če je lezija stara vsaj dve leti, CIN 2 in CIN 3 pa takoj (2).

Metode zdravljenja CIN so:

- lokalno destruktivne (elektrokavterizacija, kriokirurgija, laserska vaporezacija) in
- lokalno ablacijske ekscizijske (elektrokirurška odstranitev z zanko – *large loop excision of the transformation zone* LLETZ, LLETZ-konizacija, laser-

ska konizacija, klasična konizacija s skalpelom); izjemoma se ob dodatnih patoloških spremembah odločimo za histerektomijo.

Prednost destruktivnih metod je, da bistveno ne vplivajo na plodnost, njihova slabost pa, da ne dajo tkiva za histološko preiskavo. Prednost ablacijskih metod je, da zagotavljajo tkivo za histološko preiskavo – za vrednotenje izrezanih robov ter izključitev invazivnega raka – medtem ko so slabosti možnost povzročitve cervikalne stenoze ali insuficience, slabše plodnosti in večanje verjetnosti za prezgodnji porod.

Glede na kolposkopski in histološki izvid se pri nas odločimo pri persistentnem CIN 1 in pri mladih ženskah za lasersko vaporizacijo, pri CIN 2 in CIN 3 pa za LLETZ, redkeje za klasično konizacijo.

Zdravljenje invazivnega raka materničnega vratu

Ginekološka klinika v Ljubljani ima dolgoletno tradicijo in izkušnje v radikalni kirurgiji. Po zaslugi modifikacij prof. dr. Franca Novaka je delež ureterovaginalnih fistul po Wertheimovi operaciji padel od 10–12 % na komaj 2 % kljub nezmanjšani radikalnosti in predoperacijskemu obsevanju (3). Radikalna vaginalna histerektomija po Schauti, ki je bila včasih poseg izbire pri cervikalnem mikrokarcinomu, je danes aktualnejša pri zdravljenju zgodnjih primerov RMV (4), drugod pa jo izrinja modernejša laparoskopska limfadenektomija.

V času, ko ni edino pomembno preživetje, ampak tudi njegova kakovost, je kakovost življenja po operaciji zelo pomemben dejavnik pri odločanju o radikalnosti posega pri bolnicah z RMV. Več pozornosti posvečamo ohranitvi ovarijske funkcije, estetskemu učinku in ohranitvi reprodukcijske sposobnosti, posebno ker ženske danes rojevajo starejše, v svojih tridesetih letih. Približno 15–20 % zgodnjih oblik RMV vznikne pri ženskah v rodnem obdobju, zato je pomembno izslediti tiste primere zgodnjih oblik RMV, kjer je vsaj minimalna možnost širjenja iz cerviksa in metastaziranja. Te ženske lahko zdravimo z manj radikalnim posegom. Dargent (5) je opisal tehniko radikalne trahelektomije, ki je modifikacija operacije po Schauti in Stoecklu, kjer odstranimo le maternični vrat in parametrije, medtem ko ohranimo maternično telo in s tem tudi možnost zanositve. Pionirja te zamisli sta bila Aburel (6) iz Bukarešte in Novak (7) iz Ljubljane, ki sta predlagala tako imenovano „subfundično razširjeno histerektomijo“ kot možnost operacijskega posega pri mladih ženskah, ki še niso rodile. Pristop ni bil vaginalen, temveč abdominalen. Zagovorniki priporočajo radikalno trahelektomijo pri zdravljenju bolnic z RMV stadija IA1 z limfovaskularno invazijo, stadija IA2 in stadija IB1 (velikost tumorja < 2 cm) (8).

Mikroinvazivni rak materničnega vratu (stadij IA)

Leta 1981 smo na Ginekološki kliniki pri odločanju o radikalnosti kirurškega posega uvedli način točkovanja (*scoring system*), ki sloni na vrednotenju morfoloških parametrov (9), kot so tip celice (velikocelični, malocelični, poroženevajoči), mitotično aktivnost (več ali manj kot 10 mitoz na polje velike povečave), stromalno invazijo (odrivajoča ali posamezni brstiči, kapljasta, mrežasta), obrambno reakcijo – limfoplazmocitno infiltracijo, limfovaskularno invazijo – in globino invazije v stromo (več ali manj od 3 do 5 mm). Glede na omenjeno točkovanje (modificirano dodatno še po letu 1994) tudi za stadij 1A2 (10) radikalna histerektomija – tako vaginalna (Schauta) kot abdominalna (Wertheim) – ni bila več indicirana.

V zadnjem obdobju smo več kot 70 % vseh primerov stadija IA zdravili s konizacijo. Glede na naše vrednotenje je v manj kot 10 % mikroinvazivnih karcinomov (ob limfovaskularni invaziji) treba ugotoviti stanje medeničnih bezgavk, kar pa opravimo z laparoskopijo. Torej mikroinvazivnega RMV zdravimo večinoma samo s konizacijo ali konizacijo z naknadno laparoskopsko medenično limfadenektomijo (ob limfovaskularni infiltraciji ali stadij IA2). Verjetno bomo v prihodnje rutinsko ugotavljali stanje medeničnih bezgavk samo z laparoskopsko odstranitvijo tako imenovane varovalne bezgavke (*sentinel lymph node*) (11).

Rak materničnega vratu stadija IB in IIA

Radikalna abdominalna histerektomija po Wertheimu s pelvično limfadenektomijo je metoda izbire pri zdravljenju bolnic z lokaliziranim invazivnim RMV, in sicer v stadiju IB in IIA, izjemoma v začetnem stadiju IIB (zlasti če gre za adenokarcinom), če so bolnice v dobrem splošnem stanju, internistično ne preveč ogrožene in niso starejše od 65–70 let. V preteklosti smo delali vaginalno radikalno histerektomijo po Schauti tudi pri nekaterih primerih stadija IB, če je bila bolnica zelo debela in internistično ogrožena. Glavna pomanjkljivost omenjene operacije je bila nezmožnost ugotavljanja stanja medeničnih bezgavk, kar lahko danes premostimo z laparoskopsko limfadenektomijo.

Poleg preživetja zdaj upoštevamo še dolgotrajno pooperacijsko obolevnost in kakovost življenja. Radikalni operaciji po Wertheimu (novi Wertheim, Piver III) namreč sledi precejšnja pooperacijska obolevnost, predvsem v zvezi s sečnim mehurjem (izguba občutka polnosti mehurja, težave z izpraznitvijo). Te težave so posledica radikalne resekcije zadnjega, stranskega in sprednjega parametrija in z njo tudi poškodbe avtonomnega živčevja (*n. hypogastricus inferior* vsebuje simpatično nitje, *plexus pelvicus* pa simpatično in parasimpatično nitje). Simpatično živčevje je odgovorno za občutek polnosti, parasimpatično pa za krčenje mehurja. S posebno kirurško

tehniko – s histerektomijo z ohranitvijo živčevja (*nerve sparing hysterectomy*) (12) – lahko zmanjšamo pojav teh neprijetnih zapletov.

Zadnje čase smo v glavnem opustili predoperacijsko obsevanje večjih tumorjev stadijev IB2 in IIA, z neoadjuvantno kemoterapijo pa še nimamo izkušenj. Recidivi RMV se večinoma pojavijo v prvih treh letih po zdravljenju. Naši podatki (13) kažejo, da se preživetje bolnic s ploščatoceličnim karcinomom ne razlikuje bistveno od preživetja bolnic z adenokarcinomom (91- proti 83-odstotno preživetje), najslabši napovedni dejavnik so (glede na velikost tumorja) metastaze v bezgavkah.

V prvem stadiju bolezni smo metastaze v bezgavkah našli v 14 % primerov; preživetje je bilo le 75-odstotno, pri negativnih bezgavkah pa 92,4-odstotno. Pooperacijsko smo obsevali kar 39 % bolnic s slabimi napovednimi dejavniki: preživetje je bilo 80-odstotno, medtem ko so neobsevane bolnice z dobro prognozo preživele v 96 %.

Tabela 2 prikazuje smernice za zdravljenje RMV (14).

Tabela 2. Doktrina zdravljenja invazivnega raka materničnega vratu na Ginekološki kliniki v Ljubljani in Onkološkem inštitutu v Ljubljani.

<i>Stadij</i>	<i>Kirurgija</i>	<i>Radioterapija</i>
IA	glede na točkovanje	–
IB1	Wertheim-Meigs-Novak	pooperacijsko*, kompletno**
IB2, IIA	Wertheim-Meigs-Novak	pooperacijsko,* kompletno**
IIB, III, IV	–	kompletno, paliativno

Legenda:

* Pooperacijska radioterapija ob senzibilizaciji s kemoterapijo je indicirana ob slabih napovednih dejavnikih, kot so: pozitivne bezgavke, globoka tumorska infiltracija materničnega vratu, prizadete periferne rezne ploskve, limfovaskularna infiltracija.

** Kompletna radioterapija ob senzibilizaciji s kemoterapijo je indicirana pri starejših in interistično ogroženih bolnicah ter tudi pri nekaterih lokalno napredovalih RMV, kot sta stadij IB2 in IIA, glede na odločitev konzilija.

Kirurgija ima svoje mesto tudi pri bolnicah po kompletni radiokemoterapiji v primeru rezidualnega tumorja ali recidiva, vendar mora biti odločitev o radikalnosti posega sprejeta za vsako bolnico posebej.

ZAKLJUČEK

Upošteva je morfološka merila lahko večino primerov RMV stadija IA zdravimo konservativno, in to s konizacijo brez laparoskopske limfadenektomije ali z njo. Radikalna histerektomija po Wertheimu (klasična abdominalna ali novejša laparoskopska) je še vedno metoda izbire pri stadiju IB1, deloma pri stadijih IB2 in IIA, s tem da danes uporabljamo tehniko ohranjanja živčevja (*nerve sparing*), ker tako zmanjšamo pooperacijsko obolevnost. Če je bolnica zaradi nevarnostnih dejavnikov bolj ogrožena, jo po operaciji še obsevamo. Ženske z zelo majhnim invazivnim RMV, ki še nameravajo roditi, lahko izjemoma in po natančnem pojasnilu ter njihovi polnovedni privolitvi zdravimo z radikalno trahelektomijo in laparoskopsko limfadenektomijo. Napredujele stadije zdravimo s kompletno radiokemoterapijo.

Optimalne rezultate zdravljenja lahko dosežejo le ustanove, ki obravnavajo tako veliko število bolnic z RMV, da imajo obilo izkušenj, in ki se za vsako zdravljenje odločijo po predstavitvi in obravnavi primera na interdisciplinarnem onkološkem konziliju (kirurg, ginekolog, radioterapevt, kemoterapevt, patolog).

LITERATURA

1. Incidenca raka v Sloveniji 2004. Poročilo RR št. 46. Ljubljana: Onkološki inštitut, Registar raka za R Slovenijo, 2007.
2. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo: Ljubljana, 2006.
3. Novak F. Procedure for the reduction of number of ureterovaginal fistules after Wertheim's operation. *Am J Obstet Gynaecol* 1956; 72: 506.
4. Dargent D. Laparoscopic lymphadenectomy in the management of cervical cancer. In: Benedetti-Panici P, Scambia G, Maneschi F, Sevin BU, Mancuso S, editors. *Wertheim's radical hysterectomy*. Roma: Societa Editrice Universo, 1996: 175–82.
5. Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, Mathevet P. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: A treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer* 2000; 88: 1877–82.
6. Aburel E. Colpohysterectomy largita subfundica (1956). In: Sirbu P, Pandele A, Kirkuta I, Sedlacek D, editors. *Chirurgia gynecologica*. Editura Medical Pub, Bucares, 1981: 714–21.
7. Novak F. Radical abdominal sub-corporeal extirpation of the cervix with bilateral pelvic lymph nodes dissection in cancer in situ of the cervix. *Acta Med Yug* 1952; 6: 59–71.
8. Plante M, Roy M. New approach in the surgical management of early stage cervical cancer. *Curr Opin Obst Gynecol* 2001; 13: 41–6.
9. Rainer S, Eržen M, Kališnik M. L'epithelioma microinvasif du col uterin. *Extrait des Actualites Gynecologiques, quatorzieme serie*. Masson, Paris 1983: 165–70.
10. Rakar S, Eržen M. Conservative surgical management of early stage cervical cancer. In: Testa R, Jakob CA, Huguet JO, editors. *Proceeding of 10th World Congress of Cervical Pathology and Colposcopy*, Buenos Aires. Roma: Monduzzi Editore, 1999: 31–7.

11. Dargent D, Martin X, Roy M, Mathevet P. Identification of a sentinel node with laparoscopy in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 241.
12. Trimbos JB, Mass CP, Deruiter MC, Peters AA, Kenter GG. A nerve sparing radical hysterectomy, guidelines and feasibility in Western patients. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 180–6.
13. Rakar S, Kous-Skalič N. Mesto radikalne histerektomije pri zdravljenju raka materničnega vratu. Zbornik II. kongresa ginekologov in porodničarjev Slovenije, Portorož 19.–22. 9. 2000: 158–9.
14. Ginekološki malignomi. Doktrina zdravljenja. Onkološki inštitut Ljubljana, Ginekološka klinika v Ljubljani: Ljubljana, 2002.