

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Irena Perić**

**POJAVNOST I LIJEČENJE OBOLJELIH OD IA STADIJA KARCINOMA  
MATERNIČNOG VRATA U KBC-u SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2014. / 2015.**

**Mentor:**

**Prof. prim. dr. sc. Deni Karelović, dr. med**

**U Splitu, srpanj 2015.**

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. EPIDEMIOLOGIJA.....	2
1.1.1. Rizični čimbenici.....	2
1.2. ANATOMIJA.....	3
1.2.1. Unutarnji ženski spolni organi.....	3
1.2.2. Vanjski ženski spolni organi.....	4
1.3. PATOLOGIJA.....	4
1.3.1. Prekursori cervikalnog planocelularnog karcinoma.....	4
1.3.2. Prekursori cervikalnog adenokarcinoma.....	6
1.4. INVAZIVNI RAK MATERNIČNOG VRATA.....	7
1.4.1. Staging.....	7
1.4.2. Klinička slika i dijagnoza raka materničnog vrata.....	9
1.6.2.1. Putovi širenja bolesti.....	9
1.6.2.2. Simptomi.....	9
1.6.2.3. Dijagnoza.....	10
1.5. LIJEČENJE.....	10
1.5.1. Kirurško liječenje raka materničnog vrata.....	12
1.5.1.1. Kirurško liječenje raka materničnog vrata stadija IA.....	13
1.5.1.2. Komplikacije kirurškog liječenja.....	14
1.6. PREVENCIJA.....	14
2. CILJ.....	16
3. MATERIJAL I METODE.....	18
4. REZULTATI.....	20
5. RASPRAVA.....	28
6. ZAKLJUČAK.....	34
7. LITERATURA.....	37
8. SAŽETAK.....	42
9. SUMMARY.....	44
10. ŽIVOTOPIS.....	46

*Zahvaljujem mentoru prof. prim. dr. sc. Deniju Kareloviću na stručnoj pomoći i susretljivosti prilikom izrade diplomskog rada!*

*Hvala mojoj obitelji i prijateljima na ljubavi i podršci!*

## **1. UVOD**

## **1.1. EPIDEMIOLOGIJA**

Rak materničnog vrata (lat. *ca. cervicis uteri*) je na četvrtom mjestu po učestalosti karcinoma kod žena u svijetu. Godine 2012-te procijenjeno je da je dijagnosticirano oko 528 000 novih slučajeva raka materničnog vrata te da je oko 266 000 žena umrlo od te bolesti. Više od 85 % oboljenja od karcinoma cerviksa i smrti povezanih s tim karcinomom, događaju se u zemljama u razvoju (1). Rak vrata maternice treće je sijelo raka u velikim dijelovima Afrike, Južne Amerike i Azije. Od 1998. godine, incidencija je u padu, međutim, posljednjih godina rezultati nisu zadovoljavajući. U Europi najvišu incidenciju tog raka imaju zemlje istočne Europe (3).

Rak materničnog vrata (RMV) je najčešći rak koji se javlja kod žena između 15 i 34 godine života te zauzima 16 % svih karcinoma koji se dijagnosticiraju u toj dobnoj skupini. Za razliku od većine karcinoma, karcinom materničnog vrata prvenstveno zahvaća žene mlađe dobi i to 62% dijagnosticiranih žena imaju 50 godina ili manje. Vršak incidencije bilježi se kod žena u dobi između 25 i 29 godina (3). Karcinom pločastih stanica (skvamozni karcinom) čini 75-85% svih karcinoma vrata maternice. Incidencija adenokarcinoma vrata maternice bilježi stalan porast posljednjih desetak godina i na njega otpada 15-25 % svih karcinoma vrata maternice (4).

U Republici Hrvatskoj (RH) rak materničnog vrata nalazi se na 10. mjestu ljestvice incidencije te na 9. mjestu ljestvice smrtnosti od raka u žena. Prema posljednjim podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ), u Hrvatskoj je zabilježeno 321 novooboljelih žena u 2011. godini. U istoj godini od ove zloćudne bolesti umrlo je 111 žena. Dvije trećine novooboljelih žena mlađe je od 60 godina (5).

### **1.1.1. Rizični čimbenici**

Uzrok nastanka raka materničnog vrata je nepoznat, ali je poznato da je DNA humani papilomavirusa (HPV) prisutna u oko 93% slučajeva raka vrata maternice i njegovih prekursorskih lezija. Dodatni rizični čimbenici su: spolna aktivnost prije 17. godine, više partnera ili partner koji je imao više partnerica, nezaštićeni spolni odnos, infekcija HIV-om, pušenje, dugotrajno uzimanje oralnih kontraceptiva (uzimanje više od 5 godina trostruko povećava rizik nastanka raka), velik broj djece (žene s peterodjece su pod trostruko većim rizikom od nulipara), prehrana s malo voća i povrća, majke koje su u trudnoći uzimale DES

(diethylstilbestrol), žene starije od 50 godina, niži socioekonomski status te žene koje uopće nisu imale PAPA razmaz i žene koje nisu imale PAPA razmaz više godina (2,6).

## 1.2. ANATOMIJA

### 1.2.1. Unutarnji ženski spolni organi

Jajnik (lat. *ovarium*) i jajovod (lat. *tuba uterina, salpinx*) zdjelčni su organi prekriveni (i pridržani) peritonealnim naborima; mezovarijem i mezosalpinksom. Za maternicu su vezani vlastitim ovarijalnim ligamentom, uz stražnju trbušnu stijenk u vaskularnim suspenzornim ligamentom jajnika. Jajnik je parni žlijezdani organ u kojem sazrijevaju i oslobađaju se spolne stanice te stvaraju i u cirkulaciju oslobađaju ženske spolne hormone. Jajovodi su cjevasti organi s provodnom funkcijom, a u njihovom se lumenu zbiva oplodnja. Na njima se razlikuju resičasti i ljevčkasti infundibul, široka ampula, uzak istmus i kratki transmuralni uterini segment. Jajnici i jajovodi irigirani su preko parnih grana trbušne aorte (ovarijalne arterije) i grana unutarnje ilijačne arterije (uterine arterije) koje obilno anastomoziraju jedna s drugom i s istoimenim kontralateralnim arterijama (9).

Maternica (lat. *uterus*) je neparni, šuplji organ oblika obrnuto postavljene kruške, spljoštene od sprijeda prema natrag i središnji je organ reproduktivnog sustava žene. U maternici se blastocista implantira te razvija embrij pa fetus. Trup (lat. *corpus*), koji čini gornje dvije trećine maternice, i vrat (lat. *cervix*), koji čini donju trećinu maternice, dva su glavna dijela organa i imaju troslojnu stijenk u; žlijezdano-vaskularni endometrij koji se ciklički značajno mijenja, hormonski osjetljiv široki miometrij koji je izgrađen od glatke muskulature i vanjski sloj visceralnog peritoneuma (perimetrija) koji prekriva veći dio trupa i fundusa, a lateralno se nastavlja u široku materničnu svezu. Na trupu razlikuju se prednja površina (lat. *facies vesicalis*) i stražnja površina (lat. *facies intestinalis*) te rub maternice (lat. *margo uteri*) koji čini lateralni spoj tih površina. Masivni dio trupa koji se proteže iznad spoja maternice s jajovodima naziva se dno (lat. *fundus uteri*), a na njegovom spoju s lateralnim rubom nalaze se maternični rogovi (lat. *cornu uteri dextrum et sinistrum*). S obzirom na odnos prema rodnici, donji, valjkasti dio maternice nazvan vratom dijeli se na iznadvaginalni (lat. *portio supravaginalis cervicis*) i vaginalni (lat. *portio vaginalis cervicis*) segment koji se, budući da strši u lumen rodnice, karakterizira prednjim i sražnjim zadebljanjima (lat. *labium*

*anterius et posterius*) materničnog otvora (lat. *ostium uteri*). Maternični vrat podržan je pasivno (tzv. kardinalnim ligamentima) i aktivno (mišićima zdjeličnog dna), a trup je u odnosu prema vratu pregnut prema naprijed (lat. *anteflexio uteri*). Na prjelasku trupa u vrat nalazi se vidljivo suženje maternice (lat. *isthmus uteri*). Maternica je u cijelosti također nagnuta prema naprijed u odnosu prema osi rodnice (lat. *anteversio uteri*) (9).

Rodnica (lat. *vagina*) je vezivno-mišićni šuplji organ koji povezuje maternični vrat sa stidnicom. Položena je između uretre i rektuma s kojima je u bliskom odnosu. U rodnicu je antero-superiorno smješten znatni dio materničnog vrata oko kojeg se formiraju rodnički svodovi. Najveći se dio rodnice nalazi iznad zdjeličnog dna i opskrpljen je uterinim i vaginalnim granama unutarnje ilijačne arterije. Donji dio rodnice nalazi se u sastavu međice (9).

### **1.2.2. Vanjski ženski spolni organi**

Stidnica (lat. *vulva* ili *pudendum femininum*) je skupa organa smješten ispod i ispred dna male zdjelice u području urogenitalnog trokuta. Urogenitalni trokut je prednji dio perinealnog područja omeđen spojnicama obiju sjednih kvrga i donjeg ruba pubične simfize. Stidnica se sastoji od slijedećih dijelova: stidni brežuljak ili uzvisina, velike i male stidne usne, predvorje rodnice, dražica, kavernoza tijela koja okružuju predvorje u kojeg se otvaraju žlijezde. Svi vanjski spolni organi nalaze se izvan prostora male zdjelice u užem smislu, dakle, ispod i ispred mišićnog dna zdjelice (9).

## **1.3. PATOLOGIJA**

### **1.3.1. Prekursori cervikalnog planocelularnog karcinoma**

Besthsda sustav klasificira intraepitelne lezije s obzirom na citološku dijagnozu. Prvu skupinu čini pločasta intraepitelijalna promjena niskog stupnja rizika (L-SIL ili engl. *low risk squamous intraepithelial lesion*), u koju su uključene promjene poput koilocitne atipije i CIN (cervikalna intraepitelijalna novotvorina ili engl. *cervical intraepithelial neoplasia*) I. Drugu skupinu čine pločaste intraepitelne promjene visokog stupnja rizika (H-SIL ili engl. *high risk*

*squamous intraepithelial lesion*) u koju ulaze promjene s obilježnjima za CIN II i CIN III. Glavni okrivljeni čimbenik za nastanak ovih lezija i kasnije invazivnog karcinoma je humani papiloma virus (HPV) (10).

HPV možemo podijeliti na one visokog stupnja rizika za razvoj karcinoma i one niskog stupnja. Niski rizik imaju tipovi 6,11,26,40,42,43,44,53,54,55,62 i 66. Visoki rizik imaju tipovi 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 i 68. U općoj populaciji distribucija HPV-a visokog rizika je slijedeća: HPV 16 (53%), 18 (15%), 45 (9%), 31 (6%), 33 (3%). Trajanje infekcije ako nema kancerogenog učinka je različito za različite tipove (11).

Pločaste intraepitelijalne lezije ne pokazuju odgovarajuće makroskopske promjene. One su nespecifične i mogu se očitovati kao leukoplakija, erozija, cervicitis ili su bez vidljivih makroskopskih promjena. Najveći broj tih promjena razvija se u zoni transformacije epitela odnosno na granici višeslojno pločastog i cilindričnog epitela. Mjesto gdje višeslojni pločasti epitel prelazi u mucinozni cilindrični epitel naziva se skvamokolumnarna granica, a njezina se pozicija mijenja tijekom života žene. Početna je upravo na mjestu vanjskog ušća, dok se kod žena koje su rodile pomiče prema van (egzocervikalni dio) i vidljiva je golim okom. Cilindrični epitel koji izlazi iz endocervikalnog kanala zamijenjuje se pločastim: prerastanjem pločastog epitela s egzocervikalne porcije (epidermizacija) i još važnije pločastom diferencijacijom iz pluripotentnih pričuvnih stanica (pločasta metaplazija) smještenih ispod cilindričnog endocervikalnog epitela. Ovo područje novostvorenog pločastog epitela naziva se prijelazna zona (zona transformacije) i zajedno sa skvamokolumnarnom granicom centralno je mjesto nastanka prekanceroza i karcinoma vrata maternice. Tijekom života (reproduktivna dob) ova granica se povlači prema endocervikalnom kanalu i obično u postmenopauzi više nije vidljiva okom (12,13).

Histološka prosudba tih promjena zasniva se na kvalitativnim i kvantitativnim promjenama gledano na cijelu debljinu zahvaćenog epitela. Zasniva se na značajkama stanica, načinu njihova rasporeda, odnosno stupnju zrelosti te na odnosu prema žlijezdama i stromi.

U histološkoj slici interpretacije intraepitelne lezije ključni su slijedeći elementi:

- diferencijacija : ima li je ili nema, dio (postotak) epitela koji pokazuje promjene
- nuklearne abnormalnosti: odnos veličine jezgra i citoplazmi, hiperkromazija, nuklearni, pleomorfizam i anizonukleoza
- mitotska aktivnost: broj mitozu, u kojem dijelu debljine epitela se nalaze, abnormalni oblici (patološke mitoze)



Koristeći sve ove kriterije, intraepitelijalne neoplazije dijelimo u dva stupnja, L-SIL i H-SIL. L-SIL je najblaži oblik intraepitelijalnih poremećaja višeslojno pločastog epitela vrata maternice i ne zahvaćaju više od trećine debljine tog epitela, mjereno od bazalne membrane. Postoji sazrijevanje u dvije gornje trećine debljine epitela, uz blage nuklearne atipije sve do površine koje upućuju na zaostajanje u nuklearnom sazrijevanju. Nuklearne abnormalnosti nisu jake nigdje, a mitoze su rijetke i ograničene na donju trećinu debljine epitela. H-SIL je teška displazija ili karcinom nultnog stupnja i uznapredovali je stupanj intraepitelne novotvorine u koje promjene zauzimaju cijelu debljinu višeslojno pločastog epitela ili više od dvije trećine debljine. Sazrijevanje u potpunosti izostaje ili je ograničeno na manje od gornje trećine. Nuklearne abnormalnosti su vrlo izražene kroz gotovo cijelu ili cijelu debljinu epitela. Mitoze su brojne i prožimaju cijelu debljinu epitela te su često atipične (13).

### **1.3.2. Prekursori cervikalnog adenokarcinoma**

Endocervikalne glandularne lezije izazivaju posebnu pažnju zbog povećane prevalencije invazivnog adenokarcinoma i njihovih prekursorskih lezija. Nazivlja koja se koriste su: endocervikalna displazija, atipična hiperplazija te cervikalna glandularna intraepitelna neoplazija (CIGN). Preporučuje se korištenje neutralnijeg naziva tj. endocervikalna glandularna atipija koja još nije AIS zbog nejasnoća koje postoje oko biološkog značenja navedenih promjena (14).

Adenokarcinom in situ (AIS) cerviksa je pojam koji nema karakteristični makroskopski prepoznatljiv izgled, ali je histološki prepoznatljiv. Vidljive se endocervikalne žlijezde obložene cilindričnim epitlom koje izgledom odgovaraju invazivno adenokarcinomu, ali naravno invazija strome nije vidljiva. Izražena je pseudostratifikacija (dva ili više redova) stanica s izduženim hiperkromatskim jezgrama te oskudnom citoplazmom. Zahvaćenost žlijezda može biti fokalna, multifokalna ili difuzna. Mitoze su brojne. Javlja se najčešće kao tipični endocervikalni tip, endometrioidni tip te vrlo rijetko kao adenoskvamozni ili klarocelularni tip. Karcinoembrionalni antigen (CEA) nalazi se u oko 70% AIS-a. Ako sve ove atipije (čak i vrlo izražene) nalazimo u samo jednoj žlijezdi, ne preporučuje se korištenje naziva AIS, već samo endocervikalna glandularna atipija. Sumnje na invaziju postavljaju se kad nalazimo promjene dublje u stijenci od najdubljih kripta. AIS kao i početno invazivni adenokarcinom nikada ne treba liječiti LLETZ-om (engl. *Large Loop Excision of the Transformation Zone*) (14,15).

## 1.4. INVAZIVNI RAK MATERNIČNOG VRATA

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) u suradnji s Internacionalnim udruženjem ginekoloških patologa (IUGP) revidirala je klasifikaciju raka materničnog vrata u tri skupine: planocelularni karcinom, adenokarcinom i ostale epitelne tumore (14).

### 1.4.1. Staging

SGO (engl. *Society of Gynecologic Oncology*) i FIGO (engl. *The International Federation of Gynecology and Obstetrics*) u svojim klasifikacijama ne specificiraju tip epitela (pločasti, cilindrični) u početno invazivnim karcinomima, iz čega proizlazi da je i terapijski postupak isti. Za razliku od njih Japanski autori pojam mikroinvazije koriste samo za promjene pločastog epitela. Mikroinvazivni karcinomi su skupina tumora s minimalnim rizikom metastaziranja.

**SGO-** Rak materničnog vrata stadija IA1: dubina invazije u stromu na jednom ili više mjesta od baze epitela, manja od 3mm bez zahvaćanja limfokapilarnih prostora (LKP) (14)

**FIGO-** klinički stadij IA i IB1 definiraju se kao rani ili početno invazivni rak materničnog vrata (16), a stadij IA1 kao mikroinvazivni rak materničnog vrata. IA1: stromalna invazija od baze epitela manja ili jednaka 3 mm sa horizontalnim širenjem invazivnog dijela manjim ili jednakim 7 mm bez obzir na zahvaćanje LKP. IA2: po FIGO klasifikaciji iz 1994. godine, ne pripada mikroinvazivnom raku materničnog vrata (17). FIGO je godine 1994-te prihvatila novo kirurško-patološko stupnjevanje raka vrata maternice. Utvrđivanje točnog stadija bolesti vrlo je važno zbog predmnijevanja ishoda bolesti i zbog praćenja (*follow up*) bolesnica. Što je bolest otkrivena u višem stadiju, to je prognoza lošija (14).

**Japanski komitet za određivanje stadija ginekoloških karcinoma-** 1A: dubina invazije strome do 3 mm od bazalne membrane isključivo pokrovnog epitela, bez limfokapilarne invazije (LKI) (14).

Tablica 1. Revidirana FIGO klasifikacija raka materničnog vrata iz 2009. godine (18).

Stadij 0	<b>Intraepitelijani karcinom ( carcinoma in situ)</b>
Stadij I	<b>Karcinomski stadij ograničen na vrat maternice</b>
IA	Invazivni karcinom koji se može otkriti samo mikroskopskim pregledom. Stromalna invazija je najdublje 5 mm i nije šira od 7 mm (promjera). LKI nema utjecaja na klasifikaciju
IA1	Dubina stromalne invazije $\leq 3$ mm, a širina (promjer) lezije $\leq 7$ mm
IA2	Dubina stromalne invazije $> 3$ mm, ali $\leq 5$ mm, a širina (promjer) lezije $\leq 7$ mm
IB	Klinički vidljiv karcinom ili pretklinička lezija veća od stadija IA2
IB1	Klinički vidljiv karcinom promjera $\leq 4$ cm
IB2	Karcinom promjera $> 4$ cm
Stadij II	<b>Karcinom se proširio u rodnicu, ali ne u distalnu trećinu ili je infiltrirao parametrij, ali ne do zdjelične stijenke</b>
IIA	Karcinom se proširio u rodnicu, ali nema infiltracije parametrija
IIA1	Klinički vidljiv karcinom promjera $\leq 4$ cm
IIA2	Klinički vidljiv karcinom promjera $> 4$ cm
IIB	Parametrij je infiltriran, ali ne do zdjelične stijenke, ni u distalnu trećinu rodnice
Stadij III	<b>Karcinom se proširio u distalnu trećinu rodnice i/ili dopire do zdjelične stijenke i/ili uzrokuje hidronefrozu ili zatajaenje bubrega</b>
IIIA	Karcinom zahvaća donju trećinu rodnice, ali ne dopire do zdjelične stijenke
IIIB	Karcinom dopire do zdjelične stijenke i/ili urokuje hidronefrozu ili zatajenje bubrega
IV	<b>Karcinom je zahvatio sluznicu mokraćnog mjehura i/ili rektuma (IVA) ili je metastazirao van zdjelice (IVB)</b>

Sva raznolikost podjela proizlazi iz specifične građe vrata maternice jer za razliku od npr: kože ili crijeva, nema anatomske različitih struktura koje grade stijenku vrata maternice (sluznica, podsluznica, mišićni sloj) na kojima bi se mogla logično temeljiti klasifikacija invazije istih. Takve podjele bi trebale predstavljati granicu sigurnosti do koje možemo primjenjivati konzervativnu terapiju. Poznato je da je velika većina smrtnih ishoda bolesnica sa karcinomom vrata maternice nađena u grupama koje karakterizira: invazija limfokapilarnih prostora + dubina invazije veća od 5 mm i/ili volumen tumora veći od 2,5 cm (14). U *staging*-u najviše se uzima u obzir FIGO klasifikacija.

## **1.4.2. Klinička slika i dijagnostika raka vrata maternice**

### **1.4.2.1. Putovi širenja bolesti**

Karcinom cerviksa širi se urastanjem u okolno tkivo (per continuitatem), limfogenim putem te hematogenim putem. Hematogenim putem taj karcinom obično metastazira u uznapredovaloj fazi bolesti. Limfatični put širenja uključuje regionalne limfne čvorove, tzv. prve barijere. To su parametralni, opturatorni, presakralni i limfni čvorovi uz unutarnju ilijakalnu arteriju. Druga su zapreka limfni čvorovi uz zajedničku ilijakalnu arteriju te preponski i paraaortalni limfni čvorovi. Rijetko se nađu presadnice u supraklavikularnim limfnim čvorovima. Hematogene metastaze uglavnom se nađu u plućima i mozgu (4).

### **1.4.2.2. Simptomi**

Prvi znak bolesti je sukrvavi iscjedak iz rodnice nevezan za menstrualni ciklus. Klasični je simptom povremeno, bezbolno krvarenje ili prljanje (spotting), koje obično nastupa nakon koitusa ili kupanja. Neke bolesnice navode uz to i bol te osjećaj nelagode tijekom snošaja. Napredovanjem bolesti krvarenja postaju učestalija, obilnija te duže traju. Uz to, pojavljuju se i bolovi u križima, kukovima i natkoljenicama kao rezultat širenja bolesti u zdjelicu, a uzrokovani su pritiskom na opturatorni i ishijadični živac. U nekih bolesnica se pojavljuju dizurija zbog infiltracije prednjih parametrija). Razvoj edema donjih udova rezultat je blokade limfatične drenaže i kompresije zdjelčnih vena. Opstruktivna uropatija sa znakovima hidronefroze uz povišene serumske vrijednosti ureje i kreatinina karakterističan je

simptom uznapredovale bolesti. Hematurija i krvarenje iz rektuma pojavljuju se u preterminalnoj fazi bolesti i obično su popraćeni bjedilom, mršavljenjem i znakovima karcinomske kaheksije. Nerijetko nastaju i masivna krvarenja iz rodnice (19).

### 1.4.2.3. Dijagnoza

Dijagnozu postavljamo, a moguću proširenu bolest određujemo na temelju ovih pregleda i pretraga:

- ginekološki pregled u spekulima i rektovaginalni palpacijski pregled
- kolposkopija i biopsija sumnjivih dijelova vrata maternice
- biopsija s vidljivog tumora
- endocervikalna kiretaža (kada karcinom nije vidljiv na površini vrata maternice, a u citološkom obrisku imamo zloćudne stanice)
- ultrazvučni pregled zdjelice i trbuha (stanje bubrega i jetre)
- cistoskopija (prodor u mokraćni mjehur)
- infuzijska urografija (ima li znakova opstrukcijske uropatije)
- rektosigmoidoskop (prodor u kolon)
- CT ili, još bolje, MRI zbog utvrđivanja proširenosti bolesti na okolne struktura ili zdjelične i paraortalne limfne čvorove)
- rentgenska snimka pluća
- scintigrafija skeleta (kada je povišena vrijednost alkalne fosfataze u serumu)
- kirurško-patološko određivanje stadija (staging) za stadije I i II (odstranjenje zdjeličnih i paraortalnih limfnih čvorova te njihova patohistološka analiza) (19)

## 1.5. LIJEČENJE

Liječenje raka materničnog vrata je složeno i multidisciplinarno. Na temelju stupnja prekanceroze, odnosno o veličini invazivnog karcinoma odlučuje se o načinu liječenja, koje je uvijek potrebno učiniti što poštenijim, znajući da je osim izliječenja od primarne bolesti, bitno osigurati što veću kvalitetu života. Dvije su razine na kojima treba tražiti doprinos patologa u liječenju bolesnica s prekancerozom ili mikroinvazivnim karcinomom vrata maternice, a iziskuju blisku suradnju ginekologa, citologa i patologa, odnosno kvalitetnu interpretaciju patohistoloških nalaza. Prva razina je bioptički materijal na kojem se postavlja

osnovna patohistološka dijagnoza nužna za određivanje primarnog terapijskog postupka. Radi se o malim biopsijama uzetim kliještima ili nešto većim uzetim nožem, odnosno loop-elektrokirurškoj eksciziji (LEEP, engl. *Loop Electrosurgical Excision Procedure*). Uz njih je obavezno učiniti i ekskohleaciju cervikalnog kanala (osim kod trudnica) kako bi se prikupilo što više pokazatelja potrebnih za pravilnu odluku o daljnjim postupcima. (*Mala biopsija* je nužna za određivanje stupnja CIN-a. Ona može govoriti o invaziji, ali najčešće nije dostatna za procjenu stvarne dubine invazije jer u pravilu je manja od nekoliko milimetara. *Klinasta biopsija nožem* je značajno bolja za procjenu dubine eventualne invazije te ima veću vjerojatnost procjene invazije limfokapilarnih prostora. Kod *LLETZ-biopsije* sve je isto kao i kod male biopsije, osim što se mora obratiti posebna pažnja pri interpretaciji rubova jer su sigurno manje ili više termički oštećeni. *Ekskohleacija endocervikalnog kanala* nam pomaže u procjeni proširenosti CIN-a dublje u kanal. Najvažnija je kod početno invazivnih karcinoma, ali rijetko je iz kohleata moguće vidjeti invaziju. Nalaz tračaka atipičnog pločastog epitela bez strome u ekskohleatu upućuje na značajan rizik invazije. Rizik za dublju invaziju raste s dobi. Druga razina je operacijski materijal (konizat vrata maternice ili cijela maternica). Svaka konizacija je dio dijagnostičkog postupka u definitivnoj procjeni stupnja CIN-a ili početno invazivnog karcinoma (14).

Konizacija postaje terapijska ukoliko su:

- egzocervikalni rubovi konusa bez tumora
- endocervikalni vrh konusa bez tumora
- lateralni resekcijski rubovi konusa bez tumora
- eventualna invazija početna i ne dopire niti do jednog ruba
- ne nalazi se tumorskih stanica u limfokapilarnim prostorima
- ekskohleat učinjen uz konizaciju adekvatan i nema tumora

Liječenje ovisi o stadiju bolesti, a može biti: kirurško, zračenjem, kemoterapijom ili kombinirano. Izbor liječenja ovisi o kliničkoj procjeni (stadij bolesti) i o stavu (algoritam, postupak) institucije u kojoj se liječenje provodi. Načelno odluka o izboru i vrsti liječenja donosi se timski. U timu su ginekolog, anesteziolog, radioterapeut, patolog, citolog, a po potrebi i drugi specijalisti (kirurg, urolog) (20).

Dok je za liječenje ranih stadija bolesti dovoljno učiniti LEEP, konizaciju ili jednostavnu histerektomiju kod žena starijih od 45 godina koje ne žele sačuvati plodnost, kod uznapredovalijih stadija potrebna je neoadjuvantna radioterapija uz radikalnu histerektomiju.

Kod posljednjih stadija bolesti primjenjuje se palijativno liječenje radio- ili kemoterapijom koje ordinira onkolog (21).

### 1.5.1. Kirurško liječenje raka materničnog vrata

Prvi zapisi o kirurškom liječenju karcinoma cerviksa sežu u 16. i 17. Stoljeće (Pare, Tulpius) kada se radila amputacija cervikalnog tumora. Potkraj 19. Stoljeća, Wertheim je učinio prvu radikalnu histerektomiju (odstranjenje maternice uz resekciju parametrija i zdjeličnu limfadenektomiju). Nekoliko godina kasnije, Schauta je primjenio radikalnu histerektomiju vaginalnim putem (20). Godine 1974-te Piver, Rutledge i Smith dijele radikalnu histerektomiju na 5 razreda. Mnogi kirurzi i ginekolozi širom svijeta prihvaćaju tu podjelu. Ipak, ona s vremenom postaje zastarjela. Stoga, godine 2007-e, SCGCG (engl. *The Surgeons Committee of the Gynecologic Cancer Group*), koji je član GCG-EORTC-a (engl. *The European Organization of Research and Treatment of Cancer*), predložio je i prihvatio novu revidiranu podjelu (21). Godinu dana kasnije, Querleu i Morrow objavljuju dodatnu podjelu u časopisu *Lancet Oncology*. Danas se u kirurškom liječenju raka materničnog vrata, većina ginekologa pridržava klasifikacije proširene histerektomije po Piver-Rutledgeu iz 1974. godine (20).

Tablica 2. Opseg zahvata u odnosu na klinički stadij bolesti (Piver-Rutledge, 1974) (20).

Tip operacije	Klinički stadij	Opseg zahvata
I	Stadij Ia1	Ekstrafacijalna histerektomija
II	Stadij Ia2	Histerektomija+uklanjanje medijalne polovice lateralnih i sakrouterinih ligamenata te gornje trećine rodnice
III	Stadij Ib i IIa	Histerektomija+odstranjenje čitavih lateralnih ligamenata i sakrouterinih ligamenata te gornje trećine rodnice
IV	Stadij IIb	III + uklanjanje čitavog periureteralnog tkiva i proksimalne ¾ rodnice
V	Recidiv	IV + uklanjanje distalnog dijela uretera i mokraćnog mjehura

### 1.5.1.1. Kirurško liječenje raka materničnog vrata stadija IA

Prema brojnim istraživanjima, rak materničnog vrata se najčešće pojavljuje u stadiju I (tablica 3.).

Tablica 3. Pojavnost raka materničnog vrata po stadijima bolesti (22,23,24,25).

Klinički stadij bolesti	Pojavnost
I	52,2 %
II	33,6%
III	10,7%
IV	3,5%

Kod liječenja mladih bolesnica sa stadijem IA1 raka materničnog vrata, dovoljno je učiniti konizaciju. U starijih bolesnica može se učiniti i jednostavna histerektomija s resekcijom svodova vagine, ali moramo biti sigurni da je invazija doista manja od 3 mm. Stoga, prije odluke o histerektomiji, treba učiniti biopsiju hladnim nožem pod kontrolom kolposkopa. U dvojbjenim situacijama (starija dob, nevidljiva skvamokolumna granica) najprihvatljivije je učiniti dijagnostičku konizaciju, koja je u većini slučajeva ujedno i terapijska (20). Kod liječenja bolesnica sa stadijem IA2, najprihvatljivije je učiniti Piver-Rutledgeovu histerektomiju tipa II sa zdjeličnom limfadenektomijom. U bolesnica mlađih od 35 godina, poželjno je učiniti i transpoziciju jajnika kako bi ih premjestili izvan polja zračenja u slučaju da je indicirano nakon operacije. Ovaj tip operacije može se izvesti na otvorenom trbuhu (laparotomijom) ili laparo-vaginalnim pristupom. S obzirom na razvoj endoskopske kirurgije, posljednjih desetak godina u kirurškom liječenju raka vrata maternice sve više primjenjuju kombinirani pristup. Naime laparoskopskim putem se odstrane zdjelični i paraortalni limfni čvorovi, zatim se učini klasična Schautina radikalna histerektomija vaginalnim putem. Takva se operacija naziva laparoskopski asistiranom radikalnom vaginalnom histerektomijom (LARVH). Ovakav pristup omogućuje maksimalnu radikalnost zahvata i rabi se u liječenju karcinoma stadij IA2, IB i IIA. Posljednjih nekoliko godina radi se i trahelektomija (grč. *trachelos* – vrat) za liječenje stadija IA2. Ovaj pristup primjenjuje se u mlađih žena koje još žele rađati. U literaturi su opisane uredne trudnoće nakon ovakvog zahvata, naravno, u profilaktičku serklažu. Bolesnice koje imaju kontraindikacije za kirurški zahvat, liječimo zračenjem (20).



### 1.5.1.2. Komplikacije kirurškog liječenja

Osim uobičajenih ranih i kasnih komplikacija poslijeoperacijskih komplikacija, radikalni kirurški pristup ima i svoje specifične komplikacije:

1. Disfunkcija mokraćnog mjehura zbog oštećenja simpatičke i parasimpatičke inervacije pojavljuje u 1-5 % operiranih bolesnica. Karakterizirana je hipertoničnim, kontrahiranim mokraćnim mjehurom reduciranog kapaciteta. Katkad se može pojaviti i parcijalna atonija mokraćnog mjehura sa zadržavanjem urina i posljedičnom uroinfekcijom.
2. Ureterovaginalna ili vesicovaginalna fistula pojavljuje se u 1-2 % operiranih bolesnica.
3. Zdjelična limfocista nastaje u 1-20% radikalno operiranih bolesnica zbog nakupljanja limfe u retroperitonejskom prostoru. Obično su asimptomatske i ne zahtijevaju dodatno liječenje.
4. Tromboza zdjeličnih vena i edemi donjih udova pojavljuju se u 0,5-4% operiranih bolesnica (21).

**Tablica 4.** Prikaz petogodišnjeg preživljenja bolesnica s obzirom na stadij bolesti (20).

Stadij	Preživljenje (%)
Ia	95-99%
Ib	84-91%
IIa	75-83%
IIb	58-67%
III	34-45%
IV	7-14%

## 1.6. PREVENCIJA

Mogućnost za primarnu prevenciju jest spriječavanje infekcije s HPV-om, dakle, edukacija adolescenata za odgovorno spolno ponašanje te razvoj učinkovitog profilaktičkog cjepiva i proizvodnja učinkovitog vaginalnog mikrobicida. Bitno je poznavanje rizičnih čimbenika kao i poznavanje znakova i simptoma koji se mogu povezati s rakom vrata maternice. Probir cervikalnim razmazom po Papanicolaouu (PAPA-test) i odgovarajuća terapija mogu dovesti do znatnog smanjenja incidencije i mortaliteta. Obriskak može upozoriti

na prekancerozne lezije, kao i in situ ili rani stadij invazivnog raka. Liječenje takvih lezija je vrlo uspješno, iako ih se mnogo više dijagnosticira nego što bi ih napredovalo do invazivnog karcinoma ako ne bi bile liječene. Sekundarna prevencija mora se usredotočiti na razvoj uspješnog antivirusnog sredstva za liječenje HPV-a i/ili za prevenciju integracije HPV gena E6/E7 u genom domaćina i posljedične transformacije tumurogenih proteina, eventualni razvoj terapijskog cjepiva za prevenciju progresije HPV-a, poboljšanje osjetljivosti i specifičnosti probira zdravstvenog odgoja i programa probira na one teško dostupne (2,7). Prema programu mjera zdravstvene zaštite iz osnovnog zdravstvenog osiguranja iz godine 2002. predviđeno je za zdravstvenu zaštitu žena u Hrvatskoj obavljanje ginekološkog pregleda i obriska po Papanicolaouu jednom godišnje do jednom u tri godine od početka spolne aktivnosti ili od 18. godine života. Nakon tri ili više uredna nalaza test se može ponoviti u većim vremenskim razmacima, ali ne većim od tri godine (o čemu odlučuje izabrani ginekolog). Češći probir se radi u žena s povećanim rizikom za oboljenje (8). Oportunistički probir Papa-testom u Hrvatskoj se uspješno provodi od pedesetih godina prošlog stoljeća (5). Broj PAPA razmaza iznosio je 2001. godine u Hrvatskoj 355 667 (od toga 25 861 odnosno 7% je patoloških) (8). Nacionalni program ranog otkrivanja raka vrata maternice usvojen je na sjednici Vlade Republike Hrvatske 15. srpnja 2010. godine. Ciljevi programa su rano otkrivanje raka vrata maternice, smanjenje rizika njegova nastanka, održavanje zdravlja i poboljšanje kvalitete života žena. Program je u skladu s Rezolucijom o prevenciji i kontroli karcinoma koju je usvojila skupština 21 Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) 2005., slijedi preporuke Vijeća EK, te smjernice Europske Unije (EU) za kontrolu kvalitete ( engl. *European guidelines for Quality assurance in cervical cancer screening*). Organizirani probir započeo je u studenom 2012. godine, ciljna skupina su sve žene u RH (osigurane i neosigurane) u dobi 25-64 godina. Interval probira je svake 3 godine te je godišnji obuhvat oko 400.000 žena. Kao test u probiru se koristi konvencionalni Papa-test koji se provodi sukladno smjernicama ginekoloških i citoloških društava koje su usklađene s postojećim EU smjernicama (5).

## **2. CILJ**

Cilj rada je bio ispitati pojavnost i načine liječenja oboljelih od IA stadija raka materničnog vrata u Klinici za ženske bolesti i porode u KBC-u u Splitu u trinaestogodišnjem razdoblju (od 1.1.2000. do 1.1.2014.).

### **3. MATERIJAL I METODE**

Retrospektivnom analizom, trinaestogodišnjeg razdoblja (od 1.1.2000. do 1.1.2014.), povijesti bolesti operiranih zbog IA stadija raka materničnog vrata u Klinici za ženske bolesti i porode u KBC-u u Splitu, ispitan je:

- broj operiranih
- dob u trenutku operacije
- patohistološka dijagnoza
- stadij bolesti (IA1 /IA2)
- limfokapilarna invazija (LKI)
- status rubova i vrha konizata
- ukupan broj konizacija, histerektomija i radikalnih Piver II

## **4. REZULTATI**

Na Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a „Firule“ u Splitu, u razdoblju od trinaest godina (od 1.1.2000. do 1.1.2014.), liječeno je operacijski 66 žena, kod kojih je postavljena dijagnoza raka materničnog vrata (RMV) stadija IA ( IA1 ili IA2).

**Tablica 5.** Prikaz broja učinjenih konizacija, histerektomija i radikalnih PIVER II kao konačnih zahvata po godinama u kojim su oboljele od RMV-a stadija IA operirane. *Niti jedan LLETZ nije učinjen kao oblik konačne operacije, stoga je izostavljen iz tablice.*

Godina	Konizacija	Histerektomija	Radikalni Piver II
2000.	4	3	0
2001.	2	2	0
2002.	0	2	0
2003.	3	2	0
2004.	2	0	1
2005.	0	1	1
2006.	3	1	1
2007.	1	3	0
2008.	3	1	2
2009.	3	0	1
2010.	0	3	0
2011.	4	2	1
2012.	3	3	0
2013.	1	3	0
2014.	2	0	2
<b>Ukupno:</b>	<b>31</b>	<b>26</b>	<b>9</b>

U trinaestogodišnjem razdoblju (od 1.1.2000. do 1.1.2014.), u svrhu liječenja RMV stadija IA, učinjeno je: 31 konizacija, 26 histerektomija te devet radikalnih Piver II operacija.

Od ukupno 66 bolesnica sa stadijem IA karcinoma cerviksa, stadij IA1 imalo je 51 (77,27%), a karcinom cerviksa stadija IA2 15 (22,73%). Najmlađa bolesnica imala je 26 godina, najstarija 76 i srednja dob oboljelih je bila 46,29 godina.



**Tablica 6.** Prikaz operiranih žena sa stadijem IA1 s obzirom na dob i vrstu konačnog zahvata.

Vrsta konačnog zahvata	Konizacija	Histerektomija	Radikalni Piver II
Srednja dob (min.-max.)	38,76 (26-73)	54,17 (40-76)	52,00 (46-55)
Ukupan broj operiranih	30	17	4

Za kirurško liječenje stadija IA1 najviše je učinjeno konizacija i to 30, zatim, histerektomija kojih je učinjeno 17, a najmanje radikalnih Piver II kojih je učinjeno 4. Srednja dob histerektomiranih žena je 54, 17 godina. Srednja dob koniziranih žena je 38,76 godina. Srednja dob žena operiranih radikalnim Piver II zahvatom je 52,00 godine. Srednja dob žena sa stadijem IA1 je 48,31 godina. Najmlađa dobna skupina liječena je konizacijom.

**Tablica 7.** Prikaz operiranih žena sa stadijem IA2 s obzirom na dob i vrstu učinjenog zahvata.

Vrsta konačnog zahvata	Konizacija	Histerektomija	Radikalni Piver II
Srednja dob (min.-max.)	69,0 (69-69)	50,33 (41-75)	44,20 (36-56)
Ukupan broj operiranih	1	9	5

Za kirurško liječenje stadija IA2 najviše je učinjeno histerektomija i to devet, zatim, radikalnih Piver II kojih je učinjeno pet, a najmanje konizacija kojih je učinjena jedna. Srednja dob histerektomiranih žena je 50,33 godine. Srednja dob koniziranih žena je 69,0 godina. Srednja dob žena podrgnutih radikalnom Piver II zahvatu je 44,2 godine. Srednja dob žena sa stadijem IA2 je 54,51 godine.

Patohistološki razlikujemo planocelularni karcinom, adenokarcinom te multicentrični karcinom klara stanica. Od 66 bolesnica, 55 (83,33%) ih je imalo planocelularni karcinom, devet (13,64%) adenokarcinom, jedna (1,52%) multicentrični klarocelularni karcinom i jedna (1,52%) adenoskvamozni karcinom.

**Tablica 8.** Prikaz učestalosti karcinoma cerviksa stadija IA1 i IA2 s obzirom na patohistološku dijagnozu.

Patohistološka dijagnoza (PHD)	Planocelularni karcinom	Adenokarcinom	Multicentrični klarocelularni karcinom	Adeno-skvamozni karcinom
Stadij IA1 (N)	44 (80,00 %)	6 (66,67%)	0 (0,00%)	1 (1,52%)
Stadij IA2 (N)	11 (20,00%)	3 (33,33%)	1 (1,52%)	0 (0,00%)
Ukupno (N)	55 (83,33%)	9 (13,64%)	1 (1,52%)	1 (1,52%)

Od ukupno 55 planocelularnih karcinoma, 44 (80,00% ) ih je operirano u stadiju IA1, a 11(20,00%) ih je operirano u stadiju IA2. Od ukupno devet adenokarcinoma, 6 (66,67%) ih je operirano u stadiju IA1, a 3 (33,33%) su operirana u stadiju IA2. Operiran je jedan multicentrični klarocelularni karcinom stadija IA1. Najmlađa pacijentica kojoj je dijagnosticiran ( i operiran) planocelularni karcinom imala je 27 godina, a najstarija 76 godina. Srednja dob dijagnosticiranih (i operiranih) s planocelularnim karcinomom je 48,4 godine. Najmlađa pacijentica kojoj je dijagnosticiran (i operiran) adenokarcinom imala je 26 godina, a najstarija 61 godinu. Srednja dob dijagnosticiranih (i operiranih) s adenokarcinom je 39,0 godina.

**Tablica 9.** Prikaz dobi bolesnica po histološkom tipu raka.

Patohistološka dijagnoza (PHD)	Planocelularni karcinom	Adenokarcinom	Multicentrični klarocelularni karcinom	Adeno-skvamozni karcinom
Srednja dob	48,4	39,0	75,00	47,00
Najmlađa dob	27	26	75,00	47,00
Najstarija dob	76	61	75,00	47,00

**Tablica 10.** Prikaz broja obavljenih zahvata po histološkom tipu RMV i stadiju IA1 i IA2. (AK=adenokarcinom, PK=planocelularni karcinom, MKK=multicentrični klarocelularni karcinom, ASK=adenoskvamozni karcinom)

Zahvat	Konizacija (N)	Histerektomija (N)	Radikalni Piver II (N)
AK IA1	5 (16,12%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
AK IA2	0 (0,00%)	3 (11,53%)	1 (11,11%)
PK IA1	24 (77,41%)	16 (61,53%)	4 (4,44%)
PK IA2	1 (3,22%)	6 (23,07%)	4 (4,44%)
MKK IA2	0 (0,00%)	1 (3,84%)	0 (0,00%)
ASK IA1	1 (3,22%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Ukupno	31	26	9

Konizacija je učinjena kod pet pacijentica oboljelih od adenokarcinoma stadija IA1, 24 oboljelih od planocelularnog karcinoma stadija IA1 i kod jedne oboljele od planocelularnog karcinoma stadija IA2. Histerektomija učinjena je kod tri pacijentice oboljele od adenokarcinoma stadija IA2, 16 oboljelih od planocelularnog karcinoma stadija IA1 i kod šest oboljelih od planocelularnog karcinoma stadija IA2. Radikalni Piver II učinjen je kod jedne pacijentice oboljele od adenokarcinoma stadija IA2, četiri oboljele od planocelularnog karcinoma stadija IA1 i kod četiri oboljele od planocelularnog karcinoma stadija IA2.

Limfokapilarna invazija utvrđena je kod šest pacijentica.

**Tablica 11.** Prikaz limfokapilarne invazije po stadiju bolesti RMV stadija IA1 i IA2.

Stadij bolesti	IA1 (N)	IA2 (N)
Limfokapilarna invazija	3 (50,00%)	3 (50,00%)

LKI zabilježena je kod tri bolesnice operirane u stadiju IA1 i kod tri bolesnice operirane u stadiju IA2.

**Tablica 12.** Prikaz učinjenih zahvata s obzirom na klinički stadij i patohistološki tip RMV-a s postojećom limfokapilarnom invazijom. (AK= adenokarcinom, PK= planocelularni karcinom, ASK= adenoskvamozni karcinom)

Vrsta zahvata	Konizacija	Histerektomija	Radikalni Piver II
AK IA2	0	1	0
PK IA1	1	0	1
PK IA2	1	1	0
ASK IA1	1	0	0

U liječenju karcinoma materničnog vrata s limfovaskularnom infiltracijom učinjene su tri konizacije, dvije histerektomije i jedan radikalni Piver II. Konizacije su učinjene kod planocelularnog karcinoma stadija IA1 i IA2 i kod adenoskvamoznog karcinoma stadija IA1. Histerektomija je učinjena kod adenokarcinoma stadija IA2 i kod planocelularnog karcinoma stadija IA2. Radikalni Piver II učinjen je kod planocelularnog karcinoma stadija IA1.

**Tablica 13.** Prikaz postojeće limfokapilarne invazije (LKI) s obzirom na patohistološku dijagnozu (PHD) karcinoma

PHD	Planocelularni karcinom (n)	Adenokarcinom (n)
LKI +	5	1
LKI -	50	8

$X=2, P=0,847$

Nije statistički značajno.

**Tablica 14.** Prikaz zahvaćenosti vrha i rubova konusa kod planocelularnog karcinoma i adenokarcinoma u stadijima IA1 i IA2. (AK= adenokarcinom, PK= planocelularni karcinom)

PHD i stadij	AK IA1 (N)	AK IA2 (N)	PK IA1 (N)	PK IA2 (N)
Slobodni rubovi	5	0	21	1
Zahvaćeni endocervikalni rubovi	1	0	1	1
Endocervikalni rub <2mm	0	0	4	0
Endocervikalni rub ≥ 2mm	1	0	2	0
Zahvaćeni egzocervikalni rubovi	0	0	1	1
Egzocervikalni rub <2mm	0	0	4	0
Egzocervikalni rub ≥ 2mm	1	0	2	0
Vrh konusa	0	0	2	0

Podaci o zahvaćenosti rubova postojali su kod svega 36 pacijentica. Rubovi su bili slobodni kod 27 pacijentica; pet pacijentica oboljelih od adenokarcinoma stadija IA1, 21 pacijentice oboljele od planocelularnog karcinoma stadija IA1 i kod jedne pacijentice oboljele od planocelularnog karcinoma stadija IA2. Endocervikalni rub zahvaćen je bio kod tri pacijentice; jedna pacijentica oboljela od adenokarcinoma stadija IA1, jedna pacijentica oboljela od planocelularnog karcinoma stadija IA1 i kod jedne pacijentice oboljele od planocelularnog karcinoma stadija IA2. Zahvaćenost udaljenosti od endocervikalnog ruba manje od 2 mm utvrđena je kod četiri pacijentice oboljele od planocelularnog karcinoma stadija IA1. Zahvaćenost udaljenosti veće ili jednake 2 mm od endocervikalnog ruba utvrđena je kod tri pacijentice; jedna oboljela od adenokarcinoma stadija IA1 i dvi pacijentice oboljele

od planocelularnog karcinoma stadija IA1. Zahvaćenost egzocervikalnog ruba utvrđena je kod dvi pacijentice; jedna oboljela od planocelularnog karcinoma stadija IA1 i jedna pacijentica oboljela od planocelularnog karcinoma stadija IA2. Zahvaćenost udaljenosti od egzocervikalnog ruba manje od 2 mm utvrđena je kod četiri pacijentice oboljele od planocelularnog karcinoma stadija IA1. Zahvaćenost udaljenosti veće ili jednake 2 mm od egzocervikalnog ruba utvrđena je kod tri pacijentice; jedna oboljela od adenokarcinoma stadija IA1 i dvi pacijentice oboljele od planocelularnog karcinoma stadija IA1. Vrh konusa zahvaćen je bio kod dvi pacijentice oboljele od planocelularnog karcinoma stadija IA1.

Limfokapilarna invazija uz zahvaćene rubovi zabilježena je kod jedne bolesnice kojoj je dijagnosticiran planocelularni karcinom stadija IA1 i liječena je radikalnim Piver II. Također, LKI postojala je kod jedne bolesnice kojoj je dijagnosticiran planocelularni karcinom stadija IA2 sa zahvaćenom udaljenošću od endocervikalnog ruba manjom od 2 mm na konizatu. Ta je bolesnica liječena konizacijom.

## **5. RASPRAVA**

Rak materničnog vrata je jedan od češće dijagnosticiranih karcinoma u Hrvatskoj (5). U Klinici za ženske bolesti i porode u KBC-u Split, u trinaestogodišnjem razdoblju (od 1.1.2000. do 1.1.2014.) otkriveno je 66 karcinoma cerviksa stadija IA od kojih je 51 karcinom operiran u stadiju IA1, a 15 karcinoma operirano je u stadiju IA2. *Maticic JP i suradnici*, zabilježili su 184 karcinoma cerviksa, dijagnosticirana u periodu od 2001. – 2007. godine, od kojih su 179 (97,3%) stadija IA1, a samo 5 (2,7%) stadija IA2 (26). Kod nas na karcinom stadija IA1 otpada 77,27%, a na stadij IA2 22,73% što ukazuje na prevalenciju uznapredovanijeg stadija bolesti u našem kliničkom bolničkom centru. U Ujedinjenom Kraljevstvu, između 2009. godine i 2011. godine, preko tri četvrtine (78%) karcinoma cerviksa dijagnosticirano je kod žena između 25 i 64 godine starosti, dok je 11% bolesnica imalo 75 i više godina (27,28). U našem KBC-u u Splitu najmlađa bolesnica imala je 26 godina, a najstarija 76. Stoga, srednja dob oboljelih žena je 46,29 godina, a približna je uzorku oboljelih u Ujedinjenom Kraljevstvu. U Hrvatskoj literaturi postoje tvrdnje da je najveća stopa incidencije invazivnog raka vrata maternice u Hrvatskoj u dobi od 45 do 49 i 70 do 74 godine, a 29% od ukupnog broja oboljelih žena s rakom vrata maternice u dobi je 65 i više godina (29). U člancima koje je objavio IARC (*International Agency for Research on Cancer*) procjenjuje se da su otprilike dvije trećine dijagnosticiranih karcinoma planocelularni karcinom te da otprilike 15% dijagnosticiranih karcinoma čine adenokarcinomi (30,31,32). U našoj Klinici za ženske bolesti i porode u KBC-u Split, od 66 bolesnica; 55 (83,33%) ih je imalo planocelularni karcinom, devet (13,64%) adenokarcinom, jedna (1,52%) bolesnica imala je multicentrični klarocelularni karcinom i jedna (1,52%) bolesnica je imala adenoskvamozni karcinom. Naši rezultati su slični rezultatima u člancima koje je objavio IARC. Analiza incidencije raka materničnog vrata u Švedskoj prikazuje vršak učestalosti između 35 i 39 godina starosti za oba histološka tipa (33). Analizom podataka KBC-a Split, srednja dob dijagnosticiranih žena s planocelularnim karcinomom je 48,4 godine, a srednja dob dijagnosticiranih žena s adenokarcinomom je 39,0 što pokazuje da se adenokarcinom češće dijagnosticira kod mlađih žena. Vršak učestalosti kod planocelularnog karcinoma je od 37 do 47 godina starosti, a vršak učestalosti adenokarcinoma je kod znatno mlađih žena, od 32 godine do 35 godina starosti. Jedna studija IARC-a pokazuje rast učestalosti adenokarcinoma, a pad učestalosti planocelularnog karcinoma u mnogim zemljama diljem svijeta (34). U podacima iz KBC-a Split nema dovoljno podataka koji bi govorili u prilog te tvrdnje. Analizom podataka iz KBC-a Split, utvrđeno je da je 80,36 % oboljelih od planocelularnog karcinoma imalo stadij IA1, a njih 19,64 % je imalo stadij IA2, dok je 66,67% bolesnica s adenokarcinomom imalo stadij IA1, a 33,33% stadij IA2. Uspoređujući te činjenice, vidljiva



je prevalencija uznapredovanijeg stadija bolesti kod histološkog tipa adenokarcinoma u odnosu na planocelularni karcinom. Takav podatak može upućivati na veću agresivnost adenokarcinoma zbog koje se on više puta otkrio u uznapredovanijem stadiju bolesti nego što je bio slučaj kod histološkog tipa planocelularnog karcinoma. *Morely GWA i suradnici* usporedili su preživljenje oboljelih od adenokarcinoma i planocelularnog karcinoma. Histerektomirane pacijentice su zasebno analizirali. Na preživljenje u stadiju I bolesti znatno je utjecao histološki tip raka. Pacijentice s planocelularnim karcinomom stadija I su u 90% slučajeva imale petogodišnje preživljenje, dok je petogodišnje preživljenje kod pacijentica oboljelih od adenokarcinoma bilo samo 60% (35). U drugoj studiji, *Bell MC i suradnici* su uspoređivali ishod liječenja histerektomijom pacijentica oboljelih od adenokarcinoma, adenoskvamoznog karcinoma i planocelularnog karcinoma te je zaključeno da značajne razlike s obzirom na histološki tip karcinoma nije bilo, osim u stadiju II (36). *Fukuda T i suradnici* su usporedili karakteristike i ishod kod pacijentica oboljelih od adenokarcinoma i planocelularnog karcinoma uzimajući u obzir godine starosti bolesnica, postojanje metastaza u limfne čvorove, klinički stadij, limfovaskularnu invaziju, invaziju u cervikalnu stromu, zahvaćenost parametrija, zahvaćenost vagine, zahvaćenost tijela maternice, ovarijalne metastaze te promjer tumora. Zaključili su da je prognoza svih pacijentica oboljelih od histološkog tipa adenokarcinoma bila znatno gora kod stadija I i kod stadija II. Prognoza se nije razlikovala kod pacijentica kojima nije bilo indicirano postoperativno liječenje, međutim, pacijentice koje su primile postoperativno liječenje imale su značajno goru prognozu. Pacijentice s adenokarcinomom koje su bile podvrgnute postoperativnom zračenju imale su značajno goru prognozu. Multivarijatna analiza prepoznala je limfovaskularnu invaziju, stromalnu invaziju i postojanje ovarijalnih metastaza kao nezavisne prediktore kraćeg vijeka preživljenja (37). Širom svijeta rak materničnog vrata je vodeći uzrok smrtnosti među ženama. Godišnje od tog raka umre 265,654 žena. Planocelularni karcinom materničnog vrata čini 75% slučajeva u SAD-u, dok adenokarcinom materničnog vrata čini 25% slučajeva. Pojavnost planocelularnog karcinoma u SAD-u se smanjuje, dok se ista kod adenokarcinoma povećava. Postoje mnoge razlike između ta dva histološka tipa uključujući anatomske podrijetlo, rizične čimbenike, prognoza, diseminacija, mjesta recidiva te učestalost metastaza. Unatoč razlikama, današnji algoritmi liječenja ta dva karcinoma se ne razlikuju. Do danas, prospektivnih istraživanja o adenokarcinoma manjka. Adenokarcinom cerviksa se razlikuje od planocelularnog karcinoma cerviksa u dovoljnoj mjeri da bi mogao zahtijevati drugačiji modalitet liječenja. Međutim, nedostatak podataka koji evaluiraju adenokarcinom ograničavaju preporuku drugačijeg modaliteta liječenja. Potrebne su dodatne prospektivne

studije o adenokarcinomu cerviksa (38). *Smedts F i suradnici* istražili su učinkovitost konzervativne terapije (konizacija i jednostavna histerektomija) kao način liječenja i ishod bolesnica s adenokarcinomom cerviksa stadija IA1 i IA2. Rezultati se temelje na analizi 59 slučajeva dijagnosticiranih između 1987. i 2006. godine u Rotterdamu. Stadij IA1 imale su 33 pacijentice, a 26 stadij IA2. Njih 42 su liječene konzervativno (konizacija ili jednostavna histerektomija), a 17 ih je liječeno radikalno (trahelektomija/histerektomija s limfadenektomijom). Recidiv se pojavio kod jedne pacijentice (1,7%) sa stadijem IA1, s invazijom u stromu od 1,4 mm i širinom tumora 3,8 mm te s limfovaskularnom infiltracijom koja je liječena histerektomijom. Rizik od recidiva je bio 1,5% nakon konzervativne terapije, a 2,0% nakon radikalne terapije. Zaključeno je da liječenje poput radikalne histerektomije s limfadenektomijom ili trahelektomija ne sprječavaju ponovno javljanje bolesti. Pacijenti s adenokarcinomom trebali bi se liječiti identično kao i pacijenti s planocelularnim tipom. U stadijima IA1 i IA2, autori preporučuju terapiju konizacijom. U slučaju postojanja limfovaskularne invazije, preporučuje se dodatna limfadenektomija. Kod pacijenata sa IA2 stadijem adenokarcinomom i postojećom limfovaskularnom invazijom, ne preporučuje se učiniti trahelektomiju/radikalnu histerektomiju s limfadenektomijom (39). U KBC-u u Splitu, stadij IA1 adenokarcinoma liječen je u svih pet slučajeva konizacijom. Stadij IA2 adenokarcinoma liječen je u tri od četiri slučaja, histerektomijom, a jedan slučaj je liječen radikalnim Piver II. Recidivi nisu bili zabilježeni. Limfovaskularna invazija zabilježena je u jedne bolesnice dijagnosticirane s adenokarcinomom stadija IA2. Liječena je histerektomijom. U većini slučajeva stadij IA1 planocelularnog i adenokarcinoma liječen je konizacijom. Cilj istraživanja *MEDLINE*-a i *SEER*-a (engl. *The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) bio je utvrditi postoji li razlika u preživljenju adenokarcinoma stadija IA1 i stadija IA2. Analizirano je 1170 slučajeva dijagnosticiranih između 1966. i 2000. godine. U obzir su uzeti slijedeći parametri: stadij, dubina invazije, metastaze u limfne čvorove, terapija i preživljenje. Između stadija IA1 i IA2 nije bilo značajne razlike u učestalosti metastaza u limfne čvorove, pojavi recidiva i smrtnom ishodu. Zaključeno je da adenokarcinomi stadija IA imaju odličnu prognozu te se mogu zbrinjavati konzervativnom terapijom (konizacija ili histerektomija). Budući da FIGO klasifikacija ne razlikuje visokorizične i niskorizične bolesti, preporučuje se individualizirana terapija utemeljena na patološkom izviješću, ocjeni rizika te pacijentičnoj želji (40). Smjernice iz 2009. godine za liječenje žena oboljelih od karcinoma materničnog vrata stadija IA2 upućuju na to da je bez obzira na vrstu primarne kirurške intervenije potrebno učiniti zdjelichnu limfadenektomiju. Ta procedura se nije pokazala terapijskom, međutim, postoje tvrdnje da je podatak dobiven limfadenektomijom vrijedan za

određivanje adjuvantne terapije. Kako bi se dokazala vrijednost tog postupka, provedeno je istraživanje u kojem se bilježila učestalost metastaza u zdjeličnim limfnim čvorovima kod IA1 karcinoma materničnog vrata. Visoka učestalost metastaza u limfne čvorove zdjelice bi opravdala morbiditet procedure zdjelične limfadenektomije. Studje su pokazale 0,5 % -tnu incidenciju metastaza u zdjelične limfne čvorove što je značajno niže nego što se vjerovalo prije (7,3%). Tako niska incidencija pozitivnih limfnih čvorova ne opravdava dodatak limfadenektomije kao dijela standardizirane terapije kod žena oboljelih od IA1 stadija karcinoma materničnog vrata (41). Jedna studija pokazuje kako konizacija kao jedini kirurški zahvat uz pažljivo praćenje bolesnica može biti učinkovit i siguran pristup liječenju pacijentica s mikroinvazivnim karcinomom cerviksa stadija IA1 bez obzira na zahvaćenost rubova konusa i postojanja limfokapilarne invazije (42). Druga, pak, studija pokazuje da konizacija može predstavljati konačnu terapiju za pacijentice s planocelularnim karcinomom stadija IA1 samo ako su rubovi i vrh konusa slobodni. Ekstrafacijalna histerektomija s pelvičnom limfadenektomijom može biti odgovarajuća terapija za pacijentice s planocelularnim karcinomom stadija IA2, iako potreba za limfadenektomijom je upitna (43). Pacijentice s pozitivnim rubovima konusa imaju povišen rizik od recidiva poslije radikalne histerektomije te zahtijevaju pažljivu procjenu prije konzervativnog zahvata. Procjena zdjeličnih limfnih čvorova je bitna jer metastaze u zdjelične limfne čvorove mogu se javiti čak i u ranim stadijima bolesti. U odabranoj grupi pacijentica, nedostaje parametrijski prodor tumora što potvrđuje da mikroinvazivni karcinomi stadija IA1 (s limfovaskularnom invazijom) i karcinomi stadija IA2 imaju vrlo nizak rizik od prodora u parametrij. Kod tih pacijentica, manje radikalni kirurški zahvati dolaze u obzir uz pažljivu procjenu (44). Jedna studija zaključuje da je liječenje karcinoma materničnog vrata stadija IA2 konzervativnim zahvatom sigurna onda kada se u obzir uzimaju zahvaćenost rubova konusa i širina tumora te kad su rezultati procjene rizika od recidiva, metastaza u limfne čvorove i posljedične smrti vrlo niski (45). Pacijentice sa stadijem IA1 planocelularnog karcinoma mogu se liječiti konzervativno s jednostavnom histerektomijom, ili ako su mlade i izražavaju želju za očuvanjem plodnosti, može se učiniti samo konizacija uz uvjet da su rubovi konizata slobodni od displazije ili invazivnog karcinoma. U slučaju da rubovi nisu slobodni, može se učiniti dodatna konizacija. Radikalna histerektomija po tipu Piver II sa zdjeličnom limfadenektomijom može koristiti pacijenticama sa stadijem IA2 ili IA1 s proširenom limfokapilarnom invazijom. U slučaju da je očuvanje plodnosti predmet rasprave, moguće je učiniti konizaciju s ekstraperitonealnom ili laparoskopskom zdjeličnom limfadenektomijom (46). U KBC-u u Splitu, u liječenju karcinoma cerviksa IA stadija, učinjeno je: 31 konizacija,

26 histerektomija te devet radikalnih Piver II operacija. Najviše konizacije napravljeno je radi liječenja 24 planocelularnih karcinoma stadija IA1. U jednom od tih 24 slučaja postojala je limfokapilarna invazija, a liječena je konizacijom. Histerektomijom je liječeno 16 planocelularnih karcinoma stadija IA1, a četiri su liječena radikalnim Piver II. Dva slučaja planocelularnog karcinoma stadija IA1 imala su postojeću limfokapilarnu invaziju. Jedan je liječen radikalnim Piver II, a drugi konizacijom. Planocelularni karcinom stadija IA2 najviše puta je liječen histerektomijom (šest slučajeva) i radikalnim Piver II (četiri slučaja). U dva slučaja postojala je limfokapilarna invazija. Jedan je liječen histerektomijom, a drugi konizacijom. Limfokapilarna invazija nije zabilježena ni u jednom slučaju adenokarcinoma stadija IA1, ali je zabilježena kod 1 slučaja stadija IA2 koji je liječen histerektomijom. Adenokarcinom stadija IA1 sa slobodnim rubovima konizata liječen je u najviše slučajeva konizacijom, a jedna bolesnica je liječena histerektomijom. Bolesnice kod kojih su bili zahvaćeni endocervikalni rubovi ili se tumorska lezija nalazila na udaljenosti od 2 mm ili više od endocervikalnih i/ili egzocervikalnih rubova bile su liječene konizacijom. Planocelularni karcinom stadija IA1 sa slobodnim rubovima je u najviše slučajeva bio liječen konizacijom, zatim histerektomijom, a najmanje puta radikalnim Piver II. Bolesnice sa zahvaćenim rubovima konizata ili tumorskom lezijom na udaljenosti manjoj od 2 mm od rubova ili tumorskom lezijom na udaljenosti od 2 mm i više od rubova su uglavnom liječene konizacijom, zatim histerektomijom i najrjeđe radikalnim Piver II. Bolesnica s planocelularnim karcinomom stadija IA2 i slobodnim rubovima konizata liječena je radikalnim Piver II, a bolesnica s planocelularnim karcinomom stadija IA2 i zahvaćenim rubovima liječena je konizacijom. Jedna bolesnica s planocelularnim karcinomom stadija IA1 koji se na konizatu nalazio na udaljenosti manjoj od 2 mm od endocervikalnog ruba i slobodnim egzocervikalnim rubom te postojećom limfokapilarnom invazijom liječena je radikalnim Piver II. Druga bolesnica s planocelularnim karcinomom stadija IA2, zahvaćenim rubovima konusa i postojećom limfokapilarnom invazijom liječena je samo konizacijom. Limfokapilarna infiltracija uz zahvaćene rubove zabilježena je kod jedne bolesnice kojoj je dijagnosticiran planocelularni karcinom stadija IA1 i liječena je radikalnim Piver II. Također, limfokapilarna infiltracija postojala je kod jedne bolesnice kojoj je dijagnosticiran planocelularni karcinom stadija IA2 sa zahvaćenom udaljenošću od endocervikalnog ruba manjom od 2 mm na konizatu. Ta je bolesnica liječena konizacijom. Svojstva zahvaćenosti rubova i vrha konizata te postojanja limfokapilarne invazije nisu značajno utjecala na odabir vrste konačnog kirurškog zahvata. Stadij bolesti je imao najviše utjecaja na određivanje konačnog kirurškog zahvata.

## **6. ZAKLJUČAK**

1. U trinaestogodišnjem razdoblju u Klinici za ženske bolesti i porode, KBC Split, ukupno je operirano 66 bolesnica s dijagnozom raka materničnog vrata stadija IA.
2. Najmlađa bolesnica s dijagnozom raka materničnog vrata stadija IA imala je 26 godina u trenutku operacije, dok je najstarija bolesnica imala 76 godina. Srednja dob bolesnica s dijagnozom raka materničnog vrata stadija IA u trenutku operacije bila je 46,29 godina.
3. Planocelularni karcinom materničnog vrata dijagnosticiran je kod 55 odnosno 83,33 % operiranih bolesnica. Adenokarcinom materničnog vrata dijagnosticiran je kod devet odnosno 13,64 % operiranih bolesnica. Multicentrični karcinom klara stanica materničnog vrata dijagnosticiran je kod jedne odnosno 1,52 % operiranih bolesnica. Adenoskvamozni karcinom materničnog vrata dijagnosticiran je kod jedne odnosno 1,52 % operiranih bolesnica.
4. Stadij IA1 raka materničnog vrata dijagnosticiran je kod 51 odnosno 77,27% operiranih bolesnica. Stadij IA2 raka materničnog vrata dijagnosticiran je kod 15 odnosno 22,73% operiranih bolesnica.
5. Limfokapilarna invazija otkrivena je kod ukupno šest operiranih bolesnica. Od toga su tri bolesnice imale RMV stadija IA1 i tri RMV stadija IA2. Pozitivnu LKI imalo je pet operiranih bolesnica s histološkom slikom planocelularnog karcinoma i jedna bolesnica s histološkom slikom adenokarcinoma.
6. Slobodni rubovi konizata u trenutku operacije zabilježeni su kod 27 bolesnica. Zahvaćenost endocervikalnih rubova displazijom ili tumorom u trenutku operacije zabilježena je kod tri bolesnice. Zahvaćenost egzocervikalnih rubova u trenutku operacije zabilježena je kod dvije bolesnice. Zahvaćenost udaljenosti manje od 2 mm od endocervikalnog ruba u trenutku operacije zabilježena je kod četiri bolesnice. Zahvaćenost udaljenosti manje od 2 mm od egzocervikalnog ruba u trenutku operacije zabilježena je također kod četiri bolesnice. Displazija ili tumor, koji se nalazio na udaljenosti većoj ili jednakoj 2 mm od endocervikalnog ruba u trenutku operacije, zabilježena je kod tri bolesnice. Displazija ili tumor, koji se nalazio na udaljenosti većoj ili jednakoj 2 mm od egzocervikalnog ruba u trenutku operacije, zabilježena je također kod tri bolesnice. Zahvaćenost vrha konizata displazijom ili tumorom u trenutku operacije zabilježena je kod dvije bolesnice.
7. Kao konačan zahvat u liječenju RMV stadija IA najviše je učinjeno konizacija, zatim jednostavnih histerektomija, a najmanje radikalnih Piver II. Učinjeno je ukupno 31 konizacija, 26 histerektomija i devet radikalnih Piver II. Za liječenje stadija IA1, kao

konačan zahvat, učinjeno je ukupno 30 konizacija, 17 histerektomija i četiri radikalnih Piver II. Za liječenje stadija IA2, učinjeno je ukupno jedna konizacija, devet histerektomija i pet radikalnih Piver II.

8. RMV se u razvijenim zemljama ne bi smio pojavljivati. Cerviks je dostupan inspekciji i palpaciji te postoje odlične metode probira, dijagnostike i prevencije RMV-a. Stoga, u RH zasigurno ima još puno prostora za unaprijeđenje zdravstvenog sustava kad je u pitanju RMV. Ipak, najvažniji napredak očekuje se u primjeni HPV cjepiva.

## **7. LITERATURA**



1. Cervical Cancer: Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. [Internet].[Place unknown]: International Agency for Research on Cancer and World Health Organization; 2012. Dostupno na: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx). Datum zadnjeg pristupa: 6. srpnja, 2015.
2. Strnad M, Znaor A. Epidemiologija ginekološkog raka. U: Šobat H, Ćorušić A, Babić D, Šamija M. Ginekološka Onkologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2005. str. 3-12.
3. Part of Cancer Statistics Registrations, (Series MB1) , No. 42, England, 2011;6-7.
4. Šimunić V i suradnici. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak, 2001;432-7.
5. Jelavić M, Kaić B, Filipović K. Nacionalni programi prevencije zaraznih i nezaraznih bolesti. Služba za epidemiologiju. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. 2013;15–26.
6. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. J Clin Virol. 2005;32.
7. Bakhidze EV, Berlev IV, Arkhangelskaya PA. Possibilities of antiviral and immunomodulatory treatment of patients with preinvasive cervical neoplasia. Vopr Onkol. 2015;61(2):205-7.
8. Ministarstvo zdravstva. Plan i program mjera zdravstvene zaštite. Narodne novine 2002;30:1596-696.
9. Karelović D i suradnici. Infekcije u ginekologiji i perinatologiji, Zagreb, Medicinska naklada, 2012;3-12.
10. Kurman RJ. Blaustein's Pathology of the female Genital Tract, New York, Springer-Vetlag, 2002;253-382.
11. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. New Engl J Med. 2003;384:518-27.
12. Robboy SJ, Anderson MC, Russell P. Pathology of the Female Reproductive Tract, London, New York, Churchill Livingstone, 2002;165-241.
13. Fox H. Haines and Taylor Obstretrical and Gynaecological Pathology, New York, 2003;297-391.
14. Babić D. Vrat maternice- Patologija. U: Šobat H, Ćorušić A, Babić D, Šamija M. Ginekološka Onkologija, Zagreb, Medicinska naklada, 2005;149-159.
15. Lee KR. Symposium part 4: should pathologists diagnose endocervical preneoplastic lesions less than adenocarcinoma in situ?. Int J Gynecol Pathol. 2003;22:22-4.

16. Bean SM. Recent developments in defining microinvasive and early invasive carcinoma of the uterine cervix. *J Low Genit Tract Dis.* 2011;15(2):146-57.
17. Sobin L, Wittekind Ch. *TNM Classification of malignant tumours.* Geneva: UICC International Union against Cancer. 2002;155-7.
18. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105(2):107-8.
19. Ćorušić A. Klinička slika i dijagnostika raka vrata maternice. U: Šobat H, Ćorušić A, Babić D, Šamija M. *Ginekološka Onkologija, Zagreb, Medicinska naklada, 2005;182-5.*
20. Ćorušić A. Kirurško liječenje raka vrata maternice. U: Šobat H, Ćorušić A, Babić D, Šamija M. *Ginekološka Onkologija, Zagreb, Medicinska naklada, 2005;187-91.*
21. Marin F, Plesca M, Bordea CI, Moga MA, Blidaru A. Types of radical hysterectomies From Thoma Ionescu and Wertheim to present day. *J Med Life.* 2014;7(2):172–6.
22. Kjorstad KE, Martimbeau PW, Iversen T. Stage IB carcinoma of the cervix, the Norwegian Radium Hospital: results and complications. III. Urinary and gastrointestinal complications. *Gynecol Oncol.* 1983;15(1):42-7.
23. Volterrani F, Lombardi F. Long-term results of radium therapy in cervical cancer. *Int J Radiol Oncol Biol Phys.* 1980;6:565-70.
24. Shingleton HM, Surgical treatment of cancer of the cervix. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1992;13:45-56.
25. Zander J, Baltzer J, Lohe KJ, Ober KG, Kaufman C. Carcinoma of the cervix: an attempt to individualize treatment, results of a 20 year cooperative study. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;39:752-63.
26. Gutnik H, Matisic JP, Zakelj PM, Flezar MS. Microinvasive cervical squamous cell carcinoma in Slovenia during the period 2001–2007. *Radiol Oncol.* 2014;48(3):282-8.
27. NHS Cancer Screening Programmes. Dostupno na:  
<http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/index.html>. Datum zadnjeg pristupa: 5. srpnja 2015.
28. Public Health Agency NI Quality Assurance Reference Centre (QARC). Dostupno na:  
[http://www.cancerscreening.hscni.net/cps/rde/xchg/SID-DB59A17F-E397081E/cancer\\_screening\\_internet/hs.xsl/index.htm?rdeStandardPropertyPage=yes](http://www.cancerscreening.hscni.net/cps/rde/xchg/SID-DB59A17F-E397081E/cancer_screening_internet/hs.xsl/index.htm?rdeStandardPropertyPage=yes). Datum zadnjeg pristupa: 5. srpnja 2015.
29. Lešin J. Značenje angiogeneze i tipa HPV-a za terapiju i prognozu invazivnog karcinoma vrata maternice [doktorska disertacija], Sveučilište u Zagrebu, 2006;5.

30. Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, i sur. International Trends in Incidence of Cervical Cancer: II Squamous-cell Carcinoma. *Int J Cancer*. 2000;86(3):429-35.
31. Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX. International Trends in the incidence of Cervical Cancer: Adenocarcinoma and Adenosquamous cell Carcinomas. *International Journal of Cancer*. 1998;75(4):536-45.
32. Quinn M, Babb P, Brock A, i sur. *Cancer Trends in England & Wales 1950-1999*. London: Office for National Statistics, 2001.
33. Hemminki K, Li X, Mutanen P. Age-incidence relationships and time trends in cervical cancer in Sweden. *European Journal of Epidemiology*. 2001;17(4):323-8.
34. International Agency for Research on Cancer (IARC). *World Cancer Report 2008*. Lyon: IARC; 2008.
35. Hopkins MP, Morley GWA. comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol*. 1991;77(6):912-7.
36. Shingleton HM, Bell MC, Fremgen A i sur. Is there really a difference in survival of women with squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma of the cervix?. *Cancer*. 1995;15;76:1948-55.
37. Yamauchi M, Fukuda T, Wada T i sur. Comparison of outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in patients with surgically treated stage I-II cervical cancer. *Mol Clin Oncol*. 2014;2(4):518-24.
38. Williams NL, Werner TL, Jarboe EA, Gaffney DK. Adenocarcinoma of the cervix: should we treat it differently?. *Curr Oncol Rep*. 2015;17(4):17.
39. Baalbergen A, Smedts F, Helmerhorst TJ. Conservative therapy in microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix is justified: an analysis of 59 cases and a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(9):1640-5.
40. Smith HO, Qualls CR, Romero AA i sur. Is there a difference in survival for IA1 and IA2 adenocarcinoma of the uterine cervix?. *Gynecol Oncol*. 2002;85(2):229-41.
41. Rogers LJ, Luesley DM. Stage IA2 cervical carcinoma: how much treatment is enough?. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(9):1620-4.
42. Lee SW, Kim YM, Son WS i sur. The efficacy of conservative management after conization in patients with stage IA1 microinvasive cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(2):209-15.
43. Gadducci A, Sartori E, Maggino T i sur. The clinical outcome of patients with stage IA1 and IA2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Cooperation Task Force (CTF) study. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2003;24(6):513-6.

44. Yoneda JY, Braganca JF, Sarian LO, Borba PP, Conceição JC, Zeferino LC. Surgical treatment of microinvasive cervical cancer: analysis of pathologic features with implications on radicality. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(4):694-8.
45. Smrkolj S, Pogačnik RK, Slabe N, Rakar S. Clinical outcome of patients with FIGO stage IA2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2012;124(1):68-71.
46. Mota F. Microinvasive squamous carcinoma of the cervix: treatment modalities. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82(6):505-9.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj istraživanja je bio ispitati pojavnost i načine liječenja oboljelih od IA stadija raka materničnog vrata (RMV) u Klinici za ženske bolesti i porode u KBC-u u Splitu u trinaestogodišnjem razdoblju (od 1.1.2000. do 1.1.2014.).

**Materijal i metode:** Retrospektivnom analizom, trinaestogodišnjeg razdoblja (od 1.1.2000. do 1.1.2014.), povijesti bolesti operiranih zbog IA stadija raka materničnog vrata u Klinici za ženske bolesti i porode u KBC-u u Splitu, ispitan je: broj operiranih, dob u trenutku operacije, patohistološka dijagnoza, stadij bolesti (IA1 /IA2), limfokapilarna invazija (LKI), status rubova i vrha konizata te ukupan broj konizacija, histerektomija i radikalnih operacija.

**Rezultati:** Od ukupno 66 bolesnica operiranih zbog RMV-a stadija IA, 51 bolesnica imala je stadij IA1, a 15 bolesnica imale su stadij IA2. Najmlađa bolesnica s dijagnozom raka materničnog vrata stadija IA imala je 26 godina u trenutku operacije, a najstarija 76 godina. Srednja dob bolesnica bila je 46,29 godina u trenutku operacije. Planocelularni karcinom materničnog vrata dijagnosticiran je kod 55 (83,33 %) operiranih bolesnica, adenokarcinom dijagnosticiran je kod devet (13,64 %) bolesnica, multicentrični karcinom klara stanica dijagnosticiran je kod jedne (1,52 %) bolesnice, adenoskvamozni karcinom dijagnosticiran je kod jedne (1,52 %) bolesnice. Pozitivnu limfokapilarnu invaziju (LKI) imalo je pet operiranih bolesnica s histološkom slikom planocelularnog karcinoma i jedna adenokarcinomom. Pozitivnu LKI imale tri bolesnice sa stadijem IA1 i tri bolesnice sa stadijem IA2. Podaci o zahvaćenosti rubova u trenutku operacije postoje kod 36 bolesnica. Slobodni rubovi konizata zabilježeni su kod njih 27. Zahvaćenost rubova zabilježena je kod tri bolesnice. Zahvaćenost udaljenosti < 2mm od ruba zabilježena je kod četiri bolesnice. Zahvaćenost udaljenosti ≥ 2mm od ruba zabilježena je kod tri bolesnice. Zahvaćenost vrha konizata zabilježena je kod dvije bolesnice. Najviše zahvaćenih rubova na konizatima zabilježeno je kod planocelularnih karcinoma stadija IA1, zatim adenokarcinoma stadija IA1. Od ukupno 66 zahvata, učinjena je 31 konizacija, 26 histerektomija i devet radikalnih Piver II operacija.

**Zaključci:** RMV pogađa široku dobnu skupinu od adolescentica do žena u postmenopauzi. Većini bolesnica dijagnosticira se mikroinvazivni (IA1) RMV histološkog tipa planocelularnog karcinoma. Drugi najčešće dijagnosticiran histološki tip tumora bio je adenokarcinom, kod devet bolesnica. LKI zabilježena je kod samo šest bolesnica; tri stadija IA1 i tri stadija IA2. Stanje rubova konizata zabilježeno je kod svega 36 pacijentica. Slobodni su bili kod njih 27. Najvažniji parametar za određivanje vrste konačnog zahvata bio je stadij (IA1 ili IA2). Najčešće korišten zahvat bila je konizacija, zatim histerektomija, a najrjeđe radikalna operacija. Od ukupno 66 zahvata, učinjena je 31 konizacija, 26 histerektomija i devet radikalnih Piver II. Najvažniji napredak u liječenju očekuje se u primjeni HPV cjepiva.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** The occurrence and treatment of stage IA cervical cancer in KBC Split

**Objectives and background:** The objectives of this thesis were to determine the occurrence and different modalities of treatment of stage IA cervical cancer (CC) at the Clinic for women's disease and labor, University Hospital of Split, during a thirteen year period.

**Materials and Methods:** The medical history of all women that underwent surgery upon diagnosis of stage IA cervical cancer during the thirteen year period from Jan, 1<sup>st</sup> 2000 to Jan, 1<sup>st</sup> 2014 at the Clinic for women's disease and labor, University Hospital of Split, had been retrospectively reviewed. The following parameters had been analysed: the number of patients that underwent surgery, the patient's age during surgery, the pathohistological diagnosis, the stage of the tumor (IA1 /IA2), lymphovascular space involvement (LSI), cone-biopsy margin status (CBMS) and the sum of all conisations, hysterectomies and radical Piver II operations.

**Results:** Out of 66 patients that underwent surgery due to stage IA CC, 51 were diagnosed with stage IA1 and 15 with stage IA2. The youngest patient was 26 years old during surgery, and the oldest was 76. The mean age during surgery was 46,29 years. 55 (83,33 %) patients were diagnosed with squamous cell cervical cancer (SCC), nine (13,64 %) were diagnosed with adenocarcinoma (AC). One (1,52 %) patient was diagnosed with multicentric clara-cell carcinoma (MCC) and one (1,52 %) patient was diagnosed with adenosquamous (ASC) cell carcinoma. Five patients diagnosed with SCC and one patient diagnosed with AC had positive LVI. Three stage IA1 patients and three stage IA2 patients had positive LVI. The CBMS was mentioned in the medical history of 36 patients. Clear margins were noted in 27 patients. The cone-biopsy margins were affected in three patients. The affected distance from the margins < 2 mm was noted in four patients. The affected distance from the margins  $\geq$  2 mm was noted in three patients. The cone-biopsy apex was affected in two patients. Cone-biopsies belonging to patients diagnosed with stage IA1 SCC had the highest rates of affected margins. The second-highest rates belong to stage IA1 AC. Out of the 66 surgical procedures, 31 were conisations, 26 were hysterectomies and nine were radical Piver type II operations.

**Conclusions:** CC affects a large age group, from adolescents to postmenopausal women, most diagnosed with stage IA1 SCC. LVI was noted in six patients. The stage of disease IA1 or IA2 determines the surgical procedure. CBMS was mentioned in the medical history of 36 patients, of which 27 had clear margins. The most common surgical procedure practised in treatment of stage IA CC was conisation and subsequently hysterectomy. Radical Piver type II was the least common method. Out of the 66 surgical procedures, 31 were conisations, 26 were hysterectomies and nine were radical Piver type II operations. The most progress in treatment is expected from the application of an HPV vaccine.



## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODACI**

Ime i prezime: Irena Perić  
Datum rođenja: 24. rujna 1991.  
Mjesto rođenja: Split, Hrvatska  
Državljanstvo: Hrvatsko i kanadsko  
Narodnost: Hrvatica  
Kućna adresa: Poljička cesta 13, 21 000 Split  
e-mail: irena.peric249@gmail.com

## **OBRAZOVANJE**

- 1996. - 2000. „St. James“ Elementary school, Oakville, Ont., Canada
- 2000. - 2003. „St. Joseph's“ Elementary school, Oakville, Ont., Canada
- 2003. - 2005. Osnovna škola „Blatine-Škrpe“, Split
- 2005. - 2009. V. Gimnazija „Vladimir Nazor“, Split
- 2009. - 2015. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

## **VJEŠTINE I AKTIVNOSTI**

- Demonstratorica na Katedri za anatomiju u akademskoj godini 2011./2012. i 2012./2013.
- Izvorni govornik engleskog jezika
- Aktivno služenje francuskim jezikom
- Pasivno služenje talijanskim jezikom

## **PRIZNANJA**

- 2012. – Certifikat IFMSA-e (Međunarodna federacija studenata medicine) o uspješno završenom programu profesionalne razmjene pri odjelu opće kirurgije u Sveučilišnoj kliničkoj bolnici Valladolid, Valladolid, Španjolska.
- 2014. – Certifikat IFMSA-e (Međunarodna federacija studenata medicine) o uspješno završenom programu profesionalne razmjene pri odjelu neurokirurgije- kirurgija u bolnici „São João “, Porto, Portugal.

## ČLANSTVA

- 2012. - 2014. godine član CroMSIC- udruge (enlg. *Croatian Medical Students' International Committee*)
- 2014. godine potpredsjednica Odbora za reproduktivno zdravlje i AIDS (engl. *Standing Committee on Reproductive Health and AIDS - SCORA*)

## OSTALE AKTIVNOSTI

- 2004. / 2005. osvojeno 4. Mjesto u šahu u kategoriji učenica osnovne škole u organizaciji Udruge za šport i rekreaciju djece i mladeži grada Splita
- 2014. organizatorica projekata „Dan borbe protiv AIDS-a“ i „Memorijala svijeća“ u Splitu
- 2015. sudionik „Humanijade“ - sportsko-edukacijskog susreta medicinskih, biomedicinskih i ostalih humanističkih Fakulteta Hrvatske i BiH.
- Vozačka dozvola B kategorije.
- Trčanje, planinarenje, vožnja bicikle, plivanje, šetanje psa