



# **Smernice** za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu v Sloveniji

Ljubljana 2012



ONKOLOŠKI  
INŠTITUT  
LJUBLJANA

INSTITUTE  
OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA

ZDRUŽENJE ZA  
GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO,  
KOLPOSKOPIJO IN CERVICALNO PATOLOGIJU  
- SZD



Zora

Državni program zgodnjega odkrivanja  
predrakavih sprememb  
materničnega vratu

# **Smernice** za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu v Sloveniji

Ljubljana 2012

## Smernice za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu v Sloveniji

Avtorji:

**Izr. prof. dr. Marjetka Uršič Vrščaj, dr. med.**, specialistka ginekologije in porodništva, Onkološki inštitut Ljubljana († 2012)

**Doc. dr. Špela Smrkolj, dr. med.**, specialistka ginekologije in porodništva, UKC Ljubljana, Ginekološka klinika

**Mag. Primož Petrič, dr. med.**, specialist radioterapije z onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

**Izr. prof. dr. Maja Primic Žakelj, dr. med.**, specialistka epidemiologije in javnega zdravja, Onkološki inštitut Ljubljana

**Doc. dr. Matej Bračko, dr. med.**, specialist histopatologije, UKC Ljubljana, Ginekološka klinika

**Prim. mag. Vida Stržinar, dr. med.**, specialistka ginekologije in porodništva, Onkološki inštitut Ljubljana

**Doc. dr. Borut Kobal, dr. med.**, specialist ginekologije in porodništva, UKC Ljubljana, Ginekološka klinika

**Prim. Branko Cvjetičanin, dr. med.**, specialist ginekologije in porodništva, UKC Ljubljana, Ginekološka klinika

**Prim. Andrej Možina, dr. med.**, specialist ginekologije in porodništva, UKC Ljubljana, Ginekološka klinika

**Dr. Leon Meglič, dr. med.**, specialist ginekologije in porodništva, UKC Ljubljana, Ginekološka klinika

**Mag. Andrej Zore, dr. med.**, specialist ginekologije in porodništva, UKC Ljubljana, Ginekološka klinika

**Barbara Šegedin, dr. med.**, specialistka radioterapije z onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

**Vesna Sgerm-Robič, dr. med.**, specialistka radioterapije z onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

**Doc. dr. Albert Peter Fras, dr. med.**, specialist radioterapije z onkologijo in specialist ginekologije in porodništva, Onkološki inštitut Ljubljana

**Sonja Bebar, dr. med.**, specialistka ginekologije in porodništva, Onkološki inštitut Ljubljana

**Aleš Vakselj, dr. med.**, specialist ginekologije in porodništva, Onkološki inštitut Ljubljana

**Mag. Milan Baškovič, dr. med.**, specialist ginekologije in porodništva, Onkološki inštitut Ljubljana

**Astrid Djurišič, dr. med.**, specialistka ginekologije in porodništva, Onkološki inštitut Ljubljana

**Prim. Olga Cerar, dr. med.**, specialistka interne medicine, Onkološki inštitut Ljubljana

**Prof. dr. Iztok Takač, dr. med.**, svetnik, specialist ginekologije in porodništva, UKC Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo

**Andraž Dovnik, dr. med.**, UKC Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo

Recenzija:

**Prof. dr. Stelio Rakar, dr. med., višji svetnik**, specialist ginekologije in porodništva, UKC Ljubljana, Ginekološka klinika

**Izr. prof. dr. Branko Zakotnik, dr. med.**, specialist interne medicine, Onkološki inštitut Ljubljana

**Asist. dr. Borut Kragelj, dr. med.**, specialist radioterapije z onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Razširjeni strokovni kolegij za onkologijo in Razširjeni strokovni kolegij za ginekologijo in porodništvo sta potrdila smernice 30.3.2012.

Založnik: Onkološki inštitut Ljubljana, 2012

Lektor: Žan - Storitve, Vida Stare, s. p.

Oblikovanje: Barbara Bogataj Kokalj

Tisk: LITTERA PICTA d.o.o.

Naklada: 600 izvodov

---

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

618.146-006-085(082)

SMERNICE za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu v Sloveniji / [avtorji Marjetka Uršič-Vrščaj ... et al.] - Ljubljana : Onkološki inštitut, 2012

ISBN 978-961-6071-77-2

1. Uršič-Vrščaj, Marjetka, 1952-2012

262798592

---

# Vsebina

Avtorji in recenzenti .....	4
<b>I. del algoritmov: Začetna obravnava .....</b>	<b>7</b>
<b>II. del algoritmov: Prvo zdravljenje.....</b>	<b>9</b>
Kirurgija.....	10
Dopolnilno zdravljenje.....	12
Radikalno obsevanje +/- sočasna kemoterapija .....	13
<b>III. del algoritmov: Sledenje po končanem radikalnem zdravljenju.....</b>	<b>14</b>
<b>IV. del algoritmov: Zdravljenje ponovitve bolezni.....</b>	<b>16</b>
Obravnava ponovitve bolezni.....	17
Sledenje po končani obravnavi ponovitve bolezni.....	18
<b>V. del algoritmov: Paliativno zdravljenje .....</b>	<b>19</b>
<b>Pojasnilo k smernicam .....</b>	<b>21</b>
Predgovor.....	21
<b>1 Breme raka materničnega vratu v svetu in v Sloveniji.....</b>	<b>22</b>
<b>2 Postavitev in histopatološka potrditev diagnoze ter določitev stadija .....</b>	<b>23</b>
<b>3 Radikalno zdravljenje raka materničnega vratu .....</b>	<b>26</b>
3.1 Radikalno kirurško zdravljenje.....	26
3.1.1 Dopolnilno obsevanje .....	29
3.2 Radikalno obsevanje .....	31
<b>4 Zdravljenje ponovitve bolezni .....</b>	<b>33</b>
4.1 Kirurško zdravljenje ponovitve bolezni .....	33
4.2 Obsevanje lokalne/področne ponovitve bolezni .....	35

<b>5 Sledenje po zaključenem radikalnem zdravljenju raka materničnega vratu in po zdravljenju ponovitve bolezni</b> .....	35
<b>6 Podporni (reševalni) in paliativni kirurški posegi</b> .....	36
<b>7 Paliativno zdravljenje raka materničnega vratu</b> .....	38
7.1 Paliativno obsevanje .....	38
7.2 Sistemsko zdravljenje.....	38
7.3 Paliativna oskrba.....	39
<b>8 Redki primeri</b> .....	39
8.1 Zdravljenje raka materničnega vratu v nosečnosti .....	39
8.2 Nepričakovano odkriti invazivni rak materničnega vratu po enostavni histerektomiji .....	40
<b>9 Viri</b> .....	41
<b>10 Priporočene spletne strani</b> .....	45
<b>11 Prilogi</b> .....	46
Priloga 1. Kategorije TNM in stadiji FIGO .....	46
Priloga 2. Stadiji TNM .....	47
<b>12 Slovar okrajšav</b> .....	48

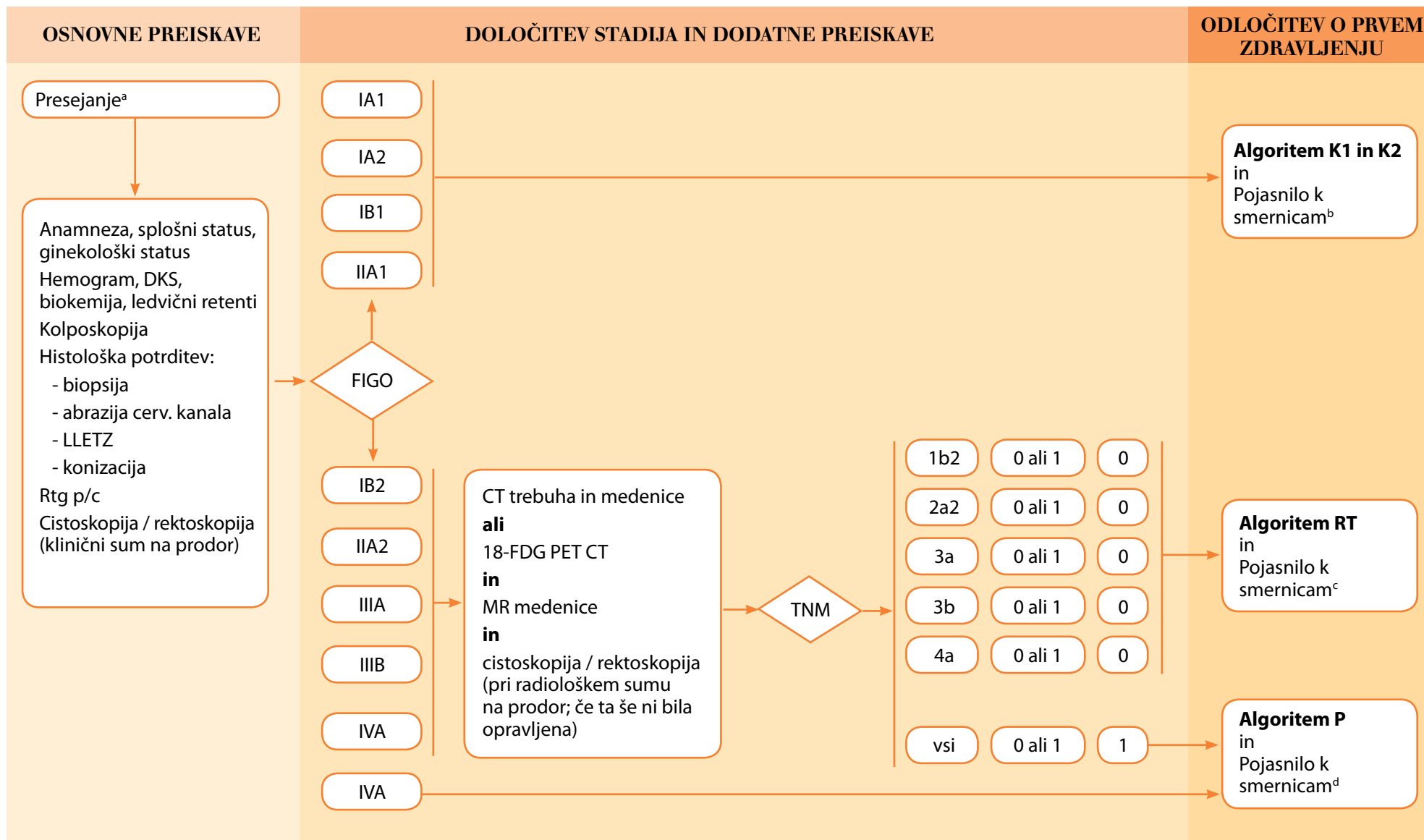
Pričujoče smernice vsebujejo priporočila, ki temeljijo na soglasju avtorjev o najsodobnejših ukrepih odkrivanja, zdravljenja in sledenja žensk z rakom materničnega vratu v Sloveniji. Zapisane smernice so priporočila, o nadaljnjih ukrepih pa odloča ginekolog oz. ginekologinja, ki zdravi bolnico, v skladu s klinično anamnestičnimi podatki in v soglasju z bolnico ter v skladu s sodobnim poznavanjem problema. Končna odločitev je pravica in odgovornost ginekologa oz. ginekologinje, ki bolnico spremlja in/ali zdravi.

## I. DEL ALGORITMOV: Začetna obravnava



- **Osnovne preiskave**
- **Določitev stadija in dodatne preiskave**
  - **Odločitev o prvem zdravljenju**

## ZAČETNA OBRAVNAVA



a Presejanje in obravnavo žensk s predrakavimi spremembami v skladu s priporočili državnega programa Zora.


b Glej poglavje Radikalno kirurško zdravljenje.

c Glej poglavje Radikalno obsevanje.

d Glej poglavje Paliativno zdravljenje raka materničnega vratu.

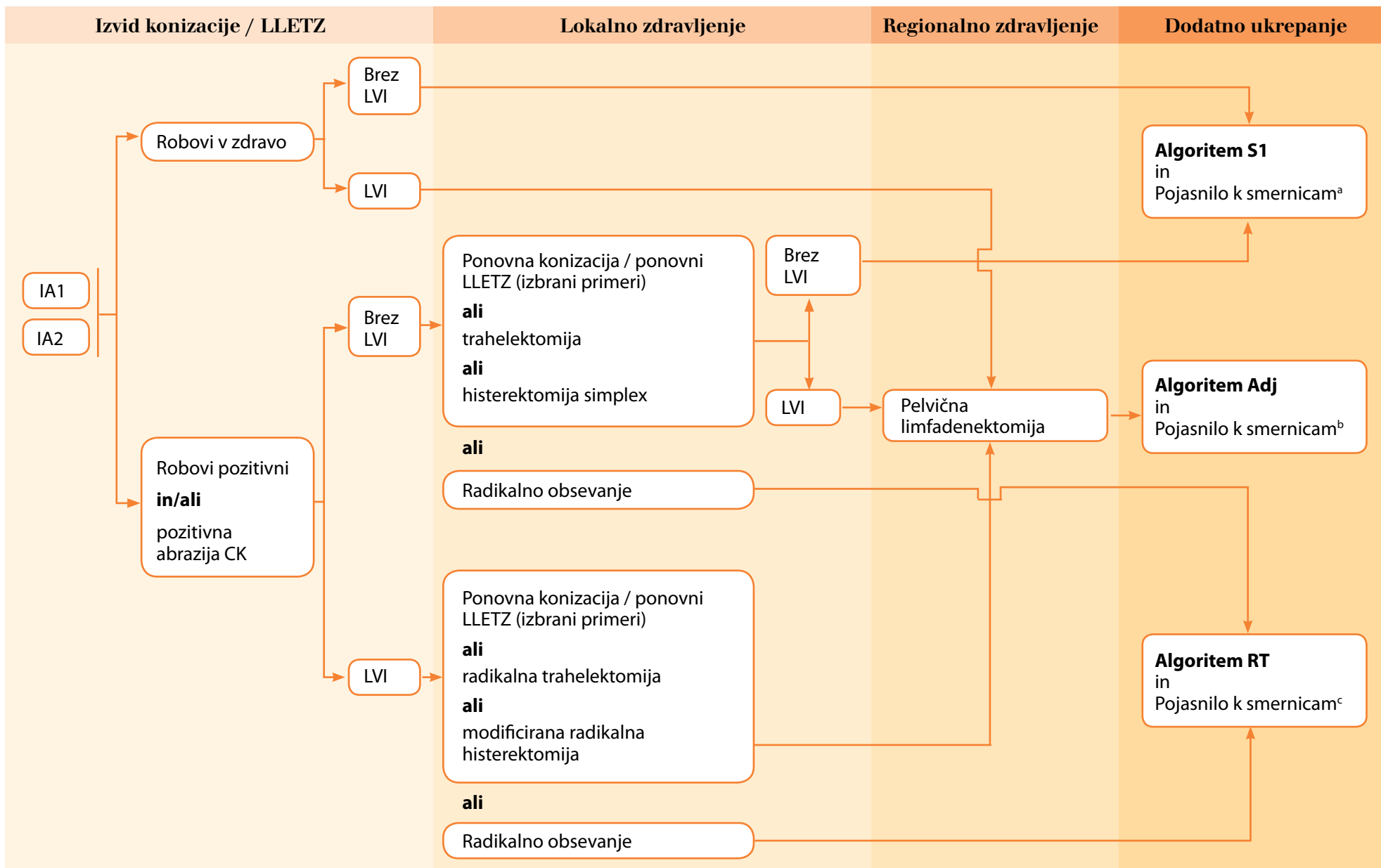


## II. DEL ALGORITMOV: Prvo zdravljenje

- 
- **Kirurgija**
  - **Dopolnilno zdravljenje**
  - **Radikalno obsevanje +/- sočasna kemoterapija**

## K1

## PRVO ZDRAVLJENJE: KIRURGIJA



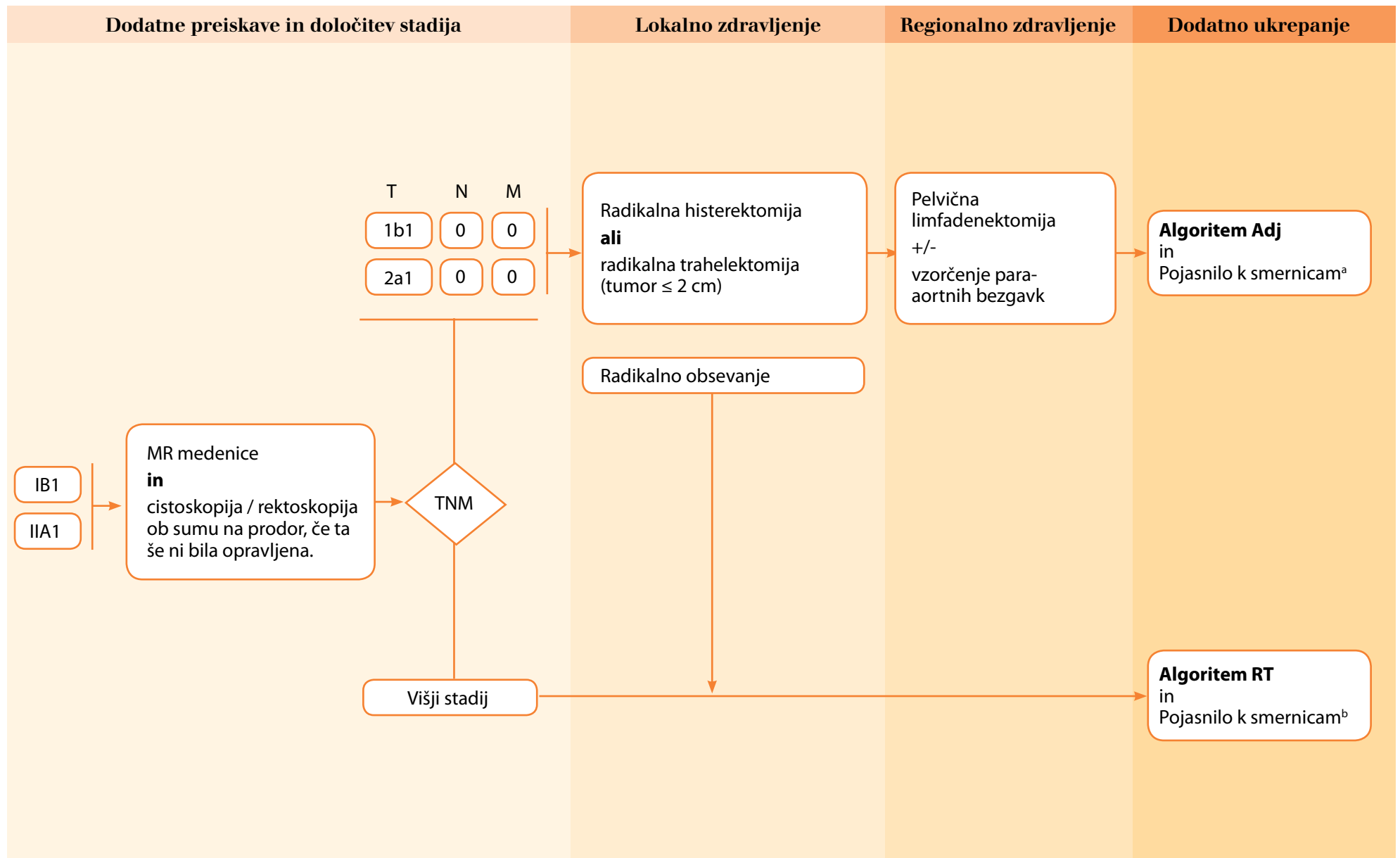
a Glej poglavje Sledenje po zaključnem radikalnem zdravljenju raka materničnega vratu in po zdravljenju ponovitve bolezni.

b Glej poglavje Dopolnilno obsevanje.

c Glej poglavje Radikalno obsevanje.

## PRVO ZDRAVLJENJE: KIRURGIJA

K2

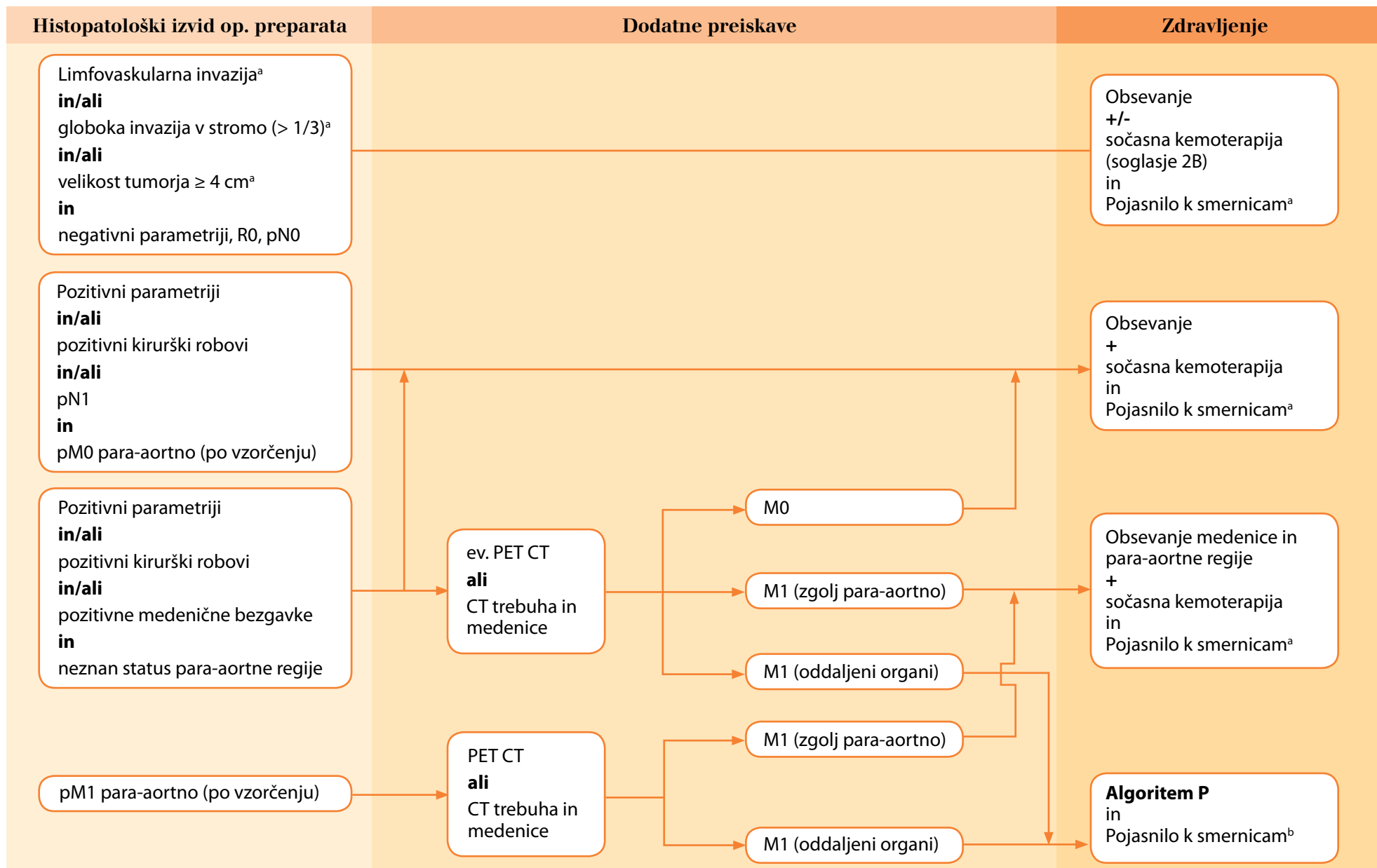


a Glej poglavje Dopolnilno obsevanje.

b Glej poglavje Radikalno obsevanje.

Adj

PRVO ZDRAVLJENJE: DOPOLNILNO ZDRAVLJENJE

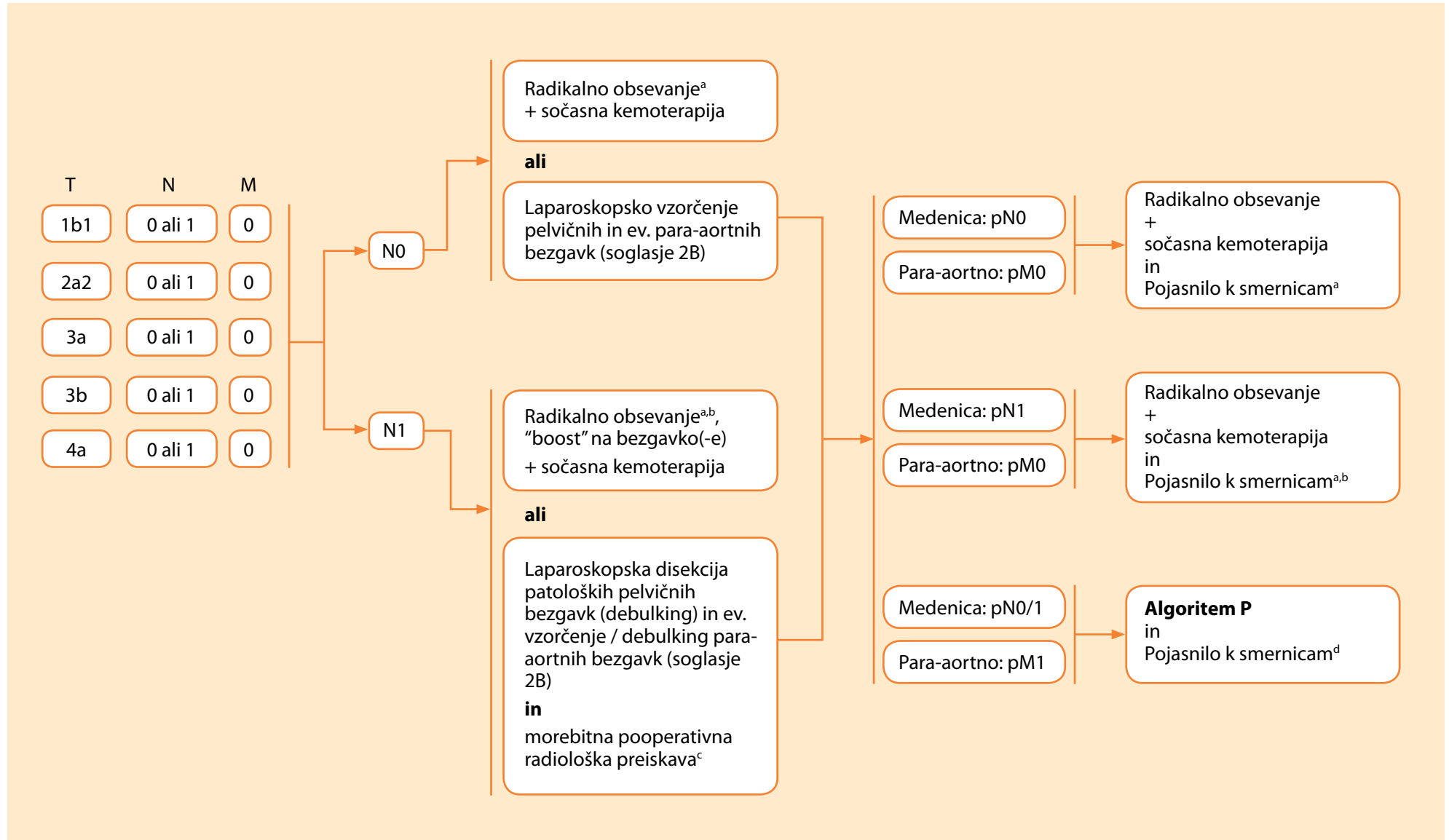


a Glej poglavje Radikalno obsevanje.

b Glej poglavje Podporni in paliativni kirurški posegi.

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

RT



a Glej poglavje Radikalno obsevanje.

b V primeru pozitivnih bezgavk nad bifurkacijo skupne iliakalne arterije: ev. vključitev para-aortnega področja v obsevalno polje.

c V primeru makroskopskega ostanka patoloških bezgavk po laparoskopski disekciji: obsevalni "boost" na ostanek.

d Glej poglavje Podporni in paliativni kirurški posegi.

### III. DEL ALGORITMOV:

- **Sledenje po končanem radikalnem zdravljenju**

## SLEDENJE PO KONČANEM RADIKALNEM ZDRAVLJENJU

S1

## Predvidene preiskave ob kontrolnih pregledih

Preiskave ob kontrolnih pregledih, poleg anamneze, kliničnega pregleda in ocene zdravstvenega stanja, vključujejo tudi citološki pregled in morebitno kolposkopijo ter druge preiskave, odvisno od simptomov, kliničnih znakov in splošnega stanja bolnice.

Po radikalnem obsevanju je ob vsaki kontroli pri radioterapevtu predvidena kontrola laboratorijskih izvidov (krvna slika, biokemija, ledvični retenti), 3 do 6 mesecev po zaključenem zdravljenju pa je predvidena MR-preiskava medenice (soglasje 2A) za oceno lokoregionalnega stanja.

## Časovna shema kontrolnih pregledov

Vrsta zdravljenja	Meseci po končanem zdravljenju																								
	1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72 <sup>a</sup>
Op.		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●	
Op. + RT		●	●	●	●		●		●		●		●		●		●		●		●		●		●/●
RT +/- KT	●	●	●	●	●	●	●		●	●	●		●	●	●		●	●	●		●	●		●/●	

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

a Po petih letih so pri bolnicah, ki so bile zdravljene zgolj z operacijo, predvideni kontrolni pregledi na eno leto pri izbranem ginekologu, pri bolnicah, ki so bile zdravljene z obsevanjem, pa na eno leto, izmenjaje pri radioterapevtu in izbranem ginekologu.

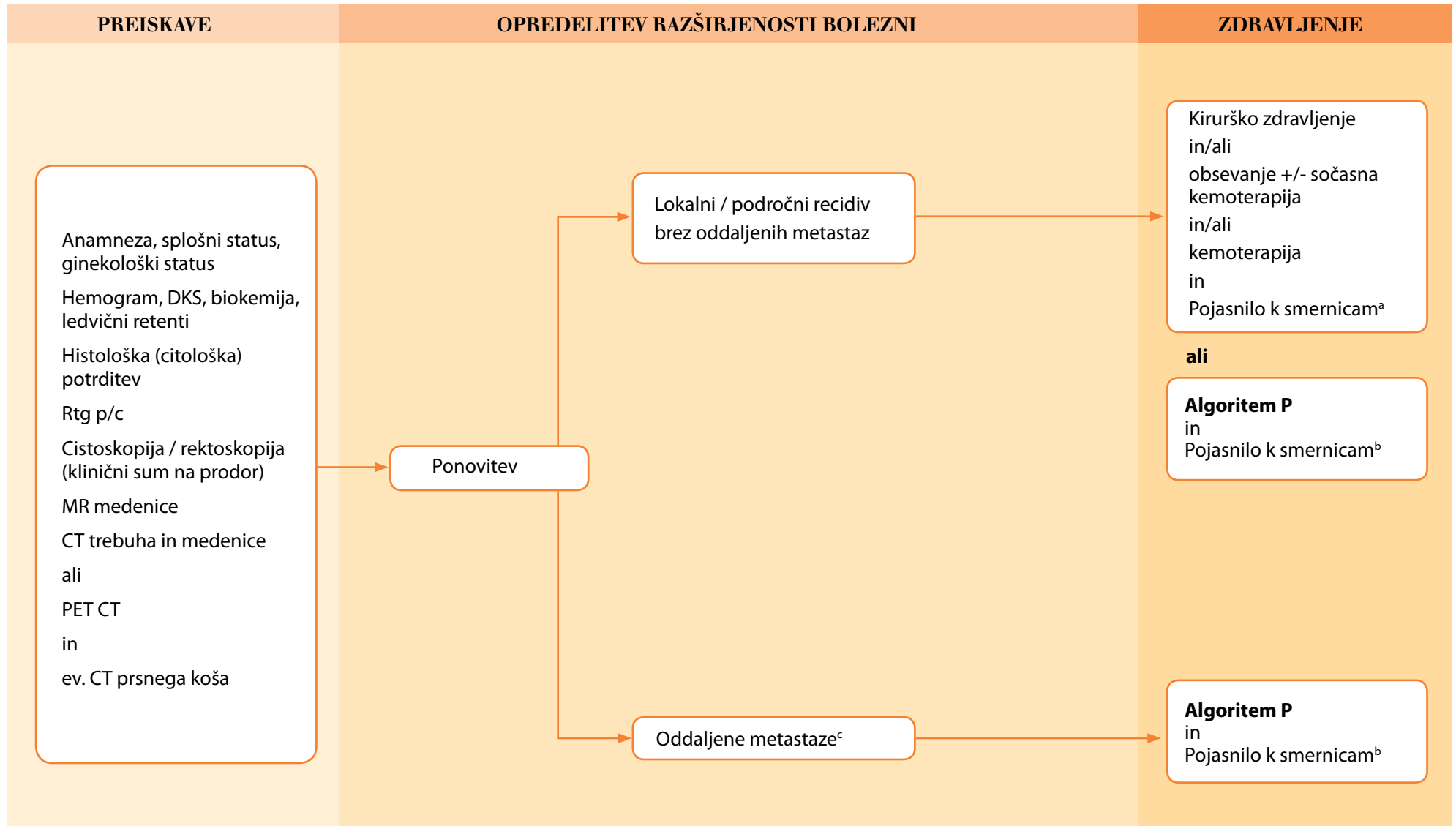
## IV. DEL ALGORITMOV: Zdravljenje ponovitve bolezni



- **Obravnava ponovitve bolezni**
- **Sledenje po končani obravnavi ponovitve bolezni**



## ZDRAVLJENJE PONOVIKLE BOLEZNI: OBRAVNAVA PONOVIKLE BOLEZNI



a Glej poglavje Zdravljenje ponovitve bolezni.

b Glej poglavje Podporni in paliativni kirurški posegi.

c V primeru makroskopskega ostanka patoloških bezgavk po laparoskopski disekciji: obsevalni "boost" na ostanek.

## **S2 ZDRAVLJENJE PONOVIKVE BOLEZNI: SLEDENJE PO KONČANI OBRAVNAVI PONOVIKVE BOLEZNI**

### **Predvidene preiskave ob kontrolnih pregledih**

Preiskave ob kontrolnih pregledih, poleg anamneze, kliničnega pregleda in ocene zdravstvenega stanja, vključujejo tudi citološki pregled in morebitno kolposkopijo ter druge preiskave, odvisno od simptomov, kliničnih znakov in splošnega stanja bolnice.

### **Časovna shema kontrolnih pregledov**

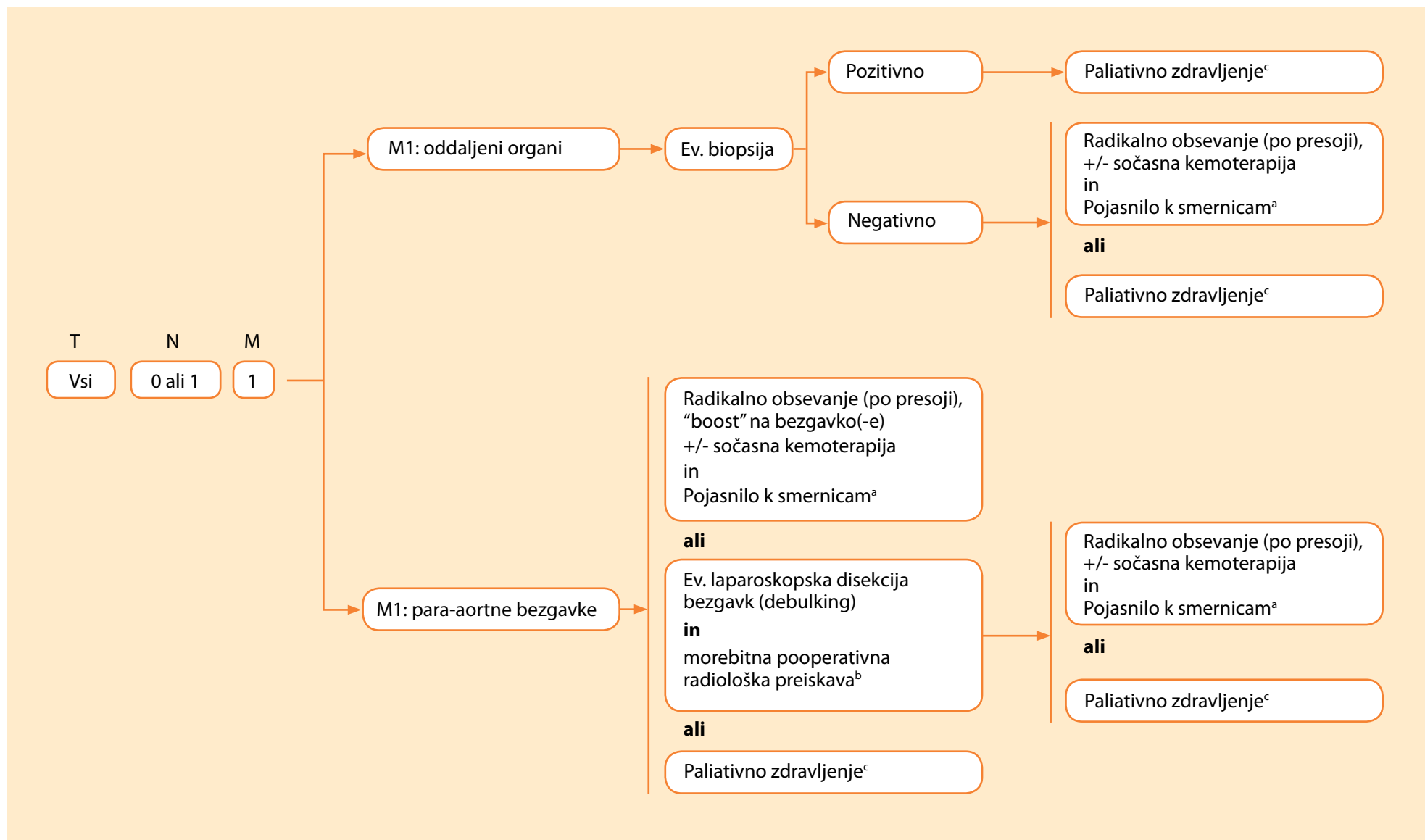
Prvi kontrolni pregled: 1 do 3 mesece po zdravljenju ponovitve pri radioterapevtu in/ali operaterju. Kasnejše kontrolne preglede določimo individualno, glede na klinično sliko.

Preiskave ob kontrolnih pregledih lahko vključujejo tudi citološki pregled in kolposkopijo ter druge (radiološke) preiskave, odvisno od simptomov, kliničnih znakov in splošnega stanja bolnice.

## V. DEL ALGORITMOV: Paliativno zdravljenje



## PALIATIVNO ZDRAVLJENJE



a Glej poglavje Radikalno obsevanje.

b V primeru makroskopskega ostanka patoloških bezgavk po laparoskopski disekciji: obsevalni "boost" na ostanek.

c Glej poglavje Podporni in paliativni kirurški posegi.

## POJASNILO K SMERNICAM

### Predgovor

**Marjetka Uršič Vrščaj**

Pričujoče besedilo vsebuje pojasnilo k smernicam za zdravljenje ploščato-celičnega karcinoma, adenokarcinoma in adenoskvamoznega karcinoma materničnega vratu, ki temeljijo na z dokazi podprtimi ugotovitvami in soglasju avtorjev o najsodobnejših ukrepih odkrivanja, zdravljenja in sledenja bolnic. Smernice ne morejo nadomestiti dobre klinične presoje in ne morejo usmerjati različnih oblik ukrepanja za prav vse bolnice.

Bistveno za odločitev o zdravljenju bolnic oz. ukrepanju ni le upoštevanje smernic in najsodobnejše literature, pač pa tudi pretehtano odločanje, ki vedno temelji na individualnih, klinično pomembnih značilnostih vsake posamezne bolnice. Zdravljenje vedno poteka v soglasju z bolnico. Nekritično sledenje algoritmom iz smernic in neupoštevanje individualnih značilnosti posamezne bolnice lahko vodi k neustreznim odločitvam. Da bi se takim odločitvam izognili, je pomembno predstaviti celovito zdravstveno dokumentacijo in bolnice na onkološko-ginekološkem konziliju, tako na začetku zdravljenja kot tudi v primeru kasnejših sprememb, kot so ponovitve bolezni ali zapleti. Stalni člani konzilija so strokovnjaki s področja onkološke ginekologije, radioterapije in sistemskega zdravljenja; če je potrebno, sodelujejo tudi citopatologi in histopatologi. Avtorji smernic so člani konzilijev treh zdravstvenih ustanov v Sloveniji, kjer poteka zdravljenje raka materničnega vratu (RMV), in sicer Onkološkega inštituta Ljubljana, Ginekološke klinike UKC Ljubljana ter Klinike za ginekologijo in perinatologijo UKC Maribor.

Zelo pomembno je soglasje vseh, ki smernice pripravljajo. Sistem ocenjevanja soglasja v teh smernicah temelji na sistemu ocenjevanja z dokazi, ki izhajajo iz raziskav in soglasja, povzetega po ameriških smernicah Nacionalnega celovitega mrežja s področja raka (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) (1). Vsa priporočila v Smernicah za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu v Sloveniji so stopnje soglasja 1 ali 2A, drugače je to posebej označeno. Soglasje je lahko:

- 1: Poenoteno soglasje, ki temelji na z dokazi podprtimi ugotovitvami najvišje ravni, da so priporočila primerna.
- 2A: Poenoteno soglasje, ki temelji na z dokazi podprtimi ugotovitvami nižje ravni, vključno s kliničnimi izkušnjami, da so priporočila primerna.
- 2B: Neenotno soglasje (vendar brez pomembnejšega razhajanja mnenj), ki temelji na z dokazi podprtimi ugotovitvami nižje ravni, vključno s kliničnimi izkušnjami, da so priporočila primerna.
- 3: Ni pomembnejšega razhajanja mnenj pri tem, da so priporočila primerna.

Smernice za obravnavo bolnic z RMV v Sloveniji so prve državne smernice za zdravljenje in sledenje bolnic z RMV in so nadgradnja priporočil z naslovom »Ginekološki malignomi, Doktrina zdravljenja ginekoloških malignomov na Onkološkem inštitutu in Univerzitetni ginekološki kliniki«, ki so bile objavljena leta 2002 (2). Sedanje smernice temeljijo predvsem na smernicah Evropskega združenja za ginekološko onkologijo (European Society of Gynecological Oncology, ESGO) (3), in na smernicah NCCN (1).

## 1 Breme raka materničnega vratu v svetu in v Sloveniji

### *Maja Primic Žakelj*

Rak materničnega vratu je v manj razvitih predelih sveta še vedno pomemben javno-zdravstveni problem. Ocenjujejo, da je za njim leta 2008 zbolelo po svetu okrog 530.000 žensk, 85 % v državah v razvoju, kjer predstavlja 13 % vseh rakov pri ženskah (4). Področja z velikim tveganjem so vzhodna in zahodna Afrika, kjer je starostno standardizirana incidenčna stopnja (SSIS) večja od 30/100.000 žensk, v južni Afriki in osrednji Aziji je SSIS okrog 25/100.000 žensk, najnižja SSIS tega raka pa je v S Ameriki, Avstraliji, S, Z in J Evropi. Umrljivost za rakom materničnega vratu je celo v državah s kakovostno zdravstveno statistiko težko vrednotiti, saj se kot vzrok smrti pogosto napačno uvršča skupaj z rakom materničnega telesa kar v maternico kot samostojen organ. Čeprav je boleznin v Evropi manj, pa je pomembna zlasti med mlajšimi ženskami, saj je v starosti 20–35 let RMV praviloma najpogostejši ženski rak (5).

V Sloveniji se je incidenca RMV po predhodnem ustaljenem trendu začela večati v sredini 90. let prejšnjega stoletja; po podatkih iz Registra raka RS se je incidenčna stopnja s 15,9/100.000 leta 1990, ko je bilo registriranih 164 novih primerov, povečala na 23,6/100.000 leta 1997 (241 novih primerov), od leta 1998 do 2001 pa se je gibala okrog 20/100.000 (nekaj čez 200 novih primerov). Po letu 2003, ko se je presejalni program ZORA razširil na celo državo, se incidenčna stopnja ponovno manjša; v zadnjih letih (2009–2010) je zbolelo za rakom materničnega vratu okrog 130 žensk. Pregled incidence posameznih histoloških vrst v letih 1990–2003 kaže, da se je večala predvsem

incidenca ploščatoceličnega karcinoma in da je neznatno povečanje drugih histoloških vrst predvsem posledica zmanjševanja števila neopredeljenih malignomov. Delež žlezni karcinomov se je povečal predvsem med mladimi. V vsem opazovanem obdobju se je povečeval delež omejenega stadija in je v zadnjem obdobju med najmlajšimi dosegel 85 %. Samo v tej skupini je delež FIGO stadija IA presejal polovico vseh novih primerov, odkritih v stadiju I (6). Preživetje bolnic z rakom materničnega vratu je v Sloveniji dobro: 5-letno relativno preživetje bolnic, zbolelih v letih 1999–2003, je bilo 74,6 %, tistih, ki so zbolele v letih 2004–2008, pa 76,2 % (7).

Najpomembnejši dejavnik pri nastanku predrakavih sprememb in RMV je kronična okužba z visokotveganimi humanimi papilomskimi virusi (HPV). Pomembni dejavniki so tudi: kajenje, okuženost s HIV, uporaba kontracepcijskih tablet pet let ali več in številni porodi (tri ali več). Ko sta bila po letu 1980 odkrita najpogostejša genotipa HPV 16 (leta 1983) in HPV 18 (leta 1984), je šel razvoj raziskav na področju HPV v dve smeri: v razvoj cepiv (primarna preventiva) in s tem preprečevanje okužbe z nekaterimi genotipi HPV ter v smer HPV-testiranja (sekundarna preventiva) (8). Danes se triažni test HPV (metoda hc2, glede na evropska priporočila) uporablja za odkrivanje žensk s povečanim tveganjem za predrakave spremembe v primeru začetnih patoloških citoloških brisov materničnega vratu in po zdravljenju predrakavih sprememb. Presejanje s testom HPV se kaže kot najbolj verjetna metoda, ki bo postopno nadomestila citološki pregled brisa materničnega vratu, ki je v rabi že več kot 50 let. In zadnje, vendar prav tako pomembno, je področje samoodvzema vaginalnega vzorca za test HPV pri ženskah, ki se presejanja ne udeležujejo, tudi po dveh ali več vabilih ne.

V letu 2011 smo v Sloveniji, med drugimi pomembnimi dokumenti, posodobili tudi Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami (9). Indikacije za uporabo triažnega testa HPV obsegajo pet kliničnih stanj. Temeljijo na najsodobnejših spoznanjih, značilnostih delovanja DP ZORA in skladno z Evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti v presejanju za RMV iz leta 2008. Cepljenje proti HPV se je kot del rednega programa cepljenj v Sloveniji pričelo leta 2009.

## 2 Postavitev in histopatološka potrditev diagnoze ter določitev stadija

**Matej Bračko, Vida Stržinar**

Najzgodnejše oblike RMV potekajo brez kliničnih znakov in simptomov, odkrijemo jih le zaradi patološkega citološkega izvida brisa materničnega vratu ali testa PAP. RMV se ob nadaljnjem razvoju lahko izrazi kot eksofitična ali eksulcerirana tumorska rašča, redkeje kot difuzen infiltrat materničnega vratu. Med zgodnejšimi znaki je najpogostejša krvavitev iz nožnice, pozni simptomi in znaki pa so odvisni predvsem od načina širjenja bolezni.

Pred začetkom zdravljenja je treba diagnozo invazivnega raka potrditi s histopatološko preiskavo, določiti histološki tip tumorja in stopnjo diferenciacije (gradus) ter določiti stadij bolezni. Če lezija še ni vidna, biopsijo opravi izkušen kolposkopist, bodisi z biopsijskimi kleščicami, z električno zanko (LLETZ, large loop excision of the transformation zone) ali z laserjem. Pri vidni leziji je treba narediti biopsijo z roba rakave rašče zato, da ne bi zajeli nekrotičnega tkiva in bi bil izvid zaradi tega napačno negativen.

Za načrtovanje zdravljenja so, poleg vaginalnega in rektalnega ginekološkega pregleda, potrebni tudi skrbna anamneza, ocena bolničine kondicije (stanje zmogljivosti) in preiskave za zamejitev bolezni. Razširjenost raka oziroma stadij bolezni opredelimo po klasifikaciji FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique) iz leta 2009 (10).

Ocena razširjenosti bolezni po priporočilih FIGO je zgolj klinična – stadij določimo glede na velikost vidne lezije in palpatorno oceno male medenice

pri ginekološkem pregledu. Od ostalih diagnostičnih preiskav klasifikacija FIGO upošteva še rentgenogram pljuč, i. v. urografijo, kontrastno slikanje črevesa ter rekto- in cistoskopijo. Klinična ocena razširjenosti RMV z naštetimi preiskavami lahko podceni ali preceni dejanski obseg bolezni.

Določitev stadija s sodobnimi slikovnimi preiskavami (UZ, CT, MR, PET CT) ali kirurško (npr. laparoskopska limfadenektomija) je bolj verodostojna. MR dovoljuje natančneje opredeliti lokalno razširjenost tumorja kot CT in oceniti morebitno prizadetost parametrijev, maternice, nožnice, sečnega mehurja, danke in drugih medeničnih organov.

Naštete preiskave so podlaga za določitev stadija TNM (11) ter za natančno in individualizirano načrtovanje zdravljenja. Ker pa omenjeni postopki v večini nerazvitih držav niso dostopni, izvidi teh preiskav ne smejo vplivati na določitev stadija po klasifikaciji FIGO. Namen sistema FIGO je predvsem omogočiti primerljivost kliničnih rezultatov in ne vplivanje na terapevtske odločitve. Za razliko od sistema FIGO, v katerem prizadetost regionalnih bezgavk ne vpliva na stadij, sistem TNM to upošteva: primere, ki bi bili po FIGO uvrščeni v stadije od IA do IIIA, ob prizadetih bezgavkah po sistemu TNM, uvrščamo v stadij IIIB. V vseh drugih primerih je določitev stadija po obeh sistemih enaka (priloga 1 in 2). V primerjavi s staro klasifikacijo FIGO iz leta 1994 je novost pri klasifikaciji iz leta 2009 v tem, da se stadij IIA deli v dve podskupini: IIA1 in IIA2.

Pri določanju histološkega tipa tumorja uporabljamo klasifikacijo WHO (World Health Organization), ki invazivne epitelijske tumorje deli na naslednje tipe in podtipe (12):

### **Ploščatocelični (skvamozni) tumorji:**

---

Ploščatocelični karcinom, brez drugih oznak (BDO):

- poroženevajoči,
- neporoženevajoči,
- bazaloidni,
- verukozni,
- bradavičasti,
- papilarni,
- limfoepiteliomu podobni,
- skvamotranzicionalni.

### **Žlezni tumorji:**

---

Adenokarcinom:

- mucinozni adenokarcinom:
  - endocervikalni,
  - intestinalni,
  - pečatnocelični karcinom,
  - »minimal deviation« adenokarcinom,
  - viloglandularni.
- endometrioidni adenokarcinom
- svetlocelični adenokarcinom
- serozni adenokarcinom
- mezonefrični adenokarcinom

### **Drugi karcinomi:**

---

Adenoskvamozni karcinom:

- »glassy cell« varianta.

Adenoidno cistični karcinom



Adenoidni bazalni karcinom

Nevroendokrini tumorji:

- karcinoid,
- atipični karcinoid,
- drobnocelični karcinom,
- velikocelični nevroendokrini karcinom.

Nediferencirani karcinom

Daleč najpogostejši tip RMV je ploščatocelični karcinom (80 - 90 %), sledita mu adenokarcinom (10 - 15 %) in adenoskvamozni karcinom. Pričujoče smernice so namenjene obravnavi bolnic s temi tipi raka.

Medtem ko mnenja o napovednem pomenu histološkega tipa karcinoma in stopnje diferenciacije niso enotna, ni nobenega dvoma, da je za prognozo in izbiro najprimernejšega načina zdravljenja RMV najpomembnejša razširjenost bolezni oziroma stadij, ki ga določimo na osnovi klasifikacij FIGO ali TNM. Histopatološki pregled tkiva je edini kriterij le za določitev nekaterih podkategorij stadija I. Histopatološki izvid kirurških vzorcev, ki omogoča določitev stadija (npr. po konizaciji s skalpelom ali po LLETZ-u), mora vsebovati naslednje podatke:

- histološki tip tumorja,
- stopnjo diferenciacije (gradus),
- velikost tumorja (globino invazije in horizontalno razširjenost),
- prisotnost ali odsotnost limfovaskularne invazije in
- status resekcijskih robov;

če gre za radikalno histerektomijo, pa tudi:

- najbližji radialni resekcijski rob,

- globino invazije glede na debelino cerviksa (povrhna, srednja, globoka tretjina),
- prisotnost / odsotnost metastaz v bezgavkah in širjenje tumorja v perinodalna tkiva,
- vraščanje v druge organe ali tkiva.

Čeprav se zdi mikroskopska določitev globine invazije in horizontalne razširjenosti tumorja enostavna, je v resnici za patologa (zlasti neizkušenega) dostikrat problematična. Obsežna cervikalna intraepitelijska neoplazija (CIN) v cervikalnih kriptah lahko posnema invazivni ploščatocelični karcinom, prav tako je včasih izjemno težko razlikovati med adenokarcinomom in situ ter začetnim invazivnim adenokarcinomom. Razširjenost tumorja je lahko podcenjena zaradi nezadostnega vzorčenja ali zaradi neupoštevanja tretje dimenzije, tj. prisotnosti karcinoma v več zaporednih tkivnih blokih. Poseben problem je prisotnost ločenih invazivnih žarišč, ki lahko predstavljajo multifokalen vznik karcinoma, ocena velikosti tumorja in prizadetosti resekcijskih robov pa je seveda problematična tudi v primerih, ko je konizacija opravljena v dveh ali več delih. Splošno sprejetih pravil, kako ravnati v teh primerih, ni. Predlagamo, da patologi – dokler ne bodo sprejete ustrezne slovenske smernice – sledijo priporočilom britanskega Kraljevega kolegija patologov (13).

Limfovaskularna invazija (LVI) je pri RMV eden najpomembnejših napovednih dejavnikov (14), kaže pa, da je pri raku v zgodnjem stadiju pomemben tudi njen obseg, ki ga izrazimo z odstotkovnim deležem rezin, v katerih je LVI prisotna, ali s številom fokusov LVI (15).

V Sloveniji se v pomoč pri izbiri obsega kirurškega zdravljenja RMV v zgodnjih stadijih že od leta 1981 – z nekaj modifikacijami – uporablja lastni točkovni sistem, ki upošteva naslednje histopatološke lastnosti (16, 17) (tabela 1):

**Tabela 1. Točkovanje zgodnjega raka materničnega vratu po patomorfoloških kriterijih**

<b>Histološki tip karcinoma</b>	neporoženevajoč ploščatocelični	1
	poroženevajoč ploščatocelični	2
	adenokarcinom in drugi karcinomi	2
<b>Mitotska aktivnost (število mitoz na 10 polj velike povečave)</b>	5 - 10	1
	> 10	2
<b>Tip invazije</b>	odrivajoča ali posamezni brstiči	1
	kapljasta	5
	mrežasta	7
<b>Obrambna reakcija</b>	slaba	1
<b>Limfovaskularna invazija</b>	prisotna	10
<b>Globina invazije</b>	≤ 3,0 mm	2
	> 3,0 mm in ≤ 5,0 mm	4
	> 5,0 mm	8

Čeprav reproducibilnost in napovedna vrednost opisanega točkovnega sistema nista bili potrjeni v neodvisnih raziskavah, slovenske izkušnje kažejo, da je ta v praksi uporaben.

## 3 Radikalno zdravljenje raka materničnega vratu

### 3.1 Radikalno kirurško zdravljenje

**Špela Smrkolj, Borut Kobal, Branko Cvjetičanin, Andrej Možina, Leon Meglič, Andrej Zore**

S kirurškim zdravljenjem invazivnega RMV praviloma zdravimo bolnice s stadiji bolezni IA (mikroinvazivni karcinom materničnega vratu, MIK), IB1 ali IIA1, če ni kontraindikacij za to vrsto zdravljenja. Radikalno kirurško zdravljenje pri omenjenih stadijih RMV nadgradimo z dodatnim zdravljenjem le v primeru prisotnih slabih prognostičnih dejavnikov (glej poglavje o dopolnilnem obsevanju in algoritme). Glavni prognostični dejavniki, za katere vemo, da povečujejo tveganje za zasevanje, ponovitev ali posledično smrt zaradi RMV, so: globina invazije in površinska razširjenost, način invazijske rasti, razrast v krvno in limfno žilje, volumen tumorja, celični tip in stanje kirurških robov po odstranitvi sprememb ter novejši biološki markerji, katerih prisotnost napoveduje večjo agresivnost tumorja (18–21).

Radikalnost kirurškega zdravljenja in tehnika sta odvisni od stadija bolezni, histološke vrste RMV (ploščatocelični karcinom, adenoskvamozni karcinom, adenokarcinom), znanja kirurga, starosti bolnice in njene želje po ohranitvi rodne sposobnosti ter sočasnih bolezni.

Ob visokem odstotku ozdravljenih z zgodnjim RMV predstavlja pomemben element uspešnosti zdravljenja kakovost življenja po zdravljenju. Večjo pozornost namenjamo ohranitvi funkcij medeničnih organov (mehur, črevo, spolna

funkcija) in pri mlajših bolnicah ohranitvi rodne sposobnosti (22). Približno 20 do 30 % zgodnjih oblik raka materničnega vratu diagnosticiramo pri ženskah v rodnem obdobju, zato je pomembno, da ugotovimo primere, kjer je majhna možnost zasevanja in kjer lahko uspešno zdravimo s posegom, ki ohrani rodno sposobnost (23).

### **Zdravljenje bolnic z mikroinvazivnim karcinomom materničnega vratu (IA1 in IA2)**

MIK je asimptomatska bolezen, ponavadi jo odkrijemo z dodatnimi preiskavami ob nenormalnem brisu po Papanicolaou. Pri makroskopskem pregledu izgleda maternični vrat nespremenjen, kolposkopska slika je vendarle lahko sumljiva za začetni invazivni karcinom, vendar diagnozo postavimo le z mikroskopskim pregledom vzorca konusa. Prognoza je odlična za obe podskupini stadija IA, saj se ponovitev bolezni pojavi le v 1 do 2 %. Stopnja preživetja za stadij IA1 je do 99 %, za stadij IA2 pa med 97 in 98 % (24–25).

Različni raziskovalci so poizsledkih njihovih študij predlagali za zdravljenje bolnic z MIK s stadijem IA1 konzervativno zdravljenje (17, 25, 26). Pri mladih bolnicah z MIK je indicirano primarno operativno zdravljenje, ki je konzervativno in obsega konizacijo ali neradikalno odstranitev maternice. V Sloveniji odločitev o načinu zdravljenja bolnic z zgodnjim RMV sprejmemo na podlagi leta 1981 uvedenega lastnega točkovnega sistema, ki upošteva naslednja morfološka merila RMV: celični tip, mitotsko aktivnost, tip invazije, limfovaskularno invazijo in globino invazije (16) (glej tudi poglavje o postavitvi diagnoze, histopatološki potrditvi diagnoze in določitvi stadija). Naknadno smo po letu 1989 sistem modificirali in zmanjšali radikalnost zdravljenja bolnic z zgodnjim RMV. Tako smo danes pri obravnavi mlajših bolnic, ki še želijo roditi, še bolj konzervativni in se odločimo individualno ter po izčrpnih obrazložitvi in pristanku bolnice za konizacijo z ali

brez pelvične laparoskopske limfadenektomije (prisotnost limfovaskularne invazije). Pri spremljanju bolnic, ki so zdravljene bolj konzervativno, ima pomembno vlogo tudi testiranje za humane papilomske viruse (27).

Naši podatki o 405 bolnicah z MIK v stadijih IA1 in IA2, zdravljenih v obdobju 1981 - 2003, potrjujejo vedno bolj konzervativen način operativnega zdravljenja: odstotek konizacij se je povečal od 36 na 71 % v zadnjem obdobju (1994 - 2003) (23). V tem obdobju smo imeli pri bolnicah, zdravljenih samo s konizacijo, 1,7 % recidivov (3 na 176 primerov). Naše in izkušnje drugih avtorjev potrjujejo, da je prizadetost bezgavk pri stadiju IA (tudi IA2) zelo nizka, prav tako je verjetnost prizadetosti parametrijev pri začetni invaziji minimalna, zato radikalna histerektomija predstavlja prekomerno zdravljenje (25, 28–30). Omenjeni podatki veljajo za zdravljenje ploščatoceličnega MIK.

**Bolnice z RMV s stadijem IA1 brez limfovaskularne invazije (ploščatocelični karcinom)** zdravimo s konizacijo ali z enostavno histerektomijo – v primeru visoke starosti in/ali spremljajočih bolezni bolnice.

**Bolnice z RMV s stadijem IA1 z limfovaskularno invazijo (ploščatocelični karcinom)** pa zdravimo s konizacijo ali s trahelektomijo (tj. amputacijo materničnega vratu) in laparoskopsko pelvično limfadenektomijo (ali pa z laparoskopsko asistirano vaginalno histerektomijo in laparoskopsko pelvično limfadenektomijo).

**Bolnice z RMV s stadijem IA2 (ploščatocelični karcinom)** zdravimo s konizacijo ali s trahelektomijo ali z radikalno trahelektomijo in laparoskopsko pelvično limfadenektomijo (ali pa z laparoskopsko asistirano vaginalno histerektomijo in laparoskopsko pelvično limfadenektomijo) (17).

**Bolnice z RMV s stadijem IA (adenokarcinom):** Večjo težavo predstavlja izbor zdravljenja pri začetnem invazivnem adenokarcinomu. Ob tem tudi ni soglasja o histološki definiciji mikroinvazije. Konzervativno zdravljenje s konizacijo je glede narave obolenja in pogoste endocervikalne lokacije ter multifokalne rašče bolj problematično. Naše stališče o izboru zdravljenja mikroinvazivnega adenokarcinoma (20 % vseh stadijev IA) je, da pri stadiju IA1 lahko ukrepamo konzervativno (konizacija), pri stadiju IA2 pa se rajši odločamo za radikalnejši poseg (23, 31).

#### **Zdravljenje bolnic z RMV s stadijem IB1 in IIA**

Bolnice, mlajše od 65 let, v dobrem splošnem stanju, z lokalizirano zgodnjo invazivno obliko RMV (IB1, IIA ter izjemoma IIB in IB2), zdravimo kirurško z radikalno histerektomijo (Wertheim-Meigs-Novak, Piver III ali Piver II), s pridruženno pelvično in ev. para-aortno limfadenektomijo. Zola s sod. je leta 2002 objavil izsledke nacionalne multicentrične prospektivne študije, v kateri so spremljali predvsem urološke komplikacije po kirurškem zdravljenju bolnic z RMV v stadijih bolezni IB - IIA ter v nekaterih primerih dodanem obsevanju pred ali po operaciji. Radikalnost operacije (Piver II ali III) je vplivala na pojavnost uroloških komplikacij, ki jih je bilo več pri bolj radikalnih posegih, pojavnost recidiva bolezni po zdravljenju pa je bila enaka ne glede na radikalnost operacije (32).

Na podlagi lastnih in tujih izkušenj (32, 33) lahko glede na velikost tumorja modificiramo radikalnost operacije glede limfadenektomije (pelvične limfadenektomije nikoli ne modificiramo, lahko opustimo para-aortno) in parametrov ter s tem zmanjšamo število pooperativnih zapletov in izboljšamo kakovost življenja bolnic z RMV. Ukrojevanje operacije, s katero zmanjšamo zaplete s strani urotrakta, temelji na manj obsežni odstranitvi parametrov

(33). V študijo so vključili 83 bolnic z RMV v stadijih bolezni IA2–IB1. Pri vseh je bila na začetku operacije narejena sistematična limfadenektomija, odstranjene bezgavke pa so bile poslani na zmrzli rez. V primeru, da so bile negativne, je bila v nadaljevanju narejena radikalna histerektomija Piver II, če pa so bile odstranjene bezgavke pozitivne, je bila narejena bolj radikalna operacija (Piver III ali IV).

Zanimivi so tudi izsledki obsežne randomizirane študije GOG-49, ki je vključevala 1.003 bolnice z RMV v stadiju bolezni IB1, pri katerih je bila narejena radikalna histerektomija z limfadenektomijo (pelvično +/- para-aortno). Pri velikih primarnih tumorjih, globlji stromalni invaziji in LVSI (tudi v primeru negativnih bezgavk!), je bilo povečano tveganje za ponovitev bolezni ali za posledično smrt zaradi bolezni (34, 35).

Pri majhnih rakih (< 2 cm) IB1 je smiselna tudi radikalna vaginalna histerektomija (Schauta-Amreich) ali radikalna trahelektomija, s katero ohranimo telo maternice in z njim rodno sposobnost ženske, v kombinaciji z laparoskopsko pelvično limfadenektomijo (23). Pomembna je izbira bolnic in presoja o tveganju ponovitve!

#### **Zaključki**

Obsežnost kirurškega zdravljenja začetnega invazivnega RMV se v zadnjih letih zmanjšuje bodisi v smeri ohranjanja rodne sposobnosti (s konizacijo, trahelektomijo in radikalno trahelektomijo), bodisi v smeri zmanjšanja pogostnosti poznih pooperacijskih zapletov na sečilih (s tehniko ohranitve živcev pri radikalni histerektomiji). Pri mladih bolnicah, ki še želijo roditi, se odločimo individualno in po izčrpnih obrazložitvi ter pristanku bolnice.

### 3.1.1 Dopolnilno obsevanje

**Barbara Šegedin, Primož Petrič, Vesna Sgerm-Robič, Albert Peter Fras**

Dopolnilno obsevanje (RT) je priporočeno pri bolnicah s tumorji, večjimi kot 4 cm, limfovaskularno invazijo (LVI) ali globoko invazijo v cervikalno stromo (> 1/3 debeline).

Glede na objavljeno literaturo je lokoregionalna ponovitev bolezni po radikalni histerektomiji pogostejša pri bolnicah s pozitivnimi pelvičnimi bezgavkami, infiltracijo parametrijev, pozitivnimi kirurškimi robovi, bolnicah z velikim primarnim tumorjem, globoko invazijo v cervikalno stromo in/ali LVI (35–40).

Večina analiz je kot neodvisne dejavnike tveganja opredelila status medeničnih bezgavk, status kirurških robov in parametrijev (37, 35, 41–44) ter globino stromalne invazije in klinično velikost tumorja (35, 41, 45). Prisotnost LVI se je v nekaterih serijah prav tako izkazala kot neodvisni napovedni dejavnik (35, 37, 38, 46, 47), medtem ko druge serije tega niso potrdile (44, 45).

Randomizirana študija GOG-92 je vključevala bolnice z RMV stadija FIGO IB po radikalni histerektomiji in pelvični limfadenektomiji z vsaj dvema od dejavnikov tveganja: invazija strome > 1/3, LVI, velikost tumorja > 4 cm. Po dveh letih opazovanja je bila v skupini bolnic, zdravljenih s pooperativnim obsevanjem, verjetnost lokoregionalne ponovitve manjša za 47 % v primerjavi s skupino bolnic, ki dopolnilnega zdravljenja niso prejele (13 % proti 28 %,  $p = 0,008$ ). Pri obsevanih bolnicah so bili stranski učinki gradusa 3 in/ali 4 pogostejši (6 %) kot pri neobsevanih bolnicah (2,1 %) (47). Analiza po 7. letih spremljanja je potrdila manjšo verjetnost lokoregionalne ponovitve v skupini obsevanih

bolnic, medtem ko razlika v celokupnem preživetju v korist obsevanih bolnic ni dosegla statistične značilnosti (80 % proti 71 %,  $p = 0,07$ ) (48).

Nekatere objavljene študije so pokazale večjo dobrobit pooperativnega obsevanja pri bolnicah z adeno in/ali adenoskvamozno histologijo v primerjavi s ploščatocelično, zato velja pri tej skupini bolnic individualno razmisliti o smiselnosti dopolnilnega obsevanja (36, 48–50).

Pri bolnicah z majhnimi tumorji (< 2 cm) in prisotno LVI, ob odsotnosti drugih negativnih napovednih dejavnikov, lahko ob ustrezni obveščenosti bolnice dopolnilno obsevanje opustimo.

Pri bolnicah s pozitivnimi bezgavkami in/ali pozitivnimi kirurškimi robovi in/ali infiltracijo parametrijev je priporočeno obsevanje s sočasno kemoterapijo (RTKT). Dodatek sočasne kemoterapije (KT) statistično značilno izboljša preživetje brez progressa bolezni pri bolnicah z vsaj enim od navedenih dejavnikov tveganja (36). V edino objavljeno randomizirano študijo, ki je obravnavala zdravljenje te skupine, je bilo vključenih 268 bolnic s pozitivnimi medeničnimi bezgavkami in/ali pozitivnimi kirurškimi robovi in/ali mikroskopsko infiltracijo parametrijev. Bolnice so bile po radikalni histerektomiji in limfadenektomiji zdravljene s pooperativnim obsevanjem z ali brez sočasne kemoterapije. Po 4. letih je bilo v skupini bolnic, zdravljenih s sočasno kemoterapijo, preživetje brez progressa bolezni, kot tudi celokupno preživetje, boljše kot pri bolnicah, zdravljenih le s pooperativnim obsevanjem (80 % v primerjavi s 63 %,  $p = 0,003$  oziroma 81 % v primerjavi z 71 %,  $p = 0,007$ ). Stranski učinki gradusa 4 so bili pogostejši v skupini bolnic, zdravljenih s RTKT, predvsem na račun hematoloških zapletov (36).

Nekatere objavljene analize so opredeljevale korist sočasne kemoterapije v odvisnosti od števila histološko pozitivnih bezgavk po limfadenektomiji. V retrospektivno serijo GOG 109/SWOG 8797/RTOG 9112 je bilo vključenih 243 bolnic s pozitivnimi bezgavkami in/ali pozitivnimi kirurškimi robovi in/ali infiltracijo parametrijev, zdravljenih z operacijo in dopolnilnim obsevanjem z ali brez sočasne KT. Analiza je pokazala večjo dobrobit sočasne kemoterapije pri bolnicah z dvema ali več pozitivnimi bezgavkami (55 % RT proti 75 % RTKT,  $p = 0,006$ ) v primerjavi s skupino bolnic z le eno pozitivno bezgavko (79 % RT proti 83 % RTKT,  $p = 0,44$ ) (51). Tudi retrospektivna analiza, objavljena 2007, je pokazala statistično značilno razliko v 5-letnem celokupnem preživetju v skupinah bolnic brez, z eno ali dvema in več pozitivnimi bezgavkami (91 % proti 80 % proti 47 %,  $p < 0,0001$ ) (44).

### **Načela obsevanja in sočasne kemoterapije**

Postopek obsevanja je podvržen programu zagotavljanja ter nadzora kakovosti in temelji na protokolu standardne obravnave bolnic z RMV na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

### **Teleradioterapija**

Za načrtovanje obsevanja uporabljamo CT-simulator. Obsevanje poteka na linearnem pospeševalniku z energijo 6 - 15 MeV s 3D-konformno tehniko štirih obsevalnih polj (»box« tehnika) ali njenimi različicami ali s tehniko IMRT (intenzitetno-modulirajoča radioterapija). Bolnice so obsevane enkrat dnevno in petkrat tedensko.

V tarčni volumen vključimo krn nožnice in brazgotino v parametrijih, zgornjo polovico nožnice ter obturatorne in presakralne bezgavčne regije, bezgavčne regije ob notranjem in zunanem iliakalnem žilju. Tarčni volumen razširimo na

področje bezgavčnih regij ob skupnem iliakalnem žilju v primeru zasevkov v medeničnih bezgavkah. Zgornja meja obsevalnega polja je običajno v višini zgornjega roba telesa vretenca L5 (52).

Ko pa so histološko ali s slikovnimi metodami potrjeni zasevki v bezgavkah ob skupnem iliakalnem žilju in/ali para-aortnih bezgavkah, v tarčni volumen vključimo tudi para-aortno bezgavčno regijo. Poleg tarčnih volumnov opredelimo zunanje konture anusa, danke, esastega črevesa, sečnega mehurja, kolkov, tankega črevesa (zaželeno) in kostnega mozga (zaželeno) (53).

Priporočena predpisana doza je 45 - 50 Gy, 1.8 - 2.0 Gy dnevno.

Morebitni ostanek patoloških bezgavk po operaciji dodatno obsevamo z 10 - 15 Gy v enaki frakcionaciji. Odločitev o predpisani dozi je individualna in temelji na legi ter velikosti patoloških bezgavk. Zaželeno je, da dodatno obsevanje bezgavk poteka z visoko konformno tehniko (npr. IMRT).

### **Sočasna kemoterapija**

Sočasna kemoterapija temelji na cisplatinu. Bolnice prejmejo praviloma 5 ciklov sočasne kemoterapije s cisplatinom, v odmerku 40 mg/m<sup>2</sup> enkrat tedensko. Alternativne kemoterapevtske sheme pridejo v poštev v okviru kliničnih raziskav ali po individualni presoji ginekološko-onkološkega konzilija na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

### **Brahiterapija**

V posameznih primerih (npr. pozitivni kirurški rob v podočju nožnice, adenokarcinom ipd.) se odločimo za intravaginalno brahiradioterapijo, ki praviloma sledi teleradioterapiji. Bolnice obsevamo z uporabo vaginalnega vložka

ali večkanalnega cilindra. Običajna predpisana doza je 5 Gy na globino 5 mm od površine aplikatorja, v referenčni ravnini na frakcijo, obsevanje pa praviloma poteka z visoko hitrostjo pretoka doze (high-dose rate: HDR), v dveh frakcijah. Glede na klinično situacijo se lahko odločimo za modificirane dozne režime.

## 3.2 Radikalno obsevanje

**Primož Petrič, Barbara Šegedin, Vesna Sgerm-Robič, Albert Peter Fras**

Randomizirana primerjava obsevanja in kirurgije pri bolnicah s stadiji IB–IIA ni dokazala statistično značilnih razlik v celokupnem preživetju, lokalni kontroli in preživetju brez bolezni med obema zdravljenjema. Pri bolnicah, zdravljenih s primarno kirurgijo (63 % pooperativno obsevanih), je bilo več zapletov (54).

Lokalna kontrola, dosežena v retrospektivnih serijah, s kombinacijo teleradio-terapije (TRT) in 2D-brahiradioterapije (BRT) znaša približno 75 - 95 % (stadij I–II), 55 - 65 % (stadij III) in 30 % (stadij IV), celokupno preživetje pa 60 - 90 % (stadij I–II), 40 - 60 % (stadij III) in do 20 % (stadij IV) (55). Dodatek sočasne kemoterapije k TRT nudi zmerno, a statistično značilno dobrobit v smislu izboljšanja vseh opazovanih stopenj, vključno s celokupnim preživetjem (iz 60 na 66 %), ob sprejemljivi stopnji stranskih učinkov (56). Zdravljenje s sistemsko terapijo po zaključeni kemo-radioterapiji pride v poštev v okviru kliničnih raziskav. Sodobna 3D BRT na podlagi MR v primerjavi z 2D BRT omogoča eskalacijo doze v tarčnem volumnu ob spoštovanju doznih omejitev zdravih tkiv, kar se odraža v obetavnih kliničnih rezultatih (57–62).

### Stadij IA2

Ob kontraindikacijah za kirurgijo ali glede na bolničine preference pride v poštev obsevanje (54, 55).

### Stadij IB–IIA

Primarno zdravljenje je bodisi kirurgija, bodisi obsevanje z ali brez sočasne kemoterapije (54). Pri bolnicah s FIGO-stadijem IB1 ali IIA1 pred odločitvijo

o zdravljenju pride v poštev MR medenice, lahko pa tudi 18-FDG PET CT za izključitev zasevkov izven medenice. Obsevanje predlagamo v primeru zasevkov v bezgavkah, stadiju  $\geq$  T1b2, T2a2 in/ali MR-znakih globoke invazije v cervikalno stromo, ko je mogoče pričakovati, da bi bilo po operaciji potrebno obsevanje (47, 63).

Bolnice s FIGO-stadijem IB1 ali IIA1 brez zasevkov v bezgavkah in s plitvo invazijo v cervikalno stromo ali z neznanim TNM-stadijem zdravimo z obsevanjem v primeru kontraindikacij za kirurgijo ali upoštevaje bolničine preference (54).

Bolnice s stadijem IB-IIA, pri katerih se odločimo za obsevanje, obravnavamo enako kot bolnice s stadijem IIB-IVA.

### **Stadij IIB-IVA**

Pred odločitvijo o zdravljenju je potrebno MR slikanje medenice in CT trebuha ter medenice ali 18-FDG PET CT celega telesa. Ob sumu na prodor v sečni mehur ali danko je indicirana cistoskopija ali rektoskopija. Po izključitvi zasevkov izven medenice ali pa, če so ti prisotni zgolj v para-aortnih bezgavkah (individualna presoja), priporočamo radikalno obsevanje.

### **Načela radikalnega obsevanja in sočasne kemoterapije**

Postopek obsevanja je podvržen programu zagotavljanja ter nadzora kakovosti in temelji na protokolu standardne obravnave bolnic z RMV na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

### **Teleradioterapija**

Za načrtovanje TRT uporabljamo CT-simulator. Pri vrisovanju tarčnih volumnov in zdravih tkiv upoštevamo izvide kliničnega pregleda, histologije, MR, PET CT

in morebitnega kirurškega vzorčenja bezgavk. MR je najprimernejša slikovna metoda za opredelitev infiltracije tumorja v mehka tkiva. Tarčni volumen TRT praviloma vključuje: primarni tumor, maternični vrat, maternico, parametrije, sakrouterina ligamenta, nožnico (2 - 3 cm pod kavdalnim robom primarnega tumorja), morebitne patološke bezgavke in vsa relevantna bezgavčna področja (skupne iliakalne, interne in eksterne iliakalne, obturatorne in presakralne bezgavke) (64-66).

Para-aortno področje vključimo v primeru patoloških bezgavk v tej regiji ali ob skupnem iliakalnem žilju in v nekaterih primerih z obsežno boleznijo pod razcepiščem skupne iliakalne arterije (individualna presoja). Poleg tarčnih volumnov opredelimo zunanje konture anusa, danke, esastega črevesa, sečnega mehurja, kolkov, tankega črevesa (zaželeno) in kostnega mozga (zaželeno) (67).

Tarčni volumen obsevamo s 3D-konformno tehniko z visokoenergijskimi fotoni ali z modulirajočo radioterapijo (MRT). IMRT pride v poštev zlasti pri obsevanju para-aortnega področja in/ali aplikaciji visokih doz na patološke bezgavke. IMRT ne sme predstavljati rutinske alternative brahiterapiji za aplikacijo visokih doz na primarni tumor. Pri dozni optimizaciji TRT upoštevamo dozno-volumske zahteve in omejitve glede obsevanosti tarčnih volumnov in okolnih zdravih tkiv (67). Tarčni volumen obsevamo do skupne doze 45 - 50.4 Gy v dnevni odmerkih po 1.8 - 2 Gy. Na morebitne neodstranjene patološke bezgavke apliciramo dodatnih 10 - 15 Gy v enaki frakcionaciji, z visoko konformno tehniko.

### **Brahiterapija**

BRT predstavlja ključni del radikalnega zdravljenja bolnic z RMV. Praviloma sledi TRT, v redkih primerih (npr. stadij IA2) pa je to edino zdravljenje. Pri BRT uporabljamo intrakavitarni aplikator, ki sestoji iz intrauterinega in



intravaginalnega dela. V primeru velikega rezidualnega tarčnega volumna po TRT ali neugodne topografije modificiranemu intrakavitarnemu aplikatorju dodamo intersticijsko komponento (68, 69), da dosežemo ustrezno dozno porazdelitev. Načrtovanje 3D BRT temelji na MR-slikah medenice, z vstavljenim aplikatorjem in sledi GEC ESTRO priporočilom (70–73), ob upoštevanju konvencionalnih načel, ki temeljijo na 2D-načrtovanju (55, 74). V izbranih primerih lahko za načrtovanje 3D BRT uporabimo CT. Visoko rizični tarčni volumen praviloma obsevamo s pulzno hitrostjo pretoka doze, z nominalnim odmerkom 18.5 Gy v 25 pulzih, po zadostitvi optimizacijskih kriterijev glede dozno-volumske pokritosti tarčnih volumnov in omejitev zdravih tkiv (62, 68, 70, 71).

### **Sočasna kemoterapija**

Sočasna kemoterapija ob TRT pri bolnicah brez kontraindikacij praviloma temelji na cisplatinu v odmerku 40 mg/m<sup>2</sup> enkrat tedensko (56). Alternativne sheme pridejo v poštev v okviru kliničnih raziskav ali po individualni presoji konzilija.

## **4 Zdravljenje ponovitve bolezni**

### **4.1 Kirurško zdravljenje ponovitve bolezni**

#### ***Sonja Bebar, Aleš Vakselj***

Poseg, ki ga imenujemo pelvična eksenteracija ali izpraznitev medenice, je prvi opisal Brunschwig, leta 1948. Sprva se je kirurški poseg uporabljal pri bolnicah z napredovalim RMV (stadij IV), ki so bile že zdravljene z obsevanjem, a so zaradi napredovalne bolezni trpele zaradi bolečin, infektov rakavega tkiva in nastanka fistul (75). Kasneje se je uveljavil pri zdravljenju različnih recidivnih ginekoloških rakov. Skozi desetletja so se indikacije spremenile, pojavile so se številne modifikacije in tehnične izboljšave posega.

Bolnice z recidivom RMV, pri katerih je standardno zdravljenje izčrpano, so kandidatke za pelvično eksenteracijo. Gre za ultraradikalen poseg, ki pride v poštev le pri tistih, pri katerih je ponovitev bolezni ugotovljena le v medenici ter nimajo oddaljenih zasevkov in pri katerih pričakujemo popolno odstranitev bolezni (76). Kombinacija enostranskega edema noge, ishialgične bolečine in ureteralne obstrukcije je običajno znak recidivne, neresektabilne bolezni v medenici (77). Histopatološka potrditev recidivne bolezni je pred kirurškim posegom nujno potrebna in je še vedno nujni, zlati standard v diagnostičnih postopkih. Sodobne diagnostične metode, kot so CT, PET CT in MR, omogočajo zanesljivejšo izključitev oddaljenih metastaz, zamejitev lokalne bolezni in histopatološko potrditev, v kolikor je to potrebno.

Popolna pelvična eksenteracija pomeni odstranitev maternice, jajcevodov, jajčnikov, parametrijev, mehurja, rektuma ali dela rektosigmoidnega črevesa,

nožnice, uretre in dela miškulature levatorjev. Standardnega posega ni, obseg in uspeh kirurškega zdravljenja pa je odvisen od lokacije recidiva, velikosti recidiva, predhodnega zdravljenja bolezni, prostega intervala, stanja zmogljivosti in spremljajočih bolezni.

Vrsto oziroma obsežnost posega narekuje lega recidivnega tumorja. Poleg že omenjene popolne pelvične eksenteracije pride v poštev še sprednja pelvična eksenteracija, pri kateri poleg notranjega spolovila odstranimo še mehur. Pri zadnji pelvični eksenteraciji, poleg notranjega spolovila, reseciramo črevo. Radikalnost operacije pogojuje rekonstruktivne posege. Po odstranitvi mehurja le-tega nadomesti neovezika, ki je oblikovana iz vijuge ozkega ali širokega črevesa. Kirurških tehnik je več, med najpogosteje uporabljenimi je t. i. Brickerjev mehur. Po resekciji širokega črevesa je včasih možno narediti anastomozo, sicer pa se oblikuje kolostoma (78). Neredko je potrebna rekonstrukcija vagine ali medeničnega dna s kožnomišičnimi režnji.

Napredek v perioperativni in postoperativni oskrbi ter boljše tehnike rekonstrukcije urinarnega trakta, črevesja in medenice se kažejo v boljšem preživetju, manjšem številu komplikacij ter boljši kakovosti življenja. Po novejši literaturi je preživetje od 40 do 50 %, delež zgodnjih in poznih komplikacij pa 50 do 60 %. Najpogostejše zgodnje komplikacije so dehiscenca in infekcija rane, pozne pa gastrointestinalne in genitourinarne fistule ter obstrukcija črevesa. Zelo pomemben je status resekcijskih robov: 5-letno preživetje je 55 %, če so resekcijski robovi negativni in le 10 %, če so pozitivni (79).

Gre za zahteven kirurški poseg, bolnice je treba nanj temeljito pripraviti. Vedeti morajo, da je perioperativna smrtnost 3 do 5 %, da postoperativno okrevanje traja več tednov, da bo prizadeta njihova seksualna funkcija in da bo morda

treba narediti eno ali dve stomi. Poleg fizične je tako potrebna tudi temeljita psihološka priprava. Pelvična eksenteracija ostaja eden najbolj mutilantnih kirurških posegov s pomembno postoperativno morbiditeto. Z namenom zmanjšati postoperativno morbiditeto se zadnja leta pospešeno razvija laparoskopski pristop in celo robotsko asistiranje operacije (80). Seveda pa je takšen pristop primeren le za izbrane bolnice.

## 4.2 Obsevanje lokalne/področne ponovitve bolezni

*Primož Petrič, Barbara Šegedin, Vesna Sgerm-Robič, Albert Peter Fras*

Obsevanje ponovitve (TRT +/- sočasna kemoterapija +/- BRT) predlagamo bolnicam, ki predhodno niso bile obsevane, ali pa, če je do ponovitve prišlo izven obsevalnega polja (81).

Odločitev o tehniki in morebitni sočasni kemoterapiji je individualna ter odvisna od namena zdravljenja (radikalen/paliativen), velikosti tumorja, vrste in obsega predhodnega zdravljenja, splošnega stanja bolnice, komorbiditete ipd. Ko je možno kirurško zdravljenje ponovitve, pa pride v poštev pooperativna ali intraoperativna radioterapija.

V primeru centralne ponovitve po obsevanju lahko izbranim bolnicam predlagamo BRT, odvisno od velikosti tumorja, individualnih pato-anatomskih razmer, višine že prejete doze, časovnega intervala od prvega obsevanja, morebitnih zapletov minulega zdravljenja, komorbiditete ipd. Vloga radio-terapije v zdravljenju ne-centralne ponovitve po obsevanju je omejena na intraoperativne ali visoko konformne pooperativne tehnike po kirurški resekciji z bližnjim ali s pozitivnim robom.

## 5 Sledenje po zaključenem radikalnem zdravljenju raka materničnega vratu in po zdravljenju ponovitve bolezni

*Milan Baškovič, Astrid Djurišič, Primož Petrič, Špela Smrkolj*

### Sledenje po zaključenem radikalnem zdravljenju

Poenotenega mnenja ali opravljenih raziskav o optimalnem načinu sledenja bolnic z RMV po zdravljenju v svetovnem merilu ni. Odvzem citološkega brisa se po zaključenem zdravljenju najpogosteje priporoča prvi dve leti vsakih 6 mesecev, nato enkrat letno. Podatki kažejo, da je vrednost citološkega brisa kot samostojne metode za odkrivanje ponovitve bolezni pri asimptomatskih bolnicah po zdravljenju RMV majhna, zato pa je toliko bolj pomembna kakovostna klinična presoja (82–84). Pomembna pa je tudi edukacija bolnic glede simptomov, ki bi lahko kazali na ponovitev bolezni. Dodatne preiskave, kot so rentgensko slikanje pljuč, pregled krvi, biokemične preiskave krvi, dušični retenti itd., so indicirane glede na način zdravljenja, simptome, lokalni status in splošno stanje. Pri bolnicah, ki imajo visoko tveganje za lokoregionalni recidiv (centralno ali para-aortno), so preiskave, kot so MR, CT in PET CT, lahko koristne za odkrivanje asimptomatske recidivne bolezni, ki bi bile lahko potencialno ozdravljive (85).

Uporaba vaginalnih dilatorjev pri bolnicah po obsevanju medenice je priporočljiva, ker preprečuje nastanek stenoze in omogoča spolne odnose.

Bolnice po zdravljenju RMV sodijo v skupino z višjim tveganjem za pojav sekundarnih rakov, ki nastanejo kot posledica okužbe s HPV (86). Bolnice, ki

so bile zdravljene z obsevanjem, naj bi imele višje tveganje za pojav rakov na organih v obsevanem območju (mehur, kolon, rektum, analni kanal), zato je priporočena pozornost glede pojava morebitnega sekundarnega raka (87).

Preiskave ob kontrolnih pregledih, poleg anamneze, kliničnega pregleda in ocene morbiditete, vključujejo tudi citološki pregled in kolposkopijo ter druge preiskave, odvisno od simptomov, kliničnih znakov in splošnega stanja bolnice. Po radikalnem obsevanju je ob vsaki kontroli pri radioterapevtu predvidena kontrola laboratorijskih izvidov (krvna slika, biokemija, dušični retenti), 3 - 6 mesecev po zaključenem zdravljenju pa je predvidena MR-preiskava medenice (soglasje 2A) za oceno lokoregionalnega stanja.

Časovna shema kontrolnih pregledov je podana v algoritmih na straneh 15 in 18.

### **Sledenje po zdravljenju ponovitve bolezni**

Preiskave ob kontrolnih pregledih, poleg anamneze, kliničnega pregleda in ocene morbiditete, lahko vključujejo tudi citološki pregled in kolposkopijo ter druge preiskave, odvisno od simptomov, kliničnih znakov in splošnega stanja bolnice.

Časovna shema kontrolnih pregledov: prvi kontrolni pregled 1 - 3 mesece po zdravljenju ponovitve pri radioterapevtu in/ali operaterju. Kasnejše kontrolne preglede določimo individualno, glede na klinično sliko.

## **6 Podporni (reševalni) in paliativni kirurški posegi**

### **Albert Peter Fras**

Podporni (reševalni) kirurški posegi omogočajo zmanjšati simptome bolezni, neželene učinke zdravljenja ali zaplete. Paliativni kirurški posegi so posegi, ki omogočajo izboljšati kakovost življenja, ko je specifično zdravljenje že izčrpano.

Podporni kirurški posegi pri RMV so indicirani:

1. pred zdravljenjem;
2. med zdravljenjem;
3. po zdravljenju.

### **Podporni kirurški posegi pred zdravljenjem RMV**

Pri napredovalih RMV, največkrat z veziko-vaginalno fistulo ali rekto-vaginalno fistulo, je indiciran kirurški poseg z derivacijo urina ali blata za izboljšanje kakovosti življenja. S kirurškim posegom se lahko izognemo neželenim zapletom z okužbo med zdravljenjem (v skrajnih primerih, z nacepljeno sepsa), s tem pa tudi manj učinkovitemu zdravljenju zaradi dodatnega propadanja bolnice.

### **Podporni kirurški posegi med zdravljenjem**

Indikacije za kirurški poseg med zdravljenjem RMV so redka urgentna stanja, največkrat ileus, zaradi posledic samega zdravljenja. V nekaterih primerih napredovalega RMV so v mali medenici ukleščene vijuge ozkega črevesa, dodatni edem med obsevanjem pa privede do razvoja ileusa, ki predstavlja urgentno stanje.

Najpogostejša kirurška posega sta derivacija blata ali obvod vijug uklešččenega ileuma (88). Za derivacijo blata na širokem črevesu je primernejša kolostoma, saj bi prednaravni zadnjik lahko oviral in zavlačeval proces primarnega zdravljenja (prednaravni zadnjik v obsevalnem polju).

### **Podporni in paliativni kirurški posegi po zdravljenju RMV**

Najpogostejši kirurški posegi so:

- derivacija urina:
  - urostoma,
  - Brickerjeva stoma;
- derivacija blata – kolostoma;
- obvod črevesnih vijug (ileotransverzo-anastomoza).

#### *Derivacija urina*

Zapleti na urotraktu po zaključenem zdravljenju se lahko razvijejo po kirurškem zdravljenju; lahko pa tudi po radioterapiji in radiokemoterapiji.

Kirurško zdravljenje je indicirano pri stenozah sečevodov, ki so posledica brazgotinjenja ali fibroze po predhodnem operativnem zdravljenju ali radio- in radiokemoterapiji (89). Derivacija urina s perkutanima nefrostomama je le začasen poseg, poleg tega ne daje dovolj podatkov o tem, ali je stenoza sečevoda posledica zdravljenja ali posledica ponovitve tumorja. V 95 % je vzrok stenoze sečevoda ponovitev bolezni in le v 5 % brazgotinjenja ter fibroze v medenici. Eksploracija omogoča še odvzem histopatoloških vzorcev za izključitev ponovitve bolezni (90).

Vezikovaginalna fistula s stalnim iztekanjem urina skozi nožnico je vzrok za nekakovostno življenje teh bolnic. Fistula je posledica zdravljenja, lahko pa

tudi napredujoče bolezni. Tudi pri teh bolnicah je indicirana derivacija urina. Pri fistulah brez bolezni je indicirana Brickerjeva mokra stoma ali drug način derivacije urina (91, 92). Pri malignih fistulah, ko je vzrok zanje napredujoča bolezen, zadošča urostoma; pri tem lahko speljemo en ureter v drugega in iz daljšega oblikujemo urostomo.

#### *Derivacija blata*

Razvoj rektovaginalne fistule je lahko pozna posledica zdravljenja RMV z radio- ali radiokemoterapijo. Brez prisotne bolezni zadošča prednaravni zadnjik. Pri napredujoči in recidivni bolezni bolj priporočajo derivacijo blata na kolonu, največkrat transverzalnemu, zlasti še, če je mogoče pričakovati še poskus paliativne radioterapije.

#### *Obvodi črevesnih vijug*

Pozna posledica agresivnega zdravljenja RMV je lahko vzrok za nastanek ileusa. Pogojen je s fibrozo vijug ileuma, lahko pa tudi adhezivnega procesa v mali medenici. Vzrok za nastanek ileusa je tudi napredujoč, predvsem recidivni tumor v mali medenici. S preraščanjem vijug ozkega črevesa v mali medenici je motena normalna prebava. Kot paliativen poseg je tudi v teh primerih indiciran obvod črevesnih vijug, največkrat ileotransverzo-anastomoza (88).

## 7 Paliativno zdravljenje raka materničnega vratu

### 7.1 Paliativno obsevanje

#### *Primož Petrič*

Bolnice z zasevki v oddaljenih organih ali s slabim splošnim stanjem, ki ne dopušča radikalnega obsevanja (ne glede na stadij), lahko zdravimo s paliativnim obsevanjem. Odločitev o indikacijah, tehniki, frakcionaciji in dozi paliativnega obsevanja je individualna.

### 7.2 Sistemsko zdravljenje

#### *Olga Cerar*

RMV spada med rake, ki so zmerno občutljivi na danes znane citostatike. Prav tako še vedno ni registriranih tarčnih zdravil, ki bi jih uporabljali pri zdravljenju RMV, so pa v teku študije z nekaterimi tarčnimi zdravili. V primarnem zdravljenju RMV se uporablja cisplatin v kombinaciji z obsevanjem. Zaenkrat nobena študija ni potrdila dobrobiti adjuvantne sistemske terapije v primarnem zdravljenju RMV. Bolnice, pri katerih se razvije lokalni recidiv in/ali oddaljeni zasevki, so po pravilu neozdravljive, z redkimi izjemami bolnic z lokalnim recidivom, kjer je možna kirurgija.

Do leta 2005 je bil cisplatin osnova za zdravljenje metastatske bolezni. Študije in izkušnje so pokazale, da lahko pričakujemo odgovor na sistemsko zdravljenje pri lokacijah, ki predhodno niso bile obsevane (85). Leta 2005 je bila objavljena

študija GOG - 179, ki je pokazala, da je kombinacija cisplatina in topotekana boljša kot monoterapija s cisplatinom: podaljšala je čas do ponovitve bolezni z 2,9 na 4,6 meseca in mediano preživetje s 6,5 na 9,4 meseca (93).

V letu 2009 so bili objavljeni rezultati študije GOG - 204, ki je primerjala zdravljenje cisplatin + paklitaksel proti cisplatinu + vinorelbinu, cisplatinu + gemcitabinu in cisplatinu + topotekanu pri bolnicah z diseminiranim/recidivnim rakom. Študija ni pokazala statistično značilnih razlik v odstotkih odgovorov, času do ponovitve bolezni in v celokupnem preživetju (94). Na osnovi rezultatov te študije se v zdravljenju metastatskega raka lahko odločimo za enega od zgoraj opisanih dvojčkov. V poštev prihaja tudi dvojček paklitaksel + karboplatin, zaradi najmanj izraženih stranskih učinkov. V letu 2009 objavljena študija Pectasideesa opisuje mediano preživetja 13 mesecev (95). V raziskavo je bilo vključenih 51 bolnic z merljivim napredovalim ali recidivnim RMV, ki so bile zdravljene s karboplatinom in paklitakselom. Statistično značilno boljši odgovor na zdravljenje je bil pri bolnicah, pri katerih je bil tumor izven področja obsevanja. Statistično pomembnih razlik glede histopatološkega izvida in odgovora na zdravljenje ni bilo. Odgovor na zdravljenje je bil pričakovano boljši pri bolnicah v dobrem stanju zmogljivosti (0 ali 1). Stranski učinki so bili blagi, pri polovici bolnic pa je bila bolj ali manj izražena nevtropenija.

Vsekakor je pri odločitvi za uvedbo sistemskega zdravljenja metastatske bolezni treba upoštevati stanje zmogljivosti bolnice, simptome bolezni, simptome po predhodni sistemski terapiji, pričakovanje bolnice in pričakovane stranske učinke sistemskega zdravljenja. Šele po obravnavi vseh navedenih dejstev sledi razgovor z bolnico in odločitev o uvedbi sistemskega zdravljenja. Vedno prihaja v poštev tudi možnost zdravljenja z najboljšim možnim podpornim zdravljenjem.

Glede na izsledke raziskav se je danes, čeprav še vedno redko, že mogoče odločiti tudi za ponovno sistemsko zdravljenje bolnic s poslabšanjem bolezni. V teh primerih je za odločitev o vrsti sistema zdravljenja treba ponovno upoštevati že omenjena dejstva. Prav tako je treba upoštevati, kakšen odgovor in v kakšnem trajanju je bil dosežen s predhodnim sistemskim zdravljenjem.

Poleg sistema zdravljenja z enim od dvojčkov prihaja v poštev seveda tudi monoterapija, najpogosteje uporabljeni citostatiki: cisplatin, karboplatin, paklitaksel in topotekan.

### 7.3 Paliativna oskrba

#### *Vida Stržinar*

Ko so vse možnosti specifičnega onkološkega zdravljenja izčrpane, bolnici skušamo odpraviti ali vsaj olajšati simptome bolezni. Paliativna oskrba je aktivna, celostna oskrba, ki preprečuje in odpravlja telesne ter psihosocialne simptome neozdravljive bolezni, zagotavlja optimalno funkcioniranje, počutje in socialno podporo bolniku ter svojcem, ko ozdravitev ni več možna (96, 97). Obvladovanje bolečine je tudi bolnici z neozdravljivim rakom materničnega vratu ključnega pomena (98). Prva priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom so v Sloveniji izšla leta 2001 (99). Posodobljena priporočila z naslovom Usmeritve za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom pa so bila objavljena v Zdravniškem vestniku leta 2008 (100). V sodobni onkologiji ima paliativna oskrba čedalje večji pomen.

## 8 Redki primeri

### 8.1 Zdravljenje raka materničnega vratu v nosečnosti

#### *Iztok Takač, Andraž Dovnik*

Tretjino vseh primerov raka materničnega vratu (RMV) ugotovimo pri ženskah v rodni dobi, približno 3 % vseh primerov pa v nosečnosti (101). RMV je najpogostejši rak v nosečnosti, ki ga največkrat odkrijemo v stadiju I (102). Načela zdravljenja so v grobem enaka kot pri bolnicah, ki niso noseče. Bolnice so postavljene pred težko odločitev, ali naj z zdravljenjem počakajo do zrelosti ploda, ali pa naj z zdravljenjem začnejo takoj (85).

#### **Zdravljenje bolnic z mikroinvazivnim karcinomom (MIK, stadij IA1)**

Mnenja o zdravljenju MIK v nosečnosti so različna. Konizacija lahko ogrozi nosečnost ali sproži prezgodnji porod (103), zato jo delamo le v primeru, ko je citološki ali histološki izvid sumljiv za invazivni karcinom (104). Zakasnitev zdravljenja MIK do zrelosti ploda ne vpliva na preživetje matere. Kolposkopsko potrjen MIK stadija IA1 med nosečnostjo redno spremljamo. Način poroda ne vpliva na izid zdravljenja, zato v odsotnosti kontraindikacij priporočamo vaginalni porod (105). Po porodu izvedemo konizacijo.

#### **Zdravljenje bolnic z invazivnim karcinomom v stadijih IA2, IB, IIA**

Zdravljenje invazivnega karcinoma mora biti individualno prilagojeno vsaki bolnici posebej, glede na stadij bolezni, trajanje nosečnosti in bolničine osebne želje. Če bolezen ugotovimo pred 20. tednom nosečnosti, je priporočljivo z zdravljenjem pričeti takoj. Za mlade bolnice je zdravljenje izbire operacija (radikalna histerektomija z medenično limfadenektomijo), pri čemer plod lahko

ostane v maternici (106). Na takšen način lahko natančno ocenimo razširjenost bolezni, hkrati pa omogočimo tudi nadaljnje delovanje jajčnikov. Druga možnost zdravljenja je radioterapija, ki ji navadno sledi spontani splav (105).

Če diagnozo postavimo med 20. in 28. tednom nosečnosti, se moramo o zdravljenju odločiti individualno. Preložitve zdravljenja je lahko uspešna pri stadijih IA2 in IB, pri bolj napredovalih stadijih bolezni pa je običajno potrebno takojšnje zdravljenje (105).

#### **Zdravljenje bolnic z invazivnim karcinomom v stadijih IIB, III, IV**

Visoki stadiji invazivnega RMV so v nosečnosti redki. Zdravljenje obsega kemoterapijo ter radioterapijo in ga je treba pričeti takoj (107).

#### **Zaključki**

Na način zdravljenja RMV v nosečnosti vplivajo številni dejavniki, kot so gestacijska starost ob diagnozi, histološka slika in želje staršev. Pri lokalno napredovalni bolezni obstaja možnost neoadjuvantne kemoterapije. Plod je treba poroditi do 34. tedna. Priporoča se carski rez, razen, če je bila sprememba s konizacijo odstranjena (108).

## **8.2 Nepričakovano odkriti invazivni rak materničnega vratu po enostavni histerektomiji**

### ***Marjetka Uršič Vrščaj***

Čeprav redko, pa histopatološki pregled tkiva po enostavni histerektomiji namesto neinvazivne predrakave spremembe ali drugih benignih sprememb lahko odkrije invazivni RMV. Podatkov o najprimernejšem zdravljenju ni. Nadaljnje ukrepanje je vedno individualno, odvisno predvsem od histopatološkega izvida in izvidov preiskav za izključitev lokalnih/oddaljenih zasevkov, pa tudi od starosti bolnice ter stanja zmogljivosti. Bolnice, pri katerih velikost tumorja ustreza opredelitvi v stadij IA1, brez LVI, in pri katerih niso odkriti lokalni ali oddaljeni zasevki, praviloma ne potrebujejo dodatnega zdravljenja (85, 109).



## 9 Viri

1. [Http://www.nccn.org/index.asp](http://www.nccn.org/index.asp).
2. Stržinar V, Baškovič M, Bebar S, Cerar O, Fras PA, Koritnik K et al. Ginekološki malignomi: doktrina zdravljenja ginekoloških malignomov na Onkološkem inštitutu in Univerzitetni ginekološki kliniki. 3. revidirana izd. Ljubljana, Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2002.
3. [Http://www.esgo.org/Education/Pages/Algorithms.aspx](http://www.esgo.org/Education/Pages/Algorithms.aspx).
4. Globocan 2008 (<http://globocan.iarc.fr>).
5. Boyle P, Levin B, eds. World cancer report. Lyon: IARC Press; 2008 (<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/index.php>).
6. Primic-Žakelj M, Pogačnik A, Uršič-Vrščaj M, Ivanuš U. Presejalni program ZORA po petih letih delovanja že kaže pomembne javnozdravstvene rezultate. *Onkologija* 2009; 13 (1): 4–6.
7. Rak v Sloveniji 2008. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2010.
8. Arbyn M, Martin-Hirsch P, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Dillner J. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results: a meta-analysis of the HPV test positivity rate. *J. Cell. Mol. Med.* 2009; 13 (14): 648-59.
9. Uršič Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana; Onkološki inštitut Ljubljana 2011.
10. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynaecol Obstetr* 2009; 105: 103-4.
11. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. UICC TNM Classification of Malignant Tumors (7th ed). Wiley-Blackwell, Oxford, 2009.
12. Tavassoli FA, Devilee P (eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press, Lyon, 2003.
13. The Royal College of Pathologists Standards and Datasets for Reporting Cancer: Dataset for histological reporting of cervical neoplasia (3rd edition, April 2011), [www.rcpath.org](http://www.rcpath.org).
14. Singh N, Arif S. Histopathologic parameters of prognosis in cervical cancer - a review. *Int. J Gynecol Cancer* 2004; 14: 741-50.
15. Chernofsky MR, Felix JC, Muderspach LJ, Morrow CP, Ye W, Groshen SG et al. Influence of quantity of lymph vascular space invasion on time of recurrence in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 286-93.
16. Rainer S, Eržen M, Kališnik M. L'épithélioma microinvasif du col utérin. Extrait des Actualités Gynécologiques, quatorzième série. Masson, Paris 1983: 165-70.
17. Eržen M, Rakar S. Prognostic factors in microinvasive cervical carcinoma. *CME J Gynecol Oncol* 2001; 6: 307-23.
18. Burnett AF, Roman LD, O Meara AT, Morrov CP. Radical vaginal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy for preservation of fertility in early cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003; 88: 419-23.
19. Schlaerth JB, Spirtos NM, Schlaerth AC. Radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine preservation in the treatment of the cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 29–34.
20. Shepherd JH, Mould T, Oram DH. Radical trachelectomy in early stage carcinoma of the cervix: outcome as judged by recurrence and fertility rates. *BJOG* 2001; 108: 882-5.
21. Smrkolj Š, Eržen M, Rakar S. Prognostic significance of topoisomerase II alpha and collagen IV immunoreexpression in cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010; 31(4): 380-5.
22. Wright JD, Nathavith AR, Lewin SN, Sun X, Deutsch I, Burke WM, et al. Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. *Obst Gynecol.* 2010; 115: 585-90.
23. Rakar S, Kobal B, Cvjetičanin B, Možina A, Eržen M. Preservation of reproductive function in early stage cervical cancer. Proceedings of 12th World Congress on Human Reproduction. Venice 2005. CIC Edizioni Internazionali. Rome: 159-63.
24. Di Saia P, Creasman WT. Microinvasive carcinoma of the cervix. In: Clinical gynecologic oncology. 5th eds, St. Louis: Mosby-Year Book, Inc; 1997: 52-6.
25. Smrkolj Š, Pogačnik RK, Slabe N, Rakar S. Clinical outcome of patients with FIGO stage IA2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2012; 124 (1): 68–71.
26. Nam JH, Kim SH, Kim JH, Kim YT, Mok JE. Nonradical treatment is as effective as radical surgery in the management of cervical cancer stage Ia1. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 480-4.
27. Cairns M, Cuschieri KS, Cubie HA, Cruickshank ME. High-risk HPV genotyping in the follow-up of women treated conservatively for microinvasive cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 154-7.
28. Monaghan JM. The management of microinvasive carcinoma of the cervix. *CME J Gynecol Oncol* 2002; 84: 145–9.

29. Van Meurs H, Visser O, Buist MR, Ten Kate F J.W, Van der Velden J. Frequency of pelvic lymph node metastases and parametrial involvement in stage IA2 cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 21-6.
30. Beiner ME, Covens A. Radical Vaginal Trachelectomy as a Method of Fertility Preservation for Cervical Cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 353-61.
31. Balega J, Michael H, Hurteau J, Santiesteban J, Sutton GP, Look KY et al. The risk of nodal metastasis in early adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 104-9.
32. Zola P, Maggino T, Sacco M, Rumore A, Maggi R, Landoni F et al. Prospective multicenter study on urologic complications after radical surgery with or without radiotherapy in the treatment of stage IB-IIA cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10(1): 59-66.
33. Panici PB, Angioli R, Palaia I, Muzii L, Zullo MA, Mancini N, Rabitti C. Tailoring the parametrectomy in stages IA2-IB1 cervical carcinoma: is it feasible and safe? *Gynecol Oncol* 2005; 96: 792-8.
34. Delgado G, Bundy BN, Fowler WC Jr, Stehman FB, Sevin B, Creasman WT et al. A prospective surgical-pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a GOG study. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 314-20.
35. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a GOG study. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 352-7.
36. Peters WA 3rd, Liu PY, Barret RY 2nd, Stock RJ, Monk BY, Berek JS et al. Concurrent Chemotherapy and Pelvic Radiation Therapy Compared With Pelvic Radiation Therapy Alone as Adjuvant Therapy after Radical surgery in high-risk early stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18(8): 1606-13.
37. Fuller AF Jr, Elliot N, Kosloff C, Hoskins WJ, Lewis JL Jr. Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989; 33(1): 34-9.
38. Sevin BU, Lu Y, Bloch DA, Nadji M, Krechli OR, Averette HE et al. Surgically defined prognostic parameters in patients with early stage cervical carcinoma. A multivariate survival tree analysis. *Cancer* 1996; 78(7): 1438-46.
39. Zaino RJ, Wards S, Delgado G, Bundy B, Gore H, Fetter G et al. Histopathologic predictors of the behavior of surgically treated stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1992; 69(7): 1750-8.
40. Aoki Y, Sasaki M, Watanabe M, Sato T, Tsuneki I, Aida H, Tanaka K et al. High-risk group in node positive patients with stage IB, IIA and IIB cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation. *Gynecol Oncol* 2000; 77(2): 305-9.
41. Hopkins MP, Morley GW. Stage IB squamous cell cancer of the cervix: clinicopathologic features related to survival. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1520-7.
42. Nakanishi T, Ishikawa H, Suzuki Y, Noue T, Nakamura S, Kuzuwa K. A comparison of prognoses of pathologic stage Ib adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2000; 79(2): 289-93.
43. Uno T, Ito H, Itami J, Yasuda S, Isobe K, Hara R et al. Postoperative radiation therapy for stage IB-IIb carcinoma of the cervix with poor prognostic factors. *Anticancer Res* 2000; 20: 2235-9.
44. Liu MT, Msu JC, Liu WS, Wang AY, Huang WT, Chang TH et al. Prognostic factors affecting the outcome of early cervical cancer treated with radical hysterectomy and postoperative adjuvant therapy. *European Journal of cancer* 2007; 17(2): 174-81.
45. Kamura T, Tsukamoto N, Tsuruchi N, Saito T, Matsuyama T, Akazawa K et al. Multivariate analysis of the histopathologic prognostic factors of cervical cancer in patients undergoing radical hysterectomy. *Cancer* 1992; 69(1): 181-6.
46. Samlal RA, van den Velden J, ten Kate FJ, Schilthuis MS, Hart AA, Lammes FB et al. Surgical pathologic factors that predict recurrence in stage IB and IIA cervical carcinoma patients with negative pelvic lymph nodes. *Cancer* 1997; 80(7): 1234-40.
47. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further 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.
48. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *In J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(1): 169-76.
49. Lai CH, Hsueh S, Hong JH, Chang TC, Tseng CY, Chou HH et al. Are adenocarcinomas and adenosquamous carcinomas different from squamous carcinomas in stage IB and II cervical cancer patients undergoing primary radical surgery? *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9(1): 28-36.
50. ESGO Algorithms for management of cervical cancer 2010.
51. Monk BJ, Wang J, Im S, Stock RJ, Peters WA 3rd, Liu PY et al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2005; 96(3): 721-8.
52. Small W, Mell LK, Anderson P, Creutzberg C, de Los Santos J, Gaffney D et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic

- radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiother Oncol Biol Phys* 2008; 71(2): 428-34.
53. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 76: S10-9.
  54. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Peregó P et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 350: 535-40.
  55. Gerbaulet A, Pötter R, Haie-Meder C. Cervix cancer. In: Gerbaulet A, Pötter R, Mazon JJ, Meertens H, Van Limbergen E, eds. *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy*. Brussels: European Society of Therapeutic Radiology and Oncology 2002; 301-63.
  56. Chemoradiotherapy for cervical cancer meta-analysis collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 20(1): CD008285.
  57. Pötter R, Dimopoulos J, Georg P, Lang S, Waldhausl C, Wachter-Gerstner N et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol* 2007; 83:148-55.
  58. Pötter R, Georg P, Dimopoulos JC, Grimm M, Berger D, Nesvacil N et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 2011; 100(1): 116-23.
  59. Lindegaard JC, Tanderup K, Nielsen SK, Haack S, Klineck J. MRI-Guided 3D Optimization Significantly Improves DVH Parameters of Pulsed-Dose-Rate Brachytherapy in Locally Advanced Cervical Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(3): 756-64.
  60. Haie-Meder C, Chargar C, Rey A, Dumas I, Morice P, Magne N. MRI-based low dose-rate brachytherapy experience in locally advanced cervical cancer patients initially treated by concomitant chemoradiotherapy. *Radiother Oncol* 2010; 96(2): 161-5.
  61. De Brabandere M, Mousa AG, Nulens A, Swinnen A, Van Limbergen E. Potential of dose optimisation in MRI-based PDR brachytherapy of cervix carcinoma. *Radiother Oncol* 2008; 88(2): 217-226.
  62. Petrič P, Hudej R, Šegedin B, Zobec Logar HB. MRI assisted treatment planning improves the DVH parameters in cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 2011; 99, suppl. 1: S264-S265.
  63. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(1): 169-76.
  64. Lim K, Small W, Portelance L, Creutzberg C, Jurgenliemk-Schulz IM, Mundt A et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79(2): 348-55
  65. Small W, Mell LK, Anderson P, Creutzberg C, de Los Santos J, Gaffney D et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiother Oncol Biol Phys* 2008; 71(2): 428-34.
  66. Taylor A, Rockall AG, Reznick RH, Powell MEB. Mapping pelvic lymph nodes: guidelines for delineation in intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(5): 1604-12.
  67. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(3): 10-19.
  68. Petrič P, Hudej R, Mušič M. MRI assisted cervix cancer brachytherapy pre-planning, based on insertion of the applicator in para-cervical anaesthesia: preliminary results of a prospective study. *J Contemp Brachyther* 2009; 1: 163-69.
  69. Dimopoulos JCA, Kirisits C, Petric P, Georg P, Lang S, Berger D et al. The Vienna applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer: clinical feasibility and preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 83-90.
  70. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brandere M, Dimopoulos J et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005; 74: 235-45.
  71. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barrilot I, de Brandere M, Dimopoulos J et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group: (II): concepts and terms of 3D imaging, radiation physics, radiobiology, and 3D dose volume parameters. *Radiother Oncol* 2006; 78: 67-77.
  72. Hellebust TP, Kirisits C, Berger D, Perez-Calatayud J, De Leeuw A et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group: Considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 2010; 96:153-60.

73. Petrič P, Dimopoulos J, Kirisits C, Berger D, Hudej R, Potter R. Inter- and intraobserver variation in HR-CTV contouring: Intercomparison of transverse and paratransverse image orientation in 3D-MRI assisted cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 2008; 89(2): 164-71.
74. ICRU, International Commission of Radiation Units and Measurements. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynaecology. ICRU report 38, Bethesda, MD; 1985.
75. Brunschwig A. Complete excision of pelvic viscera for advanced carcinoma. *Cancer* 1948; 1: 177-83.
76. Ungar L, Palfavi L, Novak Z. Primary pelvic exenteration in cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 9-12.
77. Marnitz S, Kohler C, Muller M, Behrens K, Hasenbein K, Schneider A. Indications for primary and secondary exenterations for patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 1023-30.
78. Hockel M, Dornhofer N. Pelvic exenteration for gynecological tumors: achievements and unanswered questions. *Lancet Oncol* 2006; 7: 837-47.
79. Benn T, Brooks RA, Zhang Q, Powell MA, Thaker PH, Mutch DG et al. Pelvic exenteration in gynecologic oncology: A single institution study over twenty years. *Gynecol Oncol* 2011; 122: 14-8.
80. Martinez A, Filleron T, Vitse L, Querleu D, Mery E, Balague G et al. Laparoscopic pelvic exenteration for gynecological malignancy: Is there any advantage? *Gynecol Oncol* 2011; 120: 374-9.
81. Thomas GM, Dembo AJ, Myhr T, Black B, Pringle JF, Rawlings G. Long-term results of concurrent radiation and chemotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after surgery. *Int J Gynecol Cancer* 1993;3: 193-98.
82. Bodurka-Bevers D, Morris M, Eifel PJ, Levenback C, Bevers MW, Lucas KR et al. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 187-93.
83. Morice P, Deyrolle C, Rey A, Pautier P, Camatte S, Thoury A et al. Value of routine follow-up procedures for patients with stage I/II cervical cancer treated with combined surgery-radiation therapy. *Ann Oncol* 2004; 15: 218-23.
84. Elit I, Fyles AW, Devries MC, Oliver TK, Fung-Kee-Fung M. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 528-35.
85. Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cervical Cancer - v.1.2011, NCCN, 2010.
86. Chaturvedi AK, Kleinerman RA, Hildesheim A, Gilbert ES, Storm H, Lynch CH et al. Second cancers after squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2009; 27: 967-73.
87. Kumar S, Shah JP, Bryant CS, Seward S, Ali-Fehmi R, Morris RT et al. Radiation-associated endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 319-25.
88. Penalver M, Averette M, Sevin BU, Lichtinger M, Girtanner R. Gastrointestinal surgery in gynecologic oncology: Evaluation of surgical techniques. *Gynecol Oncol* 1987; 28: 74.
89. Fras AP. High rate of complications in patients with carcinoma of the cervix surgical treated after radical radiotherapy. *Radiol Oncol* 1995; 29(3): 218-22.
90. VanDyke AH, Van Nagell JR jr. The prognostic significance of ureteral obstruction in patients with recurrent carcinoma of the cervix uteri. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 141: 371-3.
91. Stanhope CR et al. Urinary diversion with use of ileal and sigmoid conduit. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 288-92.
92. Janetschek G, Mack D, Hetzel H. Urinary diversion in gynecologic malignancies. *Eur Urol* 1988; 14: 371-6.
93. Long HJ, 3rd, Bundy BN, Grendys EC, Jr., Brenda JA, McMeekin DS, Sorosky J et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4626-33.
94. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH et al. Phase II trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4649-55.
95. Pectasides D, Fountzilas G, Papxoinis G, Pectasides E, Xiros N, Sykiotis C et al. Carboplatin and paclitaxel in metastatic or recurrent cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 777-81.
96. Červek J. Vloga zdravnika družinske medicine pri paliativni obravnavi bolnika z rakom. *Onkologija* 2010; 14 (1): 60-2.
97. Benedik J. Oskrba bolnika ob koncu življenja. *Onkologija* 2010; 15 (1): 52-8.
98. <http://whqlibdoc.who.int/publications/9241544821.pdf>.
99. Lahajnar S. Priporočila za zdravljenje kronične bolečine pri odraslem bolniku z rakom. *Onkologija* 2010; 15 (1): 52-8.
100. Lahajnar S, Krčevski N, Stepanovič A, Čufer T. Usmeritve za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. *Zdrav vestn* 2008; 77: 7-12.
101. Gonçalves CV, Duarte G, Costa JS, Marcolin AC, Bianchi MS, Dias D et al. Diagnosis and treatment of cervical cancer during pregnancy. *Sao Paulo Med J* 2009; 127(6): 359-65.

102. Swenson RE, Goff BA, Koh WJ et al. Cancer in the pregnant patient. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. Principles and practice of gynecologic oncology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 1279-311.
103. Kofler E, Philipp K. Conisation during pregnancy. Geburtshilfe Frauenheilkd 1978; 38(11): 958-62.
104. Van Calsteren K, Vergote I, Amant F. Cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and prognosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2005; 19(4): 611-30.
105. Pecorelli S, Ngan HYS, Hacker NF, eds. Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynaecological Cancers. A collaboration between FIGO and IGCS. 3rd ed. London: FIGO; 2006.
106. Holland CM, Shafi MI. Radical hysterectomy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2005; 19(3): 387-401.
107. Simcock B, Shafi M. Invasive cancer of the cervix. Obstet Gynaecol & Rep Med 2007; 17(6): 181-7.
108. Caluwaerts S, VAN Calsteren K, Mertens L, Lagae L, Moerman P, Hanssens M et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy for invasive cervical cancer diagnosed during pregnancy: report of a case and review of the literature. Int J Gynecol Cancer 2006; 16(2): 905-8.
109. Smith KB, Amdur RJ, Yeung AR, Morris CG, Kirvan J, Morgan LS. Postoperative radiotherapy for cervix cancer incidentally discovered after a simple hysterectomy for either benign conditions or noninvasive pathology. Am J Clin Oncol 2010; 33: 229-32.

## 10 Priporočene spletne strani

[Http://zora.onko-i.si](http://zora.onko-i.si)

[Http://www.slora.si/](http://www.slora.si/)

[Http://www.nccn.org/](http://www.nccn.org/)

[Http://globocan.iarc.fr/](http://globocan.iarc.fr/)

[Http://www.esgo.org](http://www.esgo.org)

[Http://www.esgo.org/Pages/default.aspx](http://www.esgo.org/Pages/default.aspx)

[Http://www.eacr.org/](http://www.eacr.org/)

[Http://www.ebcog.org/](http://www.ebcog.org/)

[Http://www.esmo.org/](http://www.esmo.org/)

[Http://www.cancerworld.org/Home.html](http://www.cancerworld.org/Home.html)

[Http://www.essoweb.org/eurssso/](http://www.essoweb.org/eurssso/)

[Http://groups.eortc.be/gcg/](http://groups.eortc.be/gcg/)

[Http://www.gcig.igcs.org/](http://www.gcig.igcs.org/)

[Http://www.iffs-reproduction.org/](http://www.iffs-reproduction.org/)

[Http://www.igcs.org/](http://www.igcs.org/)

[Http://www.sgo.org/](http://www.sgo.org/)

[Http://www.cancer-network.de/cervical/](http://www.cancer-network.de/cervical/)

[Http://www.e-f-c.org/](http://www.e-f-c.org/)

[Http://www.ifcpc.org/index.asp](http://www.ifcpc.org/index.asp)

## 11 Prilogi

### Priloga 1. Kategorije TNM in stadiji FIGO

Kategorija TNM	Stadij FIGO	Definicija
<b>T – primarni tumor</b>		
T1	I	Tumor omejen na maternični vrat (širjenja v maternično telo ne upoštevamo).
T1a	IA	Invazivni karcinom, ki ga diagnosticiramo le z mikroskopskim pregledom. Globina invazije, izmerjena od baze epitela, je $\leq 5,0$ mm, horizontalni premer $\leq 7,0$ mm. Vse makroskopsko vidne lezije – četudi gre mikroskopsko le za povrhnjo invazijo – so T1b/IB.
T1a1	IA1	Globina stromalne invazije $\leq 3,0$ mm in horizontalni premer $\leq 7,0$ mm.
T1a2	IA2	Globina stromalne invazije $> 3,0$ mm in ne $> 5,0$ mm ter horizontalni premer $\leq 7,0$ mm.
		Opomba: Globino invazije merimo od baze epitela (povrhnjega ali žleznega), iz katerega tumor izvira. Globina invazije je definirana kot razdalja od epiteljsko-stromalnega stika v področju okolnih najvišjih papil do najgloblje točke invazije. Morebitna prisotnost limfovskularne invazije ne vpliva na klasifikacijo.
T1b	IB	Klinično vidna lezija, omejena na cerviks, ali mikroskopska lezija, ki je večja od T1a2/IA2.
T1b1	IB1	Klinično vidna lezija velikosti $\leq 4,0$ cm.
T1b2	IB2	Klinično vidna lezija velikosti $> 4,0$ cm.
T2	II	Tumor se širi zunaj maternice, vendar ne v medenično steno ali v spodnjo tretjino nožnice.
T2a	IIA	Tumor brez vraščanja v parametrije.
T2a1	IIA1	Klinično vidna lezija velikosti $\leq 4,0$ cm.
T2a2	IIA2	Klinično vidna lezija velikosti $> 4,0$ cm.
T2b	IIB	Tumor z vraščanjem v parametrije.
T3	III	Tumor se širi do medenične stene, zajema spodnjo tretjino nožnice ali povzroča hidronefrozo oz. afunkcionalno ledvico.
T3a	IIIA	Tumor zajema spodnjo tretjino nožnice, ni širjenja do medenične stene.
T3b	IIIB	Tumor se širi do medenične stene ali povzroča hidronefrozo oz. afunkcionalno ledvico.
T4	IVA	Tumor vrašča v sluznico sečnega mehurja ali danke ali se širi zunaj medenice.
		Opomba: Bulozni edem ni dovolj, da tumor klasificiramo kot T4. Invazijo v sluznico mehurja ali danke je treba histološko potrditi.
<b>N - regionalne bezgavke</b>		
N0		Brez metastaz v regionalnih bezgavkah.
N1		Metastaze v regionalnih bezgavkah.
<b>M - oddaljene metastaze</b>		
M0		Brez oddaljenih metastaz.
M1	IVB	Prisotnost oddaljenih metastaz (sem uvrščamo tudi metastaze v ingvinalnih ali para-aortnih bezgavkah in prizadetost peritoneja z izjemo metastaz na pelvični serozi). V to kategorijo ne uvrščamo metastaz v nožnici, na pelvični serozi in adneksih.

## Priloga 2. Stadiji TNM

Stadij	T	N	M
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IA1	T1a1	N0	M0
IA2	T1a2	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IB1	T1b1	N0	M0
IB2	T1b2	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIA1	T2a1	N0	M0
IIA2	T2a2	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
III	T3	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	Kateri koli N	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IVA	T4	Kateri koli N	M0
IVB	Kateri koli T	Kateri koli N	M1

## 12 Slovar okrajšav

**BRT:** brahiradioterapija

**CIN:** cervikalna intraepitelijska neoplazija

**CT:** Computed Tomography (računalniška tomografija)

**DKS:** diferencialna krvna slika

**DP ZORA:** Državni program ZORA

**FIGO:** Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique (Mednarodna zveza za ginekologijo in porodništvo)

**GEC ESTRO:** Groupe Européen de Curiethérapie and the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (Mednarodna zveza za radioterapijo in onkologijo)

**HPV:** humani papilomski virusi

**IMRT:** intenzitetno-modulirajoča radioterapija

**KT:** kemoterapija

**LLETZ:** Large Loop Excision of the Transformation Zone (ekscizije z diatermijsko zanko)

**LVI:** limfovaskularna invazija

**MIK:** mikroinvazivni karcinom materničnega vratu

**MR:** magnetna resonanca

**RMV:** rak materničnega vratu

**RT:** radioterapija

**RTKT:** obsevanje s sočasno kemoterapijo

**TNM:** tumor nodus metastaza (tumor, bezgavke in oddaljeni zasevki)

**TRT:** teleradioterapija

**UZ:** ultrazvočna preiskava

**WHO:** World Health Organisation (Svetovna zdravstvena organizacija)

**2D:** dvodimenzionalna

**3D:** tridimenzionalna

**18-FDG PET:** 18-fluorodeoksiglukoza pozitronska emisijska tomografija











ONKOLOŠKI  
INŠTITUT  
LJUBLJANA

INSTITUTE  
OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA

ZDRUŽENJE ZA  
GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO,  
KOLPOSKOPIJO IN CERVICALNO PATOLOGIJO  
- SZD



**Zora**

Državni program zgodnjega odkrivanja  
predrakavih sprememb  
materničnega vratu

