

Mikroinvazivni karcinom materničnega vratu

Microinvasive carcinoma of the uterine cervix

Špela Smrkolj, Renata Košir Pogačnik, Stelio Rakar

*Ginekološka klinika
Ljubljana, Klinični
oddelek za ginekologijo,
Univerzitetni Klinični
center Ljubljana,
Štajmerjeva 3, 1000
Ljubljana*

Korespondenca/ Correspondence:

doc. dr. Špela Smrkolj,
dr. med.
Ginekološka klinika
Ljubljana
Klinični oddelek za
ginekologijo
Univerzitetni klinični
center
Štajmerjeva 3, 1000
Ljubljana, Slovenija
Tel: +386 31 865432
Fax: +386 1 3655433
E-mail: spela.smrkolj@
mf.uni-lj.si

Ključne besede:

mikroinvazivni karcinom,
maternični vrat

Key words:

mikroinvasive carcinoma,
uterine cervix

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2011;
80: 483–488

Izvleček

Karcinom materničnega vratu je druga najpogostejša vrsta raka pri ženskah na svetu ter eden vodilnih vzrokov smrti zaradi raka v razvijajočem se svetu. V Sloveniji je bila leta 2009 incidenca raka materničnega vratu 12,5 primerov na 100.000 žensk, po pogostosti pa med vsemi vrstami raka pri ženskah zaseda osmo mesto. Mikroinvazivni karcinom materničnega vratu je karcinom z največjo globino invazije do 5 mm in največjim površinskim razrastom do 7 mm. V prispevku želimo prikazati razvoj definicije mikroinvazivnega karcinoma materničnega vratu ter opredeliti diagnostični postopek in zdravljenje bolnic z mikroinvazivnim karcinomom materničnega vratu, ki postaja vedno bolj konzervativno.

Uvod

Rak materničnega vratu je druga najpogostejša vrsta raka pri ženskah na svetu ter eden glavnih vzrokov smrti zaradi raka v razvijajočem se svetu. Svetovna zdravstvena organizacija je ocenila, da je na svetu več kot milijon žensk s to boleznijo. V Sloveniji je bila leta 2008 incidenca raka materničnega vratu 12,6 primerov na 100.000 žensk, po pogostosti pa med vsemi vrstami raka pri ženskah zaseda osmo mesto.^{1,2} Večino primerov bolezni (60–70 %) odkrijemo v

Abstract

Cervical cancer is the second most common type of cancer among women in the world, and is one of the leading causes of death among cancer deaths in developing countries. The incidence rate of cervical cancer for Slovenia in 2009 was 12.5 per 100,000 females; by frequency it takes the eighth place among female cancers. Microinvasive carcinoma of the cervix is carcinoma with maximum depth of stromal invasion of 5 mm and maximum horizontal spread of 7 mm. The objective of this review is to present the definition of microinvasive carcinoma of the uterine cervix, to define the diagnostic protocol and treatment of patients with microinvasive carcinoma of the uterine cervix.

zgodnjem, lokaliziranem stadiju bolezni. V zadnjih dveh desetletjih je bil v Sloveniji posebno izrazit porast primerov bolezni v starostnem obdobju 30–40 let; obenem se je v tem obdobju delež žleznega karcinoma povečal s 4–6 % na 20–22 % vseh primerov raka materničnega vratu.³

Zadnja klasifikacija Mednarodnega združenja za ginekologijo in porodništvo (FIGO) iz leta 2009 upošteva klinično ugotovljeno anatomsko razširjenost bolezni in rak materničnega vratu deli na pet stadijev.⁴ Karcinom v stadiju IA imenujemo mikroinvazivni

Prispelo: 23. jun. 2010,
Sprejeto: 18. avg. 2010

karcinom materničnega vratu (MIK), čigar definicija sloni na patohistološki diagnozi. Klasifikacija FIGO deli stadij IA na stadij IA₁, ki pomeni zgodnjo invazijo karcinoma v stromo do globine 3 mm, ter na stadij IA₂, ki označuje MIK z največjo globino invazije v stromo 5 mm. Pri obeh omenjenih stadijih je največja površinska razrast do 7 mm (Slika 1). V strokovnih krogih je bila že od nekdaj prisotna neusklajenost med definicijo in zdravljenjem mikroinvazivnega karcinoma materničnega vratu (MIK). V Sloveniji pri klasificiranju MIK uporabljamo klasifikacijo FIGO, na podlagi katere smo oblikovali tudi načela zdravljenja MIK. Ameriško združenje za ginekološko onkologijo (SGO) uvršča med MIK le primere bolezni z invazijo v stromo do 3 mm brez prisotnosti invazije v krvno ali limfno žilje, ne glede na površinsko razširjenost.

MIK poteka brez simptomov. Bolezen navadno odkrijemo z dodatnimi preiskavami ob nenormalnem brisu po Papanicolaou. Pri makroskopskem pregledu je maternični vrat videti nespremenjen, kolposkopska slika pa je vendarle lahko sumljiva za začetni invazivni karcinom, vendar diagnozo postavimo le z mikroskopskim pregledom vzorca konusa. Napoved izida bolezni je odlična za obe podskupini stadija IA, saj se ponovitev bolezni pojavi le v 1 % do 2 %. Stopnja preživetja za stadij IA₁ je do 99 %, za stadij IA₂ pa med 97 % in 98 %.⁵

Krajši zgodovinski pregled in razvoj definicije mikroinvazivnega karcinoma

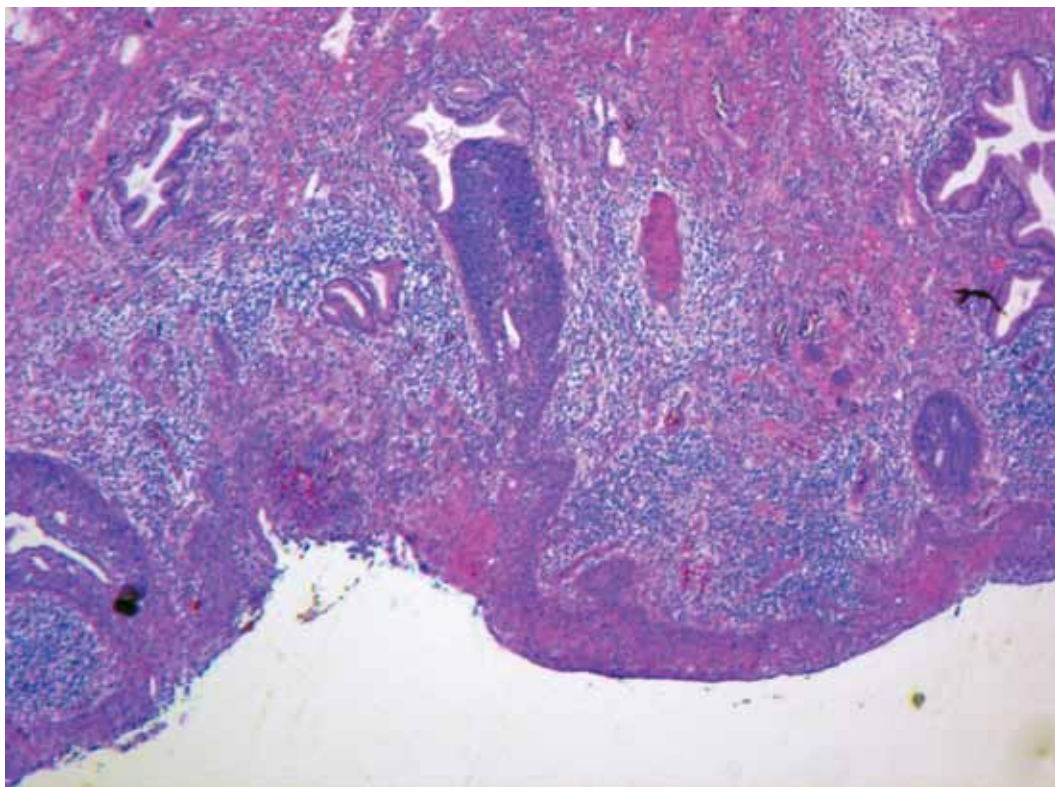
Mestwerdt je prvič definiral MIK leta 1947 na osnovi globine invazije v stromo, ki je morala biti manjša od 5 mm, merjeno od bazalne membrane.⁶ Od takrat naprej so se definicije MIK spreminjale in upoštevale še druga merila, kot so površinska razrast tumorja⁷, volumen tumorja⁸, razrast v krvno in limfno žilje⁹ ter invazija v stromo.^{10,11} Leta 1961 so s klasifikacijo FIGO prvič razdelili stadij I raka materničnega vratu v stadij IA in IB.¹² Stadij IA so primeri predkliničnega karcinoma, ki jih makroskopsko klinično ne moremo diagnosticirati, ampak

le histološko. Leta 1962 se je nato definicija po klasifikaciji FIGO spremenila. Karcinom v stadiju IA je definiran kot karcinom z zgodnjo invazijo v stromo, stadij IB pa so ostali klinično vidni karcinomi, omejeni na maternični vrat. Leta 1974 je SGO definiralo MIK kot spremembo, katere invazija v stromo sega do globine 3 mm ali manj ob odsotnosti invazije v krvno ali limfno žilje, ne glede na površinsko razširjenost karcinoma.¹³ V letu 1976 je klasifikacija FIGO opredelila stadij IA kot MIK, s tem pa je iz uporabe izključila termin predklinični karcinom. Leta 1982 so klasifikacijo FIGO dopolnili, stadij IA pa poimenovali MIK; stadij IB je zajemal tudi klinično neprepoznavni ("okučni") v glavnem endocervikalni rak, ki so ga še pred tem uvrščali v stadij IA. Diagnoza je bila postavljena na podlagi histološkega pregleda tkiva, dobljenega z biopsijo, s konizacijo, z amputacijo porcije ali z odstranitvijo maternice. Ta definicija ni vsebovala meril, oblikovanih na podlagi meritev velikosti rakave spremembe, zato ni dovolj natančno razlikovala med stadijema IA in IB. Leta 1985 je klasifikacija FIGO opredelila MIK kvantitativno. Nova definicija je razdelila stadij I v stadij IA₁ ali karcinom z globino invazije v stromo do 3 mm ter v stadij IA₂ ali karcinom z globino invazije v stromo od 3 do 5 mm in s površinsko razširjenostjo do 7 mm,^{14,15} kar je potrdila tudi klasifikacija FIGO iz leta 2000 ter revizija iz leta 2009.⁴ Ob morebitni prisotnosti razrasta v krvno in limfno žilje že določenega stadija, ki smo ga določili glede na morfolometrične lastnosti tumorja, stadija ne spreminjamo, vendar pa moramo ta dejavnik upoštevati pri odločanju o načinu zdravljenja.

Diagnoza mikroinvazivnega karcinoma materničnega vratu

Zaradi dostopnosti materničnega vratu morebitne bolezenske spremembe spremljamo precej natančno. Poleg anamneze je osnovna klinična preiskava pregled v spekulih ter bimanualni ginekološki pregled, ki mora obsegati tudi rektalni pregled. Bris porcije po Papanicolaou je osnovna citološka preiskava, pri sumljivem citološkem ali kliničnem izvidu pa sta potrebni še kolpo-

Slika 1: Mikroinvazivni karcinom materničnega vratu; barvanje s HE, mikroskopska povečava x200.



skopija in kolposkopsko ciljana biopsija sumljivega mesta na porciji ter po potrebi še abrazija cervikalnega kanala. Če s temi postopki diagnoze še ne potrdimo, je potrebna še diagnostična konizacija. Po histološki verifikaciji ugotavljamo razširjenost procesa, saj ta določa, kakšen bo način zdravljenja. Za racionalnejši terapevtski pristop uporabimo prognostične dejavnike (podobno kot pri ocenjevanju preživetja). Glavni napovedni dejavniki, za katere vemo, da povečujejo tveganje za zasevanje, ponovitev ali posledično smrt zaradi raka materničnega vratu, so: globina invazije in površinska razširjenost, način invazijske rasti, razrast v krvno in limfno žilje, volumen tumorja, celični tip in stanje kirurških robov po odstranitvi sprememb ter novejši biološki označevalci, ki s svojo prisotnostjo napovedujejo večjo agresivnost tumorja.¹⁶⁻¹⁸

Zdravljenje bolnic z MIK

Pri relativno mladih bolnicah z rakom materničnega vratu je indicirano primarno operacijsko zdravljenje. Slovenska ginekologija ima dolgotrajne izkušnje z radikalno ginekološko kirurgijo po zaslugi profesorja Novaka, ki je modificiral Wertheimovo ope-

racijo in znižal odstotek ureterovaginalnih fistul z 10–15 % na 2 %.¹⁹ Indikacije za radikalno vaginalno histerektomijo po Schauti so se v zadnjih desetletjih zmanjšale, saj je bila v preteklosti glavna indikacija MIK, vendar pa postaja operacija po Schauti z uvedbo laparoskopske limfadenektomije spet aktualna pri začetnih oblikah cervikalnega karcinoma.

Danes je merilo za uspešno zdravljenje ne samo preživetje bolnic, ampak tudi kakovost življenja po zdravljenju. Večjo pozornost posvečamo ohranitvi funkcij medeničnih organov (mehur, črevo, spolna funkcija), pri mlajših bolnicah pa tudi ohranitvi rodne sposobnosti.²⁰ Približno 20–30 % zgodnjih oblik raka materničnega vratu diagnosticiramo pri ženskah v rodnem obdobju, zato je pomembno, da ugotovimo tiste primere, pri katerih je možnost zasevanja majhna in jih zato lahko uspešno zdravimo s posegom, ki ohrani rodno sposobnost.^{3,21}

Dargent je razvil radikalno trahielektomijo, ki je modifikacija operacije po Schauti in s katero odstranimo le maternični vrat in parametrije.²² Pionirja te ideje sta bila Aburel in Novak, ki sta že pred 50 leti opisala »subfundično radikalno histerektomijo«.²³ Indikacije za radikalno trahielektomijo naj bi

Slika 2: Točkovanje karcinoma materničnega vratu v stadiju IA po patomorfoloških merilih.

Točkovanje karcinoma cerviksa v stadiju Ia po patomorfoloških kriterijih.

Ime in priimek:.....

Morfološka značilnost		Število točk
Histološki tip karcinoma	Neporoženevajoč ploščatocelični	1
	Poroženevajoč ploščatocelični	2
	Adenokarcinomi in drugi epitelijski tumorji	2
Mitotična aktivnost	5-10 mitoz	1
	Več kot 10 mitoz	2
Tip invazije	Odrivajoča ali posamezni brstiči	1
	Kapljasta	5
	Mrežasta	7
Obrambna reakcija – slaba		1
Invazija v žile		10
Globina invazije	Manj kot 3 mm	2
	Od 3 do 5 mm	4
	5 mm ali več	8
Skupno število točk		

Horizontalna rast karcinoma več kot 7 mm – stadij I B.

Predlagana terapija glede na morfološko oceno:

- za 7 točk ali manj.....konizacija
- za 8 do 12 točk.....vaginalna ali abdominalna histerektomija brez parametrijev in brez vaginalne manšete, oziroma z vaginalno manšeto, glede na kolposkopski izvid
- nad 12 točkabdominalna histerektomija z limfadenektomijo, brez parametrijev in brez vaginalne manšete, oziroma z vaginalno manšeto, glede na kolposkopski izvid

Po obsegu invazije v globino in po horizontalni razširjenosti, skladno s klasifikacijo FIGO (1995), je primer ploščatoceličnega karcinoma cerviksa razvrščen v:

- stadij I A 1
- stadij I A 2
- stadij I B

Patolog:

bili primeri raka materničnega vratu v stadiju IA₁ z limfovaskularno invazijo ter stadija IA₂ in začetni stadij IB₁.^{21,22}

Pojavlja se vprašanje, ali ni morda pri zgoraj opisanih indikacijah že dovolj obsežna klasična konizacija (negativni kirurški

robovi) s pelvično limfadenektomijo ali brez nje ali pa celo samo z biopsijo varovalne bezgavke. V prihodnosti bo lahko konizacija z neoadjuvantno kemoterapijo pri mladih bolnicah alternativa radikalnemu kirurške-

mu posegu pri začetnih oblikah cervikalnega karcinoma.

Naše izkušnje

Zaradi dilem o načinu zdravljenja je na Ginekološki kliniki v Ljubljani profesor Rainer že leta 1981 uvedel sistem točkovanja histoloških napovednih dejavnikov (Slika 2), na podlagi katerega smo predlagali določeno obliko zdravljenja.²⁴ Naknadno smo po letu 1989 sistem modificirali in radikalnost zmanjšali tako, da je bila konizacija ustrezno zdravljenje pri seštevku do 7, navadna histerektomija pri seštevku med 8 in 12 ter histerektomija z limfadenektomijo pri seštevku, večjem od 12 točk. Po tej modifikaciji sistema točkovanja indikacije za radikalno histerektomijo niso več obstajale.²⁵ Danes smo še bolj konzervativni in se pri mlajših bolnicah, ki še želijo roditi, tudi pri seštevku, večjem od 8, odločamo za konizacijo s pelvično laparoskopsko limfadenektomijo ali brez nje (prisotnost limfovaskularne invazije). Pri spremljanju bolnic, ki jih zdravimo bolj konzervativno, igra pomembno vlogo tudi testiranje za humani papilomavirus.²⁶

Naši podatki o 405 bolnicah z MIK v stadijih IA₁ in IA₂, ki smo jih zdravili v obdobju 1981–2003, potrjujejo ustreznost konzervativnega načina operativnega zdravljenja: odstotek konizacij se je v zadnjem obdobju povečal s 36 % na 71 % (1994–2003).²⁷ V tem obdobju smo imeli pri bolnicah, zdravljenih samo s konizacijo, 1,7 % recidivov (3 na 176 primerov). Naše izkušnje in izkušnje drugih avtorjev potrjujejo, da je prizadetost bezgavk pri bolezni v stadiju IA (tudi IA₂) zelo nizka, prav tako je verjetnost prizadetosti parametrijev pri začetni invaziji minimalna, zato je radikalna histerektomija t. i. prekomerno zdravljenje (*angl. overtreatment*).^{28,29,30} Omenjeni podatki veljajo za zdravljenje ploščatoceličnega MIK.

Bolj zahtevna je izbira zdravljenja pri začetnem invazivnem adenokarcinomu. Prav tako ni soglasja glede histološke definicije mikroinvazije.³¹ Konzervativno zdravljenje s konizacijo je glede narave bolezni in pogoste endocervikalne umeščenosti z večžariščno razrastjo bolj problematično.³² Naše stališče o izbiri načina zdravljenja mikroin-

vazivnega adenokarcinoma (20 % vseh stadijev IA) je, da pri bolezni v stadiju IA₁ lahko ukrepamo konzervativno (konizacija), pri bolezni v stadiju IA₂ pa se rajši odločimo za radikalnejši poseg.

Zaključki

Večino primerov MIK (ploščatocelični in adenokarcinom) lahko uspešno zdravimo s samo konizacijo. Pri bolezni v stadiju IA₂, posebno ob prisotni limfovaskularni invaziji, napravimo naknadno še laparoskopsko pelvično limfadenektomijo. Pri mladih bolnicah, ki še želijo roditi, se odločimo individualno in po izčrpni obrazložitvi ter pristanku bolnice na izvedbo izbranega načina zdravljenja.

Literatura

1. Primic Žakelj M. Državni program Zora–Izjava za javnost ob Evropskem tednu preprečevanja raka materničnega vratu 24.–30. januar 2010. Zora Jul 2010. Dosegljivo na: <http://zora.onko-i.si>.
2. Rak v Sloveniji 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2010. (Register raka Republike Slovenije).
3. Stelio Rakar. Diagnostika in zdravljenje raka materničnega vratu. In: Štabuc B, et al. Rak rodil In: XVI. seminar in memoriam dr. Dušana Reje. 2008; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku; 2008.
4. The new FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium and sarcomas (editorial). *Gynecol Oncol* 2009; 115: 325–28.
5. Di Saia P, Creasman WT. Microinvasive carcinoma of the cervix. In: *Clinical gynecologic oncology*. 5th ed, St. Louis: Mosby-Year Book, Inc; 1997: 52–56.
6. Mestwerdt G. Die Frühdiagnose des Kollumkarzinoms. *Zentralbl Gynäkol* 1947; 69: 198–202.
7. Leman MH, Benson WL, Kurman RJ, Park RC. Microinvasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1976; 48: 571.
8. Burghardt E, Holzer E. Minimal invasive cancer (microcarcinoma). *Clin Oncol* 1982; 1: 315–22.
9. Benson WL, Norris HJ. A critical review of the frequency of lymph node metastasis and death from microinvasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1977; 49: 632–8.
10. Rainer S. Patohistološka merila pri zdravljenju karcinoma cerviksa stadija Ia. *Jugoslav Ginek Obstet* 1978; 18: 149–54.
11. Van Nagell JR, Greewell N, Powell DF, Donaldson ES, Hanson MB, Gay EC. Microinvasive carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 981–91.
12. Burghardt E. Diagnostic and prognostic criteria in cervical microcarcinoma. In: Burghardt E, Holzer

- E, eds. Minimal invasive cancer (microcarcinoma). *Clin Oncol* 1982; 1: 323.
13. Pluta M, Rob L, Charvat M, Chmel R, Halaska M Jr, Skapa P, Robova H. Less radical surgery than radical hysterectomy in early stage cervical cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2009; 113: 181–4.
14. Rogers LJ, Luesley DM. Stage IA2 cervical carcinoma: how much treatment is enough? *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 1620–4.
15. Koliopoulos G, Sotiriadis A, Kyrgiou M, Martin-Hirsch P, Makrydimas G, Paraskevidis E. Conservative surgical methods for FIGO stage IA2 squamous cervical carcinoma and their role in preserving women's fertility. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 469–73.
16. Burnett AF, Roman LD, O Meara AT, Morrov CP. Radical vaginal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy for preservation of fertility in early cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003; 88: 419–23.
17. Schlaerth JB, Spirtos NM, Schlaerth AC. Radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine preservation in the treatment of the cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 29–34.
18. Shepherd JH, Mould T, Oram DH. Radical trachelectomy in early stage carcinoma of the cervix: outcome as judged by recurrence and fertility rates. *BJOG* 2001; 108: 882–5.
19. Novak F. Procedure for the reduction of number of uterovaginal fistules after Wertheim's operation. *Am J Obstet Gynaecol* 1956; 72: 506.
20. Wright JD, Nathavitharana R, Lewin SN, Sun X, Deutsch I, Burke WM, et al. Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. *Obstet Gynecol*. 2010 Mar; 115: 585–90.
21. Plante M. Fertility preservation in the management of cervical cancer. *CME J Gynecol Oncol* 2003; 8: 128–38.
22. 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.
23. Novak F. Radical abdominal sub-corporeal extirpation of the cervix with bilateral pelvic lymph nodes dissection in cancer in situ of the cervix. *Acta Medica Yugoslavica* 1952; 6: 59–71.
24. Rainer S, Eržen M, Kališnik M. L'epithelioma microinvasif du col uterin. Extrait des Actualites Gynecologiques, quatorzieme serie. Paris: Masson; 1983. p. 165–70.
25. Eržen M, Rakar S. Prognostic factors in microinvasive cervical carcinoma. *CME J Gynecol Oncol* 2001; 6: 307–23.
26. Cairns M, Cuschieri KS, Cubie HA, Cruickshank ME. High-risk HPV genotyping in the follow-up of women treated conservatively for microinvasive cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 154–7.
27. Rakar S, Kobal B, Cvjetičanin B, Možina A, Eržen M. Preservation of reproductive function in early stage cervical cancer. Proceedings of 12th World Congress on Human Reproduction; 2005 March 10–13; Venice. Rome: CIC Edizioni Internazionali; 2005. p. 159–63.
28. Monaghan JM. The management of microinvasive carcinoma of the cervix. *CME J Gynecol Oncol* 2002; 84: 145–9.
29. Van Meurs H, Visser O, Buist MR, Ten Kate FJW, Van der Velden J. Frequency of pelvic lymph node metastases and parametrial involvement in stage IA2 cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 21–6.
30. Beiner ME, Covens A. Radical Vaginal Trachelectomy as a Method of Fertility Preservation for Cervical Cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 353–61.
31. Balega J, Michael H, Hurteau J, Moore DH, Santesteban J, Sutton GP, et al. The risk of nodal metastasis in early adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 104–9.
32. Papastefanou I, Panagopoulos P, Samolis S, Karadagli S, Katsoulis M. Minimal deviation adenocarcinoma of the cervix in a patient with a high-grade cervical squamous intraepithelial lesion: case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010; 31: 227–9.