



Република Србија  
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Национални водич  
добре клиничке праксе

# Рак грлића материце

Клинички водич 14/12  
Београд, 2013.

Израдила Републичка стручна  
комисија за израду и  
имплементацију водича  
добре клиничке праксе



АЗУС

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Министарство здравља Републике Србије

**НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ  
ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ  
ЗА ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ И ЛЕЧЕЊЕ  
РАКА ГРЛИЋА МАТЕРИЦЕ**

Пројекат израде националних водича добре клиничке праксе  
финансирао је Пројекат Министарства здравља Републике Србије  
„Пружање унапређених услуга на локалном нивоу – DILS”

Национални водич добре клиничке праксе за дијагностиковање и  
лечење рака грлића материце

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича  
добре клиничке праксе

Министарство здравља Републике Србије

Агенција за акредитацију здравствених установа Србије

**Издавач:** Агенција за акредитацију здравствених установа Србије

**Уредник:** Проф. др Горан Милашиновић, председник Републичке  
стручне комисије за израду и имплементацију водича добре клиничке  
праксе

**Техничка припрема и штампа:** Агенција Формат Београд

## УВОДНА РЕЧ УРЕДНИКА:

НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧИ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ дело су радних група и рецензената, састављених од еминентних домаћих стручњака, а именованих од Републичке стручне комисије за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе, којој је стручну, техничку и организациону подршку у раду пружала Агенција за акредитацију здравствених установа Србије.

Овакви типови националних водича добре клиничке праксе већ постоје у многим другим земљама (нпр. NICE у Енглеској), а циљ им је рационална примена и додатна анализа резултата великих, мултицентричних научних студија – које су основ глобалних препорука за добру клиничку праксу – како би се иначе веома велики издаци за савремену медицину довели до нивоа корисног и исплативог.

Приликом избора приоритетних тема у првој години рада, Комисија се руководила истраживањем „Оптерећење болестима у Србији“ из 2000. године, које је користило методу „Глобална оптерећеност болестима“ (Murray & Lopez, 1996). Међутим, већ на првом састанку Комисија је заузела став да се рад на водичима настави и континуирано одвија у наредним годинама како би се обухватила сва поља медицине и здравствене заштите.

Основни задатак који су имале радне групе био је да током израде водича уједине сопствену стручност, податке добијене претрагом литературе и познавање домаћих посебности здравствене заштите како би обезбедили да се у водичима нађу врхунски домети светске медицине који су истовремено примењиви на нашу тренутну социо-економску стварност и здравствени систем.

Приликом рада, радне групе имале су на располагању „Упутства за израду, развој и имплементацију водича добре клиничке праксе“, да би се постигла истоветност у форми, као и обавезујућу препоруку Републичке комисије да појединачни водич обухвати не само све видове дијагностике и лечења, него и све нивое здравствене заштите, од примарне до терцијарне, како би нашао свеобухватну примену код свих актера и фактора укључених у систем домаћег здравства. Ради што бољег и ефикаснијег приступа тексту појединачног водича, Републичка комисија донела је одлуку да се најпотпунија и најшира верзија водича, која укључује све референце које је Радна група користила приликом рада, постави на интернет-странице Агенције за акредитацију здравствених установа Србије и Министарства здравља. Национални водичи добре клиничке праксе нису обавезујући ни за једног лекара у Србији, али морална обавеза сваког јесте да у процесу дијагностике и лечења примењује сва расположива достигнућа и знања савремене медицине, а она се од средине XX века ослањају готово искључиво на чињеницама и доказима добијеним из великих научних студија, што је управо главна теоријска основица за израду ових националних водича. Због тога, Републичка комисија мисли да ће уважавање и пуна примена националних водича добре клиничке праксе водити уједначеном и усаглашеном приступу оболелој особи од стране свих актера у ланцу нашег здравственог система, чиме ће се обезбедити боља домаћа медицина и ефикасније лечење, те предлаже свима у здравству на које се појединачни водич односи да га уврсте у обавезну медицинску литературу, а његову примену сврстају у будући морални кодекс.

Онима који буду поступили другачије, преостаје да одговарају сопственој савести.

Београд, 7. септембар 2012.

Проф. др Горан Милашиновић

## РАДНА ГРУПА ЗА ИЗРАДУ ВОДИЧА

### Руководилац:

*Проф. др Весна Кесић*

Медицински факултет Универзитета у Београду; Клиника за гинекологију и акушерство,  
Клинички центар Србије, Београд

### Секретар:

*Мр сц. мед. Светлана Миленковић*

Служба за хисто-патологију, Одељење за гинеколошку патологију и цитологију,  
Клинички центар Србије, Београд

### Чланови радне групе:

*Мр сц. мед. Ана Јовићевић*

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

*Проф. др Срђан Ђурђевић*

Медицински факултет Универзитета у Новом Саду;  
Клиника за гинекологију и акушерство, Клинички центар Нови Сад

*Доц. др Аљоша Мандић*

Медицински факултет Универзитета у Новом Саду; Институт за онкологију Војводине, Сремска  
Каменица

*Доц. др Владимир Пажин*

Медицински факултет Универзитета у Београду; Гинеколошко-акушерска  
клиника Народни фронт, Београд

*Проф. др Живко Перишић*

Медицински факултет Универзитета у Београду; Гинеколошко-акушерска  
клиника Народни фронт, Београд

*Доц. др Весна Плешинац Карапанџић*

Медицински факултет Универзитета у Београду;  
Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

*Прим. мр сц. мед. Љиљана Стаматовић*

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

*Проф. др Бранко Станимировић*

Медицински факултет Универзитета у Београду; Гинеколошко-акушерска клиника Народни фронт,  
Београд

*Проф. др Александар Стефановић*

Медицински факултет Универзитета у Београду; Клиника за гинекологију  
и акушерство, Клинички центар Србије, Београд

*Доц. др Радомир Живадиновић*

Медицински факултет Универзитета у Нишу; Клиника за гинекологију  
и акушерство, Клинички центар Ниш

---

**Рецензенти:**

*Проф. др Спасоје Петковић*

Медицински факултет Универзитета у Београду

*Проф. др Атанасије Марковић*

Медицински факултет Универзитета у Београду

*Др сц. мед. Јасмина Грозданов*

Институт за јавно здравље „Др Милан Јовановић Батут“, Београд,

члан Републичке стручне комисије за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе



---

## Предговор

Рак грлића материце је болест која се може спречити. Због тога нема оправдања за то што свакога дана у Србији по једна жена умре од рака грлића материце.

Контрола канцера обухвата превенцију, рану дијагностику, лечење и палијативну негу, али и прецизну регистрацију и праћење. Да би била обезбеђена добра контрола болести, сви ови делови система морају функционисати паралелно.

Принципи превенције, поступци раног дијагностиковања и начин лечења рака грлића материце добро су познати. У пракси, међутим, недостаје јасна систематизација ових принципа. Такође, није успостављена контрола квалитета свих поступака неопходних у дијагностици и лечењу, због чега постоје јасне разлике у квалитету помоћи коју пружају поједини тимови и поједини центри.

До сада су се у Србији у више наврата доносиле препоруке за поступак са раком грлића материце, од упутстава за скрининг и рану дијагностику до различитих протокола лечења. Ови документи, међутим, нису универзално прихваћени као национална упутства за рад.

Национални водич добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење рака грлића материце је први свеобухватни документ који даје препоруке неопходне у поступку са овом болешћу. Водич је израђен по угледу на савремене препоруке великих европских центара, али је прилагођен нашим условима и могућностима које пружа наш здравствени систем. Електронска верзија Водича је потпунија и садржи још више објашњења, алгоритме за лечење појединих стадијума болести и све публикације које су служиле као референце приликом писања текста.

Са Водичем добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење рака грлића материце требало би да буду упознати сви гинеколози примарне праксе, као и они из установа секундарног и терцијерног нивоа. Како је рак грлића материце болест која неизоставно подразумева мултидисциплинарни приступ, са принципима овог Водича треба да буду упознате и све специјалности укључене у дијагностику и лечење: патолози, радиодијагностичари, радиотерапеути, хемиотерапеути и све остале специјалности чији рад уључује бригу о пацијенткињама са раком грлића материце.

Овај Водич урађен је са великим ентузијазмом и жељом да коначно имамо јасна и прецизна упутства за дијагностиковање и лечење рака грлића материце. Иако Водич није обавезујући, надамо се да наше колеге прихватити као професионалну и пре свега етичку обавезу да га се придржавају.

У име Радне групе за израду

Водича за дијагностиковање и лечење рака грлића материце

Проф. др Весна Кесић, председник

# I Скраћенице:

|               |                                                                                                                                                                                                             |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ASC-US</b> | Атипичне сквамозне ћелије неодређеног значаја ( <i>Atypical squamous cells of undetermined significance</i> )                                                                                               |
| <b>ASC-H</b>  | Атипичне сквамозне ћелије – не може се искључити постојање сквамозне интраепителне лезије високог степена ( <i>Atypical squamous cells of – cannot exclude High-grade squamous intraepithelial lesion</i> ) |
| <b>AGUS</b>   | Атипичне glandуларне ћелије неодређеног значаја ( <i>Atypical glandular cells of undetermined significance</i> )                                                                                            |
| <b>AGC</b>    | Атипичне glandуларне ћелије ( <i>Atypical glandular cells</i> )                                                                                                                                             |
| <b>AIS</b>    | Аденокарцином <i>in situ</i> ( <i>Adenocarcinoma in situ</i> )                                                                                                                                              |
| <b>CI</b>     | Интервал поверења ( <i>Confidence interval</i> )                                                                                                                                                            |
| <b>CIN</b>    | Цервикална интраепителна неоплазија                                                                                                                                                                         |
| <b>CT</b>     | Компјутеризована томографија ( <i>Computerised tomography</i> )                                                                                                                                             |
| <b>EBRT</b>   | Спољашња радиотерапија ( <i>External Beam Radiotherapy</i> )                                                                                                                                                |
| <b>ECC</b>    | Ендоцервикална киретажа ( <i>Endocervical curettage</i> )                                                                                                                                                   |
| <b>FIGO</b>   | Интернационална федерација гинекологије и акушерства ( <i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i> )                                                                                   |
| <b>HDR</b>    | Високодозна брахитерапија ( <i>High dose rate</i> )                                                                                                                                                         |
| <b>HP</b>     | Хистопатолошки налаз                                                                                                                                                                                        |
| <b>HPV</b>    | Хумани папилома вирус                                                                                                                                                                                       |
| <b>HR-HPV</b> | Хумани папилома вирус високог ризика ( <i>High risk HPV</i> )                                                                                                                                               |
| <b>H-SIL</b>  | Сквамозна интраепителна лезија високог степена ( <i>High-grade squamous intraepithelial lesion</i> )                                                                                                        |
| <b>HT</b>     | Хемиотерапија                                                                                                                                                                                               |
| <b>HTPT</b>   | Хемо-радио терапија                                                                                                                                                                                         |
| <b>Gy</b>     | Греј                                                                                                                                                                                                        |
| <b>ICBT</b>   | Интракавитарна брахитерапија ( <i>Intracavitary brachytherapy</i> )                                                                                                                                         |
| <b>IFCPC</b>  | Интернационална федерација за колпоскопију и патологију грлића материце ( <i>International Federation for Colposcopy and Cervical Pathology</i> )                                                           |
| <b>IBV</b>    | Интравенска урографија                                                                                                                                                                                      |
| <b>LDR</b>    | Нискодозна брахитерапија ( <i>Low dose rate</i> )                                                                                                                                                           |
| <b>LLETZ</b>  | Ексцизија зоне трансформације великом омчом ( <i>Large loop excision of the Transformation zone</i> )                                                                                                       |
| <b>LVRH</b>   | Лапароскопска-вагинална радикална хистеректомија                                                                                                                                                            |
| <b>LARVH</b>  | Лапароскопски-асистирана радикална вагинална хистеректомија                                                                                                                                                 |
| <b>LARVT</b>  | Лапароскопски-асистирана радикална вагинална трахелектомија                                                                                                                                                 |
| <b>L-SIL</b>  | Сквамозна интраепителна лезија ниског степена ( <i>Low-grade squamous intraepithelial lesion</i> )                                                                                                          |
| <b>LVI</b>    | Лимфоваскуларна инвазија                                                                                                                                                                                    |
| <b>LVSI</b>   | Инвазија лимфоваскуларних простора ( <i>lymphovascular space invasion</i> )                                                                                                                                 |
| <b>MA</b>     | Мета-анализа                                                                                                                                                                                                |
| <b>MeV</b>    | Мегаволт                                                                                                                                                                                                    |
| <b>MP</b>     | Магнетна резонанца                                                                                                                                                                                          |
| <b>HAXT</b>   | Неoadјувантна хемиотерапија                                                                                                                                                                                 |
| <b>HPV</b>    | Негативна предиктивна вредност                                                                                                                                                                              |

|               |                                                                                   |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>OS</b>     | Укупно преживљавање ( <i>Overall survival</i> )                                   |
| <b>NSAID</b>  | Нестериодни антиинфламаторни лекови (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)       |
| <b>ПАП</b>    | Папаниколау тест                                                                  |
| <b>ПЦН</b>    | Перкутана нефростома                                                              |
| <b>ПЕТ</b>    | Позитронска емисиона томографија                                                  |
| <b>ПЕТ-ЦТ</b> | Позитронска емисиона томографија – компјутеризована томографија                   |
| <b>PFS</b>    | Преживљавање без прогресије болести ( <i>Progression-free survival</i> )          |
| <b>ПЛНД</b>   | Пелвична лимфаденектомија (хируршко отклањање лимфних чворова карлице)            |
| <b>ПНД</b>    | Пара-аортална лимфодектомија (хируршко отклањање парааорталних лимфних чворова)   |
| <b>ППВ</b>    | Позитивна предиктивна вредност                                                    |
| <b>QoL</b>    | Квалитет живота                                                                   |
| <b>RCT</b>    | Рандомизирани контролисани трајал ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )          |
| <b>PX</b>     | Радикална хистеректомија                                                          |
| <b>RR</b>     | Стопа одговора на терапију ( <i>Response rate</i> )                               |
| <b>РТ</b>     | Радиотерапија                                                                     |
| <b>PBT</b>    | Радикална вагинална трахелектомија                                                |
| <b>SCJ</b>    | Сквамоколумнарна граница ( <i>Squamocolumnar junction</i> )                       |
| <b>SIL</b>    | Сквамозна интраепителна лезија                                                    |
| <b>SLN</b>    | Лимфни чвор-стражар ( <i>Sentinel node</i> )                                      |
| <b>ТД</b>     | Тотална доза                                                                      |
| <b>TZ</b>     | Зона трансформације ( <i>Transformation zone</i> )                                |
| <b>USPIO</b>  | Ултра-мале партикуле гвожђе оксида ( <i>ultra-small particles of iron oxide</i> ) |
| <b>WHO</b>    | Светска здравствена организација ( <i>World Health Organisation</i> )             |

## II Дефиниције нивоа доказа и класа препорука

Дефиниције класа препорука и нивоа доказа који су коришћени у даљем тексту препорука представљене су у Табелама II.1 и II.2.

Табела II.1. Дефиниције класа препорука

| Класа препоруке*                                                                                                 | Дефиниција                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Класа I</b>                                                                                                   | Постоје докази и/или општа сагласност да је одређени третман или процедура делотворан, користан и ефектан                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Класа II</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Класа IIa</i></li> <li>• <i>Класа IIb</i></li> </ul> | Постоје противречни докази и/или различити ставови око користи/ефикасности одређеног третмана или процедуре <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Највећи број доказа говори у прилог користи/ефикасности</i></li> <li>• <i>Корист/ефикасност је много мање заснована на доказима/ставовима</i></li> </ul> |
| <b>Класа III</b>                                                                                                 | Постоје докази или општа сагласност да одређени третман или процедура није користан/ефикасан и да у неким случајевима може бити штетан                                                                                                                                                                           |

\* Препорука I значи да она има предност. Препорука IIa се мора разматрати у мултидисциплинарном тиму и са болесником, а препорука IIb се може, али и не мора, разматрати и узимати у обзир. Препорука III значи да се сматра да је процедура некорисна или чак штетна

Табела II.2. Дефиниције нивоа доказа

|                      |                                                                                      |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ниво доказа А</b> | Докази потичу из више рандомизованих клиничких студија или мета-анализа              |
| <b>Ниво доказа Б</b> | Докази потичу из једне рандомизоване студије или великих нерандомизованих студија    |
| <b>Ниво доказа Ц</b> | Консензус или мишљење експерата и/или мале студије, ретроспективне студије, регистри |

### III Садржај:

|                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>1. ЕПИДЕМИОЛОШКА СИТУАЦИЈА РАКА ГРЛИЋА МАТЕРИЦЕ У СРБИЈИ</b>                           | 13 |
| <b>2. НАСТАНАК РАКА ГРЛИЋА МАТЕРИЦЕ</b>                                                   | 14 |
| 2.1. Етиологија рака грлића материце                                                      | 14 |
| 2.2. Ризичне групе жена                                                                   | 15 |
| 2.3. Опште препоруке за рано откривање рака грлића материце                               | 16 |
| <b>3. ПРЕВЕНЦИЈА РАКА ГРЛИЋА МАТЕРИЦЕ</b>                                                 | 17 |
| 3.1. Организовани скрининг за рак грлића материце                                         | 17 |
| 3.2. Препоруке за провођење организованог скрининга                                       | 18 |
| 3.3. Упутства за узимање бриса за цитолошки преглед                                       | 19 |
| <b>4. ПОСТУПАК ПОСЛЕ ДОБИЈАЊА РЕЗУЛТАТА ЦИТОЛОШКОГ ПРЕГЛЕДА ГРЛИЋА МАТЕРИЦЕ</b>           | 21 |
| 4.1. Препоруке за даљи поступак са налазом цитолошког прегледа                            | 23 |
| <b>5. ДАЉИ ДИЈАГНОСТИЧКИ ПОСТУПЦИ</b>                                                     | 26 |
| 5.1. Колпоскопија                                                                         | 26 |
| 5.2. Биопсија                                                                             | 28 |
| 5.3. Киретажа цервикалног канала                                                          | 28 |
| 5.4. Дијагностичка ексцизија                                                              | 28 |
| <b>6. ТРЕТМАН ИНТРАЕПИТЕЛНИХ ПРОМЕНА ГРЛИЋА МАТЕРИЦЕ</b>                                  | 29 |
| 6.1. Препоруке за третман интраепителних промена ниског степена (L-SIL)                   | 30 |
| 6.2. Препоруке за третман интраепителних промена високог степена (H-SIL)                  | 30 |
| 6.3. Препоруке за третман аденокарцинома <i>in situ</i> (AIS)                             | 31 |
| <b>7. ПРИНЦИПИ И МЕТОДЕ ТРЕТМАНА</b>                                                      | 32 |
| 7.1. Избор методе                                                                         | 32 |
| 7.2. Извођење процедуре                                                                   | 32 |
| 7.3. Хистопатолошки преглед                                                               | 33 |
| 7.4. Компликације третмана                                                                | 33 |
| 7.5. Некомплетна ексцизија                                                                | 33 |
| <b>8. ПРАЋЕЊЕ ПОСЛЕ ЛЕЧЕЊА ИНТРАЕПИТЕЛНИХ ПРОМЕНА ГРЛИЋА МАТЕРИЦЕ</b>                     | 35 |
| 8.1. Препоруке за праћење жена лечених због ЦИН 9.<br>Клиничка слика рака грлића материце | 35 |
| <b>9. КЛИНИЧКА СЛИКА РАКА ГРЛИЋА МАТЕРИЦЕ</b>                                             | 39 |
| <b>10. ХИСТОПАТОЛОГИЈА</b>                                                                | 40 |
| 10.1. Принципи одређивања хистопатолошког налаза                                          | 40 |
| <b>11. ШИРЕЊЕ ТУМОРА</b>                                                                  | 42 |
| <b>12. СТАДИЈУМ БОЛЕСТИ</b>                                                               | 44 |
| 12.1. Методе које се користе за одређивање стадијума болести                              | 44 |
| 12.2. FIGO стадијум / TNM категорија                                                      | 46 |
| 12.3. Препоруке за одређивање стадијума код микроинвазивног карцинома (Ia)                | 48 |
| 12.4. Препоруке за одређивање стадијума код инвазивног карцинома (Iб и IIa)               | 48 |

|                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>13. ЛЕЧЕЊЕ РАКА ГРЛИЋА МАТЕРИЦЕ</b>                                         | 49 |
| 13.1. Опште препоруке                                                          | 49 |
| 13.2. Микроинвазивни карцином грлића материце – стадијум Ia                    | 49 |
| 13.3. Препоруке за лечење стадијума Ia рака грлића материце                    | 51 |
| 13.4. Локално ограничен инвазивни рак грлића материце – стадијум Ib и IIa      | 52 |
| 13.5. Препоруке за лечење стадијума Ib и IIa рака грлића материце              | 54 |
| 13.6. Прогностички фактори                                                     | 55 |
| 13.7. Препоруке за адјувантну терапију код хируршки лечених стадијума Ib и IIa | 56 |
| 13.8. Локално унапредовали рак грлића материје (стадијум IIb-IV)               | 57 |
| 13.9. Препоруке за лечење стадијума IIb-IV рака грлића материце                | 60 |
| 13.10. Рецидив рака грлића материце                                            | 61 |
| 13.11. Препоруке за лечење рецидива рака грлића материце                       | 62 |
| 13.12. Третман у посебним ситуацијама                                          | 63 |
| 13.13. Инвазивни рак грлића материце у трудноћи                                | 64 |
| 13.14. Препоруке за лечење инвазивног рака грлића материце у трудноћи          | 65 |
| <b>14. КОНТРОЛА СИМПТОМА КОД УЗНАПРЕДОВАЛЕ БОЛЕСТИ</b>                         | 67 |
| <b>15. ПРАЋЕЊЕ</b>                                                             | 68 |
| <b>16. ЛИТЕРАТУРА</b>                                                          | 73 |

## 1. Епидемиолошка ситуација рака грлића материце у Србији

Рак грлића материце (карцином грлића материце, цервикални карцином) је трећи по учесталости малигни тумор у свету и са више од пола милиона нових случајева сваке године, чини 8.8% свих случајева рака у жена<sup>1</sup>. Већина случајева рака грлића материце (око 80%) открива се у мање развијеним регионима света<sup>2</sup>, где је просечна стандардизована стопа инциденције 17.7 на 100,000 жена, што је скоро двоструко више него у развијеним регионима где она износи 9.1 на 100 000 жена<sup>1</sup>. Слично обољевању, највећи број смртних случајева од рака грлића материце дешава се у мање развијеним регионима<sup>2</sup>, у којима су узрасно-стандардизоване стопе mortalитета 2.8 пута више (9.7 на 100,000) него у развијеним деловима света (2.7 на 100,000)<sup>1</sup>.

Србија је 2002. године имала највећу инциденцију рака грлића материце (27.3 на 100,000) у Европи<sup>3</sup>. Према последњим подацима Глобоцан-а, Србија је сада на петом месту по инциденцији (24.1 на 100 000 жена) после Румуније, Македоније, Бугарске и Литваније<sup>1</sup>. Ипак, ова инциденција је двоструко већа од просечне стопе инциденције у Европи (10.6 на 100,000)<sup>1,4</sup>.

У Србији је рак грлића материце, после карцинома дојке, на другом месту и чини у Војводини 7,2% а у Централној Србији 8.7% свих ново-откривених случајева канцера у жена. Према Регистру за малигне болести Института за онкологију Војводине, инциденција рака грлића материце је у Војводини, 2008 године била 21.4 на 100 000 жена. То је нешто мање него у Централној Србији (24.1 на 100 000)<sup>5</sup>. Са уделом од 5.5% у Централној Србији и 5.94% у Војводини, ова болест је четврти по реду узрок смрти међу малигним неоплазмама жена<sup>5</sup>. Mortалитет у централној Србији постепено се повећавао, од 4.67 на 100,000 између 1971-1985 до 6.8 на 100,000 у 2000. Од тада стопа mortalитета је стабилна и према подацима за 2008 годину износи 6.9 на 100 000 жена у Централној Србији<sup>6</sup>. Старосна дистрибуција рака грлића материце раније је показивала типичан пораст после 30 година, са врхом учесталости у жена старосних група од 45 до 49 и 70 до 74 године. Последњих година врх у обољевању од рака грлића материце помера се према младјим старосним групама.

Постоје велике разлике у обољевању и смртности од карцинома грлића материце и међу појединим регионима централне Србије. Од 18 региона централне Србије, само у Мачванском, Расинском и Нишавском региону стандардизоване стопе инциденције су мање од 20 на 100 000<sup>6</sup>. У већини осталих региона стопе су између 20 и 30 на 100 000 жена. У Моравичком, Пчињском, Борском и Пиротском региону инциденција је већа од 30 на 100 000 жена, а у Јабланичком је чак 40,1 на 100 000 жена<sup>6</sup>. Некада са највишом стопом инциденције (41,6 на 100 000), Браничевски регион у коме је са успехом провођен први пилот програм организованог скрининга, сада има инциденцију од 29,0 на 100 000. И стопе смртности се значајно разликују међу регионима и крећу се од 3,5 на 100 000 у Расинском до 9,8 на 100 000 жена у Поморавском региону<sup>5,6</sup>.

## 2. Настанак рака грлића материце

Рак грлића материце развија се кроз низ промена епитела које се називају цервикалним интраепителним неоплазијама (CIN). За ове промене у прошлости је коришћена терминологија дисплазија/карцином ин ситу. После увођења Бетезда цитолошке класификације, CIN се сврставају у једну од група Сквамозних интраепителних лезија- SIL (Табела 2.1.)<sup>7</sup>.

Тачну учесталост Цервикалне интраепителне неоплазије (CIN) није могуће одредити. Процењено је да се сваке године у свету открије 50 милиона случајева CIN. Ово је узроковано многим факторима који укључују чињеницу да CIN није болест која се пријављује, различите податке засноване на неусаглашеним класификацијама прекурсора канцера који се због тога не могу употребити, различиту учесталост у зависности од популације која се прегледа, као и разликама у осталим узрочним факторима за настанак цервикалне неоплазије у специфичној популацији.

CIN се цитолошки открива у 1,7% пацијенткиња, од чега CIN ниског степена у 0,9%, а CIN високог степена у 0,3% свих брисева<sup>8</sup>. Уочено је да се преваленција CIN смањује са повећавањем старости: највиша је у жена од 25-29 (2,6%), а после 50 године живота смањује се на 0,9%<sup>9</sup>.

Нажалост није објављено много популационих епидемиолошких студија о цервикалним интраепителним неоплазијама. Неке од ретких помињу да су стандардизоване стопе инциденције 195 на 100 000 жена за све степене дисплазије, а 38 на 100 000 за жене са CIN 3 (карциномом ин ситу)<sup>10</sup>.

Цервикалне интраепителне неоплазије средњег и тешког степена (CIN 2 и CIN 3) претходе већини инвазивних форми планоцелуларног карцинома.

Табела 2.1. Упоредни систем класификације премалигних промена грлића материце

| Дисплазија / Ca in situ    | CIN (Цервикална интраепителна неоплазија) | SIL (Сквамозна интраепителна лезија)            |
|----------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Дисплазија лаког степена   | CIN 1                                     | L-SIL<br>(Low-grade SIL / SIL ниског степена)   |
| Дисплазија средњег степена | CIN 2                                     | H-SIL<br>(High-grade SIL / SIL високог степена) |
| Дисплазија тешког степена  | CIN 3                                     |                                                 |
| Карцином ин ситу           |                                           |                                                 |

Аденокарциному грлића материце претходи Аденокарцином ин ситу (AIS) који се сматра прекурсором инвазивне болести. Тачна учесталост Аденокарцинома ин ситу (AIS) није позната, али се зна да је значајно мања него што је учесталост CIN. У већини студија однос AIS:CIN 3 креће се од 1:26 до 1:237, у просеку 1: 50. AIS се често налази удружено са CIN и према различитим подацима тај проценат се креће од 24 до 75%. То указује да ова два типа лезија могу имати сличну или исту етиологију. Потврда ове претпоставке је налаз ХПВ ДНА (посебно типа 18) у 63%-89% случајева AIS, као и 80% случајева инвазивног аденокарцинома<sup>12</sup>.

### 2.1 Етиологија рака грлића материце

Инфекција Хуманим папиломавирусом (ХПВ) је најважнији фактор ризика и неопходан услов за настанак рака грлића материце. Делови овог вируса који припада фамилији Паповавирида, нађени су у 99.7% случајева рака грлића материце<sup>11</sup>.

До данас је идентификовано више од 120 типова Хуманих папилома вируса. Неки од њих (око 40 типова вируса) преносе се сексуалним путем и доводе до инфекције полних органа и аногениталне регије мушкараца и жена. Период инкубације креће се од неколико недеља до више месеци. Уопштено, верује се да вирус примарно инфицира или базалне ћелије или примитивне ћелије незрелог плочасто-слојевитог епитела, које личе на базалне ћелије, улазећи у слузокожу или кожу кроз микроабразије настале у току полног односа.

ХПВ вирус је толико распрострањен да је већина одраслих (око 70% људи) некада у свом животу имала ХПВ инфекцију. Примарна инфекција ХПВ вирусом обично не даје никакве симптоме и већина људи створи антитела, а да није ни свесна да је била заражена. У неким случајевима ХПВ инфекција може да се одржава без икаквих симптома и више година. Због тога је веома тешко са сигурношћу рећи када и како је дошло до инфекције.

Познато је да инфекција различитим типовима ХПВ не носи исти ризик за настанак малигне трансформације. Због тога су аногенитални типови ХПВ на основу своје специфичне удружености са појединим типовима лезија подељени у две групе “онкогеног ризика”:

- група вируса ниског онкогеног ризика (ХПВ типови 6, 11, 42, 43, 44)
- група вируса високог онкогеног ризика (ХПВ типови 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59)

Преваленција ХПВ инфекције у укупној популацији је веома различита у појединим деловима света и креће се од 1.4 у Шпанији до 25.6% у Нигерији<sup>13</sup>. Анализа 194 студије које су укључиле преко милион жена са нормалном цитологијом, показала је да је глобална преваленција ХПВ инфекције у свету 11.7%<sup>14</sup>. У млађим узрасним групама је веома велика и достиже врх у старосној групи од 20-25 година (од 15% у Пољској до чак 45% у Данској)<sup>15</sup>.

Код већине жена инфицираних Хуманим папиломавирусом имуни систем ће у току 6-24 месеца створити антитела и савладати вирусну инфекцију. До спонтаног нестанка инфекције долази у око 85-90% случајева, што потврђује и ниска преваленца латентне инфекције ХПВ у жена старијих од 30 година (преваленца типова високог ризика у жена од 30-65 година креће се од 1.7% у Шпанији до 12.5 у Белгији%)<sup>16</sup>. У малог броја жена инфекција перзистира (10-15%) и то се углавном дешава када је она изазвана типовима ХПВ високог ризика<sup>17</sup>. Показано је да се у 8% жена са позитивним налазом ХПВ високог ризика током 4 године праћења појави CIN, док се код оних код којих нема инфекције ХПВ типовима високог ризика CIN јавља само у 0,05% случајева<sup>12</sup>. Ризик за прогресију ХПВ16/18 инфекције до хистолошки јасног CIN 1, током године дана је 9.3%. Ризик за прогресију током истог периода у CIN2 је 5.8%, а у CIN3 3.5%. Најчешће присутни типови високог ризика ХПВ16 и/или ХПВ18 присутни су 52% цитолошки детектованих CIN2 лезија, 61% CIN 3 и 76% инвазивних карцинома<sup>12</sup>.

Дуг латентни период између иницијалне изложености ХПВ и развоја рака грлића материце, као и чињеница да само мали број жена изложених ХПВ инфекцији заиста и добије канцер, указује да, иако неопходна, ХПВ инфекција није довољна за настанак рака грлића материце. Да би ХПВ инфекција довела до нестанка рака грлића материце, она мора перзистирати, за шта су неопходни и други фактори од којих су најважнији:

- Пушење
- Дуготрајна примена оралних контрацептива
- Имуносупресију (ХИВ, стања после трансплантације органа)
- Начин живота (лоши социо-економски услови)
- Генетски фактори

## 2.2. Које су ризичне групе жена?

Жене које имају повишен ризик за настанак рака грлића материце:

- сексуална активност започета у раној младости (пре 16. године)
- бројни сексуални партнери
- односи са мушкарцем који има ХПВ инфекцију
- анамнеза сексуално преносивих болести или гениталних брадавица
- пушачи или бивши пушачи
- одсуство нормалног имуног одговора (све ХИВ позитивне жене, жене које су имале трансплантацију органа или које из различитих разлога примају имуносупресиве)
- дуготрајно узимање оралних контрацептива
- жене које су раније лечене због CIN 2 и CIN 3

- жене које не одлазе редовно на контроле
- жене којима претходно није редовно рађен Папаниколау тест (ПАП тест)

### 2.3. Опште препоруке за рано откривање рака грлића материце

Редовне гинеколошке прегледе треба започети у прве три године после почетка сексуалне активности, а најкасније у старости од 21 године. После два узастопна нормална цитолошка бриса урађена током године дана, у размаку од 6 месеци, периодични прегледи цитолошког бриса (Папаниколау тест) женама које припадају групи просечног ризика могу се радити у дужим временским интервалима, на 3 године<sup>18</sup>.

За сексуално активне жене младје од 30 година, као и за жене из групе повишеног ризика, предлага се узимање цитолошког бриса једном годишње. После 65 година, под условом да је жена редовно долазила на прегледе и да су налази били нормални, цитолошки брис може се радити у дужим временским интервалима, на 3 године<sup>19</sup>.

Због своје ниске специфичности колпоскопија није скрининг метода. Међутим у неким земљама, међу којима је и Србија, колпоскопија се користи као базична метода за рану дијагностику рака грлића материце у време гинеколошког прегледа. У Србији је, захваљујући Националној школи за колпоскопију и доњу гениталну патологију, велики број гинеколога који раде у примарној пракси обучен да квалитетно уради колпоскопију. Ни цитологија, ни колпоскопија немају потпуну тачност у детекцији преклиничких лезија цервикса, али када се ураде заједно, дијагностичка тачност је преко 98%<sup>20</sup>. Због тога је пожељно приликом сваког гинеколошког прегледа урадити и колпоскопију, а обавезно у следећим случајевима:

- Клинички сумњив грлић налаз на грлићу материце
- Поновљено и другачије необјашњено крвављење
- Абнормалан цитолошки брис
- Присуство ХПВ инфекције на вулви или вагини (кондиломи)

### 3. Превенција рака грлића материце

Природни ток ХПВ инфекције и биолошко понашање преканцерозних промена омогућавају да се превенција рака грлића материце оствари на примарном, секундарном и терцијерном нивоу. Примарна превенција подразумева мере за спречавање настанка малигне болести. Ове мере обухватају спречавање инфекције Хуманим папиломавирусом, настанка перзистентне инфекције и појаве премалигних и малигних промена на грлићу кроз вакцинацију против ХПВ, промену сексуалног понашања, превенцију пушења и остале здравствено-едукативне активности.

Применом ХПВ вакцине спречава се настанак перзистентне инфекције, преканцерозних промена и малигне болести изазваних одређеним типовима ХПВ. На основу података о високој учесталости ХПВ инфекција и високом ризику за настанак инфекције непосредно по отпочињању сексуалне активности, највећа заштита се постиже применом вакцине пре почетка сексуалне активности. Из тог разлога, препоручује се вакцинација у узрасту од 12 до 14 година. Вакцина се не препоручује за девојчице млађе од 9 година јер у овој групи имуногеност и ефикасност вакцине нису испитиване. Ефикасност вакцине код жена старијих од 26 година није потврђена и додатна истраживања су у току. Висока заштита се постиже имунизацијом и код особа женског пола старијих од 14 година односно старости од 15 до 26 година уколико нису отпочеле сексуалну активност. Женске особе старости од 12 до 26 година које су већ сексуално активне могу имати корист од ХПВ вакцинације, али у значајно мањој мери. Вакцина нема терапијски ефекат и не може се корисити за лечење постојећих лезија изазваних ХПВ<sup>21</sup>.

У Србији су регистроване две вакцине које пружају заштиту од типова ХПВ 16 и ХПВ 18, који су повезани са две трећине случајева инвазивног карцинома грлића материце. Једна од ове две вакцине спречава и инфекцију типовима 6 и 11 који се не сматрају онкогеним, али у популацији младих, узрок су веома честих гениталних брадавица. За сада вакцинација против ХПВ инфекције није део програма обавезне имунизације у Србији. Индивидуална имунизација ХПВ вакцином захтева поштовање свих мера за обезбеђење адекватног поступка имунизације, праћења нежељених реакција и евиденције на националном нивоу

Обзиром да регистроване вакцине не пружају заштиту од свих онкогених ХПВ типова као и да ниједна вакцина није 100% ефикасна, неопходно је придржавати се националних препорука за скрининг рака грлића материце без обзира на вакцинални статус. То значи да и жене које су вакцинисане морају бити укључене у национални скрининг програм.

Секундарна превенција подразумева рано откривање рака грлића, најбоље у почетној, асимптоматској фази (скрининг). Терцијарна превенција подразумева адекватно лечење малигне болести и програм рехабилитације којима се побољшавају прогноза болести и квалитет живота оболеле особе.

#### 3.1. Организовани скрининг за рак грлића материце

Велики број жена први пут се јави гинекологу када је болест узнапредовала и када је лечење тешко и неизвесно. Због тога је најважнији део борбе против рака глића материце увођење организованог скрининга. Циљ скрининга за рак грлића материце је смањење броја оболелих и броја умрлих од ове болести. Сем тога, раним откривањем и успешнијим лечењем, значајно се побољшава квалитет живота жена, омогућава очување фертилитета и са економског аспекта, вишеструко смањују трошкови лечења.

У земљама у којима је добро организован популациони скрининг, број жена оболелих и умрлих од рака грлића материце значајно је смањен. Изразити пад инциденције и морталитета какво се види у Енглеској, Финској и Исланду у тесној је повезаности са квалитетом организованог скрининга<sup>22</sup>. Најбољи пример је Финска у којој је организовани скрининг уведен још пре 45 година и у којој су стопе морталитета током овог времена снижене за 80%.

Важеће Европске препоруке за скрининг рака грлића материце су: започињање скрининга у стрости између 20 и 30 година и регуларно обављање прегледа Папаниколау тестом на 3 до 5 година, до старости од 60–65 година. Скрининг програм треба да буде организованог типа, са обезбеђеном контролом квалитета на свим нивоима<sup>23</sup>.

Истраживања су показала да се као основни скрининг тест за рак грлића материце може примењивати и ХПВ тест, тако да су га неке земље у својим скрининг препорукама већ уврстиле у основне скрининг тестове у различитим комбинацијама са цитолошким брисом. Холандија је прва земља која је увела примарни ХПВ тест у организовани скрининг. Ова методологија подразумева да се свака пацијенткиња са позитивним ХПВ тестом упути на даље прегледе, а да се онима које су ХПВ негативне следећа контрола закаже тек за 5 година<sup>24</sup>.

У Србији никад није постојао свеобухватан, организовани скрининг програм за рак грлића материце. Превенција рака грлића материце заснивала се на опортуним скринингу. Овај тип скрининга карактерише се недовољним и неадекватним обухватом циљне популације и сувише често, непотребно понављаним прегледима. С друге стране обухват жена средњих и старијих година, као и жена у сеоској средини је низак. Систематски прегледи ограничених група жена запослених у великим колективима, немају велики ефекат на укупни морбидитет и морталитет.

Активности на увођењу организованог скрининга за рак грлића материце у Србији почеле су 2006. године. Две године касније завршен је предлог Националног програма скрининга за рак грлића материце који је усвојила Влада Републике Србије. У скраћеном облику Програм је објављен у Службеном гласнику број 54, од 23. маја, 2008. године<sup>25</sup>. Овим документом дефинисани су сви захтеви за организацију скрининга, као и методологија различитих поступака и активности које су саставни део скрининга.

Основни циљ Националног програма скрининга за рак грлића материце је смањење морбидитета и морталитета од рака грлића материце у Србији. Овај циљ може се постићи организованим узимањем брисева за цитолошки преглед од што већег броја жена старосног доба обухваћеног скринингом. Показано је да је повећавање покривености циљне популације један од најзначајнијих предуслова за успешност програма.

Дом здравља покреће, организује и спроводи Национални програм на територији општине коју покрива. Ове активности обавља у сарадњи са окружним институтом/заводом за јавно здравље и локалном самоуправом. Скрининг преглед обавља се у Служби за здравствену заштиту жена Дома здравља територије на којој пацијенткиња живи. Позив за преглед, са пропратним едукативним материјалом шаље се на кућну адресу. У позиву треба јасно да буду назначени време и место прегледа, као и контакт телефон преко којег се може променити термин прегледа.

### 3.2. Препоруке за провођење организованог скрининга

| Препорука                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Класа препоруке/<br>Степен доказа |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---|
| Организованим скринингом треба да буду обухваћене жене старости од 25 до 65 година живота.                                                                                                                                                                                                                                                | I                                 | A |
| После два негативна цитолошка теста у размаку од 6 месеци, даљи скрининг прегледи изводе се у интервалу од три године.                                                                                                                                                                                                                    | I                                 | A |
| После 65 година, под условом да је жена редовно долазила на прегледе регуларни скрининг се може обуставити                                                                                                                                                                                                                                | I                                 | A |
| Основни скрининг тест је цитолошки брис грлића материце (Папаниколау тест). Он може бити рађен конвенционалним методом или ако постоје услови, коришћењем цитологије на течној подлози (Liquid based cytology-LBC). Цитологија на течној подлози омогућава одређивање присуства ХПВ инфекције и других инфекција доњег гениталног система | I                                 | A |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---|
| ХПВ тест је користан додатни преглед уз цитологију, али је његова вредност доказана и у примарном скринингу. Негативна предиктивна вредност овог теста је већа од 99%, што указује на минималан ризик за настанак рака грлића материце код жена са негативним тестом у наредних 10 година. ХПВ тест је успешна метода за тријажу жена са неодређеним (гранично атипичним) цитолошким налазом, као и за праћење успеха лечења премалигних промена грлића материце.                                                                                      | I  | A |
| Уколико не постоје услови да се свим женама уради тријажни ХПВ тест, овај тест уз примарни цитолошки преглед треба обезбедити свим женама старијим од 35 година.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |    |   |
| После порођаја Папаникоалу тест не би требало радити пре него што продје 8 и више недеља                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Па | Б |
| Жене са клиничким абнормалностима које указују на рак грлића материце треба одмах упутити на даље гинеколошке дијагностичке процедуре и није им неопходно узимати рутински цитолошки брис. Доказано је да преглед бриса пацијенткиње са клинички јасним или чак узнапредовалим инвазивним цервикалним канцером може дати лажно-негативни резултат                                                                                                                                                                                                      |    |   |
| Клиничке абнормалности укључују следеће: <ul style="list-style-type: none"> <li>• посткоитално или интерменструално крвавање</li> <li>• наизглед бенигне цервикалне промене (полипи, шиљати кондиломи, папиломи и друге промене); присуство еверзије и/или овуле (ovulae Nabothi) не представљају абнормалност</li> <li>• промене које су резистентне на антибиотике</li> <li>• клинички сумњиве цервикалне лезије као што је леукоплакија или видљиви тумори</li> </ul>                                                                               | Па | Б |
| Одређени број жена у циљној популацији није потребно укључити у скрининг: <ul style="list-style-type: none"> <li>• жене којима је урађена тотална хистеректомија због бенигних разлога (код којих је грлић материце отклоњен), а преоперативно колпоскопским прегледом нису констатоване промене на епителу грлића материце и вагине <ul style="list-style-type: none"> <li>• жене које никад нису имале сексуалне односе</li> </ul> </li> <li>• жене код којих су претходно дијагностиковане преканцерозне промене или рак грлића материце</li> </ul> | I  | A |
| Жене које су имале субтоталну хистеректомију због бенигне болести (ако је грлић материце остао интактан), требало би да буду прегледане у истим интервалима као и пре хистеректомије                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Па | Б |
| Код жене која је лечена због цервикалне дисплазије, вагиналне или вулварне дисплазије или рака грлића материце, учесталост праћења мора одредити гинеколог, на основу одговарајућег протокола                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | I  | Ц |
| Успех скрининга не зависи само од методологије и програма, већ највише од одазива жена. Због тога је неопходно стално радити на социјалној мобилизацији како би се женама предочила важност одласка на скрининг преглед.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |   |

### 3.3. Упутства за узимање бриса за цитолошки преглед

Жени, посебно оној која долази први пут на скрининг преглед, неопходно је објаснити значај узимања цитолошког бриса и помоћи да разуме шта може очекивати током узимања бриса, када ће бити обавештена о резултату и какви би могли бити следећи поступци у случају добијања абнормалног налаза.

Брис се не узима током менструације. Жена не би требало да примењује никакве вагиналне препарате у време прегледа: вагиналне таблете, контрацептиве или испирање треба избећи најмање 24-48х пре прегледа, а сексуалне односе вече пре и на дан прегледа. Спекулум се може навлажити само са водом.

Пре узимања бриса треба урадити детаљан преглед вулве и вагине. Уколико се нађе било каква црвена површина, натеклина, остевљивост, улцерација или било која друга лезија, израштај или инфекција, налаз је неопходно пажљиво описати и предложити даљи поступак. Ако постоји обилнији секрет потребно га је отклонити и у зависности од клиничких карактеристика, узети брис за преглед на присуство вагиналне инфекције.

Брис за цитолошки преглед узима се дрвеном шпатулом са ектоцервикса и ектоцервикалном четкицом из ектоцервикса или специјално дизајнираном четкицом којом се добија узорак и из екто- и са екто цервикса. Код пацијенткиња које су у другом стању за преглед ектоцервикса, не користи се ектоцервикална четкица, већ штапић обмотан памучном ватом.

По узимању бриса код конвенционалне методе шпатулом и четкицом се прави рамаз на јасно обележеној плочици и одмах фиксира у 96% алкохолу или већ припремљеном фиксиру. Код цитологије на течной подлози четкица се урања у обележену бочицу са фабрички припремљеним расраствором и испира. Уз пропратну документацију брис се транспортује у једну од централних цитолошких лабораторија, према тачно утврђеном распореду.

Извештај цитолошког прегледа издаје се на формулару, јединственом за целу територију Србије

## 4. Поступак после добијања резултата цитолошког бриса

Резултати цитолошког прегледа могу се исказати коришћењем различитих терминологија, од којих су најчешће у примени класификација по Папаниколау систему и Бетезда класификација (Табела 5.1.). Препорука Европског водича за обезбеђење квалитета у скринингу за рак грлића материце је да сви системи цитолошке терминологије буду преведени на Бетезда класификацију<sup>6</sup>, а да се терминологија интраепителне неоплазије користи за хистолошке извештаје.

Табела 4.1. Упоредни систем цитолошке класификације

| Папаниколау систем                                                               | Бетезда (Bethesda) систем                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Неадекватан узорак                                                               | Незадовољавајући налаз/<br>Неадекватан узорак                                           |
| I<br>Нормалан налаз                                                              | Негативан за интраепителну лезију или малигнитет<br>(нису уочене абнормалности)<br>NILM |
| II<br>Присутна инфламација, бенигне реактивне и репаративне промене              |                                                                                         |
| III а<br>Атипичне ћелије неодређеног значаја<br>• сквамозне<br><br>• glandularne | ASC-US (у прилог реактивним променама)<br><br>ASC-H (у прилог дисплазији)<br>AGC        |
| IIIб<br>Дискариоза лаког степена<br>Дискариоза средњег степена                   | L-SIL (CIN 1)<br>H-SIL (CIN 2)                                                          |
| IV<br>Дискариоза тешког степена                                                  | H-SIL (CIN 3)<br>AIS                                                                    |
| V<br>Малигне ћелије                                                              | Инвазивни крацином                                                                      |

Абнормалан цитолошки налаз указује на могуће присуство неопластичне лезије, која би, уколико се не третира, могла прогредирати у животно-угрожавајућу малигну болест. Ипак, код жена са лезијама ниског степена постоји велика вероватноћа за спонтану регресију, због чега код њих није неизоставно потребан третман. Цитолошка сумња на лезије високог степена носи значајну могућност за постојање тешке дисплазије, која има велики ризик за прогресију у карцином. Жене са оваквим цитолошким налазима морају одмах бити упућене да даље дијагностичке и ако је потребно терапијске поступке<sup>19</sup>.

Генерално, понављање цитологије је прихватљиво када се добије налаз атипичних сквамозних ћелија неодређеног значаја (ASC-US), сквамозне интраепителне лезије ниског степена (L-SIL) или када је брис из неког разлога незадовољавајући. ХПВ тестирање је алтернативни поступак за жене са цитолошким налазом ASCUS, јер омогућава клиничару да одвоји жене којима је обавезно потребан колпоскопски и хистолошки преглед.

**Атипичне сквамозне ћелије неодређеног значаја (атиписне сквамозне ћелије, неодређене, - ASC-US)** су промене сличне Сквамозној интраепителној лезији (SIL) али им недостају критеријуми за дефинитивну интерпретацију. Ово је најчешћа абнормалност у цитологији (90-95%), обично удружена са стањима која се могу повући (инфекција, репарација, атрофија). Међутим, у 9-17% жена са ASC-US налазом, дефинитивно се дијагностикује CIN и због тога ова категорија налаза захтева посебну пажњу.

У 41%-50% случајева ASC-US (29-88%) ХПВ тест је позитиван и у овој групи жена он има велику практичну корист<sup>19</sup>. Одређивање ХПВ налаза код пацијенткиња са ASC-US омогућава разврставање жена у групе са већим или мањим ризиком за присутност CIN 2 или CIN 3 и смањује број жена, код којих је потребна хитна колпоскопија. Анализом података из 39 студија, укупна сензитивност ХПВ теста код налаза ASCUS је 90.4% (95% CI: 88,1-92.4%) за предвиђање присуства CIN 2+, а 93.7% (95% CI: 90.4-95,9%) за CIN 3+. Специфичност је била 58,3% (95% CI: 53,6-62,9%) за CIN 2+ и 52,3% (95% CI: 45.7-58,7%) за CIN 3+. Ово су значајно више вредности него код поновљене цитологије (сензитивност 82% и специфичност 58%)<sup>26</sup>. Негативна прогностичка вредност ХПВ тестирања за CIN 2 и CIN 3 је 0,98 или више<sup>26</sup>.

Током 2 године праћења жена са налазом ASC-US у 26 % је дијагностикован CIN и то L-SIL у 15%, а H-SIL у 11% случајева (6% CIN 2, 5% CIN 3)<sup>27</sup>. Према подацима велике мета-анализе која је обухватила студије објављене између 1970 и 1996 године, вероватноћа прогресије ASCUS-а до инвазивне болести током 6 месеци је 0,06%, а у H-SIL током 24 месеца 0,25%<sup>28</sup>. У Норвешком скрининг програму релативни ризик за настанак CIN2 и више током 2 године је био 15-30%<sup>29</sup>, а велика *ASC-US/L-SIL Triage Study (ALTS)* је утврдила да је кумулативна инциденција CIN 3 током 24 месеца код жена које су имале ASCUS 8% до 9%<sup>27</sup>.

Код **Атипичних сквамозних ћелија које говоре у прилог дисплазији (ASC-H)** цервикална интраепителна неоплазија налази се у нешто већем проценту него код ASC-US налаза, па је зато и поступак нешто другачији. ASC-H Промене подсећају на H-SIL али им недостају критеријуми за дефинитивну интерпретацију. Оне чине 5-10% свих ASC налаза. Код ASC-H налаза, ХПВ тест је позитиван у око 85% случајева код жена <35 година, а у 40% код жена > 35 година. У око 30-40% случајева се дефинитивно дијагностикује CIN, а у 25-50 % случајева то буде CIN 2 или CIN 3<sup>28</sup>.

**Дискариоза лаког степена (Сквамозна интраепителна лезија ниског степена L-SIL)** је обично последица пролазне инфекције ХПВ вирусом. Данас се јасно зна да L-SIL представља процесе који ће у највећем броју случајева спонтано регредирати. Једном од највећих мета-анализа студија које су се бавиле природним током CIN, показано је да код благе дисплазија током године дана праћења долази до регресије у 44.3% случајева (95% CI 43,0, 45.5). У 0,6.% случајева L-SIL прогредира у H-SIL (CI 95% 0.5 0.7), а 0.1% у инвазивни карцином (95% CI 0,0 0,1)<sup>30</sup>. После 10 година праћења у 87.7% жена које су имале благу дисплазију (L-SIL) налаз је постао нормалан, у 2.8% прогредирао је у CIN 3, а 0.4% у инвазивни карцином.

ХПВ тест код пременопаузних жена са L-SIL није од велике помоћи, јер ће у 58-88%% случајева он бити позитиван ХПВ<sup>31</sup>. Код жена старијих од 35 година ХПВ тест има већу сензитивност за откривање CIN. У просеку, 17% жена са L-SIL има превалентни CIN 2, а 12% CIN 3. Кумулативна стопа прогресије L-SIL у H-SIL је 6.6% после 6 месеци и 20.8% после 24 месеца<sup>28</sup>.

Код налаза **дискариозе тешког степена (Сквамозна интраепителна лезија високог степена H-SIL)** преко 50% пацијенткиња ће имати налаз CIN 2 или тежи, а 2% инвазивни карцином. У овим случајевима нема сврхе радити ХПВ тест, јер ће у преко 85% бити позитиван<sup>32</sup>.

**Гландуларне (жлездане) промене** у цитолошком брису налазе се код 0,5 %-1 % пацијенткиња<sup>18</sup>. У већини случајева ради се о атипичним glandуларним ћелијама (AGC) које су велики изазов за цитопатолога. Атипичне glandуларне ћелије (AGC) је налаз оскудне целуларности, који нема више од једног критеријума за дијагнозу Аденокарцинома ин ситу (AIS). Код овог налаза ХПВ тест може, бити од помоћи јер је у више од 90% случајева позитиван. За разлику од атипичних сквамозних челија, код ове категорије налаза у великом проценту (9% до 54%) присутне су промене тежег степена (CIN 2 и CIN 3), а чак у 1 %-9 % инвазивни карцином (сквамозни, аденосквамозни или ендометријални)<sup>19</sup>. Старост је важан предиктор порекла glandуларне лезије: код млађих жена најчешће се ради о ендоцервикалним лезијама, а код старијих о ендометријалном карциному.

Код жена са цитолошком дијагнозом AIS, биопсијом је потврдјен AIS у 48-69%, а инвазивни цервикални аденокарцином у 38%.

## 4.1. Препоруке за даљи поступак са налазом цервикалног бриса

| Препорука                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Класа препоруке/ Степен доказа |   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---|
| <p><b>Незадовољавајући цитолошки налаз</b> (неадекватан узорак)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Уколико је цитолошки брис неадекватан за преглед због присуства крви, запаљења или је слабо фиксиран, неопходно га је поновити кроз 6-8 недеља, како би се искључило постојање било какве значајне лезије.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | I-                             | A |
| <p><b>Нормалан цитолошки налаз</b> (ПАП тест групе <b>I и II</b>/ Бетезда класификација – Негативан за интраепителну лезију или малигнитет - <b>NILM</b>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Поновити још једном у току године дана. После два негативна цитолошка бриса у размаку од 6 месеци, даљи периодичан цитолошки може се заказати у интервалима од 3 године</li> <li>Код жена са тешким атрофичним променама препоручује се локално давање естрогена током најмање једног месеца. Могућност за пацијенткиње са контраиндикацијама за примену естрогена је поновни цитолошки брис или колпоскопија.</li> <li>У случају тешке инфламације, неопходно је дијагностиковати и лечити инфламаторни процес (<i>Chlamydia</i>, <i>Gonorrhoea</i>, <i>Candida</i>, <i>Trichomonas</i> или бактеријска инфекција патогеним узročницима). Цитолошки брис би требало поновити после лечења и ако је налаз нормалан, даљи прегледи проводе се према протоколу за скрининг</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | I                              | A |
| <p><b>Атипичне <u>сквамозне</u> ћелије неодређеног значаја</b> (ПАП тест групе <b>IIIa</b>/ Бетезда класификација <b>ASC-US</b>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Постоје три могуће опције: ХПВ тест, поновљена цитологија, колпоскопија</li> <li>Ако се одабере опција понављања цитолошког бриса, не она не би требало да се ради у времену краћем од 3 месеца после претходног теста, јер је епителу грлића је неопходно време да се регенерише</li> <li>Код пацијенткиња које су млађе од 20 година, може се само поновити цитолошки брис кроз 3 месеца. Ако поновни брис поново покаже ASC-US или теже промене, обавезно упутити на колпоскопију</li> <li>Код пацијенткиња старијих од 20 година потребно је урадити ХПВ тест. Негативна предиктивна вредност ХПВ теста је велика и уколико је овај тест негативан, следећи контролни преглед може се заказати кроз годину дана. Ако налаз буде негативан, пацијенткиња се може вратити у редовни 3-годишњи скрининг програм.</li> <li>Према Националном програму скрининга за рак грлића материце Србије, свака пацијенткиња са ASC-US се упућује на колпоскопију (пошто се на одговарајући начин излечи инфекција или третира атрофија)<sup>23</sup></li> <li>Уколико колпоскопија искључи постојање промена тежег степена, Папаникоалу тест се понавља на 6 месеци током периода од 1-2 године до најмање 3 узастопна нормална налаза. После тога пацијенткиња се може вратити у редовни скрининг.</li> <li>Ако је било који од поновљених налаза абнормалан, одлука о даљем поступку доноси се индивидуално, уз детаљан увид у претходни ток болести. У неким случајевима неопходно је урадити даљу дијагностику (биопсија и/или ендоцервикална киретажа, ексцизија омчицом)</li> <li>Труднице са ASC-US налазом третирају се као у општој популацији. Шест до осам недеља после порођаја неопходно је урадити колпоскопију и цитолошки преглед. Ендоцервикална киретажа у трудноћи није индикована</li> </ul> | I                              | Ц |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|
| <p><b>Атипичне <u>сквамозне</u> ћелије неодређеног значаја-не може се искључити постојање дисплазије (ПАП тест групе <b>IIIa/</b> Бетезда класификација <b>ASC-H</b>)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Пацијенткиња се одмах упућује на колпоскопију</li> <li>Даљи поступак зависи од налаза колпоскопије. Ако колпоскопски налаз искључи постојање промена тежег степена, Папаниколау тест се понавља на 6 месеци током периода од 1-2 године до најмање 3 узастопна нормална Папаниколау бриса</li> <li>У случају атипичног колпоскопског налаза тежег степена урадити биопсију и даље поступати према налазу</li> <li>Иако је у овим случајевима ХПВ тест позитиван у великом проценту случајева, може се урадити јер даје корисну оријентацију о даљем поступку. Уколико је ХПВ тест негативан, а два узастопна ПАП теста негативна, пацијенткиња се може вратити у редовни скрининг програм</li> <li>Уколико је било који од поновљених цитолошких налаза абнормалан, неопходно је урадити даљу дијагностику (биопсија, ЕЦЦ, ексизија омчицом)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | I | A |
| <p><b>Атипичне <u>јлездане</u> ћелије неодређеног значаја (ПАП тест групе <b>IIIa/</b> Бетезда класификација <b>AGC</b>)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Пацијенткиња се упућује на колпоскопију</li> <li>Даљи поступак зависи од налаза колпоскопије. Ако се колпоскопски идентификује промена, потребно је урадити биопсију и ендоцервикалну киретажу. Ако на ектоцервиксу нема атипичних колпоскопских налаза, обавезно урадити ендоцервикалну киретажу (ЕСС)</li> <li>Уколико биопсија и/или ендоцервикална киретажа (ЕСС) укаже на неоплазију или ендоцервикални АИС, мора се урадити конизација.</li> <li>Уколико су налази колпоскопије и хистологије нормални - поновити Папаниколау тест на 6 месеци до 4 узастопна негативна бриса. Ако било који поновљени Папаниколау тест покаже AGC, потребно је урадити дијагностичку ексизију/конизацију</li> <li>Код жена старијих од 40 година са налазом AGC потребно је урадити ендометријалну биопсију или експлоративну киретажу.</li> <li>Код труднице се порепоручује исти поступак као у општој популацији, осим ендоцервикалне киретаже и ендометријалне биопсије</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | I | Ц |
| <p><b>Дискариоза благог степена (ПАП тест групе <b>IIIb/</b> Бетезда класификација <b>L-SIL</b>)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Упутити пацијенткињу на колпоскопију</li> <li>Уколико је колпоскопски налаз нормалан или показује промене благог степена, поновити Папаниколау тест кроз 6 месеци, до три негативна цитолошка бриса. Епителу цервикса је неопходно време да се регенерише и поновљена цитологија не би требало да се ради у времену краћем од 3 месеца после претходног теста</li> <li>У случају колпоскопског налаза тежег степена или незадовољавајућег колпоскопског налаза (Зона трансформације типа 3-SCJ недоступна прегледу), урадити дијагностичку ексизију</li> <li>ХПВ тестирање на типове високог ризика не препоручује се као рутинска метода у даљем поступку код жена млађих од 35 година, пошто је ХПВ тест позитиван у преко 80% лезија благог степена</li> <li>Иако ХПВ тест код млађих жена са L-SIL променама није довољно селективан, треба га (сем ако се не планира третман) урадити женама старијим од 35 година. Ако је ХПВ тест негативан, а два поновљена цитолошка налаза такође негативна, пацијенткиња се може вратити на рутинске контроле</li> <li>Код L-SIL лезија није прихватљива »Види и третирај« (»<b>See and treat</b>«) стратегија, односно интервенција због налаза ацидо белх површина на првом прегледу, јер су у тим случајевима високе стопе непотребног третмана</li> <li>Поступак код цитолошког налаза L-SIL током трудноће је праћење. Уколико колпоскопски налаз искључи постојање промена тежих од интраепителних, контроле се заказују као и када пацијенткиња није трудна. Ендоцервикална киретажа није индикована.</li> </ul> | I | A |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |   |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|
| <p><b>Дискариоза средњег и тешког степена (ПАП тест групе IIIb или IV/ Бетезда класификација H-SIL)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Упутити пацијенткињу на колпоскопију</li> <li>• ХПВ тест није потребно радити</li> <li>• Ако је лезија видљива, циљана биопсија је одговарајући даљи дијагностички поступак.</li> <li>• Ако лезија није видљива треба урадити ЕСС.</li> <li>• Уколико су колпоскопски и хистолошки налази нормални поновити цитолошки тест кроз 3 месеца и ако поновни налаз показује промене средњег-тешког степена, урадити дијагностичку ексцизију</li> <li>• Код цитолошког налаза H-SIL током трудноће, неопходно је да колпоскопски преглед обави искусан колпоскопичар. Ако налаз одговара променама тешког степена и нема колпоскопских знакова за постојање лезије теже од интраепителне, биопсија се може изоставити. Контролни прегледи се заказују на 8-12 недеља.</li> <li>• Биопсија се у трудноћи ради код сумње на постојање промена тежих од интраепителних. У случају незадовољавајуће колпоскопије (промена улази у цервикални канал, SCJ недоступна прегледу- што је ретко у трудноћи), а понављаног H-SIL цитолошког налаза, урадити дијагностичку ексцизију</li> </ul> | I | A |
| <p><b>Цитолошки знаци аденокарцинома-ин-ситу (ПАП тест групе IV / Бетезда класификација AIS)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Праћење понављаним цитолошким прегледима код жена са почетним резултатом AIS је неприхватљиво</li> <li>• Код налаза AIS неопходно је одмах урадити колпоскопију и биопсију са ендоцервикалном киретажом (ЕСС)</li> <li>• Ако је колпоскопски преглед нормалан, потребно је одмах урадити дијагностичку ексцизиону процедуру класичном конизацијом ножем.</li> <li>• ХПВ тест није потребно радити</li> <li>• Уколико су присутне ендометријалне ћелије (ако је гландуларна лезија квалификована као ендометријална) обавезно урадити ендометријалну киретажу код жена старијих од 35 година или млађих од 35 уколико имају необјашњено вагинално крвавање</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | I | A |
| <p><b>Брис који указује на инвазивни карцином (ПАП брис групе V/ Бетезда класификација-Инвазивни карцином)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Колпоскопија и биопсија и/или ЕСС</li> <li>• ХПВ тест не треба радити</li> <li>• Ако је лезија клинички јасно видљива или пацијенткиња има симптоме, треба је одмах упутити у референтни центар како би се убрзао процес дијагностике и третмана</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | I | A |

## 5. Даљи дијагностички поступци

Пре него што се донесе било каква одлука о лечењу пацијенткиње са абнормалним цитолошким налазом, неопходно је имати дефинитивну дијагнозу. Даљи дијагностички поступци су:

- Колпоскопија
- Биопсија
- Ендоцервикална киретажа (ЕСС)
- Ексцизија грлића материце

Дефинитивна дијагноза поставља се хистопатолошким прегледом узорка ткива добијеног дијагностичком интервенцијом.

### 5.1. Колпоскопија

Када се добије абнормални цитолошки налаз, неопходно је одредити одакле он потиче. Улога колпоскопије укључује дефинисање величине и проширености лезије, откривање захваћености ендоцервикса, као и присуства мултицентричних лезија грлића и вагине. Сем тога, колпоскопијом се одређује најтеже промењено месту на епителу, одакле је потребно узети циљану биопсију. Такође, планирање третмана захтева детаљну оријентацију о величини и позицији промене, што је могуће постићи једино колпоскопијом.

Колпоскопија је оптичка метода, којом се површина грлића посматра кроз увећавајуће стакло. Пацијенткињи која је у гинеколошком положају, после макроскопског прегледа вулве, ставља се спекулум и визуализује грлић. Уколико је потребно узимају се брисеви за бактериолошки преглед и одстрањује се секрет и мукус. Потом се на површину грлића апликује 3% раствор сирћетне киселине.

Колпоскопски, после примене 3% сирћетне киселине, цервикална интраепителна неоплазија (CIN) се види као атипична зона трансформације. Диспластичне ћелије садрже велика једра, са абнормално великим количинама хроматина (протеина) и минималне количине гликогена, насупрот нормалном епителу који има минималне количине протеина и велику количину гликогена. Због тога поља са CIN после примене 3% раствора сирћетне киселине постају бела, а степен беле пребојености зависи од тежине лезије. Степен ацидо-беле пребојености треба процењивати после најмање 20 секунди деловања сирћетне киселине<sup>19</sup>. После апликације јода површине на којима се налази CIN остају необојене, јер у њима нема гликогена.

Основни задатак колпоскопије је да идентификује Зону трансформације и одреди да ли је она нормална или абнормална. Уочене промене класификују се на основу Колпоскопске терминологије коју је донела Интернационална федерација за колпоскопију и патологију грлића материце (International Federation of Colposcopy and Cervical Pathology- IFCPCP)<sup>33</sup>.

Промене благог степена (HPV/CIN 1) се најчешће могу видети као бледе ацидо-беле промене. Ове промене обично настају споро и имају непровидну до бледо белу боју, са границама које су паперјасте и нејасне. Обично се не виде васкуларне промене. Ако и постоје васкуларне абнормалности, то је типично фини мозаик или fine пункциције. Поља су мала и хомогена, а интеркапиларни размаци измедју васкуларних канала су нормални. Промене које одговарају CIN 1 често се могу помешати са: метаплазијом, ХПВ инфекцијом, трудноћом и процесима зарастања.

Промене које одговарају променама тежег степена (CIN2 и CIN3) су јасно видљиве. Површина ових промена може бити равна или благо неравна, а границе су оштре и јасне. Често промене тежег имају изглед било мозаика, било пункција. Степен беле боје је изразито велики, а после примене сирћетне киселине, лезије постају видљиве веома брзо, задржавају белу боју дуго времена и бледе полако. Обично су промене тешког степена велике површине. Не треба заборавити, међутим, да CIN 3 може бити присутан и на веома малој површини, али и тада, интензитетом боје, границама и површином, задржава колпоскопске одлике тешке лезије.

Колпоскопичар мора бити способан да тачно интерпретира налазе и да изведе биопсију са најсумњивијег места. Постоје ситуације када је неопходна даља евалуација и оне укључују неадекватну визуализацију сквамозног епитела (SCJ), инкомплетну визуализацију цервикалних лезија и недостатак корелације између цитолошких абнормалности и налаза визуелним прегледом и биопсијом. Ово може захтевати ексцизију омчицом (Лооп ексцизију) или конизацију ласером или ножем.

У пракси колпоскопија се користи за следеће три сврхе<sup>19</sup>:

1. за преглед жена са абнормалном цитологијом
2. за преглед жена са клинички сумњивим грлићем материце
3. као базична метода за рану дијагностику рака грлића материце у време гинеколошког прегледа; на овај начин је користио Хинселман и на исти начин се и данас користи у неким земљама Европе и Латинске Америке, обично удружено са цитологијом. Примењена на овај начин колпоскопија има велику сензитивност за детекцију премалигне болести, али због мале специфичности непогодна је за сврхе популационог скрининга.

У контексту поступка код жена које имају абнормалан цитолошки налаз, циљеви колпоскопије су<sup>19</sup>:

1. да прецизно одреди положај Зоне трансформације
2. да потврди или побије цитолошку сумњу на постојање CIN
3. да препозна или искључи инвазивни карцином
4. да препозна или искључи glandularnu болест
5. да олакша третман и прати прогресију или регресију болести

Даљи поступак код пацијенткиња са абнормалним цитолошким налазом зависи од налаза колпоскопије (Табела 5.1).

Табела 5.1. Поступак после колпоскопије код пацијенткиња са абнормалном цитологијом

| Цитологија                    | Колпоскопски налаз                                                                            |                                                                                                     |                                  |                  |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------|
|                               | Нормалан                                                                                      | Атипичан лаког степена                                                                              | Атипичан тежег степена           | Сумњива инвазија |
| Нормалан NILM<br>ПА I и ПА II | Праћење                                                                                       | Поновити цитологију и колпоскопију за 6 месеци                                                      | Биопсија и/или ЕСС<br>Конизација | Биопсија одмах!  |
| ASC-US<br>ПА IIIa             | Лечити инфекцију или урадити “естроген тест” а онда поновити цитологију *<br>Урадити ХПВ тест | Поновити цитологију и колпоскопију за 6 месеци<br>Урадити ХПВ тест                                  |                                  |                  |
| ASC-H<br>ПА IIIa              | Поновити цитологију и колпоскопију за 4-6 месеци*                                             | Биопсија и/или ЕСС                                                                                  |                                  |                  |
| AGC<br>ПА IIIa                | Ендоцервикална киретажа ЕСС                                                                   |                                                                                                     |                                  |                  |
| L-SIL<br>ПА IIIb              | Поновити цитологију за 4-6 месеци                                                             | Поновити цитологију и колпоскопију за 4-6 месеци<br>Код жена старијих од 35 година урадити ХПВ тест |                                  |                  |
| H-SIL<br>ПА IIIb, ПА IV       | Ендоцервикална киретажа ЕСС и/или дијагностичка конизација                                    | Биопсија и/или ЕСС<br>Конизација                                                                    |                                  |                  |
| AIS<br>ПА IV                  |                                                                                               |                                                                                                     |                                  |                  |
| Малигне ћелије<br>ПА V        |                                                                                               |                                                                                                     |                                  |                  |

\*ако је поновљена цитологија негативна, поновити цитологију и колпоскопију за 6 месеци

## 5.2. Биопсија

Биопсију грлића неопходно је узимати под колпоскопском контролом, са поља која показују највећи степен абнормалности. Узорак ткива би требало да садржи и површни епител и строму како би се могло одредити да ли је лезија строго интраепителијална или се шири у строму. Код великих и комплексних лезија, треба узети неколико исечака, са најтеже промењених места. У документацији је потребно прецизно навести са којих места је узет исечак.

Обично није неопходно дати локални анестетик, мада постоје докази да локална аналгезија може смањити непријатност приликом извођења биопсије. Корисна техника је и биопсија малом омчом за дијатермију, у ком случају треба дати локалну анестезију. Предност ове технике је добар узорак са адекватном количином строми и без дисторзије ткива.

Ако дође до крвављења после биопсије оно се може зауставити електрокаутеризацијом или апликацијом Монсел-овог раствора (Фери-субсулфат).

Узорак биопсије одмах треба ставити у 4% формалин, а затим што је пре могуће послати, уз прецизно попуњен пропратни формулар, у хистопатолошку лабораторију.

Биопсија се може изоставити и одмах планирати конизација уколико су цитолошки и колпоскопски налази у корелацији и одговарају променама тешког степена. За овакав поступак неопходно је да колпоскопију ради искусан гинеколог, чији налази имају велику тачност. Квалитет оваког приступа мери се процентом хистолошког налаза промена тешког степена у узорку ткива добијеном интервенцијом, који би требало да буде већи од 90%<sup>34</sup>.

## 5.3 Киретажа цервикалног канала

Киретажа цервикалног канала (ендоцервикална киретажа-ЕСС) је неопходна како би се дијагностиковале ендцервикалне лезије које се не виде ни колпоскопски или у случајевима када SCJ није доступна, а цитолошки налаз је абнормалан.

Узорак треба узети малом, оштром ендцервикалном киретом, специфично дизајнираном за ову сврху. Сав ендцервикални материјал, укључујући крв, мукус и фрагменте ткива треба отклонити из грлића киретом и ставити у 4% формалин, а затим послати у хистопатолошку лабораторију.

Присуство или одсуство инвазивне болести се најчешће не може потврдити, јер је узорак добијен киретманом обично површан и без строми. Због тога је у случају колпоскопских промена тешког степена које улазе у цервикални канал, поузданије урадити дијагностичку ексцизију.

Ендцервикалну киретажу не треба радити током трудноће.

## 5.4. Дијагностичка ексцизија

Дијагностичка ексцизија може се радити различитим методама, У зависности од величине промене, старости пацијенткиње и жеље за будућим рађањем, одређује се и метода, која може бити ексцизија омчицом (Лооп ексцизија), ексцизија ласером или класична конизација ножем.

Ако се раде и ексцизија и ендцервикална киретажа, прво треба отклонити конус, због тога што киретажа не само да може уништити епител на СЦЈ, него киретман може бити контаминиран диспластичним ћелијама које се налазе на SCJ.

## 6. Третман цервикалних интраепителних лезија

Стопе прогресије интраепителне неоплазије у карцином веома су различите и крећу се од 0,17% до 70%<sup>35</sup>. Време потребно за прогресију ових промена у тежи налаз је различито, чак и код пацијенткиња са присутним факторима ризика. Сматра се да је за прогресију најтежих форми интраепителијалне неоплазије у инвазивни карцином потребно је 3 до 10 година<sup>36</sup>. У неких пацијенткиња овај латентни период је толико дуг да можда до инвазије, у току живота, неће ни доћи. С друге стране, у неких је ток болести веома брз и може бити мерен месецима. Оваква тврђења се, међутим, заснивају на малом броју случајева, јер се лезије тешког степена практично увек отклањају.

Вероватноћа за прогресију у већи степен CIN или у инвазивни карцином је већа, што је тежи степен ћелијске атипичности. Код полно активних адолесценткиња и младих жена степен спонтане регресије промена ниског степена L-SIL (HPV/CIN1) креће се између 60 и 70 % у првој години и достиже 90 % након три године<sup>32</sup>. У око 15% случајева промена перзистира, у 0-30% случајева прелази у тежи степен (H-SIL), а мање од 1% и у инвазивни карцином. Већина ових промена представља експресију ХПВ инфекције и са елиминацијом инфекције долази и спонтане регресије налаза током 2 до 3 године после инфекције<sup>28</sup>. Због тога ексцизионе методе лечења нису прихватљиве као први избор код ових пацијенткиња.

Колпоскопичар мора да буде свестан да дијагноза CIN 1 није увек поуздана, због великог распона интер и интра- опсервер варијабилности: експертском ревизијом колпоскопски циљаних биопсија само 43% случајева потврдјена је дијагноза CIN 1, у 41% случајева налаз је снижен на нормалан, а у 13% је постављена тежа дијагноза (CIN 2 и CIN 3). Даље, у 23-55% ексцидираних узорака нађен је CIN 2 и CIN 3<sup>37</sup>. Иако код промена мале тежине CIN 1 (L-SIL) постоји већа тенденција ка спонтаној регресији, сматра се да се апсолутни ризик да ће се L-SIL промене у току 2-4 године погоршати у H-SIL износи 15-25%<sup>27, 38</sup>. То је разлог што код се промена које перзистирају више од 2 године инфекције предлаже лечење, а тада предност имају деструктивне методе (криотерапија, ласер итд.). Поступак са L-SIL мора бити избалансиран између вероватноће за спонтану регресију и негативне хистологије са могућим ризиком да се не третира нетачно дијагностикована (као лезија нижег степена) или пропуштена лезија високог степена.

Према досадашњим сазнањима промене тешког степена перзистирају у 50% случајева (15-96%), а стопа прогресије у канцер креће се око 20% (од 0 до 53%)<sup>28</sup>. Спонтана регресија забележена је у овим променама просечно у 29% случајева (од 4% до 67%) У новијим студијама, код жена млађих од 25 година са CIN 2 забележена је стопа регресије од 62%, па се све више доводи у питање потреба за непосредним третманом<sup>38</sup>.

Аденокарцином ин ситу (AIS) је ретка промена и њен удео у укупној патологији интраепителијалних налаза износи приближно 2 %. Велики број ових промена не открије се на време, јер је дијагностика несигурна. У 50–70 % случајева AIS су присутне и плочастоћелијске преинвазивне (CIN), које се лакше распознају у цервикалном брису. Код препорука за лечење мора се знати и да се AIS јавља мултифокално у 20 % случајева.

После добијања хистопатолошке дијагнозе даљи поступак се спроводи према протоколу:

## 6.1. Препоруке за третман цервикалних интраепителних лезија ниског степена (Дисплазија лаког степена/ Равни кондиломи-CIN 1/ L-SIL)

| Препорука                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Класа препоруке/<br>Степен доказа |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---|
| Код задовољавајуће колпоскопскопије (Зона трансформације видљива у целини) могућа су два приступа: праћење и активни третман.                                                                                                                                                                 | I                                 | Б |
| Код младих пацијенткиња и оних које желе трудноћу, праћење је пожељнија опција. Папаниколау брис са колпоскопијом понављати сваких 6 месеци док се не потврди регресија или се не уочи прогресија налаза.                                                                                     |                                   |   |
| Нема поузданих доказа који је оптимални период праћења, али се, уколико не дође до регресије промене, у пракси предлаже третман после 18 до 24 месеца                                                                                                                                         | IIa                               | Ц |
| Доношење одлуке о активном третману треба прилагодити сваком појединачном случају                                                                                                                                                                                                             | I                                 | Ц |
| Активни третман се препоручује:<br>- у случајевима незадовољавајуће колпоскопије<br>- онда када постоје велике лезије грлића<br>- уколико лезије перзистирају<br>- код жена старијих од 35 година<br>- код пацијенткиња за које постоји ризик да неће редовно долазити на контролне прегледе. | I                                 | Б |
| Уколико се интервенција ради код незадовољавајућег колпоскопског налаза метода треба да буде ексцизиона                                                                                                                                                                                       | I                                 | Ц |

## 6.2. Препоруке за третман интраепителних промена тешког степена (дисплазија средњег и тешког степена/ CIN 2, CIN 3/ H-SIL)

| Препорука                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Класа препоруке/<br>Степен доказа |   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---|
| Код лезија тешког степена није прихватљиво праћење.                                                                                                                                                                                                                                                                                  | I                                 | Ц |
| Третман може бити деструктивни и ексцизиони. Ексцизиони третман има предност због могућности процене хистопатолошког налаза и ефикасности третмана                                                                                                                                                                                   | I                                 | Ц |
| Мала ограничена поља CIN 2 могу се лечити деструктивним методама                                                                                                                                                                                                                                                                     | IIa                               | Ц |
| CIN 2 лезије велике површине захтевају ексцизију                                                                                                                                                                                                                                                                                     | IIa                               | Ц |
| Код жена млађих од 25 година којима је дијагностикован CIN2, а колпоскопски налаз је задовољавајући, може се прихватити праћење због велике вероватноће за спонтану регресију                                                                                                                                                        | IIa                               | Ц |
| Код CIN 3 лезија пожељно је применити ексцизиони третман                                                                                                                                                                                                                                                                             | I                                 | Б |
| Конизација се сматра довољном хируршком процедуром за третман CIN 3, уколико су ивице ресекције здраве.                                                                                                                                                                                                                              | I                                 | Ц |
| Хистеректомија није индикована као примарни третман лезија тешког степена и може се урадити уколико постоје други разлози (миоми, удружени пелвични тумори, ирегуларна крвављења која се не могу збринути конзервативним третманом), али само под условом да нема цитолошких или колпоскопских сумњи на постојање инвазивне болести. |                                   |   |
| Уколико се промене тешког степена дијагностикују у трудноћи, неопходно је искључити инвазивну болест, а затим колпоскопски и цитолошки преглед радити свака два месеца током трајања трудноће. Пацијенткињу треба поново прегледати 8 недеља после порођаја и поступити према налазу.                                                | I                                 | Ц |

### 6.3. Препоруке за третман Аденокарцинома ин ситу (AIS)

| Препорука                                                                                                                                                     | Класа препоруке/<br>Степен доказа |   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---|
| Налаз AIS увек захтева ексцизију са киретажом остатка цервикалног канала                                                                                      | I                                 | A |
| Поступак код жена са дијагностикованим AIS на конизацији зависи од година живота и жеље за очувањем фертилитета, као и од статуса ресекционих маргина         | II                                | C |
| Код жена које су завршине рађање, предлаже се хистеректомија због отежаног поузданог цитолошког праћења, велике стопе рецидива и мултифокалне природе болести | II                                | C |

## 7. Принципи и методе третмана

### 7.1. Избор методе

- Нема јасно супериорне конзервативне хируршке технике за лечење и ерадикацију цервикалне интра-епителне неоплазије (CIN)<sup>39</sup>. **(Степен препоруке IB)**
- Ексцизија је пожељнија од аблације због могућности хистопатолошког прегледа одстрањеног ткива **(Степен препоруке III)**
- **Аблативне процедуре** (криотерапија, радикална дијатермија, хладна коагулација и ласер вапоризација) су прихватљиве само под следећим условима:
  - Мора бити видљива цела Зона трансформације
  - Једна или више биопсије треба да буду узете са поља која колпоскопски показују најтеже промене
  - Резултат хистопатолошког прегледа биопсије треба да буде познат пре деструктивне терапије
  - Криотерапију не треба радити код великих лезија које захватају више од 75% грлића, лезија које прелазе на вагинални зид или се шире више од 2мм изван крио-сонде. Ово се односи и на хладну коагулацију, али не и на радикалну дијатермију
  - Не сме постојати сумња на инвазивну болест ни цитолошки, ни колпоскопски, нити у налазу биопсије
  - Цитолошки брис не сме показивати атипичне glandуларне ћелије
  - Деструктивна терапија треба да се проводи под колпоскопском контролом од стране искусног колпоскопичара
  - Мора бити обезбеђено адекватно праћење
- **Ексцизионе процедуре** (конизација ножем, ласер конизација, ексцизија омчицом) обавезно је урадити
  - Ако лезија захвата ендоцервикални канал
  - Уколико постоје велике, комплексне лезије
  - Код незадовољавајућег налаза (Сквамоколумнарна граница није доступна прегледу)
  - Ако не постоји корелација између цитологије и колпоскопије
  - У случају рекурентне болести

### 7.2. Извођење интервенције

- Узорак (величина и начин ексцизије) може се сигурно планирати само на основу колпоскопског прегледа од стране искусног колпоскопичара<sup>40</sup>. Величина и облик ексцидираног узорка одређена је величином и положајем лезије.
- Свака терапијска процедура на грлићу материце требало би да се изводи под колпоскопском контролом
- Интервенцијом би требало отклонити лезију заједно са целом Зоном трансформације
- Дубина отклоњеног ткива (било аблативном, било ексцизионом техником) треба да буде најмање 7 мм<sup>34</sup>.
- Ако лезија захвата канал, после ексцизије треба урадити ендоцервикалну киретажу
- Пожељно је отклоњени део ткива обележити на 12 сати, како би се патологу олакшала оријентација узорка
- Хирург би требало да избегне оштећење екто-цервикалног епитела или ендо-цервикалног канала
- Код налаза тежег степена пожељно је отклонити лезију у једном узорку. Ексцизија грлића у мултилим фрагментима може отежати хистопатолошки преглед.

- Ако се примењује Ексцизија омчицом, спољње ушће и доњи део канала треба да буде отклоњен у једном узорку. Болест латерално од централног поља може бити отклоњена одвојено
- Приликом извођења процедуре, мора се водити рачуна да се на минимум смањи ризик од споредних ефеката као што су хеморагија и стеноза цервикалног канала и/или спољашњег ушћа грлића материце

### 7.3. Хистопатолошки преглед

- Хистолошки преглед треба да ради патолог који има искуство у гинеколошкој патологији
- Хистопатолог мора имати податке о цитологији и колпоскопском налазу
- Конизација ножем даје маргине које нису оштећене термичким артефактима, док маргине после ексцизије омчицом или ларесом могу бити оштећене. Уколико интервенцију ради искусан оператор термичка оштећења су обично минимална
- Узорак достављен у мултиплим фрагментима отежава хистолошки преглед и доношење одлуке о дефинитивном налазу. Уз то, ако је присутна микроинвазивна болест може бити немогуће одредити субстадијум или дефинисати комплетност ексцизије у фрагментисаном узорку
- Извештај патолога мора да садржи дефинитивну хистолошку дијагнозу и статус ресекционих ивица (латералних и апикалне), као и налаз ендоцервикалног канала уколико је урађена ЕСС.

### 7.4. Компликације третмана

Компликације после деструктивних метода су описане али су ретке и углавном се ради о крвављењу, појачаној секрецији и инфекцији. Касне компликације укључују цервикалну стенозу и инсуфицијенцију грлића материце, која може довести до абортуса у средњем триместру. Ове компликације су чешће удружене са конизацијом ножем. Уз то, показано је да су све ексцизионе процедуре удружене са повећаном учесталости мале тежине детета на рођењу, и превременим порођајем кад се пореде са женама које никад нису имале третман<sup>41</sup>.

Ризик за неповољан исход будуће трудноће после ексцизионе терапије треба да буде одмерен у односу на ризик од рецидива и тешкоћама у евалуацији комплетности интервенције када се примењују аблативне методе (**Степен препоруке II Б**). Код жена које захтевају очување фертилитета аблација се може прихватити ако је лезија потпуно видљива колпоскопски, не захвата сва четири квадранта грлића и ако се очекује да ће се интервенцијом постићи потпуна деструкција лезије.

Свака жена којој се предложи ексцизиона терапија треба да буде обавештена о могућим неповољном акушерском исходу будуће трудноће (**Степен препоруке IB**).

### 7.5. Некомплетна ексцизија

Ресекционе маргине после ексцизије омчицом/конизације су позитивне у 5.7% до 53% случајева. У већини студија овај проценат је између 15 - 20%<sup>42</sup>. Фактори који су најчешће узрок заостале неоплазије су повезани са пацијентом (старост, паритет), особинама лезије (величина лезије, ширење CIN у крипти цервикалног канала и број митоза) и искуством оператора. Стопа позитивних маргина код мање искусних лекара је 22%, а код специјалиста обучених за колпоскопију и доњу гениталну патологију само 5%<sup>43</sup>.

Могућности даљег поступка код налаза позитивних ресекционих маргина су

- Хистеректомија
- Ре- конизација
- Праћење

Која ће се од ових могућности изабрати зависи од

- Хистолошког налаза на позитивним маргинама и у киретману цервикалног канала
- Од тога која је маргина позитивна (латерална или апикална)
- Старости пацијенткиње и жеље за даљим рађањем
- Метода који је примењен за третман

Код младих жена које желе још да рађају, праћење је прихватљива опција због тога што:

- Резидуална болест се после ре-интервенције не пронађе у око 50% случајева
- Чисте маргине не искључују резидуалну болест
- Ако је примењен ласер или ексцизија омчицом база конуса се додатно третира како би се обезбедила хемостаза
- Постоји вероватноћа спонтане регресије резидуалне промене после третмана
- Следећа процедура може имати споредне ефекте и компликације

Свим женама старијим од 50 година које имају CIN 3 на ендо-цервикалној маргини и код којих се не може гарантовати задовољавајућа цитологија и колпоскопија, треба урадити поновну ексцизију како би се добиле здраве маргине. Уколико због величине прве интервенције не постоје услови за ре-ексцизију грлића (ексцизија омчицом или конизација), може се урадити хистеректомија.

## 8. Праћење после лечења интраепителних промена грлића материце

Неуспех третмана има за последицу рекурентну интраепителну болест или чак настанак инвазивног канцера. Учесталост рецидива или перзистенције CIN после третмана је између 1-21%<sup>44</sup>. Стопе рецидива је у тесној вези са статусом маргина. Позитивне маргине конуса су фактор ризика за резидуалну/рекурентну болест. Овај ризик је мањи кад су маргине чисте и износи око 2.9%–12%. Код пацијенткиња са захваћеним маргинама стопа рецидива је од 22% и 28.9.%. Већина рецидива се детектује у прва 24 месеца праћења<sup>45</sup>.

Фактори који утичу на праћење су старост жене (жене старије од 40 година имају већи ризик за перзистентну или рекурентну болест), тип лезије (гландуларне захтевају пажљиво праћење), градус лезије (лезије високог степена имају већу вероватноћу да перзистирају или се поново појаве) и хистологије захваћених маргина (комплетна или инкомплетна ексцизија). Сателитске лезије које су последица ХПВ инфекције лоциране изван ТЗ су најважнији независан фактор ризика за рецидив код жена са здравим ресекционим маргинама, као и ширење у ендоцервикалне крипте и старост пацијенткиње.

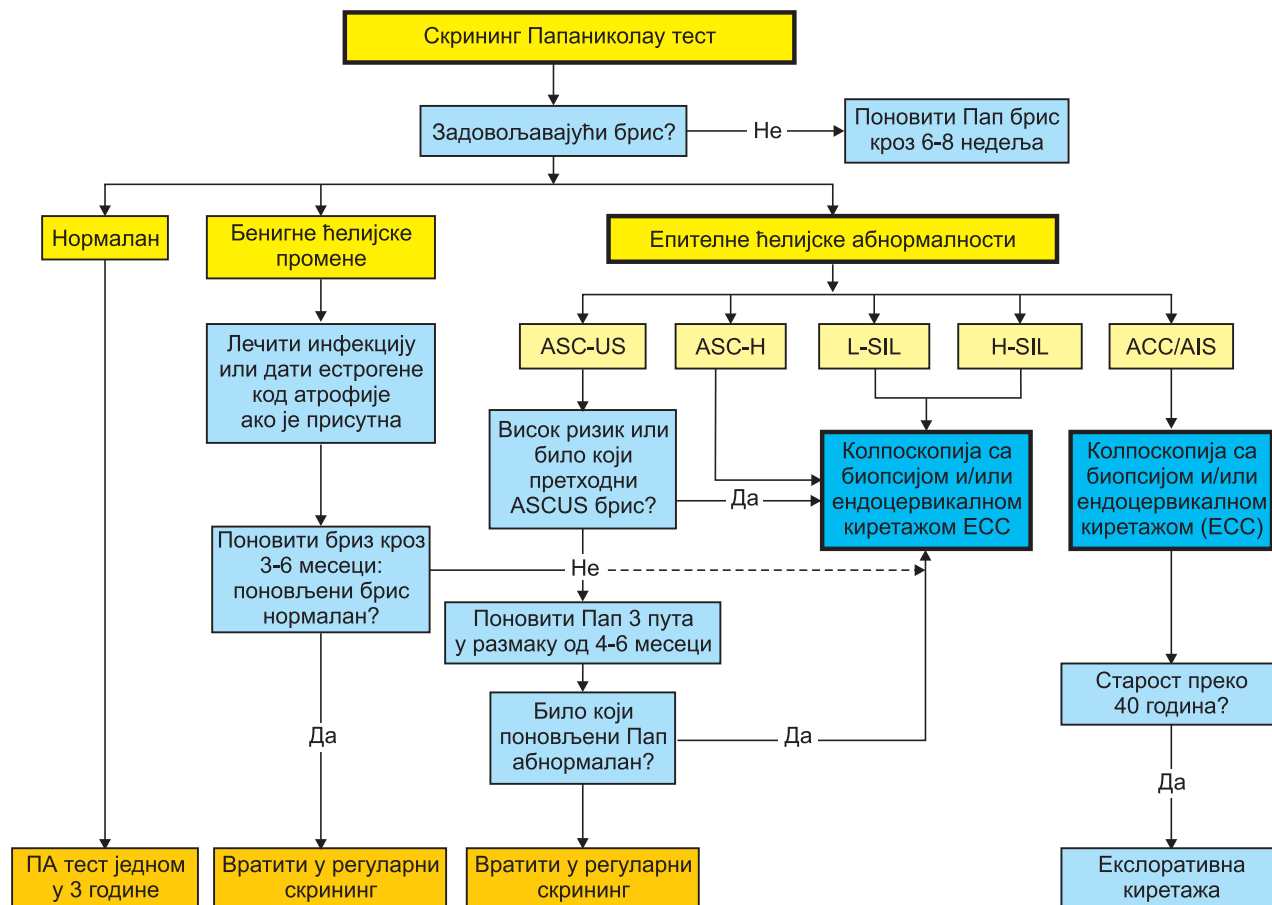
Независно од ризика за резидуалну или рекурентну интраепителну болест, све жене које су лечене због CIN имају пет пута већи ризик за настанак инвазивног карцинома него општа популација и то независно од методе којом је рађена интервенција<sup>45</sup>. Због тога је обавезно праћење свих жена, најмање 10 године после третмана.

Позитиван ХПВ тест, чак и у присуству нормалне цитологије, може на време и тачно предвидети неуспех третмана. Сензитивност ХПВ теста у детекцији неуспеха третмана достиже 100%, док специфичност варира од 44-84%. Код жена чије се лечење сматра успешним 84.2% је имало негативан постоперативни ХПВ тест, а 15.8% позитиван, док су код жена у којих је касније утврђена рекурентна болест ови проценти били 17.2% и 82.8%<sup>46</sup>. Због значајно више сензитивности (1.27; 95% CI 1.06-1.51), а не много мање специфичности (0.94; 95% CI 0.87-1.01), ХПВ тест сматра бољим параметром за праћење од поновне цитологије<sup>47</sup>.

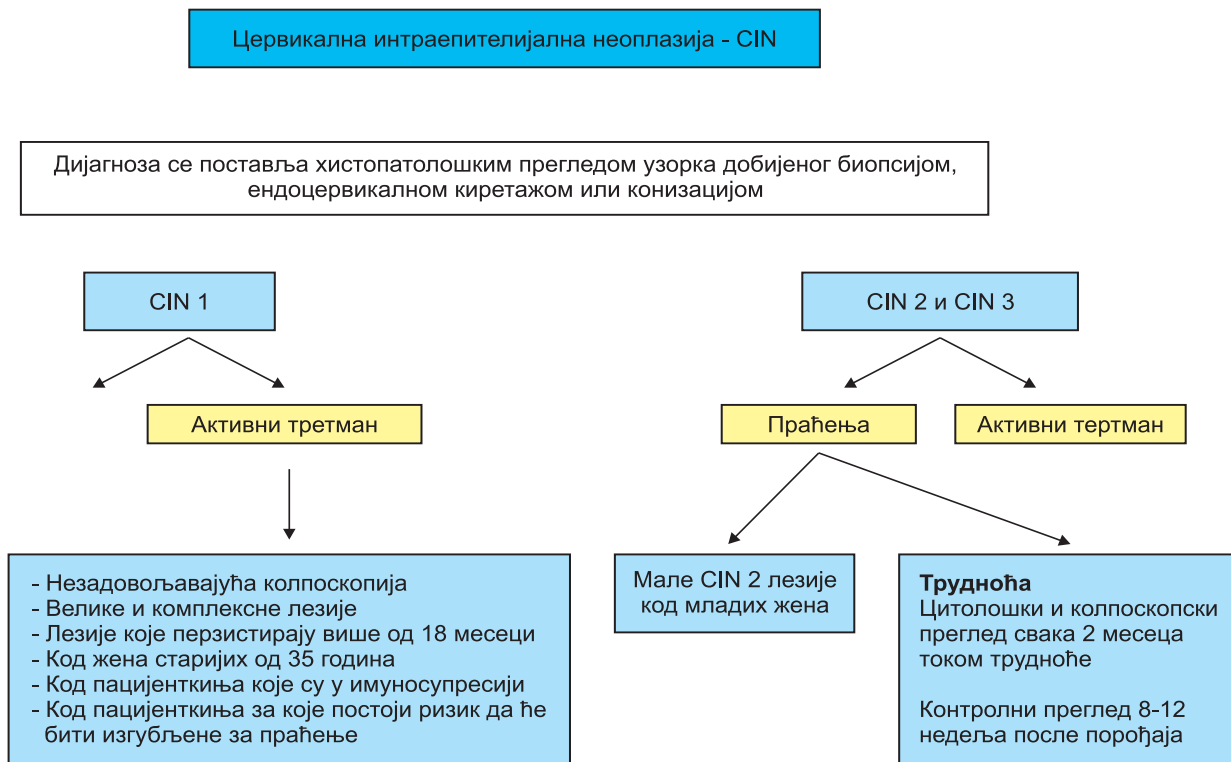
### 8.1. Препоруке за праћење жена лечених због ЦИН

| Препорука                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Класа препоруке/<br>Степен доказа |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----|
| Већина перзистентних/рекурентних болести после лечења CIN 2, CIN 3 и AIN открије се у прва 24 месеца праћења. У том периоду прегледе је потребно радити на 6 месеци. Уместо цитолошких тестова може се урадити ХПВ тест и цитолошки преглед 6 до 12 месеци после интервенције. Ако су оба теста негативна, праћење се може наставити на годину дана.                                            | II                                | II |
| Ризик за настанак инвазивног канцера траје много дуже, због чега је све пацијенткиње неопходно пратити једном годишње, најмање 10 година после лечења. Праћење укључује цитолошки и колпоскопски преглед.                                                                                                                                                                                       | II                                | II |
| После конизације ножем, цитологија је много поузданији метод праћења од колпоскопије                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | I                                 | II |
| Постоје докази да је ХПВ тест много сензитивнији од цитологије у праћењу после третмана, али је при томе далеко мање специфичан од цитологије. Женама које су лечене због интраепителне болести високог степена (CIN2, CIN3, GCIN) може се предложити ХПВ тест 6 месеци после интервенције. У случају негативног резултата следећи контролни цитолошки преглед може се заказати за годину дана. | I                                 | II |

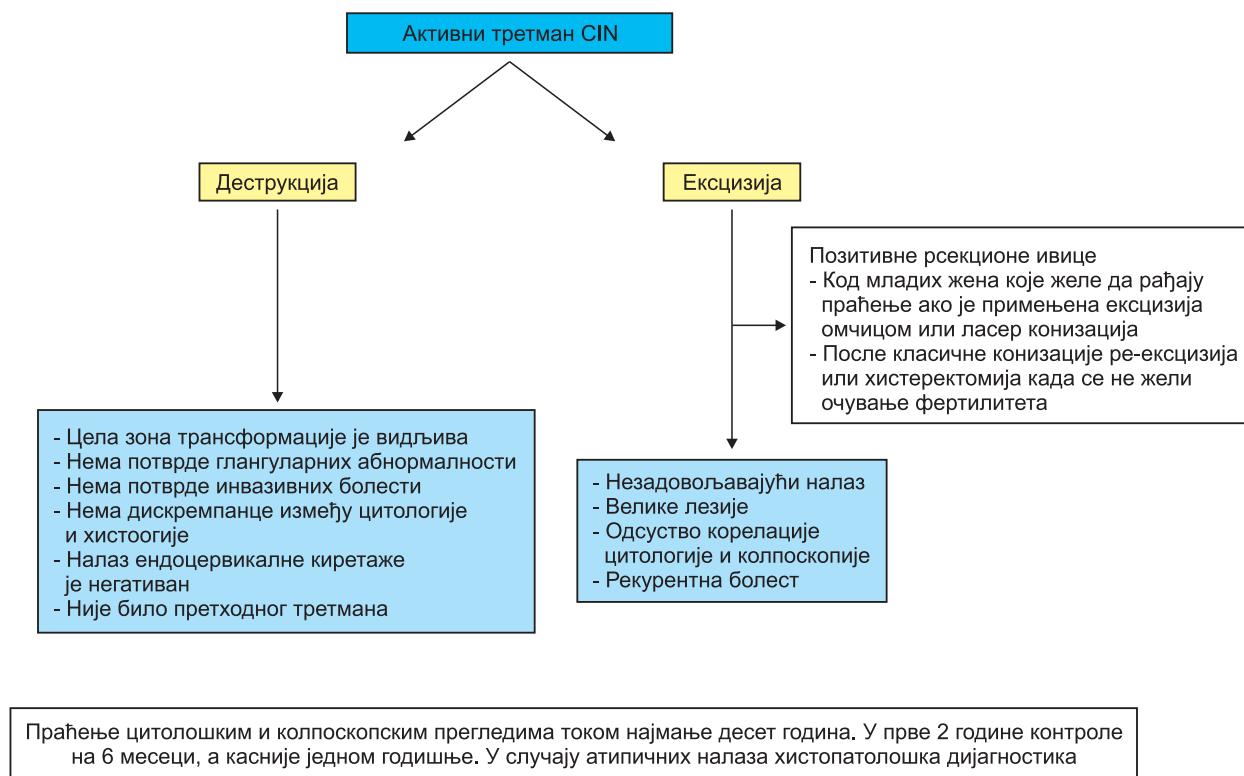
## Алгоритам 1: Поступак са налазом Папаниколау теста



## Алгоритам 2: Поступак са Цервикалном интраепителном неоплазијом-CIN



### Алгоритам 3: Активни третман CIN



---

## 9. Клиничка слика рака грлића материце

Рак грлића материце развија се веома споро и у већини случајева потребно је 8 до 10 година да из фазе премалигне промене пређе у инвазивни карцином. Током тог времена, ни премалигне промене, ни почетни карцином не дају никакве симптоме. Због тога је једини начин да се ова болест открије у раној фази развоја редовни гинеколошки преглед и узимање бриса грлића материце за цитолошки преглед (Папаниколау тест).

Када се рак грлића материце прошири, обично даје следеће симптоме:

- Крвављење после полног односа
- Упоран сукрвичав вагинални секрет
- Бол у малој карлици

Вагинално крвављење је најчешћи симптом који се појављује у пацијенткиња са узнатпредовалим инвазивним карциномом грлића. Најчешће је то посткоитално крвављење, али се може појавити и као ирегуларно интерменструално или постменопаузно крвављење. Може бити присутна изразито појачана вагинална секреција непријатног мириса.

Уколико постоји дуготрајно крвављење, пацијенткиња се може жалити на слабост или друге симптоме који су последица анемије. Крвављења из туморских крвних судова могу некада бити тако јака и изненадна да су неопходне трансфузије како би се побољшало опште стање пацијенткиње. Оваква крвављења настају после повреде новостворених туморских крвних судова, током односа, приликом прегледа, узимања узорка ткива за хистопатолошки преглед или спонтаним одвајањем некротичних туморских маса.

Понекад се може јавити бол у малој карлици или хипогастријуму и он је обично последица некрозе тумора или удружене пелвичне инфламаторне болести. Неке пацијенткиње могу се жалити на бол у лумбосакралној или глутеалној регији и у овим случајевима мора се мислити на могућност захваћености илијачних или парааортних лимфних чворова са ширењем на лумбосакралне корене спиналних нерава или на хидронефрозу. Понекад епигастични бол или бол у леђима могу бити последица метастаза у парааортне лимфне чворове.

Уринарни или ректални симптоми (хематурија, ректално крвављење) могу се појавити у каснијим стадијумима болести, као последица инвазије тумора у бешику или ректум. Ако је болест узнатпредовала биће присутне и остале одлике малигне болести, као што су губитак тежине, кахексија и општа слабост.

**Највећи број случајева инвазивног рака грлића материце дијагностикује се код жена које нису редовно одлазиле на гинеколошке прегледе.**

## 10. Хистопатологија рака грлића материце

Светска здравствена организација (SZO, WHO) дефинише три категорије епителијалних тумора грлића материце: сквамозне, glandуларне (аденокарцином) и друге епителијалне туморе укључујући неуроендокрине туморе и недиферентован карцином. Сквamoцелуларни карциноми чине око 70-80% свих карцинома грлића материце, док се адекoнарциноми јављају у 10-15% случајева<sup>48</sup>.

Сквaмoзни карциноми су састављени од ћелија које су јасно сквaмoзне, али се разликују било у облику раста или цитолошкој морфологији. У градирању ових тумора раније је коришћен Бродерс-ов систем градирања. Касније су ови тумори класификовани у кератонизујуће, некератизујуће и ситно-ћелијске карциноме. У новијој СЗО класификацији израз ситно-ћелијски карцином резервисан је за туморе неуроендокриног типа.

Код аденокарцинома распоред инвазивних жлезда је веома варијабилан и неки тумори су делом или у великој мери папиларно. Око 80% аденокарцинома грлића материце су ендoцервикалног типа. Већина ових аденокарцинома су добро диферентовани, али су цитолошког градуса 2 или 3. Када се упореди по стадијумима са планоцелуларним карциномом, аденокарцином има значајно ниже стопе преживљавања, са већом стопом удаљених рецидива. Само под-тип папиларног или вилoгlandуларног карцинома се сматра добро диферентованим због своје добре прогнозе.

### 10.1. Принципи одређивања хистопатолошке дијагнозе

- Хистопатолошки преглед узорака ткива добијених у циљу дијагностике или терапије рака грлића материце требало би да ради патолог специјализован за гинеколошку онкологију
- За одређивање хистолошког типа тумора примењује се WHO класификација 2004<sup>48</sup> (Табела 10.1.), а уколико је потребно и имунохистохемијске методе
- За одређивање хистолошког градуса користи се модификован Бродерс систем за планоцелуларне карциноме; за аденокарциноме се примењују архитектурални и цитолошки критеријуми<sup>49</sup>.

Табела 10.1. WHO хистопатолошка класификација малигних тумора грлића материце<sup>48</sup>

| Хистолошки тип                                   | Хистолошки подтип                                                                                                                                                                                                                               | Варијанта подтипа                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Сквamoцелуларни карцином</b>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- кератинизујући</li> <li>- не-кератинизујући</li> <li>- папиларни</li> <li>- верукозни</li> <li>- кондиломатозни</li> <li>- сличан лимфоепителиому</li> <li>- сквamo-транзициони</li> </ul>             |                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Аденокарцином</b>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- муцинозни</li> <li>- ендометриоидни</li> <li>- светлих ћелија (Clear-cell)</li> <li>- серозни</li> <li>- мезонефрични аденокарцином</li> </ul>                                                         | Муцинозни <ul style="list-style-type: none"> <li>- ендoцервикални</li> <li>- интестинални</li> <li>- карцином прстенастих ћелија</li> <li>- минималне девијације</li> <li>- вилогландуларни</li> </ul> |
| <b>Остали епителни тумори</b>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- аденосквamoзни карцином</li> <li>- карцином стакластих ћелија</li> <li>- аденоид цистични</li> <li>- аденоид базални</li> <li>- неуроендокрини</li> <li>- недиферентовани</li> </ul>                   | Неуроендокрини <ul style="list-style-type: none"> <li>- карциноид</li> <li>- атипични карциноид</li> <li>- ситно-ћелијски карцином</li> <li>- неуроендокрини карцином великих ћелија</li> </ul>        |
| <b>Мезенхимни тумори и туморима слична стања</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- леиомиосарком</li> <li>- ендометриоидни стромални сарком ниског степена</li> <li>- недиферентовани ендoцервикални карцином</li> <li>- ботриоидни сарком</li> <li>- остали мезенхимни тумори</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Мешани епителијални и мезенхимални тумори</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- карциносарком</li> <li>- аденосарком</li> <li>- Willmsov тумор</li> </ul>                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Меланоцитични</b>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Малигни меланом</li> </ul>                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Разни тумори</b>                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Тумори герминативних ћелија (Yolk sac тумор)</li> </ul>                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Лимфоидни и хематопоеетски тумори</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Малигни лимфом</li> <li>- Леукемија</li> </ul>                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Секундарни тумори</b>                         |                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                        |

## 11. Ширење тумора

Хистолошки најраније препознатљив стадијум стромалне инвазије су мали пупољци инвазивних ћелија морфологије сличне CIN 3 од којег настају. Са постепеним напредовањем инвазије виде се даље морфолошке карактеристике, као што су боља диференцијација, стромална реакција на инвазију тумора која може бити густ, локализован лимфоцитни инфилтрат и растресита, јасна, некад едематозна строма. Како тумор постаје већи и прогредира од индивидуалних прстоликих израштаја у комплекснији облик, јављају се остале морфолошке слике и то су мерљиве димензије тумора, облик раста и лимфоваскуларна инвазија (LVI)<sup>49</sup>.

Тумор се даље може ширити:

- Директном инвазијом у околне структуре (цервикалну строму, корпус утеруса, вагину и параметрија)
- Лимфатичним метастазама
- Метастазама путем крвних судова
- Директном интраперитонеалном имплантацијом.

Локално тумор се шири кроз ткивне просторе или дуж суседних површина. Утврђено је да у око 10-30% пацијенткиња са инвазивним карциномом грлића постоји проширеност тумора од доњег сегмента утеруса на ендометријум. Ово се најчешће дешава када је почетна лезија локализована у ендоцервиксу. Са грлића, тумор се може проширити на сводове вагине или на парацервикална и параметријална ткива, када може доћи до оптураторне фасције и зида мале карлице. Такође, могућа је директна инвазија бешике, ректума или оба ова органа, са или без појаве везиковагиналне или ректовагиналне фистуле.

Грлић материце има веома богату лимфатичну мрежу која је много израженија у мишићним слојевима. Када тумор начини инвазију ових структура, постоји већи ризик од дисеминације у регионалне лимфне чворове. У лимфне просторе тумор улази емболизацијом. Карцином грлића најпре се шири у парацервикалне и параметријалне лимфне судове, дајући метастазе у оптураторним лимфним чворовима (који се сматрају медијалном групом спољњих илијачних чворова), у хипогастричне, као и у друге спољње илијачне и сакралне лимфне нодусе чворове. Метастазе се такође могу појавити у лимфним чворовима заједничке илијачне артерије, парааортално или у ингвиналним чворовима. Ово је секундарна група лимфних нодуса и присуство тумора у њима, сматра се удаљеним метастазама.

Учесталост захваћености лимфних чворова је у корелацији са стадијумом болести (Табела 11.1.). Позитивни лимфни чворови налазе се у 15-20% пацијенткиња са FIGO стадијумом I, 25-40% у стадијуму II и око половине случајева (50%) у вишим стадијумима болести<sup>50</sup>.

Табела 11.1. Инциденца пелвичних и парааортних метастаза према стадијумима карцинома грлића материце

| FIGO стадијум болести | % позитивних чворова<br>мале карлице | % позитивних парааортних<br>чворова |
|-----------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Ia1 (мање од 1мм)     | 0                                    | 0                                   |
| Ia1 (1-3мм)           | 0,6%                                 | 0                                   |
| Ia2 (3-5мм)           | 4,8%                                 | мање од 1%                          |
| Iб                    | 15,9%                                | 2,2%                                |
| Iб1 мање од 1 цм      | 0                                    |                                     |
| Iб1 мање од 2 цм      | 7%                                   |                                     |
| Iб1 2-4 цм            | 26%                                  |                                     |
| Iб2                   | 27-50%                               | 20.6                                |
| IIa                   | 24,5%                                | 11%                                 |
| IIб                   | 31,4%-40%                            | 19%                                 |
| III                   | 44,8%                                | 30%                                 |
| IV                    | 55%                                  | 40%                                 |

Хематогена дисеминација кроз венске плексусе и парацервикалне вене настаје много ређе, али се ипак може видети у узнатредовалим стадијумима болести. Најчешћа места хематогених метастаза су плућа, медијастинални и супраклавикуларни лимфни чворови, кости и јетра.

## 12. Стадијум болести

### 12.1 Методе које се користе за одређивање стадијума рака грлића материце

Одређивање стадијума код малигних тумора помаже у планирању терапијских поступака, омогућава поређење резултата лечења и указује на могућу прогнозу. Стадијум болести се може одредити клинички, хируршки и патолошки.

Одређивање стадијума карцинома грлића материце, према препорукама Интернационалног Удружења гинеколога и опстетричара (FIGO) базира се на клиничкој евалуацији болести, пре отпочињања лечења<sup>51</sup>. Стадијум болести који се одреди на основу клиничког прегледа касније не подлеже променама, нити због додатних дијагностичких процедура, нити као последица лечења или прогресије болести.

У циљу постављања дијагнозе карцинома грлића и одређивања стадијума користе се: клиничке, цитолошке, хистопатолошке, радиолошке, лабораторијске и друге дијагностичке методе.

Неопходни прегледи:

- анамнеза
- клинички преглед (локални налаз, бимануелни вагинални и ректални преглед)
- колпоскопија, ексфолијативна цитологија- Папаниколау тест, биопсија, киретажа, конизација
- хистопатолошки налаз са свим стандардним параметрима тумора
- комплетна крвна слика и биохемијске анализе (укључујући и тестове функције бубрега и хемоглобин)
- Компјутеризована томографија (ЦТ) абдомена
- Магнетна резонанца (МР) мале карлице
- радиографија плућа у два правца
- абдоминални и пелвични ултразвучни преглед код стадијума Ia; трансректални експертски ултразвук (величина и положај тумора, однос између волумена тумора и грлића) код стадијума Ib

Допунска испитивања:

- ЦТ урографија, интравенска урографија (ИВУ) или ултразвучни преглед бубрега
- цистоскопија и ректоскопија
- ЦТ грудног коша

Код одмаклих стадијума или у циљу диференцијалне дијагнозе користе се и друге дијагностичке методе према индикацијама.

Радиолошки преглед пацијенткиња са видљивим раком грлића материце је основни део стратегије за одређивање најоптималнијег лечења и код примарне презентације и код повратка (рецидива, релапса) болести или компликација третмана.

Магнетна резонанца се данас сматра референтним комплементарним прегледом, јер је супериорнија од ЦТ-а за процену проширености тумора, а једнака ЦТ-у у процени захваћености лимфних чворова<sup>52</sup>. Показано је да ЦТ има мању сензитивност (55%) за детекцију параметријалне инвазије од МР прегледа (74%)<sup>53</sup>. Ултра-мале партикуле гвожђе оксида (ултра-смалл партицлес оф ирон оксиде- УСПО) коришћене као контраст за МР, изгледа да побољшавају сензитивност прегледа и њихова примена се тренутно испитује. Показано је да је сензитивност позитронске емисионе томографије (ПЕТ) 100%, а специфичност 99%, али се улога ПЕТ скена у стадирању цервикалног карцинома још увек евалуира и пореди са хируршким нодалним стадирањем<sup>54</sup>. ПЕТ-ЦТ може тачно одредити и примарни тумор и детектовати метастатско ширење, а има потенцијал да боље изврши селекцију пацијената за хирургију од само ПЕТ скена<sup>55,56</sup>.

Табела 12.1. Тачност појединих радиолошких (имицинг) метода у одређивању стадијума карцинома грлића материце<sup>52</sup>

|                                                  |              | МР %          | ЦТ %          | ПЕТ%          |
|--------------------------------------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| Детекција примарног тумора (макроскопска болест) | Сензитивност | 93-100        | Нема података | 100           |
|                                                  | Специфичност | 93-100        | Нема података | 100           |
| Захваћеност параметрија                          | Сензитивност | 74-85         | 55            | Нема података |
|                                                  | Специфичност | 85            | 75            | Нема података |
| Захваћеност лимфних чворова                      | Сензитивност | 60            | 43            | 84            |
|                                                  | Специфичност | 91            | 91            | 95            |
| Захваћеност бешике                               | Сензитивност | 75            | Нема података | Нема података |
|                                                  | Специфичност | 91            | 73            | Нема података |
| Захваћеност ректума                              | Сензитивност | 71            | Нема података | Нема података |
|                                                  | Специфичност | Нема података | Нема података | Нема података |

Ултразвук није поуздан ни у одређивању промарне величине тумора, нити статуса лимфних чворова<sup>57</sup> Трансректални ултразвук може бити користан, али само ако га раде веома искусни сонографичари посвећени патологији мале карлице<sup>58</sup>.

Лимфангиографија није рутински доступна у многим центрима. Иако нема компаративних студија које би лимфангиографију упоредили са ЦТ и МР, сматра се да је мање сензитивна него други савемени модалитети за преоперативну процену, са позитивним предиктивним вредностима које су код карцинома грлића материце варијабилне (14-80%)<sup>57</sup>.

Постоје конзистентни докази да и ЦТ и МР имају лошу сензитивност за детекцију метастаза у лимфне чворове, уколико се користе критеријуми величине (генерално, граница промера чвора је 1цм за позитивну захваћеност) и морфологије лимфних чворова и у малој карлици и пара-аортално. Ово је последица присуства метастаза и у лимфним чворовима које су нормалне величине. МР је нешто бољи него ЦТ<sup>52,59</sup> 57,78, а ПЕТ-ЦТ скен је за сада најтачнији имицинг метод за детекцију захваћености лимфних чворова<sup>56,60</sup>. Код болести раног стадијума ПЕТ-ЦТ има сензитивност између 53% и 73% и специфичност између 90% и 97% за детекцију захваћености лимфних чворова, док се код узнатредовале болести сензитивност за детекцију захваћености пара-аортних лимфних чворова повећава на 75%, а специфичност на 95%<sup>60</sup>.

Са налазима свих потребних прегледа, болест се сврстава у један од стадијума болести одређених ФИГО класификацијом (Табела 12.2.). Паралелно, користи се и пТНМ систем класификације тумора (Табела 3.3.)<sup>61</sup>.

## 12.2. FIGO систем одређивања стадијума рака грлића материце

| FIGO систем стадирања, 2009 <sup>51</sup>                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Стадијум I</b>                                                                                                                                                                               |
| <b>Карцином је стриктно ограничен на грлић (ширење на корпус не треба да буде узето у обзир)</b>                                                                                                |
| <b>Стадијум IA:</b><br>Инвазивни карцином који се може дијагностиковати само микроскопски, да најдубљом инвазијом ≤5 мм и највећим ширењем ≤7 мм                                                |
| <b>Стадијум IA1:</b> Измерена стромална инвазија од ≤3.0 мм у дубину и ширење ≤7.0 мм.<br><b>Стадијум IA2:</b> Измерена стромална инвазија од >3.0 мм, а ≤5.0 мм са ширењем не већим од >7.0 мм |
| <b>Стадијум IB:</b> Клинички видљиве лезије ограничене на грлић материце или пре-клинички канцер већи од стадијума IA*                                                                          |
| <b>Стадијум IB1:</b> Клинички видљива лезија ≤4.0 цм у највећој димензији<br><b>Стадијум IB2:</b> Клинички видљива лезија >4.0 цм у највећој димензији                                          |
| <b>Стадијум II</b>                                                                                                                                                                              |
| <b>Карцином грлића који врши инвазију изван утеруса, али не на пелвични зид, нити на доњу трећину вагине</b>                                                                                    |
| <b>Стадијум IIA:</b> Без инвазије у параметријуме                                                                                                                                               |
| <b>Стадијум IIA1:</b> Клинички видљива лезија ≤4.0 цм у највећој димензији<br><b>Стадијум IIA2:</b> Клинички видљива лезија >4 цм у највећој димензији                                          |
| <b>Стадијум IIB:</b> Са јасном инвазијом параметрија                                                                                                                                            |
| <b>Стадијум III</b>                                                                                                                                                                             |
| <b>Тумор се шири до пелвичног зида и/или захвата доњу трећину вагине и/или доводи до хидронефрозе или не-функционалног бубрега**</b>                                                            |
| <b>Стадијум IIIA:</b> Тумор захвата доњу трећину вагине, без ширења на пелвични зид<br><b>Стадијум IIIB:</b> Ширење до пелвичног зида и/или хидронефроза или не-функционални бубрег             |
| <b>Стадијум IV</b>                                                                                                                                                                              |
| <b>Карцином се проширио изван мале карлице и захватио је (доказано биопсијом) мукозу бешике или ректума. Булозни едем сам по себи, не дозвољава да се случај означи стадијумом IV</b>           |
| <b>Стадијум IVA: Ширење тумора на околне органе</b><br><b>Стадијум IVB: Ширење на удаљене органе</b>                                                                                            |

\* Све макроскопски видљиве лезије- чак и са суперфицијелном инвазијом—означавају се као стадијум IB карцинома. Инвазија је ограничена на измерену стромалну инвазију са максималном дужином од 5.00 мм и хоризонталним ширењем од не више од >7.00 мм. Дубина инвазије не би требала да буде већа од >5.00 мм мерено од базе епитела и оригиналног ткива- суперфицијелног или glandуларног. Дубина инвазије увек треба да буде написана у извештају, чак и у оним случајевима са “раном (минималном) стромалном инвазијом” (~1 мм). Захваћеност васкуларних /лимфатичних простора не би требало да мења припадност стадијуму не мењају клинички стадијум. За микроинвазивне аденокарциноме не постоји консензус али је препорука да дубина инвазије не буде већа од 5мм

\*\* На ректалном прегледу нема слободног простора између тумора и пелвичног зида: Сви случајеви са хидронефрозом или не-функционалним бубрегом, сем ако се зна да су ова стања другог порекла

Табла 12.3. Компаративни приказ FIGO стадијума / nTНМ класификације<sup>51,61</sup>

| FIGO        | Опис                                                                 | Т                | Н                   | М      |
|-------------|----------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------|--------|
| <b>I</b>    | Тумор ограничен на грлић материце                                    | T1               | 0                   | 0      |
| <b>IA</b>   | Дијагностикован само микроскопијом                                   | T1a              | 0                   | 0      |
| <b>IA1</b>  | Стромална инвазија: дубина ≤ 3 мм, хоризонтално ширење ≤ 7 мм        | T1a1             | 0                   | 0      |
| <b>IA2</b>  | Стромална инвазија: дубина > 3-5 мм, хоризонтално ширење ≤ 7 мм      | T1a2             | 0                   | 0      |
| <b>IB</b>   | Клинички видљив тумор или микроскопска лезија већа од T1a2           | T1b              | 0                   | 0      |
| <b>IB1</b>  | ≤ 4 цм                                                               | T1b1             | 0                   | 0      |
| <b>IB2</b>  | > 4 цм                                                               | T1b2             | 0                   | 0      |
| <b>II</b>   | Тумор изван утеруса али не до пелвичног зида или доње трећине вагине | T2               | 0                   | 0      |
| <b>IIA</b>  | Без параметријалне инвазије                                          | T2a              | 0                   | 0      |
| <b>IIA1</b> | ≤ 4 цм                                                               | T2a1             | 0                   | 0      |
| <b>IIA2</b> | > 4 цм                                                               | T2a2             | 0                   | 0      |
| <b>IIB</b>  | Параметријална инвазија                                              | T2b              | 0                   | 0      |
| <b>III</b>  | Тумор у доњој трећина вагине/ пелвични зид/ хидронефроза             | T3               | 0                   | 0      |
| <b>IIIA</b> | Доња трећина вагине                                                  | T3a              | 0                   | 0      |
| <b>IIIB</b> | Пелвични зид/хидронефроза                                            | T1,T2,T3a<br>T3b | 1<br>Било који<br>Н | 0<br>0 |
| <b>IV</b>   | Инвазија бешике или ректума или ван мале карлице                     | T4               |                     |        |
| <b>IVA</b>  | Мукоза бешике и/или ректума                                          | T4               | Било који<br>Н      | 0      |
| <b>IVB</b>  | Изван мале карлице                                                   | Било који Т      | Било који<br>Н      | 1      |

### 12.3. Препоруке за одређивање стадијума Ia рака грлића материце (Микоринвазивни карцином)

| Препорука                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Класа препоруке/<br>Степен<br>доказа |   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---|
| Налаз микроинвазивног карцинома добијен биопсијом представља апсолутну индикацију за конизацију                                                                                                                                                                                                                                                                          | I                                    | A |
| Дијагноза микроинвазивног карцинома грлића материце поставља се искључиво конизацијом, применом технике која не оставља каутеризоване маргине                                                                                                                                                                                                                            | I                                    | A |
| Уколико се потврди налаз микроинвазивног карцинома, неопходно је детаљно одређивање максималне дубине инвазије, хоризонталног ширења, захваћености ендоцервикалних жлезда и присуства лимфоваскуларне инвазије                                                                                                                                                           | I                                    | A |
| Уколико је инвазивна лезија ексцидирана, а CIN захвата ресекциону маргину, треба урадити поновну конизацију (или ексцизију омчицом), како би се одстранио резидуални CIN и искључио инвазивни карцином. Ово треба учинити чак и у случајевима када се планира хистеректомија, јер је неопходно искључити окултну инвазивну лезију која би захтевала радикалну хирургију. | II                                   | Ц |
| Уколико је код стадијума Ia на маргинама конуса CIN, а клинички налаз је такав да је вагинални део грлића потпуно аплатиран, одлуку о обиму ре-интервенције доноси мултидисциплинарни тим, после пажљивог увида у клинички и хистопатолошки налаз.                                                                                                                       | I                                    | Ц |

### 12.4. Препоруке за одређивање стадијума инвазивне болести (Ib и више)

| Препорука                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Класа препоруке/<br>Степен<br>доказа |   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---|
| Стадијум болести код карцинома грлића материце одређује се клинички.                                                                                                                                                                                                                                             | I                                    | A |
| Клинички налаз утврђују прегледом најмање два гинеколога специјализована за онкологију. Ако је преглед тежак или постоји нејасноћа око захваћености вагине и/или параметријума, преглед треба урадити у општој анестезији, заједно са радиотерапеутом.                                                           | I                                    | Ц |
| Све пацијенткиње са хистопатолошки доказаним карциномом грлића материце (сем оних са стадијумом IB) треба да имају МР преглед мале карлице. МР снимак треба да укључи снимке танког пресека T2W перпердикуларно на грлић, са секвенцијама које укључују уринарни систем и просторе пара-аортних лимфних чворова. | I                                    | A |
| Уколико се планира ексцизиона дијагностичка процедура (ексцизиона биопсија, конизација) МР преглед би требало урадити пре интервенције како би се избегле реактивне/инфламаторне промене и омогућило тачније мерење величине тумора                                                                              | IIa                                  | Ц |
| Пост-контрастни спирални ЦТ треба имати у виду као алтернативу за МР код пацијенткиња које имају медицинске контриндикације за извођење МР                                                                                                                                                                       | I                                    | Ц |
| Пацијенткиње код којих није индикована хирургија (тумори виших стадијума, као и Ib1 тумори са лимфним чворовима мале карлице суспектног изгледа) препоручује се ПЕТ/ЦТ                                                                                                                                           | I                                    | Ц |
| Жене које имају клинички јасан стадијум IB болести треба да имају пост-контрастни спирални и милтуслајсни ЦТ преглед грудног коша, абдомена и мале карлице                                                                                                                                                       | I                                    | Ц |
| Биопсија лимфног чвора стражара (Сентинел нодус) без систематске лимфаденектомије, за сада, није препорука за рутинску клиничку праксу код рака грлића материце                                                                                                                                                  | I                                    | Ц |
| Цистоскопија и ректо-сигмоидоскопију не треба рутински радити у циљу одређивања стадијума. Ови прегледи се раде уколико радиолошким методама не може да се искључи захваћеност бешике и црева                                                                                                                    | IIa                                  | Б |
| Ултразвук, интравенска урографија и лимфангиографија нису неопходне за одређивање стадијума рака грлића материце                                                                                                                                                                                                 | IIa                                  | Б |

## 13. Лечење рака грлића материце

Пацијенткиње са раком грлића материце често имају комплексне проблеме који не могу бити решени од стране једне дисциплине. Због тога је основни приступ лечењу мултидисциплинарни, од стране тима стручњака различитих специјалности који може осигурати конзистентан и непристрасан приступ планирању и извођењу третмана.

### 13.1. Опште препоруке за лечење рака грлића материце

- Основне методе које се примењују у лечењу рака грлића материце су хирургија, радиотерапија и хемиотерапија. Могуће су различите комбинације ових метода, као и различити временски распоред њихове примене
- О врсти лечења одлучује се на основу стадијума болести, хистолошких особина тумора, година пацијенткиња и њеног општег стања
- Одлуку о лечењу доноси Мултидисциплинарни тим (Конзилијум) лекара у који треба да буду укључени: гинеколог-онколог, патолог, радиотерапеут, медикални онколог и радиодијагностичар

### 13.2. Микроинвазивни карцином грлића материце – Стадијум Ia

Концепт микоринвазивног карцинома грлића материце уведен је још 1947. године за лезије које се не шире више од 5 мм у строму грлића материце, верујући да ове мале лезије имају много бољу прогнозу од осталих облика стадијума I болести. Према важећој класификацији карцинома грлића материце Интернационалне федерације за гинекологију и опстетрицију (FIGO), уколико тумор није макроскопски видљив, а има дубину пенетрације мању од 5 мм и ширину мању од 7 мм, класификује се као микоринвазивни карцином (FIGO стадијум Ia).

Дијагноза микроинвазивног карцинома грлића материце поставља се искључиво конизацијом, применом технике која не оставља каутеризоване маргине. У новијој литератури, прихвата се и ексцизија омчичом („Loop“ дијатермија) уколико је узорак адекватан (довољне величине и ресекционих маргина које дозвољавају поуздану хистолошку процену). Ако је конизација дефинитивни вид третмана маргине конуса морају бити здраве (видети Препоруке за одређивање стадијума код Микроинвазивног карцинома). Уколико је код стадијума Ia на маргинама конуса CIN, а клинички налаз је такав да је вагинални део грлића потпуно аплатиран, процену обима ре-интервенције/операције доноси мултидисциплинарни тим, после пажљивог увида у клинички и хистопатолошки налаз. У овим случајевима најчешће се ради модификована радикална хистеректомија са лимфаденектомијом (**Степен препоруке III**)<sup>62</sup>.

Када се одлучује о даљем поступку, неопходно је познавати све потребне хистопатолошке параметре за микроинвазивни карцином.

#### **Неопходни хистопатолошки (ХП) параметри за микроинвазивни карцином су:**

- Дубина инвазије
- Ширина туумора
- Диференцијација тумора
- Лимфо-васкуларна инвазија (LVI)
- Ресекционе маргине

У пацијенткиња са стадијумом Ia 1 цервикалног карцинома у којих нема лимфоваскуларне инвазије присуство метастаза утврђено је у мање од 0.1% случајева (Табела 13.1.)<sup>63</sup>. Због тога се сматра да су конизација (уколико су ресекционе ивице негативне) или обична хистеректомија

успешан третман у практично свим случајевима. На избор третмана утиче жеља пацијенткиње да очува фертилитет.

Иако је лимфоваскуларна инвазија неповољан прогностички фактор, њен прогностички значај у стадијуму Ia1 карцинома грлића материце није поуздано утврђен. Проценат метастаза у лимфне чворове мале карлице је 2%, због чега се у овим случајевима предлаже лимфаденектомија.

*Табела 13.1. Проценат захваћености лимфних чворова мале карлице код стадијума Ia рака грлића материце*

| Дубина инвазије (у мм) | LVI | Ризик за подалне метастазе |
|------------------------|-----|----------------------------|
| 0-3                    | -   | < 1 / 1000                 |
| 0-3                    | +   | 2 / 100                    |
| 3-5                    | -   | 2 / 100                    |
| 3-5                    | +   | 5 / 100                    |

Стандардне препоруке за FIGO стадијум Ia2 предлажу модификовану хистеректомију са лимфаденектомијом, а код младих жена, које желе да рађају конизацију или радикалну трахелектомију са лимфаденектомијом<sup>62</sup>. Међутим, постоје докази да су метастазе у параметријалне лимфне чворове изузетно ретке код пацијенткиња са туморима мањим од 10мм, па се због тога, у неким центрима, сматра да је обична хистеректомија са систематском лимфаденектомијом (са најмање 20 отклоњених лимфних нодуса), довољан третман у овим случајевима<sup>64,65</sup> (**Степен препоруке IIa II**).

Уколико постоје контраиндикације за хируршко лечење код пацијенткиња са болешћу стадијума Ia2 примењује се примарна зрачна терапија. Резултати хируршког и зрачног лечења се не разликују. Зрачна терапија у стадијуму Ia2 требало би да се састоји од спољашње зрачне и интракавитарне брахитерапије.

Не постоји сагласност у вези третмана микроинвазивног аденокарцинома грлића материце. У досадашња пракси за микроинвазивни аденокарцином много чешће је примењивана радикална хируршка терапија, у односу на сквамозни микроинвазивни карцином. Нема међутим, чврстих доказа да је преживљавање радикално лечених пацијенткиња са микроинвазивним аденокарциномом боље него оних које су лечене конизацијом<sup>67</sup>. Ризик од постојања екстрацервикалне болести је низак, а на ризик од рецидива не утиче радикалитет операције<sup>68</sup>. Неколико студија које су анализирале онколошки исход пацијенткиња којима је рађена конизација, указују на то да микроинвазивни аденокарцином може да буде лечен конзервативно у циљу очувања фертилитета<sup>69,70</sup>. Ипак, овај проблем захтева даље истраживање<sup>65</sup>.

### 13.3. Препоруке за лечење Ia стадијума карцинома грлића материце:

[illegible]

### 13.4. Локално ограничен инвазивни рак грлића материце - Стадијум Iб и IIа

Уколико се рак грлића материце не открије у микроинвазивној фази инвазија се наставља и тумор се шири било ектоцервикално као површна улцерација или егзофитични тумор, било екстензивно инфилтришући ендокервикс (FIGO стадијум Iб). Према FIGO класификацији стадијум Iб је подељен на два подстадијума Iб1 и Iб2, у односу на величину локалног тумора који је мањи, односно већи од 4 cm. Инвазија се може проширити на горњу трећину вагине када се тумор класификује као стадијум IIа. I овај стадијум је према последњој модификацији FIGO класификације из 2009 године, подељен на два подстадијума IIа1 и IIа2 (IIа1 тумор мањи од 4cm, IIа2 тумор већи од 4 cm)<sup>51</sup>.

Стадијуми Iб и IIа рака грлића материце сматрају се локално ограниченом болешћу коју је могуће примарно лечити хируршком или зрачном терапијом. Доказано је да су оба терапијска модалитета једнако ефикасна, али да се разликују у морбидитету удруженом са лечењем<sup>19</sup>. Одлука о третману за сваку пацијенткињу заснива се на мултиплим факторима који укључују старост, опште здравствено стање пацијента, факторе који се односе на тумор, установу у којој се проводи лечење, али и избор пацијента.

Циљ примене одређеног вида лечења је постизање најбољег успеха уз минимум компликација. Комбинована примена радикалне хирургије и зрачне терапије резултује високим морбидитетом и великим трошковима лечења. Како би се смањио морбидитет, у примарној терапији требало би избећи планирану примену и хируршке и зрачне терапије. У случајевима у којима присуство неповољних прогностичких параметара (велики тумор или неповољан хистолошки тип тумора затхева рутинску примену постоперативног зрачења, рационалније је избећи радикалну хистеректомију и лимфаденектомију и применити радикалну зрачну терапију или хемо-ирадијацију као примарни третман.

Стандардни третман локално ограниченог инвазивног карцинома грлића материце је радикална хируршка интервенција која подразумева:

- Хистеректомију са ресекцијом параметријума (параметрехтомија) – тип III по *Piver* класификацији<sup>20</sup> (Табела 13.2)
- Обострану салпингектомију са или без оваријектомије
- Одстрањивање горњег дела вагине (најмање 2 cm од ивице тумора)
- Лимфаденектомија лимфних чворова мале карлице уз бележење анатомске локализације чвора
- Код пременопаузних жена са малим планоцелуларним карциномом (Iб1) може се урадити транспозиција и конзервацију оваријума

Табела 13.2 Класификација хистеректомија по *Piver*-у<sup>71</sup>

| Класа хистеректомије | Обим ткива која се отклањају                                                                           |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I                    | Обична, класична ( <i>Te Linde</i> ) хистеректомија- екстрафасцијално отклањање свих цервикалних ткива |
| II                   | Хистеректомија + медијална ½ кардиналног лигамента + горња 1/3 вагине                                  |
| III                  | Хистеректомија ( <i>Meigs-Latzko</i> ) + кардинални лигамент до пелвичног зида + горња ½ вагине        |
| IV                   | Хистеректомија + шира ексцизија перивагиналних ткива + ¾ вагине                                        |
| V                    | Хистеректомија са ексцизијом захваћеног уретера или бешике                                             |

Радикална хистеректомија омогућава одличну локалну контролу тумора, али с друге стране повезана је са значајним морбидитетом. Највећи део морбидитета узрокован је уклањањем параметријума која садрже аутономна нервна влакна повезана са бешиком, дебелим цревом и сексуалном функцијом.

Корист од ресекције параметријума код жена са раним стадијумом карцинома цервикса је предмет дискусија. Анализа великог броја случајева малих Ia1 до Ib1 тумора показала је да је

захваћеност параметријума код малих тумора (мање од 2cm, са мање од 10mm дубине инвазије у строму и без лимфоваскуларне инвазије) свега 0.4%- 0.6%<sup>72,73</sup>, са стопом рецидива током 5 година праћења између 0.7% и 4%<sup>73,74</sup>.

Ови подаци не оправдавају радикалну параметректомију код свих пацијенткиња раног стадијума болести, јер број и тежина компликација далеко надмашује ризик од рецидива. Због тога је савремени концепт планирања операција прилагођавање величине хируршке ресекције параметријума (енгл. „таилоринг“ - кројење) који се данас сматра прихватљивим и сигурним<sup>75</sup>. Поређење преживљавања, релапса и морбидитета између модификоване радикалне и радикалне хистеректомије (тип II и тип III по *Piver*-у) показало је да су обе ове операције једнаког ефекта, али да је радикална хистеректомија била повезана са високом стопом касних компликација<sup>76</sup>. Тиме је и досадашња класификација по *Piver*-у превазиђена, па је хируршки приступ данас упућен на нове класификације, од којих је једна од најпрецизнијих она коју су дали Morgow i Querleu<sup>77</sup>.

У случајевима који захтевају радикалну параметректомију, уведена је специфична поштедна операција којом се чува инервација мокраћне бешике („nerve sparing“ техника)<sup>78</sup> како би се избегли озбиљни проблеми који су повезани са обимом радикалне хистеректомије.

Многе студије јасно истичу да је најважнији фактор који одређује исход болести систематска лимфаденектомија, односно што већи број лимфних чворова отклоњених операцијом. Просечан број оперативно отклоњених лимфних чворова износи 23-28. Са повећањем броја извађених чворова, проценат налаза позитивних лимфних чворова повећава се од 10,5% позитивних када се извади мање од 20 чворова, на 26,5% уколико се извади више од 50 лимфних чворова<sup>79</sup>. Не постоји, међутим, концензус у погледу минималног броја лимфних чворова који је потребно отклонити да би се лимфаденектомија сматрала довољном. За сада се оптималним бројем сматра 11 и више лимфних чворова, јер није показана статистички значајна разлика у преживљавању у зависности од броја отклоњених чворова, уколикоон износи преко 11<sup>80,81</sup>.

Код пацијенткиња са карциномом грлића материце захваћеност лимфних чворова је најважнији предиктор дуготрајног преживљавања. Због тога све хируршки лечене пацијенткиње имају и лимфаденектомију. Међутим, ова процедура такође је повезана са значајним морбидитетом (лимфоците, лимфедеми, тромбозе), а већина пацијенткиња са раним стадијумом болести нема метастазе у лимфне чворове, па се мапирање са биопсијом стражарских лимфних нодуса (Snetinel lymph node biopsy- СЛН) испитује као могућа замена за комплетну дисекцију лимфних чворова карлице. Показано је да је сензитивност 91% за пацијенткиње са хистолошки позитивним чворовима и 97% негативне предиктивне вредност за метастатску болест у не-стражарским лимфним чворовима<sup>82</sup>. Са комбинованом применом водича и ултрастејџинга, сензитивност мапирања лимфних чворова је боља од систематске лимфаденектомије и у будућности ће можда представљати најбољи избор за предвиђање статуса лимфних чворова<sup>83</sup>.

Студије рађене током последњих десетак година показале су да се рани цервикални канцер може успешно третирати и лапароскопски асистираним вагиналном хистеректомијом (ЛАРВХ) са сличном ефикасношћу и стопом рецидива као код абдоминалне радикалне хистеректомије<sup>84</sup>.

Савремени концепт лечења младих жена оболелих од малигних болести не подразумева само очување физичких, психичких и социјалних способности, већ и будућих репродуктивних функција. У овим случајевима код младе жене, која жели да рађа примењује радикална трахелектомија. Основни принцип оваквог хируршког приступа је радикална операција грлића са циљем очувања тела материце уз обострану пелвичну лимфаденектомију и креирање утеро-вагиналне анастомозе. Постоје две врсте радикалне трахелектомије, које се разликују у оперативном приступу: вагинална радикална трахелектомија (ВРТ) и абдоминална радикална трахелектомија (АРТ). Сложаност ових процедура произлази више из строгих индикација за њихово извођење, јер неадекватан избор пацијенткиња за овај вид операције може угрозити успех лечења и погоршати онколошки исход<sup>85</sup>. Учесталост рецидива код радикалне трахелектомије је 4%, што је слично проценту појаве рецидива после радикалне хистеректомије<sup>86</sup>.

Уопштено, лечење рака грлића материце захтева добру организацију. Ниво експертизе, способности и организација су кључни фактори за обезбеђење квалитета третмана пацијенткиња са

раком грлића материце<sup>87</sup>. Показано је да је централизација услуга и ограничавање неких испитивања и третмана на искусне операторе удружена не само са бољим исходом третмана, него и са уштедама у коштању здравствених услуга<sup>88</sup>.

У случајевима у којима се примењује као примарна терапија стадијума Iб и IIа, **радикална зрачна терапија (РТ)** састоји се од спољашње зрачне терапије и брахитерапије (видети примену радиотерапије у примарном лечењу локално узнапредовале болести).

**Хемиотерапија (ХТ)** као део примарног лечења локално ограниченог карцинома грлића материце може се применити као адјувантна, неoadјувантна терапија (НАХТ) и конкомитантна терапија.

Адјувантна ХТ се не препоручује ван контекста клиничких испитивања, јер за сада нема довољно података о примени постоперативне ХТ у високо-ризичних болесница.

Неoadјувантна ХТ пре хирургије показала се корисном код малих тумора Iб1 стадијума у којима се планира конзервативна хирургија, али за сада ово није стандардни приступ<sup>89,90</sup>. За сада се још очекују докази који би одредили место неoadјувантне хемиотерапије (НАХТ, НАЦТ), праћене хирургијом у односу на конкомитантну хемоирадијацију за жене са стадијумима FIGO стадијума Iб2.

Конкомитантна примена хемиотерапије и зрачне терапије (ХТРТ) (синоними: конкурентна, истовремена, хемио-радиотерапијска потенцијација) у многим центрима постаје стандардни приступ лечењу карцинома грлића материце стадијума Iб2<sup>52,63</sup> (видети примену хемиотерапије у лечењу локално узнапредовалог карцинома грлића материце).

### 13.5. Препоруке за лечење стадијума Iб и IIа рака грлића материце

| Препорука                                                                                                                                                                                                                                                           | Класа Препоруке/ Степен доказа |   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---|
| Метода хируршког лечења стадијума Iб и IIа цервикалног карцинома је радикална хистеректомија са обостраном аднексектомијом и уклањањем лимфних чворова мале карлице (пелвична лимфаденектомија).                                                                    | I                              | A |
| Радикална хирургија се предлаже за болест стадијума FIGO Iб1, уколико нема контраиндикација за хирургију.                                                                                                                                                           | I                              | A |
| У случајевима тумора малог волумена (2цм) и повољних прогностичких параметара, може се размотрити модификована радикална хистеректомија са пелвичном лимфаденектомијом.                                                                                             | I                              | Б |
| Код тумора већих од 4цм (Iб2), у циљу смањења морбидитета, неопходно је размотрити нехируршко лечење, јер се у овим случајевима после хирургије предвиђа адјуванта ирадијација са или без хемиотерапије.                                                            | I                              | Б |
| Лапароскопски асистирану вагиналну хистеректомија не треба радити пацијенткињама са тумором већим од 2 цм. Хирург који изводи ову процедуре мора бити адекватно едукован                                                                                            | I                              | Ц |
| Нема сагласности о броју лимфних чворова које треба одстранити током пелвичне лимфаденектомије. Међутим, добра клиничка пракса је да се одстрани што је могуће више чворова.                                                                                        | I                              | Ц |
| Уколико се хистопатолошким прегледом после операције утврди присуство неповољних прогностичких параметара, примењује се адјувантна зрачна терапија или хемо-ирадијација. Ову терапију треба започети 3-5 недеља после операције                                     | I                              | A |
| Комбиновани модалитети онколошког лечења доводе до повећања нивоа компликација, посебно генитоуринарних и гастроинтестиналних, те изискују мултидисциплинарни приступ у лечењу и пажљиву процену релативних ризика и бенефита третмана за сваког пацијента посебно. | I                              | A |
| Ако је контраиндикована операција примењује се радикална зрачна терапија или конкурентна хемоирадијација                                                                                                                                                            | I                              | A |
| Конкомитантна хемоирадијација (Цис-платинум базирана) може се применити уместо хирургије у случајевима у којима преопертивна процена прогностичких параметара укаже да ће бити неопходно постоперативна адјувантна терапија.                                        | I                              | Ц |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |   |   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|
| Код младих пацијенткиња које захтевају очување фертилитета, може се размотрити радикална трахелектомија са пелвичном лимфаденектомијом уколико су испуњени следећи услови: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тип тумора (сквамозни, адено, аденосквамозни)</li> <li>• Величина тумора &lt;2 цм (Ia, Ib1)</li> <li>• Жеља за очувањем фертилитета</li> <li>• Није претходно постојао инфертилитет</li> <li>• Повољан колпоскопски налаз (P0, са здравом маргиним &gt;5мм)</li> <li>• Негативни лимфни чворови</li> <li>• Преостала дужина грлића већа од 1 цм</li> <li>• Старост &lt; 39 година</li> </ul> | I | Ц |
| Алтернативни третман може бити и неoadјувантна хемиотерапија са конизацијом и пелвичном лимфаденектомијом, али у строго одабраним случајевима и не као стандардни третман                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | I | Ц |
| Жене које захтевају очување фертилитета треба да буду инфромисане о потенцијалним ризицима за појаву рецидива, као и о нестандартној природи трахелектомије.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | I | Ц |
| Хируршко лечење рака грлића материце захтева добру организацију. Мање компликоване хируршке технике могу се радити у центрима секундарног нивоа, а високо специјализоване радикалне операције неопходно је централизовати.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | I | Ц |

### 13.6 Прогностички фактори

У пацијенткиња FIGO стадијума Ib и IIa фактори као што су значајна величина тумора, дубља стромална инвазија, неповољан хистолошки тип тумора или лимфоваскуларна инвазија, неповољно утичу на прогнозу. Уколико је присутан један или више неповољних прогностичких параметара примењује се адјувантна терапија која може бити зрачење или конкурентна хемо-ирадијација.

**Хистопатолошки (ХП) параметри неопходни за одлуку о пост-оперативном третману инвазивног карцином грлића**

- Тип тумора
- Диференцијација тумора
- Димензије тумора
- Стромална инвазија у мм/ дебљина зида која је захваћена тумором
- Облик инвазије
- Статус лимфо-васкуларних простора (LVI)
- Проширеност тумора ван цервикса и метастазирање у друге органе
- Број и статус лимфних чворова по гупама (укупан број лимфних чворова и број захваћених метастазама)
- Дужина и стање параметријума
- Дужина вагиналне манжете
- Статус ресекционих ивица (вагине и параметријума)
- Најмањи размак између тумора и ресекционих маргина

Показано је да су лимфни чворовии једини значајан независтан фактор општег преживљавања<sup>92</sup>. Укупно 5-годишње преживљавање код пацијенткиња са негативним лимфним чворовима после радикалне хистеректомије и пелвичне лимфаденектомије је 90%<sup>66</sup>. Пацијенткиње са позитивним лимфним чворовима мале карлице имају 5-годишње преживљавање 59.5%, као и повећан ризик за рецидив у малој карлици и/или удаљени рецидив<sup>93</sup>. Због тога је постоперативно зрачење мале карлице код пацијенткиња са метастазама у лимфне чворове уобичајени приступ лечењу. Адјувантно зрачење повећава локалну контролу болести (смањује учесталост локалних рецидива), али нема утицај на укупно преживљавање, због немогућности да утиче на удаљене метастазе<sup>94</sup>.

Остали фактори као што су велики волумен тумора, дубока инвазија строме, неповољни хистолошки типови тумора, лимфоваскуларна инвазија, као и параметрија или хируршке маргине близу тумора или захваћене тумором, имају неповољан прогностички ефекат код пацијенткиња са стадијумом Ib и IIa рака грлића материце. Већина студија указује на то да адјувантна зрачна

терапија у овим случајевима може побољшати прогнозу чак и код пацијенткиња које имају негативне лимфне чворове<sup>95</sup>.

Како би се идентификовала група пацијенткиња са негативним лимфним чворовима које имају велики ризик за рецидив, клиничко-патолошки ризик за рецидив после радикалне хистеректомије се може проценити применом GOG скоринг система (Табела 13.3.). Овај систем идентификује групу пацијенткиња са негативним лимфним чворовима који имају висок ризик за рецидив (скор већи од 120), тако да остале могу бити поштеђене радиотерапије<sup>96</sup>.

**Постоперативна радиотерапија** регије оперативне ложе и регионалних лимфатика примарно смањује појаву локалног рецидива код групе болесница интермедијарног ризика (дубока инвазија строме, LVI, тумор>4цм), а код високо-ризичне групе (позитивне жлезде, параметријума и маргине) спроводи се са хемиотерапијом конкомитантно. Укупна доза зрачења је ранга 60-65Гу, а однос транскутане и бахитерапијске дозе одређује се према препорукама Guidelines of American Brachytherapy Society<sup>97</sup>. **(Степен препоруке IIБ)**

Комбиновани модалитети онколошког лечења доводе до повећања нивоа компликација, посебно генитоуринарних и гастроинтестиналних (и до 20%), те изискују мултидисциплинарни приступ у лечењу. Релативни ризици и бенефит третмана за сваког пацијента морају се посебно разматрати.

### 13.7. Препоруке за адјувантну терапију код хируршки лечених стадијума Iб и IIа

| Препорука                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Степен доказа/<br>Класа препоруке |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Постоперативну радиотерапију треба започети 3-5 недеља после операције                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | I A                               |
| Код пацијенткиња које су оперисане и имају негативне лимфне чворове, а било која два од следећих фактора ризика треба да се примени радотерапија <ul style="list-style-type: none"> <li>• Стромална инвазија већа од трећине</li> <li>• Лимфоваскуларна инвазија</li> <li>• Туморски пречник већи од 4 цм</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | I A                               |
| Примена конкомитантне радио-хемиотерапије подразумева да је пацијент у добром општем стању, уредних лабораторијских анализа и без озбиљних придружених обољења који би могла допринети већој токсичности комбиноване терапије                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | I A                               |
| Ако се дефинитивним хистопатолошким налазом утврди присуство фактора високог ризика за релапс болести, примењује се адјувантна терапија и то:<br><b>А/ Постоперативна зрачна терапија</b> - довољан је један од следећих фактора: <ul style="list-style-type: none"> <li>- позитивни лимфни чворови (1 до 3)</li> <li>- негативни лимфни чворови, али високи ризик за рецидив</li> <li>- ниско диферентовани или недиферентовани тумор (ГЗ)</li> <li>- ЛВИ (инвазија лимфних и крвних судова)</li> <li>- примарни тумор већи од 3цм у пречнику (волумен тумор грлић већи од 3цм )</li> <li>- ендоцервикална инвазија (бачваст грлић – „<i>баррел схапед</i>“ )</li> <li>- ако је горе наведена операција некомплетна</li> <li>- ако недостаје ХП налаз свих оперативно одстрањених делова</li> </ul> У случају присуства више неповољних прогностичких фактора одлуке се доносе пажљивим разматрањем сваког појединачног случаја, а терапија најчешће подразумева конкомитантну хемоирадијацију.<br><b>Б/ постоперативна конкомитантно хемоирадијација</b> -довољан један од следећих фактора: <ul style="list-style-type: none"> <li>- позитивна 3 или више лимфна чвора</li> <li>- захваћеност параметријума</li> <li>- позитивне ресекционе ивице ( позитивна хируршка маргина)</li> <li>- рест тумори</li> </ul> | I A                               |
| У случајевима који нису обухваћени горе наведеним условима а налаз у лимфним чворовима је негативан, адјувантну терапију применити према GOG скоринг систему за процену клиничко-патолошког ризика за рецидив. Уколико је скор изнад 120 ( релативни ризик за рецидив је 40% у прве 3 године за скор већи од 120), применити адјувантну радиотерапију.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | I Б                               |

Табела 13.3. Релативни ризик за рецидив после радикалне хистеректомије код стадијума I карцинома грлића материце GOG скоринг систем<sup>96</sup>

|                               | Варијабла | Релативни ризик |
|-------------------------------|-----------|-----------------|
| Дубина инвазије тумора (мм)   |           |                 |
| Површна                       | 3         | 1.0             |
|                               | 4         | 3.0             |
|                               | 5         | 7.2             |
|                               | 6         | 14              |
|                               | 7         | 21              |
|                               | 8         | 26              |
|                               | 10        | 31              |
|                               |           |                 |
| Средња                        | 5         | 20              |
|                               | 6         | 22              |
|                               | 7         | 23              |
|                               | 8         | 25              |
|                               | 10        | 28              |
|                               | 12        | 32              |
|                               | 14        | 36              |
|                               |           |                 |
| Дубока                        | 7         | 28              |
|                               | 8         | 30              |
|                               | 10        | 34              |
|                               | 12        | 37              |
|                               | 14        | 41              |
|                               | 16        | 45              |
|                               | 18        | 49              |
|                               | 20        | 54              |
| Величина тумора клинички (цм) | Окултни   | 1.0             |
|                               | 1         | 1.6             |
|                               | 2         | 1.9             |
|                               | 3         | 2.4             |
|                               | 4         | 2.9             |
|                               | 6         | 4.4             |
|                               | 8         | 6.6             |
| Лимфо-васкуларна инвазија     | Не        | 1.0             |
|                               | Да        | 1.7             |

GOG скор се израчунава множењем релативног ризика за дубину тумора, величину тумора и лимфоваскуларну инвазију. На пример, површни тумор дубине 7 мм, промера 2 цм са присутном лимфоваскуларном инвазијом би имао скор:  $21 \times 1.9 \times 1.7 = 67.8$

### 13.8. Локално узнатредовали рак грлића материце Стадијум IIb - IV

Током више деценија, стандардни приступ лечењу узнатредовалог рака грлића материце (стадијуми болести FIGO IIb и више) била је радикална радиотерапија. Савремена терапија подразумева примену хемоирадијације.

#### Радиотерапија

Примарна радикална зрачна терапија проводи се применом спољашњег зрачења/транскутано и брахитерапије. Са усавршеним техникама зрачења, посебно чешћом применом брахитерапије, уочена су побољшања у локалној контроли раста тумора односно смањење стопе рецидива и продужено преживљавање. Повећани ризик од неуспеха терапије постоји код пацијенткиња које имају:

- тумор велике запремине
- обострано захваћеност параметријума

- метастазе у лимфним чворовима
- лоше опште стање и
- ниске вредности хемоглобина.

Код узрапредовале болести различити хистолошки типови тумора нису независтан прогностички фактор. Ретроспективне студије су показале повећани ризик за настанак локалних рецидива код примене мање укупне дозе зрачења и режима са продуженим укупним временом зрачења на више од 50 дана. Сматра се да сваки дан прекида терапије повећава ризик за настанак рецидива за 1%<sup>98</sup>.

**Радикална (дефинитивна) радиотерапија**, подразумева стандардне дозе транскутаног зрачења ранга 45-50 Gy, испоручене фракционисано у дневним дозама, комбиновано са брахитерапијом, у 4-5 апликација и дозом од ТД 7Gy по апликацији обрачунатој у тачки А. Укупне радикалне дозе, за мале туморе (1cm- стадијум Iб1) су ранга 75 Gy, до 80-90 Gy/ тачка А за више стадијуме. Дозе се могу кориговати сходно општем стању пацијента, уз смањење дозе и палијативни ефекат зрачног третмана (**Степен препоруке IА**)<sup>52</sup>.

Транскутаном зрачењем, фотонским сноповима високих енергија (10 MEV), делује се на тумор, инфилтрисане параметријуме, регионалне лимфатике и захваћене суседне органе. Брахитерапијом се извори јонизујућих зрачења, путем апликатора, доводе у непосредни контакт са тумором грлића, уз испоруку врло високе дозе зрачења у тумор и поштеду околних структура (бешика, ректум), што је основни фактор за локалну контролу болести. Најчешће се користи интракавитарна техника са апликацијом извора зрачења кроз вагину у тумор-грлић и утерус, ређе интерстицијална техника, са апликацијом игала у велике туморске масе са збрисаном регионалном анатомијом. Обученост и искуство су неопходне при извођењу брахитерапије.

Када се зрачења пара-аорталних лимфних чворова примењује профилактички, стандардна доза од 45 Gy, уз употребу напредних техника, може се повећати и до 60Gy код присутног увећања лимфних чворова (лимфаденомегалије).

Напредне технике, базиране на ЦТ или МР: конформална и ИМРТ (радиотерапија модулисаним интензитетом) као и ЦТ/МР базирана брахитерапија, омогућавају бољу поштеду здравих органа (танко црево, бесика, ректум) и повећање дозе.

## Хемиотерапија

Иако се карцином грлића материце традиционално сматрао хемиорезистентном болешћу, савремена сазнања указују на постојање хемиосензитивности, те се корист од примене хемиотерапије у узрапредовалим или рекурентним случајевима карцинома грлића матеице још увек испитује у бројним клиничким студијама. У примарном лечењу ових случајева хемиотерапија се може применити као неoadјувантна терапија (НАХТ) и конкомитантна терапија уз радиотерапију. Примена адјувантне хемиотерапије у оперисаних болесница са факторима ризика као јединог додатног вида лечења се не препоручује јер не доприноси бољем укупном исходу, али постоје охрабрујући резултати примене консолидационе адјувантне терапије после примарне хемиорадиотерапије (II,III).

**Неoadјувантна (НАХТ) хемиотерапија** пре радиотерапије (РТ) се не препоручује као стандардни приступ лечењу, јер иако остварује веће стопе терапијског одговора (RR- респонсе рате), нема статистички значајне разлике у преживљавању између примене НАХТ пре РТ и само радикалне РТ. Са друге стране, примена неoadјувантне хемиотерапије пре хирургије у локално узрапредовалој болести се показала ефикасном јер је овим приступом остварена корист од 14% у 5-годишњем преживљавању у односу на радиотерапију, али се НАХТ за сада не препоручује ван контекста клиничких студија (Степен препоруке II,Б) у којима се овај приступ пореди са савременим стандардом - конкомитантном хемио-радиотерапијом<sup>99,100</sup>.

**Конкомитантна хемио-радиотерапија (ХТРТ)** (синоними: кокурентна, хемио-радиотерапијска потенцијација) је истовремена примена хемиотерапије и зрачне терапије. На основу резултата пет клиничких студија, ХТРТ је успостављена као нови стандард лечења карцинома грлића материце стадијума Iб2-IVа<sup>101,102</sup>. Већу ефикасност ХТРТ у односу на само РТ потврдиле су и

касније мета-анализе, последња заснована на резултатима индивидуалних случајева из 18 студија (3452 болеснице) која је показала апсолутни бенефит од 6% у погледу 5-годишњег преживљавања (од 60% на 66%) и апсолутну корист од 8%-16% у погледу преживљавања без болести (DFS-disease free survival) када се примени конкомитантна хемиорадиотерапија терапија у односу на само радиотерапију<sup>103,104</sup>. При томе већу корист од ХТРТ остварују пацијенткиње стадијума I62-IIa/б него пацијенткиње стадијума III и IVa. Међутим, конкомитантна хемиотерапија је удружена са већом акутном токсичношћу у поређењу са само радиотерапијом (нарочито гастроинтестинална и хематолошка токсичност). Акутни споредни ефекти су генерално кратког трајања и успешно се решавају медикалним третманом. Касна нежељена дејства комбинованог третмана нису довољно позната и предмет су клиничких испитивања.

Осим као део примарног лечења, хемиотерапија се примењује у палијативне сврхе у метастатској фази карцинома грлића материце (стадијум IVб) и у рекурентној болести.

Цисплатин је најчешће евалуиран хемиотерапијски агенс у лечењу рака грлића материце и с обзиром на најконзистентније потврдјену активност, данас се цисплатин сматра леком избора за локално унапредовали, метастатски и рекурентни цервикални канцер<sup>105</sup>. Цисплатин као монотерапија остварује укупни терапијски одговор (PP) од 20-30%, при чему је показан дозно зависан ефекат у погледу PP ( 50мг/м<sup>2</sup> vs 100 мг/м<sup>2</sup>: PP 21% vs 31%), али без побољшања PFS i OS применом веће дозе цисплатине<sup>106</sup>.

У болесница за које се процењује да је терапијски одговор који остварује моно цисплатин недовољан (најчешће у клиничким ситуацијама када је потребно постићи брзу контролу симптоматске болести) и бољи одговор може се остварити комбиновањем цисплатине са другим цитостатским агенасима („старе“ комбинације са блеомицином, ифосфамидом, етопозидом и др. и „новије“ са паклитакселом, гемцитабином, навелбином или топотеканом). Међутим, ови цитостатски режими, осим већег PP (PP 30-40%), ретко доприносе бољем PFS (цисплатин у комбинацији са паклитакселом или топотеканом, GOG 169, GOD 179) и, осим у једној студији (цисплатин плус топотекан, GOG 179) немају утицај на укупно преживљавање (OS). При томе, сви комбиновани хемиотерапијски режими доприносе значајно већој токсичности у односу на моно цисплатин као стандардни хемиотерапијски приступ. Узимајући у обзир укупну активност и нежељена дејства комбинованих ХТ режима, у случају да се процени да је хемиотерапијска комбинација терапија избора у односу на моно цисплатин, препорука је применити комбинацију цисплатин/паклитаксел. Комбинација карбоплатин/паклитаксел је такође ефикасна ХТ опција у болесница које су предходно примале платину у оквиру хемио-радио потенцијације, нарочито са аспекта мање токсичних ефеката него цисплатин/паклитаксел.

У добро одабраних болесница са удаљеном болешћу може се размотрити примена и друге хемиотерапијске линије, која најчешће подразумева примену неког од агенаса који су показали активност у карциному грлића материце, било као монотерапија или у комбинацији са платином (обично карбоплатином ако је у првој линији примењен цисплатин). Комбиновани модалитети онколошког лечења често су праћени већим компликацијама те изискују мултидисциплинарни приступ у лечењу, а релативни ризици и корист третмана за сваког пацијента морају се посебно разматрати.

## Улога хирургије

Код локално унапредовалог рака грлића материце хирургија има ограничену улогу и углавном је резервисана за појединачне случајеве IVa стадијума болести са централно локализованим тумором код којих постоји везиковагинална фистула<sup>62</sup>. У тим случајевима може се урадити пелвична егзентерација према стриктним индикацијама и под условом да радиолошки прегледи пелвиса абдомена и грудног коша искључе удаљене метастазе.

Такође, уколико постоји ректовагинална или везиковагинална фистула може се извести колостома односно перкутана нефростома уз наставак специфичног онколошког лечења.

У неким центрима се код локално унапредовалих тумора идентификују и ресецирају сви увећани, позитивни чворови, чак и када се зрачење планира као примарни третман, јер се верује

да зрачење, иако је способно да стерилише мале метастазе у лимфне чворове<sup>107</sup>, није много успешно код метастатски промењених увећаних лимфних чворова. Хируршко отклањање увећаних нодуса показало се сигурним поступком који не повећава морбидитет, нити поспешује сисемско проширивање болести<sup>108</sup>. Преживљавање пацијенткиња са увећаним нодусима који су отклоњени је значајно веће (31%) у односу на преживљавање оних код којих увећани лимфни чворови нису отклоњени (6%)<sup>109</sup>.

### 13.9. Препоруке за лечење стадијума Пб-IV рака грлића материце

| Препорука                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Класа препоруке/<br>Степен доказа |   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---|
| Опште препоруке за лечење узнапредовалог карцинома грлића материце                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                   |   |
| Било која пацијенткиња са раком грлића материце код које се планира радикална радиотерапија (локално узнапредовала болести, стадијум Iб2, болест раног стадијума високог ризика или позитивни лимфни чворови) треба да има конкурентну хемоирадијацију са платина-базираном хемиотерапијом, ако њено опште стање то дозвољава.                                                   | I                                 | A |
| Баланс између ризика и бенефита мора се одмерити пре него што се понуди хемоирадијација као третман за цервикални канцер                                                                                                                                                                                                                                                         | I                                 | A |
| Нема студија које су директно поредиле различите цисплатинске режиме. На основу података о токсичности из рандомизираних контролисаних студија, цисплатин би требало примењивати недељно 40мг/м2                                                                                                                                                                                 | I                                 | A |
| Пацијенткиње које због општег стања или удржених болести (коморбидитета) не могу добити хемиотерапију могу се лечити само радиотерапијом                                                                                                                                                                                                                                         | I                                 | Ц |
| <b>Стадијум Пб</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                   |   |
| Лечење код стадијума П б може бити <ul style="list-style-type: none"> <li>радикална комбинована зрачна терапија</li> <li>радикална радио-хемиотерапија конкомитантно ако се ради о: билатералној инфилтрацији параметријума, ЦТ верификованом увећању лимфних чворова мале карлице (пелвичној лимфаденопатији) и волумену тумор-грлић <math>\geq 5</math>цм.</li> </ul>          | I                                 | A |
| <b>Стадијум IIIа, IIIб</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                   |   |
| Лечење код стадијума IIIа и IIIб може бити <ul style="list-style-type: none"> <li>радикална комбинована зрачна терапија</li> <li>радикална радио-хемиотерапија конкомитантно* ако се ради о: билатералној инфилтрацији параметријума, ЦТ верификованом увећању лимфних чворова мале карлице (пелвичној лимфаденопатији) и волумену тумор- грлић <math>\geq 5</math>цм</li> </ul> | I                                 | A |

| Стадијум IV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |     |   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|
| <b>Стадијум IVa</b><br>Терапија која се примењује код стадијума IVa је <ul style="list-style-type: none"> <li>• радикална комбинована зрачна терапија</li> <li>• радикална радио-хемиотерапија конкомитантно .</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | I   | A |
| Примарна хируршка терапија код узнапредовалог карцинома грлића је ограничена на поступак код малог броја болести стадијума IVa.<br><br>У случајевима централно локализованог тумора који је довео до везиковагиналне фистуле, може се урадити пелвична егзентерација према стриктним индикацијама и под условом да имицинг пелвиса абдомена и грудног коша искључи удаљене метастазе<br>Уколико постоји ректовагинална или везиковагинална фистула може се извести колостома односно перкутана нефростома уз наставак специфичног онколошког лечења                                                                                                                            | IIa | B |
| <b>Стадијум IVb</b><br>Терапија:<br>Примарни терапијски приступ и комбинација наведених модалитета лечења се планира индивидуално ( према локалном статусу, локализацији метастаза, општем стању)<br>1. Цисплатин је најефикаснија моно хемиотерапија са терапијским одговором 20-30%. ХТ се може применити и као комбиновани режим, при чему се најчешће примењује комбинација цисплатине са паклитакселом <ul style="list-style-type: none"> <li>○ као системска у примарном приступу код метастаза у висцералним и/или удаљеним органима</li> <li>○ конкомитантна радио-хемиотерапија код изолованих метастаза у јукстарегиналним параорталним лимфним чворовима</li> </ul> | I   | A |
| и/или 2. палијативна зрачна терапија ( пелвичне регије, кости, ЦНС, лимфаденопатије, код нересектабилних солитарних метастаза, ради антидолорног и хемостатског ефеката)<br>и/или 3. палијативна хирургија<br>и/или 4. супортивна и/или симптоматска терапија                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | IIa | B |

### 13.10. Рецидив/релапс рака грлића материце

Рецидив карцинома грлића материце јавља се код 10- 20% пацијенткиња са FIGO стадијумом Iб-IIa и 50-70% локално узнапредовалих болести (стадијуми IIб-IVa)<sup>93</sup>. Рецидиви карцинома грлића материце могу бити у малој карлици (пелвични), удаљени или обоје. Што је већи примарни тумор, већи је број пацијенткиња са рекурентном или перзистентном болешћу у малој карлици као једином месту проблема, у односу на број оних код којих ће се развити удаљене метастазе. Већина рецидива појави се у току две године од постављања дијагнозе, а тада је прогноза лоша, јер највећи број пацијената умре као последица неконтролисане болести.

Знаци и симптоми рецидива или метастатског рака грлића материце

- Бол у малој карлици и/или натколеницама
- Серо-хеморагични вагинални исцедак
- Вагинално крвавање
- Оток доњих екстремитета (често једностран)
- Прогресивна уретерална обструкција
- Необјашњив губитак телесне масе
- Увећање супраклавикуларних лимфних чворова (обично на левој страни)
- Кашаљ
- Хемоптизије
- Бол у грудима

У случајевима рецидива карцинома грлића материце мултидисциплинарни тим стручњака требало би да одреди евентуални терапијски приступ или палијативну негу са психофизичком

потпором. Већина пацијенткиња нема користи од поновних терапијских покушаја радикалним хируршким захватима у малој карлице, па је једногодишње преживљавање у случају перзистентне или рекурентне болести свега 10% и 15%. Лечење пацијената са изолованим метастазама у плућима или ниским вагиналним рецидивима може бити успешно, али су такви случајеви ретки. Већина рецидива погодна је само за палијативни третман.

Пацијенткињама у којих је дошло до појаве локалног рецидива после хистеректомије требало би одредити пелвично зрачење због тога што неким од њих, оно може да обезбеди дуготрајну локалну контролу болести и дуже преживљавање. Улога конкомитантне хемиотерапије у овим случајевима до сада није потпуно проучена.

Лечење рецидива насталог после зрачне терапије зависи од места рецидива и проширености болести. За већину пацијенткиња са централним рецидивом стандардни хируршки приступ је егзентерација, али она мора бити пажљиво размотрена имајући у виду све карактеристике медицинског и психолошког статуса пацијенткиње. Некада у половини случајева фатална, ова операција сада има морталитет мањи од 10%, а напредак у решавању проблема уринарног кондуита, реконструкције вагине и ниске ректалне анастомозе омогућавају живот који се ближи нормалном. Опште 5-годишње преживљавање овако лечених пацијенткиња је од 30-60%<sup>110</sup>. Ограниченије технике као што је радикална хистеректомија су резервисане само за мале рекурентне лезије (мање од 2цм), с тим што је стопа компликација уринарног система приликом оваквог лечења повећана.

За рецидив пелвичног зида или остале облике ограниченог (али не централног рецидива) испитују се приступи који подразумевају комбинацију хирургије и интраоперативног електронског зрачења и/или брахитерапије<sup>111</sup>.

### 13.11. Препоруке за лечење рецидива/релапса рака грлића материце

| Препорука                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Класа Препоруке/<br>Степен доказа |   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---|
| О свим релапсима/рецидивима мора детаљно расправљати Мултидисциплинарни тим (Конзилијум) за гинеколошке туморе                                                                                                                                                                                                                   | I                                 | Ц |
| МР или ЦТ преглед (абдомен, мала карлица, грудни кош) се иницијално мора урадити у код свих пацијенткиња са симптомима, како би се тачно утврдило да ли и где постоји рецидив/релапс болести                                                                                                                                     | I                                 | A |
| ПЕТ скен или ПЕТ-ЦТ треба урадити свим пацијенткињама са рекурентном болешћу код којих је болест показана МР или ЦТ-ом и у којих се планира селвиц ("salvage") терапија, било пелвична егзентерација, било радиотерапија                                                                                                         | IIa                               | B |
| <b>Рецидив у пелвису</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                   |   |
| Уколико пацијенткиња <u>није претходно примала радиотерапију</u> може се применити <ul style="list-style-type: none"> <li>• конкомитантна хемиорадиотерапија или</li> <li>• хируршко лечење</li> </ul>                                                                                                                           | I                                 | B |
| Код пацијенткиња са локорегионалним пелвичним рецидивом ограничене величине, који не врши инвазију околних структура, а које претходно нису примале пелвичну радиотерапију као део иницијалног третмана може се разматрати <ul style="list-style-type: none"> <li>• хируршка ресекција или</li> <li>• хемоирадијација</li> </ul> | I                                 | Ц |
| Уколико је пацијенткиња <u>претходно примала радиотерапију</u> може се применити <ul style="list-style-type: none"> <li>• хирургија ( хистеректомија са билатералном аднексектомијом када је централни рецидив до 2цм или егзентерација према индикацијама)</li> <li>• поновна ирадијација</li> <li>• хемиотерапија</li> </ul>   | I                                 | B |
| Селекција пацијената за хирургију врши се на основу ПЕТ или ПЕТ/ЦТ скена уз МР и ЦТ којим се потврдјује рекурентна или перзистентна болест                                                                                                                                                                                       |                                   |   |

| Екстрапелвични релапс:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---|
| Ако је дошло до екстрапелвичног релапса болести, може се применити <ul style="list-style-type: none"> <li>хемиотерапија</li> </ul> и/или <ul style="list-style-type: none"> <li>палијативна радиотерапија.</li> <li>палијативна хирургија ( изоловани секундарни депозити)</li> </ul> и/или <ul style="list-style-type: none"> <li>супортивна и/или симптоматска терапија</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Па | Б |
| Палијативна хемиотерапија примењује се код жена са ФПГО стадијумом IVб или рекурентним цервикалним карциномом које нису кандидати за куративну хемоирадијацију, после дискусије о могућим бенефитима и ризицима. <p>Препоручени хемиотерапијски режими су:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Цисплатин 50-100мг/м2 на дан, сваке 3 недеље. Ово је једини доступан у Србији у овом моменту.</li> </ul> Када се процени да је, због постизања брзе контроле симптоматске болести, потребно применити комбиновани режим, разматрају се следеће комбинације (недоступне у Србији): <ul style="list-style-type: none"> <li>Цисплатин 50мг/м2 на дан 1 + Паклитаксел 135мг/м2, сваке 3 недеље (бољи РР и ПФС него моно Цисплатин)</li> </ul> или <ul style="list-style-type: none"> <li>Цисплатин 50мг/м2 на дан 1 + Топотецан 0.75мг/ма у дане 1 до 3, сваке 3 недеље (бољи РР,ПФС и ОС него моно Цисплатин, али значајно токсичнији)</li> </ul> | Па | Б |

### 13.12. Третман у посебним ситуацијама

Лечење карцинома грлића материце подразумева и поступак у неким посебним ситуацијама које се ређе срећу у пракси.

#### Карцином патрљка грлића материце ( *Stump* карцином)

Карцином патрљка грлића материце може се развити код пацијенткиња којима је у прошлости из других разлога била урађена субтотална хистеректомија. Због тога ове жене морају бити укључене у редовне скрининг прегледе.

Уколико се потврди налаз инвазивног карцинома, обрада за одређивање стадијума и терапија се проводе према истом протоколу као у ситуацијама када је утерус интактан.

#### Неадекватана хистеректомија (карцином откривен после класичне хистеректомије )

Око 4% карцинома цервикса дијагностикује се после класичне хистеректомије. Разлози су најчешће пропусти у преоперативној дијагностици када се планира операција због других гинеколошких разлога (миоми, цисте...), хитне операције због крварења или непоштовање протокола за лечење премалигних промена грлића материце. У овим случајевима неопходно је урадити детаљну обраду, како би се искључила или утврдила евентуална проширеност на друге органе и према налазима применити терапију која може бити:

1. Хируршка (параметректомија са пелвичном лимфаденектомијом) и даљи поступак према налазима хистопатолошког прегледа

Или

2. Постоперативна комбинована радиотерапија

**Ситноћелијски карцином (*Small cell carcinoma*)**

Најчешћа варијанта неуроендокриног карцинома је ситно ситноћелијски карцином. Ови карциноми се морају посебно протоколисати. На основу резултата имунохистохемијске (ИНН) методе, а у зависности од добијеног имунофенотипа проводи се терапија према протоколу.

Минимум обраде: потврђена неуроендокрина диференцијација ИНН методом и комплетне лабораторијске анализе (крвна слика, функција јетре и бубрега). Пре лечења потребно је урадити и допунска испитивања (ЦТ мозга, плућа, абдомена и карлице, и/или сцинтиграфија скелета, и/или биопсија косне сржи).

Терапија ситноћелијског (неуроендокриног) карцинома грлића зависи од стадијума болести:

***Стадијум Ib и IIa***

1. Радикална хистеректомија са пелвичном лимфаденектомијом, након тога 3 циклуса ХТ, потом постоперативна радиотерапија и евентуално још 3 циклуса ХТ

***Стадијум IIb, IIIa и IIIb (локално узнапредовала болест)***

1. 3 циклуса ХТ, након тога радикална комбинована радиотерапија, и наставак лечења применом још 3 циклуса ХТ

***Метастатска болест***

1. Хемиотерапија

и/или

2. Палијативна зрачна терапија ( пелвис, параортална регија, ЦНС, кости)

**13.13. Инвазивни рак грлића материце у трудноћи**

Карцином грлића материце је често дијагностикована малигна неоплазма током трудноће и постпарталног периода. Инвазивни крацином дијагностикује се у 7,5 на 100 000 трудноћа и 11,1 на 100 000 порођаја<sup>112</sup>.

Ако је биопсија показала инвазивни карцином, неопходно је одредити стадијум болести. Код труднице је стандардна евалуација за процену стадијума болести модификована. Физикални преглед (палпација) је, због присуства увећаног утеруса у трудноћи обично тежи. Преглед ЦТ и ИВУ су контраиндиковани у трудноћи. Снимак плућа се ради са заклоном абдомена. Сонографија се користи за детекцију хидронефрозе, а за процену инфилтрације параметријума и лимфаденопатије ради се магнетна резонанца (МР).

Терапијски поступак се спроводи хируршки и/или зрачењем, као да пацијенткиња није трудна. Стадијум болести, гестацијска старост и жеља пацијенткиње за задржавањем трудноће, одређују врсту и време третмана. Прогноза труднице са инвазивним карциномом грлића је слична као и ван трудноће.

Уколико је карцином откривен непосредно пре постизања виталности фетиуса, одлагање порођаја за краће време, како би се побољшало стање фетуса, неће значајније утицати на преживљавање мајке. Код пацијенткиња са малим тумором стадијума Ib, терапија се може одложити и више недеља (2-10 недеље, а има извештаја где је одлагање терапије било и 6-15 недеља), како би се достигло време када је могуће преживљавање фетуса<sup>113</sup>. Није утврђена већа учесталост рецидива у ових пацијенткиња<sup>113,114</sup>.

Од другог триместра, после завршетка органогенезе, могуће је дати и неoadјувантну хемиотерапију, а даљу терапију одложити до после породјаја<sup>115</sup>. Примена извесних хемиотерапеутских

агенаса у другом и трећем триместру, када се заврши органогенезу не доводи до значајног пораста учесталости конгениталних малформација. Уколико се цитостатици примењују током трудноће, пожељно је сачекати док се не заврши развој ЦНСа, то јест најмање до краја 16 гестацијске недеље. Овакве поступке је неопходно је планирати у сарадњи са перинатологом, водећи рачуна да се при том не компромитује онколошки исход мајке.

Ако се не постави дијагноза инвазивног карцинома антенатално и пацијенткиња се породи вагинално, малигне ћелије се могу засадити на месту епизиотомије са рецидивом који се манифестује 12 недеља до 2 године после породјаја. Прогноза пацијенткиња код којих је болест откривена постпартално је лошија у односу на оне којима је откривена током трудноће и оне имају већи ризик за настанак рецидива, нарочито уколико су порођене вагинално<sup>116</sup>.

### 13.14. Препоруке за лечење инвазивног рака грлића материце у трудноћи

| Препоруке                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Класа препоруке/<br>Степен доказа |   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---|
| Лечење инвазивног рака грлића материце током трудноће спроводи се као да пацијенткиња није у другом стању. Планирање лечења обавезно радити у сарадњи са перинатологом/ акушером.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | I                                 | A |
| Стадијум болести, гестацијска старост и жеља пацијенткиње за задржавањем трудноће, одређују врсту и време третмана                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | I                                 | A |
| Када се рак грлића материце дијагностикује у првом триместру трудноће, лечење је неопходно обавити одмах                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | I                                 | A |
| Код микроинвазивног карцинома дијагностикованог у трудноћи конизацијом, трудноћа се може продужити до термина уз вагинални порођај. После порођаја примењује се дефинитвна процедура према протоколу. Током трудноће неопходно је пажљиво праћење. Царски рез није потребно радити, уколико нема акушерских индикација, посебно ако је промена потпуно отклоњена конизацијом.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | I                                 | B |
| <b>I Триместар</b><br><b>A) Операбилни стадијуми (Iб и IIа)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- хируршко лечење : радикална хистеректомија са пелвичном лимфаденектомијом, заједно са трудноћом. Прекид трудноће киретажом пре операције није индикован</li> <li>- адјувантно лечење одређује се као и ван трудноће према хисто-патолошком налазу после операције</li> </ul> <b>Б) Иноперабилни стадијуми; (IIб, III и IV; у ову категорију могу се укључити велики Iб2 и IIа2 тумори)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- радикална радиотерапија (зрачење отпочиње транскутано). Уколико не дође до спонтаног побачаја кроз 2-5 недеља од започињања зрачења, трудноћа се прекида хируршким путем. После завршетка трудноће било спонтаним побачајем или евакуацијом, брахитерапијски део зрачења може се наставити на стандардан начин</li> </ul> | I                                 | A |
| <b>II Триместар</b><br><b>Рани II триместар (&lt;20 недеља)</b><br><b>A) Операбилни стадијуми (Iб и IIа)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- хируршко лечење као код I триместра</li> <li>- адјувантно лечење као код I триместра</li> </ul> <b>Б) Иноперабилни стадијуми; (Iб2, II, III и IV)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Радикални зрачни третман као код I триместра</li> </ul> <b>Касни II триместар (&gt;20 недеља)</b><br>Уколико постоје услови да се чека зрелост плода (тумор мањи од 2цм, стадијум болести мањи од IIб и трудноћа старија од 20 недеља) терапија се може одложити за 2 до 10 недеља без повећања ризика за мајку. Даљи поступак као код III триместра. У овим случајевима долази у обзир примена неoadјувантне хемиотерапије.                                                                                      | IIа                               | B |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---|
| <p><b>III Триместар</b></p> <p>А) <u>Операбилни стадијуми ( Iб и IIа)</u><br/> 1. Чека се зрелост плода или индукује матурација плућа у сарадњи са перинатологом, а потом се ради класични (корпорални) царски рез и у истом акту наставља хируршки приступ као у I триместру. Ако је потребно, после операције примењује се адјувантна терапија, према истим стандардима као и ван трудноће.</p> <p>Б) <u>Инооперабилни стадијум (IIб, III и IV; у ову категорију могу се укључити велики Iб2 и IIа2 тумори)</u><br/> 1. По успостављеној зрелости плода, ради се класични (корпорални) царски рез, а затим радикални зрачни третман 10 дана до 2 недеље након операције</p> | I  | А |
| <p><b>Постпартални период</b><br/> Лечење се спроводи као и ван трудноће. Ако се рак грлића материце дијагностикује на породјају или после њега, регуларна колпоскопија места епизиотомије са или без биопсије неопходна је током прве 2 године од породјаја.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | II | Ц |

## 14. Контрола симптома код узнапредовале болести

Без обзира на велике успехе у превенцији, дијагностици и мултимодалном лечењу карцинома грлића материце, контрола симптома у терминалној фази болести није лака и захтева добро промишљен и уравнотежен приступ са основним циљем очувања квалитета живота болеснице. Проблеми везани за терминалну фазу болести могу се поделити на оне који су последица самог обољења и оне који су повезани са одређеном врстом лечења. Најчешћи проблеми у жена са карциномом грлића материце у одмаклој фази су бол, крвављење, урогенитане или ректо-вагиналне фистуле, лимфедем, опструктивне уропатске тегобе, затвор и цревна опструкција, као и губитак апетита и телесне масе и хронична исцрпљеност. Бројни психо-социјални проблеми такође захтевају пажљиву процену и лечење.

Бол је присутан у 75-90% пацијенткиња са узнапредовалим туморима. У жена са карциномом грлића разликују се акутни и хронични болни синдроми најчешће везани за цревну или уретералну опструкцију, лумбосакралну плексопатију или коштане лезије. Детаљна историја и одговарајући терапијски план од кључног су значаја. Процењује се да се у 90% оболелих канцерски бол може ефикасно контролисати уз поштовање препорука SZO о постепеном аналгетском третману<sup>117</sup>.

Крвављење се јавља у случајевима локалног рецидива и може бити изненадно и обилно. Ова крвављења додатно доприносе општој слабости и продубљују анемију пацијенткиње. Зауставање ових крвављења која потичу из туморских крвних судова оштећених некрозом, често је веома тешко и подразумева локалну тампонаду или палијативно зрачење.

Фистуле органа мале карлице могу настати услед напредовања болести или онколошког лечења. Најчешће су везиковагиналне и ректовагиналне фистуле, а њихово лечење обично подразумева хируршко збрињавање уз очување функције органа и третман инфекције.

Лимфедем доњих екстремитета чест је код болесница са карциномом грлића материце услед поремећене лимфне дренаже после оперативног и/или радиотерапијског лечења односно услед опструкције лимфатика малигним ћелијама код регионално узнапредовале или рекурентне болести. Терапија је дуготрајна и подразумева примену средстава за негу коже, масажу, кинезитерапију и компресивна средства<sup>52</sup>. Диуретици су у овим ситуацијама од мале помоћи.

Опструктивне уролошке сметње код цервикалних карцинома могу настати као последица компресије/инфилтрације тумором или ретроперитонеалне аденопатије. У зависности од брзине настанка развија се слика акутне или хроничне бубрежне инсуфицијенције са пратећим симптомима и знацима. Уколико није изводљива хируршка интервенција, могу се применити палијативне мере пласирање перкутане нефростоме (ПЦН) или ретроградног уретералног стента.

Хронична исцрпљеност често је први знак болести, а у болесника са узнапредовалим туморима ово је најчешћа тегоба, присутна у 65-100% случајева. Многобројни, још неразјашњени механизми и бројна повезана патолошка стања, чине лечење хроничне исцрпљености веома тешким и комплексним. Мучнина и повраћање чести су и непријатни симптоми одмакле малигне болести. Најчешће су везани за присуство анатомских опструкција, инфекција, метаболичких поремећаја као и за употребу неких лекова типа опијата и НСАИД аналгетика. Лечење базира на примени лекова као што су прокинетици, фенотиазини, антихистаминици, антихолинергици, 5ХТ3 антагонисти, кортикостероиди, али и нефармаколошке мере су од значаја.

Губитак апетита и телесне масе (туморска анорексија/кахексија) среће се у 80% оболелих од рака у одмаклој фази и значајно доприноси морбидитету и морталитету. Овај синдром је присутан у око 50% жена са одмаклим гинеколошким туморима. Лечење је веома сложено и обухвата психосоцијалне и спиритуалне мере подршке као и примену лекова попут прогестина, кортикоида, анаболика, прокинетика, талидомида, ЦОХ-2 инхибитора, ТНФ антагониста као и остале нутритивне супернативне мере.

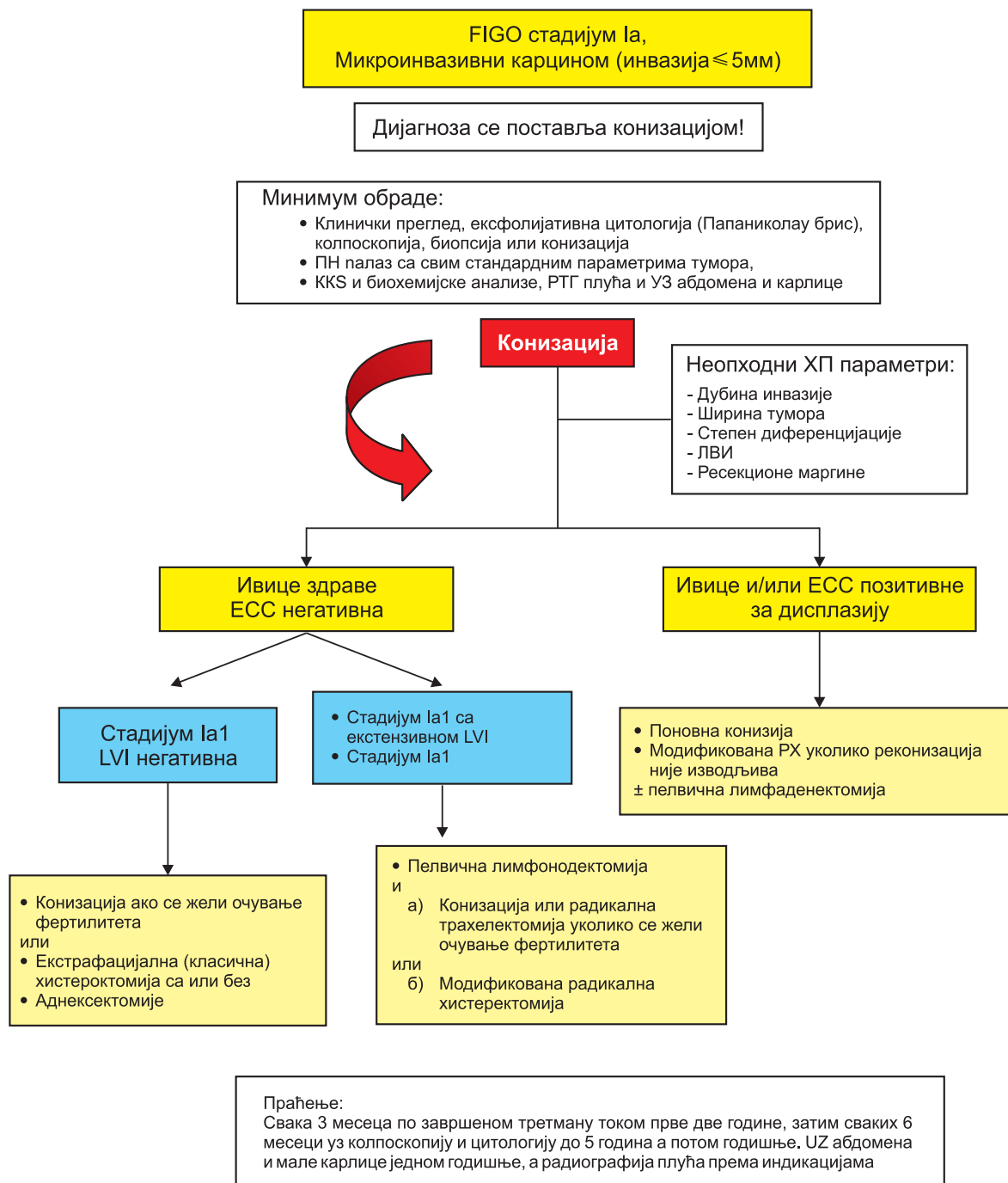
## 15. Праћење после лечења рака грлића материце

Према статистичким подацима око 50% рецидива се дијагностикује током прве године, 75% у другој години и 95% у току првих пет година после завршене терапије инвазивног карцинома грлића. Интервали праћења се са сигурношћу могу проредити након пете године због ниске учесталости рецидива после тог периода.

### 15.1. Препоруке за праћење пацијенткиња са леченим раком грлића материце

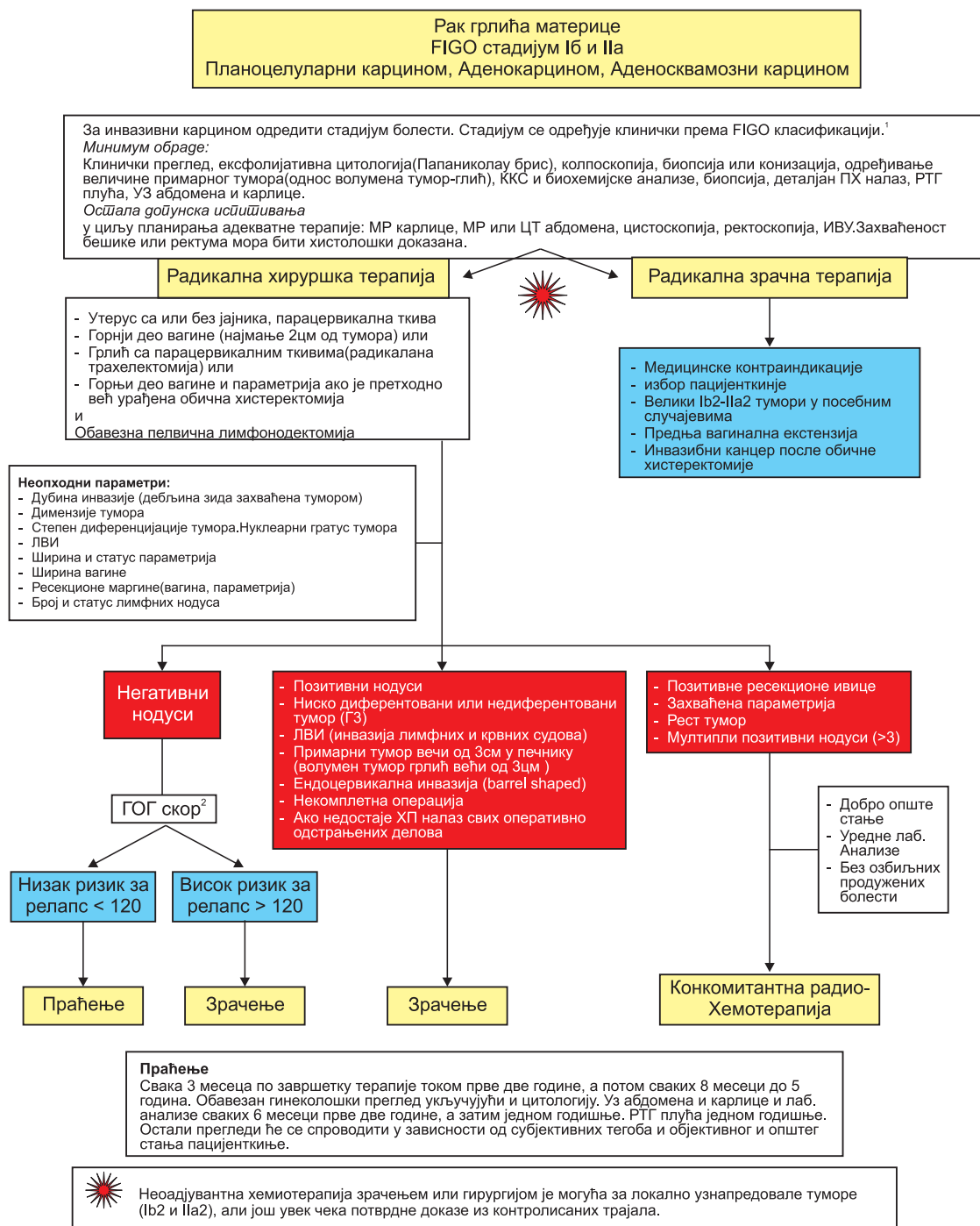
| Препоруке                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Класа препоруке/<br>Степен доказа |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---|
| Анамнеза и клинички преглед се мора радити током праћења пацијенткиња са цервикалним канцером, како би се детектовали симптоми и асимптоматски рецидив                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | I                                 | A |
| Пацијенткиње треба да буду едуковане о симптомима и знацима рецидива због тога што многе добију тегобе измeдју заказаних контрола                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | II                                | C |
| Праћење после примарног третман треба да се ради и координира од стране лекара искусног у надзору онколошких пацијената. Континуитет неге и разговор могу допринети раном препознавању и детекцији рецидива                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | II                                | C |
| Прихваљива стратегија контролних прегледа је свака 3 месеца током прве 2 године, а потом сваких 6 месеци до 5 година од завршетка терапије                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | I                                 | A |
| После 5 година пацијенткиња без знакова рецидива може да се прегледа једном годишње са анамнезом, општим физикалним и пелвичним прегледом са цервико/вагиналном цитологијом                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | I                                 | A |
| Минимум прегледа укључује анамнезу, комплетни физикални преглед и гинеколошки преглед укључујући и Папаниколау тест. <ul style="list-style-type: none"> <li>Симптоми на које се обраћа паћња су општи статус, бол у доњем делу леђа, посебно ако се ширити у ногу, вагинално крвавање или необјашњен губитак тежине</li> <li>Физикални преглед треба да има за циљ да открије абнормалне налазе повезане са оптим здрављем и/или оне који указују на рецидив вагине, пелвичног зида или удаљени рецидив. Централни рецидиви су обично курабилни и преглед мора укључивати преглед спекулумом, као и бимануелни и пелвицно/ректални преглед</li> </ul> | IIa                               | B |
| МР или ЦТ се иницијално мора урадити у свим случајевима када постоје симптоми како би се детектовао потенцијални рецидив                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | I                                 | A |
| Брига о квалитету живота представља неопходан саставни део третмана свих пацијенткиња са раком грлића материце. У случају настанка лимфедема доњих екстремитета неопходно је обезбедити специјализован физикални третман.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                   |   |
| Пацијенткињама леченим од цервикалног канцера неизоставно треба омогућити психолошки супортивни третман што је могуће раније после лечења, који укључује: <ul style="list-style-type: none"> <li>Персонализовану информацију о болести и третману</li> <li>Помоћ у психосексуалном функционисању</li> <li>Технике релаксације</li> <li>Емоционалну подрску и бригу</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                         | II                                | C |
| Свака пацијенткиња лечена због рака грлића материце треба да буде уведена у национални Регистар за рак грлића материце, што обезбеђује прецизне податке о начину претходног лечења и праћење тока болести                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                   |   |

## Алгоритам 4: Поступак код Микроинвазивног карцинома (FIGO стадијум Ia)

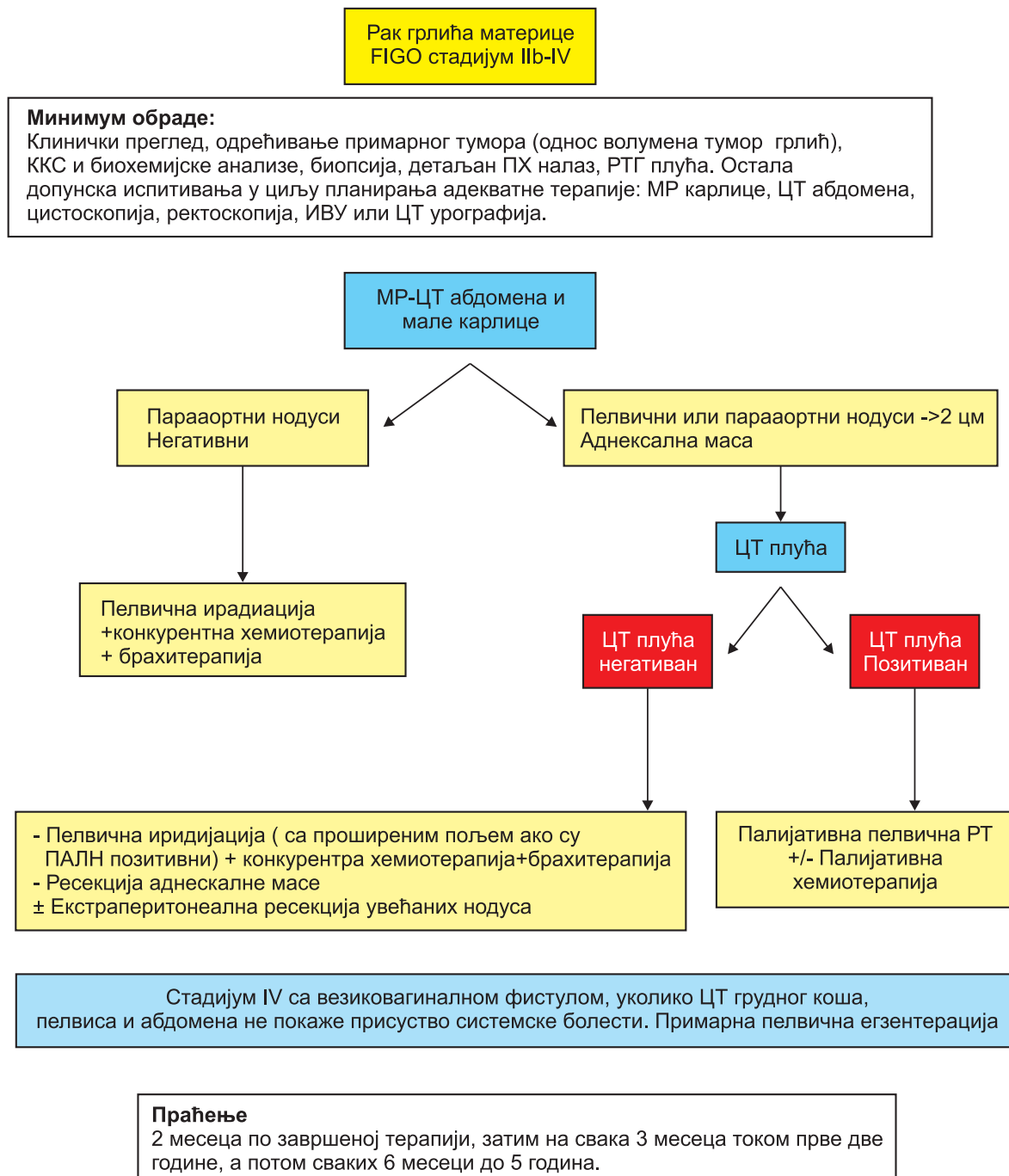


## Алгоритам 5:

### Поступак код локално ограниченог карцинома грлића материце (FIGO стадијум Ib-IIa)



## Алгоритам 6: Поступак код локално узнапредовалог рака грлића материце



**Алгоритам 7: Поступак код рецидива рака грлића материце****Референца:**

C. Haie-Meder, P. Morice, M. Castiglione, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group Cervical cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 20 (Supplement 4): Iv27–Iv28, 2009

## Literatura

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research and Department of Chronic Diseases and Health Promotion. Comprehensive cervical cancer control: A guide to essential practice, WHO publications, 2006
3. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM, eds. Globocan 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide (IARC Cancer Bases No. 5. version 2.0), Lyon, IARC Press, 2004).
4. M. Arbyn M, Castellsague X, de Sanjose S, Bruni L, Saraiya M, Bray F, Ferlay J. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Annals of Oncology* 2011; 22: 2675–2686
5. Registar za maligne neoplazme Vojvodine. Sremska Kamenica: Zavod za epidemiologiju. Institut za onkologiju Vojvodine (nepublikovani podaci), 2012.
6. Incidencija i mortalitet u centralnoj Srbiji, 2009. Registar za rak Srbije, Institut za zaštitu zdravlja Srbije dr Milan Jovanović- Batut, Centar za kontrolu i prevenciju nezaraznih oboljenja, Beograd, 2011
7. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. “The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology”. *JAMA* 2002, 287 (16): 2114–9.
8. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB i sar: Identifying women with cervical neoplasia using human papilloma virus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA*, 1999; 281: 1605-1610
9. Wright TC, Kurman RJ, Ferenczy A: Precancerous Lesions of the Cervix. In: Blaustein's Pathology of the female Genital Tract, 4<sup>th</sup> edition, Kurman RJ (ed), Springer-Verlag, 1995.
10. Friedell GH, Tucker TC, McManmon E i sar: Incidence of dysplasia and carcinoma of the uterine cervix in an Appalachian population. *J Natl Cancer Inst*, 1992; 84: 1030-1032
11. Bosch XF, Manos MM, Munoz N i sar: Prevalence of Human Papillomavirus in Cervical Cancer: a Worldwide Perspective. *J Natl Cancer Inst*, 1995; 87: 796-802
12. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Epidemiologic natural history and clinical management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model *BMC Infectious Diseases* 2009, 9:119 doi:10.1186/1471-2334-9-119
13. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJF et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005; 366: 991–98
14. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, Ferrer E, Bosch XF de Sanjose S. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *The Journal of Infectious Diseases*, 2010;202:1789–1799
15. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer*, 2009;45: 2632-2639
16. Melkert PWJ, Hopman E, Van Den Brule AJC i sar: Prevalence of HPV in cytologically normal cervical smears as determined by polymerase chain reaction, is age-dependent. *Int J Cancer*, 1993; 53: 919-923
17. Walboomers, J. M., M. V. Jacobs, M. M. Manos, F. X. Bosch, J. A. Kummer, K. V. Shah, P. J. Snijders, J. Peto, C. J. Meijer, and N. Munoz. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol.* 1999; 189:129
18. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu / strokovna skupina za pripravo smernic Vršaj-Uršić M. ed Ljubljana : Onkološki inštitut, 2011
19. Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Schenk U, Baldauf J-J, Da Silva D, Antilla A, Nieminen P, Prendiville W. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathology*, 2008; 19: 342.354

20. Navratil E, Bajardi F, Nash W. Simultaneous colposcopy and cytology used in screening for carcinoma of the cervix. *Am J Obst Gynecol*, 1958; 75: 1292-1297
21. Vergote I, van Der Zee A, Kesic V, Sert B, Robova H, Rob L, Reed N, Luesley D, Leblanc E, Hagen B, Gitsch G, du Bois A, di Vagno G, Colombo N, Beller U, Ayhan A, Jacobs I. ESGO statement on cervical cancer vaccination. August 2007. *Int J Gynecol Cancer*, (2007), 17: 1-3
22. Arbyn M, Rebolj M, de Kok IM, Becker N, O'Reilly M, Andrae B. The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union. *Eur J Cancer* 2009; 45:2671-8
23. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener A, Herbert A, L von Karsa. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening (2<sup>nd</sup> ed.). Brussels, Luxembourg: European Community, Office for Official Publications of the European Communities, 2008.
24. Meijer CJLM, Berkhof J. Cervical cancer—should we abandon cytology for screening? *Nature Reviews Clin Oncol*, 2012; 9: 558-559
25. Uredba o nacionalnom programu za prevenciju raka grlića materice. Službeni glasnik Republike Srbije, broj 54, od 23. maja, 2008, strana 6-11
26. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer JLM C, Poljak M et al, Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. Vaccine in press
27. ASCUSLSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1383-92.
28. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BKS, Howell L. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: A meta-analysis. *Obst Gynecol*, 1998;92: 727-735
29. Nygard JF, Skare GB, Thoresen SO. The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. *J Med Screen*, 2002; 9:86-91
30. Holowaty P, Miller AB, Riohn T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst*, 1999; 91: 252-8
31. Ferris DG, Wright TC Jr, Litaker MS et al. Comparison of two tests for detecting carcinogenic HPV in women with Papanicolaou smear reports of ASCUS and L SIL. *J Fam Pract*, 1998; 46:136-41,
32. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, Tortolero-Luna G, Kruger Kjaer S, Muñoz N. Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infections and Type-Specific Implications in Cervical Neoplasia Vaccine, 2008; 26S: K1-K16
33. Bornstein J, Bentley J, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M, Strander B, Torne A, Walker P. 2011 IFCPC colposcopic nomenclature. In preparation for publication <http://www.ifcpc.org/documents/nomenclature7-11.pdf>
34. Colposcopy and Programme Management. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. Second edition David Luesley, Simon Leeson eds. , NHSCSP Publication No 20 May 2010 BS CCP
35. Ostor AG: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*, 1993; 12: 186-192
36. Barron, BA, Cahill MV, Richart RM: A statistical model of the natural history of cervical neoplastic disease. The duration of carcinoma in situ. *Gynecol Oncol*, 1978; 6: 196-205
37. Massad LS, Halperin CJ, Bitterman P. Correlation between colposcopically directed biopsy and cervical loop excision. *Gynecol Oncol*, 1996; 60: 400-3
38. Mesher D, Szarewski A, Cadman L et al. Longterm followup of cervical disease in women screened by cytology and HPV testing: results from the HART study. *Br. J. Cancer* 2010;102:1405-10
39. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;6:CD001318.

40. Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Schenk U, Baldauf J-J, Da Silva D, Antilla A, Nieminen P, Prendiville W. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology. Part 2. Cytopathology, 2009; 20: 5-16
41. Kyrgiou M, Kolliopoulou G, Martin-Hirsch P et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Lancet*, 2006; 367: 489-98
42. Cox JT. Management of women with cervical cancer precursor lesions. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2002; 29: 787-816
43. Ulrich D, Tamussino K, Petru E, Haas J, Reich O. Conization of the Uterine Cervix: Does the Level of Gynecologist's Training Predict Margin Status? *Int J Gynecol Pathol* 2012; 31:382-386
44. Flannelly G, Bolger B, Fawzi H, De Lopes AB, Monaghan JM. Follow-up after LLETZ: could schedule be modified according to risk of recurrence? *BJOG*, 2001; 108: 1025-30
45. W.P Soutter, A de Barros Lopes, A Fletcher *et al*. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet*, 1997; 349:978–980
46. Paraskevaidis E, Arbyn M, Sotiriadis E, Diakommanolis E, Martin-Hirsch P, Koliopoulos G, Makrydimas E, Tofoski J, Roukos DH. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature *Cancer Treatment Reviews*, 2004; 30: 205-211
47. Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Dillner J. Clinical utility of HPV DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN. An update of pooled evidence. *Gynecol Oncol*, 2005; 99 (Suppl 3): 7-11
48. Tavassoli, F.A., Devilee, P. IARC WHO Classification of Tumours, Pathology and Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs, Vol 4, 3<sup>rd</sup> edition, IARC publications, Lyon, 2003.
49. Kurman RJ, Hedrick-Ellenson L, Ronnett BM eds. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 6th edition. Springer, 2011
50. Barakat RR, Bevers MW, Gerhenson DM, Hoskins WJ. Handbook of Gynecologic Oncology, 2nd ed. London, Martin Dunitz Publishers Ltd, 2002
51. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2009; 105: 103–104
52. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of cervical cancer. A national clinical guideline, SIGN, 2008
53. Bipat S, Glas AS, van der Velden J, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2003; 91:59-66
54. Narayan K, Hicks RJ, Jobling T, Bernshaw D, McKenzie AF. A comparison of MRI and PET scanning in surgically staged loco-regionally advanced cervical cancer: potential impact on treatment. *Int J Gynaecol Cancer* 2001; 11:263-71.
55. Amit A, Beck D, Lowenstein L, Lavie O, Bar Shalom R, Kedar Z, et al. The role of hybrid PET/CT in the evaluation of patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 100:65-9.
56. Loft A, Berthelsen AK, Roed H, Ottosen C, Lundvall L, Knudsen J, et al. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007; 106(1):29-34.
57. Hricak H, Yu KK. Radiology in invasive cervical cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167(5):1101-1118
58. Fischerova D. Ultrasound scanning of the pelvis and abdomen for staging of gynecological tumors: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011; 38:246-266
59. Yang WT, Lam WW, Yu MY, Cheung TH, Metreweli C. Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*, 2000; 175:759-66.

60. Patel CN, Nayir SA, Khan Y et al. 18F-FDG PET/CT of cervical carcinoma. *AJR. Am J Roentgenol*, 2011; 196: 1225-1233
61. UICC International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumours. Seventh ed. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C, editor. New York: Wiley- Blackwell; 2009
62. Colombo N, Carinelli S, Colombo Am Marini C, Rollo D, Sessa C on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Cervical cancer. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2012; 23 (supplement 7): vii27-vii32
63. Elliott P, Coppleson M, Russel P: Early invasive (FIGO stage Ia) carcinoma of the cervix: a clinico-pathologic study of 476 cases. *Int J Gynecol Cancer*, 2000; 10: 42-52
64. Girardi F, Burghardt E, Pickel H.: Small FIGO Stage IB Cervical Cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 55, 427-432
65. Vergote I, Vlayen J, Robays J, Stordeur S, Stemkens D, Smit Y, Bourgain C, De Grève J, Kridelka F, Scalliet P, Simon P, Stroobants S, Van Dam P, Van Limbergen E, Villeirs G. Een nationale praktijkrichtlijn voor de aanpak van cervixkanker. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2011. KCE Reports vol A. D/2011/10.273/69
66. Landoni F, Maneo A, Colombo A et al. Randomized study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet*, 1997; 350: 535-40
67. Spoozak L, Lewin SN, Burke WM, Deutsch I, Sun X, Herzog TJ, Wright JD. Microinvasive adenocarcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol*, 2012; 80.e1-6
68. Reynolds EA, Tierney K, Keeney GL, Felix JC, Weaver AL, Roman LD, Cliby WA. Analysis of outcomes of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix by treatment type. *Obstet Gynecol*, 2010; 116: 1150-70
69. Yahata T, Nishino K, Kashima K, Sekine M, Fujita K, Sasagawa M, Honma S, Kodama S, Tanaka K. Conservative treatment of stage Ia1 adenocarcinoma of the uterine cervix with a long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer*, 2012; 20: 1063-6
70. Baalbergen A, Smedts F, Helmerhorst TJ. Conservative therapy in microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix is justified: an analysis of 59 cases and a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*, 2011; 21: 1640-5
71. Piver S, Rtlledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol*, 1974; 44: 265
72. Covens A, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, DePetrillo AD, Lickirsh G et al. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol*, 2002; 84: 145-9
73. Stegman M, Louwen M, van der Velden J, ten Kate FJ, den Bakker MA, Burger CW et al. The incidence of parametrial involvement in select patients with early cervix xancer is too low to justify parametrectomy. *Gynecol Oncol*, 2007; 105: 475-80
74. Wright JD, Grigsby PW, Brooks R, Powell MA, Gibb RK, Gao F et al. Utility of parametrectomy for early stage cervical cancer treated with radical hysterectomy. *Cancer*, 2007; 110: 1281-677
75. Benedetti-Panici P, Angioli R, Palaia I, Muzii L, Zullo MA, Mancini N, Rabitti C. Tailoring the parametrectomy in stages IA2-IB1 cervical carcinoma: is it feasible and safe? *Gynecol Oncol*. 2005; 96: 792-8.
76. Landoni F, Maneo A, Cormio G et al. Class II ves Class III radical hysterectomy in stage Ib-IIa cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol*, 2001; 80: 3-12
77. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008; 9: 297-303 & *Gynecol Oncol* 2009; 115: 314-315
78. Trimpos JB, Maas CP, Deruiter MC, Peters AAW and Kenter GG. "A nerve-sparing radical hysterectomy: guidelines and feasibility in western patients". *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 180-186.
79. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ: A randomized trial of pelvic radiation vesus no further therapy in selected patients with stage Ib cancer of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Gyn Oncol*, 1999; 73: 177-83

80. Prapaporn Suprasert a, □ , Kittipat Charoenkwan a, Surapan Khunamornpong. Pelvic node removal and disease-free survival in cervical cancer patients treated with radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 116 (2012) 43 – 46
81. Verleye L, Vergote I, Reed N, Ottevanger PB. Quality assurance for radical hysterectomy for cervical cancer: the view of the European Organization for Research and Treatment of Cancer –Gynecological Cancer Group (EORTC-GCG). *Ann Oncol* 2009;20(10):1631 – 8.
82. Frumowitz M, Ramirez PT, Levenback C. Lymphatic mapping and sentinel node dissection in gynecologic malignancies of the lower genital tract. *Curr Oncol Rep*, 2005; 7: 435-43
83. Eriksson LR, Covens A. Snetinel lymphnode mapping in cervical cancer: the future? *BJOG*, 2012; 119:129-133
84. Steed H, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, De Petrillo D, Covens A. A comparison of laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy and radical abdominal hysterectomy in the treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2004; 93:588-93
85. Schneider A, Erdemoglu E, Chiantera V, Reed N, Morice P, Rodolais A, Denschlag D, Kesic V. Clinical Recommendation Radical Trachelectomy for fertility Preservation in Patients With Early-Stage Cervical Cancer. *Int J Gynaecol. Cancer*, 2012; 22:659-666
86. Plante M. Vaginal radical trachelectomy: an update. *Gynecologic oncology*. 2008;111(2 Suppl):S105-10
87. Woo YL, Kyrgiou M, Bryant A, Everett T, Dickinson HO. Centralisation of services for gynaecological cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 3. Art. No.: CD007945. DOI: 10.1002/14651858.CD007945.pub2.
88. Wright JD, Lewin SN, Deutsch I, Burke WM, Sun X, Herzog TJ. The influence of surgical volume on morbidity and mortality of radical hysterectomy for cervical cancer *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Sep;205(3):225.e1-7.
89. Maneo A, Chiari S, Bonazzi C, Mangioni C. Neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery for stage IB1 cervical cancer. *Gynecologic oncology*. 2008;111(3):438-43
90. Robova H, Pluta M, Hrehorcak M, Skapa P, Rob L. High-dose density chemotherapy followed by simple trachelectomy: full-term pregnancy. *International journal of gynecological cancer*, 2008; 18:1367-71.
91. Landoni F, Parma G, Peiretti M, et al. Chemo-conization in early cervical cancer. *Gynecologic oncology*. 2007;107(1 Suppl 1):S125-6.
92. Denschlag D, Gabriel B, Mueller-Lantzsch C, Tempfer C, Henne K, Gitsch G, Hasenburg A. Evaluation of patients after extraperitoneal lymph node dissection for cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2005;96:658-64.
93. Pecorelli S, Beller U, Heintz PA, Benedet LJ, Creasman WT, Peterson F: The 25th FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynecologic Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*, 2003; 83 (Suppl 1): 1-229.
94. Kinney WK, Alvarez RD, Reid GC. Value of adjuvant whole pelvis irradiation after Wertheim hysterectomy for early stage squamous carcinoma of the cervix with pelvic nodal metastasis. A matched control study. *Gynecol Oncol*, 1989, 34: 258-62
95. Koh WJ, Panwala K, Green B: Adjuvant therapy for high risk early stage cervical cancer. *Semin Radiat Oncol*, 2000; 10: 51-60.
96. Delgado G, Bundy B, Zaino R et al. 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; 38:352-379
97. Viswanathan AN, Thomadsen B; American Brachytherapy Society Cervical Cancer Recommendations Committee. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: general principles. *American Brachytherapy Society. Brachytherapy.*, 2012 Jan-Feb;11(1):33-4
98. The Royal College of Radiologists. The timely delivery of radical radiotherapy: standards and guidelines for the management of unscheduled treatment interruptions, Third edition, 2008.

- London: The Royal College of Radiologists, 2008.
99. Tierney J for Meta-analysis Group. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* 2003; 39:2470-
100. Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (NACCCMA). Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD001774
101. 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. *J Clin Oncol* 1999;17:1339-1348
102. Rose PG., Bundy BN., Watkins EB., et al. Concurrent Cisplatin-based chemioradiation improves progression free-survival in advanced cervical cancer: results of a randomized gynecology oncology group study. *N Engl J Med* 1999;340:1144-53.
103. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, Williams CJ Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 2001; 358: 781-786
104. Vale C, Tierney JF, Stewart LA et al. 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. *J Clin Oncol*, 2008; 26: 5802-12.
105. Tao X, Hu W, Ramirez PT et al. Chemotherapy for recurrent and metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;110:67-71
106. Lukić V, Vasović S, Stamatović Lj, Čolaković S, Jelić S. Single drug cisplatin chemotherapy for metastatic cancer of the uterine cervix revisited. *Journal of BUON*, 2000; 5:25-28
107. Lagasse LD, Smith ML. Moore JG et al. The effect of radiation therapy on pelvic lymph node involvement in stage I carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol*, 1974; 119:328-43.
108. Hacker NF, Wain GV, Nicklin JL. Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical carcinoma. *Int. J Gynecol Cancer*, 1995;5: 250-256.
109. Kim PY, Monk BJ, Chabra S, Burger RA, Vasilev SA, Manetta A, DiSaia PJ, Berman ML. Cervical cancer with paraaortic metastases: significance of residual paraaortic disease after surgical staging. *Gynecol Oncol*, 1998; 69: 243-7.
110. Hacker NF. Cervical cancer. In: Berek JS, Hacker NF eds. *Berek&Hacker's gynecological oncology*, 5<sup>th</sup> ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams Wilkins, 2010: 384-388
111. Hoeckel M. Laterally extended endopelvic resection. Novel surgical treatment of locally recurrent cervical carcinoma involving the pelvic side wall. *Gynecol Oncol*, 2003; 91: 369-377
112. Norstorm 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. *Act Obst Gynec Scand*, 1997; 76:583-9
113. 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
114. Sood AK, Sorosky JI, Krogman S i sar: Surgical management of cervical cancer complicating pregnancy. A case-control study. *Gynecol Oncol*, 1996; 63: 294
115. Amant F, VAN CK, Halaska MJ, Beijnen J, Lagae L, Hanssens M, Heyns L, Lannoo L, Ottevanger NP, Vanden BW, Ungar L, Vergote I, Du BA. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer*, 2009; 19 Suppl 1: S1-12
116. Sood AK, Sorosky JI, Mayr N i sar: Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: prognostic variables and delivery routes. *Obstet Gynecol*, 2000; 95 (6 Pt 1): 832-8
117. Kumar N. WHO Normative Guidelines on Pain Management, June 2007, <http://apps.who.int/medicinedocs/index/assoc/s14857e/s14857e.pdf>, accessed 23/07/2012



**Агенција за акредитацију  
здравствених установа Србије**  
Др Суботића 5, 11000 Београд  
**Тел. 011 71 51 722, Факс: 011 71 51 724**  
**E-mail: [office@azus.gov.rs](mailto:office@azus.gov.rs)**