

# KIRURŠKO ZDRAVLJENJE BOLNIC Z RAKOM MATERNIČNEGA VRATU

Stelio Rakar

## Uvod

Po podatkih Registra raka za Slovenijo se incidenca invazivnega raka materničnega vratu (RMV) v zadnjih desetih letih povečuje in je štela leta 1999 že 19,9/100.000 primerov; posebno izrazit je porast bolezni v starostnem obdobju od 30. do 40. leta (1). Obenem se je v zadnjih dveh desetletjih delež cervikalnega adenokarcinoma zvišal od 4-6 odstotkov na 22 odstotkov vseh primerov RMV. Tako pri mlajših ženskah z lokalizirano boleznijo, kot pri bolnicah z adenokarcinomom, je primarna kirurgija naustreznejši način zdravljenja. Ginekološka klinika v Ljubljani ima dolgotrajno tradicijo in izkušnje v radikalni kirurgiji. Po zaslugi modifikacij prof. Franca Novaka je odstotek ureterovaginalnih fistul po Wertheimovi operaciji padel od 10-12 na komaj 2 odstotka, vključno z zmanjšano radikalnostjo in preoperativnemu obsevanju (2). V zadnjih desetletjih so se indikacije za radikalno vaginalno histerektomijo po Schauti zmanjšale, čeprav je bila v preteklosti glavna indikacija za to operacijo cervikalni mikrokarcinom. Danes je z uvedbo laparoskopske limfadenektomije operacija po Schauti postala v nekaterih centrih bolj aktualna pri zdravljenju zgodnjih primerov RMV (3).

Ne le preživetje, temveč tudi kvaliteta preživetja je danes zelo pomemben dejavnik pri odločanju o radikalnosti operativnega posega pri bolnicah z RMV. Več pozornosti posvečamo ohranitvi ovarijske funkcije, kozmetičnemu učinku in reproduktivni sposobnosti, posebno ker danes ženske rojevajo kasneje, v svojih tridesetih letih. Približno 15-20 odstotkov zgodnjih oblik RMV vznikne pri ženskah v reproduktivnem obdobju, zato je pomembno zaslediti tiste primere zgodnjih oblik RMV, kjer obstaja minimalna možnost širjenja izven cerviksa in metastaziranja. Te ženske lahko zdravimo z manj radikalnim posegom. Dargent (4) je opisal tehniko radikalne trahelektomije, ki je modifikacija operacije po Schauti-Stoecklu, in kjer odstranimo le maternični vrat in parametrije, medtem ko ohranimo maternično telo in s tem tudi možnost zanositve. Pionirja te zamisli sta bila Aburel (5) iz Bukarešte in Novak (6) iz Ljubljane, ki sta predlagala t.i. »subfundično razširjeno histerektomijo« kot možnost pri mladih ženskah, ki še niso rodile. Pristop posega ni bil vaginalen temveč abdominalen. Zagovorniki priporočajo radikalno trahelektomijo pri zdravljenju bolnic z RMV stadija IA1 s prisotno limfovaskularno invazijo, stadija IA2 in stadija IB1 (velikost tumorja < 2 cm) (7, 8).

## Mikroinvazivni RMV (stadij IA)

Leta 1981 smo na Ginekološki kliniki pri odločanju glede radikalnosti kirurškega posega uvedli način točkovanja – »scoring system«, ki sloni na vrednotenju morfoloških parametrov (9). Upoštevamo morfološke značilnosti, kot so tip celice (veliko, malocelični, poroženevajoči), mitotično aktivnost (več ali manj kot 10 mitoz na polje velike povečave), stromalno invazijo (odrivajoča ali posamezni brstiči, kapljasta, mrežasta), obrambno reakcijo – limfoplazmocitsko infiltracijo, limfovaskularno invazijo in globino stromalne invazije (več ali manj od 3 do 5 mm). Glede na omenjeno točkovanje (modificirano dodatno še po letu 1994), tudi v primerih stadija IA2 (10), radikalna histerektomija, tako vaginalna (Schauta) kot abdominalna (Wertheim), ni bila več indicirana (tabela 1).

**Tabela 1. Zdravljenje mikroinvazivnega RMV**

Operacija	1981-1988		1989-1993		1994-1999		Skupaj	
	Št.	%	Št.	%	Št.	%	Št.	%
Konizacija	30	36,1	38	51,3	97	72,36	165	56,7
Navadna histerektomija	28	33,7	20	27,2	29	21,6	77	26,4
Navadna histerektomija z limfadenektomijo	0	0,0	11	14,9	8	5,9	19	6,5
Schauta	13	15,7	0	0,0	0	0,0	13	4,4
Wertheim	12	14,5	5	6,8	0	0,0	17	5,8
Skupaj	83	100,0	74	100,0	134	100,0	291	100,0

V zadnjem obdobju smo kar 72 odstotkov vseh primerov stadija IA zdravili s konizacijo. Glede na naše vrednotenje je le pri 6 odstotkih mikroinvazivnih karcinomov (prisotna limfovaskularna invazija) potrebno ugotoviti stanje pelvičnih bezgavk, kar pa lahko danes opravimo z laparoskopijo.

Pri vseh operacijah zaradi mikroinvazivnega karcinoma, ki so vključevale tudi pelvično limfadenektomijo (214 primerov, od teh 75 stadija IA2) so bile bezgavke negativne. To je šele v zadnjem času ugotovila tudi raziskava ameriškega ginekološkega združenja (GOG) (11). Zato bomo verjetno v bodoče stanje pelvičnih bezgavk ugotavljali samo z laparoskopsko odstranitvijo t.i. varovalne bezgavke (sentinel node) (12). Glede na naše izkušnje menimo, da je radikalna histerektomija, katero GOG še vedno priporoča pri zdravljenju stadija IA1 s prisotno limfovaskularno invazijo in stadija IA 2 (13), prevelik in nepotreben poseg, t.i. 'overtreatment'.

## RMV stadija IB in IIA

Radikalna abdominalna histerektomija po Wertheimu s pelvično limfadenektomijo je metoda izbora pri zdravljenju bolnic z lokaliziranim invazivnim RMV in

sicer v stadiju IB in IIA, izjemoma v začetnem stadiju IIB (zlasti, če gre za adenokarcinom), če so bolnice v dobrem splošnem stanju, internistično ne preveč rizične in niso starejše od 65-70 let. V preteklosti smo opravljali vaginalno radikalno histerektomijo po Schauti tudi pri nekaterih primerih stadija IB, če je bila bolnica zelo debela in internistično rizična. Glavna pomanjkljivost omenjene operacije je bila nezmožnost ugotavljanja stanja pelvičnih bezgavk, kar lahko danes premostimo z laparoskopsko limfadenektomijo. Preživetje bolnic, zdravljenih primarno z operacijo, je zelo dobro (tabela 2) (14).

**Table 2.** Odstotek preživetja bolnic z RMV (1988-95)

Stadij	PREŽIVETJE	
	3-letno	5-letno
I B	93,4 % (255/273)	91,1 % (175/192)
ii A	82,3 % (14/17)	66,7 % (6/9)
Skupaj	92,8 % (269/290)	90,0 % (181/201)

Danes poleg preživetja upoštevamo tudi dolgotrajno postoperativno obolevnost in kvaliteto življenja. Radikalna operacija po Wertheimu (novi Wertheim, Piver III) ima namreč precejšen odstotek postoperativne obolevnosti, predvsem v zvezi s sečnim mehurjem (izguba občutka polnosti mehurja, težave z izpraznitvijo). Te težave so posledica radikalne resekcije zadnjega stranskega in sprednjega parametrija in s tem tudi poškodbe avtonomnega živčnega sistema (n. hypogastricus inferior vsebuje simpatično nitje, plexus pelvicus pa simpatično in parasimpatično nitje). Simpatično živčevje je odgovorno za občutek polnosti, parasimpatično pa za krčenje mehurja. S posebno kirurško tehniko »nerve sparing hysterectomy« (15) lahko znižamo delež teh neprijetnih komplikacij. Pri t.i. »starem – klasičnem« Wertheimu (Piver II), kjer ne reseciramo sprednjega parametrija, temveč le površinski in medialni del zadnjega parametrija in le medialni proksimalni del lateralnega parametrija, ni težav z mehurjem in ne z ureterovaginalnimi fistulami (motena vaskularizacija distalnega dela uretra).

Zato se dandanes lahko na podlagi naših izkušenj in izkušenj podobnih onkoloških ustanov (16) odločimo za modifikacijo radikalnosti resekcije parametrijev in pelvičnih bezgavk: pri tumorjih premera do 1 cm (volumen do 1 cm<sup>3</sup>) je stari Wertheim ustrezna operacija. Zadnje desetletje smo v glavnem opustili preoperativno obsevanje večjih tumorjev stadijev IB2 in IIA, z neoadjuvantno kemoterapijo pa še nimamo izkušenj. Recidivi RMV se večinoma pojavijo v prvih treh letih po zdravljenju. Naši podatki (14) kažejo, da ni posebne razlike v preživetju pri bolnicah s ploščatoceličnim karcinomom (91 odstotkov) in adenokarcinomom (83 odstotkov), najslabši prognostični faktor so (glede na velikost tumorja) metastaze v bezgavkah.

V prvem stadiju bolezni so bile v 14 odstotkih primerov prisotne metastaze v bezgavkah, preživetje je bilo le 75 odstotno, pri negativnih bezgavkah pa 92,4

odstotno. Postoperativno smo obsevali kar 39 odstotkov bolnic s slabim napovedanimi dejavniki; preživetje je bilo 80 odstotno, medtem ko so neobsevane bolnice z dobro prognozo preživele v 96 odstotkih. Danes postoperativno obsevamo, tudi s sočasno kemoterapijo, rizične primere bolnic: pozitivne bezgavke, prizadeti parametri, maligne infiltracije do operativnega reza, velikost tumorja nad 4 cm, in vraščanje tumorja v več kot polovico debeline cerviksa.

Pri 544 bolnicah, operiranih v obdobju 1988-98, nismo imeli nobenega primera primarne smrtnosti, pri dveh odstotkih bolnic so bila pelvična vnetja in pri enem odstotku ureterovaginalne fistule (14).

Kirurgija ima svoje mesto tudi pri bolnicah po kompletni radiokemoterapiji v primeru rezidualnega tumorja ali recidiva, vendar mora biti odločitev o radikalnosti posega sprejeta za vsako bolnico posebej.

## **Zaključki**

Upošteevajoč morfološke kriterije, lahko večino primerov stadija IA zdravimo konzervativno in to s konizacijo. Približno pri 6-10 odstotkih je potrebna še dodatna limfadenektomija, po možnosti laparoskopska.

Po doktrini zdravljenja ginekoloških malignomov, sprejeti 2001 in revidirani 2002 leta (Onkološki inštitut, Ginekološka klinika v Ljubljani), je Wertheimova operacija terapija izbire za bolnice s ploščatoceličnim karcinomom vratu maternice stadija I b1 in II a z majhno tumorsko maso in za bolnice z adenokarcinomom stadijev I b1, I b2, II a in začetnega stadija II b. Pri tem upoštevamo splošno kondicijo in starost bolnice. Bolnice s ploščatoceličnim karcinomom stadija I b2 (premer tumorja vratu maternice večji kot 4 cm) primarno zdravimo z obsevanjem, pri nekaterih bolnicah pa se konzilij odloči za Wertheimovo operacijo.

Pri majhnih invazivnih RMV je lahko resekcija parametrijev manj radikalna oziroma modificirana z namenom znižanja postoperativne morbidnosti.

Podatki o preživetju so povzeti iz Registru raka za Slovenijo.

## **Literatura**

1. Incidenca raka v Sloveniji 1999. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za RS Slovenijo, 2002 (Poročilo RR št. 41).
2. Novak F. Procedure for the reduction of the number of ureterovaginal fistulas after Wertheim's operation. *Am J Obstet Gynecol* 1956; 72: 506.
3. Dargent D. Laparoscopic lymphadenectomy in the management of cervical cancer. In: Benedetti Panici P et al, editors. *Wertheim's radical hysterectomy*. Roma: Societa Editrice Universo, 1996: 175-82.

4. Dargent D, Martin X, Sacchetoni A et al. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer* 2000; 88: 1877-82.
5. Aburel E. Colpohisterectomia largita subfundica (1956). In: Sirbu P, Pandele A, Kirkuta I, Sedlacek D, editors. *Chirurgia gynecologica*. Bucarest: Editura Medical Pub, 1981: 714-21.
6. Novak F. Radical abdominal sub-corporeal extirpation of the cervix with bilateral pelvic lymph nodes dissection in cancer in situ of the cervix. *Acta Med Yugosl* 1952; 6: 59-71.
7. Dargent D. Laparoscopic assisted vaginal radical hysterectomy – evolution of the concept. *CME J Gynecol Oncol* 2001; 6: 102-9.
8. Plante M, Roy M. New approaches in the surgical management of early stage cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13: 41-6.
9. Rainer S, Eržen M, Kališnik M. L'epithelioma microinvasif du col uterin. Extrait des actualites avnecologiques. Quatorzieme serie. Paris: Masson 1983: 165-70
10. Rakar S, Eržen M. Conservative surgical management of early stage cervical cancer. In: Testa R, Jakob CA, Huguet JO, editors. *Proceedings of the 10<sup>th</sup> World congress of cervical pathology and colposcopy*, Buenos Aires. Roma: Monduzzi Editore, 1999: 31-7.
11. Creasman WT, Zaino RJ, Major FJ et al. Early invasive carcinoma of the cervix (3 to 5 mm invasion): risk factors and prognosis: a Gynaecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 62-5.
12. Dargent D, Martin X, Roy M et al. Identification of a sentinel node with laparoscopy in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 241.
13. Shingleton HM, Orr JW. *Cancer of the cervix*. Philadelphia: Lippincott 1995; 65-6.
14. Rakar S, Kous-Skalič N. Mesto radikalne histerektomije pri zdravljenju raka materničnega vratu. In: Kralj B, Denona V, editors. *Zbornik. II. Kongres ginekologov in porodničarjev Slovenije z mednarodno udeležbo*. Portorož, 19-22 nov. 2000. Ljubljana: Združenje ginekologov in porodničarjev Slovenije, 2000: 158-9.
15. Trimbos JB, Maas CP, Deruiter MC, Peters AA, Kenter GG. A nerve-sparing radical hysterectomy: guidelines and feasibility in Western patients. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 180-6.
16. Winter R. Stage IB-IIA-IIB cervical cancer: which kind of radical hysterectomy? In: Benedetti Panici P et al, editors. *Wertheim's radical hysterectomy*. Roma: Societa Editrice Universo, 1996: 15-8.