

RAK MATERNIČNEGA VRATU IN TELESA

Marjetka Uršič-Vrščaj

UVOD

Najpogostejša raka maternice sta rak endometrija in rak materničnega vratu, ki vznikneta iz epitelija, ki prekriva maternično votlino oz. maternični vrat. Iz mišičnega dela maternice vzniknejo redki sarkomi, ki jih je manj kot 5 % vseh rakov maternice. Najpogostejši sarkomi so karcinosarkom, leiomyosarkom in endometrijski stromalni tumor.

Po podatkih Registra raka za Slovenijo je bil rak endometrija leta 2007 peti najpogostejši rak pri ženskah (5,3 %). Rak materničnega vratu je bil na 8. mestu z deležem 3,1 % vseh rakov pri ženskah (1). Rak endometrija in rak materničnega vratu se med seboj zelo razlikujeta, predvsem po starosti zbolevanja, nevarnostnih dejavnikih, načinih zdravljenja in tudi po možnostih preprečevanja zbolevanja.

Leta 2007 je bilo zapisanih 296 novih primerov raka endometrija; bolnice so bile večinoma starejše od 50 let. Istega leta je zaradi tega raka umrlo 45 žensk. Število bolnic z odkritim rakom endometrija se, podobno kot v ostalih razvitih državah, veča.

Z rakom materničnega vratu je bilo leta 2007 odkritih 153 bolnic, ki pa so bile večinoma mlajše od 50 let. V Sloveniji se število bolnic z rakom materničnega vratu, predvsem zaradi dobro organiziranega presejanja, iz leta v leto manjša. Leta 2007 je zaradi raka materničnega vratu umrlo 44 žensk (1).

RAK MATERNIČNEGA TELESA

Etiologija

Rak endometrija je predvsem bolezen žensk po menopavzi, starih 50–65 let. Najpomembnejši nevarnostni dejavniki so čezmerna telesna teža, sladkorna bolezen in zvišan krvni tlak. Dejavniki tveganja so lahko tudi estrogeni (brez progestagena ali le nizka raven v serumu), zdravljenje s tamoksifenom več kot 5 let, obsevanje predela medenice v preteklosti, rak dojke in/ali jajčnikov, nepolipozni rak debelega črevesa in rak endometrija pri krvnih sorodnicah. Visoke ravni estrogenov v serumu so lahko posledica čezmerne telesne teže, sindroma policističnih jajčnikov, pozne menopavze, tumorjev, ki tvorijo estrogene, disfunkcije jajčnikov in hormonskega nadomestnega zdravljenja brez

dodanih progestagenov (2, 3). Rak endometrija, povezan z družinsko obremenjenostjo, je redka bolezen. Po sedanjem znanju je tega raka približno 6 % (4).

Patologija

Rak endometrija je, glede na patohistološko opredelitev, v več kot 80 % primerov adenokarcinom. Redkejše oblike so papilarno-serozni rak endometrija, svetlocelični rak, skvamozni, mucinozni itd. Adenokarcinom endometrija pogosto nastane iz hiperplazije endometrija. Rak endometrija se razrašča lokalno: v maternični vrat, skozi miometrij do seroze in v ostale organe v mali medenici. Lahko se širi tudi limfogeno ali hematogeno. Najhitreje se razrašča ali metastazirajo slabo diferencirani tumorji (3).

Katera so znamenja bolezni?

Krvavitev iz maternice, več let po menopavzi, je najpogostejši in hkrati najpomembnejši znak. Zakaj najpomembnejši? Zato, ker se krvavitev pojavi zaradi poškodbe žilja endometrija že na začetku bolezni in je opazna, oza-veščene ženske – in teh je na srečo večina – pa hitro poiščejo pomoč pri ginekologu. Zato raka endometrija praviloma odkrijemo zgodaj, v začetni obliki in v zgodnjem stadiju bolezni, kar seveda omogoča tudi uspešnejše zdravljenje. Krvavitev iz maternice, predvsem nekaj let po menopavzi, je resno opozorilno znamenje; približno v tretjini primerov pri teh ženskah odkrijemo raka endometrija.

Krvalo obarvan izcedek iz maternice se lahko pojavi pred obilnejšo krvavitvijo in lahko traja tudi več tednov ali mesecev. Ne tako redko se še vedno zgodi, da ta simptom ženske prezrejo in ga povežejo z napornim delom ali z zakasnelo menstruacijo.

Test PAP ali bris materničnega vratu ni metoda za odkrivanje raka endometrija, saj karcinomske celice endometrija odkrijemo praviloma le v približno tretjini brisov pri bolnicah z večjim tumorjem. Seveda pa najdba atipičnih endometrijskih celic v brisu materničnega vratu zahteva takojšnje diagnostične posege za odkrivanje morebitnega raka endometrija, in to tudi pri ženskah, ki nimajo značilnih težav.

Postavitev diagnoze

Diagnoza temelji na patohistološkem izvidu biopsije endometrija, ki ga pridobimo s histeroskopijo ali s klasično abrazijo. Za izključitev invazije v endocerviks je potrebna frakcionirana (deljena) abrazija, ki vključuje ločeno

abrazijo endometrija in endocerviksa. Preoperativne preiskave pri ženskah z začetnimi stadiji so: klinični pregled, rentgenogram pljuč in srca, ultrasonografija, pregled krvi in biokemične preiskave. Pri starejših bolnicah s še drugimi boleznimi so potrebne dodatne ciljne preiskave. Pri bolnicah, pri katerih je z ginekološkim pregledom, kliničnimi preiskavami ali laboratorijskimi izvidi podan sum na razširjeno bolezen, so potrebne dodatne preiskave, kot so cistoskopija, rektoskopija, računalniška tomografija (CT) ali magnetnoresonančno slikanje (MRI) (2).

Razširjenost (stadij) bolezni

Stadij bolezni določamo kirurško, pri čemer je treba upoštevati predvsem patohistološko opredelitev tumorja, diferenciacijo, mikroskopsko širitev tumorja v globino maternice, v maternični vrat in metastaziranje v bližnje ali oddaljene organe. Razvrščanje karcinoma endometrija glede na razširjenost bolezni temelji na klasifikaciji FIGO (*Federation Internationale de Gynecologie et d' Obstetrique – FIGO*). Stadiji po klasifikaciji TNM so razvrščeni podobno. Poenostavljena klasifikacija FIGO razvršča raka endometrija v štiri stadije: prvi stadij pomeni, da je rak endometrija omejen na telo maternice, stadij II pomeni razširitev na maternični vrat, stadij III vključuje prizadetost organov medenice, stadij IV pa metastaziranje v oddaljene organe. Najnovejša klasifikacija, objavljena leta 2009, temelji na isti razdelitvi štirih stadijev, poenostavlja oz. združuje pa nekatere podstadije (5).

Prognoza

Slabšo prognozo imajo bolnice, ki so starejše, z razširjeno boleznijo in s slabo diferenciranimi tumorji. Bolnice s stadijem I ali II preživijo pet let v 70–95 %, s stadijem III ali IV v 10–60 %. Pet let in več preživi več kot polovica vseh bolnic z rakom endometrija (2).

Zdravljenje

Osnovni kirurški poseg je odstranitev maternice, obeh jajčnikov in zvečanih pelvičnih bezgavk oz. makroskopsko sumljivih sprememb v trebušni votlini. Ali je potrebna odstranitev pelvičnih in obaortnih bezgavk pri vseh bolnicah z rakom endometrija, še vedno ni povsem rešeno vprašanje. Pred kratkim objavljeni izsledki obsežne analize niso pokazale razlike v preživetju, ugotovljena pa je bila statistično značilna razlika glede pooperacijskih zapletov. Bolnice, pri katerih je bila, ne glede na razširjenost bolezni, izvršena pelvična in obaortna limfadenektomija, so imele pomembno več pooperacijskih zapletov kot bolnice v skupini brez limfadenektomije. Čeprav je bil osnovni

poseg pred leti laparotomija, pa v nekaterih primerih postaja vse bolj pomembna laparoskopsko izvedena operacija, predvsem pelvična limfadenektomija, ki je za bolnico pomembno manjša obremenitev kot pa laparotomija (2, 3, 6–9). Zavedati se je treba, da so bolnice z rakom endometrija največkrat starejše ženske, s številnimi spremljajočimi boleznimi.

Odločitev o zdravljenju temelji na predlogu multidisciplinarnega ginekološko-onkološkega konzilija. Izhodišče za vrsto priporočenega zdravljenja na Onkološkem inštitutu Ljubljana in Ginekološki kliniki v Ljubljani so revidirane smernice iz leta 2002, ki pa jih bo, glede na novosti zadnjih let, treba znova prenoviti. Priporočena kirurška določitev stadija omogoča načrt zdravljenja, ki temelji na številnih patohistoloških in prognostičnih dejavnikih (10).

Spremljanje stanja bolnic po zdravljenju

Sledenje stanja bolnic je potrebno zaradi ugotavljanja uspešnosti primarnega zdravljenja, odkrivanja morebitnih zapletov zdravljenja ali obnovitve bolezni. Pri bolnicah brez simptomov opravimo prvi ginekološki pregled (vaginalni in rektalni) po dveh mesecih, prva tri leta opravljamo ginekološke preglede na vsake štiri mesece. Tri do pet let po zdravljenju priporočamo ginekološke preglede na šest mesecev in nato na eno leto. Test PAP ni del kontrolnih pregledov po zdravljenju endometrijskega karcinoma. Pri bolnicah s simptomi so potrebne dodatne preiskave, kot sta npr. ultrasonografija trebuha ali CT (10).

RAK MATERNIČNEGA VRATU

Etiologija

Ključni dejavnik za nastanek predrakavih sprememb in invazivnega raka materničnega vratu je dolgotrajna (perzistentna) okužba z onkogenimi humanimi papilomskimi virusi (HPV). Najpogostejša onkogeni HPV sta genotipa HPV 16 in HPV 18. Odkrijemo ju pri 50–60 % hudih predrakavih sprememb (CIN 3) in pri več kot 70 % primerov raka materničnega vratu. Razvoj okužbe s HPV v dolgotrajno okužbo pogojuje dolgotrajna uporaba kontracepcijskih tablet, nekatere druge okužbe nožnice, obsežne okužbe s HPV in nekateri genotipi onkogenih HPV, pa tudi družinska obremenjenost z rakom materničnega vratu (11,12). Zdravil za okužbo s HPV ni, še najbolj učinkovit ukrep je odstranitev področja, pri katerem so se že začele predrakave spremembe, npr. konizacija v primeru CIN 2, 3.

Patologija

Večina rakov materničnega vratu (80 %) je planocelularnih ali skvamoznih, približno 10 % je žleznih rakov ali adenokarcinomov. Ker adenokarcinom vznikne v materničnem kanalu, ga je težje odkriti. Prav tako je manj občutljiv za obsevanje in praviloma težje ozdravljiv kot planocelularni rak materničnega vratu (13).

Katera so znamenja bolezni?

Predrakave spremembe in začetni rak materničnega vratu praviloma ne povzročajo težav, kar je pomembno predvsem pri ženskah, ki ne hodijo na redne ginekološke preglede in odvzeme brisov materničnega vratu (14). Ker nimajo ginekoloških težav, pridejo na pregled šele, ko se težave pojavijo, to pa je takrat, ko je rak materničnega vratu že razširjen in težje ozdravljiv. Najpogostejši znamenji sta krvav izcedek iz nožnice ali krvavitev – med menstruacijama, po spolnem odnosu ali po menopavzi. Kasni simptomi so odvisni predvsem od načina širjenja bolezni (proti sečilom ali danki). Pri infiltraciji parametrijev se lahko razvije edem ene ali obeh nog, zunanjskega spolovila in spodnjega dela trebuha. Bolečina je pri raku materničnega vratu dokaj kasen simptom. Kompresija živcev povzroči motnje in bolečine v področju presakralnega pleteža ter ishiadičnega in obturatornega živca. Pri širjenju karcinoma proti sečnemu mehurju nastajajo tenezmi, dizurije in hematurije, kasneje lahko tudi fistule. Podobni simptomi se pojavijo tudi pri prizadetosti rektuma. Hematurije in proktoragije spremlja slabokrvnost, hujšanje in splošno slabo počutje in oslabeledost.

Postavitev diagnoze

Postavitev diagnoze temelji na patohistološki opredelitvi tumorja po odvzemu tkiva: z biopsijo, abrazijo ali po konizaciji (10, 13).

Razširjenost (stadij) bolezni

Tudi določanje stadija raka materničnega vratu temelji na klasifikaciji FIGO. Napravi se z vaginalno-rektalnim ginekološkim pregledom, ki ga opravi najmanj dva preiskovalca (morda v splošni anesteziji). Pri napredovanih stadijih je treba opraviti tudi cistoskopijo, rektosigmoidoskopijo, kontrastno slikanje črevesja z barijem, intravensko pielografijo in rentgensko slikanje prsnega koša. Biopsija (po poprejšnji kolposkopiji) in histološka opredelitev tumorja sta obvezni preiskavi. Zaradi pomanjkljivosti zgolj kliničnega razvrščanja bolezni pri raku materničnega vratu in za pomoč pri odločanju za

zdravljenje, dobivajo vedno večjo veljavo preiskave, kot so CT, MRI in PET-CT. Klasifikacija FIGO upošteva anatomske razširjenosti bolezni, in ne kirurškega stadija, ter deli invazivnega raka materničnega vratu v štiri stadije: tumor, ki je omejen le na maternični vrat, kot stadij I. Invazivna rast v maternično telo ne spremeni stadija. V stadij II so razvrščeni karcinomi materničnega vratu, ki se širijo iz maternice, vendar ne do medenične stene in/ali se širijo v nožnico (zgornji dve tretjini). Ko se tumor širi do medenične stene in/ali povzroča hidronefrozo ali afunkcijo ledvice (ledvic), bolezen opredelimo kot stadij III. Stadij IV vključuje tumorje, ki se širijo iz male medenice in/ali rastejo infiltrativno v mehur in/ali rektum.

Prognoza

Podobno kot pri ostalih ginekoloških rakih je tudi pri raku materničnega vratu odkritje bolezni v zgodnjem stadiju ključni dejavnik za čim boljše preživetje. Če bolezen odkrijemo v stadiju I, 5 let preživi več kot 80 % bolnic. Petletno obdobje preživi polovica bolnic s stadijem II, četrtnina bolnic s stadijem III in manj kot 5 % bolnic s stadijem IV (14–16).

Zdravljenje

Osnovni metodi zdravljenja invazivnega raka materničnega vratu sta kirurški poseg ali radioterapija. Tudi pri tem raku dokončna odločitev o zdravljenju temelji na mnenju multidisciplinarnega ginekološko-onkološkega konzilija (10, 17). Z radioterapijo lahko zdravimo vse stadije skvamoznega raka materničnega vratu, primarno kirurško pa zdravimo le bolnice v stadijih I do IIA. Pri kirurškem zdravljenju raka materničnega vratu stadija IA upoštevamo priporočila, ki so jih izdelali na Ginekološki kliniki Ljubljana in ki temeljijo na točkovanju, upoštevajoč patomorfološka merila, kot so celični tip karcinoma, mitotična aktivnost, tip invazije, obrambna reakcija, invazija v žile in globina invazije. Glede na celokupno število točk je lahko priporočena konizacija, vaginalna ali abdominalna histerektomija (z vaginalno manšeto ali brez nje) oz. abdominalna histerektomija z limfadenektomijo (z vaginalno manšeto ali brez nje). Cilj sodobnega kirurškega zdravljenja zgodnjih stadijev raka materničnega vratu je ob optimalnem zdravljenju povzročiti čim manj škodljivih posledic za bolnico. Zato v posebnih primerih lahko maternico ohranimo (želja po rojevanju) in konizaciji pridružimo še limfadenektomijo. Najnovejši podatki raziskav kažejo, da je odstranitev materničnega vratu (trahaelektomija) in disekcija pelvičnih bezgavk pri izbranih bolnicah s stadijem IA2 in IB1 (manj kot 2 cm) dovolj učinkovito zdravljenje, ki omogoča uspešno zanositve pri več kot 50 % bolnic. Odstranitev jajčnikov bolnicam, mlajšim od 45 let in z začetnim rakom materničnega vratu, ni potrebna, ker se metastaze

v jajčnikih pojavljajo le redko. Učinkovitost obsevanja dokazano zveča senzibilizacija s cisplatinom. Pri stadijih IIB do III je indicirano radikalno obsevanje po posebni shemi. Prav tako pri stadiju IVA. Pri redkih bolnicah je pri stadiju IVA mogoče za zdravljenje izbrati tudi pelvično eksenteracijo. Pri stadiju IVB je obsevanje blažilno, oddaljene metastaze pa obsevamo ali jih zdravimo s sistemskimi citostatiki. Radioterapija adenokarcinomov materničnega vratu je manj uspešna, zato je kirurški poseg, če je le izvedljiv, primarno zdravljenje. Napredovale stadije obsevamo enako kot skvamozni karcinom (13).

Preventiva

Najstarejši in zaenkrat najuspešnejši način preprečevanja raka materničnega vratu je odkrivanje in zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu (sekundarna preventiva). Že desetletja za odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu uporabljamo presejanje z odvzemom brisa materničnega vratu in mikroskopski pregled odvzetega vzorca. Presejanje za raka materničnega vratu je najbolj uspešno z organiziranimi državnimi programi, ker predvsem omogočajo nadzor kakovosti in učinkovito izvajanje programa na vseh področjih, ki so za uspešno presejanje nujno potrebni. V Sloveniji smo državni program presejanja za raka materničnega vratu (DP ZORA) uvedli leta 2003 (16). Po podatkih Registra raka za Slovenijo se je število bolnic z rakom materničnega vratu zmanjšalo za skoraj 40 %.

V zadnjih letih se kaže možnost dodatnega preprečevanja raka materničnega vratu s preventivnim cepljenjem proti HPV. Kakšen bo vpliv cepljenja na zmanjševanje invazivnega raka materničnega vratu, bo mogoče oceniti čez 20 do 30 let (18).

ZAKLJUČEK

Rak endometrija in materničnega vratu sta pomembni obliki ginekoloških rakov. Prvi, ker je najpogostejši med ginekološkimi raki, in drugi, ker ga lahko učinkovito preprečimo z ustreznimi preventivnimi metodami. Redni ginekološki pregledi po priporočilih, osveščenost žensk in ginekološki pregledi ob prvih znamenjih bolezni so pomembni pri vseh ginekoloških rakih, tudi pri raku endometrija in raku materničnega vratu.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2010.
2. Baekeland MM & Castiglione M. Endometrial carcinoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl 4): iv29–31.

3. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Uterine neoplasms. V.I. 2010. www.nccn.org
4. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Genetic/familial high-risk assessment: Breast and ovarian. V.I. 2007. www.nccn.org
5. Pecottelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J gynecol Obstet* 2009; 105: 103–4.
6. The writing committee on behalf of the ASTEC study group. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): A randomised study. *Lancet* 2009; 373: 125–36.
7. Creasman WT, Mutch DE, Hertog TJ. ASTEC lymphadenectomy and radiation therapy studies: Are conclusions valid? *Gynecol Oncol* 2009; 116: 293–4.
8. Seamon LG, Fowler JM. Lymphadenectomy for endometrial cancer: The controversy. *Gynecol Oncol* 2010; 117: 6–8.
9. May K, Bryant A, Dickinson HO, Keheoe S, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database syst rev* 2010. Jan 20; (1): CD007585.
10. Stržinar V, Baškovič M, Bebar S, et al. Ginekološki malignomi. Doktrina zdravljenja ginekoloških malignomov na Onkološkem inštitutu in univerzitetni ginekološki kliniki. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku Ljubljana, 2002: 17.
11. Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers – a brief historical account. *Virology* 2009; 384: 260–5.
12. Al-Daraji WI, Smith JHF. Infection and cervical neoplasia: Facts and fiction. *Int J Clin Exp Pathol* 2009; 2: 48–64.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer. V.I. 2010. www.nccn.org
14. Primic-Žakelj M, Zadnik V, Žagar T, Zakotnik B. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1991–2005 v Sloveniji. Onkološki inštitut Ljubljana. Epidemiologija in register raka. Register raka Republike Slovenije, 2009.
15. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. European Communities. Belgium.
16. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2007 in 2008. Onkološki inštitut Ljubljana, 2009.
17. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo. Slovensko zdravniško društvo Ljubljana, 2007.
18. Stanley M. Human Papillomaviruse vaccines versus cervical cancer screening. *Clin Oncol* 2008; 20: 388–94.