

# OBSEVANJE RAKA MATERNIČNEGA VRATU

Borut Kragelj

Zdravljenje bolnic z rakom materničnega vratu (RMV) je vedno skupinsko delo. Med zdravniki različnih specilizacij, ki so v določenem trenutku udeleženi v zdravljenju so tudi radioterapevti. Tradicija radioterapije pri zdravljenju karcinomov materničnega vratu je bogata in sega v začetek 20. stoletja. Od takrat se je tehnika obsevanja vedno bolj izpopolnjevala, vedno jasnejše so postajale tudi možnosti in omejitve obsevalnega zdravljenja. Tudi indikacije za zdravljenje z obsevanjem so postajale vedno bolj določene, samo obsevanje, kot tudi sicer zdravljenje bolnic z rakom rodil lahko pa vedno bolj ukrojeno različnim vrstam in obsegu bolezni.

Obsevanje je lahko edini način zdravljenja raka materničnega vratu, lahko pa je zgolj dopolnilno zdravljenje običajno kirurškemu zdravljenju. Z ozirom na cilje zdravljenja je tako obsevanje lahko radikalno, ko je cilj obsevanja ozdravitev, oziroma paliativno, ko je cilj obsevanja zgolj lajšanje težav. Običajno sicer s pojmom radikalnega obsevanja opredelimo tisto obsevanje, ki je edini način sicer radikalnega zdravljenja in s postoperativnim obsevanjem tisto obsevanje, ki je dopolnilno operativni terapiji, in ki ima, kot radikalno obsevanje v ožjem pomenu besede, tudi cilj ozdravitev bolnic.

Obsevanje bolnic z RMV rodil lahko poteka kot zunanje ali kot notranje obsevanje. Zunanje obsevanje (telerradioterapija) -vir sevanja je izven telesa- poteka na linearnem pospeševalniku s fotoni visokih energij. Področje obsevanje je večinoma področje medenice – tumorja in področnih bezgavk. Klinični tarčni volumen (CTV-ICRU 50) vključuje področje vidnega tumorja (ocenjenega z klinično in slikovnimi preiskavami) z vsaj 3 cm varnostnim robom (radikalno obsevanje) oziroma ležišče tumorja (postoperativno obsevanje), celoten parametrij in sakrouterini ligament ter regionalne bezgavke (parauterine, paravaginalne ter bezgavke ob iliakalnem žilju). Ob prisotnih zasevkih v skupnih ilakalnih bezgavkah so v obsevalno polje lahko zajete tudi paraaortne bezgavke. To področje običajno zajamemo s 4 obsevalnimi polji kar skupaj z visoko energijo fotonov (10 Mev) omogoča kar najbolj enakomerno obsevanje celotnega tarčnega področja. Dozimetrija temelji na opredelitvi CTV na preseku skozi centre obsevalnih polj. Notranje obsevanje (brahiradioterapija) poteka z vstavitvijo virov sevanja v nožnično in maternično votlino (intrakavitarna brahiradioterapija) ali v sam tumor (intersticijska brahiradioterapija). V nasprotju z zunanjim obsevanjem je energija sevalcev nizka (662 KeV -137Cs; 380 KeV 192 Ir). Vstavitve virov sevanja v ali v bližino tumorja ter nižja energija sevanja omogočata brahiradioterapiji, da je predana doza sevanja visoka v samem tumorju ter izrazito nižja v področju okolnih tkiv in organov. To omogoča, da je

doza sevanja, ki jo prejme tumor ob še sprejemljivi dozi obsevanja okolnih organov, izrazito večja, kot je to možno pri zunanjem obsevanju. Klinični tarčni volumen brahiradioterapije je običajno opredeljen s področjem klinično vidnega tumorja s približno 3 cm varnostnim robom. Tehnika intrakavitarne brahiradioterapije je nekoliko prilagojena Manchesterska metoda. Uporabljen izotop je  $^{137}\text{Cs}$  in počasno obsevanje (low dose rate). Dozimetrija je standardizirana, velikost doze pa le nekoliko prilagojena še maksimalno sprejemljivim dozam v področju sprednje stene danke oziroma zadnje stene sečnega mehurja.

Obsevanje RMV spremlja vrsta akutnih in kroničnih zapletov, ki so posledica obsevanja še tudi sosednjih organov in poškodb, ki jih na teh organih povzročimo z obsevanjem.

Akutni zapleti nastanejo že ob samem obsevanju in nastopajo kot vnetja sluznic sečnega mehurja, črevesja, nožnice in pri nekaterih vrstah obsevanj tudi vnetja kože. Težave le redko trajajo dlje kot tri tedne po obsevanju. Zgolj izjemoma in le kadar so akutni zapleti zelo izraziti, lahko te težave preidejo v kronične. Zdravljenje je povezano z ustrežno dieto, analgetiki, spazmolitiki, anti-diaroiki.

Kronični zapleti so: skrčen mehur, stenoza tankega črevesa, rektuma in redkeje ureterjev, kronično vnetje sluznic sečnega mehurja, nožnice in črevesa – občasno z nekrozo, ki jo lahko spremljajo tudi ulceracije in fistule. Kot posledice obsevanja so lahko tudi brazgotinjenja (fibroze) medeničnega prostora. Pojavljati se začnejo v enem do treh let po zaključenem obsevanju – novi zapleti se nato lahko pojavljajo kadarkoli, tudi po dolgoletnem spremljanju bolnice. Zdravljenje je večinoma z dieto in zdravili; ob izrazitih okvarah so nujni tudi kirurški posegi, transfuzije krvi ali vstavev katetrov.

Stopnja in izrazitost zapletov je odvisna od zahtevnosti (intenzivnosti) obsevanja. Zahtevnost obsevanja je zato na eni strani prilagojena cilju zdravljenja in po drugi strani dodatnim zdravljenjem. (Tabela 1)

Radikalno obsevanje RMV je intenzivno z dozami, ki so tako glede akutnih kot kroničnih zapletov ravno še na meji sprejemljivega. Sestavljeno je praviloma iz zunanjega in notranjega obsevanja. Aktualna ocena verjetnosti resnih kroničnih zapletov – zapletov, ki že izrazito vplivajo na kvaliteto življenja je v desetletnem obdobju med 10 in 20 odstotki.

Dodatno dopolnilno obsevanje je omejeno na zunanje obsevanje. Akutni zapleti obsevanja so zaradi nižjih doz redkejši in manj izraziti kot pri radikalnem obsevanju. Vendar pa je zaradi dodatnega operativnega zdravljenja verjetnost resnih kroničnih zapletov podobna (ali nekoliko večja) kot pri radikalnem obsevanju.

Paliativno obsevanje je praviloma kratkotrajno, doze obsevanja so nizke in še povsem v mejah sprejemljivosti sosednjih tkiv in organov. Akutni in kronični zapleti so neizraziti in v nobenem primeru ne smejo ogrožati življenja. Resnih zapletov s slabšo kvaliteto življenja ob tem ne pričakujemo.

**Tabela 1: Značilnosti dopolnilnega, radikalnega in paliativnega obsevanja**

Vrsta obsevanja	doza (BED)*	področje obsevanja	način obsevanja
postoperativno	46-54 Gy	medenica	zunanje
radikalno zunanje + notranje zunanje	70-85 Gy 45-50 Gy		tumor medenica
paliativno	20-30 Gy	tumor	zunanje

\* BED: Biological Equivalent Dose

Zato je pri odločitvi za obsevanje nujna pravilna presoja radioterapevta, da so predvidene koristi obsevanja večje od verjetnih zapletov. Akutni in kronični zapleti radikalnega in dopolnilnega obsevanja so opravičljivi le, če je cilj zdravljenja ozdravitev. Prav tako je odločitev o radikalnem ali dopolnilnem obsevanjem zato sprejeta le, če so s kar največjo verjetnostjo izključeni oddaljeni zasevki. Zaradi zahtevnosti v prvi vrsti radikalnega, lahko pa tudi paliativnega obsevanja, je nujna tudi jasna presoja, da bo bolnik predvideno zdravljenje lahko tudi sprejel – radikalno obsevanje je le redko sprejemljivo ob okrnjeni zmogljivosti (ECOG 2 ali manj oziroma Karnofsky 70 ali manj). Prav tako pa morajo biti izpolnjeni splošni pogoji za obsevanja medeničnega prostora (tabela 2).

**Tabela 2: Splošni pogoji za radikalno obsevalno zdravljenje:**

- odsotnost vnetne bolezni črevesa (ulcerozni koltis, regionalni enetritis)
- odsotnost obsežne divertikuloze črevesa
- odsotnost kolagenoz z prizadetostjo žilja
- odsotnost kroničnega intersticijskega cistitisa
- odsotnost pelvične ledvice
- odsotnost predhodnih operacij v medeničnem prostoru

Vrsta obsevanja raka materničnega vratu je glede na obseg bolezni in histološko sliko prikazana v tabeli 3

**Tabela 3: Vrsta obsevanj raka materničnega vratu z ozirom na obseg bolezni in histološko sliko.**

stadij (FIGO)	planocelični karcinomi	adenokarcinom
Ia, Ib1	postoperativno	postoperativno
Ib2	radikalno	postoperativno
II	radikalno	postoperativno/radikalno
III	radikalno	radikalna
IVa	radikalno/paliativno	radikalno/paliativno
IVb	paliativno	paliativno

Zdravljenje začetnih stadijev (Ia) raka materničnega vratu je kirurško. Radioterapija ima vlogo dopolnilnega zdravljenja najpogosteje zaradi neradikalne operacije ali regionalnih zasevkov (1). Izjemoma, v primeru, da so bolnice inoperabilne zaradi slabega splošnega stanja, so lahko, z dobrimi rezultati zdravljenja, tudi radikalno obsevane (2).

Tudi začetno zdravljenje bolnic stadija Ib1 je kirurško. Z dopolnilnim obsevanjem rizičnih bolnic ( tabela 3) izboljšamo lokalni nadzor nad boleznijo (3). V primerih, ko operacija ni radikalna ali ob ugotovljenih področnih zasevkih poteka obsevanje, zaradi boljšega lokalnega nadzora in preživetja bolnic, s sočasno kemoterapijo s cisplatinom (4). Ob kontraindikacijah za radikalno kirurško zdravljenje so bolnice v stadiju Ib1 lahko enako uspešno zdravljene tudi z radikalnim obsevanjem (5,6,7).

Začetno zdravljenje bolnic stadija Ib2 in IIa je radikalno obsevanje ter sočasna kemoterapija s cisplatinom. Kemoradioterapija s cisplatinom v primerjavi s samim obsevanjem omogoča boljši lokalni nadzor nad boleznijo in tudi boljše preživetje (8,10). Ob pomislekih ali kontraindikacijah za radikalno obsevanje so te bolnice lahko uspešno zdravljene tudi z začetnim radikalnim kirurškim posegom in dopolnilnim obsevanjem (9) ali kemoradioterapijo in dopolnilno histerektomijo (8).

Bolnice v stadiju IIb,III, IVa so zdravljene z radikalnim obsevanjem. Tudi pri teh bolnicah sočasna kemoterapija izboljša lokalni nadzor in preživetje (10, 11). Pri bolnicah z obojestranskim prerasčanjem tumorja do sten medenice ali vraščanjem v sosednje organe moramo odločitev za radikalno obsevanje še posebej pretehtati – zaradi velike verjetnosti oddaljenih zasevkov, slabe prognoze bolnic, zahtevnega zdravljenja in tudi zaradi, ob morebitnem daljšem preživetju, velike verjetnosti resnih kroničnih zapletov.

Ob slabi splošni zmogljivosti in oddaljenih zasevkih je obsevanje lahko zgolj paliativno.

## **Zaključek**

Zdravljenje raka materničnega vratu postaja z leti tudi tehnološko vedno bolj dovršeno. Sodobne slikovne preiskave (magnetna resonanca) omogočajo natančno opredelitev tumorja in s tem tarčnega volumna obsevanja. Z natančnejšim obsevanjem, ki ga omogoča 3D tehnika in tehnika IMRT, z boljšim nadzorom obsevanja in z novimi tehnikami brahiradioterapije, ki omogočajo, da se obsevanje prilagodi različnim tumorjem in anatomskim pogojem, obsevanje postaja z ozirom na akutne predvsem pa na pozne posledice, vedno bolj varno. Standarden del obsevalnega zdravljenja je v zadnjih petih letih postala z obsevanjem sočasna kemoterapija. Osnovni cilj te t.i. kemoradioterapije je izboljšati lokalno učinkovitost zdravljenja. Poleg že sprejetih citostatikov – cisplatina, 5 fluorouracila prihaja vrsta novih učinkovitih radiosenzibilizatorjev. V kolikšni meri bodo ti spremenili zdravljenje, je predmet raziskav. Natančnejše in poenoteno ocenjevanje posledic obsevanja bo še dodaten dejavnik, ki bo omogočal natančnejšo opredelitev mesta obsevanja pri zdravljenju bolnic z rakom ma-

termičnega vratu. Nenazadnje se način obsevanja spreminja tudi zaradi novih kirurških tehnik, ki ne povzročajo adhezivnih procesov v trebušni votlini. Laparoskopna kirurgija, ekstraperitonealna retroperitonealna limfadenektomija zato omogočata varnejše obsevanje in možnost učinkovitega zdravljenja tudi para-aortnih zasevkov. Obsevanje, kot tudi sicer celotno zdravljenje raka materničnega vratu, postaja vedno bolj teamsko delo, pri čemer je sodelovanje različnih strok pogoj za uspešno zdravljenje.

## Literatura

1. Morley GW, Seski JC. Radical pelvic surgery versus radiation therapy for stage I carcinoma of the cervix (exclusive of the microinvasion). *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 785-94.
2. Grigsby PW, Perez CA. Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: stage IA and carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 375-8.
3. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ. A randomized trial of pelvic radiation therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 177-83.
4. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 8: 1606-13.
5. Newton M. Radical hysterectomy or radiotherapy for stage I cervical cancer: a prospective comparison with 5 and 10 year follow up. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123: 535-9.
6. Lanciano RM, Won M, Coia LR, Hanks GE. Preatreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973-1978 patterns of care studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 667-76.
7. Kim RY, Trotti A, Wu C-J, Soong SJ, Salter MM. Radiation alone in the treatment of cancer of the uterine cervix: analysis of pelvic failure and dose response relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 972-8.
8. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154-61.
9. Bloss JD, Berman ML, Mukherjee J. Bulky stage IB cervical carcinoma managed by primary hysterectomy followed by tailored radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 21-7.
10. Moris M, Eifel PJ, Jiandong LU. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137-43.
11. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144-53.