

Odjel za ginekologiju\* i porodništvo i Odjel za kliničku citologiju\*\*  
Kliničke bolnice Osijek

## RAK VRATA MATERNICE U TRUDNICA Učestalost i značajke

### CERVICAL CANCER IN PREGNANT WOMEN Frequency and characteristics

Miodrag Milojković,\* Mićo Rosso,\* Marija Pajtler,\*\* Dimitrije Milojković\*

Stručni članak

*Ključne riječi:* rak vrata maternice, trudnoća, učestalost, značajke

**SAŽETAK.** *Cilj.* Odrediti učestalost raka vrata maternice u trudnica te opisati značajke svakog pojedinog slučaja. *Metode.* U razdoblju od 1.1.2000. do 31.12.2004. godine obradili smo 16071 trudnicu koja je boravila u Odjelu za ginekologiju i porodništvo KB Osijek. *Rezultati.* Histološki nalaz rak vrata maternice imale su 4 trudnice (2,5 na 10000), a prekancerozu (CIN III) 22 trudnice (14 na 10000 trudnica). Prosječna životna dob trudnica s rakom iznosila je 35,5 godina dok je prosječna životna dob žena s rakom vrata maternice općenito iznosila 53,4 godine. Jedna trudnica je imala rak FIGO stadij I<sup>A1</sup>, dvije su imale stadij I<sup>B2</sup> i jedna stadij II<sup>A</sup>. Veličina primarnoga tumora u trudnica s kliničkim rakom iznosila je 6; 6,5 i 7 cm i sve su imale pozitivne limfne čvorove male zdjelice (1, 5 i 9 čvorova). *Zaključak.* U jednom slučaju radilo se o ranoj stromalnoj invaziji (<1mm) koja se praktički može smatrati prekancerozom, s obzirom na način liječenja i prognozu. U svih ostalih se radilo o kliničkom raku s velikim primarnim tumorom i pozitivnom limfnim čvorovima male zdjelice. Pacijentica u koje je rak otkriven nakon poroda umrla je vrlo brzo nakon operacije, a ostale se redovito prate i nije zamijećen povrat bolesti.

Professional paper

*Key words:* cervical cancer, pregnancy, frequency, aspects

**SUMMARY.** *Objective.* To identify the incidence of the cervix cancer in pregnant women and to describe the characteristics of each individual case that was diagnosed. *Methods.* In the period from January 1, 2000 to December 31, 2004 are analyzed 16,071 pregnant women who were hospitalized at the Department of Gynaecology and Obstetrics Clinical Hospital Osijek. *Results.* Histological finding of cervical cancer was established in 4 pregnant women (2.5 out of 10,000), and 22 pregnant women (14 out of 10,000) had precancerous lesions (CIN III). Average age of pregnant women with cancer was 35.5 years, and average age of women with invasive cervical cancer was in general 53.4 years. One pregnant woman had FIGO stage I<sup>A1</sup>, two women had stage I<sup>B2</sup>, and one had stage II<sup>A</sup>. The size of the primary tumor in pregnant women with clinical cancer was 6, 6.5 and 7 cm, and all treated women had positive lymph nodes in the small pelvis (1, 5 and 9 nodes). *Conclusion.* In one case there was an early stromal invasion (<1 mm), which practically belongs to precancerous lesions, considering the treatment method and prediction. All other cases were clinical cancers with a large primary tumor and positive lymph nodes in the small pelvis. A patient in whom the cancer was diagnosed after parturition, died very soon after the surgery, and the others are under regular control and no illness recurrence has been noticed.

## Uvod

Rak vrata maternice je najčešći ginekološki malignom koji se javlja u trudnoći.<sup>1-3</sup> Incidencija se procjenjuje otprilike od 1 na 1200 do 10000 trudnica.<sup>2,4,5</sup>

Neki autori smatraju da je detekcija raka vrata maternice u trudnoći otežana i manje pouzdana nego izvan trudnoće zbog promjena koje trudnoća izaziva na cerviksu, dok drugi smatraju da nema razlike.<sup>3</sup> Dijagnostička procedura raka vrata maternice u trudnoći uključuje klinički pregled, citološki probir, kolposkopiju, biopsiju i selektivnu konizaciju.<sup>2</sup>

Liječenje raka vrata maternice u trudnoći može biti neuobičajeno i zavisi od stadija bolesti, dobi trudnoće, te etičkih, religijskih i osobnih želja pacijentice u svezi održavanja trudnoće.<sup>1,2</sup> Rak vrata maternice stadija I<sup>A</sup> može se liječiti konzervativno uz održavanje trudnoće.<sup>6</sup> Od stadija I<sup>B</sup> i više, ako pacijentica nema druge želje, trudnoća do 20 tjedna se prekida i to ili prije liječenja ili se maternica vadi s plodom in situ.<sup>6,7</sup> Nakon 20. tjedna

liječenje se odgađa do sposobnosti djeteta za izvanmaterični život, a zatim se porod dovrši carskim rezom i nastavi liječenje ovisno o stadiju bolesti.<sup>6-8</sup> Liječenje se, nakon multidisciplinarnog pristupa odgađa u trudnica pri kraju drugog ili početkom trećeg tromjesečja trudnoće s malim primarnim tumorom (<2 cm) i negativnim limfnim čvorovima.<sup>7,9</sup> Dokazano je da trudnoća sama po sebi ne pogoršava prognozu raka vrata maternice, ali se prognoza izrazito pogoršava u puerperiju ako rak nije prepoznat u trudnoći.<sup>3,8,10</sup>

Cilj rada je odrediti učestalost raka cerviksa u trudnica i opisati značajke svakog pojedinog slučaja.

## Ispitanice i metode

Obradili smo 16071 trudnu ženu koje su u razdoblju od 1.1.2000. do 31.12.2004. godine (pet godina) boravile u Odjelu za ginekologiju i porodništvo KB Osijek. Rodilo je 11613 (72,3%) trudnica, 658 (4,1%) je imalo spontani pobačaj, a 3880 (23,6%) je imalo namjerni

pobačaj. Radi utvrđivanja veće točnosti učestalost samog invazivnog raka vrata maternice smo istražili i za razdoblje od 1995 do 2004 godine (desetogodišnje razdoblje).

Prigodom prvog posjeta sve trudnice su pregledane u spekulima i palpatorno te im je uzet citološki obrisak na malignost ukoliko nije uziman unazad jedne godine. U slučaju da se pri pregledu posumnjalo na klinički karcinom vrata maternice (citološki, kolposkopski i/ili klinički) učinjena je ciljana biopsija. Ako je vrat maternice pri kliničkom pregledu bio neupadljiv, a citološki nalaz ukazivao na prekancerozu ili karcinom, trudnica je upućena na kolposkopiju. Kao prekancerozu vrata maternice uzimali smo u obradu samo cervikalnu intraepitelnu neoplaziju 3. stupnja (CIN 3). Ciljanu biopsiju radi histološke verifikacije u trudnoći smo radili jedino ako je kolposkopski nalaz bi sumnjiv na invaziju. Sve ostale trudnice koje su željele roditi smo pratili (citološki i kolposkopski), a histološku verifikaciju smo radili, ako je bilo potrebno, šest tjedana nakon poroda. U pacijentica koje su imale spontani ili namjerni prekid trudnoće ciljanu biopsiju smo radili, ukoliko je bila potrebna, iza prve sljedeće menstruacije ili kasnije ako žena nije bila prije upućena.

Koristili smo modificiranu Bethesda citološku klasifikaciju »Zagreb1990«.<sup>11</sup> Prekanceroze su histološki klasificirane prema Richartu.<sup>12</sup> Rak vrata maternice je klasificiran po stadijima prema FIGO klasifikaciji iz 1994 godine.<sup>13</sup>

Podaci za obradu su dobiveni iz: 1) Povijesti bolesti pacijentica Odjela za ginekologiju i porodništvo, 2) Citoloških kartona Odjela za kliničku citologiju i 3) kolposkopskih karti Ambulante za kolposkopiju.

## Rezultati

U razdoblju od 2000. do 2004. godine (petogodišnje razdoblje) histološki nalaz rak vrata maternice imale su 4 od ukupno 16 071 trudnice ili 2,5 na 10 000 trudnica. Da bismo ustanovili pokazuju li podatci značajnije razlike, proširili smo obrađivano razdoblje na 10 godina, od 1995. do 2004. godine. Rak vrata maternice nađen je u 6 od 34292 trudnice ili 1,7 na 10 000 trudnica.

U razdoblju od 2000. do 2004. godine histološki nalaz prekanceroze (CIN 3) imale su 22 od ukupno 16 071 trudnice ili 14 na 10000.

U istom razdoblju u K.B. Osijek je otkriveno 205 žena s invazivnim rakom cerviksa i 645 žena s teškom displazijom (CIN III) vrata maternice.

Trudnoća udružena s rakom vrata maternice javila se u 2,0% svih 205 žena s rakom vrata maternice ili jedna trudnoća na 51,3 žene s invazivnim rakom (4 trudnoće na 205 žena s rakom). Istovremeno se trudnoća kao komplikacija javila u 3,4% od 645 žena s prekancerozom (CIN-om 3), odnosno jedna trudnoća na 29,3 žene s prekancerozom (22 trudnoće na 645 prekanceroza).

Prosječna životna dob trudnica s rakom vrata maternice iznosila je 35,5 godina. Prosječna životna dob žena s rakom vrata maternice izvan trudnoće iznosila je 53,4 godine. Međutim, kada smo uspoređivali prosječnu životnu dob samo žena od 42 godine i mlađih (dob najstarije trudnice) tada je prosječna životna dob žena s rakom vrata maternice izvan trudnoće iznosila 35,3 g.

Prosječna životna dob trudnica s prekancerozom (CIN 3) iznosila je 27,4 godine., a prosječna životna dob žena s prekancerozom općenito 36,3 godine.

Podatci o sve četiri bolesnice s invazivnim rakom prikazani su u *tablici 1*.

U tri trudnice rak je otkriven u drugom tromjesečju trudnoće a u jedne tri mjeseca iza poroda.

Citološki nalaz je u dvije trudnice (FIGO stadij I<sup>B2</sup> i II<sup>A</sup>) jasno ukazivao na malignitet. U jedne trudnice citološki nalaz je ukazivao na karcinom in situ-moguća invazija? (FIGO stadij I<sup>A1</sup>). U trudnice u koje je rak otkriven tri mjeseca nakon poroda (FIGO stadij I<sup>B2</sup>) citološki nalaz je u 14. tjednu trudnoće bio uredan.

Histološki nalaz je u dvije trudnice bio carcinoma planocellulae G II, u jedne carcinoma adenosquamosum, a u jedne carcinoma clarocellulare G III. FIGO stadij I<sup>A1</sup> imala je jedna trudnica, I<sup>B2</sup> dvije i II<sup>A</sup> jedna. Prosječna veličina tumora u trudnica s kliničkim rakom iznosila je 6,5 cm.

Trudnici koja je imala rak stadija I<sup>A1</sup> učinjena je šest tjedana po porodu konizacija, a ostalim radikalna operacija za rak vrata maternice po Wertheim-Meigsu. Dvije

Tablica 1. Neke značajke raka vrata maternice otkrivenog u trudnoći  
Table 1. Some characteristics of cervical cancer discovered in pregnancy

	Dob Age	Rak otkriven Cancer diagnosed	Citološki nalaz Cytological finding	Histološki nalaz Histological finding	Stadij Stage	Limfni čvorovi Lymph nodes	Liječenje Treatment	Praćenje Follow-up	Ishod trudnoće Pregnancy outcome
1	42	21 <sup>+1</sup> wks	CIS – invasivum	Ca planocell. in situ	I <sup>A1</sup> <1 mm	– 0	Conisatio	52 mj	Porod Delivery
2	36	13 wks	Ca planocellulare	Ca adenosquamosum	I <sup>B2</sup> 6 cm	+ (n=1)	* Op.+rad.	37 mj.	Prekid Abortion
3	27	3 months post partum	Ca planocellulare	Ca clarocell	I <sup>B2</sup> 7 cm	+ (n=9)	* Op.+rad.	Umrila Death	Porod Delivery
4	37	19 <sup>+3</sup> wks	Ca planocellulare	Ca planocell.	II <sup>A</sup> 6,5 cm	+ (n=5)	* Op.+rad.	47 mj.	Prekid Abortion

\* Operacija+zračenje – Operation+radiation

trudnice stadija I<sup>B2</sup> i II<sup>A</sup> operirane su u trudnoći (13. i 20. tjedan) i pri tom je maternica odstranjena zajedno s plodom. Jedna bolesnica stadija I<sup>B2</sup> operirana je tri mjeseca iza poroda.

Limfni čvorovi bili su pozitivni u svih radikalno operiranih trudnica: po 1, 9 i 5 čvorova. Za razliku od toga limfni čvorovi žena netrudnica s kliničkim rakom su bili u nas pozitivni u 25,0% slučajeva (3 od 9 žena).

Sve radikalno operirane žene su nakon operacije zračene. Trudnica u koje je rak otkriven nakon poroda umrla je 9 mjeseci nakon operacije zbog progresije bolesti. Ostale tri se redovito prate i ni u jedne nije zabilježen povrat bolesti (vrijeme praćenja: 4,3 godine; 3, i 3,1 godinu).

## Rasprava

Učestalost raka vrata maternice u naših trudnica uklapa se u zbirne podatke iz literature.<sup>2,4,5,7</sup> Ranije smo našli nešto višu učestalost raka vrata maternice i prekanceroza u trudnica za razdoblje od 1987. do 1992. godine: 3 na 10 000 trudnica invazivna raka odnosno 21 CIN 3 na 10 000 trudnica.<sup>14</sup> Razlog vjerojatno leži u pročišćavanju populacije provođenjem oportunističkog skrininga. Vrlo niska učestalost histološki potvrđenih prekanceroza u trudnoći, u oba razdoblja, proizlazi iz našeg stava da se ciljana biopsija u trudnoći radi jedino ako je kolposkopski nalaz sumnjiv na invaziju. Sve ostale trudnice koje su željele roditi smo samo pratili (citološki i kolposkopski), a histološku verifikaciju smo radili, ako je bilo potrebno, šest tjedana iza poroda.

Zbog mogućih problema u provođenju dijagnostike i liječenja trudnoća se smatra komplikacijom ako je u žene istovremeno otkriven rak vrata maternice. Učestalost trudnoća među ženama s rakom vrata maternice na našem uzorku slična je onoj iz literature.<sup>5</sup> Srednja životna dob trudnica s rakom vrata maternice je bila znatno niža nego u populaciji žena s rakom koje nisu bile trudne. To je bilo i za očekivati jer se radilo samo o ženama koje su u fertilnoj dobi. Isto navode i drugi.<sup>9,15</sup>

Trudnica s rakom vrata maternice I<sup>A1</sup>, budući da se radilo o trudnoći >20 tjedana tretirana je konzervativno samo uz citološko i kolposkopsko praćenje, rodila je vaginalno, a konizacija kao definitivno liječenje učinjena je šest tjedana nakon poroda.<sup>14,16,17</sup> Histološki nalaz konizata nije pokazao znakove progresije bolesti u odnosu na nalaz ciljane biopsije u trudnoći (dubina invazije <1 mm).

Ostale trudnice i bolesnicu u koje je rak otkriven tri mjeseca nakon poroda liječili smo odmah radikalnom operacijom jer se radilo o operabilnom uznapredovalom stadiju bolesti (I<sup>B2</sup> i II<sup>A</sup>) i trudnoći <20 tjedana.<sup>7,18,19</sup> Sve pacijentice imale su veliki primarni tumor na vratu maternice i pozitivne zdjelčne limfne čvorove. U literaturi se navodi različita učestalost pozitivnih limfnih čvorova za te stadije bolesti.<sup>9,20</sup> Slijedom navedenoga u sve tri pacijentice provedeno je i adjuvantno postoperativno zračenje.<sup>9</sup>

Pacijentice u kojih je rak vrata maternice otkriven u trudnoći se redovito prate i za sada nema znakova povrata bolesti. Pacijentica u koje je rak vrata maternice otkriven tri mjeseca iza poroda umrla je devet mjeseci nakon započetog liječenja pod slikom zatajenja bubrega uzrokovanog progresijom osnovne bolesti.

Zanimljivo je primijetiti da je u jedne bolesnice s rakom vrata maternice stadija I<sup>B2</sup> citološki nalaz bio 1988. godine CIN 1, 1992. godine nalaz je bio CIN 3, a 2002. godine nalaz je bio carcinoma invasivum. Histološki nalaz je bio carcinoma adenosquamosum. Da bi se proces karcinogeneze upotpunio bilo je potrebno 14 godina. To je situacija koja može nastati kada se pacijentica ne odziva na pozive radi kontrole.

Bolesnica u koje je rak vrata maternice stadija I<sup>B2</sup> otkriven tri mjeseca nakon poroda imala je uredan citološki nalaz u 14. tjednu trudnoće. Dva mjeseca iza poroda nalaz je bio CIN-3 a nakon mjesec dana carcinoma planocellulare (clarocellulare?). Histološki nalaz je bio carcinoma clarocellulare. Budući da je citološka detekcija žljezdanih atipija vrata maternice nepouzdana velika je vjerojatnost da se radilo o lažno negativnom nalazu u trudnoći.<sup>21,22</sup>

U zaključku možemo reći da se učestalost raka vrata maternice u trudnica u nas ne razlikuje od navoda u literaturi. Iz analize značajki svake pojedine trudnice vidljivo je da se u jednom slučaju radilo o ranoj stromalnoj invaziji (<1mm) koja praktički s obzirom na način liječenja i prognozu spada u prekanceroze, te se taj stadij obično ne obrađuje u sličnim radovima. U svih ostalih trudnica radilo se o kliničkom raku s velikim primarnim tumorom i pozitivnim limfnim čvorovima male zdjelice. Pacijentica u koje je rak otkriven nakon poroda umrla je vrlo brzo nakon operacije, a ostale se redovito prate i nije zamijećen povrat bolesti iako je razdoblje praćenja prekratko da bi se donosio konačni zaključak. Budući da se radi o vrlo malom broju slučajeva ne mogu se iz opisa njihovih značajki donositi zaključci o njihovom utjecaju na otkrivanje, dijagnostiku, liječenje i prognozu raka vrata maternice u trudnoći.

## Literatura

1. Method MW, Brost BC. Management of cervical cancer in pregnancy. *Semin Surg Oncol* 1999;16:251–60.
2. Nguyen C, Montz FJ, Bristow RE. Management of stage I cervical cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55:633–43.
3. Caputo S, Salvi M, Ciardo A. Prognosis and treatment of cervix uteri carcinoma in pregnancy. *Clin Ther* 2001;152:197–200.
4. Allen DG, Planner RS, Tang PT, Scurry JP, Weerasiri T. Invasive cervical cancer in pregnancy. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 1995;35:408–12.
5. Norstrom A, Jansson I, Andersson H. Carcinoma of the uterine cervix in pregnancy. A study of the incidence and treatment in the Western region of Sweden 1973 to 1992. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:583–9.

6. Takushi M, Moromizato H, Sakumoto K, Kanazawa K. Management of invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: outcome of intentional delay in treatment. *Gynecol Oncol* 2002;87:185–9.
7. Charkviani L, Charkviani T, Natenadze N, Tsitsishvili Z. Cervical carcinoma in pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2003;30:19–22.
8. German N, Haie-Meder C, Morice P, Lhomme C, Du-villard P, Hacene K, Gerbaulet A. Management and clinical outcomes of pregnant patients with invasive cervical cancer. *Ann Oncol* 2005;16:397–402.
9. van Vilet W, van Loon AJ, ten Hoor KA, Boonstra H. Cervical carcinoma during pregnancy: outcome of planned delay in treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;79:153–7.
10. van der Vange N, Weverling GJ, Ketting BW, Ankum WM, Samlal R, Lammes FB. The prognosis of cervical cancer associated with pregnancy: a matched cohort study. *Obstet Gynecol* 1995;85:1022–6.
11. Audy-Jurković S, Singer Z, Pajtler M, Dražančić A, Grizelj V. Jedinstvena klasifikacija citoloških nalaza vrata maternice u Hrvatskoj. *Gynaecol Perinatol* 1992;14:185–8.
12. Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1967;10:748–53.
13. Sheperd JH. Cervical and vulvar cancer: Changes in FIGO definition of staging. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:405–6.
14. Milojković M, Pajtler M, Lončar B. Sekundarna prevencija raka vrata maternice u trudnica. *Gynaecol Perinatol* 1995;3:143–6.
15. Jones WB, Shingleton HM, Russell A, Fremgen AM, Clive RE, Winchester DP, Chmiel JS. Cervical carcinoma and pregnancy. A national patterns of care study of the American College of Surgeons. *Cancer* 1996;77:1479–88.
16. Dražančić A, Audy-Jurković S, Škrablin S, Jukić S. Atipije cerviksa i trudnoća. *Gynaecol Perinatol* 1996;5:19–29.
17. McDonald SD, Faught W, Gruslin A. Cervical cancer during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24:491–8.
18. Heinrich J. Guidelines of diagnosis and treatment of pre-invasive and early invasive cancers of cervix uteri, vulva and vagina. *IFCPC Newsletter* 1999;2.
19. FIGO Special Report on Gynecologic Cancer 2000. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2000;70:221–9.
20. Nisker JA, Shubat M. Stage IB cervical carcinoma and pregnancy: report of 49 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:203–6.
21. Pickel R. Adenocarcinoma in situ of uterine cervix. Drugi hrvatski kongres o fertilitetu, sterilitetu i ginekološkoj endokrinologiji. Poster. Sažeci radova. Brijuni 1999. godine.
22. Milojković M. Mogućnost detekcije adenocarcinoma in situ cervicis uteri. *Gynaecol Perinatol* 2001;10:59–63.

Članak primljen: 22. 11. 2006.; prihvaćen: 23. 03. 2007.

Adresa autora: Dr. Miodrag Milojković, Klinička bolnica Osijek, Huttlerova 4, 31 000 Osijek. E-mail: milojkovic\_dr@net.hr



**VIJESTI  
NEWS**

## 8<sup>th</sup> WORLD CONGRESS OF PERINATAL MEDICINE Firenze, Italy, 9–13 September 2007

**Opening lectures:** Genetics in the changing world; Environment and influence in the reproduction and offspring; Perinatal ethics: is it a fashion?; Pharmaceuticals and perinatal medicine: where is the challenge?

**Plenary sessions:** Perinatal genetics; Perinatal origin of adult diseases; Preterm labour and prematurity challenges; Drug monitoring and clinical toxicology in perinatal medicine.

Additional 43 **concurrent and parallel sessions!**

**Free communications**

**Registration fees.** Before December 2006: delegates € 400, residents and midwives € 200, accompanying persons € 100; Before August 2007: €-s 500, 250 and 110; On-site: €-s 600, 300, 120.

**Information.** Organizing Secretariat: MCA Events srl, Via G. Pelizza da Volpedo 4, 20149 Milano, Italia.

Tel. +39 023 4934404; Fax. +39 023 4934397; E-mail: info@wcpm8.org