



Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu

Ljubljana 2019




ZDRUŽENJE ZA
GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO,
KOLPOSKOPIJO IN CERVICALNO PATOLOGIJO
- SZD



ZDRUŽENJE ZA
RADIOTERAPIJO
IN ONKOLOGIJO SZD

SEKCIJA ZA
INTERNISTIČNO
ONKOLOGIJO SZD





Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu

Ljubljana 2019

Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu

Urednika:

Doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med., asist. dr. Sebastjan Merlo, dr. med.

Izdajatelji:

Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD, Sekcija za internistično onkologijo SZD, Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD, Državni program ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana

Avtorji:

Doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med., specialistka onkologije in radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

Asist. dr. Sebastjan Merlo, dr. med., specialist ginekologije in porodništva, Onkološki inštitut Ljubljana

Izr. prof. dr. Darja Arko, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, UKC Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo

Sonja Bebar, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, Onkološki inštitut Ljubljana

Prim. Olga Cerar, dr. med., specialistka internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Prim. Branko Cvjetičanin, dr. med., specialist ginekologije in porodništva, UKC Ljubljana, Ginekološka klinika

Dr. Barbara Gazić, dr. med., specialistka patologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Brigita Gregorič, dr. med., specialistka internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Dr. Urška Ivanuš, dr. med., specialistka javnega zdravja, Onkološki inštitut Ljubljana

Izr. prof. dr. Borut Kobal, dr. med., specialist ginekologije in porodništva, UKC Ljubljana, Ginekološka klinika

Manja Kobav, dr. med., specialistka onkologije in radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

Doc. dr. Leon Meglič, dr. med., specialist ginekologije in porodništva, UKC Ljubljana, Ginekološka klinika

Doc. dr. Maja Pakiž, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, UKC Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo

Asist. dr. Nina Slabe, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, Onkološki inštitut Ljubljana

Izr. prof. dr. Špela Smrkolj, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, UKC Ljubljana, Ginekološka klinika

Doc. dr. Erik Škof, dr. med., specialist internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Prof. dr. Iztok Takač, dr. med., specialist ginekologije in porodništva, UKC Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo

Mag. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med., specialistka onkologije in radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

Recenzenti:

Izr. prof. dr. Irena Oblak, dr. med., specialistka onkološke radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

Prof. dr. Marko Hočvar, dr. med., specialist kirurgije, Onkološki inštitut Ljubljana

Prof. dr. Barbara Jezeršek Novakovič, dr. med., specialistka internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Priporočila so bila obravnavana na Razširjenem strokovnem kolegiju za onkologijo, Strokovnem svetu SZD za ginekologijo in porodništvo in Glavnem strokovnem svetu SZD.

Založnik: Državni program ZORA – Onkološki inštitut Ljubljana

Lektor: Poliglot d.o.o.

Oblikovanje: Barbara Bogataj Kokalj

Tisk: GRAFEX d.o.o.

Naklada: 600

Ljubljana 2019

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana
618.146-006

PRIPOROČILA za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu / [urednika Barbara Šegedin, Sebastjan Merlo ; avtorji Barbara Šegedin ... et al.]. - Ljubljana : Državni program Zora - Onkološki inštitut, 2019

ISBN 978-961-7029-13-0

1. Šegedin, Barbara
298680832

Vsebina

Avtorji in recenzenti	4
I. del algoritmov: Začetna obravnava	7
II. del algoritmov: Prvo zdravljenje.....	9
Kirurgija.....	10
Dopolnilno zdravljenje	12
Radikalno obsevanje +/- sočasna kemoterapija	13
III. del algoritmov: Sledenje po končanem radikalnem zdravljenju.....	14
IV. del algoritmov: Zdravljenje ponovitve bolezni.....	16
Obravnava ponovitve bolezni	17
Sledenje po končani obravnavi ponovitve bolezni.....	18
V. del algoritmov: Paliativno zdravljenje	19
Zdravljenje metastatske bolezni.....	20
Pojasnilo k priporočilom	21
Predgovor.....	21
1 Epidemiologija raka materničnega vratu	23
2 Osnove histopatološke preiskave in določanje stadija.....	25
3 Radikalno zdravljenje raka materničnega vratu	29
3.1 Radikalni kirurški posegi pri obravnavi bolnic z rakom materničnega vratu	29
3.1.1 Dopolnilno obsevanje pri raku materničnega vratu	32
3.1.2 Dopolnilno (adjuvantno) sistemsko zdravljenje	34
3.2 Radikalno obsevanje	34
3.2.1 Sočasna kemoterapija.....	35
3.2.2 Principi radioterapije.....	35
3.2.3 Teleradioterapija	36
3.2.4 Brahiterapija	36
4 Predoperativno (neoadjuvantno) sistemsko zdravljenje	38
5 Zdravljenje ponovitve bolezni	40
5.1 Kirurško zdravljenje ponovitve bolezni.....	40
5.2 Obsevanje pri ponovitvi bolezni.....	40
5.2.1 Lokalna ali regionalna ponovitev RMV	41
5.2.2 Oligometastatska ponovitev bolezni (izven obsevalnega polja).....	41

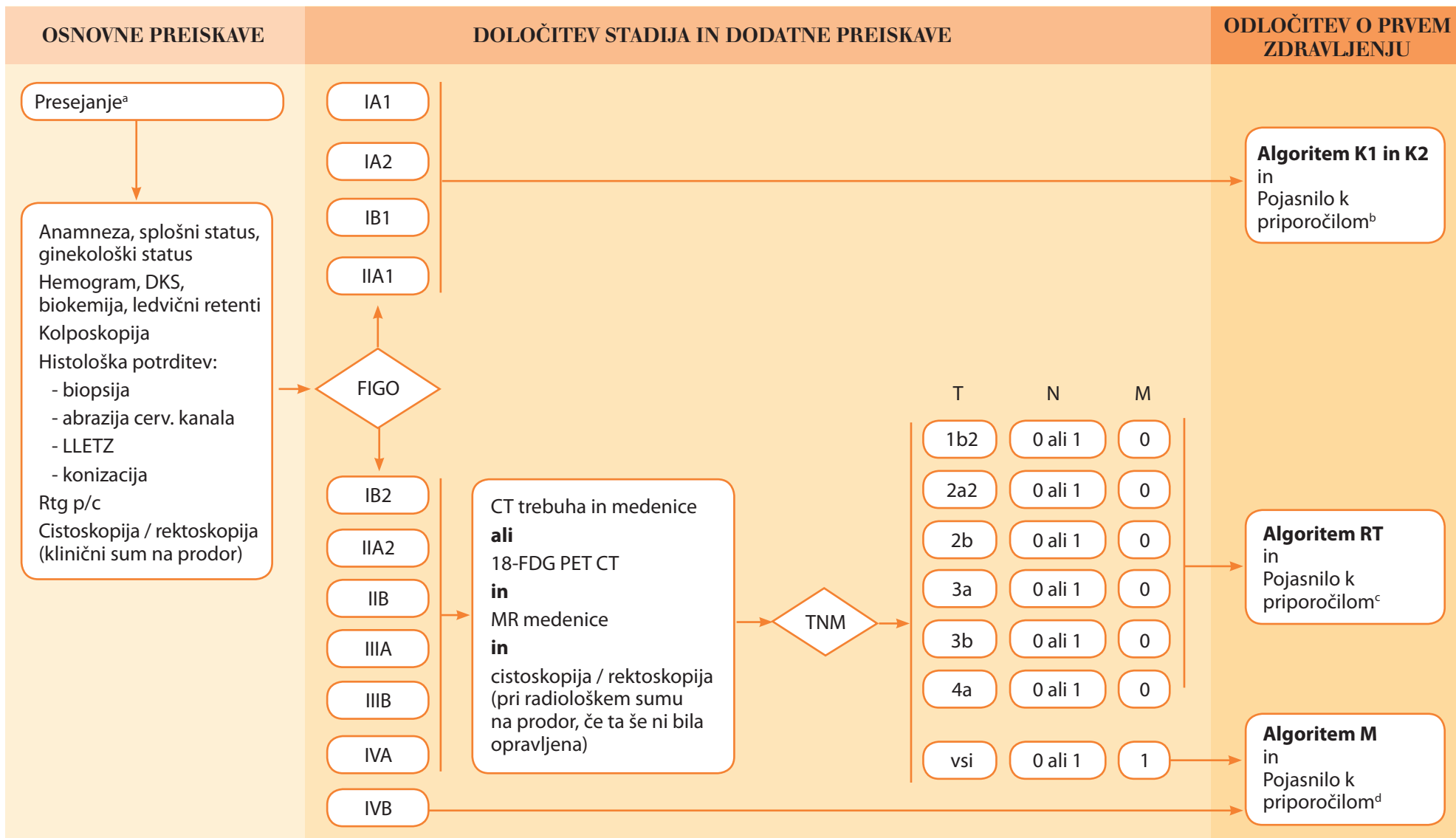
6	Sledenje bolnic po radikalnem zdravljenju	42
6.1	Splošna priporočila	42
6.2	Sledenje po zdravljenju z ohranitvijo plodnosti	42
6.3	Sledenje po histerektomiji	43
6.4	Sledenje po radikalni radiokemoterapiji.....	43
7	Paliativno zdravljenje raka materničnega vratu	44
7.1	Paliativno sistemsko zdravljenje	44
7.2	Paliativni kirurški posegi	46
7.2.1	Hidronefroza	46
7.2.2	Zapora črevesa	47
7.2.3	Paliativna pelvična eksenteracija.....	47
7.3	Paliativno obsevanje	48
8	Rak materničnega vratu v nosečnosti	49
8.1	Priporočila za zdravljenje.....	49
8.2	Odložitev onkološkega zdravljenja.....	50
8.3	Neoadjuvantna kemoterapija pri raku materničnega vratu v nosečnosti.....	50
8.4	Dokončanje poroda pri odloženem zdravljenju raka materničnega vratu	51
8.5	Preživetje oziroma ponovitev bolezni pri odložitvi standardnega onkološkega zdravljenja.....	51
9	Ohranjanje rodne sposobnosti pri raku materničnega vratu	52
9.1	Možnosti zdravljenja z ohranjanjem rodne sposobnosti glede na stadij bolezni	52
9.2	Napredovala bolezen	53
10	Viri	54
11	Seznam okrajšav	59
12	Prilogi	60
	Priloga 1. Kategorije TNM in stadiji FIGO	60
	Priloga 2. Stadiji TNM	61

Pričujoča priporočila temeljijo na soglasju avtorjev o najsodobnejših ukrepih odkrivanja, zdravljenja in sledenja bolnic z rakom materničnega vratu v Sloveniji. Zapisana priporočila so zgolj usmeritev, o nadaljnih ukrepih pa pri posamezni bolnici odloča lečeča zdravnica oziroma zdravnik, v skladu s klinično anamnestičnimi podatki, v soglasju z bolnico ter v skladu s poznavanjem sodobnih principov obravnave problema. Končna odločitev o obravnavi posamezne bolnice je pravica in odgovornost zdravnice oziroma zdravnika, ki bolnico spremlja in zdravi.

I. DEL ALGORITMOV: Začetna obravnava

- Osnovne preiskave
- Določitev stadija in dodatne preiskave
 - Odločitev o prvem zdravljenju

ZAČETNA OBRAVNAVA




a Presejanje in obravnavo žensk s predrakavimi spremembami v skladu s priporočili državnega programa Zora.

b Glej poglavje Radikalno kirurško zdravljenje.

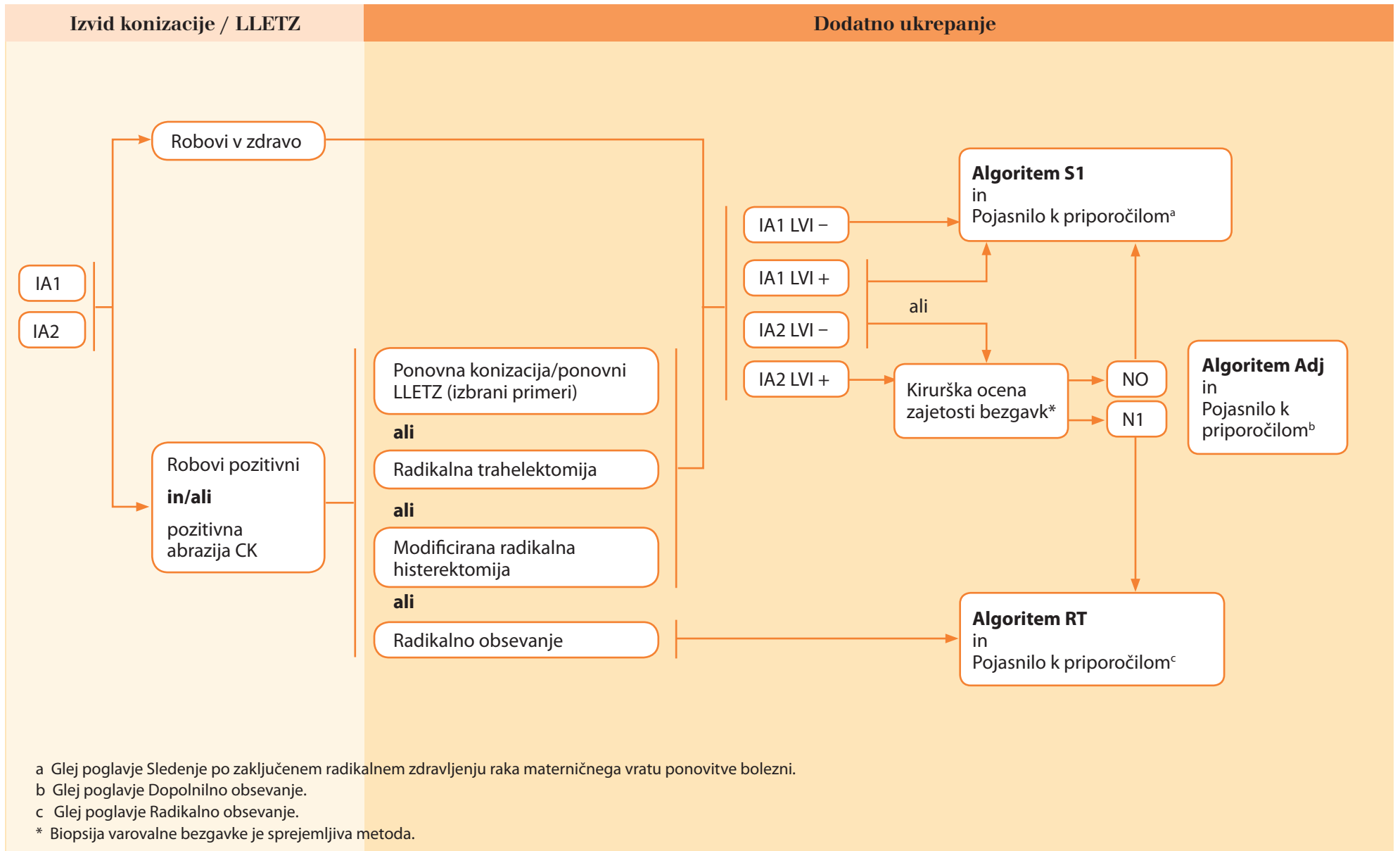
c Glej poglavje Radikalno obsevanje.

d Glej poglavje Paliativno zdravljenje raka materničnega vratu.

II. DEL ALGORITMOV: Prvo zdravljenje

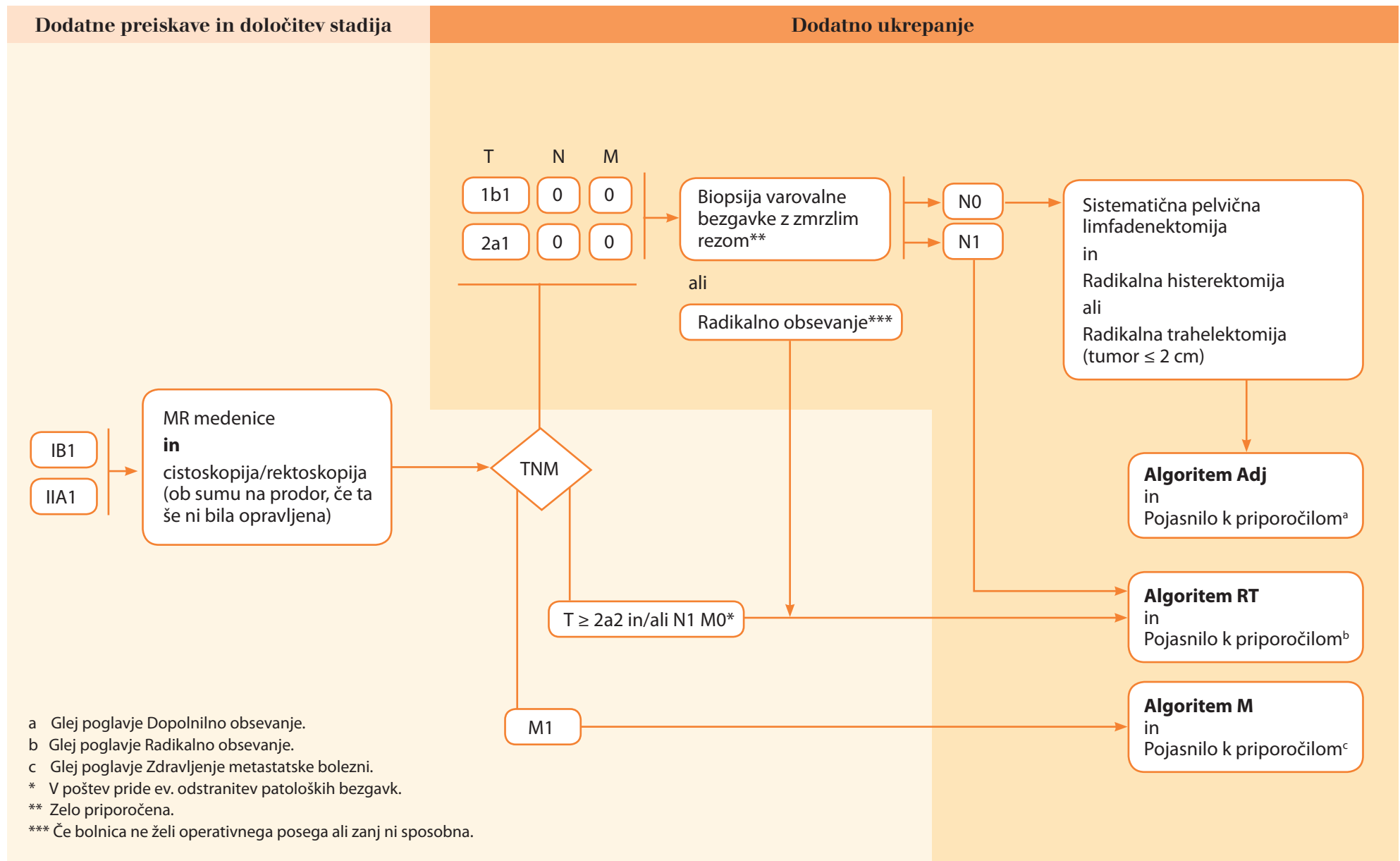
- 
- Kirurgija
 - Dopolnilno zdravljenje
 - Radikalno obsevanje +/- sočasna kemoterapija

PRVO ZDRAVLJENJE: KIRURGIJA



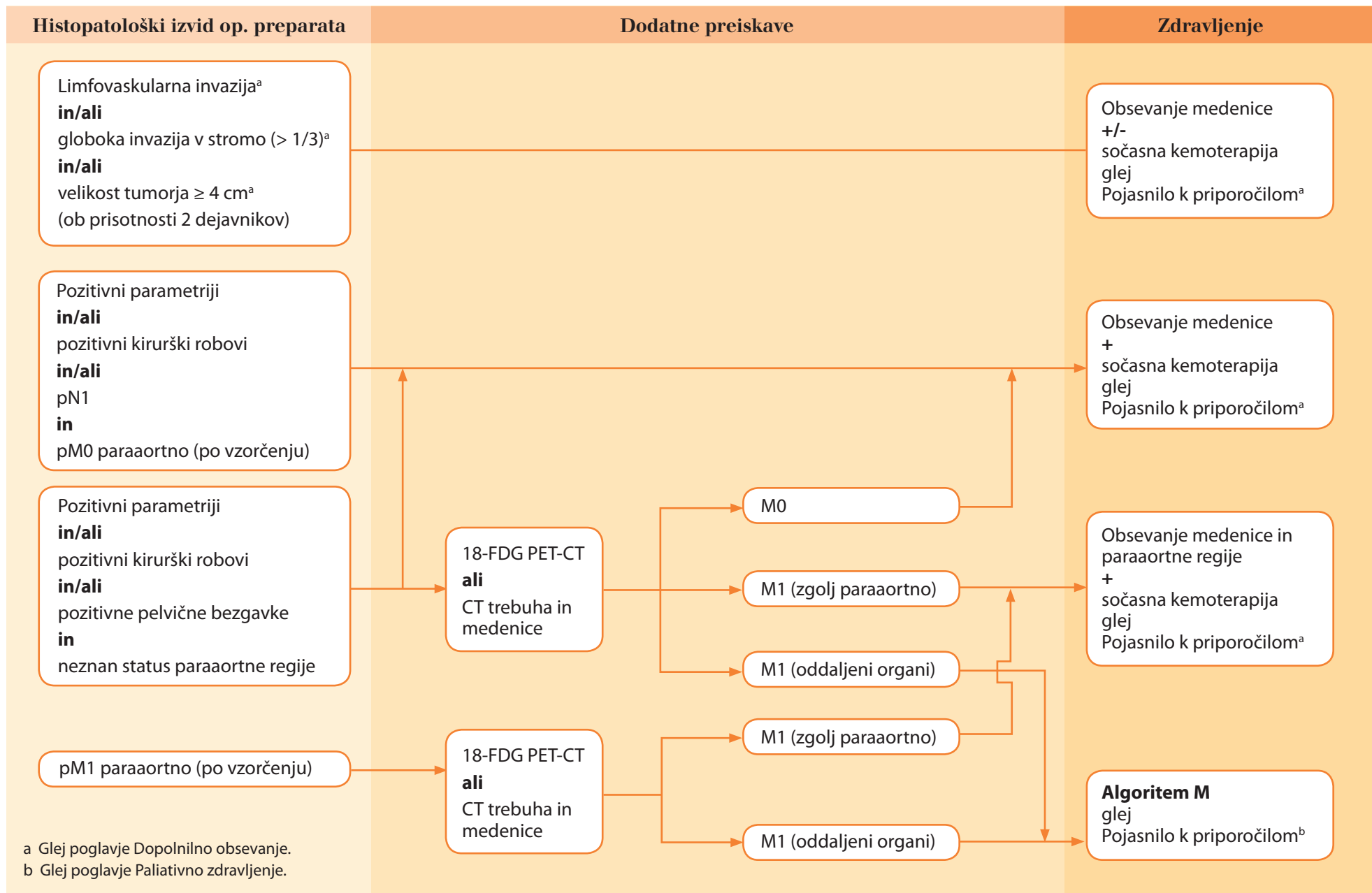
PRVO ZDRAVLJENJE: KIRURGIJA

K2



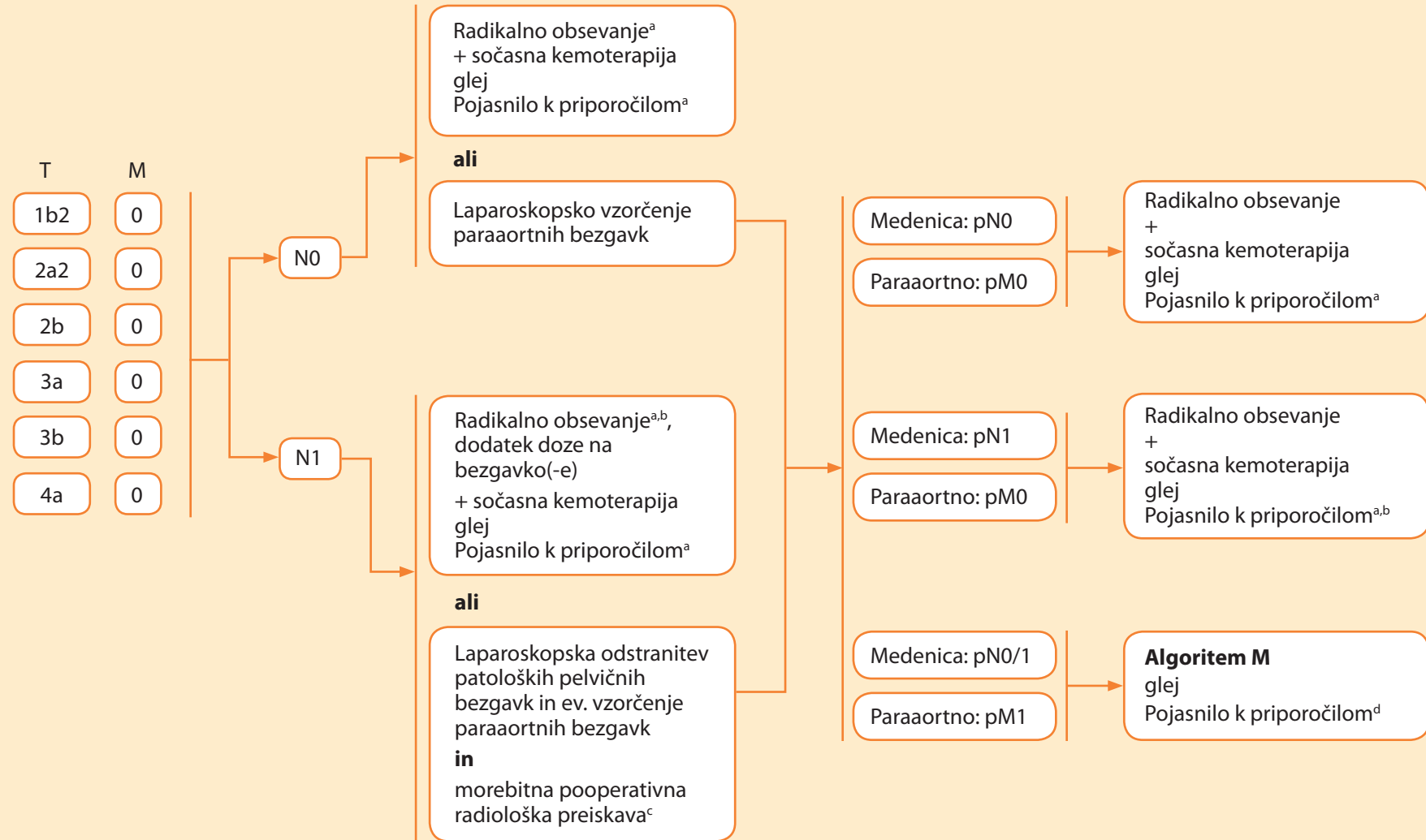
Adj

PRVO ZDRAVLJENJE: DOPOLNILNO ZDRAVLJENJE



PRVO ZDRAVLJENJE: RADIKALNO OBSEVANJE +/- SOČASNA KEMOTERAPIJA

RT



a Glej poglavje Radikalno obsevanje.

b V primeru pozitivnih bezgavk nad bifurkacijo skupne iliakalne arterije: ev. vključitev paraaortnega področja v obsevalno polje.

c V primeru makroskopskega ostanka patoloških bezgavk po laparoskopski disekciji: dodatek doze na ostanek.

d Glej poglavje Paliativno zdravljenje.

III. DEL ALGORITMOV:

- **Sledenje po končanem radikalnem zdravljenju**



SLEDENJE PO KONČANEM RADIKALNEM ZDRAVLJENJU

S1

Predvidene preiskave ob kontrolnih pregledih

Kontrolni pregled naj poleg anamneze, splošnega kliničnega pregleda in ginekološkega pregleda vsebuje tudi oceno zdravstvenega stanja, morebitnih poznih posledic zdravljenja, svetovanje glede rehabilitacije ter obvladovanja posledic zdravljenja.

Rutinski odvzem citološkega brisa ni priporočen.

Po radikalnem obsevanju je 3-6 mesecev po končanem zdravljenju predvidena MR preiskava za oceno lokoregionalnega odgovora na zdravljenje.

Časovna shema kontrolnih pregledov

Vrsta zdravljenja	Meseci po končanem zdravljenju																			
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60	72	84	96	108	120	
Op.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
Op. + RT	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
RT +/- KT	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	

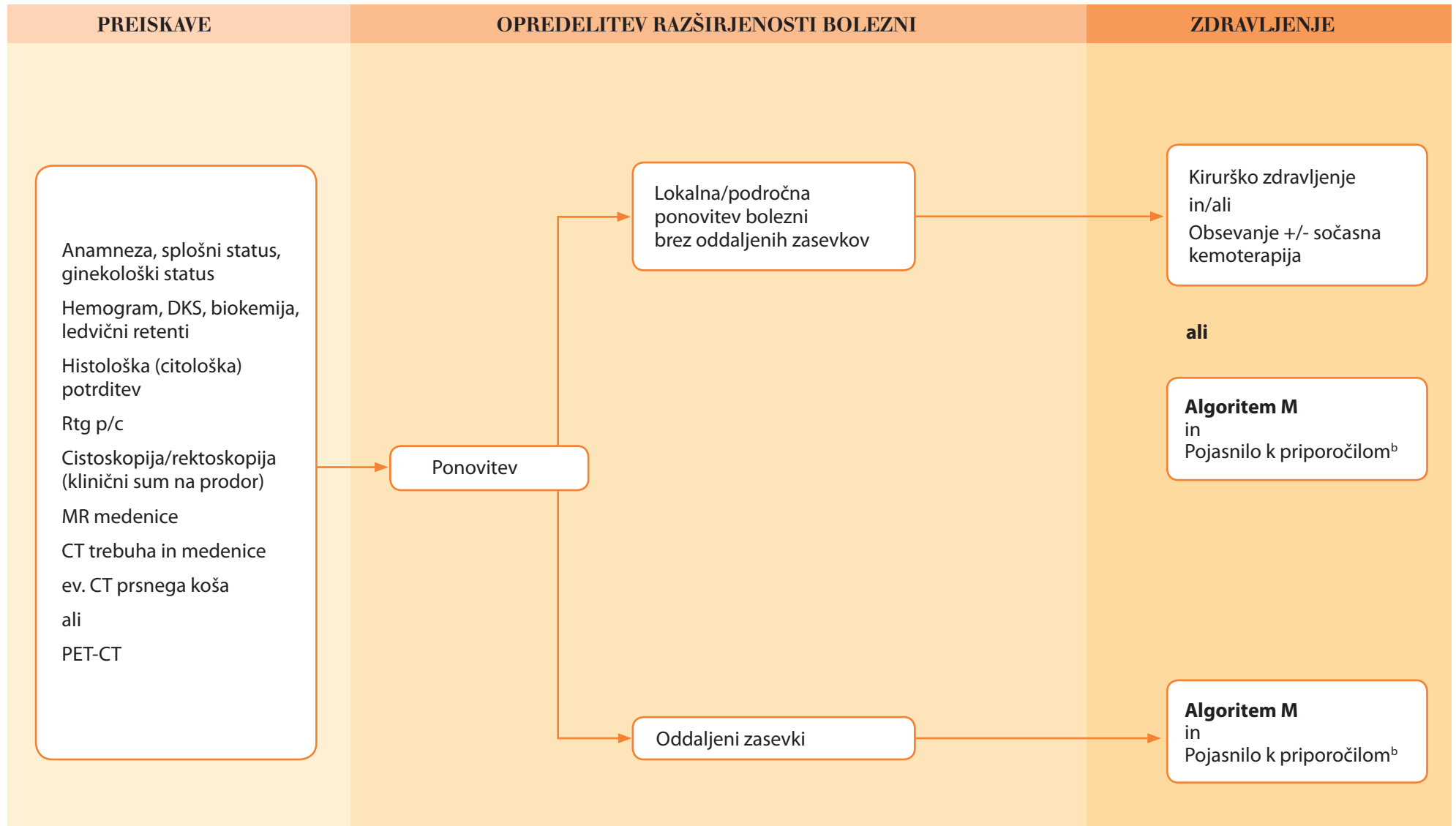
Op. - operacija; RT - obsevanje; KT - kemoterapija; ● radioterapevt onkolog ; ● operater; ● izbrani ginekolog

Po petih letih pri bolnicah, zdravljenih zgolj z obsevanjem, kontrole lahko potekajo izmenično pri radioterapevtu onkologu in izbranemu ginekologu, zadnja kontrola pri radioterapevtu onkologu je predvidena 10 let po končanem zdravljenju.

IV. DEL ALGORITMOV: Zdravljenje ponovitve bolezni

- **Obravnava ponovitve bolezni**
- **Sledenje po končani obravnavi ponovitve bolezni**

ZDRAVLJENJE PONOVIKOVNE BOLEZNI: OBRAVNAVA PONOVIKOVNE BOLEZNI



a Glej poglavje Zdravljenje ponovitve bolezni.

b Glej poglavje Paliativno zdravljenje.

S2 ZDRAVLJENJE PONOVIKVE BOLEZNI: SLEDENJE PO KONČANI OBRAVNAVI PONOVIKVE BOLEZNI

Predvidene preiskave ob kontrolnih pregledih

Preiskave ob kontrolnih pregledih, poleg anamneze, kliničnega pregleda in ocene zdravstvenega stanja, lahko vključujejo tudi citološki bris in morebitno kolposkopijo ter druge preiskave, odvisno od simptomov, kliničnih znakov in splošnega stanja bolnice.

Časovna shema kontrolnih pregledov

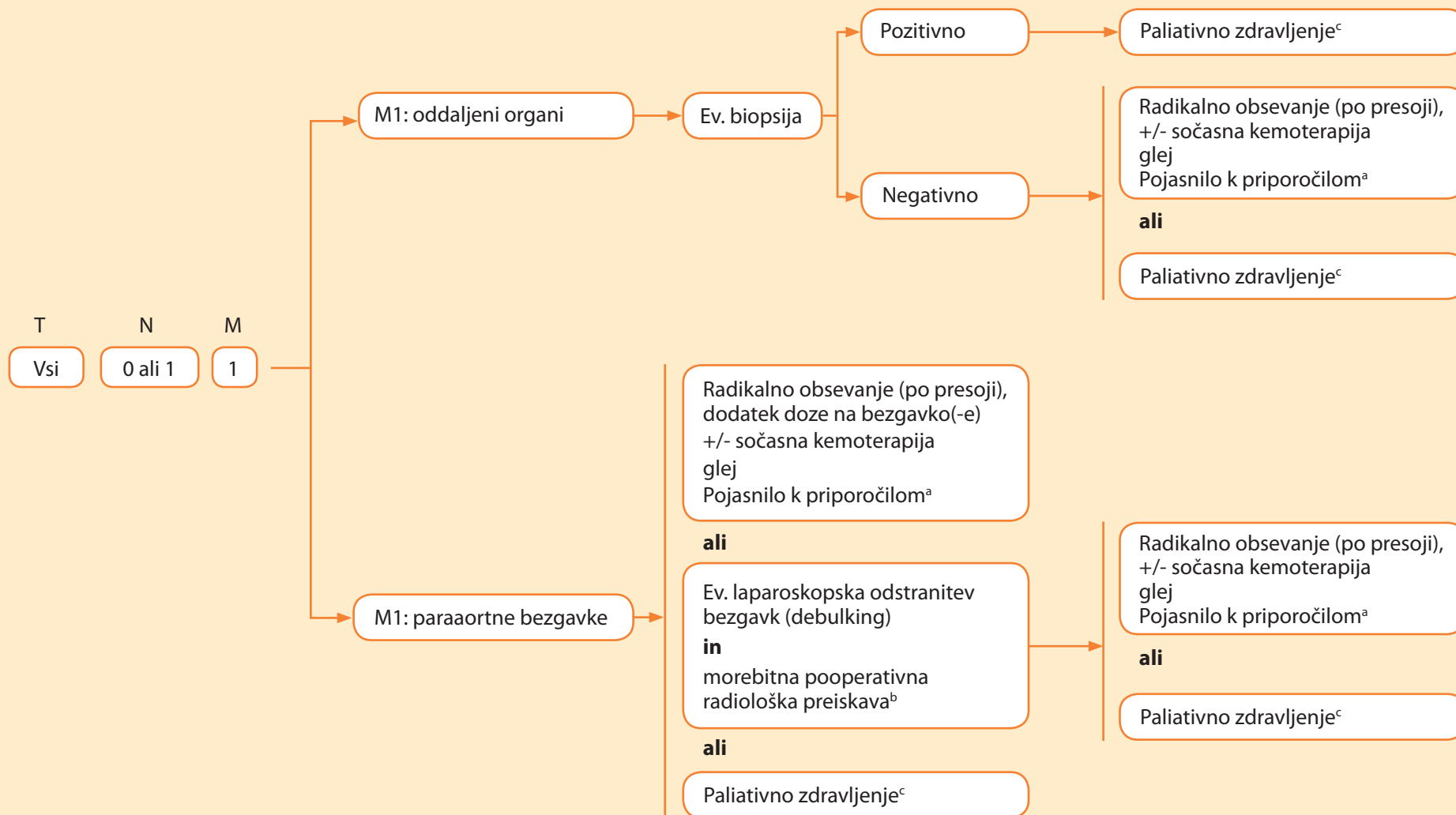
Sledenje bolnic po zdravljenju ponovitve bolezni poteka glede na vrsto zdravljenja, splošno stanje bolnice in klinično sliko.

O preiskavah se odločamo glede na anamnezo oziroma klinično sliko, splošno stanje bolnice in možnosti zdravljenja. Vključujejo lahko citološki bris, kolposkopijo, citološko in/ali histološko potrditev drugih sumljivih sprememb, radiološke preiskave.

V. DEL ALGORITMOV: Paliativno zdravljenje



ZDRAVLJENJE METASTATSKE BOLEZNI



a Glej poglavje Radikalno obsevanje.

b V primeru makroskopskega ostanka patoloških bezgavk po laparoskopski disekciji: dodatek doze na ostanek.

c Glej poglavje Paliativno zdravljenje.

POJASNILO K PRIPOROČILOM

PREDGOVOR

Rak materničnega vratu (RMV) je v svetu 4. najpogostejši rak pri ženskah, v razvitih državah, vključno s Slovenijo, pa je bistveno bolj redek. V Sloveniji se RMV ne uvršča več med deset najpogostejših rakov pri ženskah. Padeč incidence je posledica učinkovitega presejalnega programa za odkrivanje in zdravljenje predrakavih sprememb na materničnem vratu ZORA. Slovenija se, glede na podatke Registra raka, uvršča med države z najnižjo incidenco in umrljivostjo zaradi RMV. Najpomembnejši dejavnik tveganja je kronična okužba z onkogenimi sevi človeškega papilomavirusa (HPV), saj je večina podtipov RMV povezana z njimi. Verjetnost okužbe s HPV je večja pri dekletih, ki so s spolnimi odnosi pričele v zgodnjem najstniškem obdobju, ženskah z velikim številom spolnih partnerjev in tistih, katerih partnerji ne uporabljajo kondomov. Verjetnost kronične okužbe je večja pri kadilkah, mnogorodkah, ob dolgotrajnem jemanju kontracepcijskih tablet in pri ženskah z oslABLJENIM imunskim sistemom.

Simptomi in znaki se pojavijo pozno v poteku bolezni, zato pri ženskah, ki se ginekoloških pregledov ne udeležujejo, bolezen pogosto odkrijemo v napredovalem stadiju. Število bolnic z boleznijo v napredovalem stadiju se v zadnjih letih ni bistveno spremenilo. Histološko gre v večini primerov za ploščatocelični rak, ostali histološki tipi so redki. Pri začetnih stadijih bolezni je zdravljenje izbora operacija – od konizacije, do trahelektomije in radikalne histerektomije z odstranitvijo medeničnih bezgavk. Biopsija varovalne bezgavke se kot edina metoda zamejitve bolezni v bezgavkah zaenkrat priporoča

le v sklopu raziskav. Glede na rezultate raziskav, objavljenih v letu 2018, je potreben skrben razmislek in pogovor z bolnico pred izbiro kirurškega pristopa (klasičen odprti ali laparoskopski). Za dopolnilno zdravljenje z obsevanjem z ali brez sočasne kemoterapije se odločamo na podlagi histološkega izvida, glede na znane napovedne dejavnike. Pri bolnicah z lokalno napredovalo ali lokoregionalno napredovalo boleznijo je zdravljenje izbora radikalno obsevanje v kombinaciji tele- in brahiradioterapije s sočasno kemoterapijo. Sistemsko zdravljenje pride v poštev predvsem pri bolnicah z metastatsko boleznijo, redkeje pa uvodno pred operacijo.

Celotna zdravstvena dokumentacija vsake bolnice z dokazanim rakom materničnega vratu mora biti pred prvim zdravljenjem predstavljena na ginekološko-onkološkem konziliju. Če gre za bolnico z željo po ohranitvi rodne sposobnosti, je treba vključiti tudi ginekologa, specialista za reprodukcijo. Ponovno je dokumentacija vseh bolnic obravnavana po operaciji zaradi odločitve o dopolnilnem zdravljenju ter ob morebitni ponovitvi bolezni. Multidisciplinarni ginekološko-onkološki konzilij sestavljajo specialisti ginekologije, ki se ukvarjajo z onkološko ginekologijo, radioterapevti onkologi, internisti onkologi in patolog. Pri pripravi priporočil so sodelovali zdravniki specialisti, člani multidisciplinarnega ginekološko-onkološkega konzilija s KO za ginekologijo UKC Ljubljana, KO za ginekologijo in perinatologijo UKC Maribor ter z Onkološkega inštituta Ljubljana.

V poglavjih, ki sledijo, pojasnjujemo postopke v diagnostiki, zdravljenju in sledenju bolnic z rakom materničnega vratu, na koncu pa je navedena tudi strokovna literatura, na katero smo se oprli pri pripravi priporočil, ki temeljijo na z dokazi podprtimi ugotovitvami ob soglasju avtorjev. Stopnja priporočila je navedena v algoritmih ali na koncu posameznega poglavja v pojasnilih. Priporočila v veliki meri temeljijo na priporočilih treh evropskih združenj – Evropskega združenja za ginekološko onkologijo (angl. *European Society of Gynecological Oncology, ESGO*), Evropskega združenja za radioterapijo in onkologijo (angl. *European Society for Radiation Oncology, ESTRO*) in Evropskega združenja za patologijo (angl. *European Society for Pathology, ESP*) – za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu, objavljenih v letu 2018. Stopnje priporočil, navedene v slovenskih priporočilih, so usklajene z evropskimi priporočili.

Stopnja priporočila je povzeta po priporočilih ESGO-ESTRO-ESP:

- A vsaj ena metaanaliza, sistematičen pregled ali randomizirana raziskava, ocenjena z 1++,* ki se direktno nanaša na ciljno populacijo ali skupek dokazov v obliki raziskav, ocenjenih z 1+, s konsistentnimi rezultati, ki se direktno nanašajo na ciljno populacijo
- B skupek dokazov v obliki raziskav, ocenjenih z 2++, s konsistentnimi rezultati, ki se direktno nanašajo na ciljno populacijo ali ekstrapolirani dokazi iz raziskav, ocenjenih z 1++ ali 1+
- C skupek dokazov v obliki raziskav, ocenjenih z 2+, s konsistentnimi rezultati, ki se direktno nanašajo na ciljno populacijo ali ekstrapolirani dokazi iz raziskav, ocenjenih z 2++
- D dokazi nivoja 3 ali 4 ali rezultati, ekstrapolirani iz raziskav, ocenjenih z 2+
√ najboljša priporočena praksa na podlagi klinične prakse avtorjev priporočil

* Za oceno kvalitete raziskav glejte tabelo 1 v:

Cibula D, Pötter R, Planchamp F et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2018 Jun; 127(3): 404–416.

1 Epidemiologija raka materničnega vratu

Rak materničnega vratu (RMV) je v svetu četrti najpogostejši ženski rak – letno zboli okoli 530.000 žensk in umre okoli 279.000 žensk. Večina zbolelih in umrlih (okrog 85 %) je z manj razvitih področij. Največje breme tega raka je v Afriki, kjer starostno standardizirana incidenčna stopnja (svetovni standard) presega 30/100.000, najmanjše pa v Avstraliji/Novi Zelandiji in zahodni Aziji, kjer je ta stopnja 5,5–4,4/100.000. Še večje so razlike v umrljivosti; v nekaterih predelih Afrike za rakom materničnega vratu umre okoli 28/100.000 žensk, v zahodni Evropi, Avstraliji/Novi Zelandiji in zahodni Aziji pa manj kot 2/100.000.

V Evropi, zlasti v državah z organiziranim presejanjem, je RMV bistveno redkejša bolezen – letno zboli okoli 60.000 žensk in umre okoli 24.000 žensk. V Evropi je šesti najpogostejši rak pri ženskah in drugi najpogostejši rak med mladimi ženskami, starimi 15–44 let. Starostno standardizirana incidenčna stopnja je 11,4/100.000; največja je v vzhodni Evropi (15,4/100.000) in najmanjša v zahodni Evropi (7,3/100.000). Starostno standardizirana umrljivostna stopnja je 3,8/100.000; največja je v vzhodni Evropi (6,2/100.000) in najmanjša v zahodni Evropi (1,8/100.000).

V Sloveniji se rak materničnega vratu ne umešča več med pogoste rake. V zadnjih letih letno zboli okoli 120 žensk in umre 40–50 žensk. Okoli 80–100 jih zboli za ploščatoceličnim in okoli 20–30 za žleznim karcinomom. Najnižja starostno standardizirana incidenčna stopnja RMV je bila zabeležena v letu 2014 (6,8/100.000), najmanjša umrljivostna stopnja pa v letu 2016 (1,7/100.000). S temi rezultati se Slovenija umešča med države z najnižjo incidenco RMV in umrljivostjo zaradi RMV. V preteklosti temu ni bilo tako. Rak

materničnega vratu je bil v obdobju 1962–1965, ob vzpostavitvi Registra raka RS, drugi najpogostejši rak pri ženskah. V letu 1962 je bila zabeležena največja registrirana incidenca RMV v Sloveniji – z 286 novimi primeri je bila starostno standardizirana incidenčna stopnja 27,5/100.000, kar je primerljivo z incidenco RMV v Afriki danes.

Zmanjšanje incidence RMV v Sloveniji je posledica učinkovitega odkrivanja in zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu v okviru programa ZORA, zmanjšanje umrljivosti bolnic z RMV pa je povezano tudi z odkrivanjem rakov v zgodnejših stadijih in bolj učinkovitim zdravljenjem.

Najpomembnejši dejavnik pri nastanku RMV je okužba z onkogenimi človeškimi papilomavirusi (HPV, angl. *human papillomaviruses*), med katerimi največ RMV povzročata genotipa HPV 16 in 18. Dolgotrajna okužba s temi genotipi lahko povzroči predrakave spremembe in RMV, redkeje pa tudi raka nožnice ter raka zunanega spolovila, zadnjika in ustnega dela žrela pri obeh spolih. Od okužbe do razvoja raka mine običajno več let, tudi 10 do 30. Glavni nevarnostni dejavniki za okužbo s HPV so začetek spolnih odnosov v zgodnjih najstniških letih, večje število spolnih partnerjev in neuporaba kondoma. Glavna nevarnostna dejavnika za nastanek RMV pri ženski, ki je okužena s HPV, sta vztrajnost okužbe in genotip HPV, s katerim je okužena. Znani so tudi nekateri drugi nevarnostni dejavniki, ki so povezani z večjo verjetnostjo za vztrajanje okužbe s HPV in s tem večjim tveganjem RMV pri okuženi ženski, vendar so praviloma manj pomembni kot omenjena dejavnika, pa tudi slabše raziskani. To so predvsem kajenje, mnogorodnost, dolgotrajno jemanje kontracepcijskih

tablet, okužba s HIV, slabša zmogljivost imunskega sistema okužene ženske, da premaga okužbo. Prav tako imajo večje tveganje za RMV ženske, ki so bile »in utero« izpostavljene dietilstilbestrolu, ki se je prenehal uporabljati v začetku 70-ih let prejšnjega stoletja.

Rak materničnega vratu je med raki izjema, saj poznamo kar dva učinkovita javnozdravstvena ukrepa za njegovo preprečevanje – cepljenje proti okužbam s HPV ter pravočasno odkrivanje predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu v okviru organiziranega presejanja.

Pričakujemo, da bodo imele deklice, cepljene po nacionalnem programu, v primerjavi z necepljenimi za okoli 70–90 % manj RMV, 50–85 % manj predrakavih sprememb materničnega vratu visoke stopnje, tako ploščatoceličnih – PIL-VS (CIN2 in CIN3) kot žleznihih – AIS, 50 % manj predrakavih sprememb materničnega vratu nizke stopnje – PIL-NS, 40 % manj raka zunanjega spolovila, 70 % manj raka nožnice, 90 % manj raka zadnjika, 20 % manj raka orofarinksa, vključno z bazo jezika in tonzilami. Pri cepljenih s 4- in 9-valentnim cepivom, ki pokrivata tudi manj nevarna genotipa HPV 6 in 11, pa bo manj tudi genitalnih bradavic (do 90 %) in respiratorne papilomatoze.

Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu (ZORA) je organizirani presejalni program, ki smo ga v Sloveniji vzpostavili leta 2003. Po uvedbi programa ZORA se je incidenca RMV skoraj prepolovila. V zadnjih letih se v Sloveniji vrh pojavljanja RMV premika v skupino žensk, starih 50 let in več, to je v obdobje, ko je pregledanost žensk v programu ZORA premajhna. Ob tem se manjša delež rakov, odkritih v omejenem stadiju, na račun večanja deleža rakov, odkritih v razširjenem in razsejanem stadiju. Zbolevalo predvsem ženske, ki se programa ZORA ne udeležujejo redno. Pri ženskah, ki se ne udeležujejo presejanja, RMV odkrivamo v višjih stadijih, ki imajo statistično značilno slabše preživetje kot raki, odkriti v nižjih stadijih. V letih 2011–2015 je bilo kar 77 % RMV, ki so bili odkriti v okviru presejanja, ob diagnozi v začetnem stadiju (FIGO I), medtem ko so bili raki, odkriti izven presejanja, ob diagnozi v začetnem stadiju le v 27 %. Za zbolele med letoma 2010 in 2014 je bilo relativno 5-letno preživetje bolnic z omejeno boleznijo 96,2 %, z razširjeno 54,0 % in z razsejano 11,0 %.

Breme RMV je v Sloveniji v primerjavi z drugimi evropskimi državami majhno, predvsem zaradi učinkovitega odkrivanja in zdravljenja predrakavih sprememb v okviru presejalnega programa ZORA. Temu ni bilo vedno tako, saj se zgodovinsko gledano Slovenija umešča med evropske države z največjo registrirano incidenco RMV v preteklosti. Za ohranjanje majhnega bremena RMV je nujno nadaljevati preventivne ukrepe, kot sta presejanje in cepljenje proti HPV.

2 Osnove histopatološke preiskave in določanje stadija

Rak materničnega vratu je četrti najpogostejši rak žensk in v svetovnem merilu za njim vsako leto zboli pol milijona žensk. Daleč najpogostejši histološki tip raka materničnega vratu je ploščatocelični karcinom (okrog 70 %), sledita mu adenokarcinom (10 do 25 %) in adenoskvamozni karcinom. Incidenca ploščatoceličnega karcinoma je v preteklih nekaj desetletjih upadla zlasti zaradi učinkovitih citoloških presejalnih programov in eradikacije predrakavih sprememb. Prav nasprotno pa se je pomembno povečala incidenca adenokarcinoma. Poleg ploščatoceličnega, adenokarcinoma in adenoskvamoznega karcinoma lahko na vratu maternice vzniknejo tudi drugi maligni tumorji: nevroendokrini, mezenhimski, melanocitni, germinalni in limfoidni, ki so veliko redkejši, zajamejo pa ga lahko tudi različni sekundarni tumorji. Pričujoča priporočila so namenjene obravnavi bolnic z najpogostejšimi vrstami raka materničnega vratu.

Najzgodnejše oblike raka materničnega vratu lahko potekajo asimptomatsko in jih odkrijemo zaradi patološkega citološkega izvida brisa materničnega vratu. Maternični vrat je v času začetne bolezni običajno drobno noduliran ali erodiran in ob dotiku zlahka zakrvavi, ob nadaljnjem razvoju pa tumor lahko raste eksofitično ali kot eksulceriran tumor, redkeje pa kot difuzen infiltrat. Med zgodnejšimi kliničnimi znaki je najpogostejša krvavitev iz nožnice, pozni znaki in simptomi pa so odvisni predvsem od načina širjenja bolezni.

Pred začetkom zdravljenja mora patolog s histopatološko preiskavo potrditi diagnozo raka materničnega vratu, opredeliti histološki tip tumorja in stopnjo diferenciacije (gradus) ter določiti stadij bolezni (pTNM). Če lezija ni vidna,

mora biopsijo opraviti izkušen kolposkopist, bodisi z biopsijskimi kleščicami, z električno zanko (large loop excision of the transformation zone – LLETZ) ali z laserjem. Pri vidni leziji je treba biopsijo vedno odvzeti z roba tumorja, da ne bi zajeli nekrotičnega tkiva.

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

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

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

Histološka klasifikacija

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

Ploščatocelični (skvamozni) maligni tumorji

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

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

Žlezni maligni tumorji

Adenokarcinom brez drugih oznak (BDO) in specifični podtipi:

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

Drugi maligni epiteljski tumorji

Adenoskvamozni karcinom

Adenoidno bazalni karcinom

Adenoidnocistični karcinom

Nediferencirani karcinom

Nevroendokrini tumorji, ki so lahko:

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

Skoraj vsi cervikalni karcinomi so posledica perzistentne okužbe z enim ali več tipi onkogenih humanih papilomavirusov (HPV), med katerimi imata HPV-16 in HPV-18 najmočnejši kancerogeni učinek. Skoraj vsi ploščatocelični karcinomi materničnega vratu nastanejo iz ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje (PIL-VS, angleško high-grade squamous intraepithelial lesion - HSIL), velika večina adenokarcinomov materničnega vratu pa iz edocervikalnega adenokarcinoma in situ (AIS). Perzistentna okužba s kancerogenim tipom HPV je nujna za kancerogenezo, ni pa zadostna za razvoj raka. Najpogosteje je za razvoj karcinoma od perzistentne okužbe, prekancerozne lezije visokega gradusa do invazivnega karcinoma potrebno desetletje ali dve.

Napovedni dejavniki

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

Histološki pregled

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

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

nizke stopnje (PIL-NS, angleško low-grade squamous intraepithelial lesion - LSIL), PIL-VS ali AIS. V nekaterih državah (npr. v Veliki Britaniji) uporabljajo za predrakave spremembe na žlezem epiteliju terminologijo cervikalna glandularna (žlezna) intraepitelijska neoplazija (CGIN). V novi klasifikaciji CGIN visoke stopnje ustreza AIS, CGIN nizke stopnje pa ni navedena kot posebna entiteta, ker kriteriji niso ponovljivi in dorečeni. V novi klasifikaciji je stratificirana mucin-producirajoča intraepitelijska lezija (SMILE) umeščena v AIS.

- Najmanjšo debelino cervikalne strome, ki ni zajeta s tumorjem.
- Oddaljenost tumorja in preinvazivnih lezij od kirurških robov.
- Status bezgavk, ki vključuje tudi varovalne bezgavke, izražen kot razmerje med številom metastatskih bezgavk in vseh pregledanih bezgavk, ter prisotnost ektranodalne ekstenzije tumorja prek kapsule bezgavke v perinodalno maščevje. Za definicijo izoliranih tumorskih celic, mikrozasevkov in zasevkov uporabljamo enake kategorije kot pri zasevkih karcinoma dojke (izolirane tumorske celice (ITC) $\leq 0,2$ mm, mikrozasevek $> 0,2$ mm in ≤ 2 mm, zasevek > 2 mm). ITC poročamo v stadiju kot pN0(i+), mikrometastaze pa kot pN1(mi).
- Podatek o vraščanju v druge organe ali tkiva.
- Podatek o histološko potrjenih oddaljenih zasevkih.
- Patološki stadij (v skladu s klasifikacijo TNM, prilogi 1 in 2).

Določitev horizontalne razširjenosti tumorja in globine invazije je za patologa pogosto problematična. Obsežna ploščatocelična intraepitelijska neoplazija visoke stopnje v cervikalnih kriptah lahko zelo posnema invazivni ploščatocelični karcinom, prav tako je včasih težko razlikovati med adenokarcinomom in situ ter začetnim invazivnim karcinomom. Razširjenost tumorja lahko podcenimo zaradi nezadostnega vzorčenja ali neupoštevanja prisotnosti karcinoma v več zaporednih tkivnih blokih. Poseben problem pri oceni velikosti so že omenjena

multifokalna tumorska žarišča in konizacija, opravljena v dveh ali več delih, nemalokrat tudi v različnih ustanovah.

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

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

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

Najnovejša priporočila za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije za tumorje materničnega vratu, ki jih je pripravil razširjeni strokovni kolegij za patologijo in sodno medicino, so objavljene na spletni strani Združenja za patologijo in sodno medicino SZD (www.zpsm.si/normativi-in-smernice).

3 Radikalno zdravljenje raka materničnega vratu

V Sloveniji so vsi centri, ki se ukvarjajo z diagnostiko in zdravljenjem bolnic z rakom materničnega vratu (po abecednem vrstnem redu Onkološki inštitut Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana – Ginekološka klinika in Univerzitetni klinični center Maribor), akreditirani pri Evropskem združenju za ginekološko onkologijo (ESGO). Zato je smiselno, da pri obravnavi bolnic sledimo evropskim smernicam, ki so jih pripravili v sodelovanju z ESTRO in ESP in so bile objavljene maja 2018. Sistematično odstopanje od teh smernic odsvetujemo, razen če je podprto z dokazi v znanstveni literaturi, ki niso bili zajeti v pripravo omenjenih smernic. Diagnostika in zdravljenje bolnic z rakom materničnega vratu naj potekata v zgoraj naštetih ustanovah.

Podpiramo aktivno vključevanje v mednarodne prospektivne raziskave, ki omogočajo dostop do novih metod in zdravil. V teh primerih obravnava bolnic sledi protokolom raziskav.

Načrt zdravljenja pri vsaki bolnici s potrjenim rakom materničnega vratu sprejme multidisciplinarni konzilij na podlagi prognostičnih in napovednih dejavnikov za izid zdravljenja, morbiditeto in kvaliteto življenja bolnice. Postavitev stadija bolezni temelji na klinični in ne kirurški oceni. Pri odločitvi o zdravljenju moramo upoštevati prisotnost naslednjih dejavnikov: TNM in FIGO stadij, velikost tumorja, širjenje izven materničnega vratu, prizadetost bezgavk (število, velikost in lokacija), histološki tip tumorja, globina invazije in najmanjša debelina neprizadete cervikalne strome, limfovaskularna invazija (LVI) in prisotnost oddaljenih zasevkov.

Bolnice je treba seznaniti s predlaganim načinom zdravljenja. Hkrati je treba predstaviti tudi druge možnosti zdravljenja, ki so utemeljene, vendar ne prva izbira, vključno s prednostmi in slabostmi posameznega zdravljenja. To je treba tudi dokumentirati.

3.1 Radikalni kirurški posegi pri obravnavi bolnic z rakom materničnega vratu

Pri načrtovanju zdravljenja se v največji možni meri izogibamo kombinaciji radikalne operacije in pooperativnega obsevanja, saj je to povezano z več zapleti zdravljenja.

Rutinska odstranitev jajčnikov pri premenopavznih bolnicah s ploščatoceličnim ali s HPV povzročnim adenokarcinomom ni potrebna, v poštev pride obojestranska odstranitev jajcevodov.

Radikalne kirurške posege v sklopu zdravljenja raka materničnega vratu lahko uvrstimo v naslednje skupine:

- Posegi za postavitev diagnoze pri zgodnjih rakih (različne oblike konizacij).
- Posegi za radikalno zdravljenje raka materničnega vratu (glede na stadij, prognostične in napovedne dejavnike, željo po ohranitvi reproduktivne sposobnosti in splošno stanje bolnice so to konizacija, trahelektomija, enostavna histerektomija, radikalna histerektomija različnih stopenj radikalnosti – klasifikacija po Querleu-Morrow-u).

- Posegi za postavitev stadija bolezni in ostali posegi na področju retroperitonealnih bezgavk.

Zaradi boljše preglednosti so posegi druge in tretje skupine združeni pri posameznih stadijih bolezni.

Posegi za postavitev diagnoze pri zgodnjih rakih

Za postavitev stadija zgodnjega, mikroskopskega raka materničnega vratu (T1a) je priporočena konizacija. Laserska konizacija in konizacija z električno zanko imata prednost pred klasično konizacijo s skalpelom pri bolnicah, ki želijo ohraniti reproduktivno sposobnost. Odstraniti moramo intakten konus z minimalno termično poškodbo. Vzorec označimo oziroma orientiramo za patologa. V kirurškem robu ne sme biti invazivne in/ali preinvazivne bolezni.

Posegi za radikalno zdravljenje raka materničnega vratu

Stadij T1a1

Obravnava bolnic je odvisna od starosti, morebitne želje po ohranitvi reproduktivne sposobnosti in prisotnosti LVI. Priporočen operativni poseg je konizacija. Histerektomija ne izboljša izida zdravljenja. Po predhodni konizaciji s pozitivnim kirurškim robom naredimo rekonizacijo. Odstranitev parametrijev je pri tem stadiju bolezni ocenjena kot prekomerno zdravljenje. Kirurška ocena prizadetosti bezgavk pri bolnicah brez LVI ni potrebna, lahko pa se zanjo odločimo pri bolnicah z LVI. Biopsija varovalne bezgavke je sprejemljiva metoda za ugotavljanje prizadetosti bezgavk.

Stadij T1a2

Zadostujeta konizacija ali enostavna histerektomija, odstranitev parametrijev ni potrebna. Če smo se zaradi ohranitve reproduktivne sposobnosti odločili za konizacijo, odstranitev maternice po zaključenih rojstvih ni priporočena. Kirurška ocena prizadetosti bezgavk je potrebna pri bolnicah z LVI, lahko pa se zanjo odločimo tudi pri bolnicah brez LVI. Biopsija varovalne bezgavke je sprejemljiva metoda za ugotavljanje prizadetosti.

Stadij T1b1/T2a1, N0 na slikovnih preiskavah

Svetujemo radikalno histerektomijo s kirurško oceno prizadetosti medeničnih bezgavk. Vrsta kirurškega pristopa je prepuščena odločitvi ginekologa onkologa v dogovoru z bolnico glede na dosedanje izsledke raziskav in klinične posebnosti posamezne bolnice. Oktobra 2018 je bila objavljena randomizirana LACC raziskava, ki je pokazala statistično značilno krajše preživetje brez ponovitve bolezni in krajše celokupno preživetje v skupini bolnic, ki je bila zdravljena po načelih minimalno invazivnega kirurškega pristopa. Bolnico mora ginekolog onkolog zato seznaniti z vrsto kirurškega pristopa, vključno z znanimi prednostmi in slabostmi izbranega pristopa, pred podpisom osveščene privolitve na zdravljenje.

Vrsto radikalne histerektomije izberemo po klasifikaciji radikalnosti Querleu – Morrow (tabela 1) glede na predoperativne prognostične dejavnike (tabela 2). V operativnem zapisniku mora biti jasno zabeleženo, katera vrsta histerektomije je bila narejena.

Standardna metoda za kirurško oceno prizadetosti bezgavk je sistematična pelvična limfadenektomija. Biopsija varovalne bezgavke (SNB) pred limfadenektomijo je zelo priporočena. Priporočena tehnika SNB je kombinacija modrila in radiokoloida ali barvila indokain zeleno. Limfadenektomija naj bo prvi korak operativnega posega, priporočena je ocena varovalne bezgavke

z metodo zmrzlega reza. Pregledane morajo biti vse varovalne bezgavke obojestransko in vse klinično sumljive bezgavke. Če je varovalna bezgavka negativna, poseg nadaljujemo s sistematično pelvično limfadenektomijo, ki vključuje odstranitev bezgavk iz obturatornih jam, ob zunanjem iliakalnem žilju ter skupnem iliakalnem žilju obojestransko in presakralnih bezgavk. Distalne bezgavke ob zunanjem iliakalnem žilju ohranimo, če so klinično nesumljive.

Zgolj biopsija varovalne bezgavke pri teh bolnicah izven kliničnih raziskav ni priporočena.

Stadij T1b1/T2a, N1 na slikovnih preiskavah

Bolnice s patološkimi medeničnimi in/ali paraaortnimi bezgavkami napotimo na zdravljenje z radikalno radiokemoterapijo. Pri negativnih paraaortnih bezgavkah na slikovni diagnostiki se lahko odločimo za paraaortno limfadenektomijo vsaj do višine spodnje mezenterične arterije. V poštev pride odstranitev patoloških medeničnih bezgavk.

Tabela 1. Klasifikacija po Querleu – Morrow*

Vrsta radikalne histerektomije	Paracerviks ali lateralni parametrij	Ventralni parametrij	Dorzalni parametrij
Tip A	Polovica parametrija med MV in sečevodom (medialno od sečevoda, ki ga identificiramo, a ne mobiliziramo)	Minimalna ekscizija	Minimalna ekscizija
Tip B1	Ob sečevodu (v višini ležišča sečevoda, ki ga mobiliziramo od MV in lateralnega parametrija)	Delna odstranitev vezikouterinega ligamenta	Delna odstranitev rektouterinega/ rektovaginalnega ligamenta in uterosakralne peritonealne gube
Tip B2	Enako kot B1 ter paracervikalna limfadenektomija brez resekcije žilnih/živčnih struktur	Delna odstranitev vezikouterinega ligamenta	Delna odstranitev rektouterinega/ rektovaginalnega ligamenta in uterosakralne peritonealne gube
Tip C1	Ob iliakalnem žilju prečno, kavalni del ohranimo	Odstranitev vezikouterinega ligamenta (kranialno od sečevoda) ob sečnem mehurju. Proksimalni del vezikovaginalnega ligamenta (ohranimo inervacijo sečnega mehurja)	Ob rektumu (prikaz in ohranitev hipogastričnega živca)
Tip C2	Medialno od iliakalnega žilja, vključno s kavalnim delom	Ob sečnem mehurju (vključno z inervacijo sečnega mehurja)	Ob križnici (hipogastričnega živca ne ohranimo)
Tip D	Ob medenični steni, vključno z resekcijo notranjega iliakalnega žilja in/ali delom medenične stene	Ob sečnem mehurju (ne velja, če delamo eksenteracijo medenice)	Ob križnici (ne velja, če delamo eksenteracijo medenice)

*Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum NR. 2017 Update on the Querleu-Morrow classification of radical hysterectomy. Ann Surg Oncol 2017;24:3406-3412.

Tabela 2. Rizične skupine glede na prognostične dejavnike: predlagana vrsta radikalne histerektomije

Rizična skupina	Velikost tumorja	LVI	Stromalna invazija	Vrsta radikalne histerektomije *
Nizko tveganje	< 2 cm	Negativna	Notranja 1/3	B1 (A)
Zmerno tveganje	≥ 2 cm	Negativna	Ne glede na obseg	B2 (C1)
Visoko tveganje	< 2 cm	Pozitivna	Ne glede na obseg	C1 (C2)
	≥ 2 cm	Pozitivna	Ne glede na obseg	

*Glede na klasifikacijo Querleu – Morrow (Tabela 1)

3.1.1 Dopolnilno obsevanje pri raku materničnega vratu

Odločitev o dodatnem pooperativnem obsevanju po operaciji raka materničnega vratu temelji na patohistoloških dejavnikih tveganja za ponovitev bolezni. Če je možno, se skušamo izogniti kombiniranemu načinu zdravljenja z operacijo in obsevanjem zaradi večje verjetnosti zapletov zdravljenja, ki nastanejo kot posledica operacije na eni in obsevanja na drugi strani.

Nižje stadije bolezni, FIGO stadij IB1 in IIA1 (Tb1 in T2a1), lahko zdravimo tako z operacijo kot z radikalnim obsevanjem oziroma radikalno radiokemoterapijo. V do sedaj opravljenih randomiziranih raziskavah, ki so primerjale operacijo in obsevanje, razlik v preživetju med obema zdravljenjema niso dokazali. Res pa je, da nobena randomizirana raziskava ni direktno primerjala operacije in radikalne radiokemoterapije. Osnovna preiskava, na podlagi katere se odločamo o vrsti zdravljenja, je magnetno resonančna (MR) preiskava medenice, na podlagi katere se lahko določi večina najpomembnejših dejavnikov tveganja, kot so velikost tumorja, zajetost parametrijev in prisotnost patoloških bezgavk v medenici. V primeru jasnih dejavnikov tveganja za pooperativno obsevanje ima prednost pri izbiri zdravljenja radikalna radiokemoterapija.

Med dejavnike tveganja za ponovitev bolezni sodijo: velikost tumorja, prisotnost limfovaskularne invazije, globina invazije v stromo, pozitivne bezgavke v medenici, zajetost parametrijev in pozitivni varnostni rob. Nekateri avtorji omenjajo tudi ne-ploščatocelični histološki tip raka, stopnjo diferenciacije in zajetost spodnjega uterinega segmenta, vendar pa se v večini raziskav niso izkazali za pomembnejše. V primeru prisotnosti enega ali več dejavnikov tveganja se lahko 5-letno preživetje zmanjša za 50–70 %. Metaanaliza dveh randomiziranih raziskav je pokazala, da pooperativno obsevanje pri zgodnjih stadijih raka materničnega vratu (IB-IIA) zmanjša možnost za ponovitev bolezni in progres bolezni v 5 letih: relativni riziko (RR) 0,6, 95-% interval zaupanja (CI) 0,4–0,9. Zaenkrat raziskave niso potrdile, da ima dopolnilno obsevanje vpliv na podaljšanje celokupnega preživetja, ima pa vpliv na podaljšanje preživetja brez progressa bolezni. Tveganje za nastanek zapletov je večji pri kombiniranem zdravljenju, vendar pa je število pomembnih zapletov G3/G4 nizko in statistično neznačilno (6,6 % pri pooperativno obsevanih in 2,1 % pri operiranih bolnicah). Razen tega v raziskavah, ki so primerjale operacijo in operacijo ter pooperativno obsevanje, niso uporabljali modernih, visoko konformnih obsevalnih tehnik, kot sta intenzitetno modulirajoče ali volumetrično modulirajoče ločno obsevanje (angl. *intensity modulated radiation therapy (IMRT)/volumetric modulated arc therapy (VMAT)*), ki jih uporabljamo danes.

Dejavnike tveganja, ki narekujejo dopolnilno obsevanje, lahko razvrstimo v skupino s srednjim ali visokim tveganjem za ponovitev bolezni.

Srednje rizična skupina

V skupino dejavnikov s srednjim tveganjem za ponovitev bolezni sodijo: velikost tumorja, prisotnost limfovaskularne invazije (LVI) in globina invazije v stromo. Možnost za ponovitev bolezni v primeru prisotnih srednje rizičnih dejavnikov je lahko ob zdravljenju zgolj z operacijo do 30 %. Pri teh bolnicah priporočamo pooperativno obsevanje (priporočilo stopnje B). Izjemoma lahko po ESGO/ESTRO/ESP priporočilih pri stadijih pT1b1/pT2a1 pooperativno obsevanje v timih z izkušnjami z zdravljenjem in spremljanjem teh bolnic tudi opustimo, a le v primeru, da je bil opravljen ustrezen radikalni tip histerektomije po Querleuju in Morrowu. Klasični Sedlisovi dejavniki tveganja so srednje rizični dejavniki tveganja za ponovitev bolezni. Poleg LVI je to še velikost tumorja ≥ 4 cm in globoka invazija v stromo. V retrospektivni analizi Monka in sodelavcev naj bi se tudi pri bolnicah s tumorjem > 2 cm z dodatkom radiokemoterapije izboljšalo 5-letno preživetje za 19 %, zato nekateri avtorji priporočajo uporabo radiokemoterapije tudi pri srednje rizični skupini.

Visoko rizična skupina

Med dejavnike z visokim tveganjem za ponovitev bolezni sodijo: mikroskopsko (pN1mi) ali makroskopsko pozitivne bezgavke, pozitivni varnostni rob (nožnica/parametriji) in zajetost parametrijev. Pri teh bolnicah priporočamo pooperativno radiokemoterapijo z ali brez brahiterapije v primeru ostanka v nožnici (priporočilo stopnje B). Raziskave so potrdile dobrobit radiokemoterapije kot primarno ali dopolnilno zdravljenje po operaciji raka materničnega

vratu pri stadijih IB2-IIA, z 10 % izboljšanjem 5-letnega celokupnega preživetja v primerjavi z radioterapijo. Ta dobrobit je največja v skupini bolnic s pozitivnimi bezgavkami (18). Randomizirana raziskava GOG 109/SWOG 8797/RTOG 91-12 (angl. *Gynecological Oncology Group 109/Southwest Oncology Group 8797/Radiation Therapy Oncology Group 91-12*), v katero je bilo vključenih 243 bolnic, je pokazala 10 % izboljšanje 4-letnega preživetja pri bolnicah s prisotnimi visoko rizičnimi dejavniki tveganja. Kasnejša analiza podatkov te raziskave je pokazala največjo razliko v 5-letnem preživetju pri bolnicah s pozitivnima dvema ali več bezgavkami (55 % proti 75 %). V primeru ene pozitivne bezgavke je bila razlika v 5-letnem celokupnem preživetju 4 % (79 % proti 83 %). Bolnice s pozitivnimi paraaortnimi bezgavkami so imele slabše preživetje kot tiste s pozitivnimi pelvičnimi bezgavkami. Prognoza bolnic z eno pozitivno paraaortno bezgavko je bila primerljiva s prognozo bolnic, ki so imele več pozitivnih pelvičnih bezgavk.

Pooperativno obsevanje poteka z uporabo IMRT/VMAT tehnike. Predpisana doza obsevanja je običajno 46–50 Gy +/- sočasna kemoterapija s cisplatinom v dozi 40 mg/m² enkrat tedensko. Na mesto mikroskopskega ali makroskopskega ostanka bolezni ali preboja preko bezgavčne kapsule lahko dodamo višjo dozo obsevanja, če je to mesto vidno ali označeno s kirurškimi sponkami. V primeru kontraindikacij za cisplatin nekateri priporočajo uporabo karboplatina. Po podatkih iz literature je dobrobit karboplatina manjša od cisplatina, zato je odločitev individualna, upošteva stanje zmogljivosti bolnice in pridružene bolezni. V primeru ostanka bolezni v nožnici lahko dodamo brahiterapijo. Intravaginalna brahiterapija je indicirana v primeru ostanka na sluznici nožnice in globine do 5 milimetrov. V primeru globljih tumorjev prihaja v poštev intersticijska brahiterapija. S pooperativnim zdravljenjem je smiselno pričeti v 4–6 tednih po operaciji, zato je treba bolnice čimprej predstaviti na multidisciplinarnem ginekološko-onkološkem konziliju za nadaljevanje zdravljenja.

3.1.2 Dopolnilno (adjuvantno) sistemsko zdravljenje

Namen dopolnilnega sistema zdravljenja pri zdravljenju raka je preprečiti pojav oddaljenih zasevkov in s tem izboljšati preživetje bolnic. Do sedaj nobena klinična raziskava ni uspela prikazati dobrobiti dopolnilnega sistema zdravljenja pri raku materničnega vratu. Leta 2011 je bila objavljena prospektivna randomizirana klinična raziskava faze III, ki je sicer pokazala značilno boljše 3-letno preživetje brez ponovitve bolezni (74 % proti 65 %; razmerje tveganj - RT 0,68; $p = 0,029$) in boljše 3-letno celokupno preživetje (RT 0,68; $p = 0,022$) bolnic, ki so po zaključenem zdravljenju z radiokemoterapijo prejele še dva ciklusa dopolnilne kemoterapije (kombinacija gemcitabina in cisplatina), v primerjavi z bolnicami, ki niso prejele dopolnilne kemoterapije. Vendar pa je bilo v skupini bolnic, ki so bile zdravljene z dopolnilno kemoterapijo, značilno več resnih neželenih učinkov stopnje 3 ali 4 (86 % proti 46 %; $p < 0,001$) kot pri bolnicah, ki dopolnilne kemoterapije niso prejele. Dve bolnici, ki sta bili v skupini z dopolnilno kemoterapijo, sta zaradi neželenih učinkov umrli. Zaradi tega se dopolnilno sistemsko zdravljenje zaenkrat odsvetuje. Priporoča se vključitev v klinične raziskave. Trenutno potekata dve klinični raziskavi, ki bosta odgovorili na vprašanje o vlogi sistemske kemoterapije v sklopu dopolnilnega zdravljenja bolnic z rakom materničnega vratu – raziskava OUTBACK in raziskava EMBRACE 2. Raziskava EMBRACE 2 poteka tudi na Onkološkem Inštitutu Ljubljana.

3.2 Radikalno obsevanje

Radikalno obsevanje pride v poštev pri bolnicah z RMV FIGO stadija IA2, ki so zavrnilo kirurško zdravljenje, ali v primeru kontraindikacij za operacijo. Za bolnice z RMV stadija FIGO IB1-IIA radikalno obsevanje predstavlja zdravljenje,

enakovredno operaciji, verjetno z manj poznih posledic. Objavljeni so rezultati randomizirane raziskave, ki je primerjala učinkovitost kirurškega zdravljenja in zdravljenja z radikalnim obsevanjem pri bolnicah z rakom materničnega vratu FIGO stadija IB-IIA. Statistično značilnih razlik v 5-letnem celokupnem preživetju (83 % v obeh skupinah) in preživetju brez bolezni (74 % v obeh skupinah) med skupinama bolnic niso dokazali, pri čemer je bilo 64 % bolnic, zdravljenih z operacijo, pooperativno še obsevanih. Po 20-letnem sledenju je bilo celokupno preživetje 72 % pri operiranih in 77 % pri obsevanih bolnicah ($p = 0,208$). Pozni zapleti so bili opisani pri 32 % operiranih in 23 % obsevanih bolnic ($p = 0,006$).

Za bolnice z lokalno ali lokoregionalno napredovalo boleznijo (T1b2, 2a2-4a, N1) radikalno obsevanje predstavlja zdravljenje izbora (priporočilo stopnje A). Pri bolnicah se poskušamo izogniti kombinaciji radikalne operacije in pooperativnega obsevanja zaradi večje morbiditete po kombiniranem zdravljenju (priporočilo stopnje B). Zato moramo pri bolnicah z RMV stadija T1b1 in T2a opraviti MR medenice za natančnejšo opredelitev obsega bolezni. V primeru patoloških medeničnih bezgavk, TNM stadija \geq T1b2, T2a2 in/ali globoke infiltracije v stromo materničnega vratu tudi pri teh bolnicah obsevanje predstavlja zdravljenje izbora. Pri bolnicah brez negativnih napovednih dejavnikov (globoka invazija v cervikalno stromo, LVI, velikost tumorja) alternativno v poštev pride tudi kirurško zdravljenje, pri čemer pa je kvaliteta kirurškega posega, vključno s primerno resekcijo parametrijev in limfadenektomijo, bistvenega pomena. Kot prvi korak operativnega posega je priporočena biopsija varovalne bezgavke z zmrzlim rezom. V primeru makroskopskih ali mikroskopskih zasevkov v bezgavkah je treba operacijo prekiniti in bolnico napotiti na zdravljenje z radikalno radiokemoterapijo. Glede na ESGO-ESTRO-ESP priporočila pride v poštev odstranitev patoloških bezgavk.

Pelvična limfadenektomija pred radikalnim obsevanjem ni potrebna (priporočilo stopnje C). V poštev pride odstranitev morebitnih patoloških bezgavk v medenici in, pri bolnicah z negativnimi paraaortnimi bezgavkami na slikovnih preiskavah, paraaortna limfadenektomija vsaj do nivoja spodnje mezenterične arterije, z namenom določitve obsega bolezni (priporočilo stopnje C).

Patološke bezgavke v medenici in/ali paraaortni regiji obsevamo s sočasnimi ali naknadnim dodatkom doze. Pri višini doze smo omejeni z lego bezgavke in kritičnih organov.

Pri bolnicah z RMV stadija IVA izjemoma pride v poštev tudi uvodna sistemska kemoterapija, ki ji sledi radikalna radio(kemo)terapija. Tako zdravljenje je povezano z večjo verjetnostjo zapletov.

Lokalna kontrola in celokupno preživetje po zdravljenju z radikalno teleradioterapijo in konvencionalno 2D brahiterapijo sta v retrospektivnih raziskavah 75–95 % in 60–90 % za FIGO stadij I-II, 55–65 % in 40–60 % za stadij III ter 30 % in ≤ 20 % za stadij IV. Dobrobit slikovno vodene adaptivne BRT (IGABT) v primerjavi z 2D BRT je bila dokazana v več mono-institucionalnih raziskavah in potrjena v multicentrični retrospektivni raziskavi retroEMBRACE. Z IGABT je bila lokalna kontrola pri FIGO stadiju IB1-IB2 98–100 %, stadiju IIB 93–96 % ter pri stadiju III-IVA 73–86 %. V raziskavi retroEMBRACE se je izboljšanje lokalne in regionalne kontrole odrazilo tudi v izboljšanju celokupnega preživetja za 10 % v primerjavi s historičnimi retrospektivnimi raziskavami. Pozne posledice visoke stopnje (G3-5) se po zdravljenju z IGABT na posameznih organskih sistemih (gastrointestinalni, genitourinarni, nožnica) pojavijo pri 3–6 % bolnic. V francoski randomizirani raziskavi STIC je bilo pri bolnicah, zdravljenih z

IGABT, poznih posledic 50 % manj kot pri bolnicah, zdravljenih z 2D BRT. Pozne posledice nizke stopnje (G1) na črevesu se pojavijo pri okrog 40 % bolnic, druge stopnje (G2) pri 15 % bolnic in visoke stopnje (G3-4) pri manj kot 4 % bolnic. Pogostejše odvajanje vode in/ali zapovedovalnost, inkontinenca in cistitis prve do četrte stopnje (G1-4) pa se pojavijo pri 24,5 %, 16,1 % in manj kot 6 % bolnic. Limfedem spodnjih okončin se pojavi pri 22 % bolnic. Verjetnost za pojav limfedema je večja pri bolnicah po vzorčenju medeničnih bezgavk (HR = 2,225, $p = 0,001$) in prekomerno prehranjenih bolnicah (HR = 1,062, $p < 0,001$), medtem ko dodatek doze na bezgavke ne vpliva na pojavnost limfedema.

3.2.1 Sočasna kemoterapija

Prednost radiokemoterapije pred radioterapijo je bila dokazana v nekaj randomiziranih raziskavah, vpliv sočasne kemoterapije pa je bil potrjen tudi v metaanalizah. 5-letno celokupno preživetje je bilo pri bolnicah, ki so prejele sočasno kemoterapijo, za 6 % boljše kot pri le obsevanih bolnicah (60 % proti 66 %, $p < 0,001$), boljša je bila tudi lokoregionalna kontrola in preživetje brez ponovitve bolezni. Pomembno je število prejetih ciklov sočasne kemoterapije, predvsem pri bolnicah s pozitivnimi bezgavkami in napredovalim FIGO stadijem. Pri teh bolnicah je zgodnja analiza v raziskavi EMBRACE pokazala več sistemskih ponovitev bolezni, če so prejele ≤ 4 cikle sočasne kemoterapije v primerjavi z bolnicami, ki so prejele > 4 cikle. Najpogosteje uporabljamo kemoterapijo s cisplatinom 40 mg/m² v tedenskih odmerkih.

3.2.2 Principi radioterapije

Obsevanje poteka v skladu z veljavnim protokolom obravnave bolnic z RMV na Onkološkem inštitutu. Standardno zdravljenje predstavlja teleradioterapija

z ali brez sočasne kemoterapije ter slikovno vodena adaptivna brahiterapija. Čas zdravljenja ne sme preseči 7–8 tednov, priporočeno trajanje zdravljenja je ≤ 50 dni. Dokazano je, da je lokalna kontrola boljša pri bolnicah, ki zdravljenje zaključijo v 50 dneh. Ob podaljšanju časa zdravljenja za en teden je lokalna kontrola slabša za 1–4 %, pri bolnicah brez sočasne kemoterapije pa tudi do 8 % za vsak podaljšan teden zdravljenja. Z zdravljenjem pričnemo čim prej, ko so opravljene zamejitvene preiskave in narejen obsevalni načrt. Izogibamo se prekinitvam zdravljenja.

3.2.3 Teleradioterapija

Priprava na obsevanje poteka na CT in MR simulatorju, vrisovanje temelji na zlitju CT in MR posnetkov, ob upoštevanju izvida ginekološkega pregleda, diagnostične MR in PET-CT preiskave ter morebitnega kirurškega zapisnika in histološkega izvida po odstranitvi patoloških medeničnih bezgavk. Zaželeno je obsevanje z IMRT (intenzitentno modulirajoča radioterapija) ali VMAT (volumetrično modulirajoča ločna terapija) tehniko, pri katerih je v primerjavi s 3D konformnim obsevanjem manj akutnih posledic na črevesju. Pri uporabi visoko konformnih obsevalnih tehnik je priporočena vsakodnevna uporaba slikovno vodenega obsevanja (IGRT), ki omogoča zmanjšanje varnostnih robov ter upoštevanje premikanja tarče in kritičnih organov.

V tarčni volumen za TRT vključimo primarni tumor v materničnem vratu, parametrijah, nožnici, materničnem telesu, celotno maternico in parametrije, nožnico 2 cm pod spodnjim robom tumorja, glede na velikost tumorja tudi sakrouterina ligamenta, patološke bezgavke v medenici in paraaortnem področju ter bezgavčna področja, v katera poteka limfna drenaža (obturatorne

in presakralne bezgavke, bezgavke ob zunanem, notranjem in skupnem iliakalnem žilju). V primeru zajetosti spodnje tretjine nožnice v elektivni tarčni volumen vključimo tudi ingvinalne bezgavke, v primeru patoloških bezgavk v paraaortnem področju pa tudi bezgavke vsaj do nivoja renalnih žil. Paraaortno bezgavčno področje v elektivni tarčni volumen vključimo tudi v primeru zajetosti bezgavk ob skupnem iliakalnem žilju. Pri bolnicah z majhnim tumorjem, brez LVI in z negativnimi bezgavkami (MR, PET-CT) lahko razmislimo o izključitvi bezgavk ob skupnem iliakalnem žilju iz tarčnega volumna (malo medenično polje).

Bolnice obsevamo z dozo 45–50,4 Gy v dnevni odmerkih po 1,8–2 Gy, paraaortno regijo do 45 Gy. Patološke bezgavke obsevamo z dodatkom doze do skupne doze 55–60 Gy (EQD2), vključujoč dozni prispevek brahiterapije.

3.2.4 Brahiterapija

Brahiterapija praviloma sledi po koncu ali v zadnjih dneh teleradioterapije. Izjemoma, pri tumorjih stadija T1a2, lahko predstavlja edino zdravljenje. Temelji na vrisovanju tarče na MR posnetkih z vstavljenim aplikatorjem. Ob kontraindikacijah za MR slikanje uporabimo CT ali UZ posnetke, vendar za slednje tarčni koncept še ni izdelan. Aplikatorje vstavimo v regionalni ali splošni anesteziji. Aplikator je vedno sestavljen iz intrakavitarnega dela, ki ga tvorita intrauterina sonda in vaginalni del aplikatorja (obroček, ovoidi ali mulaža). Pri velikih tumorjih ali neugodni topografiji v medenici intrakavitarni pridružimo še intersticijsko komponento. Skozi odprtine vaginalnega dela aplikatorja v tumor vstavimo vzporedne in/ali poševne intersticijske igle. Z uporabo intersticijske komponente pomembno izboljšamo lokalno kontrolo pri velikih tumorjih brez

povečanja verjetnosti poznih posledic. Tarčne volumne v brahiterapiji RMV vrisujemo v skladu s priporočili GEC-ESTRO in poročilom ICRU 89 in vključujejo makroskopski ostanek tumorja (GTV-T), visoko rizični tarčni volumen (CTV-T_{HR}), v katerega vključimo maternični vrat v celoti ter sive cone v parametrijih, nožnici, maternici in drugih sosednjih tkivih/organih, ter srednje rizični tarčni volumen (CTV-T_{IR}).

Cilj brahiterapije je obsevanje z dozo 45–50 Gy (EQD2) z namenom, da bi skupaj s TRT (45 Gy) dosegli D90 na CTV-THR ≥ 85 –90 Gy, D98 na GTV-T > 90 Gy in D98 > 60 Gy na CTV-TIR. Pri obsevanju z dozo ≥ 85 Gy na CTV-THR lahko dosežemo lokalno kontrolo ≥ 94 % pri manjših, > 93 % pri srednje velikih in > 86 % pri velikih tumorjih. Seštevek doze na kritične organe (mehur, danko, črevo) pri TRT in BRT poročamo v obliki najnižje doze na najbolj obsevana 2 cm³ organa

(D2cc). Omejitev D2cc na danko na ≤ 65 Gy zmanjša verjetnost krvavitve in proktitisa $\geq G2$ na $\leq 5,2$ % oz. $\leq 4,6$ %, D2cc ≤ 75 Gy pa zmanjša verjetnost nastanka fistule na $\leq 2,7$ %. Kot izhodišče za optimizacijo obsevalnega načrta nam služi normalizacija doze v točki A (plan A), geometrični točki, ki se nahaja 2 cm od sredine intrauterine sonde in 2 cm nad zgornjo površino vaginalnega dela aplikatorja. Brahiterapija najpogosteje poteka v 2 PDR frakcijah, lahko pa tudi v 1 PDR ali 3-4 HDR frakcijah.

Če brahiterapija tehnično ni izvedljiva, je zdravljenje zgolj s TRT paliativno. Uporaba drugih tehnik za dodatek doze na primarni tumor, vključno s sodobnimi tehnikami, npr. stereotaktičnim obsevanjem, je odsvetovana, prav tako ni priporočena uporaba centralne zaščite za dodajanje doze na parametrije po obsevanju s 45–50 Gy.

4 Predoperativno (neoadjuvantno) sistemsko zdravljenje

Neoadjuvantno sistemsko zdravljenje s kemoterapijo je dokazano manj učinkovito kot primarna radiokemoterapija, zato se v primarnem zdravljenju raka materničnega vratu ne priporoča.

Pred kratkim je bila objavljena prospektivna randomizirana klinična raziskava faze III, v katero je bilo vključenih 635 bolnic z napredovalim rakom materničnega vratu, ki so bile randomizirane v dve skupini: prva skupina (316 bolnic) je bila zdravljena z neoadjuvantno kemoterapijo (kombinacija paklitaksel+karboplatin), ki ji je nato sledila operacija, medtem ko je bila druga skupina (317 bolnic) zdravljena s standardno radiokemoterapijo (radioterapija s sočasnim cisplatinom). Bolnice, ki so bile zdravljene z neoadjuvantno kemoterapijo in operacijo, so imele značilno slabše 5-letno preživetje brez ponovitve bolezni (69 % proti 77 %; $p=0,038$; (HR (angl. hazard ratio) oz. razmerje tveganj = 1,38), ni pa bilo razlik v 5-letnem celokupnem preživetju (75 % proti 75 %) v primerjavi z bolnicami, ki so bile zdravljene s standardno radiokemoterapijo. Zaradi tega zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo ni priporočeno kot standardno zdravljenje. V poštev prihaja le v primeru, ko primarno zdravljenje z radioterapijo (ali radiokemoterapijo) ni možno oz. se mu skušamo izogniti. Vendar gre v tem primeru za večjo verjetnost ponovitve bolezni.

V državah, kjer bolnice nimajo možnosti primarnega zdravljenja z radioterapijo (ali radiokemoterapijo), uporabljajo zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo. Zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo ne izboljša preživetja v primerjavi s primarno operacijo. Leta 2013 sta bili objavljeni dve metaanalizi, ki sta

ugotavljali vlogo in pomen neoadjuvatnega sistemskega zdravljenja. Prva meta-analiza, ki je vključila 9 raziskav, je pokazala, da lahko zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo v stadijih bolezni IB1-IIA zmanjša potrebo po dopolnilnem obsevanju (zaradi zmanjšanja primarnega tumorja in zasevkov), vendar brez vpliva na celokupno preživetje bolnic. Druga metaanaliza, ki je vključevala 18 raziskav, je pokazala, da je objektivni odgovor na zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo (ki ji nato sledi operacija) prognostični dejavnik za preživetje brez napredovanja bolezni in celokupno preživetje.

Pri mlajših bolnicah z zgodnjim rakom materničnega vratu, ki želijo po zaključenem zdravljenju roditi, obstaja možnost pričetka zdravljenja z neoadjuvantno kemoterapijo, ki ji nato sledi operacija z namenom ohranitve plodnosti (trahelektomija in pelvična limfadenektomija). Na ta način se skušamo izogniti zdravljenju z obsevanjem, ki povzroči trajno okvaro rodne sposobnosti. Pred kratkim so bila objavljena skupna priporočila Evropskega združenja za ginekološko onkologijo, Evropskega združenja za radioterapijo in Evropskega združenja za patologijo (ESGO-ESTRO-SGO), v katerih so zavedena osnovna navodila in postopki, ki so potrebni za zdravljenje z namenom ohranitve rodne sposobnosti. Zdravljenje z namenom ohranitve plodnosti prihaja v poštev le pri majhnih karcinomih (≤ 2 cm), v primeru histološko potrjenega ploščatoceličnega karcinoma (ali adenokarcinoma, povzročene s HPV) in v primeru, da bolezen ni razširjena v pelvične bezgavke. V primeru velikosti karcinoma > 2 cm ohranitveno operacijo (trahelektomijo) odsvetujemo in priporočamo standardno zdravljenje z radio-kemoterapijo, ki pa ne omogoča ohranitve rodne sposobnosti. V primeru, da imajo bolnice željo po ohranitvi

plodnosti tudi pri karcinomih velikosti >2 cm, prihaja (v primeru negativnih pelvičnih bezgavk) v poštev pričetek zdravljenja z neoadjuvantno kemoterapijo, z namenom zmanjšanja karcinoma pod 2 cm, kar omogoča kasnejšo ohranitveno operacijo (trahelektomija). Leta 2015 je bila objavljena raziskava, ki je pokazala, da zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo pri velikosti karcinoma > 2 cm omogoča pri večini (89 %) bolnic ohranitev rodne sposobnosti, po zaključ-

nem zdravljenju je zanosilo 31 % bolnic, bolezen se je ponovila pri 8 % bolnic. Ker je tovrstno zdravljenje povezano z večjim tveganjem za ponovitev bolezni, je nujna obravnava in zdravljenje takšnih bolnic v specializiranih ginekološko-onkoloških centrih, ki imajo izkušnje s tovrstnim zdravljenjem, nujen je multidisciplinaren in individualiziran pristop s polno pojasnilno dolžnostjo.

5 Zdravljenje ponovitve bolezni

Zdravljenje ponovitve bolezni mora biti centralizirano, v ustanovi mora biti na voljo multidisciplinarni tim, ki naj vključuje poleg ginekološkega onkologa tudi radiologa, radioterapevta onkologa, patologa, urologa in plastičnega kirurga. Na voljo morajo biti tudi službe, ki bolnici pomagajo pri rehabilitaciji po zdravljenju in nudijo psihosocialno podporo.

5.1 Kirurško zdravljenje ponovitve bolezni

Pri bolnicah z lokalno (lokoregionalno) ponovitvijo raka materničnega vratu, pri katerih je standardno zdravljenje izčrpano, pride v poštev ultraradikalen kirurški poseg, ki ga imenujemo pelvična eksenteracija.

Poseg lahko izvedemo le pri bolnicah, kjer je ponovitev bolezni centralno v medenici, brez zajetosti medenične stene in/ali zasevkov v bezgavkah (stopnja priporočila D). Pred posegom je treba ponovitev bolezni histološko potrditi, s slikovnimi preiskavami pa je treba izključiti morebitno širjenje bolezni izven male medenice. Za oceno obsega bolezni v medenici je najprimernejša metoda MR (stopnja priporočila B), za oceno bolezni izven medenice pa CT prsnega koša in trebuha ali PET-CT (stopnja priporočila B).

Poseg je smiseln, če lahko z njim bolezen v celoti odstranimo. Otekanje spodnjih okončin, prizadetost sečevodov in konstantna bolečina v mali medenici s širjenjem v spodnje okončine v večini primerov kažejo na neresektabilno bolezen.

Eksenteracija medenice obsega odstranitev sečnega mehurja, maternice, materničnih vezi, jajčnikov in jajcevodov, peritoneja male medenice in rektosigmoidnega kolona, lahko pa tudi sečnice, nožnice in dela mišic mede-

ničnega dna. Pri sprednji eksenteraciji poleg maternice odstranimo še sečni mehur, pri zadnji eksenteraciji pa rektosigmo. Po posegu je lahko potrebna rekonstrukcija nožnice in/ali mišic medeničnega dna.

Perioperativna smrtnost pri tovrstnih posegih je 3–5 %, delež zgodnjih in poznih zapletov pa je okrog 50–60 %. Petletno preživetje po posegu je 55 %, če so reseksijski robovi negativni, in le 10 %, če so pozitivni.

Bolnice, ki so kandidatke za tovrsten poseg, moramo seznaniti z obsegom operacije, ki zelo vpliva na kakovost njihovega življenja in življenjske navade. Vedeti morajo, da bo okrevanje dolgotrajno in da je možnost zapletov velika.

Kirurško odstranjevanje posameznih žarišč bolezni v bezgavkah je vprašljivo, saj dobrobit takšnega posega ni jasna. Morebitni odstranitvi patoloških bezgavk naj, če je možno, sledi radioterapija. Odločitev o morebitni kirurški odstranitvi izoliranih zasevkov v oddaljenih organih sprejme multidisciplinarni konzilij, po posvetu s kirurgom specialistom o izvedljivosti in smiselnosti posega. Lahko se odločimo za resekcijo, radiofrekvenčno ablacijo, interventno brahiterapijo ali stereotaktično radioterapijo glede na število, velikost in lokacijo zasevka.

5.2 Obsevanje pri ponovitvi bolezni

Pri ponovitvi bolezni pride v poštev zdravljenje z obsevanjem v primeru, da je bila bolnica izhodiščno zdravljena le operativno ali kadar pride do ponovitve izven obsevalnega polja. Način in namen zdravljenja ponovitve bolezni je odvisen tako od obsega in mesta ponovitve, kakor tudi vrste predhodnega zdravljenja, splošnega stanja bolnice in pridruženih bolezni.

5.2.1 Lokalna ali regionalna ponovitev RMV

Ob lokalni in/ali regionalni ponovitvi bolezni pride v poštev poskus zdravljenja z radikalnim obsevanjem, če je bilo primarno zdravljenje RMV samo kirurško. Predhodno je treba narediti zamejitvene preiskave, ki natančno opredelijo obseg ponovitve bolezni ter izključijo morebitne oddaljene zasevke. Potrebna je tudi citološka ali histološka verifikacija. Zdravljenje centralne ponovitve bolezni z radikalnim namenom je izjemno zahtevno; potrebno je sodelovanje specialistov različnih strok.

Če je obseg ponovitve bolezni opredeljen kot ozdravljiv, bolnica pa ni zdravljena operativno z izpraznitvijo medenice, zdravljenje z obsevanjem poteka, kot je opisano v poglavju *Radikalno obsevanje RMV*. Radikalni radiokemoterapiji sledi adaptivna brahiterapija – IGABT (stopnja priporočila C), kjer lahko glede na anatomske značilnosti ponovitve bolezni izkoristimo tudi prednosti individualnih aplikatorjev.

Bolnice z lokalno ponovitvijo bolezni imajo boljše preživetje kot bolnice z regionalno ponovitvijo. Na izid zdravljenja poleg lokalizacije ponovitve vplivata še velikost ponovitve in čas od primarnega zdravljenja. Pri bolnicah z majhno centralno ponovitvijo bolezni lahko z visoko dozo obsevanja dosežemo odlično lokalno kontrolo, kar pa ne velja v primeru obsežne ali regionalne ponovitve. V mono-institucionalni raziskavi je 10-letno preživetje po obsevanju do 3 cm velike lokalne ponovitve 48 %, pri večjih ponovitvah pa je dolgotrajno preživetje zanemarljivo.

V primeru lokalne ponovitve bolezni pri bolnicah, ki so že bile zdravljene z obsevanjem (radikalno ali pooperativno), pride v poštev ponovno obsevanje z IGABT le pri zelo izbranih bolnicah, ki niso primerne za operativno zdravljenje z izpraznitvijo medenice. Takšno zdravljenje je povezano z visokim deležem stranskih učinkov.

Pri izbranih bolnicah z recidivno boleznijo, ki so zdravljene kirurško, je možno dodatno obsevanje operativnega ležišča z intraoperativno ali perioperativno brahiterapijo. S takšnim zdravljenjem izboljšamo lokalno kontrolo bolezni ob sprejemljivi toksičnosti za rizične organe.

Novo možnosti pri obravnavi bolnic predstavlja tudi stereotaktično obsevanje – SBRT (angl. *stereotactic body radiotherapy*). Dostopni so že rezultati manjših raziskav glede frakcionacije SBRT, kontrole bolezni in stranskih učinkov.

5.2.2 Oligometastatska ponovitev bolezni (izven obsevalnega polja)

V primeru omejene ponovitve bolezni v bezgavkah supraklavikularno, mediastinalno ali paraaortno brez predhodnega obsevanja tega predela pride v poštev zdravljenje s teleradioterapijo z visoko dozo, lahko v kombinaciji s sočasno kemoterapijo s cisplatinom. S takšnim zdravljenjem lahko dosežemo boljšo kontrolo metastatske bolezni in daljši interval brez nadaljnega napredovanja bolezni. Na voljo je vedno več podatkov o uporabi SBRT tehnike, izboljšanju lokalne kontrole bolezni in preživetju bolnic z izolirano metastatsko boleznijo.

6 Sledenje bolnic po radikalnem zdravljenju

V sklopu letos objavljenih priporočil ESGO-ESTRO-ESP so zajeta tudi priporočila glede poteka, namena in vsebine sledenja. Poenotenega mnenja glede sledenja bolnic po radikalnem zdravljenju RMV pa v svetu ni.

6.1 Splošna priporočila

Namen sledenja je zgodnje odkrivanje ponovitev bolezni, ocena dolgoročnega izhoda zdravljenja, spremljanje kvalitete zdravstvene oskrbe, poučevanje bolnic glede prepoznave simptomov in znakov ponovitve bolezni ter poznih posledic zdravljenja, pomoč pri rehabilitaciji bolnic ter podpora bolnicam po zdravljenju.

Kontrolni pregled mora vsebovati anamnezo, klinični status, vključno z ginekološkim pregledom, ki mora vsebovati tudi rektalni pregled, ter oceno poznih posledic zdravljenja. V primeru poznih posledic po presoji lečečega zdravnika pride v poštev napotitev na nadaljnjo obravnavo k ustreznemu specialistu (npr. h gastroenterologu, dermatovenerologu – ambulanta za limfedem, uroginekologu, v hiperbarično komoro itd).

Prvi dve leti so potrebne kontrole na 3 do 4 mesece, nato na 6 mesecev do dopolnjenih 5 let, kasneje enkrat letno (stopnja priporočila C). Shema sledenja so lahko individualizirane glede na prisotnost negativnih napovednih dejavnikov, vrste zdravljenja in možnosti oziroma prisotnosti poznih posledic zdravljenja.

Bolnicam s prezgodnjo iatrogeno menopavzo svetujemo uvedbo nadomestne hormonske terapije v skladu s priporočili. Bolnicam z ohranjeno maternico svetujemo (tudi po radikalnem obsevanju) kombinacijo estrogenov in progesterinov, bolnicam po histerektomiji monoterapijo z estrogeni (stopnja priporočila D).

Dodatno laboratorijsko in slikovno diagnostiko delamo glede na simptomatiko in ugotovitve ob kliničnem pregledu. Za oceno morebitnega lokoregionalnega recidiva priporočamo MR ali CT medenice in trebuha. Pri bolnicah, ki so kandidatke za radikalno reševalno (angl. *salvage*) zdravljenje z operacijo ali obsevanjem, opravimo tudi PET-CT. Vsako ponovitev ali ostanek bolezni po radikalnem zdravljenju poskušamo citološko ali histološko potrditi.

6.2 Sledenje po zdravljenju z ohranitvijo plodnosti

Sledenje mora vršiti ginekolog onkolog, ki je strokovnjak za kolposkopijo. Shema sledenja je enaka kot v splošnih priporočilih. Po petih letih sledenja bolnico lahko vključimo v reden presejalni program. Glede na prisotnost negativnih napovednih dejavnikov ali prisotnost poznih posledic se lahko odločimo za drugačno shemo sledenja (stopnja priporočila C).

Sledenje naj vključuje HPV testiranje z ali brez citologije, lahko tudi kolposkopijo 6, 12 in 24 mesecev po zaključenem zdravljenju. Če je testiranje negativno, ga ponavljamo na 3 do 5 let, dokler je potrebno sledenje (stopnja priporočila C).

6.3 Sledenje po histerektomiji

Sledenje vršita izmenično ginekolog onkolog operater ter izbrani ginekolog, priporočila so enaka, kot je zapisano v splošnih priporočilih. Odvzema citološkega brisa iz slepega konca nožnice ne priporočamo.

6.4 Sledenje po radikalni radiokemoterapiji

Sledenje poteka po enaki shemi, kot je opisana v splošnih priporočilih. Učinek zdravljenja ocenjujemo s slikovno metodo, ki je bila uporabljena v diagnostiki, praviloma MR medenice. Bolnice na slikanje napotimo vsaj 3 mesece po zaključenem zdravljenju, v primeru nejasnega izvida preiskavo ponovimo čez 2 do 3 mesece.

Za oceno lokoregionalnega ostanka ali progressa je najprimernejša metoda MR medenice, za oceno oddaljenih zasevkov pa PET-CT, alternativno CT prsnega koša in trebuha (stopnja priporočila B).

Rutinskega odvzema citološkega brisa v sklopu sledenja ne priporočamo.

Bolnice je treba poučiti o možnosti razvoja stenoze nožnice po obsevanju in spodbujati uporabo vaginalnih dilatatorjev, lubrikantov in estrogenov lokalno.

Sledenje bolnic z lokoregionalno ponovitvijo bolezni, ki niso bile zdravljene z namenom ozdravitve, in bolnic z metastatsko boleznijo ne poteka po teh priporočilih. Obravnava teh bolnic je prilagojena glede na bolničino klinično sliko ter vrsto zdravljenja ob razširjeni oziroma ponovljeni bolezni.

7 Paliativno zdravljenje raka materničnega vratu

Bolnice, ki imajo ob diagnozi prisotne oddaljene zasevke ali je prišlo pri njih do ponovitve bolezni, so praviloma neozdravljive, z redkimi izjemami v primeru ponovitve bolezni centralno v medenici, kjer je možna radikalna kirurgija ali radikalno obsevanje. Ponovitev bolezni je lahko tudi lateralno v medenici in/ali izven medenice. V slednjem primeru so najpogostejša mesta ponovitve paraaortne bezgavke, pljuča, jetra in/ali kosti (najpogosteje predel torakolumbalne hrbtenice). Primarno metastatskih bolnic z rakom materničnega vratu je okoli 5 %, medtem ko pri 15 % do 61 % bolnic pride do ponovitve bolezni s pojavom metastaz po zaključenem zdravljenju. Verjetnost ponovitve je odvisna od izhodiščnega stadija bolezni, največja je znotraj prvih dveh let po diagnozi.

7.1 Paliativno sistemsko zdravljenje

Vloga zdravljenja s sistemsko kemoterapijo je paliativna. Glede na številne dosedanje raziskave je najbolj učinkovita kemoterapija na osnovi platine. V retrospektivni analizi treh GOG raziskav se je izkazalo, da obstaja 5 neodvisnih dejavnikov, ki napovedujejo odgovor na kemoterapijo. Na zdravljenje slabše odgovorijo bolnice, ki so črne rase, so v slabem stanju zmogljivosti, imajo ponovitev v medenici ter so predhodno prejele radiosenzibilizator (tedenski odmerek cisplatina v sklopu radiokemoterapije) in/ali če je prosti interval med diagnozo in prvo ponovitvijo bolezni manj kot 12 mesecev. Izoblikovali so Moorov prognostični indeks, ki glede na število zgoraj omenjenih rizičnih dejavnikov bolnice razdeli v nizko rizične (0–1 dejavnik), srednje rizične (2–3 dejavniki) in visoko rizične (4–5 dejavnikov). Glede na to je lahko odgovor na

kemoterapijo od 13 % do 43 %, preživetje brez napredovanja bolezni med 3 in 7 meseci ter celokupno preživetje od 5,5 do 12 mesecev.

Leta 2005 in 2014 sta bili objavljeni raziskavi GOG-169 (primerjava kombinacije cisplatina in paklitaksela proti cisplatinu v monoterapiji) in GOG-179 (kombinacija cisplatina in topotekana proti cisplatinu v monoterapiji), ki sta potrdili, da je kemoterapija s cisplatinom v kombinaciji s paklitakselom ali topotekanom bolj učinkovita od cisplatina v monoterapiji, ki je bil do takrat osnova zdravljenja metastatske bolezni. Raziskava GOG-179 je poleg podaljšanja časa brez napredovanja bolezni z 2,9 na 4,6 meseca pokazala tudi podaljšanje celokupnega preživetja s 6,5 na 9,4 meseca.

Leta 2009 je bila objavljena raziskava GOG-204, v kateri so primerjali štiri različne kombinacije kemoterapije, in sicer cisplatin in paklitaksel proti cisplatinu in vinorelbinu, cisplatinu in gemcitabinu ter cisplatinu in topotekanu pri bolnicah z metastatskim/recidivnim RMV. Raziskava je bila predčasno zaključena, saj med skupinami ni bilo statistično značilnih razlik v odstotkih odgovorov, času brez napredovanja bolezni in celokupnem preživetju. Na osnovi te raziskave se v zdravljenju metastatske bolezni lahko odločimo za kateregakoli od zgoraj opisanih kombinacij.

Leta 2014 je bila objavljena raziskava GOG-240, v katero so bile vključene bolnice z metastatskim/recidivnim RMV, zdravljene s kemoterapijo (kombinacija cisplatin + topotekan ali paklitaksel + topotekan) z ali brez dodatka biološkega zdravila bevacizumab. Slednji je humanizirano monoklonsko

protitelo, usmerjeno proti rastnemu dejavniku za nastanek žil (angl. *vascular endothelial growth factor – VEGF*). Bolnice so bile v raziskavi zdravljene do progresa bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti, med katere sodijo tudi pojav fistul in/ali tromboembolični dogodki. Primarni cilj raziskave je bil ugotoviti, ali dodatek bevacizumaba podaljša preživetje in ali je pri bolnicah, ki so že predhodno (v sklopu primarnega zdravljenja ob radioterapiji) prejele cisplatin, kombinacija paklitaksela in topotekana učinkovitejša od standardne kemoterapije (paklitaksel in cisplatin). Rezultati raziskave so pokazali podobno učinkovitost obeh kombinacij kemoterapije (HR (angl. *hazard ratio*) oz. razmerje tveganj = 1,2). Dodatek bevacizumaba je pri obeh kombinacijah kemoterapije pomembno podaljšal celokupno preživetje (17 mesecev proti 13 mesecev). Z dodatkom bevacizumaba je bilo več objektivnih odgovorov na zdravljenje (49 % proti 36 %) in tudi podaljšano preživetje brez napredovanja bolezni (8 mesecev proti 6 mesecev). Kasneje je bila objavljena tudi prospektivna analiza Moorovih kriterijev, ki je pokazala, da je bevacizumab značilno bolj učinkovit pri visoko in srednje rizični skupini (HR = 0,54 in 0,67), medtem ko je dobrobit v nizko rizični skupini minimalna (HR = 0,96). Pri zadnji skupini bolnic je upravičeno, da se v primeru prisotnih neželenih sopojevov zdravljenja s kemoterapijo za dodatek bevacizumaba ne odločimo. V podanalizi raziskave GOG-240 dodatek bevacizumaba sicer ni poslabšal kvalitete življenja, je pa bil povezan z večjim odstotkom neželenih sopojevov, kot so arterijska hipertenzija, tromboembolični zapleti, gastrointestinalne ali genitourinarne fistule. Do pojava genitourinarnih fistul je prišlo pri 6 % bolnic – v vseh primerih so bile bolnice predhodno zdravljene z obsevanjem.

Večina bolnic z metastatskim/recidivnim RMV je v sklopu predhodnega zdravljenja s kemoradioterapijo že prejela cisplatin, zato so v raziskavi JCOG-0505 standardno kombinacijo cisplatina in paklitaksela, ki je veljala za standard

do leta 2015, primerjali s kombinacijo karboplatina in paklitaksela. Pri bolnicah, ki so bile predhodno zdravljene s kemoradioterapijo s cisplatinom, je raziskava pokazala primerljivo učinkovitost kombinacije karboplatina in paklitaksela; med skupinama ni bilo značilnih razlik v deležu objektivnih odgovorov (60 % proti 63 %), medianem času brez napredovanja bolezni (6,2 meseca proti 6,9 meseca) in medianem celokupnem preživetju (17,5 meseca proti 18,3 meseca). Prednost karboplatina pred cisplatinom je v tem, da povzroča manj neželenih učinkov: manj nevtropenij gradusa 3-4, manj febrilnih nevtropenij, manj okvar ledvične funkcije gradusa 3-4 in manj slabosti/bruhanja. V raziskavi JCOG-0505 so le v podskupini bolnic, ki predhodno še niso prejele cisplatina, dokazali dobrobit kombinacije s cisplatinom v celokupnem preživetju (23 mesecev proti 13 mesecev), v primerjavi s kombinacijo s karboplatinom.

Glede na raziskavi GOG-240 in JCOG-0505 je danes standardno zdravljenje metastatskega/recidivnega RMV kemoterapija s paklitakselom v kombinaciji s platino in dodatkom bevacizumaba. Vsekakor je pri odločitvi za uvedbo systemskega zdravljenja treba upoštevati tudi stanje zmogljivosti bolnic, simptome bolezni, simptome po predhodni systemski terapiji, želje bolnic in pričakovane stranske učinke systemskega zdravljenja.

Glede na izsledke raziskav je možno ob nadaljnjem napredovanju bolezni tudi ponovno systemsko zdravljenje. V teh primerih je za odločitev o vrsti systemskega zdravljenja treba ponovno upoštevati že predhodno omenjene dejavnike. Prav tako je treba upoštevati, kakšen je bil odgovor na predhodno zdravljenje in koliko časa je odgovor trajal. Glede vrste morebitnega ponovnega systemskega zdravljenja je podatkov iz literature zelo malo. Poleg kemoterapije s platino prihajajo v poštev tudi drugi citostatiki v monoterapiji: paklitaksel, docetaksel, topotekan, vinorelbin, pemetreksed, gemcitabin, pegilirani

liposomalni doksorubicin, etopozid, ifosfamid in irinotekan. Pričakovati je objektivni odgovor med 8 % do največ 30 %, pričakovan čas brez napredovanja bolezni je 2 do 5 mesecev. Glede na zgoraj omenjena dejstva so odgovori na ponovno kemoterapijo slabi, običajno gre za delne in kratkotrajne odgovore in to na mestih, ki niso bila predhodno obsevana. Dobrobit je pričakovana predvsem pri bolnicah, ki ostajajo v dobrem splošnem stanju in pri katerih je od predhodne sistemske terapije minilo vsaj leto dni. Vedno pride v poštev tudi možnost zdravljenja z najboljšim možnim podpornim zdravljenjem.

Glede na trenutno slabo učinkovitost sistemskega zdravljenja, ki je prav zato uvrščena med paliativno zdravljenje, z nestrpnostjo pričakujemo nove pristope k zdravljenju metastatskega/recidivnega RMV. V teku je multicentrična, observacijska raziskava CECILIA, iz katere bomo pridobili več podatkov glede varnosti bevacizumaba v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom. V tej raziskavi bo tudi možno nadaljevati bevacizumab kot vzdrževalno terapijo.

V prihodnosti si veliko obetamo od imunoterapije, ki se že uporablja pri več različnih vrstah metastatskega raka. Ameriška agencija za zdravila FDA je leta 2017 odobrila zdravljenje s pembrolizumabom v primeru potrjene visoke mikrosatelitne nestabilnosti (angl. *MSI = microsatellite instability*) pri različnih metastatskih tumorjih, tudi RMV. Pembrolizumab je monoklonsko protitelo, usmerjeno proti PD-1 (angl. *programmed cell death protein-1*), ki se nahaja na površini limfocitov T. Z vezavo na PD-1 pembrolizumab odpravi zavoro imunskega sistema, ki jo povzročajo tumorske celice, ki imajo na površini antigen PD-L1 (angl. *programmed cell death protein ligand-1*), s katerim se tumorske celice vežejo na PD-1 na limfocitu T. Pembrolizumab z vezavo na PD-1 prepreči/prekine vezavo tumorskih celic na PD-1 in s tem ponovno aktivira imunski sistem. Zdravilo je FDA za bolnice z RMV odobrila na osnovi rezultatov

raziskave KEYNOTE-158, v katero so bile vključene bolnice z metastatskim RMV, ki so bile zdravljene s pembrolizumabom, potem ko je prišlo pri njih do progressa ali neprenašanja po ≥ 1 liniji standardnega zdravljenja. Objavljeni so bili preliminarni rezultati pri prvih 47 vključenih bolnicah. Po spremljanju bolnic vsaj 18 tednov je bil dosežen objektivni odgovor v 17 %, pri 15 bolnicah, ki so bile spremljane več kot 27 tednov, pa celo 27 %. V EU zdravljenje z imunoterapijo pri metastatskem RMV trenutno ni del standardnega zdravljenja, se pa že priporoča testiranje na prisotnost MSI v primeru metastatske bolezni.

7.2 Paliativni kirurški posegi

Ključni namen paliativnih operativnih posegov je, da izboljšamo kakovost življenja bolnic z napredovalim rakom materničnega vratu (RMV), pri katerih je specifično onkološko zdravljenje izčrpano. Odločitev o vrsti in načinu posega je odvisna od razširjenosti bolezni, splošnega stanja bolnice in kliničnih težav. Kirurški postopki variirajo od minimalnih invazivnih posegov do obsežnih in kompleksnih operacij.

Najpogostejša klinična stanja, pri katerih se odločimo za paliativne kirurške posege, so hidronefroza, zapora črevesa ali lokalna razširitev in nekroza tumorja v medenici, ki povzroča kronične krvavitve, močne bolečine, fistule ipd.

7.2.1 Hidronefroza

Hidronefroza pri RMV nastane zaradi zapore sečevodov, lahko kot posledica brazgotin po kirurškem posegu ali obsevanju ali pa zaradi vraščanja oz. pritiska tumorja v medenici. Razbremenitev lahko naredimo s perkutano nefrostomo ali z vstavitvijo katetra (opornice) v sečevode, kadar je to tehnično izvedljivo. Mnenje o tem, katera naj bo prva metoda izbora, je med urologi deljeno,

odločitev pa je odvisna od splošnega stanja bolnice, stanja maligne bolezni in spremljajočih obolenj.

7.2.2 Zapora črevesa

Pri RMV lahko nastane zapora črevesa kot posledica benignih stanj po zdravljenju (brazgotine po operaciji ali obsevanju) ali zaradi napredovalega tumorja v medenici in trebuhu, kar je redkeje. Pri maligni zapori črevesa najprej poskusimo s konzervativnimi načini zdravljenja, tj. z vstavitvijo nazogastrične sonde, klistiranjem ter intravenskim nadomeščanjem tekočin in elektrolitov. Takšen pristop zadošča le pri okoli petini bolnic. Pri ostalih, pri katerih z navedenimi postopki ne dosežemo izboljšanja kliničnega stanja v 48 do 72 urah, so indicirani kirurški posegi, ki pa so pri bolnicah z napredovalo maligno boleznijo povezani z visoko obolevnostjo. Podatki v literaturi o uspešnosti kirurških posegov pri maligni zapori črevesa v smislu lajšanja simptomov, izboljšanja kvalitete življenja, ponovitve zapore ter o pooperativni obolevnosti in umrljivosti se zelo razlikujejo in ne omogočajo jasnega kliničnega zaključka. Odločitev o načinu obravnave bolnic z maligno zaporo črevesa in odločitev o kirurškem zdravljenju naj bo zato vedno multidisciplinarna.

Sama tehnika kirurškega posega pri maligni zapori črevesa je odvisna od vzroka in anatomske lege obstrukcije. V primerih manj razširjene bolezni lahko tumor izrežemo z zdravimi robovi, kar da tudi najboljše rezultate. Kadar to ni izvedljivo, naredimo obvod, v primeru, da tudi to ni mogoče, pa naredimo ileostomo ali kolostomo. Izid slednjih tehnik je slabši, vendar predvsem na račun bolj razširjene maligne bolezni (obsežna karcinoma), ki onemogoča drugačne vrste posegov.

Kadar zaradi splošnega slabega stanja bolnice večji kirurški posegi niso možni, lahko klinične težave zaradi maligne zapore črevesa ublažimo z manjšimi in manj invazivnimi posegi, kot je vstavev perkutane gastrostome, ki ublaži slabost in bruhanje, vendar je lahko moteča za bolnico. Pri obstrukciji v področju rektuma in kolona lahko vstavimo kovinske opornice s primerljivimi rezultati, kot jih dosežemo z operativnimi posegi, čeprav podatki o kakovosti življenja niso jasni. Pogosto je treba poseg ponoviti, najpogostejši zaplet pa je perforacija črevesa.

7.2.3 Paliativna pelvična eksenteracija

Je najbolj obsežen kirurški poseg v ginekologiji, ki zajema odstranitev vseh medeničnih organov (sečni mehur, danko, nožnica, sečnica, zunanje spolovilo in zadnjik) ter rekonstrukcijo medeničnega dna, izpeljavo kolostome in izpeljavo drenaže urina. Originalno metodo je prvi izvedel in opisal Brunschwig leta 1948. Obstajajo tudi manj obsežne variante sprednje pelvične eksenteracije (ohranimo danko) in zadnje pelvične eksenteracije (ohranimo mehur).

Mnenja, ali ima ta poseg mesto v sodobni onkologiji, so deljena. Namen paliativnih postopkov je lajšanje težav in izboljšanje kakovosti življenja, zato nasprotniki pelvične eksenteracije menijo, da ne moremo govoriti o paliativnem postopku, saj okrevanje traja 3 do 6 mesecev, ob dejstvu, da gre za bolnice, pri katerih je pričakovano preživetje kratko. Drugi avtorji poročajo o izboljšani kakovosti življenja pri 67–90 % bolnic. Poseg pri napredovalem ali ponovljenem RMV je povezan z visokim deležem zapletov (56,9 %) in s peripooperativno umrljivostjo 5,5 %.

Zagotovo je za tovrsten poseg pomembna jasna izbira bolnic. Kandidatke so bolnice z lokalno napredovalim RMV z izrazitimi kliničnimi težavami, kot so

nekroza tumorja, fistule, kronične krvavitve in močna bolečina, ki jih z drugimi metodami zdravljenja ne moremo zadovoljivo ublažiti, in ki nimajo oddaljenih zasevkov. Opisano dvoletno preživetje pri bolnicah z recidivom RMV je 10,5 %. V nedavno objavljeni raziskavi naj bi se 79 % bolnic z napredovalimi ginekološkimi raki eno leto po opravljeni pelvični eksenteraciji ponovno odločilo za ta poseg.

7.3 Paliativno obsevanje

Bolnice z napredovalo, neozdravljivo boleznijo, s prisotno klinično simptomatiko, lahko zdravimo s paliativnim obsevanjem. Takšen način zdravljenja pride v poštev tako pri lokalno napredovali bolezni, primarno metastatski bolezni, kakor tudi v primeru ponovitve bolezni. Namen takšnega zdravljenja je lajšanje prisotnih kliničnih simptomov/znakov in s tem izboljšanje kvalitete življenja. Čas zdravljenja je kratek, bolnice obsevamo z manjšim številom frakcij, z višjim dnevnim odmerkom. Metaanalize so pokazale enako učinkovitost kratkih in dolgih režimov obsevanja pri lajšanju bolečine zaradi zasevkov. Enaki so podatki za hemostiptično obsevanje.

Obsevanje se je izkazalo kot učinkovita metoda zdravljenja v primeru krvavitve iz materničnega vratu ali lokalnega recidiva. V švicarski retrospektivni študiji so dokazali zmanjšanje ginekološke krvavitve v 95 %. V 68 % je prišlo do popolne prekinitve krvavitve. Ob daljšem sledenju bolnic lahko pride do ponovne krvavitve, vendar je kar v 79 % učinek dolgotrajen. Podobni rezultati so bili predstavljeni tudi v korejski študiji, kjer so s paliativnim obsevanjem medenice s hipofrakcionacijo s 4 do 5 frakcijami po 5 Gy dosegli ugoden učinek na krvavitev v 93,8 % ter zmanjšanje medenične bolečine v 66,7 %. Primerljivi podatki so opisani v številnih retrospektivnih študijah z različnimi režimi hipofrakcionacije, dobrim učinkom na krvavitev in sprejemljivim deležem stranskih učinkov.

Tudi v primeru bolečine zaradi kostnih zasevkov ali pritiska tumorske formacije na oživčene strukture ima vlogo pri obravnavi bolnic paliativno obsevanje. Kar v dveh tretjinah pride do izboljšanja klinične simptomatike, v eni tretjini celo do popolnega odgovora, ob uporabi kratkih režimov obsevanja.

8 Rak materničnega vratu v nosečnosti

RMV, odkrit v nosečnosti, je izjemno redek; po nekaterih ocenah naj bi bila groba incidenca 4/100.000 nosečnosti oziroma naj bi bil delež RMV v nosečnosti 1–3/1000 vseh RMV. Za Slovenijo nimamo registra, ki bi ločeno ocenjeval delež RMV v nosečnosti. Pojavnost tako lahko beležimo le iz popisov bolezni za posamezni terciarni center, kjer take nosečnice obravnavamo, pa še to skozi daljše časovno obdobje. Tako smo v obdobju 2005–2017 v popisih bolezni na Kliničnem oddelku za ginekologijo UKC Ljubljana našli le tri nosečnice z RMV. Nedvomno predstavlja odkritje RMV v nosečnosti velik izziv, ki zahteva multidisciplinarni pristop, ginekologa onkologa, onkologa in perinatologa, s ciljem ozdravitve nosečnice in v primeru nadaljevanja nosečnosti zagotovitve najboljšega rezultata za plod. Nosečnica mora dobiti vse potrebne informacije, ki zadevajo tveganja za izid onkološkega zdravljenja in možnih perinatoloških zapletov. Dejavniki, ki vplivajo na odločitve, povezane z zdravljenjem nosečnice z RMV, so: gestacijska starost ob postavitvi diagnoze, histološki tip in stadij RMV, želja po ohranitvi rodne sposobnosti oz. nosečnosti.

Pri večini nosečnic RMV odkrijemo v zgodnjih stadijih, IA–IB1 po FIGO klasifikaciji. Sama nosečnost naj ne bi vplivala na preživetje ob standardnem onkološkem zdravljenju, upoštevajoč dejstvo takojšnjega začetka zdravljenja. Podobno velja tudi za višje stadije. Gestacijska starost ob odkritju RMV tako predstavlja pomemben mejnik pri odločitvi za zdravljenje, nemalokrat pa vpliva tudi na odločitev ženske glede prekinitve ali nadaljevanja njene nosečnosti.

8.1 Priporočila za zdravljenje

Upoštevajoč redkost pojavljanja RMV v nosečnosti težko govorimo o pravih priporočilih za postopke ob odkritem RMV, saj temeljijo na analizah manjših retrospektivnih serij ali posameznih primerov. Kljub temu pa v literaturi najdemo algoritme zdravljenja RMV v nosečnosti, ki upoštevajo stadij bolezni in gestacijsko starost, kot tudi željo po ohranitvi nosečnosti. Pred kratkim so bila objavljena skupna priporočila Evropskega združenja za ginekološko onkologijo, Evropskega združenja za radioterapijo in Evropskega združenja za patologijo (ESGO-ESTRO-ESP), v katerih so zavedena tudi osnovna navodila in postopki, ki so potrebni za zdravljenje raka materničnega vratu v nosečnosti.

Stadij IA

Za stadij IA se v zgodnji nosečnosti priporoča konizacija ali trahelektomija, ob odkritju po prvem trimestru pa se omenjeno priporoča po končani nosečnosti.

Stadij IB1

Kadar je RMV odkrit na začetku nosečnosti oziroma znotraj prvega trimesetra, se večina žensk odloči za prekinitve nosečnosti in onkološko zdravljenje. Podobno odločitev lahko sprejmemo tudi pred zaključenim drugim trimesstrom. Pri mladih, ki imajo željo po ohranitvi rodnosti, se lahko odločimo za radikalno trahelektomijo in pelvično limfadenektomijo, če so zanjo izpolnjeni kriteriji (velikost tumorja ≤ 2 cm, negativne medenične bezgavke, histološko ploščatocelični ali s HPV povezan adenokarcinom), ter s tem ohranitev rodne sposobnosti. Ob odkritju RMV v tretjem trimestru običajno nosečnost dokončamo s carskim rezom, če je možno po več kot 32 tednih nosečnosti,

ter operacijo nadaljujemo z radikalno histerektomijo in pelvično/paraaortno limfadenektomijo. Radikalno kirurško zdravljenje lahko izvedemo tudi po carskem rezu ter delni involuciji maternice.

8.2 Odložitev onkološkega zdravljenja

Pri nosečnicah, ki želijo obdržati nosečnost, se moramo v zadnjih dveh trimestrih odločati o odložitvi onkološkega zdravljenja. V literaturi so sicer opisani primeri radikalne vaginalne in abdominalne trahelektomije z uspešno ohranitvijo nosečnosti, vendar je tveganje za splav po taki operaciji izjemno veliko. Odložitev onkološkega zdravljenja ob koncu drugega trimesetra ali v začetku tretjega trimesetra naj bi bila relativno sprejemljiva pri majhnih tumorjih s počasnim progresom. Pri stadiju IB1 naj odložitev onkološkega zdravljenja tako ne bi bila daljša od 12 tednov. Tveganje za recidiv zaradi odložitve onkološkega zdravljenja je okrog 5 %, podobno kot pri nenosečih bolnicah. V poštev prihaja zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo s cisplatinom, če je gestacija več kot 14 tednov. Z zdravljenjem nadaljujemo do več kot 32 tednov nosečnosti, ko naj bi bil sprožen porod in sočasno opravljena radikalna histerektomija s pelvično/paraaortno limfadenektomijo

Stadij IB2 do IVA

Prekinitev nosečnosti in začetek standardnega onkološkega zdravljenja je najpogostejša izbira ob odkritju RMV v višjih stadijih na začetku nosečnosti. Predpogoj za odložitev onkološkega zdravljenja je odsotnost metastatske bolezni. Zato je obvezna slikovna diagnostika z magnetno resonanco, številni avtorji pa poročajo o kirurškem stagingu, ki ga lahko varno izvedemo tudi laparoskopsko. Tudi ob negativnih bezgavkah naj odložitev zdravljenja pri stadiju IB2 ne bi bila daljša od 6 tednov. V primeru daljše odložitve onkološkega

zdravljenja priporočajo neoadjuvantno kemoterapijo s cisplatinom, če je gestacija več kot 14 tednov. Z zdravljenjem nadaljujemo do več kot 32 tednov nosečnosti, ko naj bi bil sprožen porod s carskim rezom in nadaljevano zdravljenje z radiokemoterapijo.

8.3 Neoadjuvantna kemoterapija pri RMV v nosečnosti

Podatki o neoadjuvantni kemoterapiji pri zdravljenju RMV v nosečnosti so, glede na redkost primerov, skopi, vendar zdravljenje s kemoterapijo v nosečnosti obstaja že od zgodnjih 50-ih let.

Teratogenost kemoterapije predstavlja največjo dilemo pri njeni uporabi v nosečnosti, pojav teratogenosti pa je odvisen od trimesetra nosečnosti, vrste kemoterapevtika, doze in zmožnosti prehajanja preko posteljice. Aplikacija v prvem trimestru, v času organogeneze, lahko pripelje do odmrtnosti ploda ali hudih malformacij, medtem ko v višji nosečnosti lahko povzroča zastoj v rasti in nizko porodno težo. Zanimivo pa spremljanje otrok, rojenih materam, ki so bile v drugem ali na začetku tretjega trimesetra izpostavljene zdravljenju s kemoterapijo, ni pokazalo motenj v kognitivnih funkcijah, hematoloških ali imunoloških boleznih.

Cisplatin je najpogosteje uporabljen pri zdravljenju RMV, vendar njegova farmakokinetika v nosečnosti ni povsem znana. Fiziološke spremembe v nosečnosti lahko vplivajo na absorpcijo, porazdelitev in presnovo cisplatina. Omejeno je tudi znanje o prehajanju skozi fetomaternalno bariero. Večina poročil o njegovi uporabi v nosečnosti temelji na manjših retrospektivnih serijah ali pa kot poročila o primerih. Marnitz je med prvimi primerjal koncentracije cisplatina v materini krvi, plodovnici in popkovnih žilah ter v fetalnem okolju

ugotovil polovico nižje koncentracije cisplatina v primerjavi s koncentracijami v materini krvi. Kohler je leta 2015 poročal o neoadjuvantnem zdravljenju s cisplatinom pri 21 nosečnicah z invazivnim RMV, ki so v povprečju prejele 3 cikle cisplatina. Ugotavljal je nižje koncentracije cisplatina v plodovnici in popkovnični krvi, vsi otroci so bili živorojeni in v času sledenja (med 7 in 88 meseci) brez sprememb v mentalnem razvoju ter brez hematoloških, ledvičnih, jetrnih ali slušnih okvar.

8.4 Dokončanje poroda pri odloženem zdravljenju RMV

Način dokončanja poroda pri RMV v nosečnosti je bil dolgo časa kontroverzna tema. Krvavitev in možnost diseminacije raka pri vaginalnem porodu sta le dva od razlogov proti vaginalnemu porodu, poročali pa so tudi o 13 primerih zasevanja raka v epiziotomijsko rano. Carski rez tako predstavlja prvo izbiro dokončanja poroda. Oddaljenost incizije od tumorja pri carskem rezu zmanjša tveganje za zgoraj opisane zaplete, obenem pa se operativni poseg lahko nadaljuje s standardnim radikalnim kirurškim zdravljenjem.

8.5 Preživetje oziroma ponovitev bolezni pri odložitvi standardnega onkološkega zdravljenja

V literaturi so objavljeni številni posamični primeri uporabe neoadjuvantne kemoterapije za odložitev standardnega onkološkega zdravljenja do zrelosti ploda. Nosečnice so bile v različnih stadijih bolezni od IB1 do IIIB. Preživetje je bilo v nižjih stadijih dobro (ob različno dolgih časih sledenja) in slabše v višjih stadijih. Čeprav se preživetje glede na stadij ni pomembno razlikovalo od nenosečih bolnic z RMV, moramo take rezultate jemati previdno in jih primerno predstaviti nosečnici. V edini večji seriji je Kohler pri 21 nosečnicah, pri katerih je bilo zdravljenje odloženo z neoadjuvantno kemoterapijo, poročal o 95,7 % celokupnem preživetju v času sledenja med 7 in 88 meseci.

Odkritje RMV v nosečnosti ne spreminja standardnih onkoloških postopkov zdravljenja. V primeru odložitve le-tega na račun nadaljevanja nosečnosti je ena možnih izbir neoadjuvantna kemoterapija, vendar moramo ta priporočila kljub spodbudnim onkološkimi in perinatološkimi rezultatom zaradi majhnih serij obravnavati previdno. Vsako nosečnico moramo v tej luči obravnavati individualno, multidisciplinarno in z obširno pojasnilno dolžnostjo.

9 Ohranjanje rodne sposobnosti pri raku materničnega vratu

Rak materničnega vratu se v približno 40 % pojavi pri ženskah v rodnem obdobju, kar je v zadnjih desetletjih vodilo v povečano zanimanje za konzervativne načine zdravljenja, še posebej v primerih zgodnje bolezni.

Trenutno je največ pozornosti namenjene kirurškemu zdravljenju, ki ohranja organe, kot sta konizacija in trahelektomija, v povezavi z laparoskopsko limfadenektomijo. Poleg tega se pojavljajo tudi poskusi neoadjuvantne kemoterapije za zmanjšanje večjih tumorjev pred operativnim posegom z namenom ohranjanja rodne sposobnosti, ki pa so trenutno omejeni na redke centre.

V Sloveniji uporabljamo priporočila Evropskega združenja za ginekološko onkologijo, Evropskega združenja za radioterapijo in Evropskega združenja za patologijo (ESGO-ESTRO-ESP), v katerih so zavedena osnovna navodila in postopki, ki so potrebni za zdravljenje z namenom ohranitve rodne sposobnosti. Zdravljenje z namenom ohranitve rodne sposobnosti prihaja v poštev le pri majhnih karcinomih (≤ 2 cm), v primeru histološko potrjenega ploščatoceličnega karcinoma (ali adenokarcinoma, ki je povzročen s HPV) in v primeru, da bolezen ni razširjena v pelvične bezgavke. V primeru velikosti karcinoma > 2 cm ter pri neobičajnih histoloških tipih, pri katerih ima bolezen praviloma agresivnejši potek, ohranitveno operacijo (trahelektomijo) odsvetujemo in priporočamo standardno zdravljenje z radiokemoterapijo, ki pa ne omogoča ohranitve rodne sposobnosti.

9.1 Možnosti zdravljenja z ohranjanjem rodne sposobnosti glede na stadij bolezni

Stadij IA1 in IA2, N0 brez limfovaskularne invazije

Pri zdravljenju mikroskopskih tumorjev je konizacija prva izbira tako za diagnostične kot za terapevtske namene. Če so pri konizaciji izrezani robovi v zdravo, lahko konizacija predstavlja dokončno zdravljenje. Rezultati kažejo, da pri bolnicah, starih manj kot 40 let, pri tovrstni bolezni ni bilo razlik v preživetju, če so bile zdravljene samo s konizacijo v primerjavi s trahelektomijo ali histerektomijo. V poštev pride tudi enostavna trahelektomija.

Stadij IA1 in IA2, N0 z limfovaskularno invazijo

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

Stadij IB1, N0 z ali brez limfovaskularne invazije

Pri stadiju IB1 je običajna izbira zdravljenja radikalna kirurgija. V primeru ohranjanja rodne sposobnosti je možna oblika zdravljenja tudi radikalna trahelektomija tipa B z disekcijo pelvičnih bezgavk oziroma biopsijo varovalne bezgavke, vendar podatki kažejo, da tumorji, večji od 2 cm, predstavljajo

pomembno povečano tveganje za ponovitev bolezni. Zato tovrstno zdravljenje ni priporočljivo in se trenutno opravlja le v eksperimentalne namene.

9.2 Napredovala bolezen

Pri napredovali bolezni je zdravljenje izbire radikalna radioterapija s sočasno kemoterapijo, kar vodi v izgubo rodne sposobnosti. Pojavljajo se poskusi neoadjuvantne kemoterapije s konzervativnim kirurškim posegom. Pri karcinomih velikosti > 2 cm (v primeru negativnih pelvičnih bezgavk) pride v poštev pričetek zdravljenja z neoadjuvantno kemoterapijo, z namenom zmanjšanja velikosti tumorja pod 2 cm, kar omogoča kasnejšo ohranitveno operacijo (trahelektomija). Leta 2015 je bila objavljena raziskava, ki je pokazala, da zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo pri velikosti tumorja > 2 cm pri večini (89 %) bolnic omogoča ohranitev rodne sposobnosti, saj je po

zaključenem zdravljenju zanosilo 31 % bolnic, bolezen pa se je ponovila pri 8 % bolnic. V zadnjem članku, ki obravnava to problematiko, je opisanih 86 tovrstnih primerov, kjer so opažali živorojene otroke pri 40 % bolnic, pri čemer je bilo 30 % prezgodnjih porodov.

Zdravljenje z namenom ohranitve rodne sposobnosti se lahko izvaja le v specializiranih ginekološko-onkoloških centrih, ki imajo izkušnje s tovrstnim zdravljenjem. Pred pričetkom zdravljenja z namenom ohranitve rodne sposobnosti morajo imeti bolnice možnost svetovanja ginekologov, usmerjenih v reprodukcijo. Po zaključenem zdravljenju je potreben red in skrben nadzor. Ženskam, ki se po primarni operaciji – trahelektomiji odločijo zanositi, je treba še pred zanositvijo narediti laparoskopsko abdominalno cerklažo, ki bistveno poveča možnosti donositve.

10 Viri

A Phase III Trial of Adjuvant Chemotherapy Following Chemoradiation as Primary Treatment for Locally Advanced Cervical Cancer Compared to Chemoradiation Alone: The OUTBACK Trial. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01414608*.

A Prospective Randomized Trial of Neoadjuvant Chemotherapy and Surgery Versus Concurrent Chemoradiation Therapy in Patients With Stage IB2-IIB Squamous Carcinoma of the Uterine Cervix. *NCT00193739*.

Altgassen C, Hertel H, Brandstädt A, et al. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *Clin Oncol* 2008; 26: 2943-51.

Armbruster SD, Sun CC, Westin SN, et al. Prospective assessment of patient-reported outcome in gynecologic cancer patients before and after pelvic exenteration. *Gynecol Oncol*. 2018 Apr 2. pii: S0090-8258(18)30234-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.03.054.

Arunachalam I. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2016; 33:102-7.

Atukorale YN, Church JL, Hoggan BL, et al. Expanding Metallic Stents for the Management of Emergency Malignant Large Bowel Obstruction: a Systematic Review. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 455-62.

Baalbergen A, Veenstra Y, Stalpers LL, et al. Primary surgery versus primary radiation therapy with or without chemotherapy for early adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD006248.

Bats AS, Buenerd A, Querleu D, et al. Diagnostic value of intraoperative examination of sentinel lymph node in early cervical cancer: a prospective, multicenter study. *Gynecol Oncol* 2011;123: 230-5.

Bats AS, Mathevet P, Buenerd A, et al. The sentinel node technique detects unexpected drainage pathways and allows nodal ultrastaging in early cervical cancer: insights from the multicenter prospective SENTICOL study. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 413-22.

Benn T, Brooks RA, Zhang Q et al. Pelvic exenteration in gynecologic oncology: A single institution study over twenty years. *Gynecol Oncol* 2011; 120: 374-9.

Boje N, Jensen K, Pötter R, et al. Bowel morbidity following radiochemotherapy and image-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer : Physician- and patient reported outcome from the EMBRACE study. *Radiother Oncol*. 2018;127(3): 4. Doi:10.1016/j.radonc.2018.05.016.

Boussios S, Seraj E, Zarkavelis G, et al. Management of patients with recurrent/advanced cervical cancer beyond first line platinum regimens:Where so we stand? A literature review. *Crit Rev Onco/Hem* 2016; 108:164-7.

Bračko M, Stržinar V. Postavitev in histopatološka potrditev diagnoze ter določitev stadija v 'Smernice za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu v Sloveniji'. (2012).

Bravo E, Parry S, Alonso C, et al. Radical vaginal trachelectomy and laparoscopic pelvic lymphadenectomy in IB1 cervical cancer during pregnancy. *Gynecologic Oncology Reports* 2012; 2: 78-9.

Brooksbank MA, Game PA, Ashby MA. Palliative venting gastrostomy in malignant intestinal obstruction. *Palliat Med* 2002; 16: 520-6.

Brotherton JM, Jit M, Gravitt PE, et al. Eurogin Roadmap 2015: How has HPV knowledge changed our practice: Vaccines. *Int J Cancer* 2016; 139: 510-7.

Carballo N, González-Cortijo L, González-Martín A, et al. Indications for adjuvant radiotherapy treatment after surgery and novel modalities for treatment. *Gynecol Oncol* 2008;110: S41-4. doi:10.1016/J.YGYNO.2008.07.009.

Castelnau-Marchand P, Chargari C, Maroun P, et al. Clinical outcomes of definitive chemoradiation followed by intracavitary pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2015;139(2) :288-294. doi:10.1016/j.ygyno.2015.09.008.

Cervix Uteri Cancer Staging. American Joint Committee on Cancer; Dostopno na: <http://cancerstaging.org/references- tools/ quickreferences/Documents/CervixMedium.pdf>

Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France : Results of the French STIC prospective study q. *Radiother Oncol*. 2012;103(3): 305-313. doi:10.1016/j.radonc.2012.04.007.

Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration C for CCM-A. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26: 5802-12. doi:10.1200/JCO.2008.16.4368.

Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *Cochrane database Syst Rev*. 2010;(1): Art.No.:CD008285. doi:10.1200/JCO.2008.16.4368.

Chow E, Zeng L, Salvo N, et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol* 2012; 24: 112-24.

Cibula D, Abu-Rustum NR, Benedetti-Panici P, et al. New classification system of radical hysterectomy: emphasis on a three- dimensional anatomic template for parametrial resection. *Gynecol Oncol* 2011; 122: 264-8.

Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, et al. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 124: 496-501.

Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018; 28(4): 641-55. doi:10.1097/IGC.0000000000001216.

Cihoric N, Crowe S, Eychmüller S, et al. Clinically significant bleeding in incurable cancer patients: effectiveness of hemostatic radiotherapy. *Radiation Oncology* 2012; 7: 132-40.

Cordeiro CN, Gemignani ML. Gynecologic Malignancies in Pregnancy: Balancing Fetal Risks With Oncologic Safety. *Obstet Gynecol Surv*. 2017 ; 72(3): 184-93.

Cormier B, Diaz JP, Shih K, et al. Establishing a sentinel lymph node mapping algorithm for the treatment of early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 122: 275-80.

Cousins SE, Tempest E, Feuer DJ. Surgery for the resolution of symptoms in malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4; (1): CD002764. doi: 10.1002/14651858.CD002764.pub2.

- Crowe PJ, Temple WJ, Lopez MJ. Pelvic exenteration for advanced pelvic malignancy. *Semin Surg Oncol* 1999; 17: 231-4.
- Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendation from the College of American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 1266-97.
- Delgado G, Bundy B, Zaino R, et al. Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 352-7.
- Dueñas-González A, ZarbáJJ, Patel F, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1678-85.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, 7th ed. (2011). Springer: New York.
- Eiriksson LR, Covens A. Sentinel lymph node mapping in cervical cancer: the future? *BJOG*. 2012 Jan; 119:129-33.
- Ervik M., Lam F., Ferlay J., et al. *Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2016. *Cancer Today*. Available from: <http://gco.iarc.fr/today>, accessed (03. 05. 2018).
- Fader AN, Edwards RP, Cost M, et al. Sentinel lymph node biopsy in early-stage cervical cancer: utility of intraoperative versus postoperative assessment. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 13-7.
- Ferguson HJM, Ferguson IC, Speakman J, et al. Management of intestinal obstruction in advanced malignancy. *Ann Med Surg* 2015; 4: 264-70.
- FIGO Committee on Gynaecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2014; 125(2): 97-8.
- Fokdal L, Pötter R, Kirchheiner K, et al. Physician assessed and patient reported urinary morbidity after radio-chemotherapy and image guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol*. 2018; 127(3): 1-2. doi:10.1016/j.radonc.2018.05.002.
- Fokdal L, Sturdza A, Mazon R, et al. Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: Analysis from the retroEMBRACE study. *Radiother Oncol*. 2016; 120(3): 434-40. doi:10.1016/j.radonc.2016.03.020.
- Friedlander M, Grogan M. U.S. Preventative Services Task Force. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist* 2002; 7: 342-7.
- Fruscio R, Villa A, Chiari S, et al. Delivery delay with neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer patients during
- Fyles A, Keane T, Barton M, et al. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiother Oncol*. 1992; 25(4): 273-8.
- Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK, et al. Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: A prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 87(3): 542-8. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.06.2059.
- Gemer O, Lavie O, Gdalevich M, et al. Evaluation of Clinical and Pathologic Risk Factors May Reduce the Rate of Multimodality Treatment of Early Cervical Cancer. *Am J Clin Oncol* 2016; 39: 37-42. doi:10.1097/COC.000000000000011.
- Gemignani ML, Alektiar KM, Leitao M, et al. Radical surgical resection and high-dose intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) in patients with recurrent gynecologic cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*. 2001; 50: 687-94.
- Gerbaulet A, Pötter R, Mazon J-J, et al. *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy*. 1st editio. (Gerbaulet A, Pötter R, Mazon J-J, Meertens H, Limbergen E Van, eds.). Brussels: ESTRO; 2002.
- Girinsky T, Rey A, Roche B, et al. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: A critical parameter in treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;27(5):1051-1056. doi:10.1016/0360-3016(93)90522-W.
- Gold MA, Tian C, Whitney CW, et al. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 2008; 112: 1954-63
- Gray HJ. Primary Management of Early Stage Cervical Cancer (IA1-IB) and Appropriate Selection of Adjuvant Therapy. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6: 47-52.
- Green J, Kirwan J, Tierney J, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane database Syst Rev*. 2005; (3): CD002225. doi:10.1002/14651858.CD002225.pub2.
- Greenspan DL, Faubion M, Coonrod DV, et al. Compliance after loop electrosurgical excision procedure or cold knife cone biopsy. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 675-80.
- Gupta S, Maheshwari A, Parab P, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2018. ; 36: 1548-55.
- Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol*. 2005; 74: 235-45. doi:10.1016/j.radonc.2004.12.015.
- Hanprasertpong J, Jiamset I, Geater A, et al. Impact of time interval between radical hysterectomy with pelvic node dissection and initial adjuvant therapy on oncological outcomes of early stage cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2017; 28: e42. doi:10.3802/jgo.2017.28.e42.
- Hecking T, Abramian A, Domrose C, et al. Individual management of cervical cancer in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293: 931-9.
- Helyer L, Eason AM. Surgical approaches to malignant bowel obstruction. *J Support Oncol* 2008; 6: 105-3.
- Hong JH, Tsai CS, Ali CH, et al. Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*. 2004; 60: 249-57.
- How is cervical cancer staged? American Cancer Society; 2014. Dostopno na: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003094-pdf.pdf>
- Huang H, Liu J, Li Y, et al. Metastasis to deep obturator and para-aortic lymph nodes in 649 patients with cervical carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 978-83.
- Huang LW, Hwang JL. A comparison between loop electrosurgical excision procedure and cold knife conization for treatment of cervical dysplasia: residual disease in a subsequent hysterectomy specimen. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 12-5.

Image guided intensity modulated External beam radiochemotherapy and MRI based adaptive BRACHYtherapy in locally advanced Cervical cancer – EMBRACE study. <https://www.embracestudy.dk/Public/>

International Agency for Research on Cancer. Cervix cancer screening. IARC handbooks of cancer prevention. Vol. 10. Lyon, France: IARC Press; 2005: 1–302.

Ito H, Shigematsu N, Kawada T et al. Radiotherapy for centrally recurrent cervical cancer of the vaginal stump following hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 154–61.

Kamura T, Tsukamoto N, Tsuruchi N, et al. Multivariate analysis of the histopathologic prognostic factors of cervical cancer in patients undergoing radical hysterectomy. *Cancer* 1992; 69: 181–6.

Katsumata N, Yoshikawa H, Kobayashi H, et al.; Japan Clinical Oncology Group. Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102). *Br J Cancer* 2013; 108: 1957–63.

Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154–61.

Kim DH, Lee JH, Ki YK, et al. Short-course palliative radiotherapy for uterine cervical cancer. *Radiat Oncol J* 2013; 31: 216–21.

Kim HJ, Rhee WJ, Choi SH, et al. Clinical outcomes of adjuvant radiation therapy and prognostic factors in early stage uterine cervical cancer. *Radiat Oncol J* 2015; 33: 126–33. doi:10.3857/roj.2015.33.2.126.

Kim HS, Sardi JE, Katsumata N, et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 115–24.

Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: the open-label randomized phase III trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2129–35.

Klopp AH, Yeung AR, Deshmukh S, et al. Patient-Reported Toxicity During Pelvic Intensity-Modulated Radiation Therapy: NRG Oncology–RTOG 1203. *J Clin Oncol*. 2018;JCO.2017.77.427. doi:10.1200/JCO.2017.77.4273.

Koh W-J, Greer BE, Abu-Rustum NR, et al. Cervical Cancer, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw United States*; 2015; 13: 395–404; quiz 404.

Kohler C, Oppelt P, Favero G, et al. How much platinum passes the placental barrier? Analysis of platinum applications in 21 patients with cervical cancer during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015 ; 213(2): 206e1-e5.

Krishnamurti U, Movahedi-Lankarani S, Bell DA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the uterine cervix. College of American Pathologists. 2017.

Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO Classification on Tumours of Female Reproductive Organs, 4th ed. (2014). IARC: Lyon.

La Russa M, Jeyarajah AJ. Invasive cervical cancer in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2016; 33: 44–57.

Laios A, Kasius J, Tranoulis A. Obstetric Outcomes in Women With Early Bulky Cervical Cancer Downstaged by Neoadjuvant Chemotherapy to Allow for Fertility-Sparing Surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 28: 794–801.

Landoni F, Colombo A, Milani R, et al. Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB–IIA cervical cancer: 20-year update. *J Gynecol Oncol*. 2017; 28(3): 1–10. doi:10.3802/jgo.2017.28.e34.

Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-Ila cervical cancer. *Lancet* 1997; 350: 535–40. doi:10.1016/S0140-6736(97)02250-2.

Landoni F, Zanagnolo V, Lovato-Diaz L, et al. Ovarian metastases in early-stage cervical cancer (IA2-IIA): a multicenter retrospective study of 1965 patients (a Cooperative Task Force study). *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 623–8.

Lee JM, Lee KB, Kim YT et al. Cervical cancer associated with pregnancy: results of a multicenter retrospective Korean study (KGOG-1006). *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198(1): 92.e1-6.

Lim K, Small W, Portelance L, et al. Intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 79(2): 1–8. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.10.075.

Lindgaard JC, Fokdal LU, Nielsen Sørensen, et al. MRI-guided adaptive radiotherapy in locally advanced cervical cancer from a Nordic

perspective. *Acta Oncol*. 2013; 52(May): 1510–19. doi:10.3109/0284186X.2013.818253.

Llewellyn M, Taylor A. Re-irradiation of cervical and endometrial cancer. *Curr Opin Oncol* 2017; 29: 343–50.

Lloyd S, Alektiar KM, Nag S, et al. Intraoperative high-dose-rate brachytherapy: An American Brachytherapy Society consensus report. *Brachytherapy* 2017; 16: 446–65.

Long HJ, Bundy BN, Grendys Jr EC, et al. Gynecologic Oncology Group study. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4626–33.

Mahantshetty U, Krishnatry R, Hande V, et al. Magnetic Resonance Image Guided Adaptive Brachytherapy in Locally Advanced Cervical Cancer: An Experience From a Tertiary Cancer Center in a Low and Middle Income Countries Setting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99(3):608–617. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.06.010.

Marnitz S, Kohler C, Muller M et al. Indications for primary and secondary exenterations for patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 1023–30.

Marth C, Landoni F, Mahner S, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28: suppl 4.

Mazeron R, Castelnau-Marchand P, Dumas I, et al. Impact of treatment time and dose escalation on local control in locally advanced cervical cancer treated by chemoradiation and image-guided pulsed-dose rate adaptive brachytherapy. *Radiother Oncol*. 2015; 114(2): 257–63. doi:10.1016/j.radonc.2014.11.045.

Mazeron R, Fokdal LU, Kirchner K, et al. Dose–volume effect relationships for late rectal morbidity in patients treated with chemoradiation and MRI-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: Results from the prospective multicenter EMBRACE study. *Radiother Oncol*. 2016; 120(3): 412–9. doi:10.1016/j.radonc.2016.06.006.

McCluggage WG, Judge MJ, Alvarado-Cabrero I, et al. Dataset for the Reporting of Carcinomas of the Cervix: Recommendations From the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Int J Gynecol Pathol*. 2017

Minion LE, Tewari KS. Cervical cancer- State of the science: From angiogenesis blockade to checkpoint inhibition. *Gynecol Oncol* 2018; 148: 609–21.

- Miroshnichenko GG, Parva M, Holtz DO, et al. Interpretability of excisional biopsies of the cervix: cone biopsy and loop excision. *J Low vGenit Tract Dis* 2009; 13: 10-2.
- Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combination in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study 2009; 27: 4649-55.
- Monk BJ, Wang J, Im S, et al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2005;96:721-8. doi:10.1016/j.YGYNO.2004.11.007.
- Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3113-19
- Moore DH, Tian C, Monk BJ, et al. Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study *Gynecol Oncol* 2010; 116: 44-9
- Moore DH. Surgical staging and cervical cancer: after 30 years, have we reached a conclusion? *Cancer* 2008; 112: 1874-6.
- Morikawa LK, Zelefsky MJ, Cohen GN, et al. Intraoperative high-dose-rate brachytherapy using dose painting technique: Evaluation of safety and preliminary clinical outcomes. *Brachytherapy* 2013; 12: 1-7.
- Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137-43.
- Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. 2012; 30 Suppl 5:F24-33.
- Najjari Jamal D, Pötter R, Haie-Meder C, et al. Physician assessed and patient reported lower limb edema after definitive radio(chemo)therapy and image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: A report from the EMBRACE study. *Radiother Oncol*. 2018; 127(3): 449-55. doi:10.1016/j.radonc.2018.03.026.
- Ngu S-F, Ngan HYS. Chemotherapy in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2016; 33: 86-101.
- Nomden CN, De Leeuw AAC, Roesink JM, et al. Clinical outcome and dosimetric parameters of chemo-radiation including MRI guided adaptive brachytherapy with tandem-ovoid applicators for cervical cancer patients: A single institution experience. *Radiother Oncol*. 2013;107(1):69-74. doi:10.1016/j.radonc.2013.04.006.
- Oakin A, Rodríguez-Freixinus V. Bevacizumab in the Treatment of Cervical Cancer- Current Evidence and Next Steps. *Eur Oncol Hematol* 2016; 32-42.
- Pareja R, Rendón GJ, Vasquez M, et al. Immediate radical trachelectomy versus neoadjuvant chemotherapy followed by conservative surgery for patients with stage IB1 cervical cancer with tumors 2cm or larger: A literature review and analysis of oncological and obstetrical outcomes. *Gynecol Oncol* 2015; 137: 574-80.
- Park HJ, Chang AR, Seo Y, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Recurrent or Oligometastatic Uterine Cervix Cancer: A Cooperative Study of the Korean Radiation Oncology Group (KROG 14-11). *Anticancer Res* 2015; 35: 5103-10.
- Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 107-8.
- Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606-13.
- Pötter R, Georg P, Dimopoulos JC, et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol*. 2011; 100: 116-23. doi:10.1016/j.radonc.2011.07.012.
- Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy - 3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol*. 2006; 78(1): 67-77. doi:10.1016/j.radonc.2005.11.014.
- Prescribing, Recording, and Reporting Brachytherapy for Cancer of the Cervix (ICRU Report 89). Bethesda; 2016.
- Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008; 9: 297-303.
- Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 15; 379(20):1895-904.
- Ramirez PT, Pareja R, Rendón GJ, et al. Management of low-risk early-stage cervical cancer: Should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? *Gynecol Oncol* 2014; 132: 254-9.
- Randomized phase III study of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery vs. concomitant radiotherapy and chemotherapy in FIGO Ib2, Ila > 4 cm or IIb cervical cancer. EORTC Gynecological Cancer Group(Coordinating Group). NCT00039338.
- Ribeiro I, Janssen H, De Brabandere M, et al. Long term experience with 3D image guided brachytherapy and clinical outcome in cervical cancer patients. *Radiother Oncol*. 2016;120(3):447-454. doi:10.1016/j.radonc.2016.04.016.
- Rijkmans EC, Nout RA, Rutten IHM, et al. Improved survival of patients with cervical cancer treated with image-guided brachytherapy compared with conventional brachytherapy. *Gynecol Oncol*. 2014;135(2):231-238. doi:10.1016/j.ygyno.2014.08.027.
- Rogers L, Shun S, Siu N, et al. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer Europe PMC Funders Group. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD007583. doi:10.1002/14651858.CD007583.pub3.
- Rogers L, Siu SSN, Luesley D, et al. Adjuvant radiotherapy and chemoradiation after surgery for cervical cancer. In: Rogers L, editor. *Cochrane Database Syst. Rev.*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009, p. CD007583. doi:10.1002/14651858.CD007583.pub2.
- Rose PG. Concurrent chemoradiation for locally advanced carcinoma of the cervix: where are we in 2006? *Ann Oncol* 2006;17:224-9. doi:10.1093/annonc/mdl264.
- Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: Follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 169-76. doi:10.1016/j.IJROBP.2005.10.019.
- Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD007406.

- Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer* 1999; 85: 1547-54.
- Schellens JHM, Marabelle A, Zeigenfuss S. Pembrolizumab for previously treated advanced cervical squamous cell cancer: Preliminary results from the phase 2 Keynote-158 study. *J Clin Oncol* 2017; 35(35-Suppl): 5514-5514.
- Schmid MP, Franckena M, Kirchheiner K, et al. Distant metastasis in patients with cervical cancer after primary radiotherapy with or without chemotherapy and image guided adaptive brachytherapy. *Gynecol Oncol*. 2014; 133(2): 256-62. doi:10.1016/j.ygyno.2014.02.004.
- Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 177-83. doi:10.1006/gyno.1999.5387.
- Shim S, Lim MC, Kim HJ, et al. Can simple trachelectomy or conization show comparable survival rate compared with radical trachelectomy in IA1 cervical cancer patients with lymphovascular space invasion who wish to save fertility? A systematic review and guideline recommendation. 2018; 13: 1-13.
- Shimada M, Kigawa J, Nishimura R, et al. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 234-7.
- Skliarenko J, Barnes EA. Palliative pelvic radiotherapy for gynaecologic cancer. *J Radiat Oncol* 2012; 1: 239-44.
- Slama J, Dunder P, Dusek L, et al. High false negative rate of frozen section examination of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 129: 384-8.
- Small W, Mell LK, Anderson P, et al. Consensus Guidelines for Delineation of Clinical Target Volume for Intensity-Modulated Pelvic Radiotherapy in Postoperative Treatment of Endometrial and Cervical Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(2): 428-434. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.09.042.
- Sonoda K, Yahata H, Okugawa K, et al. Value of Intraoperative Cytological and Pathological Sentinel Lymph Node Diagnosis in Fertility-Sparing Trachelectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *Oncol* 2018; 94: 92-8.
- Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Gemignani ML, et al. A fertility-sparing alternative to radical hysterectomy: How many patients may be eligible? *Gynecol Oncol* 2004; 95: 534-8.
- Sountoulides P, Mykoniatis I, Dimasis N. Palliative management of malignant upper urinary tract obstruction. *Hippokratia* 2014; 18: 292-7.
- Stehman FB, Ali S, Keys HM, et al. Radiation therapy with or without weekly cisplatin for bulky stage 1B cervical carcinoma: follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:503.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2007.08.003.
- Strojan Fležar M, Frković Grazio S, Gutnik H. Smernice za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije – cervikalna neoplazija. RSK za patologijo in sodno medicino. 2015. (spletna stran)
- Sturdza A, Potter R, Fokdal LU, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiation Oncol*. 2016; 120(3):428-433. doi:10.1016/j.radonc.2016.03.011.
- Symmonds RE, Pratt Jh, Webb MJ. Exenterative operations. Experience with 198 patients. *Am J Obst Gynecol* 1975; 121: 907-18.
- Tanderup K, Christian J, Kirisits C, et al. Image Guided Adaptive Brachytherapy in cervix cancer : A new paradigm changing clinical practice and outcome. *Radiation Oncol*. 2016;120(3): 365-9. doi:10.1016/j.radonc.2016.08.007.
- Tanderup K, Fokdal LU, Sturdza A, et al. Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiation Oncol*. 2016; 120: 441-6. doi:10.1016/j.radonc.2016.05.014.
- Tewari KS, Sill MW, Monk BJ, et al. Prospective validation of pooled prognostic factors in women with advanced cervical cancer treated with chemotherapy with/without bevacizumab: NRG Oncology/GOG study. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 5480-7.
- Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet* 2017; 390: 1654-63.
- Tomao F, Corrado G, Peccatori FA, et al. Fertility-Sparing Options in Young Women with Cervical Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2016; 17: 1-18.
- Trifiletti DM, Swisher-McClure S, Showalter TN, et al. Postoperative Chemoradiation Therapy in High-Risk Cervical Cancer: Re-evaluating the Findings of Gynecologic Oncology Group Study 109 in a Large, Population-Based Cohort. *Int J Radiat Oncol* 2015; 93: 1032-44. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.09.001.
- Ungar L, Palfavi L, Novak Z. Primary pelvic exenteration in cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 9-12.
- Van Lonkhuijzen L, Thomas G. Palliative radiotherapy for cervical carcinoma, a systematic review. *Radiation Oncol*. 2011; 98: 287-91.
- Wang J, Wang T, Yang Y, et al. Patient age, tumor appearance and tumor size are risk factors for early recurrence of cervical cancer. *Mol Clin Oncol [Internet]* 2014; 363-6.
- Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1339-48.
- Wright JD, Nathavithrana R, Lewin SN. Fertility-Conserving Surgery for Young Women With Stage IA1 Cervical Cancer Safety and Access. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 585-90.
- Ye Q, Yuan HX, Chen HL. Responsiveness of neoadjuvant chemotherapy before surgery predicts favorable prognosis for cervical cancer patients: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 1887-98.
- Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, et al. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol* 2017; 51(1): 47-55.
- Zhang Q, Li W, Kanis MJ, et al. Oncologic and obstetrical outcomes with fertility-sparing treatment of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget [Internet]* 2017; 8: 46580-92.
- Zigras T, Lennox G, Willows K, et al. Early Cervical Cancer: Current Dilemmas of Staging and Surgery. *Curr. Oncol. Rep. Current Oncology Reports* 2017; 19: 51.

11 Seznam okrajšav

AIS	adenokarcinom in situ
BDO	brez drugih oznak
BRT	brahiradioterapija
CGIN	cervikalna glandularna intraepitelijska neoplazija
CIN2	cervikalna intraepitelijska neoplazija 2. stopnje
CIN3	cervikalna intraepitelijska neoplazija 3. stopnje
CT	računalniška tomografija
CTV-T_{HR}	visokorizični klinični tarčni volumen (angl. <i>high risk clinical target volume</i>)
CTV-T_{IR}	srednjerizični klinični tarčni volumen (angl. <i>intermediate risk clinical target volume</i>)
D2cc	najnižja doza, ki jo prejmeta najbolj obsevana 2 kubična centimeterna kritičnega organa
EGFR	receptor za epidermalni rastni dejavnik (angl. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EQD₂	ekvivalentna doza v dnevni odmerkih po 2 Gy
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESP	European Society of Pathology
ESTRO	European Society for Radiotherapy & Oncology
EU	Evropska unija
FDA	Agencija za hrano in zdravila (angl. <i>Food and drug agency</i>)
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GOG	Gynecologic Oncology Group
GTV-T	makroskopski ostanek tumorja (angl. <i>gross target volume</i>)
HER-2	angl. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>
HIV	človeški virus imunske pomanjkljivosti (angl. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HPV	človeški papilomavirusi (angl. <i>human papillomaviruses</i>)
HR	razmerje obetov (angl. <i>hazard ratio</i>)
IGABT	slikovno vodena adaptivna brahiterapija (angl. <i>image guided adaptive brachytherapy</i>)
IGRT	slikovno vodena radioterapija (angl. <i>image guided radiotherapy</i>)

IMRT	intenzitetno modulirajoča radioterapija (angl. <i>intensity modulated radiotherapy</i>)
JCOG	Japan Clinical Oncology Group
LAST	The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions
LLETZ	ekscizija z električno zanko (angl. <i>large loop excision of the transformation zone</i>)
LVI	limfovaskularna invazija
MR	magnetno resonančno slikanje
PIL-NS	ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje (angl. <i>low-grade squamous intraepithelial lesion - LSIL</i>)
PIL-VS	ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje (angl. <i>high-grade squamous intraepithelial lesion - HSIL</i>)
MSI	mikrosatelitna nestabilnost (angl. <i>microsatellite instability</i>)
PD-1	receptor programirane celične smrti 1
PET-CT	pozitronska emisijska tomografija in računalniška tomografija
PIL-NS	ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje
PIL-VS	ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje
RMV	rak materničnega vratu
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SBRT	stereotaktično obsevanje (angl. <i>stereotactic body radiotherapy</i>)
SMILE	stratificirana mucin-producirajoča intraepitelijska lezija
SNB	biopsija varovalne bezgavke (angl. <i>sentinel node biopsy</i>)
SWOG	Southwest Oncology Group
TRT	teleradioterapija
UZ	ultrazvok
VEGF	rastni dejavnik za nastanek žil (angl. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
VMAT	volumetrično modulirajoča ločna radioterapija (angl. <i>volumetric modulated arc therapy</i>)
WHO	Svetovna zdravstvena organizacija (angl. <i>World Health Organization</i>)

12 Prilogi

Priloga 1. Kategorije TNM in stadiji FIGO

Kategorija TNM	Stadij FIGO	Definicija
T – primarni tumor		
T1	I	Tumor omejen na maternični vrat (širjenja v maternično telo ne upoštevamo).
T1a	IA	Invazivni karcinom, ki ga diagnosticiramo le z mikroskopskim pregledom. Globina invazije, izmerjena od baze epitela, je $\leq 5,0$ mm, horizontalni premer $\leq 7,0$ mm. Vse makroskopsko vidne lezije – četudi gre mikroskopsko le za povrhnjo invazijo – so T1b/IB.
T1a1	IA1	Globina stromalne invazije $\leq 3,0$ mm in horizontalni premer $\leq 7,0$ mm.
T1a2	IA2	Globina stromalne invazije $> 3,0$ mm in ne $> 5,0$ mm ter horizontalni premer $\leq 7,0$ mm.
		Opomba: Globino invazije merimo od baze epitela (povrhnjega ali žleznega), iz katerega tumor izvira. Globina invazije je definirana kot razdalja od epiteljsko-stromalnega stika v področju okolnih najvišjih papil do najgloblje točke invazije. Morebitna prisotnost limfovskularne invazije ne vpliva na klasifikacijo.
T1b	IB	Klinično vidna lezija, omejena na cerviks, ali mikroskopska lezija, ki je večja od T1a2/IA2.
T1b1	IB1	Klinično vidna lezija velikosti $\leq 4,0$ cm.
T1b2	IB2	Klinično vidna lezija velikosti $> 4,0$ cm.
T2	II	Tumor se širi zunaj maternice, vendar ne v medenično steno ali v spodnjo tretjino nožnice.
T2a	IIA	Tumor brez vraščanja v parametrije.
T2a1	IIA1	Klinično vidna lezija velikosti $\leq 4,0$ cm.
T2a2	IIA2	Klinično vidna lezija velikosti $> 4,0$ cm.
T2b	IIB	Tumor z vraščanjem v parametrije.
T3	III	Tumor se širi do medenične stene, zajema spodnjo tretjino nožnice ali povzroča hidronefrozo oz. afunkcionalno ledvico.
T3a	IIIA	Tumor zajema spodnjo tretjino nožnice, ni širjenja do medenične stene.
T3b	IIIB	Tumor se širi do medenične stene ali povzroča hidronefrozo oz. afunkcionalno ledvico.
T4	IVA	Tumor vrašča v sluznico sečnega mehurja ali danke ali se širi zunaj medenice.
		Opomba: Bulozni edem ni dovolj, da tumor klasificiramo kot T4. Invazijo v sluznico mehurja ali danke je treba histološko potrditi.
N - regionalne bezgavke		
N0		Brez metastaz v regionalnih bezgavkah.
N1		Metastaze v regionalnih bezgavkah.
M - oddaljene metastaze		
M0		Brez oddaljenih metastaz.
M1	IVB	Prisotnost oddaljenih metastaz (sem uvrščamo tudi metastaze v ingvinalnih ali para-aortalnih bezgavkah in prizadetost peritoneja z izjemo metastaz na pelvični serozi). V to kategorijo ne uvrščamo metastaz v nožnici, na pelvični serozi in adneksih.

Priloga 2. Stadiji TNM

Stadij	T	N	M
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IA1	T1a1	N0	M0
IA2	T1a2	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IB1	T1b1	N0	M0
IB2	T1b2	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIA1	T2a1	N0	M0
IIA2	T2a2	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
III	T3	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	katerikoli N	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IVA	T4	katerikoli N	M0
IVB	katerikoli T	katerikoli N	M1



