

SPREMLJANJE BOLNIC Z GINEKOLOŠKIMI RAKI PO ZAKLJUČENEM ZDRAVLJENJU

Darja Arko

UKC Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Ljubljanska 5,
2000 Maribor

Povzetek

Število žensk, ki so se zdravile zaradi ginekoloških rakov, se večja zaradi staranje populacije, zgodnjega odkrivanja bolezni in bolj uspešnih načinov zdravljenja. Rak in zdravljenje raka prizadenejo ženske na več nivojih, fizično in psihično. Najpogostejše težave so kronične bolečine, utrujenost, limfedem, nevropatija, anksioznost in depresija. Ginekološki raki in njihovo zdravljenje imajo dodatno še pomemben negativen vpliv tudi na spolno življenje. Spremljanje bolnic po zdravljenju raka zato ni namenjeno samo zgodnjemu odkrivanju morebitne ponovitve bolezni, ampak tudi zagotavljanju čim boljše kakovosti življenja. Pomembno in potrebno je, da pri bolnicah po zdravljenju ginekoloških rakov prepoznamo in lajšamo težave, ki so posledica bodisi bolezni same ali pa posledica zdravljenja raka.

Načini in organizacija spremljanja bolnic z ginekološkimi raki se močno razlikuje med posameznimi centri in državami, jasnih dokazov, kateri je najboljši način dela, ni. Verjetnost ponovitve bolezni se razlikuje glede na vrsto raka, stadij bolezni, stanje bolnice in glede na to, kako je bila zdravljena, zato je tudi spremljanje smiselno prilagoditi posameznici, kar poudarja večina sodobnih smernic.

Ginekološki raki predstavljajo heterogeno skupino bolezni. Mednarodna in domača priporočila o spremljanju so narejena za posamezne lokalizacije in so na kratko predstavljena v prispisku.

Uvod

Število žensk, ki so se zdravile zaradi ginekoloških rakov, narašča, delno zaradi staranja populacije, delno zaradi zgodnjega odkrivanja bolezni in bolj uspešnih načinov zdravljenja. V skladu s tem se večja tudi število pregledov v okviru spremljanja po zdravljenju. Ocenjujejo, da se je v obdobju 2008 do 2022 število pregledov žensk z ginekološkimi raki podvojilo. Po podatkih Registra raka RS smo v letu 2020 odkrili 734 novih ginekoloških rakov, pričakovano največ rakov materničnega telesa (373), sledita rak jajčnikov (151) in rak materničnega vratu (133), ostali raki so redki (2). V tem letu je bila prevalenca najpogostejših treh ginekoloških rakov 10.142.

Jasnih, z dokazi podprtih podatkov o tem, kakšna je dobrobit pregledov v okviru spremljanja ginekoloških onkoloških bolnic, kako pogosti naj bodo pregledi in na kakšen način naj se izvajajo, nimamo. Priporočila in smernice temeljijo na mnenjih strokovnjakov in opazovalnih raziskavah. V nadaljevanju so povzete mednarodne in slovenske smernice in priporočila za spremljanje bolnic po radikalnem zdravljenju za posamezne ginekološke rake.

Rak maternične sluznice

Rak maternične sluznice je najpogostejši ginekološki rak, ki ga v več kot 80 % odkrijemo v zgodnjem stadiju bolezni, v katerem je 5-letno preživetje odlično (95 %), vendar je kljub temu tveganje za ponovitev bolezni od 2 do 15 %, pri napredovanih stadijih pa tveganje naraste na do 50 %. Večina ponovitev bolezni je v prvih treh letih in so simptomatske. Verjetnost odkritja bolezni med načrtovanimi pregledi je majhna.

Smernice evropskih združenj ESGO/ESTRO/ESP (European Society of Gynecological Oncology/European society for radiotherapy and Oncology/European society of Pathology) za rak maternične sluznice, objavljene leta 2021, protokola spremljanja bolnic posebej ne navajajo, poudarjajo pa pomen psiho-onkološke podpore in individualno obravnavo. Smernice ESMO (European Society for Medical Oncology) iz leta 2022 priporočajo preglede bolnic z nizkim tveganjem na 6 mesecev prvi 2 leti, nato letno 5 let, lahko tudi samo s telefonsko konzultacijo, za bolnice z visokim tveganjem pa na 3 mesece 3 leta, nato na 6 mesecev do petega leta. Slikovnih preiskav rutinsko ne priporočajo, prav tako ne določanje tumorskega označevalca CA 125 in citoloških brisov.

Slovenska priporočila iz leta 2018 priporočajo klinični pregled na 3 do 4 mesece 2 leti, nato na 6 mesecev 5 let. Slikovne preiskave so priporočene le v primeru kliničnih indikacij. Priporočajo tudi genetsko svetovanje.

Rak jajčnikov

Bolezen večinoma, pri okoli dveh tretjinah bolnic, odkrijemo v napredovalem stadiju, daleč najpogostejši (90 %) so epitelni tumorji.

Priporočila ESGO/ESMO/ESP za obravnavo bolnic z rakom jajčnika, objavljena februarja 2024, nimajo standardnega protokola in frekvence pregledov v okviru spremljanja, kot smiselne navajajo obravnave na 3 do 4 mesece prvi 2 leti in nato na 6 mesecev 3 do 5 let. Spremljanje po več kot 5 letih se presoja individualno. Obravnave naj bodo zastavljene individualno glede na prognozične dejavnike in prejeto

zdravljenje. Posebej poudarjajo pomen ocene in obravnave težav, povezanih z zdravljenjem, ter vključevanje fizioterapije, psiho-onkološke in socialne pomoči.

Smernice ESMO za epiteljske rake jajčnikov iz leta 2023 priporočajo spremljanje samo s kliničnim pregledom, pogostost pregledov ne opredeljujejo. Pomen določanja CA 125 zaenkrat ni povsem jasen. Čeprav rezultati prospektivne raziskave, objavljeni leta 2010, niso pokazali razlik v skupnem preživetju med bolnicami, ki so prejele kemoterapijo ob povišanju CA 125 in tistimi, ki so začele zdravljenje ob kliničnih težavah, pa je vprašanje, ki ostaja odprto, ali je morda v današnji dobi bolj občutljivih slikovnih preiskav (PET/CT), sekundarni citoredukciji in novih tarčnih zdravilih določanje CA 125 smiselno. ESMO je izdal tudi posebne smernice za ne-epiteljske tumorje jajčnika, ki opredeljujejo pogostnost in način spremljanja teh bolnic.

Slovenska priporočila za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom iz leta 2022 svetujejo kontrole na 4 mesece prvi 2 leti, nato na 6 mesecev 3 leta, potem letno. Pregled naj vključuje klinični vaginalni pregled in ginekološki UZ, določanje tumorskega označevalca CA 125 je opcijsko. Slikovne preiskave opravimo samo v primeru klinične indikacije ali porasta CA 125. Bolnice s seroznim rakom jajčnikov visoke stopnje malignosti napotimo na genetsko svetovanje in testiranje.

Rak materničnega vratu

Incidenca raka materničnega vratu se v svetu zelo razlikuje. Zahvaljujoč presejalnemu programu Zora sodi Slovenija med dežele z nizko incidenco te bolezni.

Združenja ESGO/ESTRO/ESP so leta 2023 posodobila smernice iz leta 2018. Ključne spremembe so poudarek na individualnem protokolu spremljanja, tako glede preiskav kot tudi glede frekvence pregledov, zato priporočeni intervali pregledov, za razliko od prejšnjih smernic, niso navedeni. Za oceno tveganja za ponovitev bolezni priporočajo uporabo prognostičnih modelov, ki so na voljo npr. na spletni strani ESGO, in spremljanje v centrih, ki so specializiranih za zdravljenje in spremljanje ginekoloških onkoloških bolnic. Enako kot prejšnje v obravnavi priporočajo anamnezo in klinični pregled (v zrcalih, bimanualni pregled). Laboratorijske in slikovne preiskave izvajamo glede na oceno tveganja za ponovitev bolezni oz. v primeru simptomov ali kliničnih najdb, ki nakazujejo možnost ponovitve bolezni. Citološki pregled brisa krna nožnice ni indiciran. Ostaja priporočilo, da po ohranitveni operaciji opravimo testiranje na prisotnost HPV na 6 do 12 in 24 mesecev. V novih smernicah je močan poudarek na spremljanju kakovosti življenja in posledic zdravljenja, kot so seksualna disfunkcija, limfedem, klimakterične težave, osteoporoza, genito-urinarne težave, bolečine, utrujenost, ter lajšanju navedenih težav. Enako, kot v predhodnih priporočilih, bolnice po radikalni kemo-radioterapiji in brahiradioterapiji spremljamo ne prej kot po treh

mesecih za oceno odziva tumorja s slikovnimi preiskavami, nove smernice pa dodajajo, da je za oceno odziva na zdravljenje treba uporabiti enako slikovno preiskavo, kot smo je uporabili pred začetkom zdravljenja. Rutinski citološki pregledi in biopsije za odkrivanje morebitne ponovitve bolezni tudi pri teh bolnicah niso indicirani.

Smernice ESMO iz leta 2017 so v marsičem podobne. Priporočajo anamnezo in klinični pregled (vaginalno, rektalno). Citološki pregled krna nožnice ni indiciran, prav tako ne slikovne preiskave pri asimptomatskih bolnicah. Priporočena časovnica pregledov je na 3 do 6 mesecev prvi 2 leti, nato na 6 do 12 mesecev do 5. leta, potem pa preusmeritev bolnic na primarni nivo.

Slovenska priporočila iz leta 2019 so povzetek smernic ESGO/ESTRO/ESP iz leta 2018 in priporočajo preglede na 3 do 4 mesece prvi 2 leti, nato pa na 6 do 12 mesecev 5 let.

Rak zunanjega spolovila

Rak zunanjega spolovila se večinoma pojavi pri starejši populaciji, z vrhom pojavnosti okoli 80 let.

V posodobljenih smernicah ESGO iz leta 2023 optimalen način spremljanja ni natančno opredeljen in naj bo individualno prilagojen. Pri bolnicah po kirurškem zdravljenju brez znakov bolezni so pregledi priporočeni okvirno, in sicer prvi pregled po 6 do 8 tednih, potem na 3 do 4 mesece 2 leti, nato 6-mesečno ali letno do 5 let.

Opravimo klinični pregled zunanjega spolovila in ingvinalnih bezgavk. Laboratorijske preiskave in slikovne preiskave so priporočene samo v primeru simptomov ali patološkega kliničnega statusa. Pri bolnicah z rakom zunanjega spolovila obstaja okoli 10-% verjetnost, da razvijejo displazijo materničnega vratu ali nožnice, zato je s teh lokacij smiselno odvzeti brise za citološko preiskavo ali HPV. Pri raku zunanjega spolovila obstaja tveganje za ponovitev ali nov primarni rak tudi še več kot 5 let po primarnem zdravljenju, zato je smiselno podaljšano spremljanje, še posebej, kadar so prisotne dermatoze (lichen sclerosus) ali displazije.

Slovenske smernice iz leta 2020 so povzetek smernic ESGO iz leta 2017, ki niso bistveno drugačne od posodobljenih.

Rak nožnice

Rak nožnice predstavlja samo 2 % ginekoloških rakov in 4,5 % rakov pri otrocih, zato je pri pripravi evropskih smernic za obravnavo bolnic z rakom nožnice, ki so izšle leta 2023, poleg združenj ESGO in ESTRO sodelovalo tudi Evropsko združenje za pediatrično onkologijo SIOPe (European Society of Pediatric Oncology). Rak nožnice se pri 70 do 80 % bolnic ponovi v prvih dveh letih po zdravljenju in najpogosteje lokalno.

Lokalni recidiv je večinoma simptomatski in ga odkrijemo s kliničnim pregledom. Citološke preiskave so pokazale nizko zanesljivost, še posebej po zdravljenju z radioterapijo. Rutinske slikovne in laboratorijske preiskave ne prinašajo dobrobiti in so indicirane le v primeru kliničnih težav ali suspektnega kliničnega statusa. Trenutno ni jasnih podatkov o smiselnosti in koristi cepljenja proti HPV po zdravljenju raka nožnice. Smernice ESGO/ESTRO/SIOPe priporočajo individualno shemo spremljanja glede na značilnosti tumorja in načina zdravljenja. Ker je največ ponovitev bolezni prvi dve leti po zdravljenju, pa je splošno priporočilo pregledi na 3 do 4 mesece 2 leti in nato na 6 do 12 mesecev 5 let.

Slovenskih priporočil za zdravljenje in spremljanje raka nožnice nimamo.

Zaključek

Novejše smernice in priporočila za spremljanja ginekoloških onkoloških bolnic poudarjajo pomen celostne in multidisciplinarne obravnave bolnic, ne samo v smislu odkrivanja ponovitev bolezni, ampak predvsem v iskanju in obravnavi težav, ki so posledica bolezni same ali zdravljenja. Časovnice spremljanja so vse bolj okvirne, poudarjajo individualno obravnavo glede na vrsto raka, stadij, splošno stanje bolnice in težave, ki jih ima. V prihodnje bo verjetno smiselno izdelati individualne načrte spremljanje za vsako bolnico posebej glede frekvence, načina spremljanja in tudi glede razporeditve obravnav med specializiranimi ustanovami in primarnim nivojem ginekologov.

Literatura

1. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 2023; 33: 649–66.
2. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31: 12–39.
3. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31: 12–39.
4. González-Martín A, Harter P, Leary A, Lorusso D, Miller RE, Pothuri B et al. ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34: 833–48.
5. Kershaw VF, Chainrai M, Radley CS. Patient initiated follow up in Obstetrics and Gynaecology: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2022; 272: 123–9.
6. Kovačević N, Šegedin B, Merlo S (ur). Priporočila za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in primarnim peritonealnim seroznim rakom v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2022.
7. Ledermann JA, Matias-Guiu X, Amant F, Concin N, Davidson B, Fotopoulou C et al. ESGO-ESMO-ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease. *Ann Oncol*. 2024; 35: 248–66.
8. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28: 72–83.
9. Merlo S, Kovačević N (ur). Priporočila za obravnavo bolnic z rakom zunanjega spolovila. Ljubljana: Onkološki inštitut 2020.
10. Nout RA, Calaminus G, Planchamp F, Chargari C, Lax S, Martelliet H et al. ESTRO/ESGO/SIOPE Guidelines for the management of patients with vaginal cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2023; 33: 1185–1202.
11. Oonk MHN, Planchamp F, Baldwin P, Mahner S, Mirza MR, Fischerova D et al. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients with Vulvar Cancer - Update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 2023; 33:1023–43.
12. Rak v Sloveniji 2020. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2023.

13. Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, Prat J, Oaknin A, Pautier P, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29: iv1-iv18.
14. Šegedin B, Merlo S (ur). Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu. Ljubljana: Državni program Zora – Onkološki inštitut, 2019.
15. Šegedin B, Merlo S, Smrkolj Š (ur). Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega telesa. Ljubljana: Onkološki inštitut: Združenje za radioterapijo in onkologijo 2018.
16. Zola P, Macchi C, Cibula D, Colombo N, Kimmig R, Maggino T et al. Follow-up in Gynecological Malignancies: A State of Art. *Int J Gynecol Cancer*. 2015; 7: 1151–64.