Prognostički faktori oboljelih od raka vrata maternice kliničkog stadija IA2-IB kod kojih je provedeno radikalno kirurško liječenje

Lučinger, Daren

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:150041

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-27**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Daren Lučinger

Prognostički faktori oboljelih od raka vrata maternice kliničkog stadija IA2-IB kod kojih je provedeno radikalno kirurško liječenje

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj rad izrađen je u Klinici za ženske boleste i porode, KBC Zagreb na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Mentor: doc.dr. sc. Goran Vujić

SADRŽAJ

SAŽETAK
SUMMARY

1. KARCINOM VRATA MATERNICE....1
1.1 ANATOMIJA....1
1.2 EPIDEMIOLOGIJA....1
1.3 KLINIČKA SLIKA....2
1.4 DIJAGNOSTIKA....3
1.5 PATOLOGIJA....4
1.6 PUTEVI ŠIRENJA....4
1.7 ODREĐIVANJE STADIJA BOLESTI....5
1.8 LIJEČENJE RANOG KARCINOMA VRATA MATERNICE....6
1.8.1 OPERACIJSKO LIJEČENJE....7
1.8.1.1 PREDNOSTI I NEDOSTATCI....8
1.8.1.2 POSLIJEOPERACIJSKO ZRAČENJE....10
1.8.2 PRIMARNA RADIOTERAPIJA RANOG KARCINOMA....10
2. ISTRAŽIVANJE....11
2.1 CILJ....11
2.2 METODE I ISPITANICI....11
2.3 REZULTATI....13
2.3.1 OPISNA STATISTIKA....13
2.3.2 ANALITIČKA STATISTIKA....17
2.3.2.1 UNIVARIJATNA ANALIZA....17
2.3.2.2 MULTIVARIJATNA ANALIZA....22
2.4 RASPRAVA....23
2.5 ZAKLJUČAK....24
3. ZAHVALE....25
4. POPIS LITERATURE....26
5. ŽIVOTOPIS....28

SAŽETAK

PROGNOSIČKI FAKTORI OBOLJELIH OD RAKA VRATA MATERNICE KLINIČKOG STADIJA IA2-IB KOD KOJIH JE PROVEDENO RADIKALNO KIRURŠKO LIJEČENJE

Daren Lučinger

Rak vrata maternice treći je po učestalosti maligni ginekološki tumor u Hrvatskoj nakon karcinoma endometrija i malignih tumora jajnika, te osmi po učestalosti od svih malignoma u žena. Karcinom cerviksa tumor je čiji se stadij određuje klinički. Na osnovi kliničkog stadija donosi se odluka o liječenju. Liječenje se provodi kirurški, kemoiradijacijom ili kombinirano. Karcinom se smatra operabilnim do i uključujući FIGO stadij IIA. Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi utjecaj najvažnijih prognostičkih faktora na pojavnost recidiva žena oboljelih od karcinoma vrata maternice kod kojih je provedeno radikalno kirurško liječenje. Ispitanice su podijeljene u dvije glavne skupine. U prvoj skupini su pacijentice s recidivom bolesti, a u drugoj bez recidiva. Uspoređivani su prognostički faktori za ove dvije istraživane skupine. Približno 10% ispitanica razvilo je recidiv karcinoma. Statistička analiza podataka pokazala je da slijedeće varijable značajno utječu na pojavnost recidiva kod žena oboljelih od karcinoma vrata maternice: dob pri dijagnozi, veličina tumora, dubina invazije tumora u stromu, zahvaćenost istmusa tumorom, limfokapilarna invazija tumora i metastaze tumora u limfne čvorove. Pacijentice koje su oboljele u starijoj dobi, te pacijentice s većim tumorom i duboljom invazijom strome imaju veću šansu da razviju recidiv bolesti. Ispitanice sa limfokapilarnom invazijom tumora, zahvaćenim istmusom maternice, te metastazama u limfnim čvorovima češće su razvijale recidiv karcinoma vrata maternice, za razliku od ispitanica bez navedenih rizičnih čimbenika.

Ključni pojmovi: karcinom vrata maternice, radikalno kirurško liječenje, prognostički faktori

SUMMARY

PROGNOSTIC FACTORS FOR STAGE IA2-IB CERVICAL CANCER PATIENTS WHO UNDERWENT RADICAL SURGERY

Daren Lučinger

Cervical cancer is the third most common malignant gynecological tumor in Croatia and the eighth most common of all malignant tumors in women. It is directly associated to HPV infection. Cervical cancer is a clinically staged tumor. For early cervical cancer the choice between surgical treatment and primary radiotherapy has to be made. The tumor is considered operable up to FIGO stage IIA. The primary goal of this research was to determine which factors affect the prognosis of women with cervical cancer clinically staged from IA2 to IB2 that have been treated by radical surgery. The women were divided into two groups, one with recurrence and one without. The prognostic factors were compared between the two groups. The noticed percentage of recurrence was approximately 10%. The comparison of women with and without recurrence showed statistical significance in certain factors; age when diagnosed, size of tumor, depth of stromal invasion, lymphovascular space invasion, infiltration of the uterine isthmus and lymph node metastases. Older women, those with larger tumor and with deeper stromal invasion had recurrence more often. Also, it was statistically noted that the women with lymphovascular space invasion, infiltrated isthmus of the uterus, and lymph node metastases were more likely to get a recurrence when compared to women without the previously mentioned factors.

Key words: cervical cancer, radical surgery, prognostic factors

1.KARCINOM VRATA MATERINICE

1.1 ANATOMIJA

Vrat maternice uski je i cilindrični dio maternice; ulazi u rodnicu kroz njen prednji zid, te je u većini slučajeva okomit na njega. Veličina vrata maternice u prosječne odrasle žene iznosi između 2 i 4 centimetra. Mjesto spajanja vrata i tijela maternice naziva se istmus i praćen je znatnim suženjem lumena cervikalnog kanala. Sprijeda je vrat maternice odijeljen od mokraćnog mjehura masnim tkivom, a s lateralne strane spojen je sa širokim ligamentom i parametrijima (kroz koje dobiva krvnu opskrbu). Cervikalni kanal proteže se od vanjskog otvora (koji se otvara u vaginu) i unutarnjeg otvora koji ga spaja s šupljinom maternice. Endocervikalni kanal prekriva cilindrični epitel koji u području istmusa maternice prelazi u endometralni epitel. Intravaginalni dio vrata maternice, takozvani egzocerviks prekriven je stratificiranim pločastim epitelom koji je jednak epitelu rodnice. Zona prijelaza cilindričnog u pločasti epitel naziva se zona transformacije. Ona se u žena u reproduktivno doba nalazi na egzocerviksu dok se u menopauzi zbog nedostatka spolnih hormona povlači u endocervikalni kanal te nije vidljiva izvana (1).

1.2 EPIDEMIOLOGIJA

Vrat maternice treće je najčešće sijelo raka kod žena u svijetu s oko 470.000 novih bolesnica godišnje (2). Rak vrata maternice treći je po učestalosti maligni ginekološki tumor u Hrvatskoj, nakon karcinoma endometrija i malignih tumora jajnika. On je osmi po učestalosti od svih malignoma u žena (3). U Republici Hrvatskoj godišnje oboli između 400 i 450 žena. Najveća stopa incidencije invazivnog raka vrata maternice je u dobnim skupinama 45-49 godina i 70-74 godine (2).

Učestalost raka u žena u Republici Hrvatskoj 2013. Godine (3)

1.Rak dojke	26%
2. Rak rektuma i debelog crijeva	13%
3. Rak pluća	7%
4. Rak tijela maternice	6%
5. Rak jajnika i jajovoda	5%
6. Rak želuca	4%
7. Rak štitnjače	4%
8. Rak vrata maternice	3%
9. Ostali	29%

Zabrinjavajuća je činjenica da će trećina žena oboljelih od karcinoma vrata maternice umrijeti, iako se bolest može lako prevenirati cijepljenjem i probirom (screening). Ne postoji nijedan drugi malignom u ljudi kod kojeg imamo i identificiran uzrok i uspješan program probira (screening), a i uspješnu profilaksu u obliku cjepiva (1).

1.3 KLINIČKA SLIKA

Žene sa preinvazivnim lezijama i ranim stupnjem raka vrata maternice obično nemaju nikavih simptoma bolesti (4). Simptomi se javljaju najčešće kod lokalno uznapredovale bolesti. Tipična pacijentica sa simptomatskim rakom vrata maternice multipara je stara između 45 i 55 godina koja je prvo dijete rodila prije navršene dvadesete godine. Prvi znak bolesti obično je crvenkasti vodenasti iscijedak iz rodnice kojeg pacijentice često ne zapaze. Klasični simptom je intermitentna, bezbolna menoragija ili kapljičasto krvarenje nakon spolnog odnosa. Kako maligni proces raste, tako krvarenja postaju učestalija, jača i dugotrajnija. Kasni simptomi i

znakovi proširenije bolesti su bolovi u donjem dijelu abdomena, koji se šire u bokove ili noge, a koji najčešće nastaju kao posljedica širenja malignog procesa u tijelo maternice, zid zdjelice ili oko puta prolaska ishijadičnog živca. Neke pacijentice žale se na dizurične smetnje, krv u mokraći, rektalno krvarenje ili opstipaciju. Perzistentni edem jedne ili obje noge kao posljedica invazije limfnih žila ili kao posljedica zahvačanja zdjeličnog zida i opstrukcije venskog odvoda krvi znak su lokalno proširene bolesti ili recidiva (1). Najčešći uzrok smrti oboljelih od karcinoma vrata maternice je uremija kao posljedica opstruktivne uropatije uzrokovane infiltracijom parametrija (1).

1.4 DIJAGNOSTIKA

Ginekološki pregled od presudne je važnosti pri dijagnozi karcinoma vrata maternice. Njime određujemo lokalizaciju, te veličinu tumora, a kombinirajući ga s digitorektalinim pregledom određujemo stupanj proširenosti tumora, te moguću infiltraciju parametrija. Kolposkopija je pomoćna dijagnostička metoda za otkrivanje i lokaliziranje preinvazivnih lezija vrata maternice te mikroinvazivnog karcinoma vrata maternice.

Obavezna je biopsija u cilju patohistološke potvrde tumora. Ukoliko tumor nije vidljiv, a u citološkom brisu imamo maligne stanice indicirana je kiretaža endocerviksa. Magnetska rezonanca danas je standard u određivanju točne veličine tumora, te lokalne infiltracije okolnih struktura i limfnih čvorova. Transvaginalnim ultrazvukom također možemo procijeniti veličinu tumora te infiltraciju susjednih tkiva. Kompjuterizirana tomografija abdomena daje nam podatke o zahvaćenosti paraaortalnih limfnih čvorova i parenhimatoznih organa. Cistoskopijom i intravenskom urografijom dobivamo informacije o zahvaćanju mokraćnog sustava. RTG pluća i scintigrafija skelta govore nam o postojanju metastaza u navedenim organima (1, 4, 5). PET/CT najosjetljivija je metoda za procjenu zahvaćenosti limfnih čvorova (1).

1.5 PATOLOGIJA

Makroskposki izgled raka vrata materinice znatno varira i ovisi o mjestu i načinu rasta. Tradicionalno se opisuju tri makroskopska tipa tumora. Najčešći je egzofitični tip koji izrasta na egzocerviksu u polipoidnu masu sklonu profuznom krvarenju. Takve lezije ponekad izrastaju unutar samog cervikalnog kanala, šireći vrat maternice i oblikujući takozvani balonasti (bulky) cerviks. Drugi tip tumora prezentira se kao ulkus, koji erodira cerviks stvarajući krater sklon lokalnoj infekcije i seropurulentnom iscjedku. Treći tip tumora infiltrirajući je tip koji stvara vrlo mali ulkus ili malu polipoidnu masu, ali mijenja konzistenciju cerviksa tako da nerijetko bude tvrd poput kamena (1, 5). Karcinom pločastih stanica čini 75-85% svih karcinoma vrata maternice. Najstaje kao rezultat maligne alteracije koja se najčešće javlja u području zone transformacije na prijelazu pločastog u cilindrični epitel. U žena u reproduktivno doba uglavnom je lokaliziran na egzocerviksu, lako vidljiv i dostupan pri pregledu u spekulima. U peri i postmenopauzi nerijetko ga nalazimo u endocervikalnom kanalu te ga je teže vizualizirati. Karcinom žljezdanih stanica (adenokarcinom) nastaje iz stanica endocervikalnih žlijezda i čini oko 15-25% svih karcinoma vrata maternice. Raste primarno u endocervikalnom kanalu i često ostane klinički neprepoznat u ranoj fazi bolesti. Najčešće se dijagnosticira kad svojim rastom formira balonasti (bulky) cerviks. Zbog lokalizacije nešto ranije zahvaća parametrija. (5)

1.6 PUTEVI ŠIRENJA

Opisuje se nekoliko glavnih načina (puteva) širenja malignog procesa vrata maternice. Prvi način je mikroskopsko širenje karcinoma na dolje prema vaginalnoj sluznici. Drugi je širenje tumora u miometrij donjeg uterinog segmenta i tijela maternice. Ovim putem najčešće se širi karcinom koji raste endocervikalno. Treći i najčešći način širenja je limfogeni. Skupine limfnih čvorova u koje se širi karcinom vrata maternice mogu se podijeliti u dvije skupine, odnosno dva lanca. Primarni lanac čine limfni čvorovi parametrija, paracervikalni odnosno ureteralni, obturatorni, hipogastrični, vanjski ilijačni, te sakralni limfni čvorovi. Sekundarni lanac čine zajednički ilijačni, ingvinalni, te periaortalni limfni čvorovi. Direktno infiltrativno

širenje u prileže će strukture ili parametrija četvrti je način širenja. Proces može zahvatiti obturatornu fasciju, zid zdjelice, rektum ili mokraćni mjehur (1). Širenjem procesa u parametrija dolazi do njihovog skvrčavanja i skraćenja, te oni postaju tvrdi i bolni što se može dijagnosticirati rektalnim pregledom. Tumor koji se proširio u parametrija nerijetko radi opstrukciju uretera, te posljedičnu hidronefrozu. Poslijednji način širenja je hematogeni. Tim putem karcinom metastazira obično tek u uznapredovaloj fazi i to najčešće u pluća ili mozak (5).

1.7 ODREĐIVANJE STADIJA BOLESTI

Internacionalna klasifikacija stupnja proširenosti bolesti provodi se prema preporukama Međunarodne federacije ginekologa i obstetričara (FIGO) iz 2009. godine (6).

Stadij I	Tumor ograničen na vrat maternice
Stadij IA	Tumor vidljiv samo mikroskopski
Stadij IA1	Dubina invazija manja od 3 mm, a širina do 7 mm
Stadij IA2	Dubina invazije 3-5 mm, širina do 7 mm
Stadij IB	Klinički vidljiv tumor ili pretklinički tumor veličine veće od staija IA2
Stadij IB1	Tumor veličine do 4 cm
Stadij IB2	Tumor veći od 4 cm
Stadij II	Tumor se proširio van vrata maternice, zahvatio je rodnicu, ali ne donju trećinu. Zahvatio je parametrija, ali ne do zdjeličnog zida.
Stadij IIA	Tumor se proširio na gornju trećinu rodnice, ali ne u parametrija

Stadij IIA1	Klinički vidljiv tumor manji od 4 cm u najvećem promjeru
Stadij IIA2	Klinički vidljiv tumor veći od 4 cm u najvećem promjeru
Stadij IIB	Tumor se proširio u parametrija, ali ne do zdjeličnog zida
Stadij III	Tumor se proširio na donju trećinu rodnice ili zdjelični zid uz moguću kompresiju uretera
Stadij IIIA	Tumor se proširio na donju trećinu rodnice
Stadij IIIB	Tumor zahvaća zid zdjelice i/ili vrši opstrukciju uretera sa posljedičnom hidronefrozom.
Stadij IV	Tumor se proširio na okolne organe ili udaljene metastaze
Stadij IVA	Zahvaćeni rektum ili mokraćni mjehur
Stadij IVB	Tumor metastazirao u udaljene organe, ili se širi izvan male zdjelice

Karcinomom vrata maternice smatra se ranim do i uključujući stadij IIA. Pravi mikroinvazivni karcinomom je mikroskopski tumor koji zadovoljava slijedeće kriterije: širina tumora manja od 7 milimetara, dubina invazije strome manja od 3 milimetra (FIGO IA1) i nema limfokapilarne invazije. Takav oblik tumora s obzirom na izvrsnu prognozu i dob u kojoj se javlja danas predstavlja prije reproduktivni nego onkološki problem (1).

1.8 LIJEČENJE RANOG KARCINOMA VRATA MATERNICE

Specifični terapijski postupci ovise o stadiju bolesti, dobi, općem stanju i želji za reprodukcijom. Zato je potrebno provesti detaljnu evaluaciju stanja svake pacijentice. Liječenje se provodi kirurški, kemoiradijacijom ili kombinirano. Kontroverze oko odabira između kirurškog liječenja i radioterapije postoje

desetljećima. Ne postoji razlika u preživljenju između žena s ranim karcinomom vrata maternice koje su liječene radikalno kirurški ili primarnom radioterapijom (1).

1.8.1 OPERACIJSKO LIJEČENJE

Karcinomom vrata maternice smatra se ranim do uključujući stadij IIA. Radikalna abdominalma histerektomija sa zdjeličnom limfadenektomijom postupak je koji mora raditi iskusni subspecijalist ginekološke onkologije kako bi morbiditet bio prihvatljiv (1%-5%). Proces obuhvaća odstranjenje maternice, gornje četvrtine rodnice, uterosakralnih i uterovezikalnih ligamenata, dijela ili čitavih paramterija na obje strane, te limfadenektomiju četiri najvažnija zdjelična lanca: ureteralnog, obturatornog, hipogastričnog i ilijačnog. Metastatske lezije na jajnicima su rijetke, a očuvanje njihove funkcije je poželjno u mladih pacijentica sa rakom vrata maternice porijekla pločastih stanica. Zahvat je kompleksan zbog blizine brojnih važnih struktura poput mokraćnog mjehura, uretera, crijeva, velikih krvnih žila zdjelice, obturatornog živca i hipogastričnog lanca (1).

Rutledge i suradnici klasificiali su radikalitet histerektomije kod žena s karcinomom vrata maternice (1).

Prva stupanj (klasa) Rutledgove klasifikacije je ekstrafascijalna (jednostavna) histerektomija kojom se osigurava potpuno uklanjanje tkiva maternice. Ureteri su retrahirani prema lateralno i ne miču se iz svoga ležišta. Prva klasa operacije primjenjuje se primarno za *in sithu* karcinome i prave mikroinvazivne karcinome (FIGO stadij Ia1) (1).

Druga klasa opisuje se kao modificirana radikalna histerektomija. Svrha klase dva ukloniti je više paracervikalnog tkiva čuvajući krvnu opskrbu distalnog uretera i mokraćnog mjehura. Ureteri se oslobode paracerviralnog položaja, ali nisu disecirani iz pubovezikalnog ligamenta. Arterija uterina se ligira odmah medijalno uz ureter, tako da mu se sačuva krvna opskrba. Uterosakralni ligamenti se presijecaju na pola puta između maternice i njihovog hvatišta na sakrumu. Medijalne polovice oba kardinalna ligamenta se uklanjaju kao i gornja četvrtina rodnice, te se na kraju uklone

zdjelični limfni čvorovi. Klasa dva je prigodna za mikroskopske karcinome vrata maternice kod kojih je invazija u stromu veća nego kod pravog mikroinvazivnog karcinoma (FIGO stadij IA2), te u pojedinim slučajevima nakon primarne radioterapije (1).

Klasa tri uz zdjeličnu limfadenektomiju obuhvaća jos širu resekciju paravaginalnog tkiva i parametrija nego klasa dva. Arterija uterina ligira se na svom izlazištu iz unutarnje ilijačne arterije. Ureter se disecira iz pubovezikalnog ligamenta i vodi se računa da se sačuva ligament kako bi se očuvala dodatna krvna opskrba distalnom ureteru. Čuvajući pubovezikalni ligament i gornju vezikalnu arteriju smanjuje se rizik nastanka fistule. Uterosakralni ligamenti presijecaju se kod zida zdjelice. Uklanja se i gornja četvrtina rodnice, te se radi zdjelična limfadenektomija. Operacija se primarno radi kod tumora FIGO stadija IB i IIA (1).

Klase četiri i pet još su radikalnije operacije koje obuhvaćaju širu resekciju tkiva male zdjelice, uklanjanje distalih uretera, povremeno i mokraćnog mjehura, te veću resekciju rodnice. Ove klase operacije danas se rijetko primjenjuju (1).

Modificirana klasifikacija prema Rutledgeu ima značajnu kliničku vrijednost. Naglašava vrijednost određivanja kliničkog stadija bolesti, te prema njemu odabir prigodne klase operacije. Danas se uglavnom donosi odluka između klase 2 i klase 3 operacije (1).

1.8.1.1 PREDNOSTI I NEDOSTACI OPERACIJSKOG LIJEČENJA

Glavne prednosti kirurškog liječenja su: mogućnost točnog određivanja kirurško-patološkog stadija bolesti, očuvanje funkcije rodnice (gipkost, vlažnost), te mogućnost očuvanja funkcije jajnika. Očuvanje funkcije jajnika poželjno je pogotovo kod mladih žena s ranim karcinomom. Postoji mogućnost transpozicije jajnika izvan zdjelice, kako bi ih se zaštitilo od eventualnog naknadnog zračenja. Problem se javlja kod žena sa okultnim metastazama u jajnicima, zato ovaj postupak treba primjenjivati s oprezom. Druga stanja kod kojih se preferira kirurško liječenje su: karcinom

cerviksa u trudnoći, konkomitantna upalna bolest crijeva, prethodna iradijacija, prisutnost zdjelične upalne bolesti, prisutnost drugog tumora na adneksama (1, 7).

Glavni nedostaci kirurškog liječenja su nemogućnost njegovog primjenjivanja kod svih pacijentica (kontraindikacije zbog stadija, anesteziološke kontraindikacije, ekstremna pretilost i dr.), te rane i kasne komplikacije. Rane komplikacije radikalne histerektomije uključuju zdjelično krvarenje, ozljedu urinarnog trakta, ozljedu genitofemoralnog ili obturatornog živca, te duboku vensku trombozu i plućnu emboliju. Zdjelično krvaranje posebno je opasna rana komplikacija, a pretile žene su pod većim rizikom. Plućna embolija među vodećim je uzrocima mortaliteta u postoperativnom periodu. Sama operacija najrizičniji je peroid za pojavu tromba u dubokim venama zdjelice ili noge. Postupajući pravilno sa venama zdjelice operater može značajno smanjiti rizik tromboze. Upravo zbog rizika ove komplikacije, profilaksa heparinom i pneumatskim čizmama strogo se preporuča (1). Ozljeda uretera ozbiljna je komplikacija sa posljedičnom hidronefrozom i mogućim oštećenjem funkcije bubrega (1).

Kasne komplikacije radikalne histerektomije uključuju disfunkciju urinarnog trakta, formiranje limfociste, limfedema, fistule (vezikovaginalna i rektovaginala), oštećenje seksualne funkcije i gubitak plodnosti. Kako raste kvaliteta kirurških programa za rani karcnom vrata maternice tako kvaliteta života nakon operacije postaje sve važnija, stoga ovakve zahvate mogu provoditi samo iskusni subspecijalisti ginekološke onkologije (1).

Ozbiljna komplikacija nakon radikalnog liječenja invazivnog karcinoma je disfunkcija mokraćnog mjerhura. Disfunkija mjehura direktna je posljedica operacijskog oštečenja senzorne i motorne živčane opskrbue mišića detruzora. Oštećenje živaca tim je češće što je zahvat radikalniji. Disfunkcija mjehura obično se manifstira kao gubitak osjeta za hitnost izmokravanja i nemogućnost potpunog ispražnjavanja mokraćnog mjehura. Iako većina pacijentica s vremenom nauči kopmenzirati senzorni i motorni deficit mokraćnog mjehura, kod nekih pacijentica nužno je trajno provoditi intermitentnu samo-kateterizaciju. Fistule uretera danas su rijetke (0%-3%), primarno kao rezultat poboljšanja operacijske tehnike. Pravilan odabir klase operacije smanjuje rizik ovih komplikacija. Limfociste, ako se pojave,

većinom su asimptomatske, spontano se resorbiraju kroz određeno vrijeme i rijetko zahtjevaju kiruršku intervenciju. Najčećće se intervernira ako stvaraju opstrukciju uretera (1).

1.8.1.2 POSLIJEOPERACIJSKO ZRAČENJE

Nakon operacije određuje se kirurško-patološki stadij bolesti, te se prema njemu donosi odluka o potrebitosti daljnjeg onkološkog liječenja. Adjuvantnom radioterapijom ili kemoradioterapijom nakon radikalne histerektomije liječe se žene sa srednje-visokim (veličina tumora, dubina invazije u stromu i prisutnost limfokapilarne invazije) i visokim rizičnim faktorima (prisutnost tumora na granici rodnice, u parametrijima, te zahvaćenost limfnih čvorova) (1).

1.8.2 PRIMARNA RADIOTERAPIJA RANOG KARCINOMA

Prednost radioterapije je ta što se može primjenjivati kod gotovo svake pacijentice, te ne postoje specifične kontraindikacije kao za kirurško liječenje (stadij, anesteziološke kontraindikacije i dr.). Glavni nedostaci radioterapije su nemogućnost određivanja kirurško patološkog stadija bolesti, trajno oštećenje funkcije rodnice, jajnika i ostalih ozračenih organa, te mogućnost nastanka sekundarnog maligniteta. Komplikacije radioterapije kao postiradijacijski cistitis, kolitis, uretero i rektovaginalne fistule značajno narušavaju kvalitetu života (1).

2. ISTRAŽIVANJE

2.1 CILJ

Cilj ovog istraživanja utvrditi je utjecaj najvažnijih prognostičkih faktora na pojavnost recidiva kod žena oboljelih od karcinoma vrata maternice kod kojih je provedeno radikalno kirurško liječenje.

2.2 METODE I ISPITANICI

U ovo retrospektivno istraživanje uključena je 61 nasumično odabrana pacijentica sa histološki verificiranim karcinomom vrata maternice. Ispitanice su liječene radikalno kirurški između 1. siječnja 2003. i 1. ožujka 2013. godine u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Podaci su prikupljani iz medicinske dokumentacije ispitanica, evaluirani i reklasificirani prema FIGO klasifikaciji iz 2009. godine.

Kriteriji uključivanja su: histološki verificiran karcinom vrata maternice, FIGO stadij IA2-IB2, provedeno radikalno kirurško liječenje, te postoperativno praćenje najmanje 4 godine.

Kriteriji isključivanja su: provedena neoadjuvantna radioterapija, mikroinvazivni karcinom vrata maternice, FIGO stadij II i više, neprovedeno radikalno kirurško liječenje, pacijentice starije od 80 godina, pacijentice liječene od druge maligne bolesti, te pacijentice koju nisu praćene postoperacijski najmanje 4 godine.

Ispitanice su podijeljene u dvije glavne skupine. U prvoj skupini su pacijentice bez recidiva bolesti, a u drugoj s recidivom bolesti. Uspoređivani su prognostički faktori za ove dvije istraživane skupine.

Ispitivani prognostički faktori su: dob pri dijagnozi, dob menarhe, broj porođaja, FIGO stadij bolesti, veličina tumora na patohistološkom nalazu, dubina invazije tumora u stromu, broj ostranjenih limfnih čvorova, histološki tip tumora, limfokapilarna invazija, zahvaćenost istmusa tumorom, te metastaze u limfne čvorove.

Kao veličina tumora na patohistološkom nalazu uzima se najveći promjer tumora. Dubina invazije tumora u stromu na patohistološkom preparatu mjeri se od baze epitela. Samo patohistološki potvrđene metastaze u limfnim čvorovima uzimale su se u obzir.

Statistička raščlamba podataka vršena je SPSS programom (verzija 15.0) postupcima ispitivanja razlika. Zbog male veličine uzorka koristila se neparametrijska statistika. Deskriptivna statistika numeričkih varijabli iskazana je medijanom kao mjerom srednje vrijednosti i rasponom kao mjerom varijabilnosti (minimum-maksimum). Nominalni pokazatelji prikazani su učestalošću, brojem i/ili postotkom. Razlike u numeričkim pokazateljima između dva nezavisna uzorka ispitane su pomoću Mann-Whitneyevog testa.. Razlike u nominalnim pokazateljima (proporcijama) između dva uzorka ispitane su pomoću χ^2 testa i omjera rizika s 95% intervalom pouzdanosti. Prediktorne varijable su testirane multivarijatnom raščlambom pomoću binarne logističke regresije- Hosmer-Leveshow goodness-of-fit test. Odredio se odnos rizika (OR, prema eng. *odds ratio*) s 95% granicama pouzdanosti (CI, prema eng. *confidence* intervals). Značajnost je prihvaćena na razini $P<0,05$.

2.3 REZULTATI

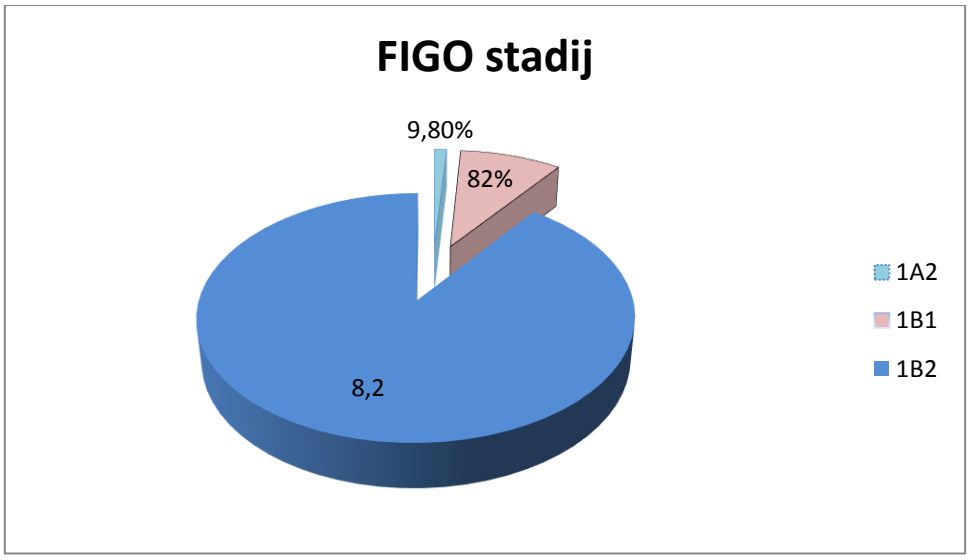
2.3.1 OPISNA STATISTIKA

Tablica 1. Opća i klinička obilježja ispitanica

Varijabla N=61		Vrijednost varijable (median min.-max.)
Godina rođenja		1963 (1936-1989)
Dob pri dijagnozi (godine)		46 (24-72)
Menarha (godine)		13 (11-17)
Broj porođaja		2 (0-7)
Veličina tumora na patohistološkom nalazu (cm)		1,5 (0,45-6,50)
Dubina invazije tumora u stromu (mm)		6 (0,6-15)
Broj izvađenih limfnih čvorova		21 (4-47)
FIGO stadij n (%)	1A2	6 (9,8%)
	1B1	50 (82%)
	1B2	5 (8,2%)
Histološki tip tumora* n (%)	1	42 (68,9%)
	2	12 (19,7%)
	3	3 (4,9%)
	4	4 (6,6%)
Limfokapilarna invazija	NE	39 (63,9%)
	DA	22 (36,1%)
Zahvaćenost isthmusa	NE	43 (70,5%)
	DA	18 (29,5%)
Pozitivni limfni čvorovi	NE	57 (93,4%)
	DA	4 (6,6%)
Adjuvantna terapija	NE	42 (68,9%)
	DA	19 (31.1%)
Recidiv bolest	NE	55 (90,2%)
	DA	6 (9,8%)
Vrijeme do recidiva (mjeseci)		24 (14-48)

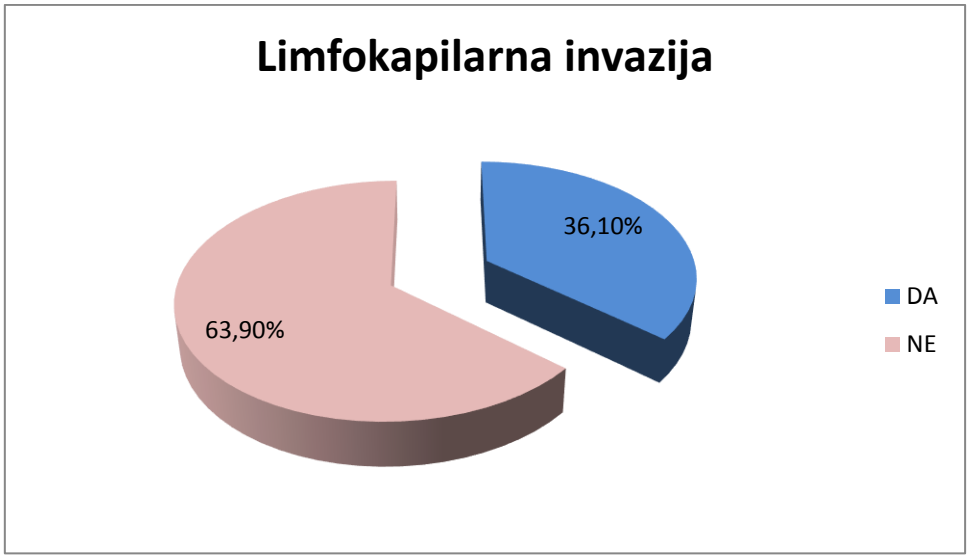
* 1= planocelularni karcinom, 2=adenokarcinom klasični podtip, 3=adenokarcinom ostali podtipovi, 4=ostali histološki tipovi karcinoma

U istraživanje je uključena 61 ispitanica. Medijan dobi pri dijagnozi tumora iznosi 46 (24-72) godina. Medijan dobi menarhe iznosi 13 godina (11-17). Medijan broja porođaja iznosi 2 (0-7). Medijan veličine tumora na patohistološkom nalazu iznosi 1,5 centimetar (0,45-6,50). Medijan dubine invazije tumora u stromu iznosi 6 milimetara (0,6-15). Medijan broja izvađenih limfnih čvorova iznosi 21 (4-47).



Slika 1. FIGO stadij bolesti

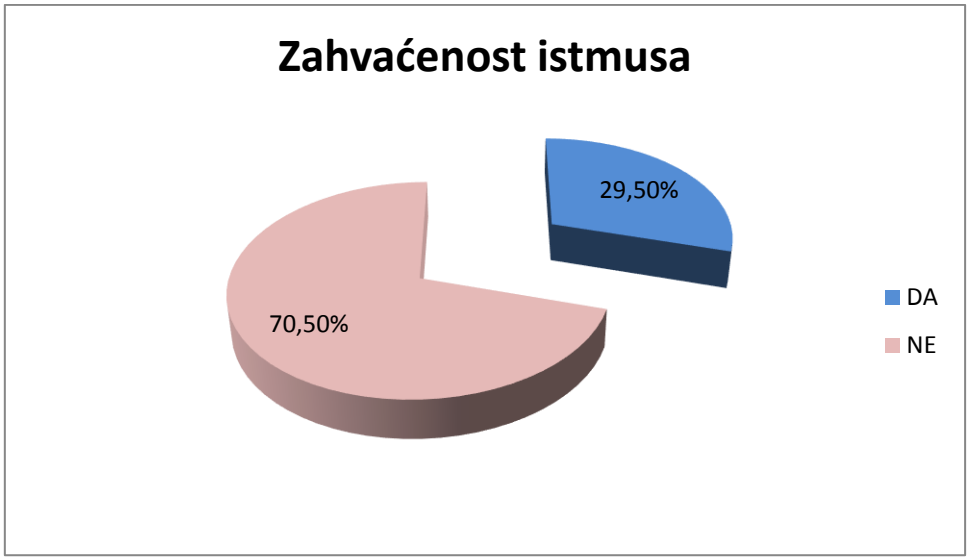
6 (**9,8%**) ispitanica klasificirano je kao FIGO stadij IA2, 50 (**82%**) kao FIGO stadij IB1, te njih 5 (**8,2%**) kao FIGO stadij IB2.



Sika 2. Limfokapilarna invazija

22 (**36,1%**) ispitanice imaju limfokapilarnu invaziju tumora na patohistološkom nalazu, dok njih 39 (**63,9%**) nema invazije limfnih kapilara.

42 (**68,9%**) ispitanice imaju planocelularni karicnom, 12 (**19,7%**) ima klasični podtip adenokarcinoma, 3 (**4,9%**) imaju druge podtipove adenokarcinoma i njih 4 (**6,6%**) imaju neki od ostalih histoloških tipova karcinoma.



Slika 3. Zahvaćenost istmusa

18 (**29,5%**) ispitanica ima zahvaćen istmus tumorom, dok njih 43 (**70,5%**) nema.

4 (**6,6%**) ispitanice imaju metastaze u limfne čvorove, dok njih 57 (**93,4%**) nema metastaza u limfne čvorove.

19 (**31,1%**) ispitanica primilo je adjuvantnu onkološku terapiju. 6 (**9,8%**) ispitanica razvilo je recidiv bolesti.

Medijan vremena do recidiva iznosi 24 (**14-48**) mjeseca.

2. 3. 2 ANALITIČKA STATISTIKA

2. 3. 2. 1 UNIVARIJATNA ANALIZA

Tablica 2. Ispitane numeričke varijable u odnosu na pojavnost recidiva kod žena oboljelih od karcinoma vrata maternice (N = 61, Mann-Whitney test).

Varijabla	Recidiv bolesti (n=6)	Bez recidiva bolesti (n=55)	Z	P
Broj porođaja	1,5 (1-3)	2 (0-7)	**-0,317**	**0,752**
Menarha (godine)	13 (13-14)	13 (11-17)	**-0,621**	**0,534**
Dob pri dijagnozi	55 (40-71)	46 (24-72)	**-1,987**	**0,047**
Veličina tumora PHD (cm)	3,2 (2-4,10)	1,5 (0,45-6,50)	**-2,914**	**0,004**
Dubina invazije tumora u stromu (mm)	8,5 (6-15)	5 (0,6-14)	**-2,368**	**0,018**
Izvađeni limfni čvorovi (n)	21 (4-27)	21 (5-47)	**-0,449**	**0,654**

Statističkom raščlambom podataka nađena je statistički značajna razlika ($P < 0,05$) između žena s recidivom bolesti i bez recidiva bolesti u slijedećim numeričkim varijablama (prognostičkim faktorima): Dobi pri dijagnozi tumora ($P = 0,047$), patohistološkoj veličini tumora ($P = 0,004$), te dubini invazije tumora u stromu ($P = 0,018$).

Medijan dobi pri dijagnozi žena bez recidiva tumora iznosi 46 (24 - 72) godina, dok medijan dobi pri dijagnozi žena s recidivom tumora iznosi 55 (40 - 71) godina.

Medijan veličine tumora na patohistologiji nakon radikalne histerektomije kod žena bez recidiva bolesti iznosi 1,5 (0,45 - 6,50) centimetar, dok kod žena s recidivom medijan iznosi 3,2 (2 - 4,1) centimetra.

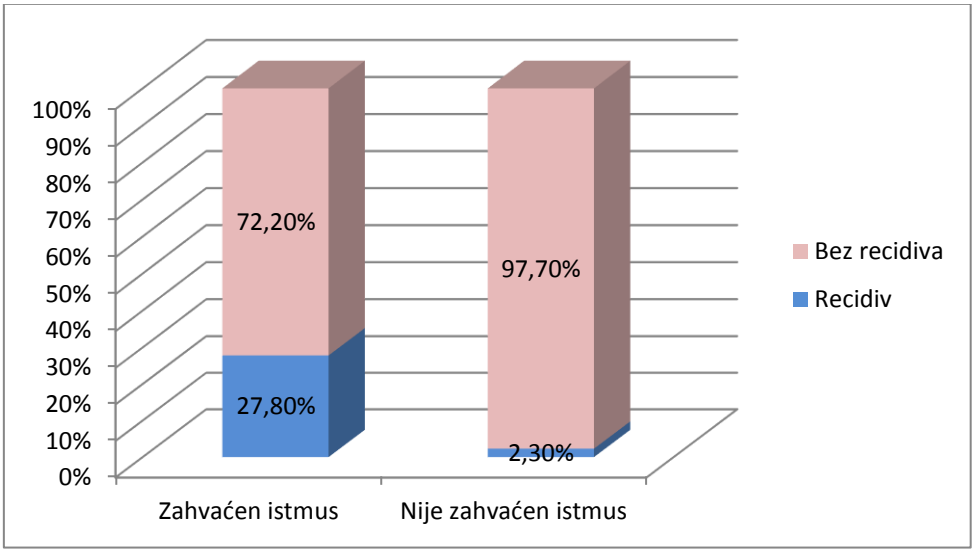
Medijan dubine invazije tumora u stromu patohistološkom analizom kod žena bez recidiva iznosi 5 (0,6 - 14) milimetara, dok kod žena s recidivom iznosi 8,5 (6 - 15) milimetara.

Tablica 3. Ispitane ordinalne varijable u odnosu na pojavnost recidiva kod žena oboljelih od karcinoma vrata maternice (N = 61, χ^2 test).

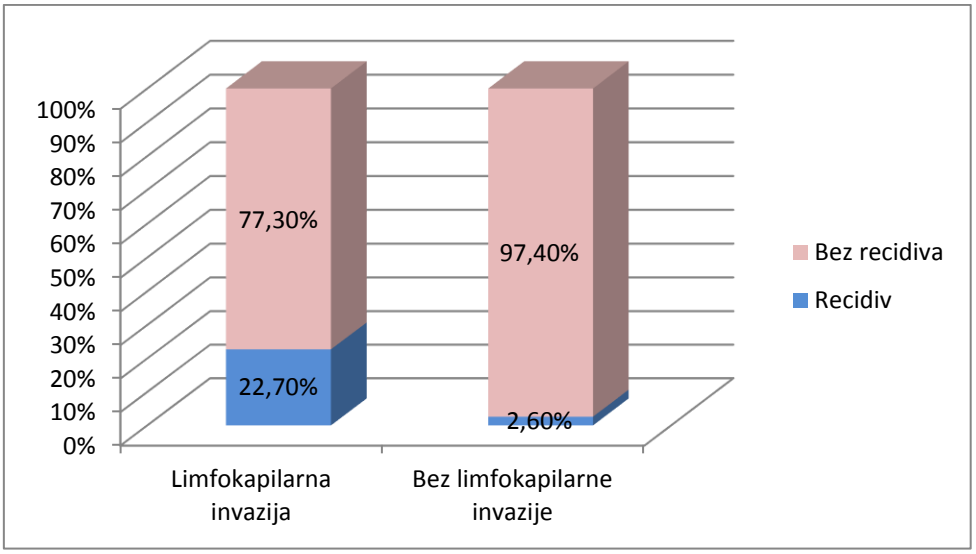
Varijabla		Recidiv bolesti n=6	Bez recidiva n=55	χ^2	P
Zahvaćenost isthmusa	DA n=18	5 (27,8%)	13 (72,2%)	**9,268**	**0,002**
	NE n=43	1(2.3%)	42 (97,7%)		
Limfokapilarna invazija	DA n=22	5 (22.7%)	17 (77,3%)	**6,448**	**0,011**
	NE n=39	1 (2,6%)	38 (97,4%)		
FIGO stadij	1A2 n=6	0 (0%)	6 (100%)	**5,974**	**0,05**
	1B1 n=50	4 (8%)	46 (92%)		
	1B2 n= 5	2 (40%)	3 (60%)		
Histološki tip tumora*	1 n=42	5 (11,9%)	37 (88,1%)	**2,876**	**0,411**
	2 n=12	0 (0%)	12 (100%)		
	3 n=3	0 (%)	3 (100%)		
	4 n=4	1 (25%)	3 (75%)		
Pozitivni limfni čvorovi	DA n=4	2 (50%)	2 (50%)	**7,786**	**0,005**
	NE n=57	4 (7%)	53 (93%)		

* 1= planocelularni karcinom, 2=adenokarcinom klasični podtip, 3=adenokarcinom ostali podtipovi, 4=ostali histološki tipovi karcinoma

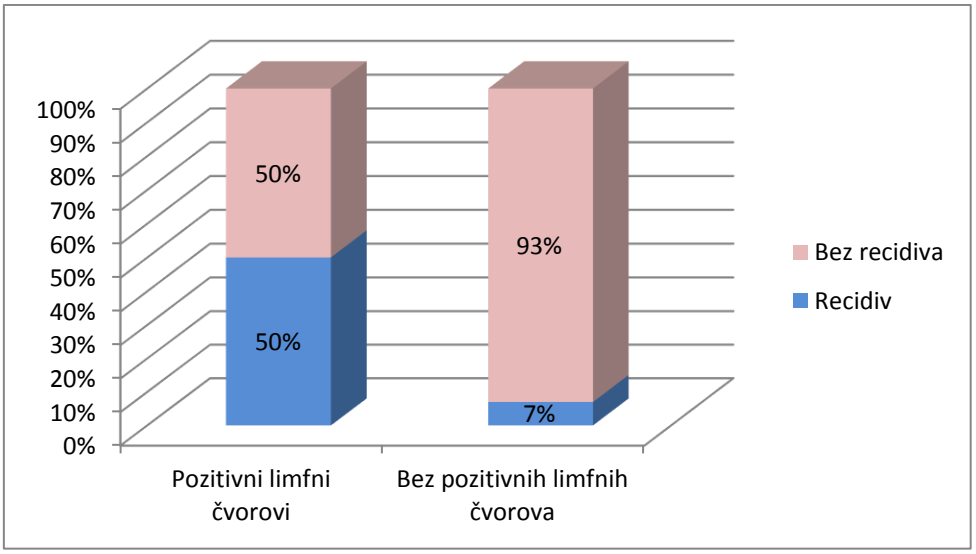
Statističkom raščlambom podataka nađena je statistički značajna razlika ($P < 0,05$) između žena s recidivom bolesti i bez recidiva bolesti u slijedećim nominalnim varijablama (prognostičkim faktorima): zahvaćenost isthmusa ($P = 0,002$), limfokapilarna invazija ($P = 0,011$), te pozitivni limfni čvorovi ($P = 0,005$). Nađena je granična statistička značajnost ($P = 0,05$) između žena s recidivom bolesti i bez recidiva bolesti za varijablu FIGO stadij bolesti.



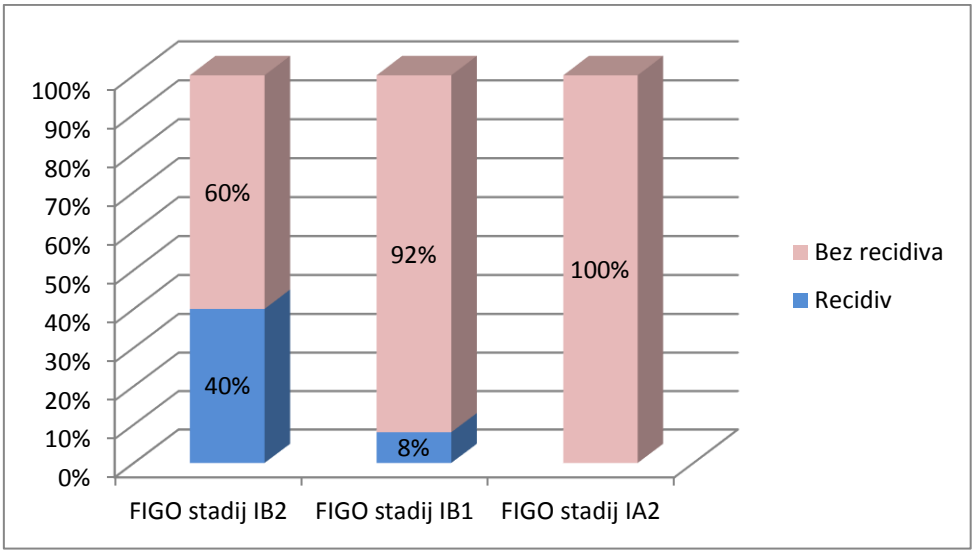
Slika 4. 27,8% ispitanica kojima je tumor zahvatio istmus maternice razvilo je recidiv bolesti, dok je samo 2,3% ispitanica kojima tumor nije zahvatio istmus maternice razvilo recidiv.



Slika 5. 22,7% ispitanica koje su imale limfokapilarnu invaziju na patohistološkom preparatu razvilo je recidiv bolesti, dok je samo 2,6% ispitanica bez invazije limfnih kapilara razvilo recidiv tumora.



Slika 6. 50% svih ispitanica koje su imale metastaze u limfne čvorove razvilo je recidiv, dok je samo njih 7% bez zahvaćenih limfnih čvorova razvilo recidiv bolesti.



Slika 7. 40% žena sa FIGO stadijem bolesti IB2 razvilo je recidiv bolesti, 8% žena sa IB1 FIGO stadijem bolesti razvilo je recidiv, dok nijedna žena sa FIGO stadijem IA2 nije razvila recidiv.

2. 3. 2. 2 MULTIVARIJATNA ANALIZA

Tablica 4. Binarna logistička regresija nezavisne varijable „zahvaćenost istmusa“ s obzirom na razvoj recidiva kod žena oboljelih od karcinoma vrata maternice nakon prilagodbe prema limfokapilarnoj invaziji, pozitivnim limfnim čvorovima i veličini tumora (N = 61)

Nezavisna varijabla	OR (95% CI)	P
Zahvaćenost istmusa	15, 039 (1,193-189,576)	**0,036**
Limfokapilarna invazija	5, 379 (0,441-65,584)	**0,187**
Pozitivni limfni čvorovi	5, 472 (0,314-95,216)	**0,244**
Veličina tumora (PHD)	1, 318 (0,659-2,637)	**0,435**

Nezavisna varijabla zahvaćenosti istmusa pokazuje značajnu statističku neovisnot (P = 0,036) za razvoj recidiva karcinoma vrata meterince i nakon prilagodbe prema limfokapilarnoj invaziji, pozitivnim limfnim čvorovima i veličini tumora. Omjer rizika (95% CI) iznosi 15,039 (1,193 – 189,576).

2.4 RASPRAVA

Karcinom vrata maternice tumor je čiji se stadij određuje klinički (6). Nakon određivanja kliničkog stadija donosi se odluka o liječenju. Liječenje se provodi kirurški, kemoiradijacijom ili kombinirano (1). Prema studijama karcinom vrata maternice do FIGO stadija IIA1 smatra se operabilnim, a iznad stadija IIA1 optimalan način liječenja je kemoiradijacija (8). U naše istraživanje uključene su radikalno operirane žene s karcinomom ograničenim na vrat maternice, odnosno pacijentice kliničkog stadija IA2 do IB2. Nakon operacije određuje se kirurško patološki stadij bolesti. Procjenjuju se rizični čimbenici. Konačno se donosi odluka o potrebitosti daljnjeg onkološkog liječenja (1). Prema literaturi 10-15% radikalno operiranih žena razviti će recidiv karcinoma vrata maternice (9). U našem istraživanju udio žena s recidivom bolesti iznosi oko 10% što se slaže sa navedenim studijama. Tijekom istraživanja 6 žena klasificirano je kao FIGO stadij IA2, od kojih nijedna nije razvila recidiv bolesti. Najviše pacijentica, njih 50, bolovalo je od IB1 FIGO stadija bolesti. Njih 8% razvilo je recidiv bolesti. Od 5 žena klasificiranih kao stadij FIGO stadij IB2, njih čak 40% razvilo je recidiv tumora. Sve operirane pacijentice treba evaluirati, analizirati prognostičke faktore, te procijeniti rizik povrata bolesti. Stručna literatura navodi kako su najvažniji prognostički čimbenici ranog karcinoma vrata maternice: veličina tumora, dubina invazije u stromu, širenje tumora u istmus, te presadnice u limfne čvorove (7). Istraživanjem smo potvrdili te navode. Univarijatna statistička analiza pokazala je da slijedeće varijable značajno utječu na pojavnost recidiva kod žena oboljelih od karcinoma vrata maternice: dob pri dijagnozi, veličina tumora, dubina invazije tumora u stromu, zahvaćenost istmusa tumorom, limfokapilarna invazija tumora i metastaze tumora u limfne čvorove. Medijan dobi pri dijagnozi tumora žena s recidivom bio je 9 godina veći nego kod žena bez recidiva. Univarijatna analiza podataka također je pokazala da žene s većim tumorom i većom dobinom invazije tumora u stromu značajno češće razvijaju recidiv bolesti. Medijan veličine tumora kod žena koje su kasnije razvile recidiv bolesti iznosio je 3,2 centimetra, dok je medijan veličine tumora žena bez recidiva iznosio 1,5 centimetar. Medijan dubine invazije u stromu kod žena s recidivom tumora iznosio je 8,5 milimetara, dok je kod žena koje nisu razvile recidiv medijan dubine invazije strome

iznosio 5 milimetara. Približno 23% svih žena koje su imale limfokapilarnu invaziju tumora razvilo je recidiv bolesti, dok je samo oko 3% svih žena bez invazije limfokapilarnih prostora razvilo recidiv tumora. Zahvaćenost limfnih čvorova ima velik utjecaj na prognozu. Gledajući zahvaćenost limfnih čvorova Uno T. i suradnici (10) pokazali su da je kod žena bez zahvaćenih limfnih čvorova, s jednim zahvaćenim limfnim čvorom, te s 2 ili više zahvaćena limfna čvora petogodišnje preživljenje iznosilo 89%, 85% i 58%. U našem istraživanju udio žena sa zahvaćenim limfnim čvorovima iznosi oko 7%. 50% operiranih pacijentica koje su imale metastaze u limfnim čvorovima razvilo je recidiv bolesti, dok je recidiv razvilo samo 7% žena koje nisu imale metastaze u limfnim čvorovima. Kodaira i suradnici (11) u svom istraživanju koje uključuje žene sa FIGO stadijem IB do IIB univarijatnom analizom nalaze značajno lošije petogodišnje preživljenje kod žena s većim tumorom i u onih s adenokarcinomom. U našem istraživanju univarijatna analiza ne pokazuje statistički značajnu razliku u histološkom tipu tumora kod žena s recidivom i bez njega. Približno 28% svih žena kojima je tumor zahvatio istmus maternice razvilo je recidiv bolesti, dok je samo oko 2% ispitanica kojima tumor nije zahvatio istmus maternice razvilo recidiv. Multivarijatnom analizom podataka ispitana je nezavisna varijabla zahvaćenosti istmusa, te je pokazala značajnu statističku neovisnot za razvoj recidiva karcinoma vrata meterince i nakon prilagodbe prema limfokapilarnoj invaziji, pozitivnim limfnim čvorovima i veličini tumora. Pacijentice koje su imale invaziju tumora u istmus imaju 15 puta veći rizik za ravoj recidiva u odnosu na pacijentice bez invazije tumora u istmus.

2.5 ZAKLJUČAK

Na razvoj recidiva karcinoma vrata maternice kod radikalno operiranih pacijentica značajno utječu slijedeći prognostički faktori: veličina tumora, dubina invazije strome, limfokapilarna invazija tumora, zahvaćanje istmusa tumorom, metastaze u limfne čvorove, te dob pri dijagnozi. Zahvaćanje istmusa maternice tumorom najvažniji je nezavisni rizični čimbenik za razvoj recidiva karcinoma vrata maternice.

3. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj obitelji i djevojci na potpori i pomoći pri izradi ovog rada.

Posebne zahvale mom mentoru, doc. Goranu Vujiću, koji me prvi uveo u operacijsku salu, na strpljenju i ispravljanju mojih greška, ohrabrivanju i vremenu koje je posvetio učeći me kliničkom prosuđivanju.

4. POPIS LITERATURE

1. Krishnansu S. Invasive cervical cancer. U: Di Saia W, ur. Clinical Gynegologic Oncology, Eighth edition. Elsevier 2012; Str. 51-119

2. Strnad M, Znaor A. Epidemiologija ginekološkog raka. U: Čorušić A, Babić D, Šamija M, Šobat H, ur. Ginekološka onkologija. Zagreb: Medicinska naklada-Zagreb; 2005. Str. 3 - 7

3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2013., Bilten 38, Zagreb, 2015.

4. Čorušić A. Klinička slika i dijagnostika raka vrata maternice. U: Čorušić A, Babić D, Šamija M, Šobat H, ur. Ginekološka onkologija. Zagreb: Medicinska naklada-Zagreb; 2005. Str.182 - 186

5. Čorušić A. Rak vrata maternice. U: Šimunić V i suradnici, ur. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001. Str. 432 - 440

6. FIGO Committee on gynecologic oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix , and endometrium. Intgynecolobst 2009; 105: 103 – 104

7. Čorušić A. Kirurško liječenje raka vrata maternice. U: Čorušić A, Babić D, Šamija M, Šobat H, ur. Ginekološka onkologija. Zagreb: Medicinska naklada-Zagreb; 2005. Str. 187 – 192

8. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomized study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIa cervical cancer. Lancet 1997;350:535-540.

9. Kim R.Y., Salter M.M. & Shingleton H.M. (1988) Adjuvant postoperative radiation therapy following radical hysterectomy in stage IB carcinoma of the cervix-analysis of treatment failure. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 14, 445–449

10. Uno T., Ito H., Itami J., Yasuda S., Isobe K., Hara R., Sato T., Minoura S., Shigematsu N. & Kubo A. 2000. Postoperative radiation therapy for stage IB-IIB carcinoma of the cervix with poor prognostic factors. Anticancer Research 20, 2235–2240

11. Kodaira T., Fuwa N., Nakanishi T., Kuzuya K., Sasaoka M., Furutani K. & Kamata M. 2002. Retrospective analysis of postoperative radiotherapy for node-negative cervical carcinoma with stage IB–IIB disease. Japanese Journal of Clinical Oncology 32, 255–261

5. ŽIVOTOPIS

Zovem se Daren Lučinger. Rođen sam 14. studenog 1992. godine u Zagrebu. Osnovnu školu završio sam u Velikoj Gorici. Velikogoričku gimnaziju završio sam 2011. godine, te upisao medicinski fakultet. Obnašam funkciju demonstratora na Klinikama za pedijatriju i kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, te na hitnom prijemu Kliničke bolnice Merkur. Aktivno se služim engleskim jezikom. Gajim interes prema ginekologiji, znanosti i sportu.