

# Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu

## Reccomendations for diagnosis, treatment and follow-up of patients with cervical carcinoma

Šegedin Barbara<sup>1</sup>, Merlo Sebastjan<sup>1</sup>, Arko Darja<sup>3</sup>, Bebar Sonja<sup>1</sup>, Cerar Olga<sup>1</sup>, Cvjetičanin Branko<sup>2</sup>, Gazić Barbara<sup>1</sup>, Gregorič Brigita<sup>1</sup>, Ivanuš Urška<sup>1</sup>, Kobal Borut<sup>1</sup>, Kobav Manja<sup>1</sup>, Meglič Leon<sup>1</sup>, Pakiž Maja<sup>3</sup>, Slabe Nina<sup>1</sup>, Smrkolj Špela<sup>2</sup>, Škof Erik<sup>1</sup>, Takač Iztok<sup>3</sup>, Zobec Logar Helena Barbara<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup>Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Korespondenca: doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

E-mail: bsegedin@onko-i.si

Poslano / Received: 9.4.2019

Sprejeto / Accepted: 22.4.2019

doi:10.25670/oi2019-007on

### UVOD

Rak materničnega vratu (RMV) je v svetu 4. najpogostejši rak pri ženskah, v razvitih državah, vključno s Slovenijo, pa je bistveno bolj redek. V Sloveniji se RMV ne uvršča več med deset najpogostejših rakov pri ženskah. Padeč incidence je posledica učinkovitega presejalnega programa za odkrivanje in zdravljenje predrakavih sprememb na materničnem vratu ZORA. Slovenija se, glede na podatke Registra raka, uvršča med države z najnižjo incidenco in umrljivostjo zaradi RMV. Najpomembnejši dejavnik tveganja je kronična okužba z onkogenimi sevi človeškega papiloma virusa (HPV), saj je večina podtipov RMV z njo povezana. Verjetnost okužbe s HPV je večja pri dekletih, ki so s spolnimi odnosi pričele v zgodnjem najstniškem obdobju, ženskah z velikim številom spolnih partnerjev in tistih, katerih partnerji ne uporabljajo kondomov. Verjetnost kronične okužbe je večja pri kadilkah, mnogorodkah, ob dolgotrajnem jemanju kontracepcijskih tablet in pri ženskah z oslabilnim imunskim sistemom.

Simptomi in znaki se pojavijo pozno v poteku bolezni, zato pri ženskah, ki se ginekoloških pregledov ne udeležujejo, bolezen pogosto odkrijemo v napredovalem stadiju. Število bolnic z boleznijo v napredovalem stadiju se v zadnjih letih ni bistveno spremenilo. Histološko gre v večini primerov za ploščatocelični

rak, ostali histološki tipi so redki. Pri začetnih stadijih bolezni je zdravljenje izbora operacija – od konizacije, do trahelektomije in radikalne histerektomije z odstranitvijo medeničnih bezgavk. Glede na rezultate raziskav, objavljenih v letu 2018, je potreben skrben razmislek in pogovor z bolnico pred izbiro kirurškega pristopa (klasičen odprti ali laparoskopski). Za dopolnilno zdravljenje z obsevanjem z ali brez sočasne kemoterapije se odločamo na podlagi histološkega izvida, glede na znane napovedne dejavnike. Pri bolnicah z lokalno napredovalo ali lokoregionalno napredovalo boleznijo je zdravljenje izbora radikalno obsevanje v kombinaciji tele- in brahiradioterapije s sočasno kemoterapijo. Sistemsko zdravljenje pride v poštev predvsem pri bolnicah z metastatsko boleznijo, redkeje pa uvodno pred operacijo.

Priporočila v veliki meri temeljijo na priporočilih treh evropskih združenj – Evropskega združenja za ginekološko onkologijo (angl. European Society of Gynecological Oncology, ESGO), Evropskega združenja za radioterapijo in onkologijo (angl. European Society for Radiation Oncology, ESTRO) in Evropskega združenja za patologijo (angl. European Society for Pathology, ESP) – za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu, objavljenih v letu 2018. Stopnje priporočil, navedene v slovenskih priporočilih, so usklajene z evropskimi priporočili.

## 1. EPIDEMIOLOGIJA RAKA MATERNIČNEGA VRATU

Rak materničnega vratu (RMV) je v svetu četrti najpogostejši ženski rak – letno zbolijo okoli 530.000 žensk in umre okoli 279.000 žensk. Večina zbolelih in umrlih (okrog 85 %) je z manj razvitih področij. Največje breme tega raka je v Afriki, kjer starostno standardizirana incidenčna stopnja (svetovni standard) presega 30/100.000, najmanjše pa v Avstraliji/Novi Zelandiji in zahodni Aziji, kjer je ta stopnja 5,5–4,4/100.000. Še večje so razlike v umrljivosti; v nekaterih predelih Afrike za rakom materničnega vratu umre okoli 28/100.000 žensk, v zahodni Evropi, Avstraliji/Novi Zelandiji in zahodni Aziji pa manj kot 2/100.000.

V Evropi, zlasti v državah z organiziranim presejanjem, je RMV bistveno redkejša bolezen – letno zbolijo okoli 60.000 žensk in umre okoli 24.000 žensk. V Evropi je šesti najpogostejši rak pri ženskah in drugi najpogostejši rak med mladimi ženskami, starimi 15–44 let. Starostno standardizirana incidenčna stopnja je 11,4/100.000; največja je v vzhodni Evropi (15,4/100.000) in najmanjša v zahodni Evropi (7,3/100.000). Starostno standardizirana umrljivostna stopnja je 3,8/100.000; največja je v vzhodni Evropi (6,2/100.000) in najmanjša v zahodni Evropi (1,8/100.000).

V Sloveniji se rak materničnega vratu ne umešča več med pogoste rake. V zadnjih letih letno zbolijo okoli 120 žensk in umre 40–50 žensk. Okoli 80–100 jih zbolijo za ploščatoceličnim in okoli 20–30 za žleznim karcinomom. Najnižja starostno standardizirana incidenčna stopnja RMV je bila zabeležena v letu 2014 (6,8/100.000), najnižja umrljivostna stopnja pa v letu 2016 (1,7/100.000). S temi rezultati se Slovenija umešča med države z najmanjšo incidenco RMV in umrljivostjo zaradi RMV. V preteklosti temu ni bilo tako. Rak materničnega vratu je bil v obdobju 1962–1965, ob vzpostavitvi Registra raka RS, drugi najpogostejši rak pri ženskah. V letu 1962 je bila zabeležena največja registrirana incidenca RMV v Sloveniji – z 286 novimi primeri je bila starostno standardizirana incidenčna stopnja 27,5/100.000, kar je primerljivo z incidenco RMV v Afriki danes.

Zmanjšanje incidence RMV v Sloveniji je posledica učinkovitega odkrivanja in zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu v okviru programa ZORA, zmanjšanje umrljivosti bolnic z RMV pa je povezano tudi z odkrivanjem rakov v zgodnejših stadijih in bolj učinkovitim zdravljenjem.

Najpomembnejši dejavnik pri nastanku RMV je okužba z onkogenimi človeškimi papiloma virusi (HPV, angl. human papilloma-viruses), med katerimi največ RMV povzročata genotipa HPV 16 in 18. Dolgotrajna okužba s temi genotipi lahko povzroči predrakave spremembe in raka materničnega vratu, redkeje pa tudi raka nožnice ter raka zunanega spolovila, zadnjaka in ustnega dela žrela pri obeh spolih. Od okužbe do razvoja raka mine običajno več let, tudi 10 do 30. Glavni nevarnostni dejavniki za okužbo s HPV so začetek spolnih odnosov v zgodnjih najstniških letih, večje število spolnih partnerjev in neuporaba kondoma. Glavna nevarnostna dejavnika za nastanek RMV pri ženski, ki je okužena s HPV, sta vztrajnost okužbe in genotip HPV, s katerim je okužena. Znani so tudi nekateri drugi nevarnostni dejavniki, ki so povezani z večjo verjetnostjo za vztrajanje okužbe s HPV in s tem večjim tveganjem RMV pri okuženi ženski, vendar so praviloma manj pomembni kot omenjena dejavnika, pa tudi slabše raziskani. To so predvsem kajenje, mnogorodnost, dolgotrajno jemanje kontracepcijskih tablet, okužba s HIV, slabša zmogljivost imunskega sistema okužene ženske, da premaga okužbo. Prav tako imajo večje tveganje za RMV ženske, ki so bile »in utero« izpostavljene dietilstilbestrolu, ki se je prenehal uporabljati v začetku 70-ih let prejšnjega stoletja.

Rak materničnega vratu je med raki izjema, saj poznamo kar dva učinkovita javnozdravstvena ukrepa za njegovo preprečevanje – cepljenje proti okužbam s HPV ter pravočasno odkrivanje predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu v okviru organiziranega presejanja.

Pričakujemo, da bodo imele deklice, cepljene po nacionalnem programu, v primerjavi z necepljenimi za okoli 70–90 % manj RMV, 50–85 % manj predrakavih sprememb materničnega vratu visoke stopnje, tako ploščatoceličnih – PIL-VS (CIN 2 in CIN 3) kot žleznih – AIS, 50 % manj predrakavih sprememb materničnega vratu nizke stopnje – PIL-NS (CIN 1), 40 % manj raka zunanjega spolovila, 70 % manj raka nožnice, 90 % manj raka zadnjaka, 20 % manj raka orofarinksa, vključno z bazo jezika in tonzilami. Pri cepljenih s 4- in 9-valentnim cepivom, ki pokrivata tudi manj nevarna genotipa HPV 6 in 11, pa bo manj tudi genitalnih bradavic (do 90 %) in ponavljajoče se respiratorne papilomatoze.

Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu (ZORA) je organizirani presejalni program, ki smo ga v Sloveniji vzpostavili leta 2003. Po uvedbi programa ZORA se je incidenca RMV skoraj prepolovila. V zadnjih letih se v Sloveniji vrh pojavljanja RMV premika v skupino žensk, starih 50 let in več, to je v obdobje, ko je pregledanost žensk v programu ZORA premajhna. Ob tem se manjša delež rakov, odkritih v omejenem stadiju, na račun večanja deleža rakov, odkritih v razširjenem in razsejanem stadiju. Zbolevajo predvsem ženske, ki se programa ZORA ne udeležujejo redno. Pri ženskah, ki se ne udeležujejo presejanja, RMV odkrivamo v višjih stadijih, ki imajo statistično značilno slabše preživetje kot raki, odkriti v nižjih stadijih. V letih 2011–2015 je bilo kar 77 % RMV, ki so bili odkriti v okviru presejanja, ob diagnozi v začetnem stadiju (FIGO I), medtem ko so bili raki, odkriti izven presejanja, ob diagnozi v začetnem stadiju le v 27 %. Za zbolele med letoma 2010 in 2014 je bilo relativno 5-letno preživetje bolnic z omejeno boleznijo 96,2 %, z razširjeno 54,0 % in z razsejano 11,0 %.

Breme RMV je v Sloveniji v primerjavi z drugimi evropskimi državami majhno, predvsem zaradi učinkovitega odkrivanja in zdravljenja predrakavih sprememb v okviru presejalnega programa ZORA. Temu ni bilo vedno tako, saj se zgodovinsko gledano Slovenija umešča med evropske države z največjo registrirano incidenco RMV v preteklosti. Za ohranjanje majhnega bremena RMV je nujno nadaljevati preventivne ukrepe, kot sta presejanje in cepljenje proti HPV.

## 2. OSNOVE HISTOPATOLOŠKE PREISKAVE IN DOLOČANJE STADIJA

Rak materničnega vratu je četrti najpogostejši rak žensk in v svetovnem merilu za njim vsako leto zbolijo pol milijona žensk. Daleč najpogostejši histološki tip raka materničnega vratu je ploščatocelični karcinom (okrog 70 %), sledita mu adenokarcinom (10 do 25 %) in adenoskvamozni karcinom. Incidenca ploščatoceličnega karcinoma je v preteklih nekaj desetletjih upadla zlasti zaradi učinkovitih citoloških presejalnih programov in eradikacije predrakavih sprememb. Prav nasprotno pa se je pomembno povečala incidenca adenokarcinoma. Poleg ploščatoceličnega, adenokarcinoma in adenoskvamoznega karcinoma lahko na vratu maternice vzniknejo tudi drugi maligni tumorji: neuroendokrini, mezenhimski, melanocitni, germinalni in limfoidni, ki so veliko redkejši, zajamejo pa ga lahko tudi različni sekundarni tumorji. Pričujoča priporočila so namenjena obravnavi bolnic z najpogostejšimi vrstami raka materničnega vratu.

Najzgodnejše oblike raka materničnega vratu lahko potekajo asimptomatsko in jih odkrijemo zaradi patološkega citološke-

ga izvida brisa materničnega vratu. Maternični vrat je v času začetne bolezni običajno drobno noduliran ali erodiran in ob dotiku zlahka zakrvari, ob nadaljnjem razvoju pa tumor lahko raste eksofitično ali kot eksulceriran tumor, redkeje pa kot difuzen infiltrat. Med zgodnejšimi kliničnimi znaki je najpogostejša krvavitev iz nožnice, pozni znaki in simptomi pa so odvisni predvsem od načina širjenja bolezni.

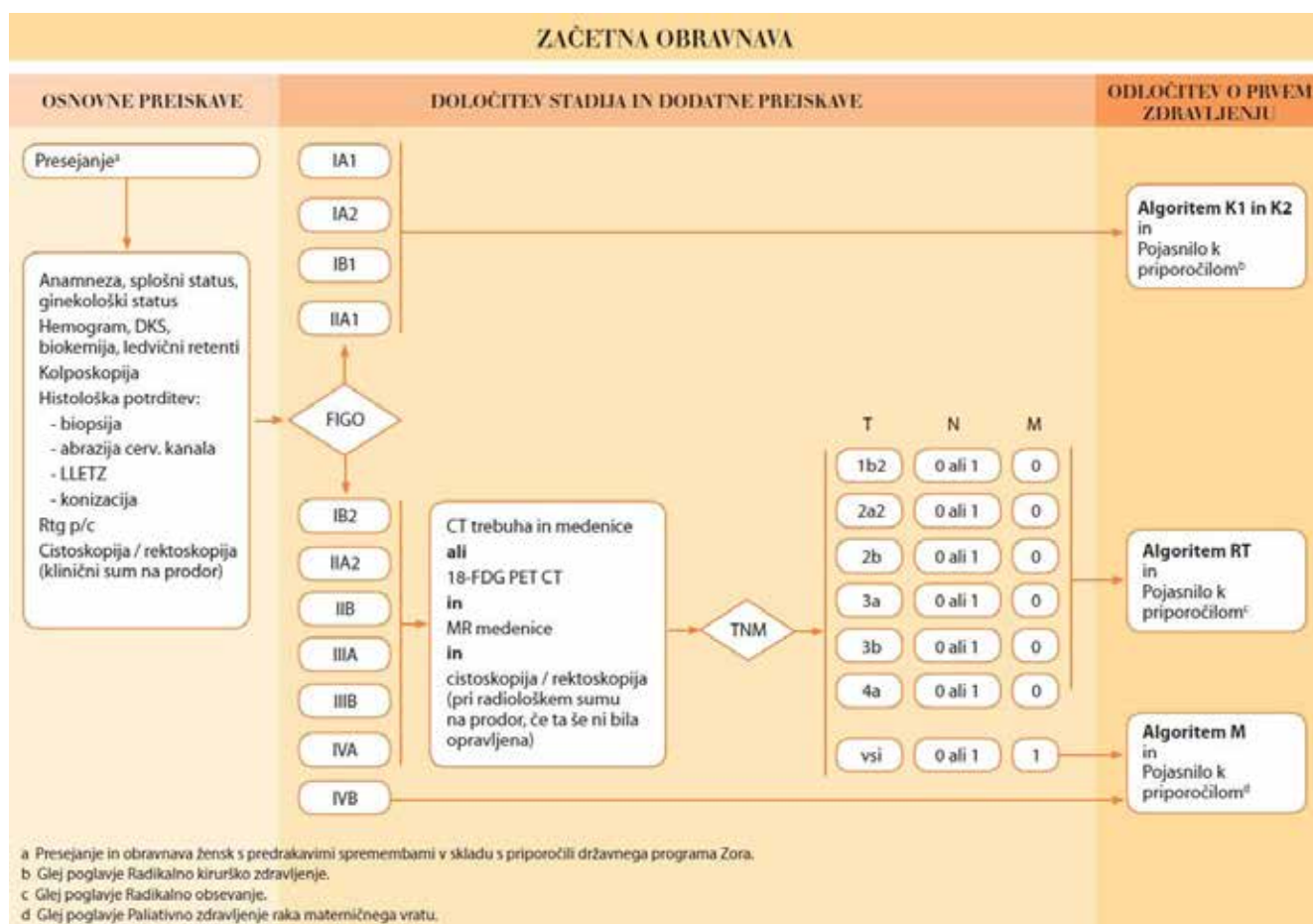
Pred začetkom zdravljenja mora patolog s histopatološko preiskavo potrditi diagnozo raka materničnega vratu, opredeliti histološki tip tumorja in stopnjo diferenciacije (gradus) ter določiti stadij bolezni (pTNM). Če lezija ni vidna, mora biopsijo opraviti izkušen kolposkopist, bodisi z biopsijskimi kleščicami, z električno zanko (large loop excision of the transformation zone – LLETZ) ali z laserjem. Pri vidni leziji je treba biopsijo vedno odvzeti z roba tumorja, da ne bi zajeli nekrotičnega tkiva.

Za načrtovanje zdravljenja so poleg ginekološkega pregleda in histopatološke preiskave vzorca tumorja potrebni tudi anamneza, ocena stanja zmožljivosti bolnice in preiskave za zamejitev bolezni. Razširjenost oziroma stadij bolezni v skladu s priporočili Evropskega združenja za ginekološko onkologijo, Evropskega združenja za radioterapijo in Evropskega združenja za patologijo (ESGO-ESTRO-ESP) opredelimo po klasifikaciji TNM, poročamo pa tudi stadij po klasifikaciji FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique), ki so jo avtorji v zadnji izdaji uskladili s klasifikacijo TNM. Ocena stadija FIGO

je klinična, določimo ga glede na oceno velikosti vidne lezije in s palpatorno oceno male medenice pri ginekološkem pregledu. Od drugih preiskav klasifikacija FIGO upošteva tudi rentgenogram pljuč, i. v. urografijo, kontrastno slikanje črevesa ter rekt- in cistoskopijo. Klinična ocena razširjenosti raka materničnega vratu lahko dejanski obseg bolezni podceni ali preceni (priloga 1).

Določitev stadija s sodobnimi slikovnimi preiskavami (UZ, CT, MR, PET-CT) ali kirurško (laparoskopska limfadenektomija) je bolj zanesljiva. MR omogoča natančnejšo opredelitev lokalne razširjenosti tumorja kot CT in natančnejšo oceno morebitne prizadetosti parametrijev, maternice, nožnice, sečnega mehurja in danke.

Omenjene preiskave so tudi podlaga za določitev stadija TNM in načrtovanje natančnega individualiziranega zdravljenja. Ker omenjeni diagnostični postopki v večini nerazvitih držav niso dostopni, rezultati teh preiskav ne smejo vplivati na določitev stadija po klasifikaciji FIGO. Glavni namen omenjenega sistema je omogočiti primerljivost kliničnih rezultatov po vsem svetu. V nasprotju s sistemom FIGO, pri katerem prizadetost bezgavk ne vpliva na stadij bolezni, klasifikacija TNM to upošteva: primere, ki bi jih po sistemu FIGO uvrstili v stadije od IA do IIIA, bi ob prizadetih bezgavkah po sistemu TNM uvrstili v stadij IIIB. V vseh drugih primerih pa je določitev stadija po obeh sistemih enaka (priloga 1 in 2).



Slika 1: Algoritem začetne obravnave

## HISTOLOŠKA KLASIFIKACIJA

Klasifikacija Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) deli invazivne epiteljske tumorje (karcinome) na naslednje tipe in podtipe:

Ploščatocelični (skvamozni) maligni tumorji

Ploščatocelični karcinom brez drugih oznak (BDO) in specifični podtipi:

- poroženevajoči
- neporoženevajoči
- papilarni
- bazaloidni
- kondilomatozni
- verukozni
- skvamotranzijski
- limfoepiteliomu podobni

### Žlezni maligni tumorji

Adenokarcinom brez drugih oznak (BDO) in specifični podtipi:

- endocervikalni adenokarcinom, običajni tip
- mucinozni karcinom brez drugih oznak (BDO) in specifični podtipi
  - gastrični podtip
  - intestinalni podtip
  - pečatnocelični podtip
- viloglandularni karcinom
- endometrioidni karcinom
- svetlocelični karcinom
- serozni karcinom
- mezonefrični karcinom
- adenokarcinom z nevroendokrinim karcinomom

### Drugi maligni epiteljski tumorji

Adenoskvamozni karcinom

Adenoidno bazalni karcinom

Adenoidnocistični karcinom

Nediferencirani karcinom

Nevroendokrini tumorji, ki so lahko:

- nevroendokrini tumorji nizkega gradusa
  - karcinoid
  - atipični karcinoid
- nevroendokrine tumorje visokega gradusa,
  - drobnocelični nevroendokrini karcinom ali
  - velikocelični nevroendokrini karcinom

Skoraj vsi ploščatocelični karcinomi materničnega vratu nastanejo iz ploščatocelične intraepiteljske lezije visoke stopnje (PIL-VS, angleško high-grade squamous intraepithelial lesion - HSIL), velika večina adenokarcinomov materničnega vratu pa iz edocervikalnega adenokarcinoma in situ (AIS). Perzistentna okužba s kancerogenim tipom HPV je nujna za kancerogenezo, ni pa zadostna za razvoj raka. Najpogosteje je za razvoj karcinoma

od perzistentne okužbe, prekancerozne lezije visokega gradusa do invazivnega karcinoma potrebno desetletje ali dve.

## NAPOVEDNI DEJAVNIKI

Za prognozo in izbiro najprimernejšega načina zdravljenja raka materničnega vratu je daleč najpomembnejša razširjenost bolezni oziroma stadij, ki ga določimo na osnovi klasifikacij FIGO in TNM. Na to vplivajo tudi starost bolnice in znotraj stadijev FIGO IB in IIA tudi globina invazije, velikost tumorja ter prisotnost limfovaskularne invazije, ki korelirajo s tveganjem za zasevke v področnih bezgavkah ali oddaljene zasevke. Mnenja o napovednem pomenu histološkega podtipa ploščatoceličnega karcinoma in stopnje diferenciacije (gradusa) niso enotna in trenutno velja, da nobeden od njiju ni pomemben samostojni napovedni dejavnik. Številne raziskave so skušale ugotoviti napovedni pomen številnih bioloških označevalcev, kot so p53, c-myc, HER-2, EGFR, VEGF, vendar se nobeden ni izkazal kot samostojni napovedni dejavnik pri bolnicah z rakom materničnega vratu.

### Histološki pregled

Diagnozo raka materničnega vratu lahko postavimo le na podlagi histološke preiskave. Histopatološki pregled tkiva je tudi edino merilo za določitev nekaterih podkategorij stadija I. Histopatološki izvid kirurških vzorcev (denimo po konizaciji ali po LLETZ) mora vsebovati naslednje podatke:

- Opis vrste vzorca, ki smo ga sprejeli v histološko preiskavo (biopsija, konus/zanka, trahelektomija, histerektomija).
- Makroskopski opis vzorca, ki vključuje velikost vzorcev v treh dimenzijah, število tkivnih fragmentov, če je vzorec fragmentiran, najkrajšo in najdaljšo dolžino vaginalnega obroča in dolžino parametrov v dveh dimenzijah.
- Makroskopsko mesto tumorja, če je tumor viden s prostim očesom.
- Velikost tumorja, ki vključuje horizontalno velikost v dveh dimenzijah in globino invazije ali debelino tumorja. Če gre za multifokalni tumor, poročamo število in velikost vsakega tumorja posebej, največji premer največjega tumorja pa upoštevamo pri določitvi stadija. Pri določanju velikosti tumorja moramo upoštevati tudi morebitne predhodne konizacije, ki so jim sledile dodatne zaporedne konizacije, trahelektomija ali histerektomija. Enostavno seštevanje velikosti tumorja v posameznih vzorcih lahko privede do precej večjega skupnega premera tumorja, kot je dejanski, zato je za pravilno oceno iz več zaporednih vzorcev treba revidirati in pregledati vse vzorce, potrebna pa je tudi korelacija makroskopske in mikroskopske ocene velikosti.
- Histološki tip tumorja.
- Stopnjo diferenciacije tumorja (gradus).
- Prisotnost limfovaskularne invazije.
- Spremljajoče patološke spremembe: ploščatocelične intraepiteljske lezije nizke stopnje (PIL-NS, angleško low-grade squamous intraepithelial lesion - LSIL), PIL-VS ali AIS. V nekaterih državah (npr. v Veliki Britaniji) uporabljajo za predrakave spremembe na žlezem epiteliju terminologijo cervikalna glandularna (žlezna) intraepiteljska neoplazija (CGIN). V novi klasifikaciji CGIN visoke stopnje ustreza AIS, CGIN nizke stopnje pa ni navedena kot posebna entiteta, ker kriteriji niso ponovljivi in dorečeni. V novi klasi-



fikaciji je stratificirana mucin-producirajoča intraepitelijska lezija (SMILE) umeščena v AIS.

- Najmanjšo debelino cervikalne strome, ki ni zajeta s tumorjem.
- Oddaljenost tumorja in preinvazivnih lezij od kirurških robov.
- Status bezgavk, ki vključuje tudi varovalne bezgavke, izražen kot razmerje med številom metastatskih bezgavk in vseh pregledanih bezgavk, ter prisotnost ekстранodalne ekstenzije tumorja prek kapsule bezgavke v perinodalno maščevje. Za definicijo izoliranih tumorskih celic, mikrozasvevk in zasevkov uporabljamo enake kategorije kot pri zasevkih karcinoma dojke (izolirane tumorske celice (ITC)  $\leq 0,2$  mm, mikrozasvevek  $> 0,2$  mm in  $\leq 2$  mm, zasevek  $> 2$  mm). ITC poročamo v stadiju kot pN0(i+), mikrometastaze pa kot pN1(mi).
- Podatek o vraščanju v druge organe ali tkiva.
- Podatek o histološko potrjenih oddaljenih zasevkih.
- Patološki stadij (v skladu s klasifikacijo TNM, prilogi 1 in 2).

Določitev horizontalne razširjenosti tumorja in globine invazije je za patologa pogosto problematična. Obsežna ploščatocelična intraepitelijska neoplazija visoke stopnje v cervikalnih kriptah lahko zelo posnema invazivni ploščatocelični karcinom, prav tako je včasih težko razlikovati med adenokarcinomom in situ ter začetnim invazivnim karcinomom. Razširjenost tumorja lahko podcenimo zaradi nezadostnega vzorčenja ali neupoštevanja prisotnosti karcinoma v več zaporednih tkivnih blokih. Poseben problem pri oceni velikosti so že omenjena multifokalna tumorska žarišča in konizacija, opravljena v dveh ali več delih, nemalokrat tudi v različnih ustanovah.

Ker je pri najzgodnejši obliki ploščatoceličnega karcinoma materničnega vratu mogoče konservativno zdravljenje, lahko podatek o »povrhne invazivnem ploščatoceličnem karcinomu« dodamo v histopatološki izvid. V zadnji klasifikaciji WHO najzgodnejša oblika ploščatoceličnega karcinoma ni več navedena kot ločena kategorija. Nasprotno pa projekt LAST (The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions) za najzgodnejšo obliko ploščatoceličnega karcinoma materničnega vratu predlaga termin povrhnje invazivni ploščatocelični karcinom (angl. superficially invasive squamous cell carcinoma). Ta je opredeljen kot invazivni karcinom, ki ni makroskopsko viden, z globino invazije do 3 mm in širino horizontalne rasti do 7 mm (kar ustreza stadiju pT1a1 oziroma FIGO IA1).

Če s histopatološko preiskavo ne najdemo pričakovanih sprememb, mora biti to jasno navedeno v histopatološkem izvidu. V teh primerih patolog oceni, ali je vzorec reprezentativen (ocenimo, ali je zajeta transformacijska cona).

Priporočljiva je primerjava histopatološke diagnoze s histopatološko diagnozo morebitne predhodne biopsije materničnega vratu (odščip, abrazija, prejšnja konizacija). Pri neujemanju moramo narediti dodatne globlje tkivne rezine, zlasti če je prejšnja histopatološka diagnoza potrdila neoplazijo.

Najnoveše smernice za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije za tumorje materničnega vratu, ki jih je pripravil razširjeni strokovni kolegij za patologijo in sodno medicino, so objavljene na spletni strani Združenja za patologijo in sodno medicino SZD ([www.zpm.si/normativi-in-smernice](http://www.zpm.si/normativi-in-smernice)).

### 3. RADIKALNO ZDRAVLJENJE RAKA MATERNIČNEGA VRATU

V Sloveniji so vsi centri, ki se ukvarjajo z diagnostiko in zdravljenjem bolnic z rakom materničnega vratu (po abecednem vrstnem redu Onkološki inštitut Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana – Ginekološka klinika in Univerzitetni klinični center Maribor), akreditirani pri Evropskem združenju za ginekološko onkologijo (ESGO). Zato je smiselno, da pri obravnavi bolnic sledimo evropskim smernicam, ki so jih pripravili v sodelovanju z ESTRO in ESP in so bile objavljene maja 2018. Sistematično odstopanje od teh smernic odsvetujemo, razen če je podprto z dokazi v znanstveni literaturi, ki niso bili zajeti v pripravo omenjenih smernic. Diagnostika in zdravljenje bolnic z rakom materničnega vratu naj potekata v zgoraj naštetih ustanovah.

Podpiramo aktivno vključevanje v mednarodne prospektivne raziskave, ki omogočajo dostop do novih metod in zdravil. V teh primerih obravnavi bolnic sledi protokolom raziskav.

Načrt zdravljenja pri vsaki bolnici s potrjenim rakom materničnega vratu sprejme multidisciplinarni konzilij na podlagi prognostičnih in napovednih dejavnikov za izid zdravljenja, morbiditeto in kvaliteto življenja bolnice. Postavitev stadija boleznij temelji na klinični in ne kirurški oceni. Pri odločitvi o zdravljenju moramo upoštevati prisotnost naslednjih dejavnikov: TNM in FIGO stadij, velikost tumorja, širjenje izven materničnega vratu, prizadetost bezgavk (število, velikost in lokacija), histološki tip tumorja, globina invazije in najmanjša debelina neprizadete cervikalne strome, limfovaskularna invazija (LVI) in prisotnost oddaljenih zasevkov.

Bolnice je treba seznaniti s predlaganim načinom zdravljenja. Hkrati je treba predstaviti tudi druge možnosti zdravljenja, ki so utemeljene, vendar ne prva izbira, vključno s prednostmi in slabostmi posameznega zdravljenja. To je treba tudi dokumentirati.

#### 3.1 RADIKALNI KIRURŠKI POSEGI PRI OBRAVNAVI BOLNIC Z RAKOM MATERNIČNEGA VRATU

Pri načrtovanju zdravljenja se v največji možni meri izogibamo kombinaciji radikalne operacije in kooperativnega obsevanja, saj je to povezano z več zapleti zdravljenja.

Rutinska odstranitev jajčnikov pri premenopavznih bolnicah s ploščatoceličnim ali s HPV povzročnim adenokarcinomom ni potrebna, v pošteved pride obojestranska odstranitev jajcevodov.

Radikalne kirurške posege v sklopu zdravljenja raka materničnega vratu lahko uvrstimo v naslednje skupine:

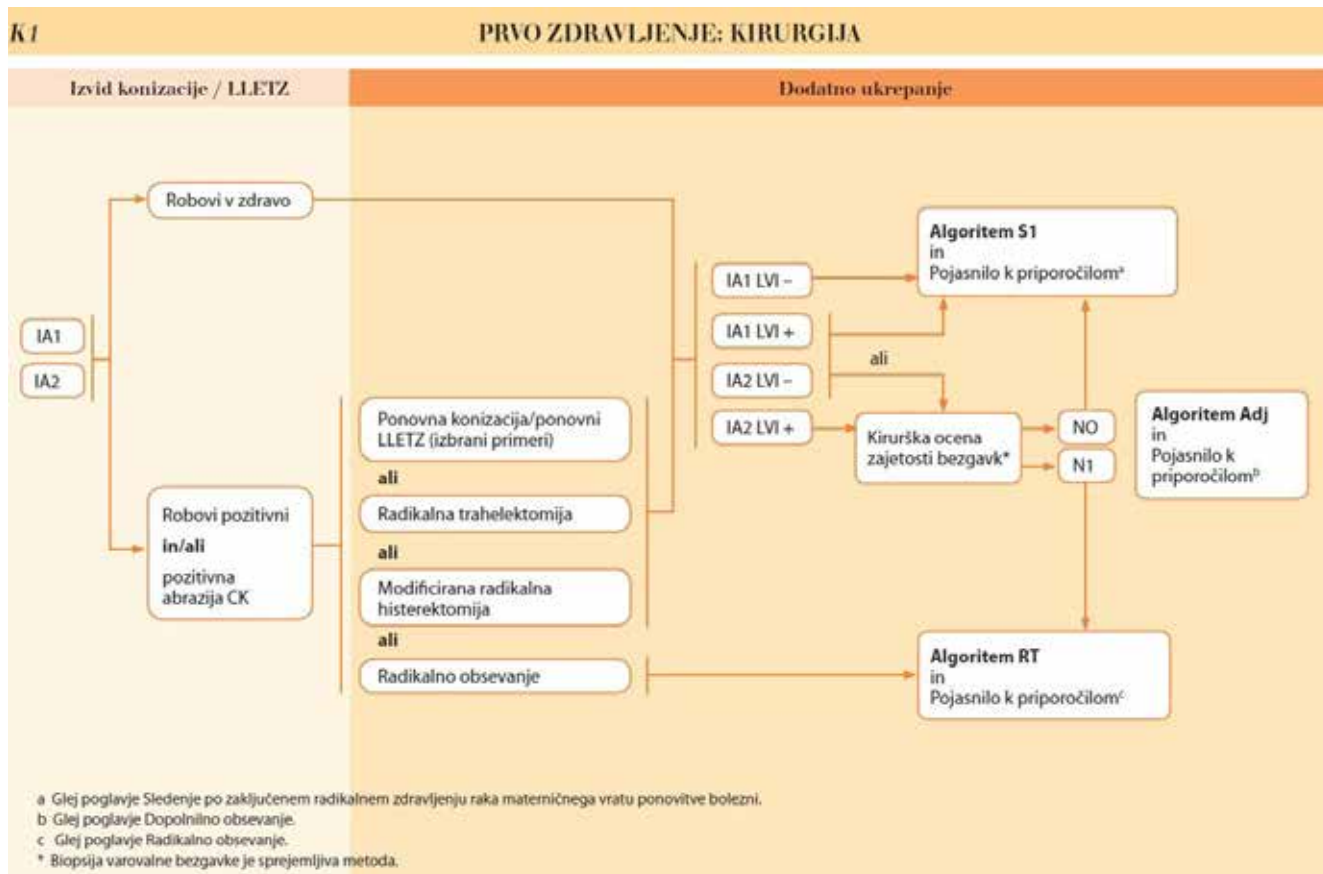
- Posegi za postavitev diagnoze pri zgodnjih rakih (različne oblike konizacij).
- Posegi za radikalno zdravljenje raka materničnega vratu (glede na stadij, prognostične in napovedne dejavnike, željo po ohranitvi reproduktivne sposobnosti in splošno stanje bolnice so to konizacija, trahelektomija, enostavna histerektomija, radikalna histerektomija različnih stopenj radikalnosti – klasifikacija po Querleu-Morrow-u).
- Posegi za postavitev stadija boleznij in ostali posegi na področju retroperitonealnih bezgavk.

Zaradi boljše preglednosti so posegi druge in tretje skupine združeni pri posameznih stadijih boleznij.

## Posegi za postavitev diagnoze pri zgodnjih rakih

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

spособnost. Odstraniti moramo intakten konus z minimalno termično poškodbo. Vzorec označimo oziroma orientiramo za patologa. V kirurškem robu ne sme biti invazivne in/ali preinvazivne bolezni.



Slika 2: Algoritem primarnega kirurškega zdravljenja 1. del

## POSEGI ZA RADIKALNO ZDRAVLJENJE RAKA MATERNIČNEGA VRATU

### Stadij T1a1

Obravnava bolnic je odvisna od starosti, morebitne želje po ohranitvi reproduktivne sposobnosti in prisotnosti LVI. Priporočen operativni poseg je konizacija. Histerektomija ne izboljša izida zdravljenja. Po predhodni konizaciji s pozitivnim kirurškim robom naredimo rekonizacijo. Odstranitev parametrijev je pri tem stadiju bolezni ocenjena kot prekomerno zdravljenje. Kirurška ocena prizadetosti bezgavk pri bolnicah brez LVI ni potrebna, lahko pa se zanjo odločimo pri bolnicah z LVI. Biopsija varovalne bezgavke je sprejemljiva metoda za ugotavljanje prizadetosti bezgavk.

### Stadij T1a2

Zadostujeta konizacija ali enostavna histerektomija, odstranitev parametrijev ni potrebna. Če smo se zaradi ohranitve reproduktivne sposobnosti odločili za konizacijo, odstranitev maternice po zaključenih rojstvih ni priporočena. Kirurška ocena prizadetosti bezgavk je potrebna pri bolnicah z LVI, lahko pa se zanjo odločimo tudi pri bolnicah brez LVI. Biopsija varovalne bezgavke

je sprejemljiva metoda za ugotavljanje prizadetosti.

### Stadij T1b1/T2a1, N0 na slikovnih preiskavah

Svetujemo radikalno histerektomijo s kirurško oceno prizadetosti medeničnih bezgavk. Vrsta kirurškega pristopa je prepuščena odločitvi ginekologa onkologa v dogovoru z bolnico glede na dosedanje izsledke raziskav in klinične posebnosti posamezne bolnice. Oktobra 2018 je bila objavljena randomizirana raziskava LACC, ki je pokazala statistično značilno krajše preživetje brez ponovitve bolezni in krajše celokupno preživetje v skupini bolnic, ki je bila zdravljena po načelih minimalno invazivnega kirurškega pristopa. Bolnico mora ginekolog onkolog zato seznaniti z vrsto kirurškega pristopa, vključno z znanimi prednostmi in slabostmi izbranega pristopa, pred podpisom osveščene privolitve na zdravljenje.

Vrsto radikalne histerektomije izberemo po klasifikaciji radikalnosti Querleu – Morrow (tabela 1) glede na predoperativne prognostične dejavnike (tabela 2). V operativnem zapisniku mora biti jasno zabeleženo, katera vrsta histerektomije je bila narejena.

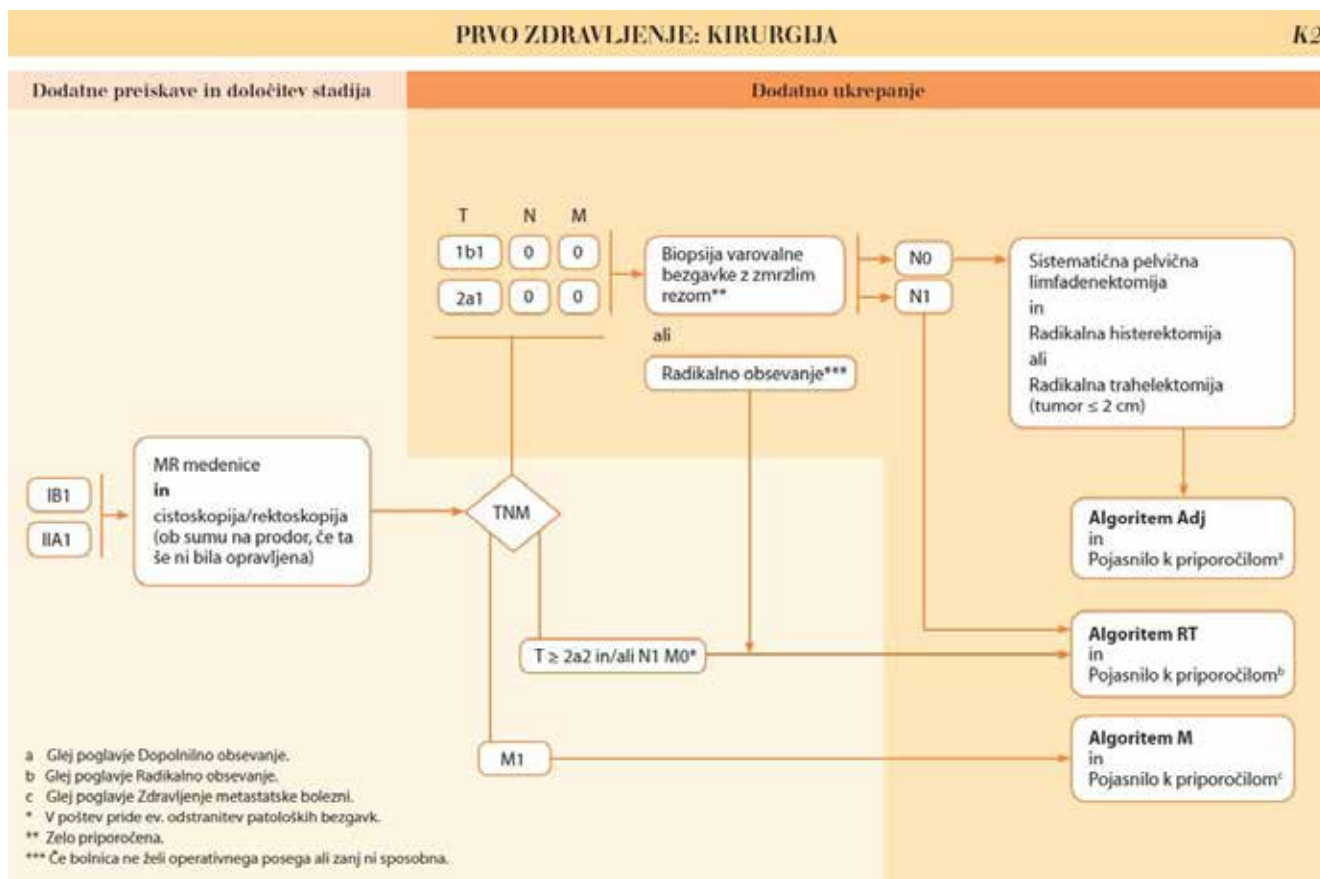
- Standardna metoda za kirurško oceno prizadetosti bezgavk je sistematična pelvična limfadenektomija. Biopsija varovalne bezgavke (SNB) pred limfadenektomijo je zelo

priporočena. Priporočena tehnika SNB je kombinacija modrila in radiokoloida ali barvila indokain zeleno. Limfadenektomija naj bo prvi korak operativnega posega, priporočena je ocena varovalne bezgavke z metodo zmrzlega reza. Pregledane morajo biti vse varovalne bezgavke obojestransko in vse klinično sumljive bezgavke. Če je varovalna bezgavka negativna, poseg nadaljujemo s sistematično pelvično limfadenektomijo, ki vključuje odstranitev bezgavk iz obturatornih jam, ob zunanjem iliakalnem žilju ter skupnem iliakalnem žilju obojestransko in presakralnih bezgavk. Distalne bezgavke ob zunanjem iliakalnem žilju ohranimo, če so klinično nesumljive.

- Zgolj biopsija varovalne bezgavke pri teh bolnicah izven kliničnih raziskav ni priporočena.

### Stadij T1b1/T2a, N1 na slikovnih preiskavah

Bolnice s patološkimi medeničnimi in/ali paraaortnimi bezgavkami napotimo na zdravljenje z radikalno radiokemoterapijo. Pri negativnih paraaortnih bezgavkah na slikovni diagnostiki se lahko odločimo za paraaortno limfadenektomijo vsaj do višine spodnje mezenterične arterije. V poštev pride odstranitev patoloških medeničnih bezgavk.



Slika 3: Algoritem primarnega kirurškega zdravljenja 2. del

Tabela 1: Klasifikacija po Querleu – Morrow\*

Vrsta radikalne histerektomije	Paracerviks ali lateralni parametrij	Ventralni parametrij	Dorzalni parametrij
Tip A	Polovica parametrija med MV in sečevodom (medialno od sečevoda, ki ga identificiramo, a ne mobiliziramo)	Minimalna ekscizija	Minimalna ekscizija
Tip B1	Ob sečevodu (v višini ležišča sečevoda, ki ga mobiliziramo od MV in lateralnega parametrija)	Delna odstranitev vezikouterinega ligamenta	Delna odstranitev rektouterinega/ rektovaginalnega ligamenta in uterosakralne peritonealne gube
Tip B2	Enako kot B1 ter paracervikalna limfadenektomija brez resekcije žilnih/ živčnih struktur	Delna odstranitev vezikouterinega ligamenta	Delna odstranitev rektouterinega/ rektovaginalnega ligamenta in uterosakralne peritonealne gube
Tip C1	Ob iliakalnem žilju prečno, kavdalni del ohranimo	Odstranitev vezikouterinega ligamenta (kranialno od sečevoda) ob sečnem mehurju. Proksimalni del vezikovaginalnega ligamenta (ohranimo inervacijo sečnega mehurja)	Ob rektumu (prikaz in ohranitev hipogastričnega živca)
Tip C2	Medialno od iliakalnega žilja, vključno s kavdalnim delom	Ob sečnem mehurju (vključno z inervacijo sečnega mehurja)	Ob križnici (hipogastričnega živca ne ohranimo)
Tip D	Ob medenični steni, vključno z resekcijo notranjega iliakalnega žilja in/ali delom medenične stene	Ob sečnem mehurju (ne velja, če delamo eksenteracijo medenice)	Ob križnici (ne velja, če delamo eksenteracijo medenice)

\*Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum NR. 2017 Update on the Querleu-Morrow classification of radical hysterectomy. Ann Surg Oncol 2017;24:3406-3412.

Tabela 2: Rizične skupine glede na prognostične dejavnike: predlagana vrsta radikalne histerektomije

Rizična skupina	Velikost tumorja	LVI	Stromalna invazija	Vrsta radikalne histerektomije *
Nizko tveganje	< 2 cm	Negativna	Notranja 1/3	B1 (A)
Zmerno tveganje	≥ 2 cm	Negativna	Ne glede na obseg	B2 (C1)
	< 2 cm	Pozitivna	Ne glede na obseg	
Visoko tveganje	≥ 2 cm	Pozitivna	Ne glede na obseg	C1 (C2)

\*Glede na klasifikacijo Querleu – Morrow (Tabela 1)

### 3.1.1 DOPOLNILNO OBSEVANJE PRI RAKU MATERNIČNEGA VRATU

Odločitev o dodatnem pooperativnem obsevanju po operaciji raka materničnega vratu temelji na patohistoloških dejavnikih tveganja za ponovitev bolezni. Če je možno, se skušamo izogniti kombiniranemu načinu zdravljenja z operacijo in obsevanjem zaradi večje verjetnosti zapletov zdravljenja, ki nastanejo kot posledica operacije na eni in obsevanja na drugi strani.

Nižje stadije bolezni, FIGO stadij IB1 in IIA1 (Tb1 in T2a1), lahko zdravimo tako z operacijo kot z radikalnim obsevanjem oziroma radikalno radiokemoterapijo. V do sedaj opravljenih randomiziranih raziskavah, ki so primerjale operacijo in obsevanje, razlik v preživetju med obema zdravljenjema niso dokazali. Res pa je, da nobena randomizirana raziskava ni direktno primerjala operacije in radikalne radiokemoterapije. Osnovna preiskava, na podlagi katere se odločamo o vrsti zdravljenja, je magnetno resonančna (MR) preiskava medenice, na podlagi katere se lahko določi večina najpomembnejših dejavnikov tveganja, kot so velikost tumorja, zajetost parametrijev in prisotnost patoloških bezgavk v medenici. V primeru jasnih dejavnikov tveganja za pooperativno obsevanje ima prednost pri izbiri zdravljenja radikalna radiokemoterapija.

Med dejavnike tveganja za ponovitev bolezni sodijo: velikost tumorja, prisotnost limfovaskularne invazije, globina invazije v stromo, pozitivne bezgavke v medenici, zajetost parametrijev in pozitivni varnostni rob. Nekateri avtorji omenjajo tudi ne-ploščacelocelčni histološki tip raka, stopnjo diferenciacije in zajetost spodnjega uterinega segmenta, vendar pa se v večini raziskav niso izkazali za pomembnejše. V primeru prisotnosti enega ali več dejavnikov tveganja se lahko 5-letno preživetje zmanjša za 50–70 %. Metaanaliza dveh randomiziranih raziskav je pokazala, da pooperativno obsevanje pri zgodnjih stadijih raka materničnega vratu (IB-IIA) zmanjša možnost za ponovitev bolezni in progres bolezni v 5 letih: relativni riziko (RR) 0,6, 95-% interval zaupanja (CI) 0,4–0,9. Zaenkrat raziskave niso potrdile, da ima dopolnilno obsevanje vpliv na podaljšanje celokupnega preživetja, ima pa vpliv na podaljšanje preživetja brez progressa bolezni. Tveganje za nastanek zapletov je večji pri kombiniranem zdravljenju, vendar pa je število pomembnih zapletov G3/G4 nizko in statistično neznačilno (6,6 % pri pooperativno obsevanih in 2,1 % pri operiranih bolnicah). Razen tega v raziskavah, ki so primerjale operacijo in operacijo ter pooperativno obsevanje, niso uporabljali modernih, visoko konformnih obsevalnih tehnik, kot sta intenzivno modulirajoče ali volumetrično modulirajoče ločno obsevanje (angl. intensity modulated radiation therapy (IMRT)/volumetric



modulated arc therapy (VMAT)), ki jih uporabljamo danes.

Dejavnike tveganja, ki narekujejo dopolnilno obsevanje, lahko razvrstimo v skupino s srednjim ali visokim tveganjem za ponovitev bolezni.

### Srednje rizična skupina

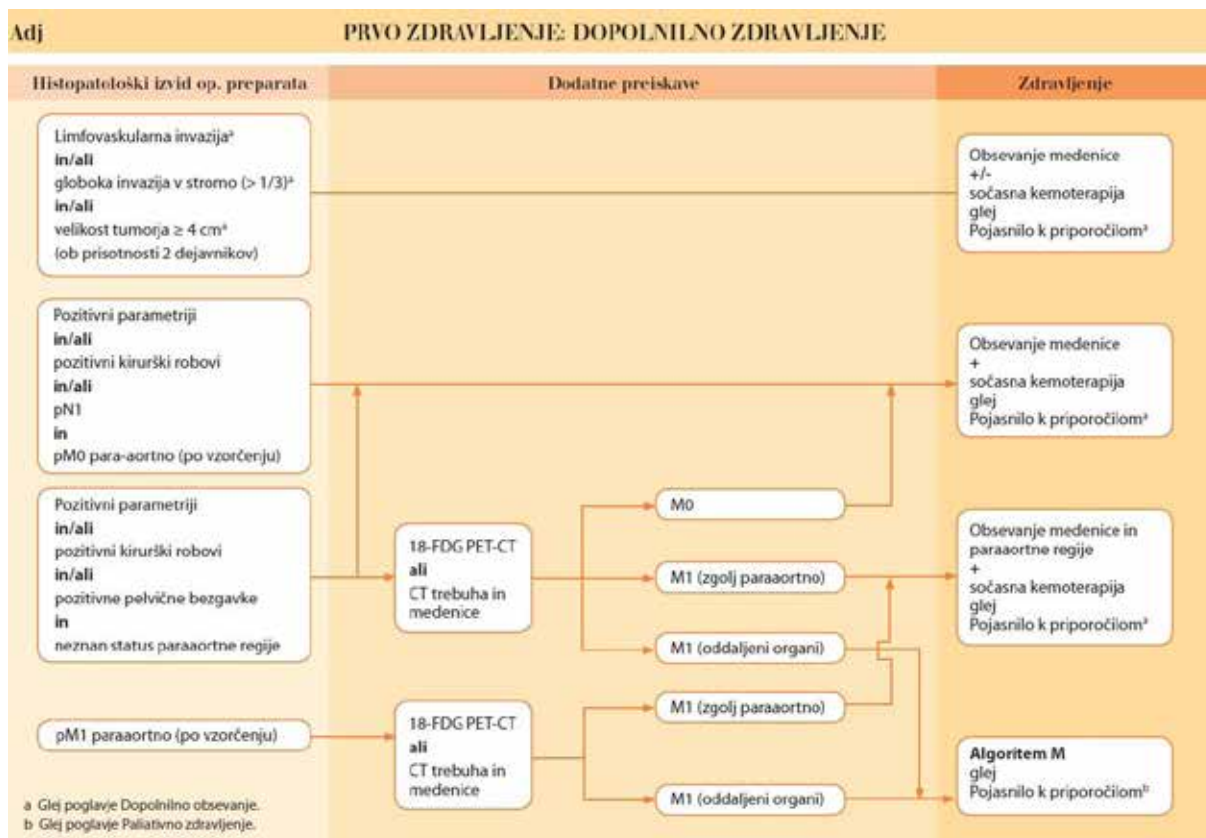
V skupino dejavnikov s srednjim tveganjem za ponovitev bolezni sodijo: velikost tumorja, prisotnost limfovaskularne invazije (LVI) in globina invazije v stromo. Možnost za ponovitev bolezni v primeru prisotnih srednje rizičnih dejavnikov je lahko ob zdravljenju zgolj z operacijo do 30 %. Pri teh bolnicah priporočamo pooperativno obsevanje (priporočilo stopnje B). Izjemoma lahko po ESGO/ESTRO/ESP priporočilih pri stadijih pT1b1/pT2a1 pooperativno obsevanje v timih z izkušnjami z zdravljenjem in spremljanjem teh bolnic tudi opustimo, a le v primeru, da je bil opravljen ustrezen radikalni tip histerektomije po Querleuju in Morrowu. Klasični Sedlisovi dejavniki tveganja so srednje rizični dejavniki tveganja za ponovitev bolezni. Poleg LVI je to še velikost tumorja  $\geq 4$  cm in globoka invazija v stromo. V retrospektivni analizi Monka in sodelavcev naj bi se tudi pri bolnicah s tumorjem  $> 2$  cm z dodatkom radiokemoterapije izboljšalo 5-letno preživetje za 19 %, zato nekateri avtorji priporočajo uporabo radiokemoterapije tudi pri srednje rizični skupini.

### Visoko rizična skupina

Med dejavnike z visokim tveganjem za ponovitev bolezni sodijo: mikroskopsko (pN1mi) ali makroskopsko pozitivne bezgavke, pozitivni varnostni rob (nožnica/parametriji) in zajetost parametrijev. Pri teh bolnicah priporočamo pooperativno radiokemoterapijo z ali brez brahiterapije v primeru ostanka v nožnici (priporočilo stopnje B). Raziskave so potrdile dobrobit radiokemoterapije kot primarno ali dopolnilno zdravljenje po operaciji raka materničnega vratu pri stadijih IB2-IIA, z 10 %

izboljšanjem 5-letnega celokupnega preživetja v primerjavi z radioterapijo. Ta dobrobit je največja v skupini bolnic s pozitivnimi bezgavkami (18). Randomizirana raziskava GOG 109/SWOG 8797/RTOG 91-12 (angl. Gynecological Oncology Group 109/Southwest Oncology Group 8797/Radiation Therapy Oncology Group 91-12), v katero je bilo vključenih 243 bolnic, je pokazala 10 % izboljšanje 4-letnega preživetja pri bolnicah s prisotnimi visoko rizičnimi dejavniki tveganja. Kasnejša analiza podatkov te raziskave je pokazala največjo razliko v 5-letnem preživetju pri bolnicah s pozitivnima dvema ali več bezgavkami (55 % proti 75 %). V primeru ene pozitivne bezgavke je bila razlika v 5-letnem celokupnem preživetju 4 % (79 % proti 83 %). Bolnice s pozitivnimi paraaortnimi bezgavkami so imele slabše preživetje kot tiste s pozitivnimi pelvičnimi bezgavkami. Prognoza bolnic z eno pozitivno paraaortno bezgavko je bila primerljiva s prognozo bolnic, ki so imele več pozitivnih pelvičnih bezgavk.

Pooperativno obsevanje poteka z uporabo IMRT/VMAT tehnike. Predpisana doza obsevanja je običajno 46–50 Gy +/- sočasna kemoterapija s cisplatinom v dozi 40 mg/m<sup>2</sup> enkrat tedensko. Na mesto mikroskopskega ali makroskopskega ostanka bolezni ali preboja preko bezgavčne kapsule lahko dodamo višjo dozo obsevanja, če je to mesto vidno ali označeno s kirurškimi sponkami. V primeru kontraindikacij za cisplatin nekateri priporočajo uporabo karboplatina. Po podatkih iz literature je dobrobit karboplatina manjša od cisplatina, zato je odločitev individualna, upošteva stanje zmogljivosti bolnice in pridružene bolezni. V primeru ostanka bolezni v nožnici lahko dodamo brahiterapijo. Intravaginalna brahiterapija je indicirana v primeru ostanka na sluznici nožnice in globine do 5 milimetrov. V primeru globljih tumorjev prihaja v poštev intersticijska brahiterapija. S pooperativnim zdravljenjem je smiselno pričeti v 4–6 tednih po operaciji, zato je treba bolnice čimprej predstaviti na multidisciplinarnem ginekološko-onkološkem konziliju za nadaljevanje zdravljenja.



Slika 4: Algoritem dopolnilnega zdravljenja po operaciji

### 3.1.2 DOPOLNILNO (ADJUVANTNO) SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Namen dopolnilnega sistemskega zdravljenja pri zdravljenju raka je preprečiti pojav oddaljenih zasevkov in s tem izboljšati preživetje bolnic. Do sedaj nobena klinična raziskava ni uspela prikazati dobrobiti dopolnilnega sistemskega zdravljenja pri raku materničnega vratu. Leta 2011 je bila objavljena prospektivna randomizirana klinična raziskava faze III, ki je sicer pokazala značilno boljše 3-letno preživetje brez ponovitve bolezni (74 % proti 65 %; razmerje tveganj - RT 0,68;  $p = 0,029$ ) in boljše 3-letno celokupno preživetje (RT 0,68;  $p = 0,022$ ) bolnic, ki so po zaključnem zdravljenju z radiokemoterapijo prejele še dva ciklusa dopolnilne kemoterapije (kombinacija gemcitabina in cisplatina), v primerjavi z bolnicami, ki niso prejele dopolnilne kemoterapije. Vendar pa je bilo v skupini bolnic, ki so bile zdravljene z dopolnilno kemoterapijo, značilno več resnih neželenih učinkov stopnje 3 ali 4 (86 % proti 46 %;  $p < 0,001$ ) kot pri bolnicah, ki dopolnilne kemoterapije niso prejele. Dve bolnici, ki sta bili v skupini z dopolnilno kemoterapijo, sta zaradi neželenih učinkov umrli. Zaradi tega se dopolnilno sistemsko zdravljenje zaenkrat odsvetuje. Priporoča se vključitev v klinične raziskave. Trenutno potekata dve klinični raziskavi, ki bosta odgovorili na vprašanje o vlogi sistemske kemoterapije v sklopu dopolnilnega zdravljenja bolnic z rakom materničnega vratu – raziskava OUTBACK in raziskava EMBRACE 2. Raziskava EMBRACE 2 poteka tudi na Onkološkem Inštitutu Ljubljana.

### 3.2 RADIKALNO OBSEVANJE

Radikalno obsevanje pride v poštev pri bolnicah z RMV FIGO stadija IA2, ki so zavrnile kirurško zdravljenje, ali v primeru kontraindikacij za operacijo. Za bolnice z RMV stadija FIGO IB1-IIA radikalno obsevanje predstavlja zdravljenje, enakovredno operaciji, verjetno z manj poznih posledic. Objavljeni so rezultati randomizirane raziskave, ki je primerjala učinkovitost kirurškega zdravljenja in zdravljenja z radikalnim obsevanjem pri bolnicah z rakom materničnega vratu FIGO stadija IB-IIA. Statistično značilnih razlik v 5 letnem celokupnem preživetju (83 % v obeh skupinah) in preživetju brez bolezni (74 % v obeh skupinah) med skupinama bolnic niso dokazali, pri čemer je bilo 64 % bolnic, zdravljenih z operacijo, pooperativno še obsevanih. Po 20-letnem sledenju je bilo celokupno preživetje 72 % pri operiranih in 77 % pri obsevanih bolnicah ( $p = 0,208$ ). Pozni zapleti so bili opisani pri 32 % operiranih in 23 % obsevanih bolnic ( $p = 0,006$ ).

Za bolnice z lokalno ali lokoregionalno napredovalo boleznijo (T1b2, 2a2-4a, N1) radikalno obsevanje predstavlja zdravljenje izbora (priporočilo stopnje A). Pri bolnicah se poskušamo izogniti kombinaciji radikalne operacije in pooperativnega obsevanja zaradi večje morbiditete po kombiniranem zdravljenju (priporočilo stopnje B). Zato moramo pri bolnicah z RMV stadija T1b1 in T2a opraviti MR medenice za natančnejšo opredelitev obsega bolezni. V primeru patoloških medeničnih bezgavk, TNM stadija  $\geq$  T1b2, T2a2 in/ali globoke infiltracije v stromo materničnega vratu tudi pri teh bolnicah obsevanje predstavlja zdravljenje izbora. Pri bolnicah brez negativnih napovednih dejavnikov (globoka invazija v cervikalno stromo, LVI, velikost tumorja) alternativno v poštev pride tudi kirurško zdravljenje, pri čemer pa je kvaliteta kirurškega posega, vključno s primerno resekcijo parametrijev in limfadenektomijo, bistvenega pomena. Kot prvi korak operativnega posega je priporočena biopsija varovalne bezgavke z zmrzlim rezom. V primeru makroskopskih ali mikroskopskih zasevkov v bezgavkah je treba operacijo prekiniti in bolnico napotiti na zdravljenje z radikalno radiokemoterapijo. Glede na ESGO-ESTRO-ESP priporočila pride v poštev odstranitev patoloških bezgavk.

Pelvična limfadenektomija pred radikalnim obsevanjem ni potrebna (priporočilo stopnje C). V poštev pride odstranitev morebitnih patoloških bezgavk v medenici in, pri bolnicah z negativnimi paraaortnimi bezgavkami na slikovnih preiskavah, paraaortna limfadenektomija vsaj do nivoja spodnje mezenterične arterije, z namenom določitve obsega bolezni (priporočilo stopnje C).

Patološke bezgavke v medenici in/ali paraaortni regiji obsevamo s sočasnimi ali naknadnim dodatkom doze. Pri višini doze smo omejeni z na lego bezgavke in kritičnih organov.

Pri bolnicah z RMV stadija IVA izjemoma pride v poštev tudi uvodna sistemska kemoterapija, ki ji sledi radikalna radio(ke- mo)terapija. Tako zdravljenje je povezano z večjo verjetnostjo zapletov.

Lokalna kontrola in celokupno preživetje po zdravljenju z radikalno teleradioterapijo in konvencionalno 2D brahiterapijo sta v retrospektivnih raziskavah 75–95 % in 60–90 % za FIGO stadij I-II, 55–65 % in 40–60 % za stadij III ter 30 % in  $\leq$  20 % za stadij IV. Dobrobit slikovno vodene adaptivne BRT (IGABT) v primerjavi z 2D BRT je bila dokazana v več mono-institucionalnih raziskavah in potrjena v multicentrični retrospektivni raziskavi retroEMBRACE. Z IGABT je bila lokalna kontrola pri FIGO stadiju IB1-IB2 98–100 %, stadiju IIB 93–96 % ter pri stadiju III-IVA 73–86 %. V raziskavi retroEMBRACE se je izboljšanje lokalne in regionalne kontrole odrazilo tudi v izboljšanju celokupnega preživetja za 10 % v primerjavi s historičnimi retrospektivnimi raziskavami. Pozne posledice visoke stopnje (G3-5) se po zdravljenju z IGABT na posameznih organskih sistemih (gastrointestinalni, genitourinarni, nožnica) pojavijo pri 3–6 % bolnic. V francoski randomizirani raziskavi STIC je bilo pri bolnicah, zdravljenih z IGABT, poznih posledic 50 % manj kot pri bolnicah, zdravljenih z 2D BRT. Pozne posledice nizke stopnje (G1) na črevesu se pojavijo pri okrog 40 % bolnic, druge stopnje (G2) pri 15 % bolnic in visoke stopnje (G3-4) pri manj kot 4 % bolnic. Pogostejše odvajanje vode in/ali zapovedovalnost, inkontinenca in cistitis prve do četrte stopnje (G1-4) pa se pojavijo pri 24,5 %, 16,1 % in manj kot 6 % bolnic. Limfedem spodnjih okončin se pojavi pri 22 % bolnic. Verjetnost za pojav limfedema je večja pri bolnicah po vzorčenju medeničnih bezgavk (HR = 2,225,  $p = 0,001$ ) in prekomerno prehranjenih bolnicah (HR = 1,062,  $p < 0,001$ ), medtem ko dodatek doze na bezgavke ne vpliva na pojavnost limfedema.

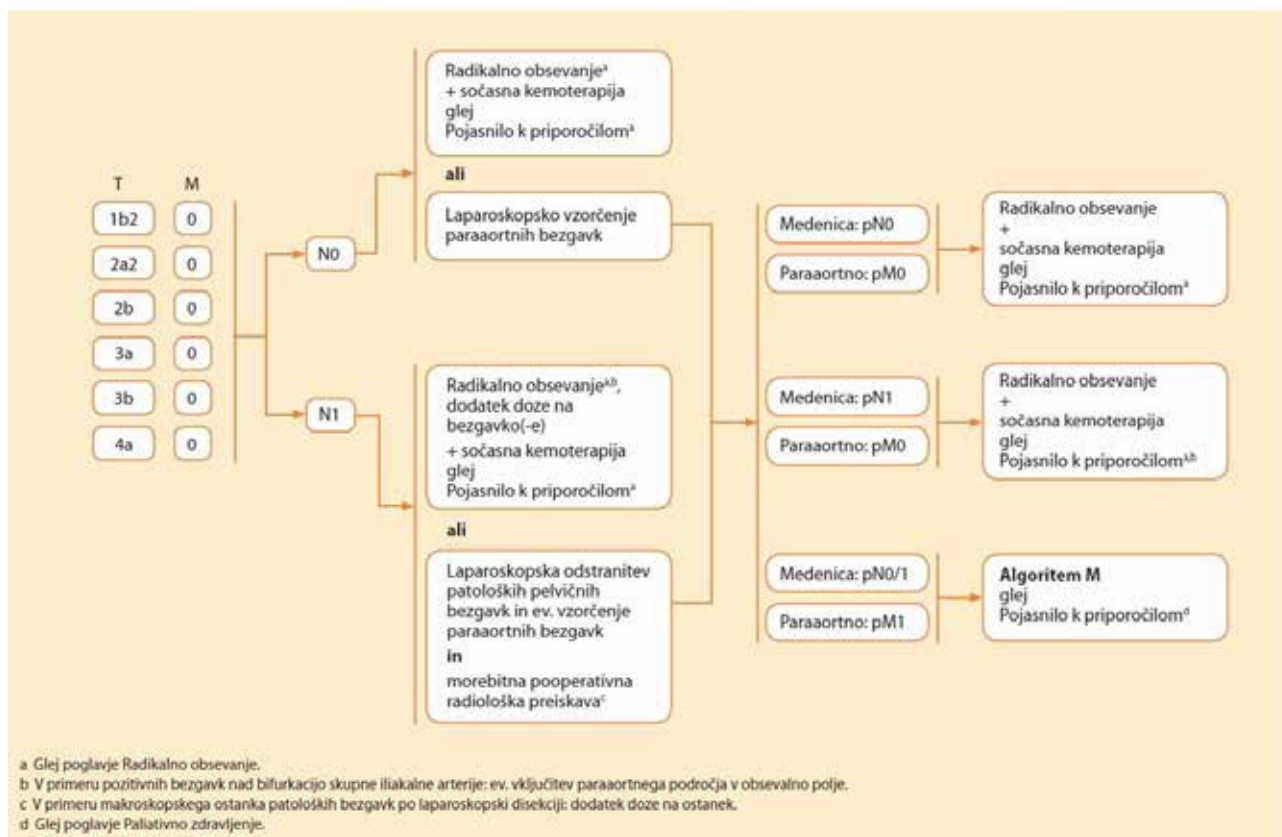
#### 3.2.1 SOČASNA KEMOTERAPIJA

Prednost radiokemoterapije pred radioterapijo je bila dokazana v nekaj randomiziranih raziskavah, vpliv sočasne kemoterapije pa je bil potrjen tudi v metaanalizah. 5-letno celokupno preživetje je bilo pri bolnicah, ki so prejele sočasno kemoterapijo, za 6 % boljše kot pri le obsevanih bolnicah (60 % proti 66 %,  $p < 0,001$ ), boljša je bila tudi lokoregionalna kontrola in preživetje brez ponovitve bolezni. Pomembno je število prejetih ciklusov sočasne kemoterapije, predvsem pri bolnicah s pozitivnimi bezgavkami in napredovalim FIGO stadijem. Pri teh bolnicah je zgodnja analiza v raziskavi EMBRACE pokazala več sistemskih ponovitev bolezni, če so prejele  $\leq$  4 cikluse sočasne kemoterapije v primerjavi z bolnicami, ki so prejele  $>$  4 cikluse. Najpogosteje uporabljamo kemoterapijo s cisplatinom 40 mg/m<sup>2</sup> v tedenskih odmerkih.

#### 3.2.2 PRINCIPI RADIOTERAPIJE

Obsevanje poteka v skladu z veljavnim protokolom obravnave bolnic z RMV na Onkološkem inštitutu. Standardno zdravljenje predstavlja teleradioterapija z ali brez sočasne kemoterapije

## PRVO ZDRAVLJENJE: RADIKALNO OBSEVANJE +/- SOČASNA KEMOTERAPIJA

RT<sup>1</sup>

Slika 5: Algoritem zdravljenja s primarno radioterapijo z ali brez sočasne kemoterapije

ter slikovno vodena adaptivna brahiterapija. Čas zdravljenja ne sme preseči 7–8 tednov, priporočeno trajanje zdravljenja je  $\leq 50$  dni. Dokazano je, da je lokalna kontrola boljša pri bolnicah, ki zdravljenje zaključijo v 50 dneh. Ob podaljšanju časa zdravljenja za en teden je lokalna kontrola slabša za 1–4 %, pri bolnicah brez sočasne kemoterapije pa tudi do 8 % za vsak podaljšan teden zdravljenja. Z zdravljenjem pričnemo čim prej, ko so opravljene zamejitvene preiskave in narejen obsevalni načrt. Izogibamo se prekinitvam zdravljenja.

### 3.2.3 TELERADIOTERAPIJA

Priprava na obsevanje poteka na CT in MR simulatorju, vrstitev temelji na zlitju CT in MR posnetkov, ob upoštevanju izvida ginekološkega pregleda, diagnostične MR in PET CT preiskave ter morebitnega kirurškega zapisnika in histološkega izvida po odstranitvi patoloških medeničnih bezgavk. Zaželeno je obsevanje z IMRT (intenzivno modilirajoča radioterapija) ali VMAT (volumetrično modilirajoča ločna terapija) tehniko, pri katerih je v primerjavi s 3D konformnim obsevanjem manj akutnih posledic na črevesju. Pri uporabi visoko konformnih obsevalnih tehnik je priporočena vsakodnevna uporaba slikovno vodene obsevanja (IGRT), ki omogoča zmanjšanje varnostnih robov ter upoštevanje premikanja tarče in kritičnih organov.

V tarčni volumen za TRT vključimo primarni tumor v materničnem vratu, parametrijih, nožnici, materničnem telesu, celotno maternico in parametrije, nožnico 2 cm pod spodnjim robom tumorja, glede na velikost tumorja tudi sakrouterina ligamenta,

patološke bezgavke v medenici in paraaortnem področju ter bezgavčna področja, v katera poteka limfna drenaža (obturatorne in presakralne bezgavke, bezgavke ob zunanjem, notranjem in skupnem iliakalnem žilju). V primeru zajetosti spodnje tretjine nožnice v elektivni tarčni volumen vključimo tudi ingvinalne bezgavke, v primeru patoloških bezgavk v paraaortnem področju pa tudi bezgavke vsaj do nivoja renalnih žil. Paraaortno bezgavčno področje v elektivni tarčni volumen vključimo tudi v primeru zajetosti bezgavk ob skupnem iliakalnem žilju. Pri bolnicah z majhnim tumorjem, brez LVI in z negativnimi bezgavkami (MR, PET-CT) lahko razmislimo o izključitvi bezgavk ob skupnem iliakalnem žilju iz tarčnega volumna (malo medenično polje).

Bolnice obsevamo z dozo 45–50,4 Gy v dnevni odmerkih po 1,8–2 Gy, paraaortno regijo do 45 Gy. Patološke bezgavke obsevamo z dodatkom doze do skupne doze 55–60 Gy (EQD2), vključujoč dozni prispevek brahiterapije.

### 3.2.4 BRAHITERAPIJA

Brahiterapija praviloma sledi po koncu ali v zadnjih dneh teleradioterapije. Izjemoma, pri tumorjih stadija T1a2, lahko predstavlja edino zdravljenje. Temelji na vrisovanju tarče na MR posnetkih z vstavljenim aplikatorjem. Ob kontraindikacijah za MR slikanje uporabimo CT ali UZ posnetke, vendar za slednje tarčni koncept še ni izdelan. Aplikatorje vstavimo v regionalni ali splošni anesteziji. Aplikator je vedno sestavljen iz intrakavitarnega dela, ki ga tvorita intrauterina sonda in vaginalni del aplikatorja (obroček, ovoidi ali mullaža). Pri velikih tumorjih



ali neugodni topografiji v medenici intrakavitarni pridružimo še intersticijsko komponento. Skozi odprtine vaginalnega dela aplikatorja v tumor vstavimo vzporedne in/ali poševne intersticijske igle. Z uporabo intersticijske komponente pomembno izboljšamo lokalno kontrolo pri velikih tumorjih brez povečanja verjetnosti poznih posledic. Tarčne volumne v brahiterapiji RMV vrisujemo v skladu s priporočili GEC-ESTRO in poročilom ICRU 89 in vključujejo makroskopski ostanek tumorja (GTV-T), visoko rizični tarčni volumen (CTV-THR), v katerega vključimo maternični vrat v celoti ter sive cone v parametrijih, nožnici, maternici in drugih sosednjih tkivih/organih, ter srednje rizični tarčni volumen (CTV-TIR).

Cilj brahiterapije je obsevanje z dozo 45–50 Gy (EQD2) z namenom, da bi skupaj s TRT (45 Gy) dosegli D90 na CTV-THR  $\geq 85$ –90 Gy, D98 na GTV-T  $> 90$  Gy in D98  $> 60$  Gy na CTV-TIR. Pri obsevanju z dozo  $\geq 85$  Gy na CTV-THR lahko dosežemo lokalno kontrolo  $\geq 94$  % pri manjših,  $> 93$  % pri srednje velikih in  $> 86$  % pri velikih tumorjih. Seštevek doze na kritične organe (mehur, danko, črevo) pri TRT in BRT poročamo v obliki najnižje doze na najbolj obsevana 2 cm<sup>3</sup> organa (D2cc). Omejitev D2cc na danko na  $\leq 65$  Gy zmanjša verjetnost krvavitve in proktitisa  $\geq G2$  na  $\leq 5,2$  % oz.  $\leq 4,6$  %, D2cc  $\leq 75$  Gy pa zmanjša verjetnost nastanka fistule na  $\leq 2,7$  %. Kot izhodišče za optimizacijo obsevalnega načrta nam služi normalizacija doze v točki A (plan A), geometrični točki, ki se nahaja 2 cm od sredine intrauterine sonde in 2 cm nad zgornjo površino vaginalnega dela aplikatorja. Brahiterapija najpogosteje poteka v 2 PDR frakcijah, lahko pa tudi v 1 PDR ali 3–4 HDR frakcijah.

Če brahiterapija tehnično ni izvedljiva, je zdravljenje zgolj s TRT paliativno. Uporaba drugih tehnik za dodatek doze na primarni tumor, vključno s sodobnimi tehnikami, npr. stereotaktičnim obsevanjem, je odsvetovana, prav tako ni priporočena uporaba centralne zaščite za dodajanje doze na parametrije po obsevanju s 45–50 Gy.

#### 4. PREDOPERATIVNO (NEOAJUVANTNO) SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Neoadjuvantno sistemsko zdravljenje s kemoterapijo je dokazano manj učinkovito kot primarna radiokemoterapija, zato se v primarnem zdravljenju raka materničnega vratu ne priporoča.

Pred kratkim je bila objavljena prospektivna randomizirana klinična raziskava faze III, v katero je bilo vključenih 635 bolnic z napredovalim rakom materničnega vratu, ki so bile randomizirane v dve skupini: prva skupina (316 bolnic) je bila zdravljena z neoadjuvantno kemoterapijo (kombinacija paklitaksel+karboplatin), ki ji je nato sledila operacija, medtem ko je bila druga skupina (317 bolnic) zdravljena s standardno radiokemoterapijo (radioterapija s sočasnim cisplatinom). Bolnice, ki so bile zdravljene z neoadjuvantno kemoterapijo in operacijo, so imele značilno slabše 5-letno preživetje brez ponovitve bolezni (69 % proti 77 %;  $p=0,038$ ; (HR (angl. hazard ratio) oz. razmerje tveganj = 1,38), ni pa bilo razlik v 5-letnem celokupnem preživetju (75 % proti 75 %) v primerjavi z bolnicami, ki so bile zdravljene s standardno radio-kemoterapijo. Zaradi tega zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo ni priporočeno kot standardno zdravljenje. V poštev prihaja le v primeru, ko primarno zdravljenje z radioterapijo (ali radiokemoterapijo) ni možno oz. se mu skušamo izogniti. Vendar gre v tem primeru za večjo verjetnost ponovitve bolezni.

V državah, kjer bolnice nimajo možnosti primarnega zdravljenja z radioterapijo (ali radiokemoterapijo), uporabljajo zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo. Zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo ne izboljša preživetja v primerjavi s primarno operacijo. Leta 2013 sta bili objavljeni dve metaanalizi, ki sta ugotavljali vlogo in pomen neoadjuvantnega sistemskega zdravlje-

nja. Prva metaanaliza, ki je vključila 9 raziskav, je pokazala, da lahko zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo v stadijih bolezni IBI-IIA zmanjša potrebo po dopolnilnem obsevanju (zaradi zmanjšanja primarnega tumorja in zasevkov), vendar brez vpliva na celokupno preživetje bolnic. Druga meta-analiza, ki je vključevala 18 raziskav, je pokazala, da je objektivni odgovor na zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo (ki ji nato sledi operacija) prognostični dejavnik za preživetje brez napredovanja bolezni in celokupno preživetje.

Pri mlajših bolnicah z zgodnjim rakom materničnega vratu, ki želijo po zaključenem zdravljenju roditi, obstaja možnost pričetka zdravljenja z neoadjuvantno kemoterapijo, ki ji nato sledi operacija z namenom ohranitve plodnosti (trahelektomija in pelvična limfadenektomija). Na ta način se skušamo izogniti zdravljenju z obsevanjem, ki povzroči trajno okvaro plodnosti. Pred kratkim so bila objavljena skupna priporočila Evropskega združenja za ginekološko onkologijo, Evropskega združenja za radioterapijo in Evropskega združenja za patologijo (ESGO-ESTRO-SGO), v katerih so zavedena osnovna navodila in postopki, ki so potrebni za zdravljenje z namenom ohranitve rodne sposobnosti. Zdravljenje z namenom ohranitve plodnosti prihaja v poštev le pri majhnih karcinomih ( $\leq 2$  cm), v primeru histološko potrjenega ploščatoceličnega karcinoma (ali adenokarcinoma, povzročena s HPV) in v primeru, da bolezen ni razširjena v pelvične bezgavke. V primeru velikosti karcinoma  $> 2$  cm ohranitveno operacijo (trahelektomijo) odsvetujemo in priporočamo standardno zdravljenje z radiokemoterapijo, ki pa ne omogoča ohranitve rodne sposobnosti. V primeru, da imajo bolnice željo po ohranitvi rodne sposobnosti tudi pri karcinomih velikosti  $> 2$  cm, prihaja (v primeru negativnih pelvičnih bezgavk) v poštev pričetek zdravljenja z neoadjuvantno kemoterapijo, z namenom zmanjšanja karcinoma pod 2 cm, kar omogoča kasnejšo ohranitveno operacijo (trahelektomija). Leta 2015 je bila objavljena raziskava, ki je pokazala, da zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo pri velikosti karcinoma  $> 2$  cm omogoča pri večini (89 %) bolnic ohranitev rodne sposobnosti, po zaključenem zdravljenju je zanosilo 31 % bolnic, bolezen se je ponovila pri 8 % bolnic. Ker je tovrstno zdravljenje povezano z večjim tveganjem za ponovitev bolezni, je nujna obravnava in zdravljenje takšnih bolnic v specializiranih ginekološko-onkoloških centrih, ki imajo izkušnje s tovrstnim zdravljenjem, nujen je multidisciplinaren in individualiziran pristop s polno pojasnilno dolžnostjo.

#### 5. ZDRAVLJENJE PONOVIWE BOLEZNI

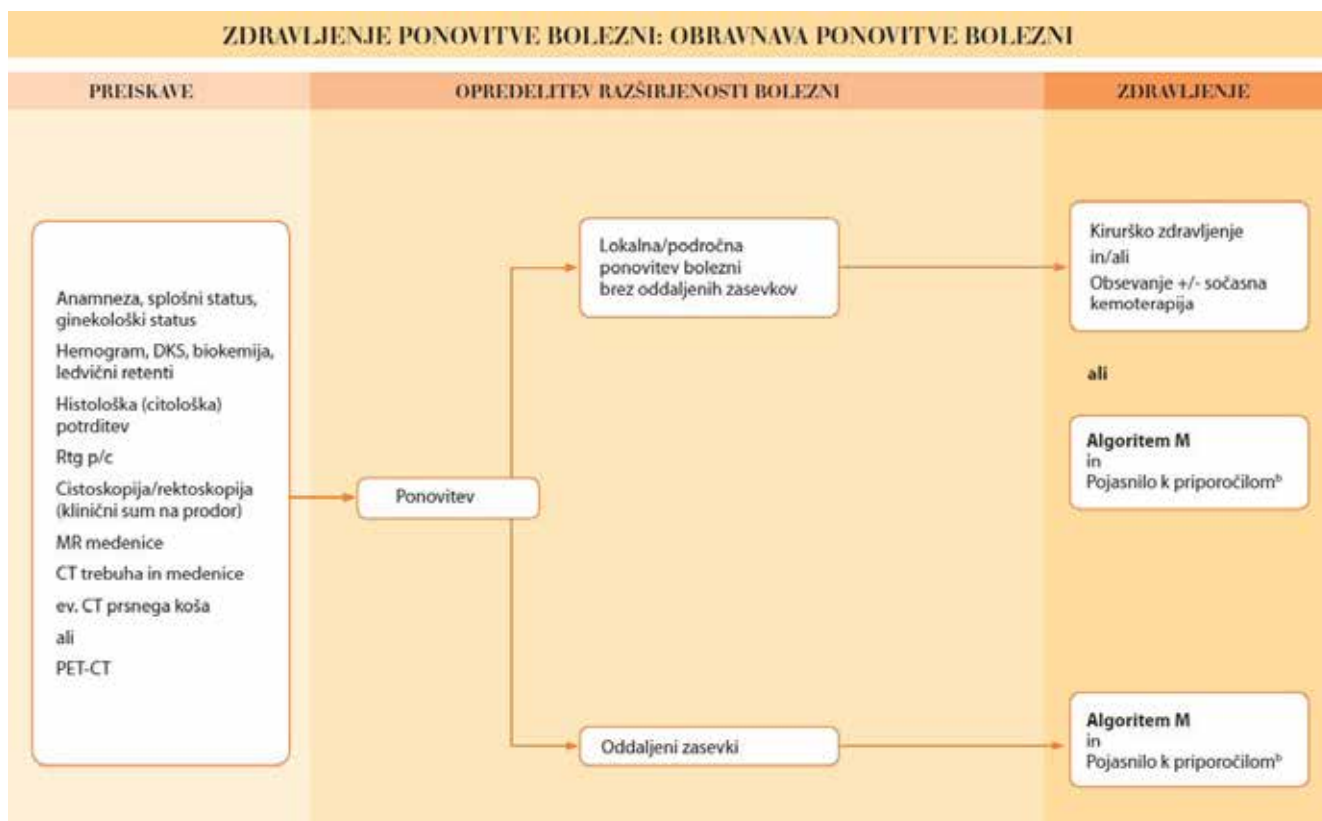
Zdravljenje ponovitve bolezni mora biti centralizirano, v ustanovi mora biti na voljo multidisciplinarni tim, ki naj vključuje poleg ginekologa onkologa tudi radiologa, radioterapevta onkologa, internista onkologa, patologa, urologa in plastičnega kirurga. Na voljo morajo biti tudi službe, ki bolnici pomagajo pri rehabilitaciji po zdravljenju in nudijo psihosocialno podporo.

##### 5.1 KIRURŠKO ZDRAVLJENJE PONOVIWE BOLEZNI

Pri bolnicah z lokalno (lokoregionalno) ponovitvijo RMV, pri katerih je standardno zdravljenje izčrpano, pride v poštev ultraradikalni kirurški poseg, ki ga imenujemo pelvična eksenteracija.

Poseg lahko izvedemo le pri bolnicah, kjer je ponovitev bolezni centralno v medenici, brez zajetosti medenične stene in/ali zasevkov v bezgavkah (stopnja priporočila D). Pred posegom je treba ponovitev bolezni histološko potrditi, s slikovnimi preiskavami pa je treba izključiti morebitno širjenje bolezni izven male medenice. Za oceno obsega bolezni v medenici je najprimernejša metoda MR (stopnja priporočila B), za oceno bolezni izven medenice pa CT prsnega koša in trebuha ali PET-CT (stopnja priporočila B).





Slika 6: Algoritem zdravljenja ponovitve bolezni

Poseg je smiseln, če lahko z njim bolezen v celoti odstranimo. Otekanje spodnjih okončin, prizadetost sečevodov in konstantna bolečina v mali medenici s širjenjem v spodnje okončine v večini primerov kažejo na neresektabilno bolezen.

Eksenteracija medenice obsega odstranitev sečnega mehurja, maternice, materničnih vezi, jajčnikov in jajcevodov, peritoneja male medenice in rektosigmoidnega kolona, lahko pa tudi sečnice, nožnice in dela mišic medeničnega dna. Pri sprednji eksenteraciji poleg maternice odstranimo še sečni mehur, pri zadnji eksenteraciji pa rektosigmo. Po posegu je lahko potrebna rekonstrukcija nožnice in/ali mišic medeničnega dna.

Perioperativna smrtnost pri tovrstnih posegih je 3–5 %, delež zgodnjih in poznih zapletov pa je okrog 50–60 %. Petletno preživetje po tovrstnem posegu je 55 %, če so resekcijski robovi negativni, in le 10 %, če so pozitivni.

Bolnice, ki so kandidatke za tovrsten poseg, moramo seznaniti z obsegom operacije, ki zelo vpliva na kakovost njihovega življenja in življenjske navade. Vedeti morajo, da bo okrevanje dolgotrajno in da je možnost zapletov velika.

Kirurško odstranjevanje posameznih žarišč bolezni v bezgavkah je vprašljivo, saj dobrobit takšnega posega ni jasna. Morebitni odstranitvi patoloških bezgavk naj, če je možno, sledi radioterapija. Odločitev o morebitni kirurški odstranitvi izoliranih zasevkov v oddaljenih organih sprejme multidisciplinarni konzilij, po posvetu s kirurgom specialistom o izvedljivosti in smiselnosti posega. Lahko se odločimo za resekcijo, radiofrekvenčno ablacijo, interventno brahiterapijo ali stereotaktično radioterapijo glede na število, velikost in lokacijo zasevka.

## 5.2 OBSEVANJE PRI PONOVIITVI BOLEZNI

Pri ponovitvi bolezni pride v poštev zdravljenje z obsevanjem v primeru, da je bila bolnica izhodiščno zdravljena le operativno ali kadar pride do ponovitve izven obsevalnega polja. Način in namen zdravljenja ponovitve bolezni je odvisen tako od obsega in mesta ponovitve, kakor tudi vrste predhodnega zdravljenja, splošnega stanja bolnice in pridruženih bolezni.

### 5.2.1 LOKALNA ALI REGIONALNA PONOVIITVE RMV

Ob lokalni in/ali regionalni ponovitvi bolezni pride v poštev poskus zdravljenja z radikalnim obsevanjem, če je bilo primarno zdravljenje RMV samo kirurško. Predhodno je treba narediti zamejitvene preiskave, ki natančno opredelijo obseg ponovitve bolezni ter izključijo morebitne oddaljene zasevke. Potrebna je tudi citološka ali histološka verifikacija. Zdravljenje centralne ponovitve bolezni z radikalnim namenom je izjemno zahtevno; potrebno je sodelovanje specialistov različnih strok.

Če je obseg ponovitve bolezni opredeljen kot ozdravljiv, bolnica pa ni zdravljena operativno iz praznitvijo medenice, zdravljenje z obsevanjem poteka, kot je opisano v poglavju Radikalno obsevanje RMV. Radikalni radiokemoterapiji sledi adaptivna brahiterapija – IGABT (stopnja priporočila C), kjer lahko glede na anatomske značilnosti ponovitve bolezni izkoristimo tudi prednosti individualnih aplikatorjev.

Bolnice z lokalno ponovitvijo bolezni imajo boljše preživetje kot bolnice z regionalno ponovitvijo. Na izid zdravljenja poleg lokalizacije ponovitve vplivata še velikost ponovitve in čas od primarnega zdravljenja. Pri bolnicah z majhno centralno ponovitvijo bolezni lahko z visoko dozo obsevanja dosežemo odlično

lokalno kontrolo, kar pa ne velja v primeru obsežne ali regionalne ponovitve. V mono-institucionalni raziskavi je 10-letno preživetje po obsevanju do 3 cm velike lokalne ponovitve 48 %, pri večjih ponovitvah pa je dolgotrajno preživetje zanemarljivo.

V primeru lokalne ponovitve bolezni pri bolnicah, ki so že bile zdravljene z obsevanjem (radikalno ali pooperativno), pride v poštev ponovno obsevanje z IGABT le pri zelo izbranih bolnicah, ki niso primerne za operativno zdravljenje z izpraznitvijo medenice. Takšno zdravljenje je povezano z visokim deležem stranskih učinkov.

Pri izbranih bolnicah z recidivno boleznijo, ki so zdravljene kirurško, je možno dodatno obsevanje operativnega ležišča z intraoperativno ali perioperativno brahiterapijo. S takšnim zdravljenjem izboljšamo lokalno kontrolo bolezni ob sprejemljivi toksičnosti za rizične organe.

Nove možnosti pri obravnavi bolnic predstavlja tudi stereotaktično obsevanje – SBRT (angl. stereotactic body radiotherapy). Dostopni so že rezultati manjših raziskav glede frakcionacije SBRT, kontrole bolezni in stranskih učinkov.

### 5.2.2 OLIGOMETASTATSKA PONOVI TEV BOLEZNI (IZVEN OBSEVALNEGA POLJA)

V primeru omejene ponovitve bolezni v bezgavkah supraklavikularno, mediastinalno ali paraaortno brez predhodnega obsevanja tega predela pride v poštev zdravljenje s teleradioterapijo z visoko dozo, lahko v kombinaciji s sočasno kemoterapijo s cisplatinom. S takšnim zdravljenjem lahko dosežemo boljšo kontrolo metastatske bolezni in daljši interval brez nadaljnjega napredovanja bolezni. Na voljo je vedno več podatkov o uporabi SBRT tehnike, izboljšanju lokalne kontrole bolezni in preživetju bolnic z izolirano metastatsko boleznijo.

## 6. SLEDENJE BOLNIC PO RADIKALNEM ZDRAVLJENJU

V sklopu letos objavljenih priporočil ESGO-ESTRO-ESP so zajeta tudi priporočila glede poteka, namena in vsebine sledenja. Poenotena mnenja glede sledenja bolnic po radikalnem zdravljenju RMV pa v svetu ni.

### 6.1 SPLOŠNA PRIPOROČILA

- Namen sledenja je zgodnje odkrivanje ponovitev bolezni, ocena dolgoročnega izhoda zdravljenja, spremljanje kvalitete zdravstvene oskrbe, poučevanje bolnic glede prepoznave simptomov in znakov ponovitve bolezni ter poznih posledic zdravljenja, pomoč pri rehabilitaciji bolnic ter podpora bolnicam po zdravljenju.

- Kontrolni pregled mora vsebovati anamnezo, klinični status, vključno z ginekološkim pregledom, ki mora vsebovati tudi rektalni pregled, ter oceno poznih posledic zdravljenja. V primeru poznih posledic po presoji lečečega zdravnika pride v poštev napotitev na nadaljnjo obravnavo k ustreznemu specialistu (npr. h gastroenterologu, dermatovenerologu – ambulanta za limfedem, uroginekologu, v hiperbarično komoro itd).
- Prvi dve leti so potrebne kontrole na 3 do 4 mesece, nato na 6 mesecev do dopolnjenih 5 let, kasneje enkrat letno (stopnja priporočila C). Sheme sledenja so lahko individualizirane glede na prisotnost negativnih napovednih dejavnikov, vrste zdravljenja in možnosti oziroma prisotnosti poznih posledic zdravljenja.
- Bolnicam s prezgodnjo iatrogeno menopavzo svetujemo uvedbo nadomestne hormonske terapije v skladu s priporočili. Bolnicam z ohranjeno maternico svetujemo (tudi po radikalnem obsevanju) kombinacijo estrogenov in progesterinov, bolnicam po histerektomiji monoterapijo z estrogeni (stopnja priporočila D).
- Dodatno laboratorijsko in slikovno diagnostiko delamo glede na simptomatiko in ugotovitve ob kliničnem pregledu. Za oceno morebitnega lokoregionalnega recidiva priporočamo MR ali CT medenice in trebuha. Pri bolnicah, ki so kandidatke za radikalno reševalno (angl. salvage) zdravljenje z operacijo ali obsevanjem, opravimo tudi PET-CT. Vsako ponovitev ali ostanek bolezni po radikalnem zdravljenju poskušamo citološko ali histološko potrditi.

### 6.2 SLEDENJE PO ZDRAVLJENJU Z OHRANITVIJO PLODNOSTI

Sledenje mora vršiti ginekolog onkolog, ki je strokovnjak za kolposkopijo. Shema sledenja je enaka kot v splošnih priporočilih. Po petih letih sledenja bolnico lahko vključimo v reden presejalni program. Glede na prisotnost negativnih napovednih dejavnikov ali prisotnost poznih posledic se lahko odločimo za drugačno shemo sledenja (stopnja priporočila C).

Sledenje naj vključuje HPV testiranje z ali brez citologije, lahko tudi kolposkopijo 6, 12 in 24 mesecev po zaključenem zdravljenju. Če je testiranje negativno, ga ponavljamo na 3 do 5 let, dokler je potrebno sledenje (stopnja priporočila C).

### 6.3 SLEDENJE PO HISTEREKTOMIJI

Sledenje vršita izmenično ginekolog onkolog operater ter izbrani ginekolog, priporočila so enaka, kot je zapisano v splošnih priporočilih. Odvzema citološkega brisa iz slepega konca nožnice ne priporočamo.

Vrsta zdravljenja	Meseci po končanem zdravljenju																		
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60	72	84	96	108	120
Op.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Op. + RT	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
RT +/- KT	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Op. - operacija; RT - obsevanje; KT - kemoterapija; ● radioterapevt onkolog ; ● operater; ● izbrani ginekolog

Slika 7: Shema sledenja po radikalnem zdravljenju

#### 6.4 SLEDENJE PO RADIKALNI RADIOKEMOTERAPIJI

- Sledenje poteka po enaki shemi, kot je opisana v splošnih priporočilih. Učinek zdravljenja ocenjujemo s slikovno metodo, ki je bila uporabljena v diagnostiki, praviloma MR medenice. Bolnice na slikanje napotimo vsaj 3 mesece po zaključnem zdravljenju, v primeru nejasnega izvida preiskavo ponovimo čez 2 do 3 mesece.
- Za oceno lokoregionalnega ostanka ali progressa je najprimernejša metoda MR medenice, za oceno oddaljenih zasevkov pa PET-CT, alternativno CT prsnega koša in trebuha (stopnja priporočila B).
- Rutinskega odvzema citološkega brisa v sklopu sledenja ne priporočamo.
- Bolnice je treba poučiti o možnosti razvoja stenoze nožnice po obsevanju in spodbujati uporabo vaginalnih dilatatorjev, lubrikantov in estrogenov lokalno.

Sledenje bolnic z lokoregionalno ponovitvijo bolezni, ki niso bile zdravljene z namenom ozdravitve, in bolnic z metastatsko boleznijo ne poteka po teh priporočilih. Obravnava teh bolnic je prilagojena glede na bolnično klinično sliko ter vrsto zdravljenja ob razširjeni oziroma ponovljeni bolezni.

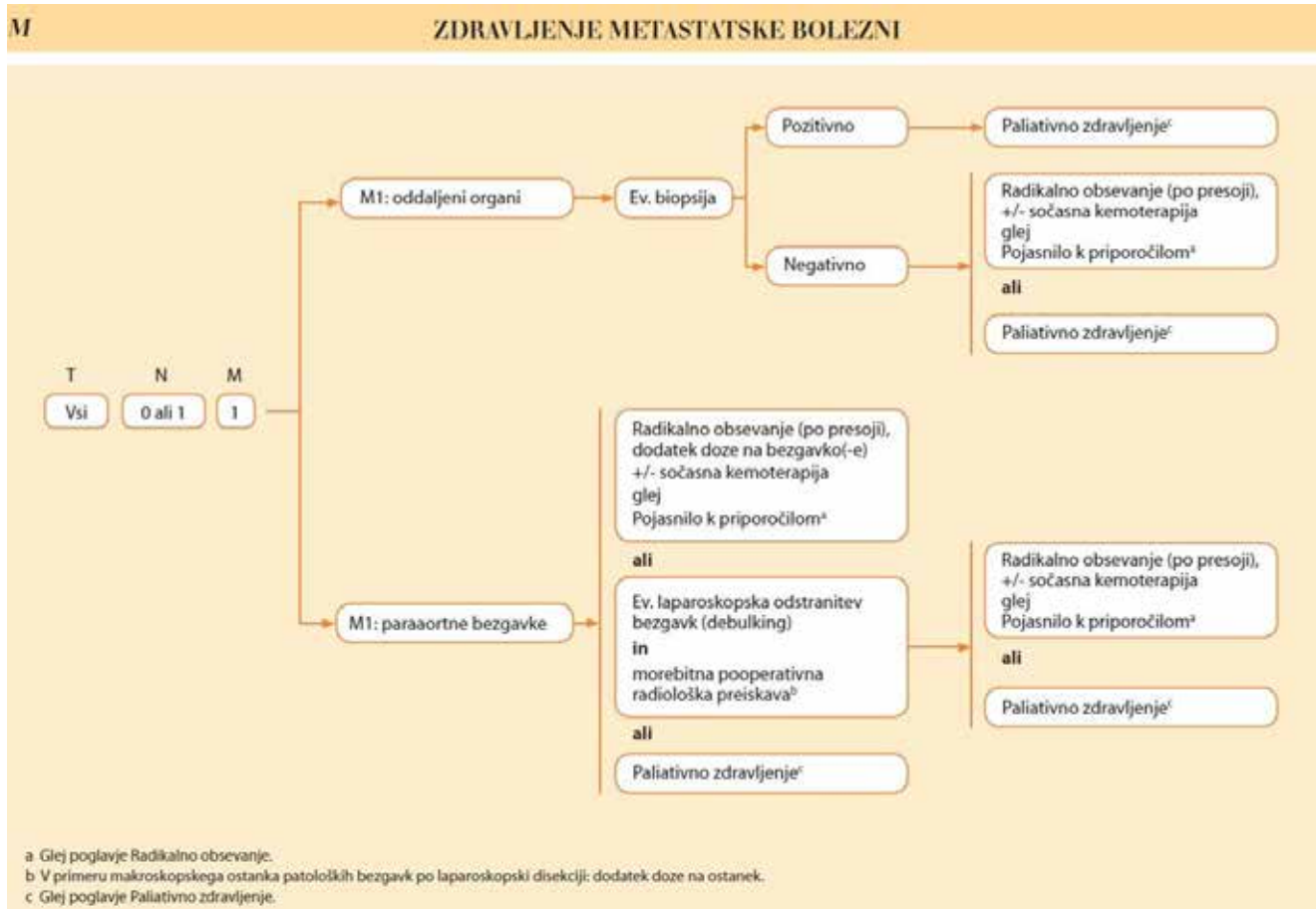
#### 7. PALIATIVNO ZDRAVLJENJE RAKA MATERNIČNEGA VRATU

Bolnice, ki imajo ob diagnozi prisotne oddaljene zasevke ali je prišlo pri njih do ponovitve bolezni, so praviloma neozdravljive, z redkimi izjemami v primeru ponovitve bolezni centralno

v medenici, kjer je možna radikalna kirurgija ali radikalno obsevanje. Ponovitev bolezni je lahko tudi lateralno v medenici in/ali izven medenice. V slednjem primeru so najpogostejša mesta ponovitve paraaortne bezgavke, pljuča, jetra in/ali kosti (najpogosteje predel torako-lumbarne hrbtenice). Primarno metastatskih bolnic z rakom materničnega vratu je okoli 5 %, medtem ko pri 15 % do 61 % bolnic pride do ponovitve bolezni s pojavom metastaz po zaključnem zdravljenju. Verjetnost ponovitve je odvisna od izhodiščnega stadija bolezni, največja je znotraj prvih dveh let po diagnozi.

#### 7.1 PALIATIVNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Vloga zdravljenja s sistemsko kemoterapijo je paliativna. Glede na številne dosedanje raziskave je najbolj učinkovita kemoterapija na osnovi platine. V retrospektivni analizi treh GOG raziskav se je izkazalo, da obstaja 5 neodvisnih dejavnikov, ki napovedujejo odgovor na kemoterapijo. Na zdravljenje slabše odgovorijo bolnice, ki so črne rase, so v slabem stanju zmogljivosti, imajo ponovitev v medenici ter so predhodno prejele radiosenzibilizator (tedenski odmerek cisplatina v sklopu radiokemoterapije) in/ali če je prosti interval med diagnozo in prvo ponovitvijo bolezni manj kot 12 mesecev. Izoblikovali so Moorov prognostični indeks, ki glede na število zgoraj omenjenih rizičnih dejavnikov bolnice razdeli v nizko rizične (0–1 dejavnik), srednje rizične (2–3 dejavniki) in visoko rizične (4–5 dejavnikov). Glede na to je lahko odgovor na kemoterapijo od 13 % do 43 %, preživetje brez napredovanja bolezni med 3 in 7 meseci ter celokupno preživetje od 5,5 do 12 mesecev.



Slika 8: Algoritem zdravljenja metastatske bolezni

Leta 2005 in 2014 sta bili objavljeni raziskavi GOG-169 (primerjava kombinacije cisplatina in paklitaksela proti cisplatinu v monoterapiji) in GOG-179 (kombinacija cisplatina in topotekana proti cisplatinu v monoterapiji), ki sta potrdili, da je kemoterapija s cisplatinom v kombinaciji s paklitakselom ali topotekanom bolj učinkovita od cisplatina v monoterapiji, ki je bil do takrat osnova zdravljenja metastatske bolezni. Raziskava GOG-179 je poleg podaljšanja časa brez napredovanja bolezni z 2,9 na 4,6 meseca pokazala tudi podaljšanje celokupnega preživetja s 6,5 na 9,4 meseca.

Leta 2009 je bila objavljena raziskava GOG-204, v kateri so primerjali štiri različne kombinacije kemoterapije, in sicer cisplatin in paklitaksel proti cisplatinu in vinorelbinu, cisplatinu in gemcitabinu ter cisplatinu in topotekanu pri bolnicah z metastatskim/recidivnim RMV. Raziskava je bila predčasno zaključena, saj med skupinami ni bilo statistično značilnih razlik v odstotkih odgovorov, času brez napredovanja bolezni in celokupnem preživetju. Na osnovi te raziskave se v zdravljenju metastatske bolezni lahko odločimo za kateregakoli od zgoraj opisanih kombinacij.

Leta 2014 je bila objavljena raziskava GOG-240, v katero so bile vključene bolnice z metastatskim/recidivnim RMV, zdravljene s kemoterapijo (kombinacija cisplatin + topotekan ali paklitaksel + topotekan) z ali brez dodatka biološkega zdravila bevacizumab. Slednji je humanizirano monoklonsko protitelo, usmerjeno proti rastnemu dejavniku za nastanek žil (angl. vascular endothelial growth factor – VEGF). Bolnice so bile v raziskavi zdravljene do progressa bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti, med katere sodijo tudi pojav fistul in/ali tromboembolični dogodki. Primarni cilj raziskave je bil ugotoviti, ali dodatek bevacizumaba podaljša preživetje in ali je pri bolnicah, ki so že predhodno (v sklopu primarnega zdravljenja ob radioterapiji) prejele cisplatin, kombinacija paklitaksela in topotekana učinkovitejša od standardne kemoterapije (paklitaksel in cisplatin). Rezultati raziskave so pokazali podobno učinkovitost obeh kombinacij kemoterapije (HR (angl. hazard ratio) oz. razmerje tveganj = 1,2). Dodatek bevacizumaba je pri obeh kombinacijah kemoterapije pomembno podaljšal celokupno preživetje (17 mesecev proti 13 mesecev). Z dodatkom bevacizumaba je bilo več objektivnih odgovorov na zdravljenje (49 % proti 36 %) in tudi podaljšano preživetje brez napredovanja bolezni (8 mesecev proti 6 mesecev). Kasneje je bila objavljena tudi prospektivna analiza Moorovih kriterijev, ki je pokazala, da je bevacizumab značilno bolj učinkovit pri visoko in srednje rizični skupini (HR = 0,54 in 0,67), medtem ko je dobrobit v nizko rizični skupini minimalna (HR = 0,96). Pri zadnji skupini bolnic je upravičeno, da se v primeru prisotnih neželenih sopojavov zdravljenja s kemoterapijo za dodatek bevacizumaba ne odločimo. V podanalizi raziskave GOG-240 dodatek bevacizumaba sicer ni poslabšal kvalitete življenja, je pa bil povezan z večjim odstotkom neželenih sopojavov, kot so arterijska hipertenzija, tromboembolični zapleti, gastrointestinalne ali genitourinarne fistule. Do pojava genitourinarnih fistul je prišlo pri 6 % bolnic – v vseh primerih so bile bolnice predhodno zdravljene z obsevanjem.

Večina bolnic z metastatskim/recidivnim RMV je v sklopu predhodnega zdravljenja s kemoradioterapijo že prejela cisplatin, zato so v raziskavi JCOG-0505 standardno kombinacijo cisplatina in paklitaksela, ki je veljala za standard do leta 2015, primerjali s kombinacijo karboplatina in paklitaksela. Pri bolnicah, ki so bile predhodno zdravljene s kemoradioterapijo s cisplatinom, je raziskava pokazala primerljivo učinkovitost kombinacije karboplatina in paklitaksela; med skupinama ni bilo značilnih razlik v deležu objektivnih odgovorov (60 % proti 63 %), medianem času brez napredovanja bolezni (6,2 meseca proti 6,9 meseca) in medianem celokupnem preživetju (17,5 meseca proti 18,3 meseca). Prednost karboplatina pred cisplatinom je v tem, da povzroča manj

neželenih učinkov: manj nevtropenij gradusa 3-4, manj febrilnih nevtropenij, manj okvar ledvične funkcije gradusa 3-4 in manj slabosti/bruhanja. V raziskavi JCOG-0505 so le v podskupini bolnic, ki predhodno še niso prejele cisplatina, dokazali dobrobit kombinacije s cisplatinom v celokupnem preživetju (23 mesecev proti 13 mesecev), v primerjavi s kombinacijo s karboplatinom.

Glede na raziskavi GOG-240 in JCOG-0505 je danes standardno zdravljenje metastatskega/recidivnega RMV kemoterapija s paklitakselom v kombinaciji s platino in dodatkom bevacizumaba. Vsekakor je pri odločitvi za uvedbo sistemskega zdravljenja treba upoštevati tudi stanje zmogljivosti bolnic, simptome bolezni, simptome po predhodni sistemske terapiji, želje bolnic in pričakovane stranske učinke sistemskega zdravljenja.

Glede na izsledke raziskav je možno ob nadaljnjem napredovanju bolezni tudi ponovno sistemsko zdravljenje. V teh primerih je za odločitev o vrsti sistemskega zdravljenja treba ponovno upoštevati že predhodno omenjene dejavnike. Prav tako je treba upoštevati, kakšen je bil odgovor na predhodno zdravljenje in koliko časa je odgovor trajal. Glede vrste morebitnega ponovnega sistemskega zdravljenja je podatkov iz literature zelo malo. Poleg kemoterapije s platino prihajajo v poštev tudi drugi citostatiki v monoterapiji: paklitaksel, docetaksel, topotekan, vinorelbin, pemetreksed, gemcitabin, pegilirani liposomalni doksorubicin, etopozid, ifosfamid in irinotekan. Pričakovati je objektivni odgovor med 8 % do največ 30 %, pričakovan čas brez napredovanja bolezni je 2 do 5 mesecev. Glede na zgoraj omenjena dejstva so odgovori na ponovno kemoterapijo slabi, običajno gre za delne in kratkotrajne odgovore in to na mestih, ki niso bila predhodno obsevana. Dobrobit je pričakovana predvsem pri bolnicah, ki ostajajo v dobrem splošnem stanju in pri katerih je od predhodne sistemske terapije minilo vsaj leto dni. Vedno pride v poštev tudi možnost zdravljenja z najboljšim možnim podpornim zdravljenjem.

Glede na trenutno slabo učinkovitost sistemskega zdravljenja, ki je prav zato uvrščena med paliativno zdravljenje, z nestrpnostjo pričakujemo nove pristope k zdravljenju metastatskega/recidivnega RMV. V teku je multicentrična, observacijska raziskava CECILIA, iz katere bomo pridobili več podatkov glede varnosti bevacizumaba v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom. V tej raziskavi bo tudi možno nadaljevati bevacizumab kot vzdrževalno terapijo.

V prihodnosti si veliko obetamo od imunoterapije, ki se že uporablja pri več različnih vrstah metastatskega raka. Ameriška agencija za zdravila FDA je leta 2017 odobrila zdravljenje s pembrolizumabom v primeru potrjene visoke mikrosatelitne nestabilnosti (angl. MSI = microsatellite instability) pri različnih metastatskih tumorjih, tudi RMV. Pembrolizumab je monoklonsko protitelo, usmerjeno proti PD-1 (angl. programmed cell death protein-1), ki se nahaja na površini limfocitov T. Z vezavo na PD-1 pembrolizumab odpravi zavoro imunskega sistema, ki jo povzročajo tumorske celice, ki imajo na površini antigen PD-L1 (angl. programmed cell death protein ligand-1), s katerim se tumorske celice vežejo na PD-1 na limfocitu T. Pembrolizumab z vezavo na PD-1 prepreči/prekine vezavo tumorskih celic na PD-1 in s tem ponovno aktivira imunski sistem. Zdravilo je FDA za bolnice z RMV odobrila na osnovi rezultatov raziskave KEYNOTE-158, v katero so bile vključene bolnice z metastatskim RMV, ki so bile zdravljene s pembrolizumabom, potem ko je prišlo pri njih do progressa ali neprenašanja po  $\geq 1$  liniji standardnega zdravljenja. Objavljeni so bili preliminarni rezultati pri prvih 47 vključenih bolnicah. Po spremljanju bolnic vsaj 18 tednov je bil dosežen objektivni odgovor v 17 %, pri 15 bolnicah, ki so bile spremljane več kot 27 tednov, pa celo 27 %. V EU zdravljenje z imunoterapijo pri metastatskem RMV trenutno ni del standardnega zdravljenja, se pa že priporoča testiranje na prisotnost MSI v primeru metastatske bolezni.



## 7.2 PALIATIVNI KIRURŠKI POSEGI

Ključni namen paliativnih operativnih posegov je, da izboljšamo kakovost življenja bolnic z napredovalim rakom materničnega vratu (RMV), pri katerih je specifično onkološko zdravljenje izčrpano. Odločitev o vrsti in načinu posega je odvisna od razširjenosti bolezni, splošnega stanja bolnice in kliničnih težav. Kirurški postopki variirajo od minimalnih invazivnih posegov do obsežnih in kompleksnih operacij.

Najpogostejša klinična stanja, pri katerih se odločimo za paliativne kirurške posege, so hidronefroza, zapora črevesa ali lokalna razširitev in nekroza tumorja v medenici, ki povzročata kronične krvavitve, močne bolečine, fistule ipd.

### 7.2.1 HIDRONEFROZA

Hidronefroza pri RMV nastane zaradi zapore sečevodov, lahko kot posledica brazgotin po kirurškem posegu ali obsevanju ali pa zaradi vraščanja oz. pritiska tumorja v medenici. Razbremenitev lahko naredimo s perkutano nefrostomo ali z vstavitvijo katetra (opornice) v sečevode, kadar je to tehnično izvedljivo. Mnenje o tem, katera naj bo prva metoda izbora, je med urologi deljena, odločitev pa je odvisna od splošnega stanja bolnice, stanja maligne bolezni in spremljajočih obolenj.

### 7.2.2 ZAPORA ČREVESA

Pri RMV lahko nastane zapora črevesa kot posledica benignih stanj po zdravljenju (brazgotine po operaciji ali obsevanju) ali zaradi napredovalega tumorja v medenici in trebuhu, kar je redkeje. Pri maligni zapori črevesa najprej poskusimo s konzervativnimi načini zdravljenja, tj. z vstavitvijo nazogastrične sonde, klistiranjem ter intravenskim nadomeščanjem tekočin in elektrolitov. Takšen pristop zadošča le pri okoli petini bolnic. Pri ostalih, pri katerih z navedenimi postopki ne dosežemo izboljšanja kliničnega stanja v 48 do 72 urah, so indicirani kirurški posegi, ki pa so pri bolnicah z napredovalo maligno boleznijo povezani z visoko obolevnostjo. Podatki v literaturi o uspešnosti kirurških posegov pri maligni zapori črevesa v smislu lajšanja simptomov, izboljšanja kvalitete življenja, ponovitve zapore ter o pooperativni obolevnosti in umrljivosti se zelo razlikujejo in ne omogočajo jasnega kliničnega zaključka. Odločitev o načinu obravnave bolnic z maligno zaporo črevesa in odločitev o kirurškem zdravljenju naj bo zato vedno multidisciplinarna.

Sama tehnika kirurškega posega pri maligni zapori črevesa je odvisna od vzroka in anatomske lege obstrukcije. V primerih manj razširjene bolezni lahko tumor izrežemo z zdravimi robovi, kar da tudi najboljše rezultate. Kadar to ni izvedljivo, naredimo obvod, v primeru, da tudi to ni mogoče, pa naredimo ileostomo ali kolostomo. Izid slednjih tehnik je slabši, vendar predvsem na račun bolj razširjene maligne bolezni (obsežna karcinoma), ki onemogoča drugačne vrste posegov.

Kadar zaradi splošnega slabega stanja bolnice večji kirurški posegi niso možni, lahko klinične težave zaradi maligne zapore črevesa ublažimo z manjšimi in manj invazivnimi posegi, kot je vstavitvev perkutane gastrostome, ki ublaži slabost in bruhanje, vendar je lahko moteča za bolnico. Pri obstrukciji v področju rektuma in kolona lahko vstavimo kovinske opornice s primerljivimi rezultati, kot jih dosežemo z operativnimi posegi, čeprav podatki o kakovosti življenja niso jasni. Pogosto je treba poseg ponoviti, najpogostejši zaplet pa je perforacija črevesa.

### 7.2.3 PALIATIVNA PELVIČNA EKSETERACIJA

Je najbolj obsežen kirurški poseg v ginekologiji, ki zajema

odstranitev vseh medeničnih organov (sečni mehur, danka, nožnica, sečnica, zunanje spolovilo in zadnjik) ter rekonstrukcijo medeničnega dna, izpeljavo kolostome in izpeljavo drenaže urina. Originalno metodo je prvi izvedel in opisal Brunschwig leta 1948. Obstajajo tudi manj obsežne variante sprednje pelvične eksenteracije (ohranimo danko) in zadnje pelvične eksenteracije (ohranimo mehur).

Mnenja, ali ima ta poseg mesto v sodobni onkologiji, so deljena. Namen paliativnih postopkov je lajšanje težav in izboljšanje kakovosti življenja, zato nasprotniki pelvične eksenteracije menijo, da ne moremo govoriti o paliativnem postopku, saj okrevanje traja 3 do 6 mesecev, ob dejstvu, da gre za bolnice, pri katerih je pričakovano preživetje kratko. Drugi avtorji poročajo o izboljšani kakovosti življenja pri 67–90 % bolnic. Poseg pri napredovalem ali ponovljenem RMV je povezan z visokim deležem zapletov (56,9 %) in s perioperativno umrljivostjo 5,5 %.

Zagotovo je za tovrsten poseg pomembna jasna izbira bolnic. Kandidatke so bolnice z lokalno napredovalim RMV z izrazitimi kliničnimi težavami, kot so nekroza tumorja, fistule, kronične krvavitve in močna bolečina, ki jih z drugimi metodami zdravljenja ne moremo zadovoljivo ublažiti, in ki nimajo oddaljenih zasevkov. Opisano dvoletno preživetje pri bolnicah z recidivom RMV je 10,5 %. V nedavno objavljeni raziskavi naj bi se 79 % bolnic z napredovalimi ginekološkimi raki eno leto po opravljeni pelvični eksenteraciji ponovno odločilo za ta poseg.

## 7.3 PALIATIVNO OBSEVANJE

Bolnice z napredovalo, neozdravljivo boleznijo, s prisotno klinično simptomatiko, lahko zdravimo s paliativnim obsevanjem. Takšen način zdravljenja pride v poštev tako pri lokalno napredovali bolezni, primarno metastatski bolezni, kakor tudi v primeru ponovitve bolezni. Namen takšnega zdravljenja je lajšanje prisotnih kliničnih simptomov/znakov in s tem izboljšanje kvalitete življenja. Čas zdravljenja je kratek, bolnice obsevamo z manjšim številom frakcij, z višjim dnevnim odmerkom. Metaanalize so pokazale enako učinkovitost kratkih in dolgih režimov obsevanja pri lajšanju bolečine zaradi zasevkov. Enaki so podatki za hemostiptično obsevanje.

Obsevanje se je izkazalo kot učinkovita metoda zdravljenja v primeru krvavitve iz materničnega vratu ali lokalnega recidiva. V švicarski retrospektivni študiji so dokazali zmanjšanje ginekološke krvavitve v 95 %. V 68 % je prišlo do popolne prekinitve krvavitve. Ob daljšem sledenju bolnic lahko pride do ponovne krvavitve, vendar je kar v 79 % učinek dolgotrajen. Podobni rezultati so bili predstavljeni tudi v korejski študiji, kjer so s paliativnim obsevanjem medenice s hipofrakcionacijo s 4 do 5 frakcijami po 5 Gy dosegli ugoden učinek na krvavitve v 93,8 % ter zmanjšanje medenične bolečine v 66,7 %. Primerljivi podatki so opisani v številnih retrospektivnih študijah z različnimi režimi hipofrakcionacije, dobrim učinkom na krvavitve in sprejemljivim deležem stranskih učinkov.

Tudi v primeru bolečine zaradi kostnih zasevkov ali pritiska tumorske formacije na oživčene strukture ima vlogo pri obravnavi bolnic paliativno obsevanje. Kar v dveh tretjinah pride do izboljšanja klinične simptomatike, v eni tretjini celo do popolnega odgovora, ob uporabi kratkih režimov obsevanja.

### 8. Rak materničnega vratu v nosečnosti

RMV, odkrit v nosečnosti, je izjemno redek; po nekaterih ocenah naj bi bila groba incidenca 4/100.000 nosečnosti oziroma naj bi bil delež RMV v nosečnosti 1–3/1000 vseh RMV. Za Slovenijo nimamo registra, ki bi ločeno ocenjeval delež RMV v nosečnosti. Pojavnost tako lahko beležimo le iz popisov bolezni za posamezni

terciarni center, kjer take nosečnice obravnavamo, pa še to skozi daljše časovno obdobje. Tako smo v obdobju 2005–2017 v popisih bolezni na Kliničnem oddelku za ginekologijo UKC Ljubljana našli le tri nosečnice z RMV.

Nedvomno predstavlja odkritje RMV v nosečnosti velik izziv, ki zahteva multidisciplinarni pristop, ginekologa onkologa, onkologa in perinatologa, s ciljem ozdravitve nosečnice in v primeru nadaljevanja nosečnosti zagotovitve najboljšega rezultata za plod. Nosečnica mora dobiti vse potrebne informacije, ki zadevajo tveganja za izid onkološkega zdravljenja in možnih perinatoloških zapletov. Dejavniki, ki vplivajo na odločitve, povezane z zdravljenjem nosečnice z RMV, so: gestacijska starost ob postavitvi diagnoze, histološki tip in stadij RMV, želja po ohranitvi rodne sposobnosti oz. nosečnosti.

Pri večini nosečnic RMV odkrijemo v zgodnjih stadijih, IA–IB1 po FIGO klasifikaciji. Sama nosečnost naj ne bi vplivala na preživetje ob standardnem onkološkem zdravljenju, upoštevaajoč dejstvo takojšnjega začetka zdravljenja. Podobno velja tudi za višje stadije. Gestacijska starost ob odkritju RMV tako predstavlja pomemben mejnik pri odločitvi za zdravljenje, nemalokrat pa vpliva tudi na odločitev ženske glede prekinitve ali nadaljevanja njene nosečnosti.

## 8.1 PRIPOROČILA ZA ZDRAVLJENJE

Upoštevaajoč redkost pojavljanja RMV v nosečnosti težko govorimo o pravih priporočilih za postopke ob odkritem RMV, saj temeljijo na analizah manjših retrospektivnih serij ali posameznih primerov. Kljub temu pa v literaturi najdemo algoritme zdravljenja RMV v nosečnosti, ki upoštevajo stadij bolezni in gestacijsko starost, kot tudi željo po ohranitvi nosečnosti. Pred kratkim so bila objavljena skupna priporočila Evropskega združenja za ginekološko onkologijo, Evropskega združenja za radioterapijo in Evropskega združenja za patologijo (ESGO–ESTRO–ESP), v katerih so zavedena tudi osnovna navodila in postopki, ki so potrebni za zdravljenje raka materničnega vratu v nosečnosti.

### Stadij IA

Za stadij IA se v zgodnji nosečnosti priporoča konizacija ali trahelektomija, ob odkritju po prvem tromesečju pa se omenjeno priporoča po končani nosečnosti.

### Stadij IB1

Kadar je RMV odkrit na začetku nosečnosti oziroma znotraj prvega tromesečja, se večina žensk odloči za prekinitve nosečnosti in onkološko zdravljenje. Podobno odločitev lahko sprejmemo tudi pred zaključnim drugim tromesečjem. Pri mladih, ki imajo željo po ohranitvi rodnosti, se lahko odločimo za radikalno trahelektomijo in pelvično limfadenektomijo, če so zanjo izpolnjeni kriteriji (velikost tumorja  $\leq 2$  cm, negativne medenične bezgavke, histološko ploščatocelični ali s HPV povezan adenokarcinom), ter s tem ohranitev rodne sposobnosti. Ob odkritju RMV v tretjem tromesečju običajno nosečnost dokončamo s carskim rezom, če je možno po več kot 32 tednih nosečnosti, ter operacijo nadaljujemo z radikalno histerektomijo in pelvično/paraaortno limfadenektomijo. Radikalno kirurško zdravljenje lahko izvedemo tudi po carskem rezu ter delni involuciji maternice.

## 8.2 ODLOŽITEV ONKOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA

Pri nosečnicah, ki želijo obdržati nosečnost, se moramo v zadnjih dveh tromesečjih odločiti o odložitvi onkološkega zdravljenja. V literaturi so sicer opisani primeri radikalne vaginalne in abdominalne trahelektomije z uspešno ohranitvijo nosečnosti, vendar

je tveganje za splav po taki operaciji izjemno veliko. Odložitev onkološkega zdravljenja ob koncu drugega tromesečja ali v začetku tretjega tromesečja naj bi bila relativno sprejemljiva pri majhnih tumorjih s počasnim progresom. Pri stadiju IB1 naj odložitev onkološkega zdravljenja tako ne bi bila daljša od 12 tednov. Tveganje za recidiv zaradi odložitve onkološkega zdravljenja je okrog 5 %, podobno kot pri nenosečih bolnicah. V poštev prihaja zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo s cisplatinom, če je gestacija več kot 14 tednov. Z zdravljenjem nadaljujemo do več kot 32 tednov nosečnosti, ko naj bi bil sprožen porod in sočasno opravljena radikalna histerektomija s pelvično/paraaortno limfadenektomijo.

### Stadij IB2 do IVA

Prekinitve nosečnosti in začetek standardnega onkološkega zdravljenja je najpogostejša izbira ob odkritju RMV v višjih stadijih na začetku nosečnosti. Predpogoj za odložitev onkološkega zdravljenja je odsotnost metastatske bolezni. Zato je obvezna slikovna diagnostika z magnetno resonanco, številni avtorji pa poročajo o kirurškem stagingu, ki ga lahko varno izvedemo tudi laparoskopsko. Tudi ob negativnih bezgavkah naj odložitev zdravljenja pri stadiju IB2 ne bi bila daljša od 6 tednov. V primeru daljše odložitve onkološkega zdravljenja priporočajo neoadjuvantno kemoterapijo s cisplatinom, če je minilo več kot 14 tednov nosečnosti. Z zdravljenjem nadaljujemo do več kot 32 tednov nosečnosti, ko naj bi bil sprožen porod s carskim rezom in nadaljevano zdravljenje z radiokemoterapijo.

## 8.3 NEOADJUVANTNA KEMOTERAPIJA PRI RMV V NOSEČNOSTI

Podatki o neoadjuvantni kemoterapiji pri zdravljenju RMV v nosečnosti so, glede na redkost primerov, skopi, vendar zdravljenje s kemoterapijo v nosečnosti obstaja že od zgodnjih 50-ih let.

Teratogenost kemoterapije predstavlja največjo dilemo pri njeni uporabi v nosečnosti, pojav teratogenosti pa je odvisen od tromesečja nosečnosti, vrste kemoterapevtika, doze in zmožnosti prehajanja preko posteljice. Aplikacija v prvem tromesečju, v času organogeneze, lahko pripelje do odmrtja ploda ali hudih malformacij, medtem ko v višji nosečnosti lahko povzroča zastoj v rasti in nizko porodno težo. Zanimivo pa spremljanje otrok, rojenih materam, ki so bile v drugem ali na začetku tretjega tromesečja izpostavljene zdravljenju s kemoterapijo, ni pokazalo motenj v kognitivnih funkcijah, hematoloških ali imunoloških bolezni.

Cisplatin je najpogosteje uporabljen pri zdravljenju RMV, vendar njegova farmakokinetika v nosečnosti ni povsem znana. Fiziološke spremembe v nosečnosti lahko vplivajo na absorpcijo, porazdelitev in presnovo cisplatina. Omejeno je tudi znanje o prehajanju skozi fetomaternalno bariero. Večina poročil o njegovi uporabi v nosečnosti temelji na manjših retrospektivnih serijah ali pa kot poročila o primerih. Marnitz je med prvimi primerjal koncentracije cisplatina v materini krvi, plodovnici in popkovnih žilah ter v fetalnem okolju ugotovil polovico nižje koncentracije cisplatina v primerjavi s koncentracijami v materini krvi. Kohler je leta 2015 poročal o neoadjuvantnem zdravljenju s cisplatinom pri 21 nosečnicah z invazivnim RMV, ki so v povprečju prejele 3 cikluse cisplatina. Ugotavljal je nižje koncentracije cisplatina v plodovnici in popkovnični krvi, vsi otroci so bili živorojeni in v času sledenja (med 7 in 88 meseci) brez sprememb v mentalnem razvoju ter brez hematoloških, ledvičnih, jetrnih ali slušnih okvar.

#### 8.4 DOKONČANJE PORODA PRI ODLOŽENEM ZDRAVLJENJU RMV

Način dokončanja poroda pri RMV v nosečnosti je bil dolgo časa kontroverzna tema. Krvavitev in možnost diseminacije raka pri vaginalnem porodu sta le dva od razlogov proti vaginalnemu porodu, poročali pa so tudi o 13 primerih zasevanja raka v epiziotomijsko rano. Carski rez tako predstavlja prvo izbiro dokončanja poroda. Oddaljenost incizije od tumorja pri carskem rezu zmanjša tveganje za zgoraj opisane zaplete, obenem pa se operativni poseg lahko nadaljuje s standardnim radikalnim kirurškim zdravljenjem.

#### 8.5 PREŽIVETJE OZIROMA PONOVI TEV BOLEZNI PRI ODLOŽITVI STANDARDNEGA ONKOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA

V literaturi so objavljeni številni posamični primeri uporabe neoadjuvantne kemoterapije za odložitev standardnega onkološkega zdravljenja do zrelosti ploda. Nosečnice so bile v različnih stadijih bolezni od IBI do IIIB. Preživetje je bilo v nižjih stadijih dobro (ob različno dolgih časih sledenja) in slabše v višjih stadijih. Čeprav se preživetje glede na stadij ni pomembno razlikovalo od nenosečih bolnic z RMV, moramo take rezultate jemati previdno in jih primerno predstaviti nosečnici. V edini večji seriji je Kohler pri 21 nosečnicah, pri katerih je bilo zdravljenje odloženo z neoadjuvantno kemoterapijo, poročal o 95,7 % celokupnem preživetju v času sledenja med 7 in 88 meseci.

Odkritje RMV v nosečnosti ne spreminja standardnih onkoloških postopkov zdravljenja. V primeru odložitve le-tega na račun nadaljevanja nosečnosti je ena možnih izbir neoadjuvantna kemoterapija, vendar moramo ta priporočila kljub spodbudnim onkološkimi in perinatološkimi rezultatom zaradi majhnih serij obravnavati previdno. Vsako nosečnico moramo v tej luči obravnavati individualno, multidisciplinarno in z obširno pojasnilno dolžnostjo.

#### 9. OHRANJANJE RODNE SPOSOBNOSTI PRI RAKU MATERNIČNEGA VRATU

Rak materničnega vratu se v približno 40 % pojavi pri ženskah v rodnem obdobju, kar je v zadnjih desetletjih vodilo v povečano zanimanje za konzervativne načine zdravljenja, še posebej v primerih zgodnje bolezni.

Trenutno je največ pozornosti namenjene kirurškemu zdravljenju, ki ohranja organe, kot sta konizacija in trahelektomija, v povezavi z laparoskopsko limfadenektomijo. Poleg tega se pojavljajo tudi poskusi neoadjuvantne kemoterapije za zmanjšanje večjih tumorjev pred operativnim posegom z namenom ohranjanja rodne sposobnosti, ki pa so trenutno omejeni na redke centre.

V Sloveniji uporabljamo priporočila Evropskega združenja za ginekološko onkologijo, Evropskega združenja za radioterapijo in Evropskega združenja za patologijo (ESGO-ESTRO-ESP), v katerih so zavedena osnovna navodila in postopki, ki so potrebni za zdravljenje z namenom ohranitve rodne sposobnosti. Zdravljenje z namenom ohranitve rodne sposobnosti prihaja v poštev le pri majhnih karcinomih ( $\leq 2$  cm), v primeru histološko potrjenega planocelularnega karcinoma (ali adenokarcinoma, ki je povzročen s HPV) in v primeru, da bolezen ni razširjena v pelvične bezgavke. V primeru velikosti karcinoma  $> 2$  cm ter pri neobičajnih histoloških tipih, pri katerih ima bolezen praviloma agresivnejši potek, ohranitveno operacijo (trahelektomijo) odsvetujemo in priporočamo standardno zdravljenje z radiokemoterapijo, ki pa ne omogoča ohranitve rodne sposobnosti.

#### 9.1 MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA Z OHRANJANJEM RODNE SPOSOBNOSTI GLEDE NA STADIJ BOLEZNI

##### Stadij IA1 in IA2, N0 brez limfovaskularne invazije

Pri zdravljenju mikroskopskih tumorjev je konizacija prva izbira tako za diagnostične kot za terapevtske namene. Če so pri konizaciji doseženi robovi v zdravo, lahko konizacija predstavlja dokončno zdravljenje. Rezultati kažejo, da pri bolnicah, starih manj kot 40 let, pri tovrstni bolezni ni bilo razlik v preživetju, če so bile zdravljene samo s konizacijo v primerjavi s trahelektomijo ali histerektomijo. V poštev pride tudi enostavna trahelektomija.

##### Stadij IA1 in IA2, N0 z limfovaskularno invazijo

Bolnice z rakom materničnega vratu stadija IA1 in IA2 z limfovaskularno invazijo v reproduktivnem obdobju so lahko kandidatke za ohranitev rodne sposobnosti. V poštev pride radikalna trahelektomija tip A, opcijsko pa tudi enostavna trahelektomija ali konizacija. Če gre pri njih za povečano tveganje za razširjenost bolezni v bezgavkah, je smiselno opraviti disekcijo pelvičnih bezgavk oziroma biopsijo varovalne bezgavke, nekateri avtorji opisujejo tudi paraaortno limfadenektomijo.

##### Stadij IBI, N0 z ali brez limfovaskularne invazije

Pri stadiju IBI je običajna izbira zdravljenja radikalna kirurgija. V primeru ohranjanja rodne sposobnosti je možna oblika zdravljenja tudi radikalna trahelektomija tipa B z disekcijo pelvičnih bezgavk oziroma biopsijo varovalne bezgavke, vendar podatki kažejo, da tumorji, večji od 2 cm, predstavljajo pomembno povečano tveganje za ponovitev bolezni. Zato tovrstno zdravljenje ni priporočljivo in se trenutno opravlja le v eksperimentalne namene.

#### 9.2 NAPREDOVALA BOLEZEN

Pri napredovali bolezni je zdravljenje izbire radikalna radioterapija s sočasno kemoterapijo, kar vodi v izgubo rodne sposobnosti. Pojavljajo se poskusi neoadjuvantne kemoterapije s konzervativnim kirurškim posegom. Pri karcinomih velikosti  $> 2$  cm (v primeru negativnih pelvičnih bezgavk) pride v poštev pričetek zdravljenja z neoadjuvantno kemoterapijo, z namenom zmanjšanja velikosti tumorja pod 2 cm, kar omogoča kasnejšo ohranitveno operacijo (trahelektomija). Leta 2015 je bila objavljena raziskava, ki je pokazala, da zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo pri velikosti tumorja  $> 2$  cm pri večini (89 %) bolnic omogoča ohranitev rodne sposobnosti, saj je po zaključenem zdravljenju zanosilo 31 % bolnic, bolezen pa se je ponovila pri 8 % bolnic. V zadnjem članku, ki obravnava to problematiko, je opisanih 86 tovrstnih primerov, kjer so opažali živorojene otroke pri 40 % bolnic, pri čemer je bilo 30 % prezgodnjih porodov.

Zdravljenje z namenom ohranitve rodne sposobnosti se lahko izvaja le v specializiranih ginekološko-onkoloških centrih, ki imajo izkušnje s tovrstnim zdravljenjem. Pred pričetkom zdravljenja z namenom ohranitve rodne sposobnosti morajo imeti bolnice možnost svetovanja ginekologov, usmerjenih v reprodukcijo. Po zaključenem zdravljenju je potreben reden in skrben nadzor. Ženskam, ki se po primarni operaciji – trahelektomiji odločijo zanositi, je še pred zanositvijo treba narediti laparoskopsko abdominalno cerklažo, ki bistveno poveča možnosti donositve.

#### LITERATURA

- Šegedin B, Merlo S, urednika. Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu. Ljubljana: Državni program Zora - Onkološki inštitut, 2019.