

## Predstavitev novosti, ki jih prinašajo nova Priporočila za celostno obravnavo žensk z rakom materničnega vratu v Sloveniji

Sebastjan Merlo

Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

### Povzetek

Rak materničnega vratu je v svetu 4. najpogostejši rak pri ženskah. V razvitih državah (vključno s Slovenijo) pa se ne uvršča med 10 najpogostejših rakov. Najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek predrakavih sprememb in raka materničnega vratu je kronična okužba z bolj nevarnimi genotipi človeških papilomavirusov. Rak materničnega vratu se pogosteje razvije pri ženskah, ki se ne udeležujejo rednih ginekoloških pregledov. Najpogostejši histološki tip raka materničnega vratu je ploščatocelični karcinom. Operativno zdravljenje predstavlja standard pri začetnih oblikah bolezni. Pri napredovalih oblikah bolezni pa se poslužujemo zdravljenja z radio-kemoterapijo ter kirurško odstranitvijo patoloških bezgavk. V zadnjem času se pri zdravljenju ponovitve raka materničnega vratu ali metastatske bolezni poslužujemo tudi uporabe imunoterapije.

**Ključne besede:** zdravljenje, rak materničnega vratu, HPV, priporočila

### Uvod

Rak materničnega vratu (RMV) je v svetu 4. najpogostejši rak pri ženskah. V razvitih državah (vključno s Slovenijo) pa se ne uvršča med 10. najpogostejših rakov. Po podatkih Registra raka se Slovenija uvršča med države z najnižjo incidenco in umrljivostjo zaradi RMV. Le to gre pripisati učinkovitemu presejalnemu programu za odkrivanje in zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu ZORA.

Najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek predrakavih sprememb in RMV je dolgotrajna okužba z bolj nevarnimi genotipi človeških papilomavirusov (HPV). Z njimi je povezana večina podtipov RMV. Poleg okužbe s HPV pa predstavljajo dejavnike tveganja tudi zgodnji spolni odnosi, večje število spolnih partnerjev ter neuporaba kondoma pri spolnih odnosih. Verjetnost dolgotrajne okužbe s HPV je večja pri kadilkah, mnogorodkah, pri dolgotrajnem jemanju oralnih kontraceptivov in pri oslabelem imunskem sistemu.

Pojav simptomov in znakov je pozen in običajno je takrat že prisotna napredovala oblika bolezni. RMV se pogosteje razvije pri ženskah, ki se ne udeležujejo rednih ginekoloških pregledov. Število novoodkritih bolnic z napredovalo obliko bolezni na letni ravni se v zadnjem času ne spreminja veliko.

Najpogostejši histološki tip RMV je ploščatocelični karcinom. Ostali podtipi pa so redki.

Izmed diagnostičnih postopkov se poslužujemo biopsije, abrazije cervikalnega kanala, tehnike izrezanja dela materničnega vratu z električno zanko (*angl.* large loop excision of the transformation zone, LLETZ) ali s skalpelom (konizacija). S tem histološko potrdimo bolezen, kar je predpogoj, da jo lahko začnemo zdraviti. Načrt specifičnega onkološkega zdravljenja za vsako bolnico posebej pripravi multidisciplinarni tim na ginekološko – onkološkem konziliju.

### Operativno zdravljenje RMV

Za postavitev stadija zgodnjega, mikroskopskega raka materničnega vratu (T1a) je priporočena konizacija. Laserska konizacija in konizacija z električno zanko imata prednost pred klasično konizacijo s skalpelom pri bolnicah, ki želijo ohraniti reproduktivno sposobnost. Odstraniti moramo intakten konus z minimalno termično poškodbo. Vzorec označimo oziroma orientiramo za patologa. V kirurškem robu ne sme biti spremembe visoke stopnje.

V kolikor je glede na histološki podtip in stadij RMV potrebno, prihajajo v poštev večji kirurški posegi (radikalna trahelektomija, modificirana radikalna histerektomija, radikalna histerektomija s sistematično

pelvično limfadenektomijo). Pomembna razlika z dosedanjimi smernicami obravnave bolnic z RMV je, da zamejitvena pelvična limfadenektomija pri napredovalih stadijih bolezni ni več indicirana. Smiselna pa je odstranitev patološko povečanih bezgavk, ki smo jih predhodno ugotovili s slikovnimi preiskavami pred nadaljevanjem zdravljenja. Glede na rezultate zadnjih objavljenih velikih študij ima prednost pristop preko laparotomije v primerjavi z laparoskopsko tehniko. Melamed in sodelavci so v kohortni študiji zajeli 2461 žensk. Od tega jih je bilo 1225 operiranih laparoskopsko. Umrljivost v 4 letih sledenja je bila v laparoskopski skupini 9,1%, v laparotomijski skupini pa 5,3%. Prav tako je Ramirez s sodelavci v prospektivni randomizirani študiji pokazal, da je skupina bolnic, ki je bila operirana laparoskopsko, imela krajše obdobje brez ponovitve bolezni (86% bolnic operiranih laparoskopsko, 96,5% bolnic operiranih s klasično tehniko brez bolezni po 4,5 letih).

### Radioterapija

Pri radioterapevski obravnavi ni večjih sprememb v primerjavi s predhodnimi smernicami obravnave bolnic z RMV. Poudarjeno je načrtovanje zdravljenja na podlagi predhodne magnetno resonančne slikovne diagnostike. Radioterapevtska obravnava se pomika v smer specifične individualne obravnave posameznice z RMV.

### Sistemsko zdravljenje

Sistemsko zdravljenje pri RMV je predvsem v sklopu radio – kemoterapije. Sočasna kemoterapija po podatkih objavljenih kliničnih študij privede do 6% višjega 5-letnega celokupnega preživetja, izboljša se tudi loko-regionalna kontrola bolezni in preživetje brez ponovitve bolezni. Prav tako je poudarjeno število ciklov sočasne kemoterapije, ki naj bi bilo 4 ali več, v tedenskih odmerkih *cisplatina*. Neoadjuvantno kemoterapijo uporabljamo le v redkih individualnih primerih z željo po ohranitvi plodnosti in v kolikor so izpolnjeni določeni pogoji (karcinomi manjši od 2 cm, ploščatocelični karcinom ali adenokarcinom povzročen s HPV ter neprizadetost pelvičnih bezgavk).

V zadnjem obdobju pa prihaja pri ponovitvi in/ali metastatski bolezni v poštev tudi imunoterapija (*pembrolizumab*) in biološka zdravila (*bevacizumab*).«

### Literatura

1. Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu. Ljubljana 2019. [internet]. [citirano 2019 sept 15]. Dosegljivo na: [https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Publikacije/Priporocila\\_za\\_obravnavo\\_bolnic\\_z\\_rakom\\_maternicnega\\_vratu\\_2019.pdf](https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Publikacije/Priporocila_za_obravnavo_bolnic_z_rakom_maternicnega_vratu_2019.pdf)
2. Melamed A., Margul D.J., Chen L., Keating N.L., del Carmen M.G., Yang J. et al. Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:1905-1914.
3. Ramirez P.T., Frumovitz M., Pareja R., Lopez A., Vieira M., Ribeiro R. et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:1895-1904.