

Nina Jančar¹*, Eda Vrtačnik Bokal²*

Rak materničnega vratu

Cervical Cancer

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rak materničnega vratu, humani papilomavirus, presejanje, histološka oblika, zdravljenje

Rak materničnega vratu je drugo najpogostejše rakavo obolenje žensk v svetu. Razvije se preko več stopenj predrakavih sprememb in ga je z učinkovitim presejalnim programom mogoče preprečiti oziroma odkriti in v zgodnjem stadiju uspešno zdraviti. Za nastanek raka materničnega vratu je nujno potrebna dolgotrajna okužba z visokorizičnimi genotipi humanih papilomavirusov. V Sloveniji je bila incidenca raka materničnega vratu leta 2002 v primerjavi z evropskim povprečjem sorazmerno visoka. Po uvedbi organiziranega državnega presejalnega programa leta 2003 se je do leta 2008 število novih primerov raka materničnega vratu zmanjšalo. Najpogostejša histološka oblika je ploščatocelični karcinom, sledita mu žlezni karcinom in žlezno-ploščatocelični karcinom. Zdravljenje je v začetnih stadijih predvsem kirurško, pri napredovalih oblikah pa sta v uporabi obsevanje in kemoterapija.

ABSTRACT

KEY WORDS: cervical cancer, human papillomavirus, screening, histological type, treatment

Cervical cancer is the second most common cancer in women worldwide. It evolves through several stages of precancerous lesions and can therefore be prevented by means of organized screening program. If discovered in an early stage it can also be effectively treated. In Slovenia, the incidence of cervical cancer in the year 2002 has been relatively high compared to average European incidence. Since the introduction of organized national screening program in the year 2003, the number of newly diagnosed cervical cancer cases has already fallen substantially by the year 2008. Squamous cell carcinoma is the most common histological type of cervical cancer, followed by adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma. Treatment of cervical carcinoma in early stages is primarily surgical, while radiation and chemotherapy are applied in advanced stages.

¹ Dr. Nina Jančar, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva 3, 1000 Ljubljana; nina.jancar @kclj.si

² Prof. dr. Eda Vrtačnik Bokal, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva 3, 1000 Ljubljana

* Avtorici si delita prvo mesto.

UVOD

Rak materničnega vratu (RMV) je maligna preobrazba celic na nožničnem delu materničnega vratu, v področju transformacijske cone med ploščatim in žleznim epitelijem. Je sedmo najpogostejše rakavo obolenje nasploh in drugo najpogostejše rakavo obolenje pri ženskah. Ocenjeno je bilo, da je bilo leta 2002 po svetu odkritih okoli 493.000 novih primerov RMV in zabeleženih okoli 274.000 smrti zaradi njega. Okoli 80 % primerov RMV se pojavi v deželah v razvoju (1).

Zaradi počasnega razvoja preko več stopenj predrakavih sprememb je RMV eden redkih primerov raka, ki ga lahko preprečimo z učinkovitim presejalnim programom. Redni preventivni pregledi nam omogočijo tudi, da ga odkrijemo v zgodnjem stadiju, ko je kirurško zdravljenje še zelo uspešno. Zaradi znane virusne etiologije pa se z razvojem profilaktičnih cepiv odkrivajo tudi nove možnosti preprečevanja RMV.

EPIDEMIOLOGIJA RAKA MATERNIČNEGA VRATU V SLOVENIJI

V Sloveniji se je groba letna incidenca RMV večala od leta 1950 (22,5/100.000 žensk) do leta 1962, ko je bila 34/100.000 žensk. Po letu 1962 sta se zaradi uvedbe odvzemanja in citološkega ocenjevanja brisa materničnega vratu (BMV) incidenca in umrljivost začeli zmanjševati do leta 1979, ko je bila incidenca najmanjša (14/100.000 žensk). Leta 1994 se je začela ponovno večati in je leta 1997 dosegla vrh (23,1/100.000) (2). Po incidenci večine rakavih obolenj je leta 2002 Slovenija sodila nekje na sredino lestvice evropskih držav, po incidenci RMV pa je sodila v vrh evropske lestvice (3). Leta 2003 je bilo v Sloveniji registriranih 209 novih primerov RMV. Po tem letu pa je prišlo že do upada incidence, saj je bilo leta 2006 zabeleženih 162 primerov RMV in je bila groba incidenca 15,8/100.000, leta 2007 pa je bilo 153 primerov RMV in groba incidenca 14,9/100.000 žensk (4, 5). Umrlijivost za RMV pri nas kljub večji incidenci nikoli ni bila zelo velika (5).

Leta 2006 je bil RMV po pogostosti osmo najpogostejše rakavo obolenje pri ženskah v Sloveniji in je predstavljal 3,1 % vseh rakavih obolenj (4). V nerazvitih državah je RMV tudi v zadnjih letih drugo najpogostejše rakavo obolenje pri ženskah (3). Učinkovitost presejalnega programa se odraža v razmerju med predrakavimi spremembami hude oblike (cervikalna intraepitelijska neoplazija tretje stopnje, CIN 3) in RMV. Leta 2006 je bilo tako odkritih okoli 7-krat več CIN 3 (1177) kot RMV (4).

ETIOLOGIJA

Epidemiološki profil žensk z RMV je že v preteklosti nakazoval, da je v etiologijo te bolezni zelo verjetno vključen dejavnik, ki je spolno prenosljiv. Zato so sprva preučevali razne povzročitelje spolno prenosljivih okužb, kot so: sifilis, gonoreja in virus herpesa simpleksa tipa 2 (6). Razvoj molekularnih metod za dokazovanje genetskega materiala humanih virusov papiloma (angl. *human papillomavirus*, HPV) v celičnih vzorcih je omogočil, da je bila v devetdesetih letih pretekega stoletja spolno prenosljiva okužba z visokorizičnimi ali onkogenimi genotipi HPV priznana kot edini potrebni, vendar ne zadostni dejavnik tveganja za nastanek predrakavih sprememb na materničnem vratu in RMV (7). HPV so zelo heterogena skupina virusov, ki jih etiološko povezujemo z benignimi in malignimi spremembami kože ter epitelijske sluznice (8). Okužba s HPV je spolno prenosljiva z vrhom pogostosti v starostni skupini 20–24 let (9). Večina okužb je prehodnih s povprečnim trajanjem 6–12 mesecev, 5–10 % okužb je dolgotrajnih in prav te so odločilne za nastanek predrakavih sprememb in RMV (10). Kot dejavniki tveganja za nastanek RMV se v literaturi pojavljajo še: večje število spolnih partnerjev, pogostejši spolni odnosi, zgodnji začetek spolne aktivnosti, prostitucija, druge spolno prenosljive okužbe, kajenje, uporaba hormonske kontracepcije več kot 5 let, nižja izobrazba, dejavniki okolja in zmanjšana odpornost organizma (HIV, imunosupresivi, genetski dejavniki) (11–14). Molekularno epidemiološke raziskave so pokazale, da je večina naštetih dejavnikov povezana s povečano verjetnostjo okužbe s HPV (15–17).

PREDRAKAVE SPREMEMBE MATERNIČNEGA VRATU

Visokorizični genotipi HPV okužijo bazalne celice epitelija materničnega vratu (MV) in ob dolgotrajni okužbi se njihova deoksiribonukleinska kislina (DNA) vgradi v gostiteljski genom. Na ta način lahko okužene celice postanejo nesmrtno, saj povečano izražanje zgodnjih virusnih genov (predvsem E6 in E7) povzroči kopičenje virusnih beljakovin E6 in E7, ki se vežeta na gostiteljski tumorje zaviralni beljakovini p53 in pRb in tako zavreta njuno delovanje.

RMV se razvije preko več stopenj predrakavih sprememb ploščatih in žleznihih celic. Pogostejše so spremembe ploščatih celic. Citološko razdelimo predrakave spremembe ploščatih celic v naslednje skupine: atipične ploščate celice, atipična ploščatocelična metaplazija, blago diskariotične ploščate celice, zmerno diskariotične ploščate celice, hudo diskariotične ploščate celice/karcinom *in situ* (lat. *carcinoma in situ*, CIS) ter ploščatocelični karcinom (PCK). Histološko razdelimo predrakave spremembe v naslednje stopnje: cervikalna intraepitelijska neoplazija prve stopnje (CIN 1), cervikalna intraepitelijska neoplazija druge stopnje (CIN 2) in cervikalna intraepitelijska neoplazija tretje stopnje (CIN 3). Analogno PCK se adenokarcinom (AK) MV razvije preko predrakavih sprememb iz maligno spremenjenih žleznihih celic.

PREVENTIVA RAKA MATERNIČNEGA VRATU

Preventivo RMV delimo na primarno, sekundarno in terciarno. V primarno preventivo so vključeni postopki, s katerimi skušamo omejiti širjenje spolno prenosljive okužbe s HPV. Ti so enaki kot pri preprečevanju širjenja drugih spolno prenosljivih okužb. Združeni so pod kratico ABC, pri kateri A pomeni abstinenco v spolnih odnosih (angl. *abstinence*), B pomeni bodi zvest enemu partnerju (angl. *be faithful*), C pa pomeni uporabo kondoma pri vsakem spolnem odnosu (angl. *condom*).

V primarni preventivi je pomembno mlade osveščati o etiologiji RMV in jim ponuditi tudi cepljenje proti HPV. Na tržišču sta trenutno dve cepivi. Eno zaščiti pred okuž-

bo z genotipi HPV 6, HPV 11, HPV 16 in HPV 18 ter je učinkovito pri preprečevanju tako genitalnih bradavic kot tudi predrakavih in rakavih sprememb zunanega spolovila, nožnice in MV (18). Drugo zaščiti pred okužbo s HPV 16 in HPV 18 ter je učinkovito pri preprečevanju predrakavih sprememb materničnega vratu in RMV (19). V Sloveniji je ministrstvo za zdravje v letu 2009 sprejelo odločitev, da bo cepljenje s cepivom proti HPV 6, HPV 11, HPV 16 in HPV 18 vključeno v program cepljenja in bo brezplačno. Možnost brezplačnega cepljenja imajo deklice v 6. razredu devetletke, nekatere občine pa subvencionirajo cepljenje tudi za deklice v 7., 8. in 9. razredu.

Sekundarna preventiva RMV je odkrivanje že prisotnih predrakavih sprememb MV in uspešno zdravljenje ter sledenje bolnic po zdravljenju. Dobro načrtovani in vodeni državni programi organiziranega presejanja za RMV z odvzemom BMV so v zadnjih 30 letih učinkovito zmanjšali problem raka materničnega vratu v nekaterih državah, čeprav ga nikjer niso uspeli odpraviti (20, 21). Največji problem je neodzivnost žensk na povabilo k odvzemu BMV, lahko pa se pojavijo tudi nekatere pomanjkljivosti v multidisciplinarno potekajočem in zahtevnem programu organiziranega presejanja. Glede na izsledke obsežnih raziskav je z uporabo testiranja na prisotnost okužbe z visokorizičnimi HPV mogoče odkrivanje predrakavih sprememb in s tem preprečevanje RMV izboljšati (21–24). S testiranjem HPV je mogoče ugotoviti, ali je ženska okužena z visokorizičnimi genotipi HPV in ima zato povečano tveganje za nastanek CIN 2 in CIN 3 ter RMV.

Terciarna preventiva vključuje zdravljenje invazivnega RMV, rehabilitacijo po zdravljenju, spremljanje bolnic po zdravljenju in skrb za boljšo kvaliteto življenja žensk z diagnozo RMV.

PRESEJANJE ZA RAKA MATERNIČNEGA VRATU

Od okužbe z visokorizičnimi genotipi HPV do razvoja invazivnega RMV po navadi mine 10 let ali več, zato lahko z ustreznim zdravljenjem proces ustavimo, če ga pravočasno odkrijemo (25). Papanicolaou in Traut sta

leta 1941 odkrila, da lahko v BMV po ustreznih pripravi in barvanju odkrijemo predrakavo in rakavo spremenjene epiteljske celice (26). Bris po Papanicolaou (test PAP) se v mnogih razvitih državah uporablja že od petdesetih let preteklega stoletja. Čeprav je njegova občutljivost nizka, je v večini držav uspel zmanjšati incidenco RMV za okoli 70% (27, 28). Uspeh testa PAP je pogojen z jemanjem BMV v rednih časovnih intervalih pri čim večjem številu žensk.

Zaradi večanja incidence RMV, ki je bila v Sloveniji zabeležena v devetdesetih letih preteklega stoletja, je bil leta 2003 uveden organiziran program presejanja (Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb – DP ZORA) (2). DP ZORA je zasnovan tako, da pošljejo vabilo na ginekološki pregled in odvzem BMV vsaki ženski, stari 20–64 let, ki v zadnjih treh letih ni imela zabeleženega nobenega citološkega izvida BMV. Po dveh zaporednih letnih negativnih BMV pri ženski brez ginekoloških težav nadaljujejo s presejanjem na 3 leta (5).

Vzročna povezava med okužbo z visokorizičnimi HPV in RMV, enostavnost in ponovljivost testa HPV ter visoka občutljivost za odkrivanje CIN 2 ali hujših sprememb so bili pomembni vzroki, ki so vodili v številne raziskave na področju pomena testiranja HPV pri presejanju za RMV. Prednosti testiranja HPV so: višja občutljivost za odkrivanje patoloških sprememb, pričakovano zmanjšanje števila RMV in podaljšanje intervala presejanja (23). Vendar pa v Sloveniji za zdaj še nismo sprejeli enotnih priporočil, kako najučinkoviteje združiti testiranje HPV in citološko oceno BMV. Trenutno je najuporabnejši test za diagnostiko genitalne okužbe s HPV test *Hybrid Capture 2* (HC2) (Qiagen, Geithersburg, MD, ZDA), ki ima tudi dovoljenje ameriške uprave za hrano in zdravila (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) za uporabo v humani medicini. Metoda temelji na tekočinski hibridizaciji, pri kateri pride do hibridizacije tarčne DNA HPV z značilnimi enovijačnimi lovkami ribonukleinske kisline (RNA) prosto v tekočini. Mešanica lovk je iz dveh kompleto enovijačnih RNA: en komplet lovk prepozna nizkorizične, drugi pa visokorizične genotipe HPV. S kompletom lovk za visokorizične oziroma nizkorizične genotipe HPV

lahko s testom HC2 dokažemo 13 visokorizičnih (HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 33, HPV 35, HPV 39, HPV 45, HPV 51, HPV 52, HPV 56, HPV 58 in HPV 68) in 5 nizkorizičnih (HPV 6, HPV 11, HPV 42, HPV 43 in HPV 44) genotipov HPV (29).

RAZPOREDITEV GENOTIPOV HUMANIH VIRUSOV PAPILOMA PRI SLOVENSКИH BOLNICAH Z RAKOM MATERNIČNEGA VRATU

Nedavno smo izvedli raziskavo, s katero smo opredelili zastopanost visokorizičnih genotipov HPV pri bolnicah z RMV v Sloveniji (30). Zbrali smo 284 vzorcev RMV, med katerimi je bilo 90 brisov, 17 svežih tkivnih vzorcev in 177 parafinskih vzorcev. Po kontrolnem pomnoževanju odseka humanega gena za beta globin smo morali iz nadaljnje analize prisotnosti HPV DNA izključiti 6 vzorcev, pri katerih je bilo kontrolno pomnoževanje neuspešno. Pri vseh vzorcih smo uporabili metodo verižne reakcije s polimerazo (PCR) z začetnikoma GP5+/GP6+. Pri GP5+/GP6+ negativnih vzorcih smo uporabili še PCR z začetnikoma CPI/CPII_g oziroma komercialno dostopni genotipizacijski test HPV INNO LiPA. Za genotipizacijo smo uporabili metodo neposrednega določanja nukleotidnega zaporedja dobljenih pridelkov PCR. HPV DNA smo dokazali v 262/278 vzorcih RMV (94,2%). Z našo raziskavo smo prvič v Sloveniji na reprezentativnem vzorcu bolnic z RMV opredelili zastopanost vseh visokorizičnih genotipov HPV v RMV neposredno pred uvedbo profilaktičnega cepljenja proti HPV. Genotipi HPV so si sledili v naslednjem vrstnem redu po padajoči pogostnosti: HPV 16, HPV 18, HPV 33, HPV 45, HPV 31, HPV 51, HPV 58, HPV 59, HPV 35, HPV 52, HPV 73 in HPV 82. HPV 16 in HPV 18 sta bila prisotna v 77,1% primerov RMV v Sloveniji.

HISTOLOŠKE VRSTE RAKA MATERNIČNEGA VRATU

Najpogostejši so epiteljski tumorji. Med njimi prednjačita ploščatocelični karcinom, ki se pojavlja v 80–85%, ter žlezni karcinom, ki se pojavlja v 15–20%. V to skupino spadajo še: žlezno-ploščatocelični karcinom, adenoid-

no cistični karcinom, adenoidno bazalni karcinom, nevroendokrini tumorji in nediferencirani karcinom, ki so redkejši. Med epiteljskimi tumorji velja izpostaviti nevroendokrine tumorje (karcinoid, atipični karcinoid, drobnocelični karcinom, velikocelični karcinom), ki se pojavljajo pri mlajših ženskah, se obnašajo zelo agresivno in so pogosto povezani z razširjenimi metastazami v več oddaljenih organov (31).

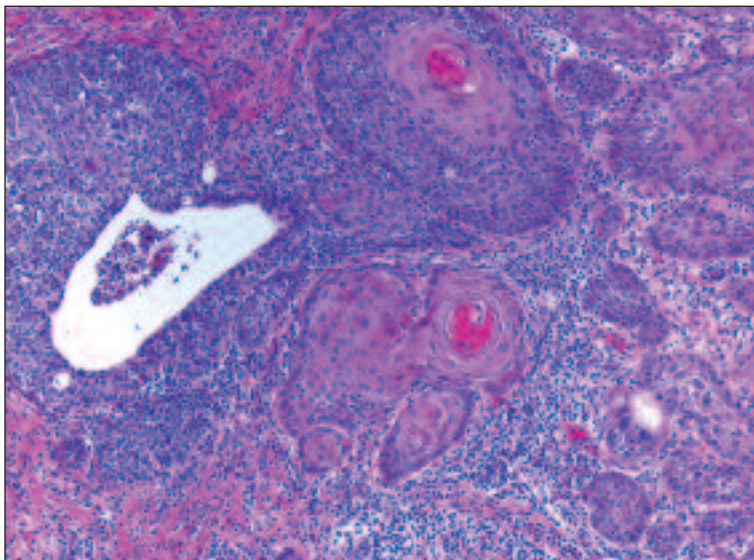
V zadnjih letih se je incidenca RMV in ploščatoceličnega karcinoma zmanjševala, vendar pa se je incidenca žleznega karcinoma in žlezno-ploščatoceličnega karcinoma MV, predvsem pri mlajših ženskah, povečevala. Ta trend je bilo opaziti tudi v državah z dobro razvitim presejalnim programom (32, 33). Ploščatocelični karcinom, žlezni karcinom in žlezno-ploščatocelični karcinom so etiološko povezani z dolgotrajno okužbo z visokorizičnimi genotipi HPV (34, 35).

Zelo redko se pojavljajo druge histološke vrste, kot so mezenhimski tumorji, med katere štejemo *sarcoma botryoides*, leiomiosarkom in angiosarkom. Prav tako redki so mešani epiteljski in mezenhimski tumorji (karcinosarkom, adenosarkom, Wilmsov tumor), melanocitni tumorji (maligni melanom), tumorji zarodnih celic (teratomi), tumorji krvnih celic (limfomi, levkemije) in sekundarni tumorji (36, 37).

Ploščatocelični karcinom

Ti tumorji izvirajo iz ploščatoceličnega epitelija ektocerviksa. Rastejo lahko pretežno eksofitično ali pretežno endofitično. Posebna podvrsta te skupine je mikroinvazivni ploščatocelični karcinom, ki je definiran kot predklinična rakava lezija, ki je vidna le mikroskopsko. Globina invazije pod nivo bazalne membrane epitelija ne sme biti večja od 3 mm (vendar se v literaturi pojavlja tudi meja 5 mm), na površini pa lezija ne sme biti daljša od 7 mm (38). Pri mikroinvazivnem ploščatoceličnem karcinomu je majhna verjetnost (< 1%) za širjenje v bezgavke in za ponovitev.

Ploščatocelični karcinomi se med seboj razlikujejo glede na način maligne rašče, po tipu celic in stopnji diferenciacije (lat. *gradus*). Ločimo poroženevajoči, neporoženevajoči, bazaloidni, bradavičasti, kondilomatozni, papilarni, limfoepiteliomu podobni in prehodnocelični ploščatocelični karcinom (podoben urotelijskem karcinomu sečnega mehurja). Najpogostejši je velikocelični neporoženevajoči tip (slika 1), predvsem zadnji dve podvrsti pa sta zelo redki. Po stopnji diferenciacije rakavih celic se delijo na dobro diferencirane, poroženevajoče (G1), zmerno diferencirane (G2) in slabo diferencirane (G3) ploščatocelične karcinome. Stopnja dife-



Slika 1. Mikroinvazivni poroženevajoči ploščatocelični karcinom materničnega vratu (avtor: prim. Jasna Šinkovec, dr. med.).

renciacije ne vpliva na prognozo. Najboljšo prognozo ima bradavičasti ploščatocelični karcinom, ki ne zaseva, se pa rad ponovi lokalno, najslabšo pa bazaloidni ploščatocelični karcinom (32, 33).

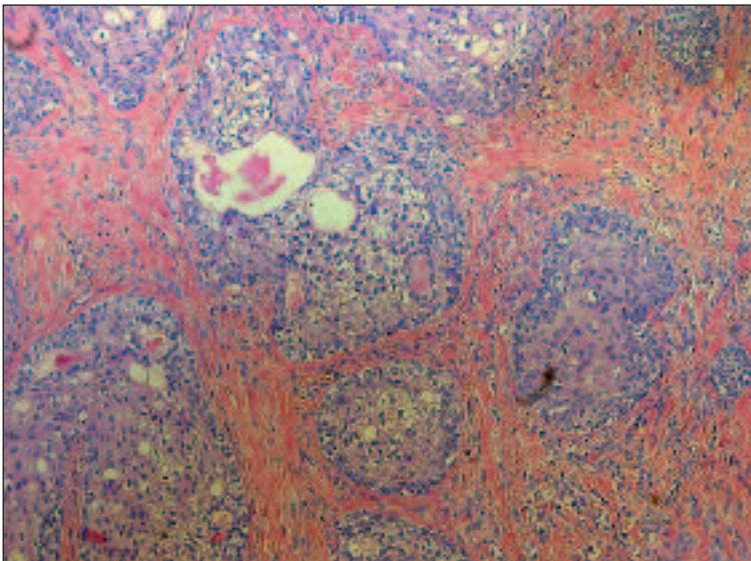
Žlezni karcinom

Žlezni karcinom MV izvira iz žleznih celic endocerviksa. Polovica žleznih karcinomov raste s površine navzven in tvori polipoidne ali papilarne mase, drugi pa rastejo po površini ali pa tvorijo razjede na MV. Če globoko infiltrirajo steno MV, nastane tako imenovani bombirani MV. Pri približno 15% bolnic se lezije ne vidi, ker je skrita v kanalu MV. Tudi pri žleznem karcinomu je najzgodnejša stopnja mikroinvazivni žlezni karcinom, za katerega veljajo enaki kriteriji kot za mikroinvazivni ploščatocelični karcinom. Za ločevanje primarno endocervikalnih in primarno endometrijskih tumorjev ter različnih podvrst žleznih karcinomov je večinoma treba uporabiti imunohistokemične metode barvanja na estrogenске receptorje, vimentin, karcinoembrionalni antigen, serotonin in gastrointestinalno-pankreatični peptid. Prva podvrsta žleznega karcinoma MV je mucinozni adenokarcinom, pri katerem ločimo endocervikalni tip, črevesni tip, tip iz celic v obliki pečatnega prstana

(angl. *signet-ring cell*), tip z najmanjšim odklonom (angl. *minimal deviation variant*) in resičasto-žlezni tip. Najpogostejša oblika žleznega karcinoma MV je endocervikalni tip mucinoznega žleznega karcinoma, ki se pojavlja v kar 70%. Tip z najmanjšim odklonom se pogosto pojavlja v povezavi z neoplazijami jajčnika, predvsem z mucinoznim žleznim karcinomom ovarija, oboje pa je lahko v sklopu Peutz-Jeghersovega sindroma. Druga podvrsta je endometrioidni žlezni karcinom, ki se pojavlja v 30% in ima podobne lastnosti kot endometrioidni žlezni karcinom endometrija. Naslednji podtip je svetlocelični žlezni karcinom (ang. *clear cell adenocarcinoma*) (slika 2), ki je povezan z znotrajmaternično izpostavljenostjo dietilstilbestrolu. Sledi serozni žlezni karcinom, pri katerem moramo najprej izključiti, da ne gre za primarni tumor endometrija, jajčnika ali peritoneja, ker so to pogostejše lokacije za ta tip žleznega karcinoma. Izjemno redek pa je mezonefrični žlezni karcinom (38).

Žlezno-ploščatocelični karcinom

To so tumorji, ki so sestavljeni iz žleznih in ploščatoceličnih karcinomskih elementov. V nekaterih prevladuje žlezna, v drugih pa ploščatocelična komponenta. Posebna podvr-



Slika 2. Svetlocelični adenokarcinom materničnega vratu. (avtor: prim. Jasna Šinkovec, dr. med.)

sta je steklastocelični karcinom (angl. *glassy cell carcinoma*), ki predstavlja 1–2% RMV. Pojavi se pri mladih ženskah, raste hitro, hitro zaseva v oddaljene organe in se slabo odziva na obsevanje (38).

KLINIČNA SLIKA IN SIMPTOMI RAKA MATERNIČNEGA VRATU

Zgodnji invazivni RMV je po navadi asimptomatski in ga odkrijemo le z dobro organiziranimi presejalnimi pregledi. Z rastjo tumorja se pojavi rjavkast izcedek iz nožnice, krvavitve po spolnem odnosu ali nožnična krvavitev. Če tumor raste lateralno v parametrije, se lahko pojavi slabša prehodnost sečevoda, razširjenje ledvičnega meha in ledvičnih čašic ter končno tudi prenehanje izločanja urina iz ledvic in uremija. Bolečina je pri RMV dokaj pozen simptom. Stiskanje živcev povzroči motnje in bolečine v področju presakralnega pleteža ter ishiadikusa in obturatornega živca. Če tumor zajame tudi stransko medenično steno, se pojavi išias in redkeje zastojni edem spodnjih okončin ali zunanega spolovila. Širitev tumorja navzpred pogosto povzroči siljenje na vodo, boleče, pekoče ali ovirano uriniranje s krvavim urinom, lahko pa pride tudi do zastajanja urina zaradi zapore izho-

da mehurja in patološke povezave (fistule) med mehurjem in nožnico. Širitev navzdol lahko povzroči bolečine v spodnjem delu hrbta, boleče in neučinkovito napenjanje pri iztrebljanju ter fistulo med nožnico in danko. Pozneje se pojavijo še slabokrvnost, hujšanje, splošno slabo počutje in oslabelelost (38). Napoved poteka bolezni je odvisna predvsem od: patohistološkega tipa tumorja, velikosti tumorja in njegove diferenciacije (gradusa), globine invazije v stromo in invazije v limfnožilni prostor. RMV se širi predvsem z vraščanjem v okolno tkivo (lat. *per continuitatem*), po mezgi in redko po krvi.

DIAGNOSTIKA RAKA MATERNIČNEGA VRATU IN NAČELA RAZVRSTITVE

Ginekološki pregled v spekulih razkrije rdečkasto, ranljivo, izbočeno ali pa spodjedeno spremembo na MV. Z vaginalnim in rektalnim tipanjem lahko določimo širjenje tumorja v parametrije, danko ali spredaj proti mehurju (32, 38). Diagnozo RMV postavimo na podlagi izvida biopsije spremembe na MV, ki jo opravimo ambulantno. Stadij tumorja določamo na podlagi ginekološkega pregleda,

Tabela 1. Klasifikacija FIGO stadijev raka materničnega vratu (RMV).

Stadij	Opis	TNM
I	Karcinom, omejen na maternični vrat.	T1
IA	Invazivni karcinom, ki je viden le mikroskopsko.	T1a
IA1	Stromalna invazija, ki meri ≤ 3 mm v globino in ≤ 7 mm v širino.	T1a1
IA2	Stromalna invazija, ki meri > 3 mm in ≤ 5 mm v globino ter ≤ 7 mm v širino.	T1a2
IB	Klinično vidna lezija ali mikroskopska lezija, večja od IA2.	T1b
IB1	Klinično vidna lezija, ki v premeru meri ≤ 4 cm.	T1b1
IB2	Klinično vidna lezija, ki v premeru meri > 4 cm.	T1b2
II	Tumor, ki se je razširil čez mejo materničnega vratu, vendar ne do medenične stene ali spodnje tretjine nožnice.	T2
IIA	Tumor ne zajema parametrijev.	T2a
IIA1	Tumor, velik ≤ 4 cm.	T2a1
IIA2	Tumor, velik > 4 cm.	T2a2
IIB	Tumor zajema parametrije.	T2b
III	Tumor sega do medenične stene, zavzema spodnjo tretjino nožnice ali povzroča hidronefrozo oziroma nedelujočo ledvico.	T3
IIIA	Tumor zajema spodnjo tretjino nožnice, ne sega pa do medenične stene.	T3a
IIIB	Tumor sega do medenične stene ali povzroča hidronefrozo oziroma nedelujočo ledvico.	T3b
IV	Tumor se je razširil preko meja medenice ali pa klinično invadira mukozo sečnega mehurja oziroma rektuma.	T4
IVA	Tumor se je razširil v sosednje organe (rektum, sečni mehur).	T4
IVB	Prisotne so oddaljene metastaze.	M1

ki ga opravita najmanj dva preiskovalca (če je mogoče v splošni anesteziji), in kliničnega pregleda bolnice, pri katerem otipamo tudi dostopne bezgavke. Klinični pregled dopolnimo s celotno krvno sliko in rentgenskim slikanjem prsnih organov, pri napredovalih stadijih pa je treba dodati še cistoskopijo, rektosigmoidoskopijo, kontrastno slikanje črevesja z barijem, intravensko pielografijo, računalniško tomografijo, magnetno resonančno slikanje ali pozitronsko emisijsko tomografijo (32, 38). Stadije razvrščamo na podlagi klasifikacije, ki jo je sprejela Mednarodna zveza za ginekologijo in porodništvo (angl. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*, FIGO) in je bila zadnjič posodobljena leta 2009 (32, 33, 38, 39). Klasifikacija RMV FIGO je povzeta v tabeli 1. Stadiji po klasifikaciji glede na primarni tumor, prizadetost bezgavk (angl. *node*) in oddaljene zasevke (angl. *metastasis*) (TNM) so pri RMV razvrščeni podobno (tabela 1). Klasifikacija FIGO upošteva anatomsko razširjenost bolezni in ne kirurškega stadija ter razdeli invazivni RMV v štiri stadije. Tumor, ki je omejen le na MV, opredelimo kot stadij I (slika 3). Invazivna rast v maternično telo ne spremeni stadija. V stadij II je razvrščen RMV, ki se širi izven maternice, vendar ne do medenične stene in/ali se širi v nožnico (zgornji dve tretjini). Če se tumor širi do medenične stene in/ali povzroča hidronefrozo ali afunkcijo ledvice (ledvic), bolezen opredelimo kot stadij III. Stadij IV vključuje tumorje, ki se širijo izven male medenice navzven in/ali rastejo infiltrativno

v mehur in/ali danko (tabela 1). V zadnji posodobitvi klasifikacije FIGO je bilo poudarjeno, da je vdor karcinomskih celic v limfnožilni prostor prognostično pomemben in ga je pri RMV vedno treba opisati.

Karcinomske celice se po limfnih poteh širijo v primarne (lokalne) bezgavke. To so: paracervikalne bezgavke, parametrijske bezgavke, hipogastrične bezgavke (bezgavke ob notranji iliakalni arteriji, obturatorne bezgavke), bezgavke ob skupni iliakalni arteriji in zunanji iliakalni arteriji, presakralne bezgavke in lateralne sakralne bezgavke. Iz te primarne skupine se sekundarno širijo v paraaortne bezgavke. Ingvinalne bezgavke so redko infiltrirane, vendar pa so medialne ingvinalne bezgavke vključene v primarne bezgavke, če tumor zajema tudi spodnjo tretjino nožnice. Iz paraaortnih bezgavk lahko karcinomske celice vdrejo v levo supraklavikularno bezgavko. Če je zajeta ta bezgavka, je to znak, da se je tumor razširil preko meja trebušne votline. Po krvi najpogosteje zaseva v pljuča in možgane (40).

ZDRAVLJENJE RAKA MATERNIČNEGA VRATU

Za obliko zdravljenja se odločimo glede na stadij tumorja, starost bolnice in željo po ohranitvi plodnosti. Pri intraepitelijskem karcinomu je priporočeno zdravljenje izrezanje z diatermično zanko ali s klasično konizacijo. Osnovni načeli primarnega zdravljenja invazivnega RMV sta kirurški poseg ali radioterapija. Dokončna odločitev o zdravljenju temelji na mnenju multidisciplinarnega ginekološko-onkološkega konzilija. Z radioterapijo lahko zdravimo vse stadije ploščatoceličnega RMV, primarno kirurško pa zdravimo le bolnice v stadijih od I do IIA. Pri kirurškem zdravljenju RMV stadija IA upoštevamo priporočila, ki smo jih izdelali na Ginekološki kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Priporočila temeljijo na točkovanju, upoštevajoč patomorfološke kriterije, kot so: celični tip karcinoma, mitotična aktivnost, tip invazije, obrambna reakcija, invazija v žile in globina invazije. Glede na celokupno število točk je lahko priporočena konizacija, vaginalna ali abdominalna histerektomija (z vaginalno manjšeto ali brez nje) oziroma abdominalna histe-



Slika 3. Operativni preparat raka materničnega vratu stadija IB1, pridobljen z radikalno operacijo. (avtor: dr. Nina Jančar, dr. med.)

rektomija z limfadenektomijo (z vaginalno manšeto ali brez nje). Cilj sodobnega kirurškega zdravljenja zgodnjih stadijev RMV je povzročiti čim manj škodljivih posledic za bolnico ob optimalnem zdravljenju. V posebnih primerih lahko maternico ohranimo (želja po rojevanju) in konizaciji pridružimo še pelvično limfadenektomijo. Najnovejši podatki raziskav kažejo, da je odstranitev materničnega vratu (trahelektomija) in odstranitev pelvičnih bezgavk pri izbranih bolnicah s stadijem IA2 in IB1 (tumor velik manj kot 2 cm) dovolj učinkovito zdravljenje, ki omogoča uspešno zanositev pri več kot 50 % bolnic (32, 38).

Pri stadiju IA1 (mikroinvazivni karcinom) je zadostna terapija klasična konizacija, vendar pa sta pri tem potrebna pogoja, da je sprememba odstranjena v zdravo in da ni vdora karcinomskih celic v limfnožilni prostor. Po konizaciji je treba te bolnice spremljati z BMV, kolposkopijo in kiretažo materničnega vratu na 3 mesece 1 leto po operaciji. Če bolnica ne želi več zanositi, potem sta ustrezni obliki kirurškega zdravljenja pri tem stadiju tudi vaginalna ali abdominalna histerektomija (32, 38).

Pri stadiju IA2 (mikroinvazivni karcinom) je verjetnost za zasevke v lokalnih bezgavkah 2–5 %, zaradi česar se zato pogosto odločimo za radikalnejše zdravljenje. V poštev pride prilagojena radikalna histerektomija (odstranitev maternice z vaginalno manšeto, paracervikalnega tkiva, obeh parametrijev, dela okroglega ligamenta (lat. *ligamentum rotundum*) in dela uterosakralnega ligamenta) z obojestransko pelvično limfadenektomijo. Lahko pa zdravimo tudi z radioterapijo. Petletno preživetje bolnic z RMV stadija IA je ocenjeno na 95 % (33).

Pri stadijih IB1, IB2 in IIA so uspehi kirurškega zdravljenja in radioterapije primerljivi. Kirurško zdravljenje je radikalna histerektomija s pelvično limfadenektomijo, ki jo imenujemo tudi Wertheim-Meigs-Novakova operacija, pri kateri odstranimo maternico, zgornjo tretjino nožnice, paracervikalno, parametrijsko in paravaginalno tkivo do medenične stene ter del uterosakralnih ligamentov, uterine žile pa ligiramo ob njihovem izvoru. Odstranitev jajčnikov pri bolnicah, mlajših od 45 let in z začetnim RMV, ni potrebna zaradi redko pojavljajočih se zasevkov v jajčnikih.

Pri stadiju IB1 in IIA (premer tumorja 4 cm ali manj) je potrebno tudi vzorčenje paraaortnih bezgavk. Če tumorsko tkivo zajema več kot polovico debeline MV ali če so prisotni zasevki v bezgavkah, je potrebna še pooperativna radioterapija. Petletno preživetje bolnic z RMV stadija IB je ocenjeno na 80 %, bolnic z RMV stadija II pa na 70 % (32, 33).

Pri stadijih IIB in III zdravimo z radioterapijo ali s kombinacijo radioterapije in kemoterapije.

Pri radikalni radioterapiji obsevamo od zunaj po posebni shemi (teleradioterapija) in tudi intrakavitarno (brahiterapija). Pri kemoterapiji se največ uporabljata cisplatin in 5-fluorouracil, vendar v zadnjem času nekateri uporabljajo tudi epirubicin, vinkristin, mitomicin C, bleomicin, doksorubicin in paklitaksel. Kombinacija radioterapije in kemoterapije naj bi bila pri napredovalih stadijih RMV uspešnejša kot samo radioterapija. Petletno preživetje bolnic z RMV stadija III je ocenjeno na 50 % (32, 33).

Stadij IVA zdravimo s kombinacijo radioterapije in kemoterapije. Pri redkih bolnicah je pri stadiju IVA možen izbor zdravljenja tudi medenična eksenteracija. Pri zdravljenju RMV z oddaljenimi zasevki (IVB) je obsevanje paliativno, z obsevanjem ali s kemoterapijo zdravimo tudi oddaljene zasevke. Kombinacija obsevanja in kemoterapije s cisplatinom ali 5-fluorouracilom naj bi pri napredovalih stadijih karcinoma zagotavljala boljše rezultate zdravljenja. Zdravljenje ponovljene bolezni pa je v večini primerov neuspešno. Petletno preživetje bolnic z RMV stadija IV, zdravljene z radioterapijo, je ocenjeno na 20 %.

Radioterapija žleznih karcinomov MV je manj uspešna oblika zdravljenja, zato je kirurški poseg, če je to izvedljivo, primarno zdravljenje. Napredovale stadije obsevamo enako kot ploščatocelični karcinom (32, 33).

NAČELA SLEDENJA BOLNIC

Po Wertheim-Meigs-Novakovi operaciji pri bolnicah brez simptomov opravimo prvi ginekološki pregled po dveh do treh mesecih, vključno z ultrazvokom, s testi ledvične funkcije in s krvno sliko, kasneje opravljamo preglede na vsake tri do štiri mesece (test PAP). Po obsevalni terapiji opravljamo klinični in

ginekološki pregled na tri mesece s testom PAP in ultrazvočnim pregledom. Za bolnice, ki so zaradi RMV operirane z radikalno operacijo, svetujemo tudi balneoterapijo in podaljšano rehabilitacijo v za to ustreznem zdravilišču.

NADOMESTNO HORMONSKO ZDRAVLJENJE

Bolnicam s simptomi pomanjkanja estrogenov zaradi odstranitve obeh jajčnikov lahko predpišemo nadomestno hormonsko zdravljenje. Bolnice, ki niso bile zdravljene s histerektomijo, ampak le s konizacijo ali trahalektomijo, morajo poleg estrogenov ciklično ali kontinuirano prejemati tudi progesterone.

ZAKLJUČEK

RMV je pogost rak, ki pa ga je na srečo mogoče preprečiti. Če s primarno preventivo ne uspemo, imamo učinkovite načine zdravljenja, ki lahko bolezen pozdravijo pod pogojem, da jo odkrijemo v zgodnjem stadiju. Preventivni ginekološki pregledi so zelo pomembni, saj nam omogočajo odkrivanje predrakavih sprememb in zgodnjega RMV pri ženskah, ki še nimajo simptomov bolezni. V zadnjem času imamo na voljo profilaktično cepljenje proti najpogostejšima visokorizičnima genotipoma HPV. Po naših podatkih bi bilo z do slednim izvajanjem cepljenja proti HPV mogoče preprečiti do 77,1 % primerov RMV, ki jih povzročata HPV 16 in HPV 18.

LITERATURA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55: 74–108.
2. Pohar - Marinsek Z, Pogacnik A. *Cytopathology in Slovenia.* *Cytopathology.* 2004; 15: 53–7.
3. Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. *GLOBOCAN 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide.* IARC Cancer Base No 5 [CD-ROM]. Verzija 20. Lyon: IARC Press; 2004.
4. Primic Žakelj M, Bračko M, Hočevnar M, et al. *Incidenca raka v Sloveniji 2006.* Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka za Slovenijo; 2009.
5. Primic Žakelj M, Pogačnik A, Uršič Vrščaj M. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2006 in 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2008.
6. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002; 55: 244–65.
7. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189: 12–9.
8. zur Hausen H, de Villiers EM, Gissmann L. Papillomavirus infections and human genital cancer. *Gynecol Oncol.* 1981; 12 Suppl 2: 124–8.
9. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998; 338: 423–8.
10. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007; 370: 890–907.
11. Peto R, zur Hausen H. *Viral origin of cervical cancer.* Bambury report no. 21. New York: Cold Spring Harbor CSH Press; 1986.
12. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, et al. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control.* 2003; 14: 805–14.
13. Epstein RJ. Hormonal contraception and cervical cancer. *Lancet.* 2003; 361: 1915.
14. Serraino D, Carrieri P, Pradier C, et al. Risk of invasive cervical cancer among women with, or at risk for, HIV infection. *Int J Cancer.* 1999; 82: 334–7.
15. Franco EL. The sexually transmitted disease model for cervical cancer: incoherent epidemiologic findings and the role of misclassification of human papillomavirus infection. *Epidemiology.* 1991; 2: 98–106.
16. Bosch FX, Muñoz N, de Sanjosé S, et al. Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain. *Int J Cancer.* 1992; 52: 750–8.
17. Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJ, et al. Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. *Int J Epidemiol.* 2008; 37: 536–46.

18. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1928–43.
19. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 369: 2161–70.
20. Anttila A, Nieminen P. Cervical cancer screening programme in Finland with an example on implementing alternative screening methods. *Coll Antropol.* 2007; 31 Suppl 2: 17–22.
21. Franceschi S, Herrero R, La Vecchia C. Cervical cancer screening in Europe. What next? *Eur J Cancer.* 2000; 36: 2272–5.
22. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197: 346–55.
23. Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol.* 2004; 103: 304–9.
24. Vrtacnik - Bokal E, Rakar S, Jancar N, et al. Role of human papillomavirus testing in reducing the number of surgical treatments for precancerous cervical lesions. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005; 26: 427–30.
25. Kiviat N. Natural history of cervical neoplasia: overview and update. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 175: 1099–104.
26. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. 1941. *Arch Pathol Lab Med.* 1997; 121: 211–24.
27. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol.* 1995; 141: 680–9.
28. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 810–9.
29. Poljak M, Brencic A, Seme K, et al. Comparative evaluation of first- and second-generation digene hybrid capture assays for detection of human papillomaviruses associated with high or intermediate risk for cervical cancer. *J Clin Microbiol.* 1999; 37: 796–7.
30. Jancar N, Kocjan BJ, Poljak M, et al. Distribution of human papillomavirus genotypes in women with cervical cancer in Slovenia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 145: 184–8.
31. Syrjänen KJ. Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated human papillomavirus (HPV). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996; 65: 45–53.
32. Jhingran A, Levenback C. Malignant Diseases of the Cervix: Microinvasive and Invasive Carcinoma: Diagnosis and Management. In: Katz V, Lentz GM, Lobo RA, eds. *Comprehensive Gynecology*, 5th edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007. p. 759–77.
33. Jhingran A, Russell AH, Seiden MV, et al. Cancers of the cervix, vulva, and vagina. In: Abeloff M, Armitage JO, Niederhuber JE, eds. *Abeloff's clinical oncology*, 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2008. p. 1745–65.
34. Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, et al. International trends in the incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas. *Int J Cancer.* 1998; 75: 536–45.
35. Bulk S, Visser O, Rozendaal L, et al. Cervical cancer in the Netherlands 1989–1998: Decrease of squamous cell carcinoma in older women, increase of adenocarcinoma in younger women. *Int J Cancer.* 2005; 113: 1005–9.
36. Castellsagué X, Diaz M, de Sanjosé S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 303–15.
37. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer.* 2007; 121: 621–32.
38. Wells M, Ostor AG, Crum CP, et al. Tumours of the uterine cervix. Epithelial tumours. In: Tavassoli F, Devilee P, eds. *WHO classification of tumours Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs.* Lyon: IARC Press; 2003. p. 262–80.
39. Pecorelli S, Zigliani L, Oicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009; 105: 107–8.
40. Shepherd JH. Cervical and vulva cancer: changes in FIGO definitions of staging. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996; 103: 405–6.