

Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD
Sekcija internistične onkologije SZD
Združenje za ginekološko onkologijo,
kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD
Onkološki inštitut Ljubljana
ZORA

4. Šola o ginekološkem raku

Rak materničnega vratu

ZBORNİK ZNANSTVENIH PRISPEVKOV

Ljubljana, 12. oktober 2018

4. Šola o ginekološkem raku

Rak materničnega vratu

Zbornik znanstvenih prispevkov

Ljubljana, 12. oktober 2018

4. šola o ginekološkem raku: Rak materničnega vratu

Zbornik znanstvenih prispevkov

Urednika: doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med., asist. dr. Sebastjan Merlo, dr. med.

Izdajatelj: Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD

Recenzija: doc. dr. Jasna But Hadžić, dr. med.

Lektoriranje: Marko Janša

Tisk: Tiskarna Fota-Cop

Št. izvodov: 130

Organizacijski odbor: doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med,
asist. dr. Sebastjan Merlo, dr. med.

Strokovni odbor: doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med, asist. dr. Sebastjan Merlo, dr. med., prof. dr. Borut Kobal, dr. med., prof. dr. Iztok Takač, dr. med., Urška Ivanuš, dr. med.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

618.146-006(082)

ŠOLA o ginekološkem raku (4 ; 2018 ; Ljubljana)

Rak materničnega vratu : zbornik znanstvenih prispevkov / 4. šola o ginekološkem raku, Ljubljana, 12. oktober 2018 ; [urednika Barbara Šegedin, Sebastjan Merlo]. - Ljubljana : Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD, 2018

ISBN 978-961-6032-06-3

1. Gl. stv. nasl. 2. Šegedin, Barbara

296588544

AVTORJI (po abecednem redu):

Sonja Bebar, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

prim. Branko Cvjetičanin, dr. med., Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

Astrid Djurišič, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Andreja Gornjec, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Ana Istenič, dipl. m. s., Onkološki inštitut Ljubljana

Urška Ivanuš, dr. med., ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana

Simona Kavčič, dipl. m. s., Onkološki inštitut Ljubljana

prof. dr. Borut Kobal, dr. med., Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

Manja Kobav, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Katja Kolenc Mokotar, dipl. m. s., Onkološki inštitut Ljubljana

Nejc Kozar, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC

Maribor

doc. dr. Maja Marolt Mušič, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Asist. dr. Sebastjan Merlo, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Maja Pakiž, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo,

UKC Maribor

prof. dr. Mario Poljak, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo

Tinkara Srnovršnik, dr. med., Dispanzer za žene, ZD Sežana

doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Erik Škof, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

prof. dr. Iztok Takač, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo,

UKC Maribor

mag. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

PROGRAM

| | |
|---|-------------|
| Registracija..... | 7.30–8.15 |
| 1. Uvod – Sebastjan Merlo | 8.15–8.25 |
| 2. Breme raka materničnega vratu in javnozdravstveni ukrepi – za zmanjševanje bremena – Urška Ivanuš, Vesna Zadnik | 8.25–8.45 |
| 3. Celostna obravnava bolnic z rakom materničnega vratu – Sonja Bebar, Andreja Gornjec | 8.45–9.00 |
| 4. Vloga HPV pri nastanku raka materničnega vratu – Mario Poljak | 9.00–9.15 |
| 5. Patohistologija rakavih sprememb materničnega vratu – Barbara Gazić | 9.15–9.35 |
| 6. Psihološki vidik in kvaliteta življenja ob diagnozi RMV – Sebastjan Merlo, Astrid Djurišić | 9.35–9.50 |
| 7. Obravnava pri izbranem ginekologu – Tinkara Srnovršnik | 9.50–10.00 |
| 8. Satelitski simpozij Roche: Vloga bevacizumaba (Avastin®) pri zdravljenju ginekoloških rakov – Erik Škof | 10.00–10.15 |
| Odmor za kavo | 10.15–10.45 |
| 9. Slikovna diagnostika raka materničnega vratu – Nina Boc | 10.45–11.00 |
| 10. Operativno zdravljenje pri RMV – Borut Kobal | 11.00–11.15 |
| 11. Pomen varovalne bezgavke (SNB) pri RMV – Maja Pakiž | 11.15–11.30 |
| 12. Pomen limfadenektomije pri RMV – Branko Cvjetičanin | 11.30–11.45 |

| | |
|---|-------------|
| 13. Ohranitev reproduktivne sposobnosti pri bolnicah z RMV – Iztok Takač | 11.45–12.00 |
| 14. Radioterapija raka materničnega vratu | |
| 14.1 Pooperativno obsevanje – Helena Barbara Zobec Logar..... | 12.00–12.15 |
| 14.2 Radikalno obsevanje – Barbara Šegedin, Manja Kobav | 12.15–12.30 |
| 15. Satelitski simpozij MSD: Cepljenje dečkov proti HPV – Špela Smrkolj | 12.30–12.45 |
| Odmor za kosilo | 12.45–13.45 |
| 16. Sistemsko zdravljenje raka materničnega vratu – Erik Škof | 13.45–14.00 |
| 17. Primerjava laproskopskega in klasičnega kirurškega zdravljenja bolnic na OI Ljubljana – Izkušnje medicinskih sester – Katja Kolenc Mokotar, Simona Kavčič | 14.00–14.15 |
| 18. Zdravljenje raka materničnega vratu z brahiradioterapijo – vloga zdravstvene nege – Ana Istenič | 14.15–14.30 |
| 19. Diskusija in elektronsko preverjanje znanja | 14.30–14.45 |
| 20. Zaključek – Barbara Šegedin | 14.45–15.00 |

KAZALO VSEBINE

| | |
|---|----|
| Breme raka materničnega vratu in javnozdravstveni ukrepi, ki ga zmanjšujejo – Urška Ivanuš | 10 |
| Celostna obravnava bolnic z rakom materničnega vratu – Sonja Bebar, Andreja Gornjec | 16 |
| Vloga HPV pri nastanku raka materničnega vratu – Mario Poljak, Lea Hošnjak | 22 |
| Osnove histopatološke preiskave in določanje stadija – Barbara Gazić..... | 26 |
| Psihološki vidik in kakovost življenja ob diagnozi rak materničnega vratu – Astrid Djurišić, Sebastjan Merlo..... | 37 |
| Rak materničnega vratu skozi oči ambulantnega ginekologa – Tinkara Srnovršnik | 41 |
| Slikovne preiskave pri bolnicah z rakom materničnega vratu – Maja Marolt Mušič..... | 45 |
| Kirurško zdravljenje raka materničnega vratu – Borut Kobal | 49 |
| Pomen biospije varovalne bezgavke pri zdravljenju raka materničnega vratu – Maja Pakiž | 55 |
| Pomen limfadenektomije pri raku materničnega vratu – Branko Cvjetičanin, Borut Kobal, Barbara Šegedin, Helena Barbara Zobec Logar | 61 |

| | |
|--|----|
| Ohranjanje rodne sposobnosti pri raku materničnega vratu – Iztok Takač, Nejc Kozar | 66 |
| Pooperativno obsevanje pri raku materničnega vratu – Helena Barbara Zobec Logar | 71 |
| Radikalno obsevanje raka materničnega vratu – Barbara Šegedin, Manja Kobav | 75 |
| Sistemske zdravljenje raka materničnega vratu – Erik Škof..... | 81 |
| Primerjava laparoskopskega in klasičnega kirurškega zdravljenja bolnic na OI Ljubljana – izkušnje medicinskih sester – Katja Kolenc Mokotar, Simona Kavčič | 85 |
| Vloga zdravstvene nege pri zdravljenju raka materničnega vratu z brahiradioterapijo – Ana Istenič..... | 90 |

Spoštovane kolegice in kolegi,

4. šola o ginekološkem raku s temo Rak materničnega vratu je nadaljevanje niza šol o ginekoloških rakih na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Obdržali smo zastavljene cilje, ki so boljše poznavanje narave bolezni, pravočasno prepoznavanje in sodobno zdravljenje rakavega obolenja materničnega vratu. Hkrati je šola priložnost, da se srečamo strokovnjaki, ki se z omenjeno patologijo ukvarjamo, si izmenjamo izkušnje in postavimo temelje za prihodnje sodelovanje.

Za rakom materničnega vratu v Sloveniji povprečno zbolijo 120 žensk na leto. Glede na podatke iz Registra raka se večina raka materničnega vratu v Sloveniji pojavi med 35 in 60 letom starosti. Petletno preživetje bolnic z rakom materničnega vratu v Sloveniji je približno 70-odstotna za vse stadije bolezni.

Rak materničnega vratu v zgodnjih stadijih zdravimo kirurško, v napredovalih stadijih pa z obsevanjem. Kombinaciji obeh zdravljenj se poizkušamo izogniti. Sistemsko zdravljenje za zdaj pride v poštev predvsem pri metastatski bolezni. Glede na povprečno starost bolnic in agresivno zdravljenje sta psihološki vidik in kakovost življenja po zdravljenju pomembna dejavnika, ki ju moramo pri načrtovanju zdravljenja upoštevati.

Program šole je zastavljen tako, da zajema celostno obravnavo bolnic od diagnostike do sledenja po zaključenem zdravljenju ter postavlja usmeritve za varno in zanesljivo obravnavo žensk z rakom materničnega vratu.

Sebastjan Merlo

Breme raka materničnega vratu in javnozdravstveni ukrepi, ki ga zmanjšujejo

Urška Ivanuš

Rak materničnega vratu je v svetu četrti najpogostejši rak, ki prizadene ženske, za njim pa na leto zbolijo okoli 530 tisoč in umre okoli 279 tisoč žensk. Večina zbolelih in umrlih (okoli 85 odstotkov) je iz manj razvitih držav. Največje breme tega raka je v Afriki, kjer starostno standardizirana incidenčna stopnja (svetovni standard) presega 30 na sto tisoč prebivalcev, najmanjša pa Avstraliji/Novi Zelandiji in zahodni Aziji, kjer je ta stopnja 5,5–4,4 na sto tisoč prebivalcev. Še večje so razlike v umrljivosti; v nekaterih predelih Afrike za rakom materničnega vratu umre okoli 28 žensk na sto tisoč prebivalcev, medtem ko v zahodni Evropi, Avstraliji/Novi Zelandiji in zahodni Aziji manj kot 2.

V Evropi, zlasti v državah, ki so uspešne pri njegovem obvladovanju, je rak materničnega vratu bistveno redkejša bolezen, saj na leto zbolijo okoli 60 tisoč žensk in jih umre okoli 24 tisoč. V Evropi je šesti najpogostejši rak pri ženskah in drugi najpogostejši rak med mladimi ženskami, starimi od 15 do 44 let. Starostno standardizirana incidenčna stopnja je 11,4 na sto tisoč prebivalcev, največja je v vzhodni Evropi (15,4/100.000) in najmanjša v zahodni (7,3/100.000). Starostno standardizirana umrljivostna stopnja je 3,8 na sto tisoč prebivalcev, največja je v vzhodni (6,2/100.000) in najmanjša v zahodni Evropi (1,8/100.000).

V Sloveniji se rak materničnega vratu ne umešča več med pogoste rake. V zadnjih letih na leto zboli okoli 120 žensk in umre 40 do 50 žensk. Okoli 80 do 100 jih zboli za ploščatoceličnim in okoli 20 do 30 za žleznim karcinomom. Najnižja starostno standardizirana incidenčna stopnja raka materničnega vratu je bila zabeležena leta 2014 (6,8/100.000), najnižja umrljivostna stopnja pa 2016 (1,7/100.000). S temi rezultati se Slovenija umešča med države z najmanjšo incidenco in umrljivostjo zaradi raka materničnega vratu. Vendar v preteklosti ni bilo tako. Rak materničnega vratu je bil v obdobju od 1962 do 1965, ob vzpostavitvi Registra raka Republike Slovenije, drugi najpogostejši rak pri ženskah. Leta 1962 je bila, denimo, zabeležena največja registrirana incidenca v Sloveniji – z 286 novimi primeri je bila starostno standardizirana incidenčna stopnja 27,5 na sto tisoč prebivalcev, kar je primerljivo z incidenco raka materničnega vratu v Afriki danes. Za umrljivost so podatki na voljo od leta 1985 dalje, ko je bila starostno standardizirana umrljivostna stopnja 7,7 na sto tisoč prebivalcev.

Zmanjšanje incidence raka materničnega vratu v Sloveniji je posledica učinkovitega odkrivanja in zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu v okviru programa ZORA, zmanjšanje umrljivosti bolnic pa je povezano tudi z odkrivanjem raka v zgodnejših stadijih in bolj učinkovitim zdravljenjem. Med državami z organiziranimi populacijskimi programi se je incidenčna stopnja raka materničnega vratu glede na zgodovinsko največjo stopnjo najbolj zmanjšala prav v Sloveniji (-15,7) in na Danskem (-17,7).

Javnozdravstveni ukrepi za zmanjševanje bremena raka materničnega vratu

Rak materničnega vratu je med raki izjema, saj poznamo kar dva učinkovita javnozdravstvena ukrepa za njegovo preprečevanje – v primarni preventivi je to cepljenje proti okužbam s človeškimi papilomavirusi (angl. human papillomaviruses – HPV), v sekundarni preventivi pa pravočasno odkrivanje predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu v okviru organiziranega presejanja.

Najbolj učinkovit ukrep primarne preventive je cepljenje proti okužbi s HPV. Pričakujemo, da bodo deklice, cepljene po nacionalnem programu, v primerjavi z necepljenimi imele za okoli 70 do 90 odstotkov manj raka materničnega vratu, 50 do 85 odstotkov manj predrakavih sprememb materničnega vratu visoke stopnje, tako ploščatoceličnih (PIL-VS) kot žleznih, 50 odstotkov manj predrakavih sprememb materničnega vratu nizke stopnje (PIL-NS), 40 odstotkov manj raka zunanjega spolovila, 70 odstotkov manj raka nožnice, 90 odstotkov manj raka zadnjika in 20 odstotkov manj raka orofarinksa, vključno z bazo jezika in tonzilami. Pri cepljenih s 4- in 9-valentnim cepivom, ki pokrivata tudi manj nevarne genotipe HPV 6 in 11, pa bo manj tudi genitalnih bradavic (do 90 odstotkov) in rekurentne respiratorne papilomatoze.

V okviru primarne preventive raka materničnega vratu je smiselno spodbujati tudi zdravo in varno spolno vedenje. Glavni nevarnostni dejavniki za okužbo s HPV so začetek spolnih odnosov v zgodnjih najstniških letih, večje število spolnih partnerjev in neuporaba

kondoma. Glavna nevarnostna dejavnika za nastanek raka materničnega vratu pri ženski, ki je okužena s HPV, sta vztrajnost okužbe in genotip HPV, s katerim je okužena. Znani so tudi nekateri drugi nevarnostni dejavniki, ki so povezani z večjo verjetnostjo za vztrajanje okužbe s HPV in s tem večjim tveganjem raka materničnega vratu pri okuženi ženski, vendar so praviloma manj pomembni kot omenjena dejavnika, pa tudi slabše raziskani. To so predvsem kajenje, mnogorodnost, dolgotrajno jemanje kontracepcijskih tablet, okužba s HIV, zmogljivost imunskega sistema okužene ženske, da premaga okužbo. Prav tako imajo večje tveganje za raka materničnega vratu ženske, ki so bile izpostavljene dietilstibestrolu, ki se je prenehal uporabljati v začetku sedemdesetih letih preteklega stoletja.

Čeprav je rak materničnega vratu v svetu pogost, je eden redkih, ki ga je mogoče preprečiti s pravočasnim odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb. Zato je v državah z dolgoletno tradicijo organiziranih presejalnih programov incidenca praviloma majhna.

Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu (ZORA) je organizirani presejalni program, ki smo ga v Sloveniji vzpostavili leta 2003. Slovenske ženske so program dobro sprejele, okoli 70 odstotkov se jih presejalnih pregledov pri osebem ginekologu udeležuje na tri leta. Po uvedbi programa ZORA leta 2003 se je incidenca raka materničnega vratu skoraj prepolovila, in sicer predvsem na račun zmanjšanja incidence ploščatoceličnega karcinoma. Čeprav je za rak materničnega vratu značilno, da se najpogosteje pojavlja pri ženskah, mlajših od 50 let, se pri slovenskih ženskah v tej starosti

njegova incidenca zmanjšuje. Razlog je visoka pregledanost žensk v programu ZORA in visoka kakovost ginekoloških in laboratorijskih storitev. V zadnjih letih se v Sloveniji vrh pojavljanja raka materničnega vratu premika v starostno skupino žensk, starih 50 let in več, to je v obdobje, ko je pregledanost žensk v programu ZORA premajhna. Ob tem se manjša delež rakov, odkritih v omejenem stadiju, na račun večanja deleža rakov, odkritih v razširjenem in razsejanem stadiju. Zbolevalo predvsem ženske, ki se programa ZORA ne udeležujejo redno. Pri njih je rak odkrit praviloma v napredovalem stadiju, ki je kljub sodobnemu zdravljenju slabše ozdravljiv, kar se na populacijski ravni že kaže v zmanjšanem preživetju.

Pri ženskah, ki se udeležujejo presejanja, rak odkrivamo v nižjih stadijih, ki imajo statistično značilno boljše preživetje kot tisti, odkriti v višjih stadijih. V letih 2011 do 2015 je bilo kar 77 odstotkov raka materničnega vratu, ki so bili odkriti v okviru presejanja, ob diagnozi v začetnem stadiju (FIGO I), medtem ko so bili raki, odkriti zunaj presejanja, ob diagnozi v začetnem stadiju le v 27 odstotkih. Za zbolele med letoma 2010 in 2014 je bilo relativno 5-letno preživetje bolnic z omejeno boleznijo 96,2-odstotno, z razširjeno 54-odstotno in z razsejano 11-odstotno.

Breme raka materničnega vratu je v Sloveniji v primerjavi z drugimi evropskimi državami majhno, predvsem zaradi učinkovitega odkrivanja in zdravljenja predrakavih sprememb v okviru presejalnega programa ZORA. Vendar ni bilo vedno tako, saj se zgodovinsko gledano Slovenija umešča med evropske države z največjo registrirano incidenco

RMV v preteklosti. Za ohranjanje majhnega bremena RMV je nujno nadaljevati preventivne ukrepe, kot sta presejanje in cepljenje proti HPV.

Literatura

1. M. Ervik, F. Lam, J. Ferlay, L. Mery, I. Soerjomataram, F. Bray (2016). Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. Available from: <http://gco.iarc.fr/today>, accessed (3. 5. 2018).
2. Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, Jarm K, Ivanus U, Zagar T. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol* 2017; 51(1): 47–55.
3. Elfström KM, Arnheim-Dahlström L, von Karsa L, Dillner J. Cervical cancer screening in Europe: Quality assurance and organisation of programmes. *Eur J Cancer*. 2015;51(8): 950–68.
4. Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, Pierce Campbell CM, Goodman MT, Sudenga SL, Monsonego J, Franceschi S. EUROGIN 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer* 2015; 136: 2752–60.
5. Brotherton JM, Jit M, Gravitt PE, Brisson M, Kreimer AR, Pai SI, Fakhry C, Monsonego J, Franceschi S. Eurogin Roadmap 2015: How has HPV knowledge changed our practice: Vaccines. *Int J Cancer* 2016; 139: 510–7.
6. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5: F24–33.
7. International Agency for Research on Cancer. Cervix cancer screening. IARC handbooks of cancer prevention. Vol. 10. Lyon, France: IARC Press; 2005: 1–302.

Celostna obravnava bolnic z rakom materničnega vratu

Sonja Bebar, Andreja Gornjec

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

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

Etiologija

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

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

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

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

Diagnostika

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

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

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

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

Patologija

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

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

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

Klinična slika

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

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

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

Zdravljenje

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

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

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

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

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

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

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

Sledenje po zaključenem zdravljenju

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

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

Literatura

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

Vloga HPV pri nastanku raka materničnega vratu

Mario Poljak, Lea Hošnjak

Virusi iz družine *Papillomaviridae* ali papilomavirusi (PV) so zelo raznolika in široko razprostranjena skupina DNA-virusov, ki povzročajo različne benigne in maligne novotvorbe pri ljudeh in živalih. Skupino PV, ki povzročajo okužbe pri ljudeh, imenujemo človeški papilomavirusi (HPV) in jih razvrščamo v pet virusnih rodov, od katerih je klinično najpomembnejši *Alphapapillomavirus* (*Alpha-PV*).

Rak materničnega vratu je najhujša posledica okužbe s HPV, ki se razvije postopoma skozi zaporedje razmeroma dobro poznanih dogodkov in lahko nastane le pri ženskah, ki so dolgotrajno (perzistentno) okužene z enim ali več visokorizičnih genotipov HPV iz rodu *Alpha-PV*, najpogosteje s HPV 16 ali HPV 18.

Tristopenjski molekularni model karcinogeneze, posredovane z visokorizičnimi genotipi HPV

Razvoj raka materničnega vratu je osnova za tristopenjski molekularni model karcinogeneze, posredovane z visokorizičnimi genotipi HPV, katerega temelj je interakcija virusnih beljakovin z močno kontroliranim spletom celičnih onkogenov in tumor zavirajočih beljakovin, predvsem p53 in pRB, ki uravnavajo rast in delitev celic. Medtem na prvi stopnji HPV okuži bazalne celice ploščatoceličnega epitela, na drugi stopnji po dolgotrajni okužbi z visokorizičnimi genotipi HPV pride do vključevanja (integracije) HPV DNA v genom gostiteljske

celice. Na tretji stopnji razvoja tumorja imajo poleg HPV (endogeni karcinogen) pomembno vlogo tudi dodatne karcinogene snovi, kot so cigaretni dim, UV-žarki, obsevanje, najrazličnejši kemični agensi, ki povzročijo nastanek številnih sprememb človeškega genoma, kar vodi v nesmrtnost okuženih celic in na koncu do njihove maligne preobrazbe.

Vsaj delno integrirano obliko genoma HPV v gostiteljev genom (vedno sta vključena vsaj zapisa za E6 in E7) najdemo pri večini malignih novotvorb in deležu cervikalne intraepitelijske neoplazije tretje stopnje (CIN III). Ker je genom HPV v gostiteljev genom vključen tudi pri manjšem deležu CIN I, domnevamo, da je virusna integracija najverjetneje zgodnji dogodek pri nastanku raka. Vgrajeno virusno DNA so doslej našli na različnih človeških kromosomih, najpogosteje v bližini tako imenovanih krhkih mest, medtem ko se krožni virusni genom pred vključitvijo skoraj vedno prekine na istem mestu, tj. na območju gena E2, ki nosi zapis za beljakovino E2, ki je odgovorna za zaviranje prepisovanja zgodnjih virusnih genov E6 in E7. Rezultat fizične prekinitve gena E2 je izguba biološke vloge istoimenske beljakovine ter posledično povečano in nekontrolirano izražanje oziroma kopičenje virusnih beljakovin E6 in E7, ki se vežeta na celični tumor zavirajoči beljakovini p53 in pRB in sodelujeta pri njuni razgradnji z od ubikvitina odvisnim sistemom proteaz oz. s celičnimi proteasomi, kar vodi v zmanjševanje fizioloških količin omenjenih celičnih beljakovin in prekinitvev njunega tumor-zaščitnega delovanja, ki predstavlja ključni dogodek v razvoju raka.

Z oviranjem normalnega delovanja pglavitnih protitumorskih zaščitnikov naših celic virusni beljakovini E6 in E7 visokorizičnih genotipov HPV omogočata neovirano škodljivo delovanje različnih karcinogenih dejavnikov (E6 in E7 delujeta kot endogena mutagena) in nenadzorovano proliferacijo celic s poškodovano DNA, kar lahko vodi do kopičenja različnih sekundarnih mutacij znotraj ene ali več celic in s tem do velike nagnjenosti k nesmrtnosti in maligni preobrazbi celic, okuženih s HPV.

Zgodnji genetski dogodki v procesu karcinogeneze, posredovane s HPV, ki so povezani z indukcijo nesmrtnosti, vključujejo delecije na kromosomih 3p, 6q, 10p, 11p, 11q, 13q in 18q, pridobitve na kromosomih 5, 7q, 8q, 9q in 20q ter strukturne spremembe na kromosomih 10, 18 in 20. Genetske spremembe na kromosomih 3p in 6q vodijo do: (i) delecije genov, ki nosijo zapise za tumor zavirajoče beljakovine, (ii) reaktivacije encima telomeraze in (iii) izmikanja virusa imunskemu odgovoru (denimo izguba genov za antigene pglavitnega histokompatibilnega kompleksa I).

Pozni genetski dogodki v procesu karcinogeneze, ki so povezani z indukcijo celične transformacije, vključujejo: (i) pridobitve na kromosomu 3q, zaradi katerih se poveča število genov za strukturno podenoto hTR-encima telomeraze, (ii) izgube na kromosomu 11, ki vodijo do delecije genov za nekatere tumorje zavirajoče beljakovine, in (iii) epigenetske spremembe oziroma hipermetilacijo promotorjev za tumor zavirajoče beljakovine, kot so TSLC1, CDH1, DAPK, FHIT, HIC-1, p16, RAR-beta, RASSF1A in TIMP-2.

Genetske spremembe gostiteljskih kromosomov vplivajo tudi na nepravilno oziroma povečano izražanje celičnih onkogenov, kot so EGF-receptor, c-myc, neu/c-erb-B2, MDM2 in ras, ki tako najverjetneje prispevajo svoj delež k nastanku malignih sprememb.

Literatura

1. Cubie HA. Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology* 2013;445:21–34.
2. de Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology* 2013;445:2–10.
3. Kocjan BJ, Poljak M. Papilomavirusi. In: Poljak M, Petrovec M, eds. *Medicinska virologija*. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2011. p. 41–60.
4. Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* 2012;Suppl 30:F55–F70.
5. Quint W, Jenkins D, Molijn A, et al. One virus, one lesion-individual components of CIN lesions contain a specific HPV type. *J Pathol* 2012;227:62–71.
6. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16086.
7. McBride AA, Warburton A. The role of integration in oncogenic progression of HPV-associated cancers. *PLoS Pathog* 2017;13:e1006211.
8. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature* 2017;543:378–384.
9. Wallace NA, Galloway DA. Novel Functions of the Human Papillomavirus E6 Oncoproteins. *Annu Rev Virol* 2015;2:403–423.
10. Roman A, Munger K. The papillomavirus E7 proteins. *Virology* 2013;445:138–168.

Osnove histopatološke preiskave in določanje stadija pri raku materničnega vratu

Barbara Gazić

Rak materničnega vratu je četrti najpogostejši rak žensk in v svetovnem merilu za njim vsako leto zboli pol milijona žensk. Daleč najpogostejši histološki tip raka materničnega vratu je ploščatocelični karcinom (80 do 90 odstotkov), sledita mu adenokarcinom (10 do 15 odstotkov) in adenoskvamozni karcinom. Incidenca ploščatoceličnega karcinoma je v preteklih nekaj desetletjih upadla zlasti zaradi učinkovitih citoloških presejalnih programov in eradikacije predrakavih sprememb. Prav nasprotno pa se je pomembno povečala incidenca adenokarcinoma. Poleg ploščatoceličnega, adenokarcinoma in adenoskvamoznega karcinoma lahko na vratu maternice vzniknejo tudi drugi maligni tumorji: nevroendokrini, mezenhimski, melanocitni, germinalni in limfoidni, ki so veliko redkejši, zajamejo pa ga lahko tudi različni sekundarni tumorji. Pričujoče smernice so namenjene obravnavi bolnic z najpogostejšimi vrstami raka materničnega vratu.

Najzgodnejše oblike raka materničnega vratu lahko potekajo asimptomatsko in jih odkrijemo zaradi patološkega citološkega izvida brisa materničnega vratu. Maternični vrat je v času začetne bolezni običajno drobno noduliran ali erodiran in ob dotiku zlahka zakrvari, ob nadaljnjem razvoju pa tumor lahko raste eksofitično ali kot eksulceriran tumor, redkeje pa kot difuzen infiltrat. Med zgodnejšimi kliničnimi znaki

je najpogostejša krvavitev iz nožnice, pozni znaki in simptomi pa so odvisni predvsem od načina širjenja bolezni.

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

Za načrtovanje zdravljenja so poleg ginekološkega pregleda in histopatološke preiskave vzorca tumorja potrebni tudi anamneza, ocena stanja zmogljivosti bolnice in preiskave za zamejitev bolezni. Razširjenost oziroma stadij bolezni v skladu s priporočili Evropskega združenja za ginekološko onkologijo, Evropskega združenja za radioterapijo in Evropskega združenja za patologijo (ESGO-ESTRO-ESP) opredelimo po klasifikaciji TNM, poročamo pa tudi stadij po klasifikaciji FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique), ki so jo avtorji v zadnji izdaji uskladili s klasifikacijo TNM. Ocena stadija FIGO je klinična, določimo ga glede na oceno velikosti vidne lezije in s palpatorno oceno male medenice pri ginekološkem pregledu. Od drugih preiskav klasifikacija FIGO upošteva tudi rentgenogram pljuč, i. v. urografijo, kontrastno slikanje črevesa ter rekto- in cistoskopijo. Klinična ocena razširjenosti raka materničnega vratu lahko dejanski obseg bolezni podceni ali preceni (priloga 1).

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

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

Histološka klasifikacija

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

Ploščatocelični (skvamozni) maligni tumorji

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

- poroženevajoči

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

Žlezni maligni tumorji

Adenokarcinom brez drugih oznak (BDO) in specifični podtipi:

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

Drugi maligni epitelijski tumorji

Adenoskvamozni karcinom

Adenoidno bazalni karcinom

Adenoidnocistični karcinom

Nediferencirani karcinom

Nevroendokrini tumorji, ki so lahko:

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

Daleč najpogostejši tip raka materničnega vratu (RMV) je ploščatocelični karcinom (70 do 80 odstotkov), sledita mu adenokarcinom (10 do 25 odstotkov) in adenoskvamozni karcinom. Skoraj vsi cervikalni karcinomi so posledica perzistentne okužbe z enim ali več tipi kancerogenih humanih papiloma virusov (HPV), med katerimi imata HPV-16 in HPV-18 najmočnejši kancerogeni učinek. Skoraj vsi ploščatocelični karcinomi in velika večina adenokarcinomov materničnega vratu nastanejo iz prekancerozne intraepitelijske lezije visoke stopnje (HSIL oziroma AIS/HCIGN). Perzistentna okužba s kancerogenim tipom HPV je nujna za kancerogenezo, ni pa zadostna za

razvoj raka. Najpogosteje je za razvoj karcinoma od perzistentne okužbe, prekancorozne lezije visokega gradusa do invazivnega karcinoma potrebno desetletje ali dve.

Napovedni dejavniki

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

Histološki pregled

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

- Opis vrste vzorca, ki smo ga sprejeli v histološko preiskavo (biopsija, konus/zanka, trahelektomija, histerektomija).
- Makroskopski opis vzorca, ki vključuje velikost vzorcev v treh dimenzijah, število tkivnih fragmentov, če je vzorec fragmentiran, najkrajšo in najdaljšo dolžino vaginalnega obroča in dolžino parametrijev v dveh dimenzijah.
- Makroskopsko mesto tumorja, če je tumor viden s prostim očesom.
- Velikost tumorja, ki vključuje horizontalno velikost v dveh dimenzijah in globino invazije ali debelino tumorja. Če gre za multifokalni tumor, poročamo število in velikost vsakega tumorja posebej, največji premer največjega tumorja pa upoštevamo pri določitvi stadija. Pri določanju velikosti tumorja moramo upoštevati tudi morebitne predhodne konizacije, ki so jim sledile dodatne zaporedne konizacije, trahelektomija ali histerektomija. Enostavno seštevanje velikosti tumorja v posameznih vzorcih lahko privede do precej večjega skupnega premera tumorja, kot je dejanski, zato je za pravilno oceno iz več zaporednih vzorcev treba revidirati in pregledati vse vzorce, potrebna pa je tudi korelacija makroskopske in mikroskopske ocene velikosti.
- Histološki tip tumorja.
- Stopnjo diferenciacije tumorja/gradus.
- Prisotnost limfovaskularne invazije.

- Spremljajoče patološke spremembe: ploščatocelična/skvamozna intraepitelijska neoplazija nizke ali visoke stopnje (PIL NS ali VS/SIL LG ali HG), cervikalna glandularna intraepitelijska neoplazija nizke stopnje (LG-CGIN), cervikalna glandularna intraepitelijska neoplazija visoke stopnje/adenokarcinom in situ (HG-CGIN/AIS) oziroma stratificirana mucin-producirajoča intraepitelijska lezija (SMILE).
- Najmanjšo debelino cervikalne strome, ki ni zajeta s tumorjem.
- Oddaljenost tumorja in preinvazivnih lezij od kirurških robov.
- Status bezgavk, ki vključuje tudi varovalne bezgavke, izražen kot razmerje med številom metastatskih bezgavk in vseh pregledanih bezgavk, ter prisotnost ektranodalne ekstenzije tumorja prek kapsule bezgavke v perinodalno maščevje. Za definicijo izoliranih tumorskih celic, mikrozasevkov in zasevkov uporabljamo enake kategorije kot pri zasevkih karcinoma dojke (izolirane tumorske celice (ITC) < 0,2 mm, mikrozasevek > 0,2 mm in < 2 mm, zasevek > 2 mm). ITC poročamo v stadiju kot pN0(i+), mikrometastaze pa kot pN1(mi).
- Podatek o vraščanju v druge organe ali tkiva.
- Podatek o histološko potrjenih oddaljenih zasevkih.
- Patološki stadij (v skladu s klasifikacijo TNM, prilogi 1 in 2).

Določitev horizontalne razširjenosti tumorja in globine invazije je za patologa pogosto problematična. Obsežna ploščatocelična intraepitelijska neoplazija visoke stopnje v cervikalnih kriptah lahko zelo

posnema invazivni ploščatocelični karcinom, prav tako je včasih težko razlikovati med adenokarcinomom in situ ter začetnim invazivnim karcinomom. Razširjenost tumorja lahko podcenimo zaradi nezadostnega vzorčenja ali neupoštevanja prisotnosti karcinoma v več zaporednih tkivnih blokkih. Poseben problem pri oceni velikosti so že omenjena multifokalna tumorska žarišča in konizacija, opravljena v dveh ali več delih, nemalokrat tudi v različnih ustanovah.

Ker je pri najzgodnejši obliki ploščatoceličnega karcinoma materničnega vratu mogoče konservativno zdravljenje, lahko podatek o »povrhnje invazivnem ploščatoceličnem karcinomu« dodamo v histopatološki izvid. V zadnji klasifikaciji WHO (1) najzgodnejša oblika ploščatoceličnega karcinoma ni več navedena kot ločena kategorija. Nasprotno pa projekt LAST (The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions) za najzgodnejšo obliko ploščatoceličnega karcinoma materničnega vratu predlaga termin povrhnje invazivni ploščatocelični karcinom (*angl.* superficially invasive squamous cell carcinoma). Ta je opredeljen kot invazivni karcinom, ki ni makroskopsko viden, z globino invazije do 3 mm in širino horizontalne rasti do 7 mm (kar ustreza stadiju pT1a1 oziroma FIGO IA1).

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

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

Najnovejše smernice za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije za tumorje materničnega vratu, ki jih je pripravil razširjeni strokovni kolegij za patologijo in sodno medicino, so objavljene na spletni strani združenja za patologijo in sodno medicino SZD.

Literatura:

1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS and Young RH eds. WHO Classification on Tumours of Female Reproductive Organs, 4th ed. (2014). IARC: Lyon.
2. Bračko M, Stržinar V: Postavitev in histopatološka potrditev diagnoze ter določitev stadija v 'Smernice za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu v Sloveniji'. (2012).
3. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2014; 125(2): 97–8.
4. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti III eds. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, 7th ed. (2011). Springer: New York.
5. Cibula D et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of pathology

- Guidelines for the Management of patients With Cervical Cancer. International Journal of Gynecological Cancer. 2018. 641–56.
6. McCluggage WG, Judge MJ, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Horn LC, Hui P, Ordi J, Otis CN, Park KJ, Plante M, Stewart CJR, Wiredu EK, Rous B, Hirschowitz L. Dataset for the Reporting of Carcinomas of the Cervix: Recommendations From the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Int J Gynecol Pathol*. 2017
 7. Krishnamurti U, Movahedi-Lankarani S, Bell DA, Birdsong GG et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the uterine cervix. College of American Pathologists. 2017.
 8. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendation from the College of American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 1266–97.
 9. Margareta Strojan Fležar, Snježana Frković Grazio, Helena Gutnik. Smernice za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije – cervikalna neoplazija. RSK za patologijo in sodno medicine. 2015. (spletna stran)

Psihološki vidik in kakovost življenja ob diagnozi rak materničnega vratu

Astrid Djurišić, Sebastjan Merlo

Raziskave psiholoških in behavioralnih vidikov diagnoze rak so se začele v zgodnjih petdesetih letih preteklega stoletja, po letu 1980 pa je njihovo število začelo hitro naraščati. Obravnavajo številne povezave med biobehavioralnimi dejavniki bolnika (tip psihološkega odgovora na stres, osebnostni tip, čustvena lega, sposobnost za spopadanje s stresnim dejavnikom, komplanca z zdravljenjem, prehranski režimi, gibanje) in potekom bolezni.

Psihološki odziv ob diagnozi

Stres, ki ga oboleli z rakom doživijo ob postavljeni diagnozi, je normalen, pričakovan odgovor. Intenzivnost in trajanje sta odvisna od prognoze, izhodiščnih psihosocialnih okoliščin in morbiditete, povezane z zdravljenjem. Stres ne prizadene samo bolnikov, ampak praviloma tudi njihove partnerje in družino.

Diagnoza rak materničnega vratu je v marsikaterem psihološkem pogledu specifična: psihološki dejavniki so vpleteni v vse pomembne časovne mejnike oziroma obdobja, od primarne preventive (cepljenje, presejanje), seznanjanja z diagnozo, poteka zdravljenja, morebitnih zapletov zdravljenja in rehabilitacije, zgodnjih in poznih posledic zdravljenja do morebitne ponovitve bolezni in smrti.

Raziskave in klinični pristop

Že zgodnje raziskave opisujejo odgovor na diagnozo rak kot eksistenčno brezno –odgovor na novico je šok, nejevera in čustveni pretres. Pomemben dejavnik pri tem so komunikacijske sposobnosti zdravnika, ki sporoča diagnozo. Bolniki tistih zdravnikov, ki so opravili trening komunikacijskih veščin, so poročali o manjši stopnji depresivnih simptomov in o boljšem samoobvladovanju ter večjem zadovoljstvu s potekom zdravljenja.

Po postavitvi diagnoze je mogoče čustveni pretres, ko se ustali, razdeliti na naslednje glavne smeri: depresija (žalost), strah (tesnoba) in jeza. Pri bolnicah z rakom je depresija pogosta; po merilih DSM-III jo lahko odkrijemo pri 25 odstotkih bolnic (v splošni populaciji je prevalenca 5- do 6-odstotna). Dejavniki tveganja za razvoj depresije so napredovala bolezen, izraziti bolezenski simptomi (na primer bolečina), prejemanje paliativnega zdravljenja in anamneza predhodne afektivne motnje ali zlorabe drog.

Stres ob postavitvi diagnoze in med zdravljenjem lahko olajšajo vnaprej pripravljene psihološke intervencije; opisujejo številne načine, od kratkega vodenega ogleda ustanove, v kateri bo potekalo zdravljenje, do kratkotrajnih (10 ur) skupinskih terapij. Kot terapevti lahko nastopajo usposobljeni prostovoljci ali celo že ozdravljene bolnice.

Eden pomembnih dejavnikov kakovosti življenja je vpliv bolezni, zdravljenja in poznejših posledic za spolno življenje bolnic. Obravnava tega vprašanja je kompleksna, ker se vanj vpletajo tudi drugi stresni dejavniki, povezani z boleznijo in zdravljenjem, od utrujenosti,

depresije, bolečine, tesnobe, spremenjene samopodobe in spremenjenega zaznavanja lastnega telesa, morebitne prezgodnje iatrogene menopavze do kakovosti partnerskega odnosa ter partnerjevega sprejemanja bolezni.

Raziskave – vse razen ene so bile retrospektivne – navajajo velik upad poželenja, spolnega vznburjenja in doseganja orgazma. Številke se razlikujejo glede na vrsto ali kombinacijo vrst zdravljenja. Pogosta težava je disparevnija, ki prizadene vsaj 30 odstotkov zdravljenih žensk.

Edina prospektivna randomizirana raziskava, ki je bila narejena v ZDA leta 1975, je 50 žensk z zgodnjim stadijem raka materničnega vratu razvrstila v dve skupini, ene so prejele radioterapijo, druge so bile zdravljene s kirurškim posegom. V nasprotju z retrospektivnimi raziskavami se rezultati med skupinama niso pomembno razlikovali – zmanjšanje poželenja je navajalo 24 odstotkov žensk po radioterapiji in 20 odstotkov po kirurgiji, zmanjšano pogostnost spolnih odnosov pa 29 odstotkov žensk po radioterapiji in 33 odstotkov po kirurgiji.

Specifične psihološke intervencije, namenjene obravnavi spolnih motenj, lahko izboljšajo kakovost življenja pri prebolevnicah ginekoloških rakov, obstaja pa velika diskrepanca med kliničnim znanjem in dejansko prakso. V eni od raziskav, kjer so anketirali 41 zdravstvenih delavcev, ki so redno obravnavali bolnice z ginekološkimi raki (zdravnikov in medicinskih sester), jih je 98 odstotkov odgovorilo, da bi se bilo treba med obravnavo pogovarjati z bolnicami tudi o spolnih težavah, vendar jih je samo 21 odstotkov to tudi izvajalo.

Zaznavanje, pravilno prepoznavanje in obravnavo psiholoških vidikov, kakovosti življenja in spolnih motenj pri bolnicah z rakom

materničnega vratu je zelo odvisna od sociokulturnega okolja. Za učinkovitost psiholoških intervencij je za bolnice nujna individualizirana obravnava, ki jo izvajajo zdravstveni delavci, pri kliničnih psihologih in socialni službi pa multidisciplinarna obravnava, od presejanja in kratkotrajnih intervencij do dolgotrajnega psihološkega in farmakološkega zdravljenja.

Literatura

1. Carpenter, K, Andersen, B, Glob. libr. women's med., Psychological and Sexual Aspects of Gynecologic Cancer. (ISSN: 1756-2228) 2008: DOI 10.3843/GLOWM.10277.
2. Weisman AD, Worden JW: The existential plight in cancer: Significance of the first 100 days. *Int J Psychiatry Med* 7: 1, 1976.
3. Locke BZ, Regier DA: Prevalence of selected mental disorders, P1 In Taube CA, Barret SA (eds): *Mental Health United States*, Rockville, MD, National Institute of Mental Health, 1985.
4. Vincent CE, Vincent B, Greiss FC, Linton EB: Some marital-sexual concomitants of carcinoma of the cervix. *South Med J* 68:552, 1975.
5. Stead, ML, Brovn, JM, Fallowfield, L, Selby, P: Lack of communication between healthcare professionals and women with ovarian cancer about sexual issues.

Rak materničnega vratu skozi oči ambulantnega ginekologa

Tinkara Srnovršnik

Presejalni programi za odkrivanje raka materničnega vratu pri nas in po svetu lahko s pravočasno odkritimi in zdravljenimi bolezenskimi spremembami ali zgodnjimi oblikami rešijo življenje. Daleč najpogostejša oblika raka materničnega vratu je ploščatocelični karcinom. Slovenija je s svojim preventivnim programom za odkrivanje predrakavih in zgodnjih rakavih sprememb na materničnem vratu ZORA vsekakor zgodba o uspehu, saj se je zbolewnost med slovenskimi ženskami od leta 2003 skoraj prepolovila.

Ginekologi, ki delujejo v okviru zdravstvenega varstva na primarni ravni, so pri izvajanju aktivnosti programa ZORA prvi in zelo pomemben člen pri odkrivanju sprememb na materničnem vratu. Možnost izbire osebnega ginekologa in s tem uveljavljanje pravic do storitev osnovne zdravstvene dejavnosti iz obveznega zavarovanja, kamor spadajo tudi preventivne dejavnosti, ima v Sloveniji vsaka ženska od 13. leta dalje.

Dejavniki tveganja

Ker je večina primerov raka materničnega vratu povezana z okužbo s humanimi papiloma virusi (HPV), ti pa se večinoma prenašajo prek spolnih stikov, je pri jemanju ginekološke anamneze treba biti pozoren na zgodnji začetek spolne aktivnosti, menjavanje spolnih partnerjev oziroma stike s promiskuitetnimi spolnimi partnerji ter spolno

prenosljive okužbe v anamnezi (sočasna okužba s *C. trachomatis* ali virusom *Herpes simplex* je povezana z večjim tveganjem za okužbo s HPV; okužba z virusom HIV oslabi imunski odziv na okužbo s HPV).

Drugi dejavniki tveganja, na katere moramo biti pozorni, so kajenje, nižja starost pri prvem porodu, večje število porodov, dolgotrajna uporaba oralne kontracepcije in že ugotovljene predrakave spremembe (cervikalna intraepitelijska neoplazija – CIN) v preteklosti.

Čeprav je okužba s HPV pri spolno aktivnih ženskah zelo pogosta, pa se le v približno 5 odstotkih izrazi v srednje hudih in hudih predrakavih spremembah (CIN 2, CIN 3), ki v majhnem odstotku v nekaj letih lahko preidejo v invazivni rak na materničnem vratu. V približno 90 odstotkih okužba s HPV brez posledic spontano izzveni v nekaj mesecih ali nekaj letih. Ker od okužbe do nastanka bolezenskih sprememb na materničnem vratu praviloma mine nekaj let, je zelo pomembno, da so ženske seznanjene s programom ZORA in se redno udeležujejo preventivnih pregledov pri osebem ginekologu. Po nekaterih ocenah več kot polovica raka na materničnem vratu odkrijejo pri ženskah, ki se niso nikoli ali pa so se zelo redko udeležile presejalnih pregledov. Citološke izvide, ki odstopajo od normalnih, je treba ženski obrazložiti na razumljiv način, saj s tem zmanjšamo njeno negotovost in strah, hkrati pa okrepimo medsebojno zaupanje in motivacijo za nadaljnje (pogostejše) obiske. Danes je na voljo tudi učinkovito cepivo proti okužbi s HPV.

Ginekološki pregled in diferencialna diagnoza

Najpogostejša sprememba pri ženskah z rakom na materničnem vratu je patološki citološki izvid, ginekološki pregled pa običajno ne pokaže večjih posebnosti. Razlog za obisk v ginekološki ambulanti so lahko tudi nenormalne krvavitve iz nožnice (postkoitalna krvavitev, zunajciklične krvavitve itd.), nelagoden občutek v nožnici, smrdeč izcedek ali dizurija. Če je rak že napredoval proti mehurju ali danki, se lahko pojavijo zaprtje, hematurija, fistule in zapora sečevoda z ali brez hidroureterja ali hidronefroze. Triada edema nog, bolečine in hidronefroze nakazuje na prizadetost medenične stene.

Pri napredovali bolezni pri pregledu ugotavljamo bolezensko spremenjen maternični vrat z erozijami, ulceracijami in tumorskimi masami, ki se lahko širijo proti stenam nožnice. Pri rektalnem pregledu tipamo tumorsko maso, ki lahko zaradi erozij zakrvavi. Pri bimanualni palpaciji so lahko tipni pelvični ali parametrijski zasevki.

Diferencialno diagnostično pridejo v poštev cervicitis, rak materničnega telesa, primarni melanom, Pagetova bolezen, medenična vnetna bolezen, vaginitis, rak nožnice, zelo redko pa je lahko rak materničnega vratu posledica metastatske bolezni, ki ima izvor drugje v telesu.

Pomen ambulantnih ginekologov pri programu ZORA

Ambulantni ginekologi so izjemno pomembni pri izvajanju presejalnega programa ZORA in pri aktivnem vabljenju in ozaveščanju

žensk, saj bo zbolewnost za rakom materničnega vratu le tako ostala še naprej nizka.

Literatura

1. Crawford A, Benard V, King J, Thomas CC. Understanding barriers to cervical cancer screening in women with access to care, Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2014. *Prev Chronic Dis* 2016;10(13):e154.
2. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, Burda BU, Senger CA, Lutz K. Risk factors and other epidemiologic considerations for cervical cancer screening: a narrative review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155(10):698–705.
3. Wood B, Lofters A, Vahabi M. Strategies to reach marginalized women for cervical cancer screening: A qualitative study of stakeholder perspectives. *Curr Oncol* 2018;25(1):e8–e16.
4. Suh DH, Kim M, Lee KH, Eom KY, Kjeldsen MK, Mirza MR, Kim JW. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2017. *J Gynecol Oncol* 2018;29(2):e31.
5. Boone E, Karp M, Lewis L. Ending cervical cancer screening in low-risk women after age 65: understanding barriers to adherence with evidence-based guidelines among primary care providers. *Health Serv Res Manag Epidemiol* 2018;16:1–6.

Slikovne preiskave pri bolnicah z rakom materničnega vratu

Maja Marolt Mušič

Klasifikacija tumorjev materničnega vratu FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique) je bila sprejeta junija 2009, vendar ne vsebuje radioloških metod. Evropsko radiološko združenje za urogenitalno radiologijo je zato leta 2010 sprejelo priporočila o izvajanju MR-preiskav pri bolnicah z rakom materničnega vratu, ki jim sledimo tudi na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Magnetna resonanca male medenice je najbolj primerna radiološka metoda za oceno obsežnosti primarnega tumorja. Endovaginalna UZ-preiskava je primerna le pri majhnih tumorjih, kadar jo izvaja izkušen preiskovalec.

MR je tudi najbolj primerna metoda za sledenje bolnic po terapiji, oceno ponovitve bolezni v mali medenici in zapletih po zdravljenju. MR vedno opravimo tudi mlajšim bolnicam, pri katerih želimo ohraniti fertilno sposobnost.

Priprava bolnic

Priporočila glede vnosa hrane pred preiskavo se med različnimi evropskimi centri razlikujejo, pri nas bolnicam priporočamo, da 6 ur pred preiskavo ne uživajo hrane.

Za zmanjšanje motilitete črevesja bolnicam pred preiskavo intramuskularno apliciramo antiperistaltično sredstvo (glukagon ali butil skopolamin).

Za lažjo oceno vraščanja tumorja v steno nožnice in v zadnji forniks

bolnicam pred preiskavo v nožnico apliciramo UZ-gel. Sečni mehur naj bo delno poln.

Izvedba preiskave

Za preiskavo uporabljamo aparat jakosti najmanj 1,5 T. Preiskava mora obsegati najmanj dve poudarjeni sekvenci T2, ki sta pravokotni, narejeni v sagitalni in paracervikalni ravnini (pravokotno na vzdolžno os cervikalnega kanala), in vsaj eno poudarjeno sekvenco T1, ki naj zajema področje do renalnih ven za oceno bezgavk.

Pri preiskavi medenice uporabljamo tanke rezine, debeline 3 do 6 mm, z majhnim preiskovalnim poljem (20 do 25 cm). Priporočljiva je uporaba še ene dodatne sekvence s tankimi rezi (3 do 4 mm) za oceno vraščanja v parametrije.

V naši ustanovi uporabljamo intravensko kontrastno sredstvo le pri majhnih tumorjih. Priporočljive so dinamične sekvence. Uporabljamo tudi difuzijsko slikanje, ki nam dodatno pomaga opredeliti obseg bolezni.

Radiološki izvid

Na izvidu mora biti razvidna velikost tumorja, ki mora biti nadalje izmerjena v treh ravninah, meritev pa mora biti v dveh ravninah pravokotna. Opisano mora biti morebitno vraščanje tumorja v maternično telo in steno nožnice, vraščanje v parametrije in sosednje organe, kar ocenjujemo na obteženih sekvencah T2. Zanesljivost MR-preiskave za oceno vraščanja v parametrije je od 80- do 87-odstotna.

Pomembno je oceniti prisotnost hidronefroze in prizadetost bezgavk v mali medenici. Velikost bezgavk ni najpomembnejše merilo, so pa patološke bezgavke običajno večje od 1 cm prečno. Treba je oceniti obliko, signal v bezgavki in omejenost od okolnega maščevja. Senzitivnost MR-preiskave za oceno bezgavk je po literaturi med 38 in 89 odstotki, specifičnost pa 78- do 99-odstotna.

Pri lokalno napredovali bolezni (T1b1 ali več), oziroma ko so na preiskavi z MR vidne sumljive bezgavke, je za oceno razširjenosti bolezni primerna PET/CT-preiskava ali CT-preiskava prsnega koša in trebuha. Pri neopredeljenih spremembah, vidnih na omenjenih preiskavah, moramo spremembe potrditi z biopsijo.

Ko želimo pri mlajših bolnicah ohraniti plodno sposobnost, je MR-preiskava medenice primerna za oceno ostanka tumorja po konizaciji, dolžine materničnega vratu in oddaljenosti do notranje cervikalne osi.

MR-preiskava se uporablja tudi pri sledenju bolnic po terapiji in za opredelitev, ali je prišlo do ponovitve bolezni, če so zaznane sumljive spremembe v mali medenici.

CT- in PET/CT-preiskava se uporabljata tudi ob kliničnem sumu na ponovitev bolezni.

Literatura

1. Balleyguier C, Sala E, Da Cunha T, Bergman A, Brkljacic B, Danza F, et al. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol.* 2011;21(5):1102–10.

2. Cibula D, Potter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie-Meder C, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer. *Virchows Arch*. 2018.
3. Sheu MH, Chang CY, Wang JH, Yen MS. Preoperative staging of cervical carcinoma with MR imaging: a reappraisal of diagnostic accuracy and pitfalls. *Eur Radiol*. 2001;11(9):1828–33.
4. Scheidler J, Hricak H, Yu KK, Subak L, Segal MR. Radiological evaluation of lymph node metastases in patients with cervical cancer. A meta-analysis. *JAMA*. 1997;278(13):1096–101.

Kirurško zdravljenje raka materničnega vratu

Borut Kobal

Cilj kirurškega zdravljenja je odstraniti maternični vrat s tumorjem in varnostnim robom v paracervikalnih tkivih in parametrijih ter oceniti prisotnost zasevkov v regionalnih bezgavkah v medenici in/ali ob velikih žilah v trebuhu. Priporočen je minimalno invazivni pristop – laparoskopija. Glede na stadij, velikost tumorja in histopatološke značilnosti je danes po priporočilih Evropskega združenja za ginekološko onkologijo, Evropskega združenja za radioterapijo in Evropskega združenja za patologijo (ESGO-ESTRO-ESP) radikalno kirurško zdravljenje omejeno na stadij I (stadij FIGO IA do IB1), s ciljem zmanjšati zgodnje in poznejše zaplete, ki pomembno vplivajo na kakovost življenja bolnice.

Načrtovanje kirurškega zdravljenja raka materničnega vratu

Pri načrtovanju kirurškega zdravljenja raka materničnega vratu moramo upoštevati histološki tip tumorja, njegovo velikost in stadij, poleg tega pa še starost in zmožnost bolnice za kirurški poseg. Individualno lahko v načrtovanje vključimo tudi oceno možnosti ohranitve rodne sposobnosti. Vse oblike kirurškega zdravljenja raka materničnega vratu praviloma izvajajo za to usposobljeni ginekološko-onkološki kirurgi.

Predoperativno stadij raka materničnega vratu določamo klinično

ter dopolnjujemo z nuklearno magnetno resonanco ali ekspertnim ultrazvočnim pregledom, predvsem za natančnejšo opredelitev velikosti tumorja, prodiranja v stromo in infiltracije v parametrije, ter statusom bezgavk. Za kirurško zdravljenje so primerni tumorji, manjši od 4 cm, odsotnost infiltracije v parametrije ter odsotnost zasevkov v bezgavkah.

Mikroinvazivni rak materničnega vratu (FIGO IA1 in IA2) lahko zdravimo s konizacijo, enostavno trahelektomijo ali enostavno histerektomijo, glede na željo po ohranitvi rodnosti. Pri limfangioinvaziji laparoskopsko odstranimo varovalno bezgavko ali medenične bezgavke.

Rak materničnega vratu stadija FIGO IB, kjer je tumor omejen na maternični vrat, lahko enakovredno zdravimo z razširjeno (radikalno) odstranitvijo maternice ali radikalno radioterapijo. Pri tej operaciji maternico odstranjujemo s paracervikalnim tkivom in pripadajočimi parametriji; sakrouterinim in kardinalnim ligamentom ter zgornjo tretjino nožnice.

Klasifikacija radikalne abdominalne histerektomije

Dolgo časa je veljala klasifikacija po Piver-Rutledge-Smithu iz leta 1974, ki je glede na dolžino odstranitve parametrijev radikalno histerektomijo razdelila v razrede (tipe) od I do IV. Slabost te klasifikacije je bila predvsem, da ni upoštevala ideje o ohranjanju vegetativnih živčnih struktur, ki se je pojavila že v petdesetih letih preteklega stoletja na Japonskem in se pozneje razvila tako tam kot v Evropi. Revitalizacija vaginalne radikalne histerektomije in uvedba laparoskopske radikalne histerektomije sta leta 2008 privedli do nove

klasifikacije (Querleu), ki je bila hitro sprejeta v stroki. Nova klasifikacija deli različne vrste radikalne histerektomije po črkah od A do D, glede na ohranjanje živčnih struktur pa znotraj glavnih skupin določa tudi podskupine.

Laparoskopska radikalna histerektomija

Že leta 1992 je Nezhat poročal o prvi seriji laparoskopskih radikalnih histerektomij, ki so mu, zlasti z razvojem robotske kirurgije po letu 2008, sledili številni avtorji v mednarodnem prostoru. Avtorji v svojih serijah potrjujejo prednosti laparoskopskega pristopa glede manjše izgube krvi in hitrejšega okrevanja s podobnim deležem zapletov (okoli 4 odstotke) kot pri klasični radikalni histerektomiji. Primerjave med klasično in različnimi tipi laparoskopske radikalne histerektomije po dosedanjih podatkih v literaturi ne kažejo razlik med obdobjem do ponovitve bolezni in celokupnim preživetjem teh bolnic.

Druge vrste kirurškega zdravljenja RMV

Operacija je ponovno postala aktualna z uvedbo laparoskopske limfadenektomije in s pojavom radikalne vaginalne trahelektomije. Radikalna vaginalna trahelektomija je radikalna odstranitev MV s pripadajočimi parametriji, pri čemer se telo maternice ohrani za bodočo reproduktivno funkcijo. Merila za tovrsten radikalno konservativen pristop so poleg želje po ohranitvi reproduktivne sposobnosti velikost tumorja, ki ne sme preseči 2 cm, ter odsotnost zasevkov v bezgavkah. Pri tem posegu se medenične bezgavke odstrani laparoskopsko. Poleg

vaginalnega pristopa lahko radikalno trahelektomijo izvedemo skozi laparotomijo ali laparoskopsko. Rezultati zdravljenja s trahelektomijo so ob ustrezni selekciji bolnic zadovoljujoči tako glede onkoloških kot reproduktivnih rezultatov, zlasti ob sočasni abdominalni cerklaži, s katero ustvarimo funkcionalen spodnji uterini segment.

Pelvična eksenteracija

Glavna indikacija za pelvično eksenteracijo je centralna ponovitev raka materničnega vratu pri bolnicah, ki so zaključile primarno zdravljenje, bodisi kirurško bodisi z radioterapijo. Operativni poseg je izjemno mutilanten in ga spremljajo številni zapleti, zato mora biti izbor primernih bolnic zelo strog. Poseg je primeren za bolnice v dobri kondiciji, pri katerih s tem posegom lahko pričakujemo podaljšanje življenja. Izjemoma ga lahko izkoristimo v paliativne namene za zagotovitev nadzora nad fistulami ali drugimi neobvladljivimi simptomi, ki spremljajo terminalni stadij raka materničnega vratu.

Peritonealni ali zasevki oddaljenih mest so absolutna kontraindikacija za poseg, relativna pa zajetost retroperitonealnih bezgavk, direktna invazija tumorja v okolne črevesne vijuge, hidroureter in hidronefroza. Obsežnost resekcije je odvisna od širitve bolezni lateralno in v okolne organe ter nožnico, zato pelvično eksenteracijo lahko delimo glede na levatorje v supra- in infralevatorno, sprednjo ali zadnjo ter kompletno. Največji izziv tega posega je rekonstruktivna faza, predvsem pri derivaciji urina in rekonstrukciji medeničnega dna.

Literatura

1. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al . The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 28: 641–55
2. Park JY, Kim DY, Kim JH, et al. Comparison of outcomes between radical hysterectomy followed by tailored adjuvant therapy versus primary chemoradiation therapy in IB2 and IIA2 cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2012; 23: 226–34.
3. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974; 44: 265–72.
4. Sakuragi N, Todo Y, Kudo M, Yamamoto R, Sato T. A systematic nerve-sparing radical hysterectomy technique in invasive cervical cancer for preserving postsurgical bladder function. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 389–97.
5. Fujii S, Tanakura K, Matsumura N et al. Precise anatomy of the vesico-uterine ligament for radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 186–91.
6. Trimbos JB, Maas CP, Deruiter MC, Peters AA, Kenter GG. A nerve-sparing radical hysterectomy: guidelines and feasibility in Western patients. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 180–86.
7. Raspagliesi F, Ditto A, Fontanelli R et al. Nerve-sparing radical hysterectomy: a surgical technique for preserving the autonomic hypogastric nerve. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 307–14.
8. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008; 9: 297–303.
9. Nezhat CR, Burrell MO, Nezhat FR, Benigno BB, Welander CE. Laparoscopic radical hysterectomy with paraaortic and pelvic node dissection. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 864–865.
10. Magrina JF, Kho RM, Weaver AL, Montero RP, Magtibay PM. Robotic radical hysterectomy: comparison with laparoscopy and laparotomy. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 86–91.

11. Sert B, Abeler V. Robotic radical hysterectomy in early-stage cervical carcinoma patients, comparing results with total laparoscopic radical hysterectomy cases. The future is now? *Int J Med Robot* 2007; 3: 224–28.
12. Kruijdenberg CB, van den Einden LC, Hendriks JC, Zusterzeel PL, Bekkers RL. Robot-assisted versus total laparoscopic radical hysterectomy in early cervical cancer, a review. *Gynecol Oncol* 2011; 120: 334–339.
13. Shazly SAM, Murad MH, Dowdy SC, Gostout BSc, Famuyide AO. Robotic radical hysterectomy in early stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*; 138: 457–471.
14. Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, Mathevet P. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer* 2000; 88: 1877–82.
15. Plante M, Renaud MC, Hoskins IA, Roy M. Vaginal radical trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005; 98: 3–10.
16. Pathiraja P, Sandhu H, Instone M, Haldar K, Kehoe S. Should pelvic exenteration for symptomatic relief in gynaecology malignancies be offered?. *Arch Gynecol Obstet.* 2013; 289:657–62.

Pomen biopsije varovalne bezgavke pri zdravljenju raka materničnega vratu

Maja Pakiž

Zdravljenje zgodnjega raka materničnega vratu je, če ni drugih zadržkov za operativni poseg, kirurško, in sicer se odstrani tumor (konizacija, trahelektomija, histerektomija) do zdravega roba, kar zahteva pri določenih karakteristikah tumorja odstranitev parametrijev, čemur sledi ocena retroperitonealnih bezgavk. Pri zgodnjem raku materničnega vratu je ravno status retroperitonealnih bezgavk eden najpomembnejših napovednih dejavnikov za preživetje. Prizadetost retroperitonealnih bezgavk je tudi eden najpomembnejših podatkov za odločanje o vrsti zdravljenja, saj metastaze v bezgavkah pomenijo, da se kirurški poseg opusti in se svetuje zdravljenje s primarno kemoradioterapijo.

Ocena zajetosti retroperitonealnih bezgavk

Oceno zajetosti retroperitonealnih bezgavk pri zgodnjem raku materničnega vratu tradicionalno izvajamo s celotno pelvično in/ali paraaortno limfadenektomijo. Odstranitev bezgavk in prekinitev limfatičnih žil je povezana z dvema najpogostejšima in klinično najpomembnejšima zapletoma, to sta limfokela in limfedemi spodnjih okončin. Pelvična limfokela se pojavlja pri okoli 20 odstotkih žensk in večinoma ne povzroča težav. Ko je simptomatska, povzroča simptome

zaradi pritiska na sosednje organe (sečevod, sečni mehur, danka, velike žile) ali simptome zaradi vnetja. Simptomatska limfokela se pojavlja pri okoli 6 odstotkih žensk. Pojavnost limfedemov je po podatkih iz literature okoli 20- do 40-odstotna, velik razpon je posledica različnih metod ocenjevanja limfedemov ter različne stopnje radikalnosti odstranitve bezgavk. Glede na to, da je incidenca raka materničnega vratu največja med 30. in 35. letom starosti, da je 60 odstotkov primerov ugotovljenih pri ženskah, mlajših od 45 let, ter da je prognoza zgodnjega raka materničnega vratu dobra, je toliko bolj pomembno, da z vrsto zdravljenja čim manj vplivamo na kakovost življenja.

Zato se je tudi pri zdravljenju zgodnjega raka materničnega vratu začelo razmišljati o uvajanju biopsije varovalne bezgavke (VB), prve bezgavke, v katero se drenira obolelo področje, ki bi nadomestila celotno limfadenektomijo. Metoda je izjemno uspešna pri zdravljenju več vrst rakov, ne le enostranskih (rak dojke, maligni melanom), tudi medialno ležečih, ki se drenirajo v različne smeri (zunanje spolovilo, zadnjik, moški spolni ud).

Prospektivne raziskave in metaanaliza raziskav so pokazale, da je verjetnost, da VB najdemo, okoli 90- do 98-odstotna, oziroma da jo najdemo obojestransko, okoli 80- do 85-odstotna. Občutljivost metode biopsije VB za zaznavo zasevkov v bezgavkah je okoli 90-odstotna oziroma v primeru, da bezgavko najdemo obojestransko v medenici, 94- do 100-odstotna. Verjetnost, da bi bile obojestransko najdene VB negativne, preostale bezgavke pa pozitivne (verjetnost lažno negativnih bezgavk), je od 0 do 3 odstotke. V vseh raziskavah so poiskali VB, nato

pa naredili celotno limfadenektomijo. Stopnja najdbe bezgavke in najdbe bezgavke obojestransko je največja, če hkrati uporabimo dve metodi (modrilo in radioaktivni izotop, ICG in radioaktivni izotop), in pri tumorjih, velikih do 4 cm. Raziskave so tudi pokazale, da je pri večini bolnic VB mogoče najti ob zunanjih iliakalnih žilah, pred notranjo iliakalno arterijo ali nad obturatornim živcem. Ta metoda omogoča najdbo VB tudi na drugih netipičnih mestih, ki bi jih z rutinsko pelvično limfadenektomijo izpustili. Za iskanje VB na netipičnih mestih je dodatno vrednost pokazala predoperativna limfoscintigrafija s hibridno tomografsko tehniko (tako imenovani SPECT/CT), ki jo ponekod rutinsko izvajajo. Do zdaj raziskave še niso ocenjevale onkološkega izhoda, torej vpliva biopsije VB brez limfadenektomije na celokupno preživetje in preživetje brez ponovitve bolezni.

Poleg krajšega operativnega časa in najverjetneje manj zapletov po operaciji je dodatna prednost biopsije VB tudi tako imenovani ultrastaging bezgavke. Patolog bezgavko, ki jo kirurg označi kot varovalno, zreže na 2-milimetrske rezine pravokotno na vzdolžno os bezgavke. Iz vsake nato odreže prvo rezino, ki jo obarva po HE, in drugo rezino, ki jo imunohistokemično obarva s širokospektralnim keratinom. To nam omogoča, da v bezgavki najdemo vse zasevke, ki so večji od 2 mm oziroma so klinično pomembni, lahko pa najdemo tudi izolirane tumorske celice in mikrozasavke, torej zasevke, ki so manjši od 2 mm. Nevarovalne bezgavke patolog nareže na 5-milimetrske rezine, iz katerih pripravimo le HE-preparate, tako pa manjši zasevki lahko ostanejo skriti v bezgavki. Raziskave so pokazale, da je prisotnost mikrozasavke enako

pomemben neodvisni dejavnik tveganja za preživetje, kot je prisotnost makrometastaz.

Biopsija VB ima dodaten pomen tudi pri bolnicah z zgodnjim rakom materničnega vratu, ki želijo ohraniti reproduktivno sposobnost. Strnad s sodelavci in Klat s sodelavci sta neodvisno pokazala, da bolnice, ki so imele negativno VB pri zgodnjem raku materničnega vratu, niso nikoli imele pozitivnih parametrov. Za zdaj tovrstni pristop še ni podprt z dovolj dokazi na onkološki izhod, da bi ga rutinsko uporabljali. Pomembno je še omeniti, da je prisotna visoka stopnja lažno negativnih izvidov zmrzlega reza VB, predvsem za mikrozasevke, zato je treba vedno počakati na dokončni izvid ultrastaginga bezgavke, preden se odločimo za nadaljnje ukrepe.

Trenutna priporočila in aktivnosti na tem področju

Smernice NCCN za zdravljenje zgodnjega raka materničnega vratu že omenjajo biopsijo VB kot možno metodo za oceno retroperitonealnih bezgavk, vendar pod pogojem, da bezgavko najdemo obojestransko. Smernice Evropskega združenja za ginekološko onkologijo, Evropskega združenja za radioterapijo in Evropskega združenja za patologijo navajajo, da metodo lahko uporabimo, zaradi pomanjkanja podatkov o onkološkem izidu v literaturi pa svetujejo uporabo metode le v sklopu kliničnih raziskav.

Trenutno na našem širšem območju poteka prospektivna opazovalna multicentrična raziskava SENTIX, katere primarna cilja sta ugotoviti onkološki izhod uporabe metode biopsije VB pri zgodnjem

raku materničnega vratu in vpliv te metode na manjšo pojavnost kratko- ter dolgoročnih zapletov (limfokel, limfedemov). Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk UKC Maribor sodeluje v raziskavi od začetka leta 2017 in je do začetka aprila 2018 vanjo vključil 6 bolnic. V začetku leta 2018 se je raziskavi priključil ginekološki oddelek UKC Ljubljana. Raziskava bo verjetno dosegla cilj z zadostnim številom vključenih bolnic že letos.

Literatura:

1. Biewenga P, Velden J, Mol BW, et al. Prognostic model for survival in patients with early stage cervical cancer. *Cancer* 2011;119:76–76.
2. Macdonald OK, Chen J, Dodson M, et al. Prognostic significance of histology and positive lymph node involvement following radical hysterectomy in carcinoma of the cervix. *Am J Clin Oncol* 2009;32:411–6.
3. ESGO (European Society of Gynecologic Oncology) smernice za zdravljenje raka materničnega vratu; dosegljivo na www.esgo.org (2. 4. 2018).
4. Zikan M, Fischerova D, Pinkavova I, et al. A prospective study examining the incidence of asymptomatic and symptomatic lymphoceles following lymphadenectomy in patients with gynecologic cancer. *Gynecol Oncol* 2015;137(2):291–8.
5. Hareyama H, Hada K, Goto K, et al. Prevalence, classification, and risk factors for postoperative lower extremity lymphedema in women with gynecologic malignancies: a retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(4):751–7.
6. Biglia N, Librino A, Ottino MC, et al. Lower limb lymphedema and neurological complications after lymphadenectomy for gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(3):521–5.

7. Lecuru F, Mathevet P, Querleu D, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol* 2011;29(13):1686–1691.
8. Altgassen C, Gottschild D, Durst M, et al. Sentinel lymph node detection in women with cervical cancers, a prospective multicenter study, uterus III (AGO). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2002;62:358–62.
9. Zaal A, Zweemer RP, Zikan M, et al. Pelvic lymphadenectomy improves survival in patients with cervical cancer with low-volume disease in the sentinel node: a retrospective multicenter cohort study. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:303–11.
10. Kadkhodayan S, Hasanzadeh M, Treglia G, et al. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: A systematic review and meta-analysis of the pertinent literature. *Eur J Surg Oncol* 2014;41(1):1–20.
11. Cibula D, Abu-Rustum N, Dusek L, et al. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;124(3):496–501.
12. Strnad P, Robova H, Skapa p, et al. A prospective study of sentinel lymph node status and parametrial involvement in patients with small tumour volume cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;109:280–4.
13. Klat J, Sevcik L, Simetka O, et al. What is the risk for parametrial involvement in women with early-stage cervical cancer with tumour <20 mm and with negative sentinel lymph nodes? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012;52:540–4.
14. NCCN smernice. Dosegljivo na: www.nccn.org (2. 4. 2018).

Pomen limfadenektomije pri raku materničnega vratu

Branko Cvjetičanin, Borut Kobal, Barbara Šegedin,

Helena Barbara Zobec Logar

Potreba po pelvični limfadenektomiji je pri zdravljenju raka materničnega vratu pred več kot stotimi leti povzročila zaton radikalne vaginalne kirurgije. Od Wertheimove operacije dalje so vse modifikacije radikalne histerektomije (Wertheim-Maigs, Wertheim-Maigs-Novak, laparoskopska radikalna histerektomija) vključevale tudi pelvično limfadenektomijo. Uvajanje laparoskopije v onkološko ginekologijo ob možnosti laparoskopske limfadenektomije je omogočilo preporod vaginalnih kirurških tehnik pri zdravljenju zgodnjih stadijev raka materničnega vratu, kot so ekscizija z diatermično zanko (LLETZ), konizacija, trahelektomija, radikalna trahelektomija in laparoskopsko asistirana vaginalna radikalna histerektomija.

Poleg radikalne histerektomije je radikalna pelvična limfadenektomija danes standardni postopek kirurškega zdravljenja zgodnjih stadijev raka materničnega vratu (FIGO 1A2 do 2A). Radikalna pelvična limfadenektomija obsega odstranitev vseh bezgavk ob notranjem, zunanjem in skupnem iliakalnem ožilju ter bezgavk iz obturatornih jam. Meje odstranitve so obturatorna živca, arteriji cirkumfleksi, sečevoda in medenična stena. Odstranjene bezgavke na histopatološko preiskavo iz posameznih regij pošiljamo ločeno. Od devetdesetih let preteklega stoletja je več avtorjev razvilo laparoskopske

kirurške tehnike pelvične in paraaortne limfadenektomije.

Rezultati iz UKC Ljubljana

Od leta 2009 smo zaradi želje po boljši regionalni kontroli z manj regionalnimi ponovitvami bolezni, predvsem na pobudo onkologov radioterapevtov, v standardne postopke zdravljenja napredovalih oblik raka materničnega vratu (FIGO 1B2 do 4A) uvedli laparoskopsko pelvično limfadenektomijo in po potrebi paraaortno vzorčenje oziroma limfadenektomijo pred zdravljenjem z radikalno radiokemoterapijo. Poseg smo leta 2012 opisali v Postopkih za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu v Sloveniji. Po podatkih Onkološkega inštituta smo med letoma 2009 in 2015 pri 130 bolnicah z napredovalim stadijem raka materničnega vratu pred začetkom radiokemoterapije napravili laparoskopsko limfadenektomijo. Najmlajša bolnica je bila stara 27 let, najstarejša pa 78 let. Hujših intra- in pooperativnih zapletov nismo imeli. Velika večina (več kot 80 odstotkov) bolnic je bila v stadiju FIGO 2B do 3B in pri vseh je bila predoperativno narejena vsaj ena slikovna preiskava (MR, PET-CT, CT), v več kot 80 odstotkih MR spodnjega abdomna s kontrastom. Pri limfadenektomiji je bilo odstranjenih 17 do 30 bezgavk, pri polovici bolnic so bile odstranjene bezgavke negativne, pri tretjini pa odstranitev patoloških – pozitivnih bezgavk ni bila popolna. Pri manj kot tretjini bolnic je prišlo do progressa, in sicer pri 27 odstotkih z oddaljenimi metastazami, pri manj kot 5 odstotkih z lokalno ponovitvijo in le pri nekaj več kot 8 odstotkih z regionalnim recidivom; 27 odstotkov bolnic je umrlo, večina z oddaljenimi zasevki. Tretjina

bolnic je imela blag do zmeren limfedem spodnjih okončin, zdravljen z limfno drenažo in kompresijskimi nogavicami. Redko so se pojavljale limfociste, ki smo jih zdravili s sklerozacijo.

Leta 2018 so Evropsko združenje za ginekološko onkologijo, Evropsko združenje za radioterapijo in Evropsko združenje za patologijo (ESGO-ESTRO-ESP) pripravili in objavili smernice za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu. Sledenju novih smernic smo s članstvom v omenjenih združenjih tudi sami zavezani v vseh treh terciarnih centrih v Sloveniji. Smernice uvajajo obvezne slikovne preiskave pred načrtovanjem zdravljenja raka materničnega vratu.

Limfadenektomija pri bolnicah z rakom materničnega vratu začetnega stadija

Pri bolnicah v stadiju FIGO 1A1 in 1A2 brez limfovaskularne invazije (LVI) limfadenektomija ni potrebna. Tudi po novih smernicah ESGO-ESTRO-ESP je radikalna pelvična limfadenektomija indicirana pri bolnicah z zgodnjim rakom materničnega vratu (FIGO 1A2 z LVI+ do 2A1). Odstranitev varovalnih in makroskopsko sumljivih bezgavk je zelo priporočena ter nato njihov pregled po metodi zmrzlega reza. V primeru zasevkov v bezgavkah je radikalno kirurško zdravljenje odsvetovano, svetuje se nadaljevanje zdravljenja z radikalno radiokemoterapijo. Ostaja možnost paraaortne limfadenektomije do spodnje mezenterične arterije z namenom zamejitve bolezni v primeru negativnih slikovnih preiskav. Možna je tudi korist od paraaortne limfadenektomije. Enaki principi limfadenektomije veljajo tudi pri

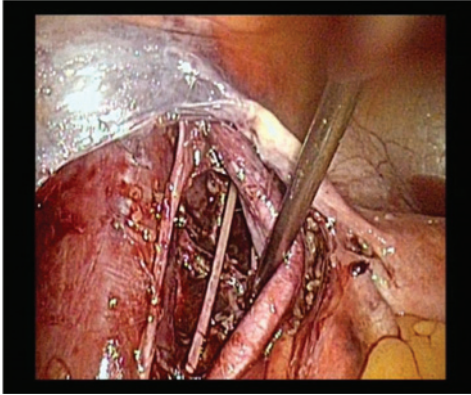
kirurškem zdravljenju zgodnjih stadijev RMV z ohranitvijo rodnosti. Negativne bezgavke so predpogoj za kirurško zdravljenje z ohranitvijo rodnosti.

Radikalna pelvična limfadenektomija in paraaortna limfadenektomija do spodnje mezenterične arterije je indicirana tudi pri neradikalno operiranih bolnicah z okultnim rakom materničnega vratu. Možna je tudi korist ob odstranitvi povečanih paraaortnih bezgavk.

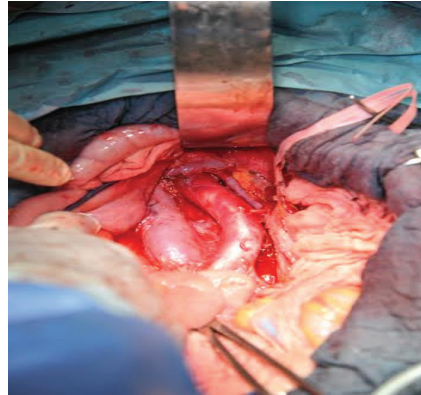
Limfadenektomija pri bolnicah z napreduvalim rakom materničnega vratu

Pri lokalno napreduvalih stadijih FIGO 1B2 do 4A radikalna pelvična limfadenektomija pred radikalno radiokemoterapijo ni priporočena, razen ob radikalnem kirurškem zdravljenju kot alternativni radiokemoterapiji. Priporočena je paraaortna limfadenektomija do spodnje mezenterične arterije ob slikovno negativnih bezgavkah. Možna je tudi korist od odstranitve patoloških paraaortnih bezgavk. Ob radikalni radiokemoterapiji RMV je kot alternativni kirurški pristop možna odstranitev povečanih/patoloških bezgavk. Terapevtski učinek odstranitve patoloških bezgavk ob ponovitvi bolezni ni jasen.

Tudi v novih smernicah ESGO-ESTRO-ESP pelvična in paraaortna limfadenektomija ostajata pomemben del kirurškega zdravljenja bolnic z rakom materničnega vratu.



Slika 1: Pelvična limfadenektomija



Slika 2: Paraaortna limfadenektomija

Literatura:

1. Novak, Franc (1978). Surgical Gynecologic Techniques. Padova: Piccini (Evropa in svet) in J. Wiley (ZDA in Kanada).
2. Kobal, Borut, Vloga laparoskopije pri zgodnjih oblikah materničnega vratu. Zdrav Vestn 2009: 78.1-49-52.
3. Dekindt C, Stoeckle E, Thomas L, Floquet A, Kind M, Brouste V, et al. Laparoscopic interiliacal lymphadenectomy in cancer of the uterine cervix. Still the gold standard? A propos lymph node recurrences in 190 treated patients. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2005, 34: 473–80.
4. Postopki za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu v Sloveniji, Ljubljana 2012.
5. Cervical cancer, Pocket guidelines, guidelines.esgo.org.
6. David Cibula et. all, ESGO – ESTRO – ESP, Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer, International Journal of Gynecological Cancer, Volume 28, Number 4, May 2018.

Ohranjanje rodne sposobnosti pri raku materničnega vratu

Iztok Takač, Nejc Kozar

Rak materničnega vratu se v približno 40 odstotkih pojavi pri ženskah v rodnem obdobju, kar je v zadnjih desetletjih vodilo v povečano zanimanje za konservativne načine zdravljenja, zlasti v primerih zgodnje bolezni.

Trenutno je največ pozornosti namenjene kirurškemu zdravljenju, ki ohranja organe, kot sta konizacija in trahelektomija, v povezavi z laparoskopsko limfadenektomijo. Poleg tega se pojavljajo tudi poskusi neoadjuvantne kemoterapije za zmanjšanje večjih tumorjev pred operativnim posegom z namenom ohranjanja rodne sposobnosti, vendar se tovrstni posegi trenutno opravljajo le v redkih centrih.

V Sloveniji uporabljamo priporočila Evropskega združenja za ginekološko onkologijo, Evropskega združenja za radioterapijo in Evropskega združenja za patologijo (ESGO-ESTRO-ESP), ki služijo kot osnovna navodila in postopki, potrebni za zdravljenje z namenom ohranjanja rodne sposobnosti.

Trenutni standard v zdravljenju raka materničnega vratu v zgodnjih stadijih FIGO (do IB1) še vedno ostaja radikalna histerektomija s pelvično limfadenektomijo ob limfovaskularni invaziji. Za ohranjanje rodne sposobnosti so primerne bolnice v reproduktivnem obdobju z zgodnjo boleznijo (stadij IA1 ali IB1), z majhno verjetnostjo ponovitve bolezni (velikost tumorja ≤ 2 cm, manj kot 10 mm stromalne invazije in

brez zasevkov v bezgavkah). Limfovaskularna invazija je sicer dejavnik tveganja za ponovitev bolezni v bezgavkah, vendar sama zase ne predstavlja absolutne kontraindikacije za ohranitev rodne sposobnosti.

Stadij IA1 in IA2, N0, brez limfovaskularne invazije

Pri zdravljenju mikroskopskih tumorjev je konizacija prva izbira tako za diagnostične kot kurativne namene. Če so pri konizaciji doseženi robovi v zdravo, lahko ta pomeni tudi dokončno zdravljenje.

Rezultati kažejo, da pri bolnicah, starih več kot 40 let, pri tovrstni bolezni ni bilo razlik v preživetju, če so bile zdravljene samo s konizacijo, trahelektomijo ali histerektomijo. V poštev pride tudi enostavna trahelektomija.

Stadij IA1 in IA2, N0, z limfovaskularno invazijo

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

Stadij IB1

Pri stadiju IB1 je običajna izbira zdravljenja radikalna kirurgija.

Za ohranitev rodne sposobnosti je možna oblika zdravljenja tudi radikalna trahelektomija z disekcijo pelvičnih bezgavk oziroma biopsijo varovalne bezgavke. Podatki kažejo, da tumorji, večji od 2 cm, lahko pomembno povečajo tveganje za ponovitev bolezni, zato tovrstno zdravljenje ni priporočljivo in se trenutno opravlja le v raziskovalne namene.

Napreovala bolezen

Pri napreovali bolezni je izbira zdravljenja radikalna radioterapija s sočasno kemoterapijo, kar vodi v izgubo rodne sposobnosti. Pojavljajo se poskusi neoadjuvantne kemoterapije s konservativnim kirurškim posegom. Pri karcinomih, večjih od 2 cm (v primeru negativnih pelvičnih bezgavk), pride v poštev začetek zdravljenja z neoadjuvantno kemoterapijo z namenom zmanjšanja velikosti tumorja pod 2 cm, kar omogoča poznejšo ohranitveno operacijo (trahelektomija). Leta 2015 je bila objavljena raziskava, ki je pokazala, da zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo pri velikosti tumorja, večjega od 2 cm, pri večini (89 %) bolnic omogoča ohranitev rodne sposobnosti, saj jih je po zaključenem zdravljenju zanosilo 31 odstotkov, bolezen pa se je ponovila pri 8 odstotkih.¹² V zadnjem tovrstnem članku je opisanih 86 tovrstnih primerov, kjer so opažali živorojene otroke pri 40 odstotkih bolnic, pri čemer je bilo 30 odstotkov prezgodnjih porodov.

Zdravljenje z namenom ohranitve rodne sposobnosti se lahko izvaja le v specializiranih ginekološko-onkoloških centrih, ki imajo izkušnje s tovrstnim zdravljenjem. Pred začetkom zdravljenja morajo

imeti bolnice možnost posveta z ginekologi, usmerjenimi v reprodukcijo. Po zaključnem zdravljenju je potreben reden in skrben nadzor.

Literatura

1. Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Gemignani ML et al. A fertility-sparing alternative to radical hysterectomy: How many patients may be eligible? *Gynecol Oncol* 2004;95:534–8.
2. Tomao F, Corrado G, Peccatori FA et al. Fertility-Sparing Options in Young Women with Cervical Cancer. *Curr. Treat Options Oncol* 2016;17:1–18.
3. Cibula D, Pötter R, Planchamp F et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(4):641–655.
4. Shim S, Lim MC, Kim HJ et al. Can simple trachelectomy or conization show comparable survival rate compared with radical trachelectomy in IA1 cervical cancer patients with lymphovascular space invasion who wish to save fertility? A systematic review and guideline recommendation. *PloS One*. 2018;13(1):1–13.
5. Wright JD, Nathavithrana R, Lewin SN. Fertility-Conserving Surgery for Young Women With Stage IA1 Cervical Cancer Safety and Access. *Obstet Gynecol*. 2010; 115: 585–90.
6. Sonoda K, Yahata H, Okugawa K et al. Value of Intraoperative Cytological and Pathological Sentinel Lymph Node Diagnosis in Fertility-Sparing Trachelectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *Oncol* 2018;94:92–8.
7. Zigras T, Lennox G, Willows K, Covens A. Early Cervical Cancer: Current Dilemmas of Staging and Surgery. *Curr. Oncol. Rep. Current Oncology Reports* 2017;19(8): 51.

8. Koh W-J, Greer BE, Abu-Rustum NR, Apte SM, Campos SM, Cho KR, et al. Cervical Cancer, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw United States*; 2015;13:395–404.
9. Zhang Q, Li W, Kanis MJ et al. Oncologic and obstetrical outcomes with fertility-sparing treatment of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8:46580–92.
10. Wang J, Wang T, Yang Y, Chai Y, Shi F, Liu Z. Patient age, tumor appearance and tumor size are risk factors for early recurrence of cervical cancer. *Mol Clin Oncol*. 2014;3:63–6.
11. Ramirez PT, Pareja R, Rendón GJ, Millan C, Frumovitz M, Schmeler KM. Management of low-risk early-stage cervical cancer: Should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? *Gynecol Oncol*. 2014;132:254–9.
12. Pareja R, Rendón GJ, Vasquez M, Echeverri L, Sanz-Lomana CM, Ramirez PT. Immediate radical trachelectomy versus neoadjuvant chemotherapy followed by conservative surgery for patients with stage IB1 cervical cancer with tumors 2cm or larger: A literature review and analysis of oncological and obstetrical outcomes. *Gynecol Oncol*. 2015;137:574–80.

Pooperativno obsevanje pri raku materničnega vratu

Helena Barbara Zobec Logar

Cilj zdravljenja raka materničnega vratu je ozdravitev s čim manj stranskih učinkov zdravljenja. Vsako kombinirano zdravljenje pomeni dodatne stranske učinke, zato je odločitev za dopolnilno pooperativno obsevanje treba skrbno pretehtati. Radikalno obsevanje ima prednost pred pooperativnim obsevanjem v primerih, ko se že vnaprej pričakuje, da bo operaciji sledilo še dopolnilno zdravljenje z obsevanjem.

Glede na dejavnike tveganja je dopolnilno obsevanje (pooperativna radioterapija) lahko kombinirano s sočasno kemoterapijo (pooperativna kemoradioterapija). Posebno entiteto predstavlja obsevanje po operaciji raka materničnega vratu v primeru ostanka bolezni.

Pooperativna radioterapija

Dejavniki tveganja, ki narekujejo uporabo pooperativne radioterapije so velikost tumorja, limfovaskularna invazija (LVI) in globina invazije v stromo.

Večje tveganje za ponovitev bolezni je pri tumorjih velikosti 4 cm ali več, prisotni LVI in globoki invaziji v zunanjo polovico oziroma tretjino strome materničnega vratu. V primeru prisotnosti 2 od 3 dejavnikov tveganja se priporoča pooperativno obsevanje. Če je bil operativni poseg poseg v teh primerih optimalen (radikalni tip histerektomije po Querleu-Morrowi klasifikaciji), je alternativna

možnost tudi opazovanje. Med dejavniki tveganja za ponovitev bolezni se omenjajo tudi neploščatocelični histološki tipi tumorja, denimo adenokarcinom, in stopnja diferenciacije tumorja.

Randomizirane raziskave in metaanalize niso potrdile vpliva pooperativnega obsevanja na preživetje, zmanjša pa se možnost za ponovitev bolezni. Pooperativno obsevanje povzroča več stranskih učinkov zdravljenja, a so ti redki in statistično neznačilni.

Pooperativna kemoradioterapija

Dejavniki tveganja, ki narekujejo uporabo pooperativne kemoradioterapije so pozitivne bezgavke, pozitiven ali bližnji (< 3 mm) varnostni rob in zajetost parametrijev.

Sočasna kemoterapija je indicirana v primeru makroskopsko ali mikroskopsko pozitivne ene ali več bezgavk (pT1mi). Dodatek kemoterapije k obsevanju vpliva na podaljšanje celokupnega preživetja pri teh bolnicah, po podatkih iz literature tudi do 10 odstotkov v 5 letih. Kot citostatik se uporablja cisplatin enkrat tedensko v dozi 40 mg/m^2 . Če se s preiskavami pred operacijo potrdi zajetost parametrijev, je namesto operacije smiselni pristop k zdravljenju radikalna kemoradioterapija.

Osnove pooperativne radioterapije

Obsevanje poteka na linearnem pospeševalniku. V klinični tarčni volumen so zajete naslednje strukture: zgornja tretjina nožnice, ki zajema krn nožnice z najmanj 3-centimetrskim robom v nožnici, pripadajoče paravaginalno tkivo, brazgotina v parametrijih, bezgavčne lože

(obturatorna, ob notranji, zunanji in skupni iliakalni arteriji, v primeru zajetosti strome tudi presakralne bezgavke, glede na nivo pozitivnih bezgavk tudi paraaortne bezgavke). Uporablja se intenzitetno modulirajoča (IMRT) ali volumetrično modulirajoča (VMAT) tehnika obsevanja, ki omogoča nižjo dozo na kritične organe, kot so gastrointestinalni organi in kostni mozeg, kar omogoča boljšo toleranco ob uporabi sočasne kemoterapije. Običajno je predpisana doza 45 do 50 Gy. V primeru makroskopskega ostanka bolezni ali preboja prek bezgavčne kapsule (ECE) so potrebne večje obsevalne doze (54 do 60 Gy). Brahiterapija se kot dopolnilno obsevanje uporablja redko, predvsem pri ostanku tumorja v krnu nožnice.

Dopolnilna radioterapija po operaciji raka materničnega vratu brez ostanka bolezni (R0 resekcija) ni potrebna pri stadiju pT1a1, LVI+/- in stadiju pT1a2, LVI-. V stadiju pT1a2, LVI+, pT1b1 in pT2a1 se glede pooperativne radioterapije odločamo glede na prisotnost dejavnikov tveganja. V primeru slučajno odkrite bolezni z operacijo (okultna bolezen) veljajo enaka načela dopolnilnega zdravljenja z obsevanjem kot pri predhodno znani bolezni. Za vse druge stadije velja, da se skušamo izogniti uporabi dveh ali več radikalnih zdravljenj, zato je osnovno zdravljenje stadijev T1b2–T4a N0/1 radikalna kemoradioterapija.

Literatura

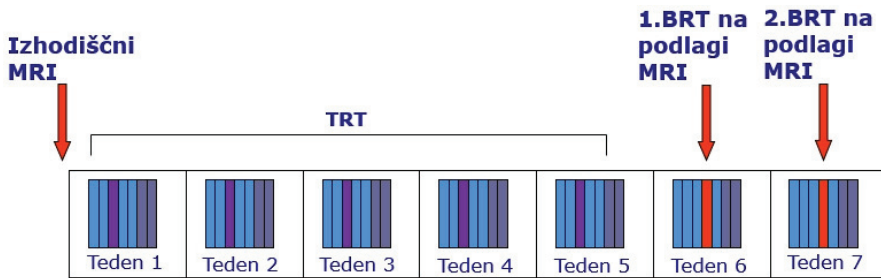
1. D. Cibula, R Potter, F. Planchamp, E. Avall-Lundqvist, D. Fischerova, C. Haie Meder, C. Kohler, F. Landoni, S. Lax, J. C. Lindegaard, U. Mahantshetty, P.

- Mathevet, W. G. McCluggage, M. McCormack, R. Naik, R. Nout, S. Pignata, J. Ponce, D. Querleu, F. Ras, MRR. The European society of gynaecological oncology/European society for radiotherapy and oncology/European society of pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:641–55. doi:10.1097/IGC.0000000000001216.
2. Rogers L, Shun S, Siu N, Luesley D, Bryant A, Dickinson HO. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer Europe PMC Funders Group. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD007583. doi:10.1002/14651858.CD007583.pub3.
 3. Carballo N, González-cortijo L, González-martín A, Rojo A, Chiva L. Indications for adjuvant radiotherapy treatment after surgery and novel modalities for treatment. *Gynecol Oncol* 2008;110:41–4. doi:10.1016/j.ygyno.2008.07.009.
 4. Small W, Mell LK, Anderson P, Creutzberg C, De J, Santos L, et al. Consensus guidelines for the delineation of the clinical target volume for intensity modulated pelvic radiotherapy in the postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;1:428–34. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.09.042.
 5. Gemer O, Arie A Ben, Levy T, Gdalevich M, Lorian M, Barak F, et al. Lymphovascular space involvement compromises the survival of patients with stage I endometrial cancer : Results of a multicenter study. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:644–7. doi:10.1016/j.ejso.2007.01.009.

Radikalno obsevanje raka materničnega vratu

Barbara Šegedin, Manja Kobav

Pri bolnicah z lokalno in lokoregionalno napredovalim rakom materničnega vratu (stadij FIGO IB2, IIA2, IIB, IIIA, IIIB in IVA) je radikalno obsevanje terapija izbora. Standardno zdravljenje pri teh bolnicah je radikalna teleradioterapija s sočasno kemoterapijo, ki jima sledi adaptivna brahiradioterapija, temelječa na MR-posnetkih (slika 1).



Slika 3: Shema radikalnega obsevanja bolnic z lokalno/lokoregionalno napredovalim rakom materničnega vratu. Z vijoličasto barvo je označena tedenska aplikacija sočasne kemoterapije.

TRT = teleradioterapija, BRT = brahiradioterapija

Kandidatke za radikalno obsevanje so tudi bolnice z zgodnjim stadijem bolezni, ki niso kandidatke za radikalno operacijo ali operacijo odklonijo.^{1,2} Zdravljenje z operacijo ali obsevanjem je pri teh bolnicah enako uspešno, drugačne pa so posledice zdravljenja. Izvedena je bila le ena randomizirana raziskava, ki je primerjala operacijo in obsevanje pri 343 bolnicah z rakom materničnega vratu stadija FIGO IB do IIA. Petletno celokupno preživetje in preživetje brez bolezni je bilo v obeh

skupinah 83- oziroma 74-odstotno. Kar dve tretjini bolnic v kirurški roki sta bili zaradi prisotnih dejavnikov tveganja po operaciji zdravljeni z dopolnilnim obsevanjem. Do ponovitve bolezni je prišlo pri 25 odstotkih operiranih in 26 odstotkih obsevanih bolnic. Zapleti so bili v kirurški roki značilno pogostejši kot v radioterapevtski roki (28 % proti 12 %, $p = 0,0004$).

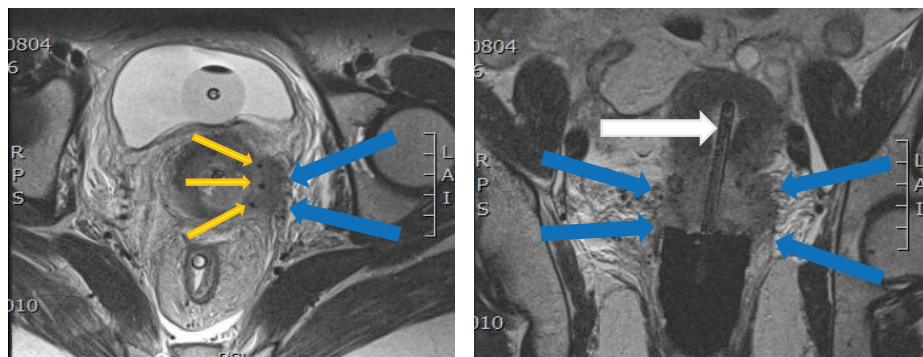
Teleradioterapija

Pri zdravljenju z radikalno teleradioterapijo v tarčni volumen vključimo primarni tumor, maternični vrat v celoti, maternico, parametrije, sakrouterina ligamenta, nožnico 2 do 3 cm pod spodnjim robom tumorja, patološke bezgavke ter bezgavčne regije, kjer lahko pričakujemo mikroskopske zasevke. Bolnice obsevamo na linearnem pospeševalniku s tehniko intezitetno moduliranega obsevanja (ang. *intensity modulated radiotherapy* – IMRT) ali volumetrično ločno moduliranega obsevanja (ang. *volumetric modulated arc therapy* – VMAT). Uporaba sodobnih obsevalnih tehnik v primerjavi s tehniko štirih polj omogoča zmanjšanje doze na zdrava tkiva v okolici in zato manj akutnih hematoloških in poznejših gastrointestinalnih posledic obsevanja. Bolnice obsevamo z dozo 45 do 50,4 Gy v dnevni odmerki po 1,8 do 2 Gy, 5-krat tedensko. Patološke bezgavke obsevamo s tehniko simultane integriranega dodatka doze v višini 10 do 15 Gy. Rezultati randomiziranih kliničnih raziskav so potrdili, da dodatek sočasne kemoterapije v primerjavi zgolj z obsevanjem zmanjša tveganje za smrt za 30 do 50 odstotkov. Vse raziskave so potrdile, da mora kemoterapija

temeljiti na derivatih platine. Leta 2008 so bili objavljeni rezultati metaanalize, ki so potrdili, da s sočasno radiokemoterapijo dosežemo 6-odstotno absolutno izboljšanje 5-letnega celokupnega preživetja, zmanjšamo tveganje za lokalno in oddaljeno ponovitev bolezni ter izboljšamo preživetje brez bolezni v primerjavi zgolj z obsevanjem. Standardna shema sočasne kemoterapije je cisplatin 40 mg/m² enkrat tedensko.

Brahiterapija

V brahiradioterapiji raka materničnega vratu pri manjših tumorjih zadostuje uporaba intrakavitarne tehnike, pri obsežnih tumorjih z infiltracijo parametrijev pa je treba uporabiti kombinirano intrakavitarno/intersticijsko tehniko. Intrakavitarni del aplikatorja je sestavljen iz intrauterine sonde ustrezne dolžine in obročka s kapico za igle, ki se tesno prilega porciji oziroma tumorju na materničnem vratu. Skozi kapico obročka lahko v parametrije vstavimo intersticijske igle in tako obsevamo tudi velike tarčne volumne z dovolj visoko dozo, ne da bi jo zvišali na kritične organe v neposredni bližini. (slika 4)



Slika 4: T2-obtežene MR-slike bolnice z rakom materničnega vratu stadija FIGO

IIIB z vstavljenim aplikatorjem v paratranverzalni (A) in parakoronarni (B) ravnini. Vidna je obsežna infiltracija parametrijev obojestransko (modre puščice). Vidna je intrauterina sonda (bela puščica) ter igle v levih parametrijih (rumene puščice).

Rezultati zdravljenja

Sodobne obsevalne tehnike, ki vključujejo adaptivno brahiradioterapijo (IGABT), temelječo na MR-slikanju, so izboljšale lokalno kontrolo in preživetje bolnic z lokalno napredovalim rakom materničnega vratu ob zmanjšanju stranskih učinkov obsevanja. Z uporabo 3D-slikovnih metod in izdelavo optimiziranega obsevalnega načrta ob brahiradioterapiji lahko povečamo dozo v tarčnem volumnu ob znižanju doze na kritične organe. V francoski prospektivni raziskavi STIC je bilo v primerjavi s standardno 2D-tehniko brahiradioterapije stranskih učinkov visoke stopnje ($G \geq 3$) po IGABT 50 odstotkov manj. V največji retrospektivni raziskavi retroEMBRACE so bili 3-letna lokalna kontrola, regionalna kontrola in preživetje bolnic, zdravljenih s teleradioterapijo in IGABT, 91-, 87- in 74-odstotni, pri čemer je imelo tri četrtine v raziskavo vključenih bolnic rak materničnega vratu v stadiju FIGO IIB do IVA, 40 odstotkov bolnic pa je imelo bolezen v regionalnih bezgavkah. Pogostost poznih posledic obsevanja visoke stopnje ($G \geq 3$) je bila po 5 letih 5-, 7- in 5-odstotna za mehur, gastrointestinalni trakt in nožnico. V monoinstitucionalnih serijah je po uvedbi IGABT opisano zmanjšanje lokoregionalnih ponovitev bolezni za 65 do 70 odstotkov v primerjavi s historičnimi tehnikami. Lokalna kontrola je 95- do 100-

odstotna pri tumorjih stadija FIGO IB do IIB in 85- do 90-odstotna pri tumorjih stadija FIGO IIB do IVA oziroma tumorjih z nižjim stadijem in slabim odgovorom na teleradioterapijo. Lokalna kontrola je značilno boljša pri skupni dozi > 85 Gy na HR CTV, izid zdravljenja pa je slabši pri daljšem trajanju zdravljenja (ang. *overall treatment time – OTT*) in večjem volumnu tumorja ob brahiradioterapiji.

Literatura:

1. Landoni F, Maneo A, Colombo A et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 350 : 535–40.
2. Gerbaulet A, Pötter R, Mazon J-J, Meertens H, Limbergen E Van. The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy. 1st edition. (Gerbaulet A, Pötter R, Mazon J-J, Meertens H, Limbergen E Van, eds.). Bruselj: ESTRO; 2002.
3. Brixey CJB, Roeske JCR, Lujan AEL, Yamada DY, Rotmensch JR, Mundt AJM. Impact of intensity-modulated radiotherapy on acute hematologic toxicity in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54 : 1388–96.
4. Mundt AJ, Mell LK, Roeske JC. Preliminary analysis of chronic gastrointestinal toxicity in gynecology patients treated with intensity-modulated whole pelvic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56 : 1354–60.
5. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26 : 5802–12.
6. Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M et al Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France : Results of the French STIC prospective study. *Radiother Oncol* 2012; 103 : 305–13.

7. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, Šegedin B et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol* 2016; 120 : 428-33.
8. Pötter R, Georg P, Dimopoulos JC 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 : 116–23.
9. Lindegaard J, Tanderup K, Nielsen SK, Haack S, Gelineck 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: 756–64.
10. Tanderup K, Fokdal LU, Sturdza A et al. Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 2016; 120 : 441–6.

Za zdaj se sistemsko zdravljenje s kemoterapijo v sklopu dopolnilnega (adjuvantnega) sistema zdravljenja ne priporoča. Leta 2011 je bila objavljena prospektivna randomizirana klinična raziskava tretje faze, ki je sicer pokazala značilno boljše 3-letno preživetje brez ponovitve bolezni (74 % proti 65 %) in boljše 3-letno celokupno preživetje (HR 0,68; $p = 0,0224$) bolnic, ki so po zaključenem zdravljenju z radiokemoterapijo prejele še dva cikla dopolnilne kemoterapije, v primerjavi z bolnicami, ki dopolnilne kemoterapije niso prejele. Vendar je bilo v skupini bolnic, ki so bile zdravljene z dopolnilno kemoterapijo, značilno več resnih neželenih učinkov stopnje 3 ali 4 (86 % proti 46 %; $p < 0,001$) kot pri bolnicah, ki te niso prejele. Priporočamo vključitev v klinične raziskave. Trenutno potekata dve klinični raziskavi, ki bosta odgovorili na vprašanje o vlogi sistemske kemoterapije v sklopu dopolnilnega zdravljenja bolnic z rakom materničnega vratu – raziskava OUTBACK in raziskava EMBRACE 2.

Zdravljenje s predoperativno (neoadjuvantno) kemoterapijo prav tako ni priporočeno kot standardno zdravljenje, saj je večja verjetnost za ponovitev bolezni kot pri standardnem zdravljenju z radiokemoterapijo. V poštev pride le, če primarno zdravljenje z radioterapijo (ali radiokemoterapijo) ni možno oziroma bi se mu želeli izogniti (denimo želja po ohranitvi plodnosti ali zdravljenje raka v nosečnosti). Namen

predoperativne kemoterapije je zmanjšanje tumorja, ki bi omogočilo radikalno kirurško zdravljenje. S tem se skušamo izogniti zdravljenju z obsevanjem, ki je teratogeno za plod, pri bolnici pa povzroči trajno izgubo plodnosti. Tovrstno zdravljenje se izvaja le v terciarnih centrih v sklopu multidisciplinarnega onkološkega zdravljenja, v katerega so vključeni ginekolog porodničar, ginekolog onkolog, radioterapevt onkolog, internist onkolog in patolog.

Sistemsko zdravljenje pride v poštev pri primarno metastatski bolezni ali ponovitvi bolezni, kadar lokalno zdravljenje z operacijo in/ali obsevanjem ni mogoče. Gre za paliativno zdravljenje. Uporabljamo kemoterapijo na osnovi platine (kombinacijo paklitaksela in karboplatina), ki ji običajno priključimo tarčno zdravilo bevacizumab. Bevacizumab je zaviralec rastnega dejavnika za nastanek žil (zaviralec VEGF), ki v kombinaciji s kemoterapijo izboljša objektivni odgovor na zdravljenje (48 % proti 36 %), značilno podaljša preživetje brez napredovanja bolezni (8 mesecev proti 6 mesecev) in značilno podaljša celokupno preživetje (17 mesecev proti 13 mesecev). Dodatek bevacizumaba je povezan z večjim deležem neželenih učinkov (arterijska hipertenzija, tromboembolični zapleti, osteomuskularne bolečine, fistule), zato se o takšnem zdravljenju odločamo individualno.

Pri bolnicah z metastatskim rakom materničnega vratu, pri katerih pride po zaključenem sistemskega zdravljenju do nadaljnjega napredovanja bolezni, nimamo dokazov, da bi bila ponovna uvedba zdravljenja s kemoterapijo bolj učinkovita od dobrega podpornega (simptomatskega) zdravljenja. Zaradi tega se za ponovno zdravljenje s

kemoterapijo odločimo le redko, predvsem v primeru, da je od zaključka zdravljenja minilo leto dni ali več in da stanje bolnice to dopušča. V poštev pride ponovno kombinacija na osnovi platine ali kemoterapija v monoterapiji (s karboplatinom, docetakselom, gemcitabinom itd.). Verjetnost odgovora na ponovno zdravljenje s kemoterapijo je majhna (< 10 %), trajanje odgovora pa kratko (2 do 4 mesece).

Literatura

1. Dueñas-González A, ZarbáJJ, Patel F et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1678–85.
2. A Phase III Trial of Adjuvant Chemotherapy Following Chemoradiation as Primary Treatment for Locally Advanced Cervical Cancer Compared to Chemoradiation Alone: The OUTBACK Trial. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01414608*.
3. Image guided intensity modulated External beam radiochemotherapy and MRI based adaptive BRACHYtherapy in locally advanced Cervical cancer – EMBRACE study. <https://www.embracestudy.dk/Public/>
4. Gupta S, Maheshwari A, Parab P et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2018. JCO2017759985. doi: 10.1200/JCO.2017.75.9985.
5. Cibula D, Pötter R, Planchamp F et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 28: 641–55.

6. Pareja R, Rendón GJ, Vasquez M, Echeverri L, Sanz-Lomana CM, Ramirez PT. Immediate radical trachelectomy versus neoadjuvant chemotherapy followed by conservative surgery for patients with stage IB1 cervical cancer with tumors 2cm or larger: A literature review and analysis of oncological and obstetrical outcomes. *Gynecol Oncol* 2015; 137: 574–80.
7. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 734–43.
8. Moore DH, Tian C, Monk BJ, Long HJ, Omura GA, Bloss JD. Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 44–9.
9. Garcia AA, Blessing JA, Vaccarello L, Roman LD; Gynecologic Oncology Group Study Phase II clinical trial of docetaxel in refractory squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Clin Oncol* 2007; 30: 428–31.
10. Schilder RJ, Blessing JA, Morgan M, Mangan CE, Rader JS. Evaluation of gemcitabine in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: a Phase II study of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 204–7.
11. Weiss GR, Green S, Hannigan EV et al. A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 332–6.

Primerjava laparoskopskega in klasičnega kirurškega zdravljenja bolnic na OI Ljubljana – izkušnje medicinskih sester

Katja Kolenc Mokotar, Simona Kavčič

Možnost rednih odvzemov brisov materničnega vratu na ginekoloških pregledih in delovanje državnega presejalnega programa ZORA omogoča odkrivanje predrakavih sprememb na materničnem vratu. Medicinske sestre na Onkološkem inštitutu Ljubljana se le še redko srečamo z nekoč uveljavljeno konizacijo, saj v ospredje prihajajo sodobni kirurški pristopi. Ti omogočajo kakovostno obravnavo bolnic, ki obsega krajši čas operacije, hitrejše pooperativno okrevanje in s tem krajšo ležalno dobo ter hitrejše vključevanje v vsakdanje življenje. Laparoskopska tehnika poleg drugih prednosti onkološkim bolnicam omogoča, da se začnejo hitreje zdraviti z radio- ali kemoterapijo.

Predoperativna priprava bolnic na kirurškem oddelku Onkološkega inštituta Ljubljana, ki bodo operirane s klasično metodo, in tistih, ki bodo operirane laparoskopsko, se bistveno ne razlikuje. Začne se takrat, ko se kirurg in bolnica odločita za operacijo ter obsega »informiranje pacienta, vzpostavljanje zaupnega odnosa, spoštovanje dostojanstva, spodbujanje izražanja občutij, empatičen odnos in podporo ter ugotavljanje pacientovih potreb in pomoč pri njihovem zadovoljevanju«.

Pred operativnim posegom v splošni anesteziji potrebuje bolnica anesteziološki pregled, ki vključuje obravnavo zdravstvenega stanja na podlagi posnetka EKG, odčitka rentgena pljuč in do meseca dni starih laboratorijskih izvidov krvi.

Bolnico o datumu sprejema za ginekološko operacijo obvestimo telefonsko največ teden dni vnaprej. Načrtovani sprejemi so v dopoldanskem času na dan pred kirurškim posegom. Administrativni sprejem nadaljujemo z negovalno anamnezo, s katero ob empatičnem komuniciranju pridobimo podatke o socialnem statusu bolnice, zdravilih, ki jih prejema, o alergijah ter ugotavljamo negovalne probleme po 14 osnovnih življenjskih aktivnostih po Virginii Henderson. Hkrati izvajamo prehransko presejanje, ocenjujemo nevarnost za padeč in možnost za nastanek razjed zaradi pritiska. Z zbranimi podatki omogočamo kakovostno zdravstveno nego ter prijaznejše in varnejše bolnišnično okolje. Dan sprejema vključuje tudi predoperativno pripravo črevesnega trakta po naročilu zdravnika glede na obseg ginekološke operacije. Ob tem bolnica prejme kosilo in večerjo z dieto brez vlaknin.

Na jutro pred operativnim posegom se bolnica oprha. Sledi odstranjevanje dlak s kirurškim brivnikom z izmenljivim nastavkom za enkratno uporabo po shemi britja za ginekološke operacije. Če gre za poseg, ki bo trajal več kot 2 uri, bolnici na noge namestimo elastične povoje, kar za večino laparoskopskih posegov ni potrebno.

Pooperativna zdravstvena nega vključuje intenzivni nadzor življenjskih funkcij bolnice na monitorju ter vsaj vsakournu opazovanje rane ter količine in vsebine vseh izločkov po vstavljenih katetrih in

drenih. Ob tem merimo bolečino z vizualno analogno skalo. Za preprečevanje pojava strdkov 8 ur po operativnem posegu pod kožo vbrizgamo odmerek nizkomolekularnega heparina. Na dan operacije večina operirank po laparoskopem posegu dobi večerjo brez vlaknin in ob tem nima težav, medtem ko klasično operirane ginekološke bolnice prejmejo enteralne napitke in pijejo vodo ali čaj večkrat po požirkih. Bolečine pri laparoskopski metodi so blage in slabost ali bruhanje je redko. Vstajanje operirankam odsvetujemo.

Jutranja omotica ali slabotnost je možna po ginekoloških posegih in navadno izzveni po zajtrku. Dan se na oddelku začne z jutranjo nego. Bolnicam pomagamo pri osebni higieni in v sklopu anogenitalne nege po potrebi opravimo sterilno ginekološko umivanje. Glede na tip operacije in zmožnost bolnice se odločimo za stopnjo pomoči pri osebni higieni. Bolnice po odprti operaciji na trebuhu potrebujejo posteljno kopel, laparoskopsko operirane pa pospremimo do kopalnice. Odstranitev urinskega katetra in drenažnih cevk je zgodnejša pri ginekoloških operacijah z laparoskopsko metodo, kar omogoča lažje gibanje v času hospitalizacije in aktivnejši povratek k samostojnosti.

Ob odhodu iz kirurškega oddelka bolnice prejmejo odpustno pismo in navodila v zvezi z jemanjem zdravil, oskrbe operativne rane, seznam najpogostejših morebitne pooperativnih zapletov in ravnanje v takšnih primerih, navodila glede aplikacije nizkomolekularnega heparina v domačem okolju, navodila za izvajanje fizične aktivnosti, prehranjevanja in telesne higiene.

Operacija pri večini ljudi vzbuja strah in negotovost, kar je upravičeno pričakovati, kadar gre za medicinsko diagnozo rak. Sodobno kirurško zdravljenje vodi v hitro obravnavo ginekoloških bolnic tudi v onkologiji. Ob tem ne smemo pozabiti na zadovoljstvo in motiviranost bolnic ob zagotavljanju zadostne psihološke podpore, podajanju informacij in zdravstveno-vzgojnem delovanju ter z nasmehom spodbujati njihovo zaupanje v zdravstveno oskrbo.

Literatura:

1. Andonova M (2009). Predoperativna priprava in pooperativni nadzor. Revija Vita št. 70, Ginekologija. Laparoskopija.
2. Kaligarič L, Ostrožnik V, Petrlin K et al (2012). Zdravstvena vzgoja o pripravi kirurških pacientov na operativni poseg - standard Dejavnosti zdravstvene nege in oskrbe št. SZN – 110. Ljubljana: Onkološki inštitut.
3. Kavčič S, Knafelc JN, Đurić S (2013). Priprava operativnega polja - odstranjevanje dlak poseg - standard Dejavnosti zdravstvene nege in oskrbe št. SZN – 109. Ljubljana: Onkološki inštitut.
4. Kobal B, Pucelj RM (2009). Vloga laparoskopije v ginekološki onkologiji. Revija Vita št. 70, Ginekologija. Laparoskopija.
5. Kobal B, Rakar S, Omahen A et al (2003). Primerjava laparoskopskega in klasičnega kirurškega zdravljenja bolnic z endometrijskim karcinomom. Zdravestn 2003; 72: Supl. II: 35–8.
6. Lewis SL, Dirksen SR, Heitkemper MM et al (2014). Medical-Surgical Nursing: Assessment and Management of Clinical Problems, 9th Edition. Missouri: Elsevier Mosby.
7. McCorkle R, Dowd M, Ercolano E (2009). Effects of a nursing intervention on quality of life outcomes in post-surgical women with gynecological cancers. Psycho-Oncology 18: 62–70. Dostopno na:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/pon.1365> <07.05.2018>

8. Trstenjak U (2017). Vloga medicinske sestre pri psihični pripravi pacienta na operativni poseg. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Zdravstvena fakulteta. Dostopno na: <https://repozitorij.uni-lj.si/Dokument.php?id=92885&lang=slv> <20.04.2018>
9. Wright KN, Jonsdottir GM, Jorgensen S et al (2012). Costs and Outcomes of Abdominal, Vaginal, Laparoscopic and Robotic Hysterectomies. *JSL* Oct-Dec; 16(4): 519–524. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3558885/> <11.05.2018>

Vloga zdravstvene nege pri zdravljenju raka materničnega vratu z brahiradioterapijo

Ana Istenič

Za zagotavljanje učinkovite strokovne pomoči in podpore je treba poznati in razumeti, kako se ženske z rakom materničnega vratu soočajo z zdravljenjem, kakšne strategije pri tem razvijejo in kako dojemajo zdravstveno nego in oskrbo med zdravljenjem z brahiradioterapijo.

Kakovost življenja ginekoloških bolnic je najnižja v obdobju od postavitve diagnoze do zaključka zdravljenja. Zdravstvena nega nenehno vzpostavlja ravnovesje med tehnično zahtevnimi postopki brahiradioterapije (BRT), intenzivno zdravstveno nego, izobraževanjem in psihosocialno podporo bolnic z rakom materničnega vratu. Doživljanje stiske, nelagodja in bolečine sovpada s postopki vstavitve aplikatorja, strogim 24-urnim negibnim ležanjem, prostorsko izolacijo, izkušnja odstranjevanja aplikatorja pa je za številne najhujša. Incidenca in resnost problemov med obsevanjem nihata, kar je za medicinske sestre svojevrsten izziv pri načrtovanju in izvajanju zdravstvene nege teh bolnic. Pomembno je, da medicinske sestre negovalne probleme bolnic prepoznavajo in razumejo in jim posredujejo ustrezne informacije, glede na generacijske in intelektualne potrebe ter glede na fazo zdravljenja.

Bolečina

Pri bolnicah se med BRT kljub neprekinjenemu protibolečinskemu zdravljenju pogosto pojavlja prebijajoča bolečina, ki se izraža kot močna pekoča bolečina v križu in hud pritisk v spodnjem delu trebuha oziroma medenice, ki ga občasno spremlja slabost. Omenjene težave so posledica draženja simpatičnega aferentnega avtonomnega živčevja, do katerega pride med postopkom vstavljanja aplikatorja. Doživljanje bolečine je prav gotovo povezano z doživljanjem stresa in neugodja med nepomičnim 24-urnim ležanjem, brez pravočasne in ustrezne intervencije pa stanje lahko postane nevzdržno. Pomembno je, da medicinska sestra nudi psihično podporo bolnici, jo pouči o specifičnih simptomih razvijajoče se bolečine in ji pojasni, kako lahko najlažje oceni njeno jakost. Medicinska sestra izvaja nenehen nadzor nad psihofizičnim stanjem bolnice vključno z vitalnimi funkcijami, jakostjo bolečine, jo ciljano opazuje in preverja položaj aplikatorja. Pripravi in aplicira predpisano kontinuirano intravenozno analgetično terapijo ter glede na jakost bolečine še bolusne dodatke opioidnega analgetika in anksiolitik med samim obsevanjem ter pol ure pred načrtovanim odstranjevanjem aplikatorja.

Tveganje nastanka razjede zaradi pritiska

Glede na oceno ogroženosti zaradi operativnega postopka, terapevtske negibnosti med BRT in drugih dejavnikov tveganja (zunanje obsevanje, sistemsko konkomitantno zdravljenje, slabši prehranski status) je pri bolnicah med BRT treba opraviti še oceno ogroženosti za

nastanek razjede zaradi pritiska (RZP). Zabeleženo je pogostejše pojavljanje RZP, najpogosteje druge stopnje, s poškodbami dermisa predvsem v sakralnem področju.

V skladu z mednarodnimi smernicami se izvajajo preventivni ukrepi, ki zmanjšajo tveganje za nastanek RZP: zaščita ogroženih delov telesa s preventivnimi oblogami in poliuretanskimi filmi v obliki pršila, statične preventivne blazine iz spominske pene, razbremenitev spodnjih okončin in drugo. RZP se s temi ukrepi zmanjšajo, če pa se kljub temu pojavijo, je poškodba tkiva vsekakor manjša in jo je ob ustrezni oskrbi mogoče hitreje pozdraviti.

Pozni neželeni učinki brahioradioterapije

Strah pred ponovitvijo bolezni, slaba samopodoba, bolečine, pomanjkanje želje po spolnosti, težave v partnerskih odnosih, to je le nekaj težav, ki znižujejo kakovost življenja žensk po zaključenem zdravljenju. Že med samo BRT, zagotovo pa pred odpustom, se zdravstvena vzgoja bolnic posveča zmanjševanju in lajšanju poznih neželenih učinkov zdravljenja (vaginalne adhezije, fibroze, stenoze, suhosti vaginalne sluznice itd.), s čimer je mogoče ohraniti možnost ginekoloških pregledov in spolne aktivnosti. V klinični praksi bolnicam svetujemo redno spiranje nožnice s pomočjo vaginalne spiralkke, uporabo vaginalnih dilatorjev, krem in lubrikantov. Čeprav učinkovitost navedenih ukrepov še ni znanstveno potrjena z randomiziranimi raziskavami in obstajajo le posamezne manjše raziskave v tej smeri, klinične izkušnje kažejo, da so težave bolnic, ki jih izvajajo, manjše.

Bolnice z rakom materničnega vratu potrebujejo individualno, holistično usmerjeno zdravstveno nego. Poseben poudarek je namenjen zdravstveni vzgoji, pri čemer je temeljnega pomena interakcija med medicinsko sestro in bolnico. Usmerjena komunikacija se začne že s prvim stikom in se nadaljuje skozi celoten proces zdravljenja. Med številnimi težavami, ki jih bolnice doživljajo, je treba pozornost nameniti tudi intimnosti in spolnosti (14). Redke bolnice (2) so sposobne v celoti samostojno predelati travmatično izkušnjo z zdravljenjem in sprejeti življenje v novi obliki kot novo kakovost življenja.

Literatura

1. Fang P, Tan KS, Grover S, Mc Fadien MK, Troxel AB & Lin L. Psychosocial encounters correlates with higher patient- reported functional quality of life in gynecological cancer patients receiving radiotherapy. *Radiation oncology* 2015; 10 (34):1–8.
2. Istenič A & Skela Savič B. Zdravljenje raka materničnega vratu z brahiradioterapijo: doživljanje žensk. In: B. Skela Savič, eds. *Medpoklicno in medsektorsko povezovanje za razvoj kakovostne in odzivne zdravstvene obravnave* [Elektronski vir]: 9. mednarodna znanstvena konferenca, Bled, 9. junij 2016, zbornik predavanj z recenzijo. Jesenice: Fakulteta za zdravstvo; 2016: 168–175.
3. Barros GC, Labate RC. Psychological repercussions related to brachytherapy treatment in women with gynecological cancer: analysis of production from 1987 to 2007. *Revista latino-americana de enfermagem*. 2008; 16 (6):1049–53.
4. Wiebe E, Surry K, Derrah L, Murray T, Hammond BY & D'Souza D. Pain and symptom assessment during multiple fractions of gynecologic high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy* 2011; 10:352–356.

5. Onkološki inštitut Ljubljana: Dejavnost zdravstvene nege in oskrbe. Preprečevanje razjede zaradi pritiska [standard]. Tomc D eds. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2013.
6. National Pressure Ulcer Advisory Panel, European Pressure Ulcer Advisory Panel and Pan Pacific Pressure Injury Alliance. Prevention and Treatment of Pressure Ulcers: Quick Reference Guide. Haesler E (ed.). Cambridge Media: Osborne Park, Western Australia; 2014.
7. Društvo za oskrbo ran Slovenije – DORS. Preprečevanje razjede zaradi pritiska – RZP. [prevod in prilagoditev mednarodne smernice]. Ljubljana: Društvo za oskrbo ran Slovenije – DORS; 2013.
8. Istenič A. Pacient na brahiradioterapiji. V: D. Tomc, ed. Opeklina in oskrba ran pri onkoloških pacientih: zbornik predavanj z recenzijo. Portorož, 10. in 11. 2. 2017. Ljubljana: Društvo za oskrbo ran Slovenije (DORS) v sodelovanju z Združenjem zdravnikov družinske medicine Slovenskega zdravniškega društva; 2017:19–26. [Elektronski vir].
9. Correa CSL, Leite ICG, Andrade APS, Guerra MR. Cervical cancer treatment and its effects on sexual function: recent evidence and approach. *Austin J Womens Health* 2015; 2(1): 1010.
10. Jensen PT, Froeding LP. Pelvic radiotherapy and sexual function in women. *Transl Androl Urol* 2015; 4(2):186–205.
11. Kollberg KS, Waldenström AC, Bergmark K, Dunberger G, Rossander A, Wilderâng U et al. Reduced vaginal elasticity, reduced lubrication, and deep and superficial dyspareunia in irradiated gynecological cancer survivors. *Acta Oncologica* 2015; 54:772–779.
12. Morris L, Do V, Chard J, Brand AH. Radiation – induced vaginal stenosis: current perspectives. *Int J Womens Health* 2017; 9:273–279.
13. Cullen K, Fergus K, DasGupta T, Fitch M, Doyle C, Adams L. From “Sex Toy” to intrusive imposition: A qualitative examination of women’s experiences with vaginal dilator use following treatment for gynecological cancer. *J Sex Med* 2012; 9:1162–1173.


14. Maguire R., Kontronoulas G., Simpson M., Paterson C. A systematic review of the supportive care needs of women living with and beyond cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2014. Available at:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.10.030>



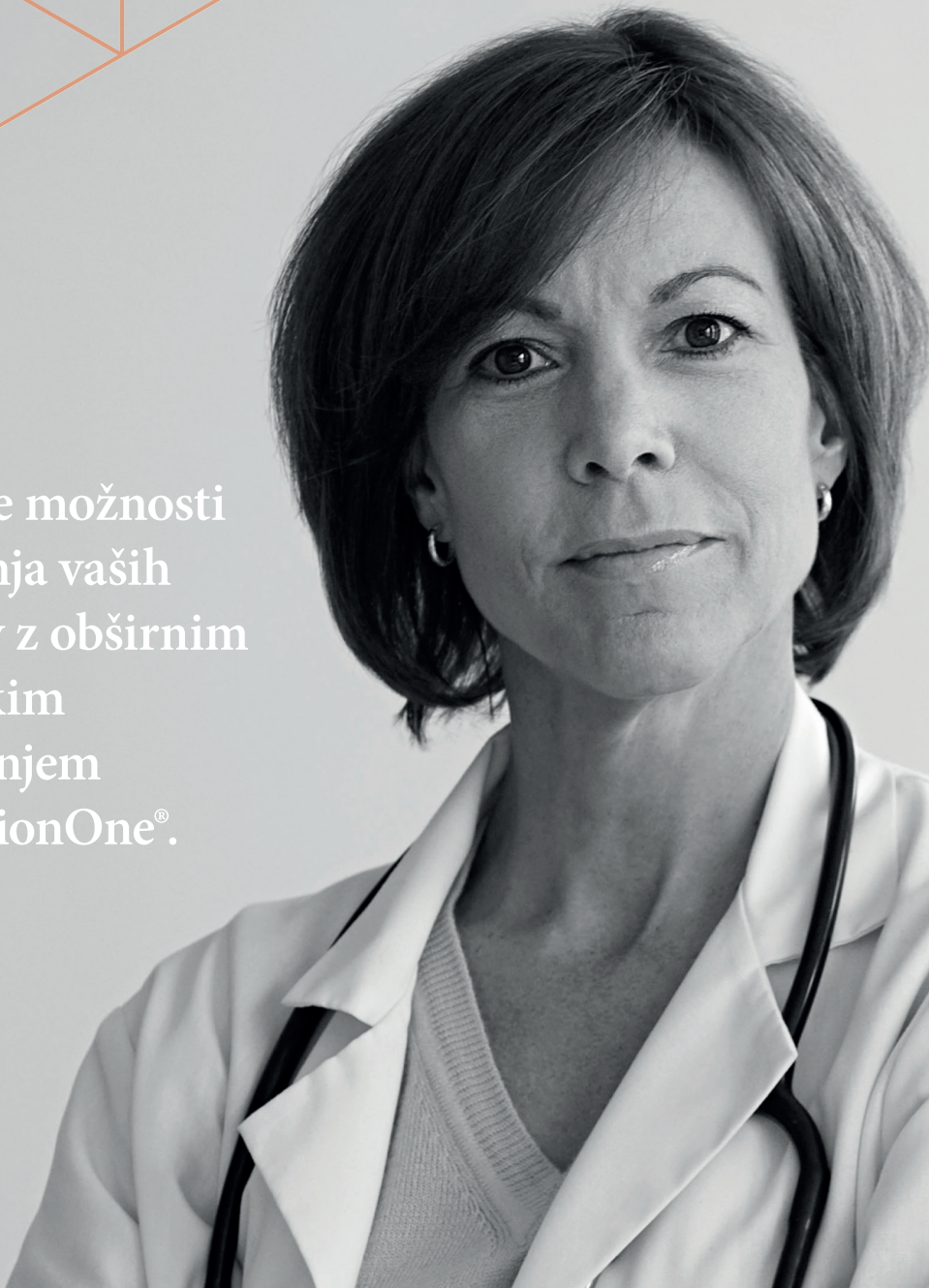
*Z izjemnimi dosežki znanosti
do izjemnih zdravil.*

V družbi Roche združujemo oboje.
Odkrivamo in razvijamo inovativna
zdravila in diagnostične teste, ki
pomagajo ljudem živeti bolje in dlje.





Povečajte možnosti
zdravljenja vaših
bolnikov z obširnim
genomskim
profiliranjem
FoundationOne®.



KEYTRUDA®

(pembrolizumab, MSD)

Zdravilo KEYTRUDA®:

MOČ ZAVIRALCA PD-1

za podaljšano preživetje¹

Literatura:

1. Povzetek glavnih značilnosti
zdravila Keytruda, avgust 2017.



Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, telefon: 01/ 520 42 01, faks: 01/ 520 43 49/50,
Pripravljeno v Sloveniji, september 2017. 1160070-0003 EXP: 09/2018

Samo za strokovno javnost.

H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.



Za ogled celotnega Povzetka glavnih značilnosti zdravila skenirajte QR kodo.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA:
Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki ga dobite pri naših strokovnih sodelavcih ali na sedežu družbe!

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

Ime zdravila: KEYTRUDA 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje in KEYTRUDA 25 mg/mL koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano: • za zdravljenje napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih; • za prvo linijo zdravljenja metastatskega nedrobnočelničnega pljučnega raka (NSCLC) pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; • za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 1\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije. Bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemanjem zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; • za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) in zdravljenje z brentuksimabom vedotinom (BV) nista bila uspešna, in odraslih bolnikov, ki za presaditev niso primerni, zdravljenje z BV pa pri njih ni bilo uspešno; • za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega karcinoma pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; • za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega karcinoma pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin. **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1 pri bolnikih z NSCLC: Bolnike z NSCLC je treba za zdravljenje izbrati na podlagi izražnosti PD-L1, potrjene z validirano preiskavo. Odmerjanje: Zdravilo KEYTRUDA je treba dati v intravenski infuziji v 30 minutah na 3 tedne. Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA je: • 200 mg za NSCLC, ki predhodno še ni bil zdravljen s kemoterapijo, za zdravljenje cHL ali za zdravljenje urotelijskega karcinoma. • 2 mg/kg za NSCLC, ki je bil predhodno že zdravljen s kemoterapijo, ali za zdravljenje melanoma. Bolnike je treba z zdravilom KEYTRUDA zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pri starejših bolnikih, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja: Za primere, kjer je treba zdravljenje zadržati, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0-1 in kadar je treba zdravilo KEYTRUDA trajno ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Ocena statusa PD-L1: Pri ocenjevanju statusa PD-L1 tumorja je pomembno izbrati dobro validirano in robustno metodologijo, da bi čim bolj zmanjšali možnost lažno negativnih ali lažno pozitivnih določitvev. Imunsko pogojeni neželeni učinki (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Imunsko pogojeni neželeni učinki so se pojavili tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba. Imunsko pogojeni neželeni učinki, ki prizadenejo več organskih sistemov, se lahko pojavijo hkrati. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba poskrbeti za ustrežno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide. Po izboljšanju na ≤ 1 . stopnjo je treba začeti postopoma zmanjševati odmerek kortikosteroida v obdobju vsaj 1 meseca. Na podlagi maloštevilnih podatkov iz kliničnih študij se lahko pri bolnikih, pri katerih se imunsko pogojenih neželenih učinkov ne da obvladati

z uporabo kortikosteroidov, razmisli o uporabi drugih sistemskih imunosupresivov. Pembrolizumab se lahko začne znova uporabljati v 12 tednih po zadnjem odmerku zdravila KEYTRUDA, če neželeni učinek ostane na ≤ 1 . stopnji in je bil odmerek kortikosteroida znižan na ≤ 10 mg prednizona ali ekvivalenta na dan. Pembrolizumab je treba trajno ukiniti, če se kateri koli imunsko pogojeni neželeni učinek 3. stopnje znova pojavi oziroma če se pojavi toksičen imunsko pogojeni neželeni učinek 4. stopnje, razen v primeru endokrinopatij, ki so obvladljive z nadomeščanjem hormonov. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri teh bolnikih je treba pretehtati korist zdravljenja s pembrolizumabom in tveganje za morebitno zavrnitev organa. Z infuzijo povezane reakcije: Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. V primeru hudih z infuzijo povezanih reakcij je treba infundiranje ustaviti in pembrolizumab trajno ukiniti. Bolniki z blago ali zmerno z infuzijo povezano reakcijo lahko pembrolizumab še naprej prejemajo pod skrbnim nadzorom; razmisliti je treba o premedikaciji z antipiretikom in antihistaminikom. Za bolezen specifični previdnostni ukrepi: prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti po uvedbi zdravljenja s pembrolizumabom za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pembrolizumaba se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje s pembrolizumabom. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja s pembrolizumabom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja s pembrolizumabom za mater. **Neželeni učinki:** Povzetek varnostnega profila: Pembrolizumab je najpogostejše povezan z imunsko pogojenimi neželenimi učinki. Večina, vključno s hudimi učinki, je po uvedbi ustreznega zdravljenja ali ukinitvi zdravljenja s pembrolizumabom izvenela. Varnost pembrolizumaba so v kliničnih študijah ocenili pri 3.830 bolnikih z napredovalim melanomom, NSCLC, cHL ali urotelijskim karcinomom s štirimi odmerki (2 mg/kg na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki ($> 10\%$) zdravljenja s pembrolizumabom utrujenost (21%), pruritus (16%), izpuščaj (13%), diareja (12%) in navzea (10%). Večina poročanih neželenih učinkov je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Za pogoste, občasne in redke neželene učinke, ki so jih opazili v kliničnih študijah s pembrolizumabom, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Način in režim dajanja zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je samo na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velika Britanija. **Datum zadnje revizije besedila:** 24. avgust 2017.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab, MSD)



GYN 63 3.0 01/2018/A-E



Better Vision

Loop excision under magnification
with the VITOM[®] system

STORZ
KARL STORZ — ENDOSKOPE
THE DIAMOND STANDARD

KARL STORZ SE & Co. KG, Dr.-Karl-Storz-Straße 34, 78532 Tuttlingen/Germany
KARL STORZ Endoskopija d.o.o., Cesta v Gorice 34b, 1000 Ljubljana/Slovenia
www.karlstorz.com