

Celostna obravnava bolnic z rakom materničnega vratu

Sonja Bebar, Andreja Gornjec

Rak materničnega vratu je drugi najpogostejši rak in tretji najpogostejši vzrok smrti pri ženskah v manj razvitih državah sveta. Leta 2012 je bilo na svetu odkritih več kot 500 tisoč novih primerov tega raka, polovica bolnic je umrla, od tega pa je bilo 90 odstotkov umrlih bolnic iz nerazvitih držav. Številke kažejo, da je dostopnost do programov zgodnjega odkrivanja raka vratu maternice in do zdravljenja veliko boljša v razvitem svetu.

Rak materničnega vratu je še vedno velik zdravstveni problem tudi v razvitem svetu, a se tudi tu število novoodkritih primerov in preživetje teh bolnic po zdravljenju med državami razlikujeta.

Etiologija

Najpogostejši vzrok nastanka raka materničnega vratu je perzistentna okužba s humanimi papiloma virusi (HPV), ki jih najdemo pri 99 odstotkih tumorjev, prevladujeta onkogeni podtipa HPV 16 in 18.

Že desetletja je test Papanikolau (Pap) standardna metoda za odkrivanje zgodnjih predrakavih in rakavih sprememb na vratu maternice, težava je nizka, okoli 50-odstotna občutljivost in znaten del neustreznih odvzetih vzorcev. Sodobnejši je test HPV z večjo občutljivostjo, saj je HPV deoksiribonukleinska kislina (DNA) prisotna pri večini celic raka materničnega vratu.

Z uvedbo cepiv proti okužbam s HPV se delež predrakavih sprememb na vratu maternice pomembno zmanjša, s tem pa test Pap izgublja pomen. V sekundarni preventivi je test HPV učinkovitejši.

V razvitih državah je uporaba cepiv proti HPV del rutinskega programa cepljenja. V uporabi so dvovalentna, štirivalentna in devetvalentna cepiva. Posledično se število novoodkritih primerov raka materničnega vratu manjša.

Diagnostika

Pri patološkem brisu iz materničnega vratu in pozitivnem testu HPV, ki kaže na okužbo z onkogenimi HPV, je indicirana kolposkopija in biopsija nenormalne spremembe, ki običajno leži v predelu transformacijske cone. Zgodnje spremembe je včasih težko opredeliti, zlasti če ležijo v kanalu materničnega vratu. Takrat si pri diagnostiki pomagamo z invazivnejšimi posegi, kot sta kirurška ekscizija z električno zanko in konizacija.

Določitev stadija bolezni je klinična z določitvijo velikosti tumorja, širjenjem bolezni v nožnico ali parametrije, vraščanjem v mehur ali rektum ali prisotnost oddaljenih metastaz. Če ginekološki pregled ni izvedljiv, ga opravimo v narkozi.

Poleg tega je treba narediti rentgensko sliko pljuč in srca, cistoskopijo in rektoskopijo pa le pri sumu na lokalno širjenje bolezni. Računalniška tomografija (CT) trebuha pomaga pri odkrivanju morebitnih patoloških bezgavk, z magnetno resonanco medenice pa

natančneje ocenimo velikost tumorja, stromalno invazijo, prizadetost parametrijev, nožnice ali telesa maternice.

Patologija

Na materničnem vratu vzniknejo tri vrste epiteljskih tumorjev, in sicer ploščatocelični, žlezni (adenokarcinomi) in drugi epiteljski tumorji. V tej skupini najdemo adenoskvamozne karcinome, nevroendokrine tumorje in nediferencirane karcinome. Najpogostejši so ploščatocelični karcinomi, teh je 70 do 80 odstotkov, sledijo adenokarcinomi, ki jih je 20 do 25 odstotkov. Slednji imajo slabšo prognozo z 10- do 20-odstotno razliko v petletnem preživetju.

Lokalno rastoč tumor se z napredovanjem bolezni širi v parametrije vse do medeničnih sten, vrašča lahko v mehur ali rektum in po limfatičnih poteh zaseva v pelvične in paraaortne bezgavke. Hematogeno pozno zaseva v jetra ali pljuča.

Dejavniki tveganja, ki opredeljujejo nizko ali visoko tveganje za širjenje bolezni, so tumorska diferenciacija, velikost tumorja, globina invazije, limfovaskularna invazija in status bezgavk.

Klinična slika

Težave, ki se pojavijo pri začetnem raku materničnega vratu, so pogoste in nespecifične in se običajno pojavljajo sočasno z vaginalnimi vnetji. Najpogostejši simptom je postkoitalna krvavitev, pojavljajo se medmenstrualne krvavitve, postmenopavzalne krvavitve, krvav izcedek

iz nožnice, bolečine v medenici, pri ginekološkem pregledu je vrat maternice vidno spremenjen.

Pri napredovali bolezni se pojavijo bolečine v ledvenem predelu zaradi hidronefroze, ki nastane zaradi obstrukcije ureterjev, bolečine v spodnjem delu hrbtenice zaradi kompresije živcev in otekanje nog zaradi globoke venske tromboze.

Zdravljenje

Pri začetnih stadijih bolezni je izbrana metoda zdravljenja kirurgija. Pri mikroinvazivnem karcinomu brez limfovaskularne invazije zadostuje konizacija ali trahelektomija, s čimer je mogoče ohraniti plodnost. Če te potrebe ni, naredimo histerektomijo. Pri limfovaskularni invaziji nujno sledi limfadenektomija, odstranimo varovalne bezgavke, če so v njih zasevki, pa nadaljujemo z limfadenektomijo.

Pri bolnicah s stadijem bolezni IA2, IB in IIA je standardno zdravljenje radikalna histerektomija z limfadenektomijo, z odstranitvijo varovalnih bezgavk ali brez nje. Poseg opravimo z laparotomijo, v novjšem času operacijo vse pogosteje izvajamo laparoskopsko.

Pri operacijah raka dojke in raku zunanjega spolovila je standardni poseg odstranjevanje varovalnih bezgavk. Izkušnje kažejo, da pridobiva vedno večji pomen tudi v kirurgiji raka materničnega vratu, v smernicah zdravljenja pa njegova vloga še ni jasno opredeljena. Nekatere raziskave kažejo, da je delež uspešne določitve varovalnih bezgavk večji pri tumorjih, ki so manjši od 2 cm. Metodo je priporočljivo uporabljati le v centrih z zadostno usposobljenostjo in izkušnjami operaterjev.

Z operacijo ali obsevanjem dosežemo enake uspehe zdravljenja pri zgodnjih stadijih raka vratu maternice. Z operacijo zdravimo bolnice z manjšimi tumorji do vključno stadija IIA po klasifikaciji FIGO, pri višjih stadijih bolezni obsevamo. S kombinacijo kirurgije in radioterapije ne vplivamo bistveno na preživetje, poveča pa se število zapletov.

Pri zdravljenju raka materničnega vratu ima svoje mesto tudi sistemsko zdravljenje. Namen neoadjuvantne kemoterapije je zmanjšati tumorsko maso na vratu maternice, da bolezen postane operabilna. Kemoradioterapija pomeni obsevanje z običajno tedenskimi aplikacijami citostatika, da dosežemo boljši obsevalni učinek. Pri ponovitvi bolezni skušamo s sistemskim zdravljenjem in zmanjšanjem tumorskih mas ublažiti ključne simptome, ki nastanejo zaradi ponovitve v medenici ali zaradi oddaljenih zasevkov.

Možnosti zdravljenja pri ponovitvi bolezni v medenici sta bodisi obsevanje bodisi pelvična eksenteracija. Rezultati zdravljenja so boljši pri centralni ponovitvi kot pri ponovitvi bolezni ob medenični steni. Na preživetje pomembno vplivata tudi velikost recidivnega tumorja in čas od primarnega zdravljenja.

Pri ponovitvi bolezni je ob izčrpanih možnostih specifičnega onkološkega zdravljenja pomembna simptomatska terapija, kar zlasti pomeni dobro organizirano paliativno oskrbo.

Sledenje po zaključenem zdravljenju

Cilj naročanja bolnic na redne ginekološke kontrole po zaključenem zdravljenju raka materničnega vratu je predvsem zgodnje

odkritje ponovitve bolezni. Pri tem je pomemben ginekološki pregled. Le malo je dokazov, da jemanje citoloških brisov iz nožnice pomembno pripomore k zgodnjemu odkritju ponovitve bolezni. Tudi redno izvajanje radioloških ali drugih preiskav pri odsotnosti klinične simptomatike ni priporočljivo. Indicirane so le takrat, ko se pojavijo težave, ki so lahko posledica zdravljenja ali ko sumimo na ponovitev raka materničnega vratu.

Literatura

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87–108.
2. Crosbie E, Einstein MH, Franceschi S et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2013; 382: 889–99.
3. Mark AK. Preventing cervical cancer with vaccines: progress in global control of cancer. *Cancer Prev Res.* 2012; 5: 24–9.
4. Wright TC. New ASCCP colposcopy standards. *J Low Genit Tract Disease.* 2017; 21: 215.
5. Colgan TJ, Kim KR, Hirschowitz L, WG MC. Other epithelial tumours. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, Young RH, editors. *WHO classification of tumours of female reproductive organs.* 4th ed. Lyon: IARC; 2014.
6. Marth C, Landoni F, Mahner S et al. Cervical cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; Supp 4: iv72–iv83.
7. Lennox GK, Covens A. Can sentinel lymph node biopsy replace pelvic lymphadenectomy for early cervical cancer? *Gynecol Oncol* 2017; 155: 16–20.
8. Dizon DS, Mackay HJ, Thomas GM et al. State of the science in cervical cancer: Where are we today and where we need to go. *Cancer* 2014; 8: 2282–8.