



Kliničke smjernice za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka vrata maternice

Clinical guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of patients with cervical cancer

Anastazija Aleksandrova Stanojević¹, Vanda Paradžik Pašalić¹, Kristina Katić¹, Herman Haller², Višnja Matković¹, Goran Vujić¹, Ani Mihaljević Ferari⁶, Branka Petrić Miše³, Tihana Boraska Jelavić^{3,7}, Ana Fröbe^{4,8}, Blanka Jakšić⁴, Ingrid Belac Lovasić³, Ante Čorušić¹, Deni Karelović⁹, Danijela Vrdoljak Mozetić¹⁰, Ana Maria Alduk¹¹, Ivana Canjko⁵, Snježana Tomić¹², Senija Eminović¹⁰, Eduard Vrdoljak³

¹ Klinika za ženske bolesti i porode, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

² Klinika za ženske bolesti i porode, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

³ Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split

⁴ Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

⁵ Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek

⁶ Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

⁷ Odjel za zdravstvene studije Sveučilišta u Splitu, Split

⁸ Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

⁹ Klinika za ženske bolesti i porode, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split

¹⁰ Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

¹¹ Klinički zavod za dijagnostiku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

¹² Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split

Deskriptori

TUMORI VRATA MATERNICE – dijagnoza, patologija, liječenje; GINEKOLOŠKI KIRURŠKI ZAHVATI; OČUVANJE PLODNOСТИ; PRAĆENJE BOLESNIKA; SMJERNICE – standardi; HRVATSKA

Descriptors

UTERINE CERVICAL NEOPLASMS – diagnosis, pathology, therapy; GYNECOLOGIC SURGICAL PROCEDURES; FERTILITY PRESERVATION; AFTERCARE; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC – standards, CROATIA

SAŽETAK. Rak vrata maternice, u odnosu na novotvorine drugih ginekoloških sjela, bolest je žena mlađe životne dobi koja se može prevenirati zdravstvenim odgojem i cijepljenjem adolescentske populacije te preventivnim i redovitim ginekološkim pregledima, a u ranim stadijima bolesti i učinkovito liječiti. Metode liječenja uključuju kirurgiju, radioterapiju i sistemnu terapiju, ovisno o stadiju bolesti i općem stanju bolesnica. Odluku o liječenju donosi multidisciplinarni tim u koji trebaju biti uključeni ginekolozi, radiolozi, klinički onkolozi, patolozi, citolozi i po potrebi kirurzi i urolozi. Uspjeh liječenja uvelike ovisi o njihovoj međusobnoj suradnji i kvalitetnoj komunikaciji u razmjeni iskustava i nalaza. S obzirom na važnost ove bolesti i posljedice koje ostavlja na obitelj i društvo potrebno je definirati i provoditi standardizirani pristup u dijagnostici, liječenju i praćenju ovih bolesnica. U tekstu koji slijedi iznesene su obnovljene i nadopunjene kliničke smjernice s ciljem implementacije standardiziranih postupaka u radu s bolesnicama s rakom vrata maternice u Republici Hrvatskoj.

SUMMARY. Cervical cancer, in comparison with other gynecological malignancies, mainly affects younger women. It can be prevented through educational programs, vaccination, screening and early detection. In early stages it can also be effectively treated. Treatment modalities include surgery, radiotherapy and systemic therapy according to stage of the disease and patient condition. Treatment decisions should be made through multidisciplinary team meetings that consist of gynecologists, radiologists, clinical oncologists, pathologists, cytologists and if necessary surgeons and urologists. The success rate of the treatment depends significantly on their good and thorough communication and cooperation. Due to the significance and impact of this disease it is important to define and implement a standardized algorithm and approach for diagnostics, treatment and monitoring. The following text presents up-dated and supplemented clinical guidelines for the standardization of the diagnostic criteria, management, treatment and monitoring of patients with uterine cervical cancer in the Republic of Croatia.

Ove smjernice, njihovo drugo izdanje, napisane su za sve medicinske stručnjake koji sudjeluju u dijagnosticiranju, liječenju i praćenju bolesnica oboljelih od zloćudnih tumora vrata maternice. Plan liječenja bolesnica oboljelih od raka vrata maternice određuje multidisciplinarni tim koji čine: ginekolozi uže specijalizacije ginekološke onkologije, klinički onkolozi, internistički onkolozi, patolozi, citolozi, radiolozi, neurolozi i abdominalni kirurzi. Prikazane smjernice obuhvaćaju principe dijagnostike, liječenja i praćenja najčešćih tipova tumora vrata maternice: pločastih karcinoma, adenokarcinoma i adenoskvamoznih karcinoma. Liječenje se može započeti i bez sastanka multidisciplinarnog tima samo izuzetno i to u hitnim stanjima. Pisanje ovih smjernica nije financijski potpomognuto.

Adresa za dopisivanje:

Anastazija Aleksandrova Stanojević, dr. med., Klinika za ženske bolesti i porode, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Petrova 13, 10000 Zagreb, e-pošta: anastazija.aleksandrova@yahoo.com

Primljeno 22. listopada 2020., prihvaćeno 17. svibnja 2021.

Učestalost i smrtnost

Gruba stopa incidencija raka vrata maternice u Hrvatskoj jest 14,3 na 100.000 žena godišnje. U 2017. godini u Hrvatskoj je od raka vrata maternice oboljelo 305 žena.

Mortalitet od raka vrata maternice u Hrvatskoj je 5,1 (dobno standardizirane stope smrtnosti na 100.000 stanovnika) naspram 3,5 u EU.²

Patologija

Tri su osnovne kategorije invazivnih karcinoma cerviksa: karcinomi pločastog epitela (75–90%), adenokarcinomi i adenoskvamozni karcinomi (10–25%), dok su ostali maligni epitelni tumori (adenoid bazalni, adenoid cistični, nediferencirani i neuroendokrini) rijetki (<5%). Znatno su rjeđi tumori vrata maternice različiti mezenhimalni, epitelno-mezenhimalni tumori te izuzetno rijetki primarni melanomi cerviksa, limfoidni i hematopoetski tumori, tumori stanica germinalnog epitela i sekundarni tumori.³

Prognostički pokazatelji

Multidisciplinarni tim obavezan je dokumentirati sve važne prognostičke pokazatelje prije odluke o načinu liječenja: TNM i FIGO stadij bolesti – stupanj lokalne proširenosti tumora procijenjen sveobuhvatnim kliničkim pregledom ginekologa/onkologa, upotpunjen radiološkom obradom (MR-om zdjelice, transvaginalnim UZV-om), cistoskopijom i rektoskopijom ukoliko je indicirano; radiološka obrada u cilju procjene udaljene diseminacije bolesti (PET/CT-om ili ako isti nije dostupan MSCT-om prsišta, trbuha i zdjelice); patohistološke značajke tumora.

Stupanj proširenosti bolesti

Stupanj proširenosti bolesti određuje se primarno na osnovi klasifikacije TNM koja sadrži podatke o: T – veličini tumora, N – broju i statusu limfnih čvorova, M – udaljenim presadnicama. Stupnjevanje TNM određuje multidisciplinarni tim na osnovi kliničkih, radioloških i patohistoloških nalaza. Uz klasifikaciju TNM potrebno je navesti i klasifikaciju FIGO (*Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique*). Klasifikacija FIGO revidirana je i upotpunjena 2018. godine uključanjem radiološke obrade i patohistološkog nalaza. (tablica 1)⁴

Dijagnoza

Dijagnoza raka vrata maternice postavlja se isključivo patohistološkom analizom uzorka tkiva dobivenog nekim od kirurških postupaka: biopsijom, ekscizijom, konizacijom, jednostavnom ili radikalnom histerektomijom. Patohistološki nalaz mora biti standardiziran

za sve oboljele od raka vrata maternice i uključivati dolje navedene značajke.

Patohistološki nalaz za bioptički uzorak ili konizaciju mora sadržavati: tip uzorka (biopsija, ekskohleat, konizat, LEETZ), broj i veličinu uzoraka, histološki tip i stupanj diferencijacije tumora, veličinu tumora: horizontalna dimenzija i dubina invazije, status resekcijskih rubova (endocervikalni, egzocervikalni, radijalni) kod konizata i LEETZ-a, prisutnost vaskularne invazije, nalaze dodatnih imunohistokemijskih analiza.

Patohistološki nalaz nakon operativnog liječenja treba sadržavati sljedeće informacije: tip operativnog zahvata, veličina tumora, dubina invazije strome, histološki tip i stupanj diferencijacije tumora, prisutnost vaskularne invazije, tip invazije, udaljenost tumora od svih kirurških resekcijskih rubova, lokalizacija i broj pregledanih limfnih čvorova i broj limfnih čvorova zahvaćenih tumorom i veličina najvećeg metastatskog depozita, zahvaćenost parametrija, zahvaćenost drugih tkiva i organa, prisutnost udaljenih presadnica, nalazi dodatnih imunohistokemijskih analiza.⁵

Određivanje stupnja proširenosti bolesti

Lokalna proširenost

Ginekološkim pregledom utvrđuje se: veličina tumora, način rasta tumora (endofitični, ulcerativni, egzofitični) i eventualno širenje tumora na rodnicu. Digitorektalnim pregledom procjenjuje se veličina tumora (endocervikalni „bulky“ tumori), stupanj zahvaćenosti parametrija te u rjeđim slučajevima prisutnost zdjelčne limfadenopatije.

Magnetna rezonancija (MR) zdjelice je zlatni standard u procjeni veličine tumora, invazije istmusa uterusa, parametrija, rodnice i parakolpija te odnosa tumora prema okolnim organima i tkivima (rektum, mokraćni mjehur, mokraćovodi, velike krvne žile). MR zdjelice također nam daje informacije o veličini i izgledu limfnih čvorova zdjelice (B) (Razina dokaza I stupanj preporuke – Dodatak 1). Endovaginalni i transrektalni ultrazvuk indicirani su za procjenu veličine tumora i procjenu lokalnog širenja.⁶ Kompjuterizirana tomografija (CT) nije metoda izbora za procjenu lokalne proširenosti bolesti u zdjelici.

Procjena proširenosti bolesti na limfne čvorove ili udaljene organe

Positronska emisijska tomografija (PET/CT) jest preferencijalna metoda procjene stupnja proširenosti bolesti u raku vrata maternice stadija IB1 i višeg. U slučaju da PET/CT nije dostupan indicirana je kompjuterizirana tomografija (CT) trbuha, zdjelice i prsišta. MR trbuha također je korisna dijagnostička pretraga za procjenu proširenosti bolesti na limfne čvorove ili udaljene organe u truhu. Kirurški *staging* zdjelčnih i/

Tablica 1. TNM i FIGO klasifikacija tumora vrata maternice (FIGO Cancer Report 2018)
 Table 1. TNM and FIGO Classifications for Cervical Cancer

TNM kategorije / TNM category	FIGO stadiji / FIGO stage	Kirurško-patološki nalazi / Surgical-Pathologic Findings
TX		Prisutnost primarnog tumora se ne može procijeniti / Primary tumor cannot be assessed
T0		Nema dokaza primarnog tumora / No evidence of primary tumor
Tis		Ca <i>in situ</i> (preinvazivni karcinom) / Carcinoma in situ (preinvasive carcinoma)
T1	I	Invazivni rak vrata maternice ograničen na vrat maternice (širenje na tijelo maternice treba zanemariti) / Cervical carcinoma confined to the cervix (disregard extension to the corpus)
T1a	IA	Invazivni karcinom dijagnosticiran mikroskopski s invazijom strome u dubini <5 mm / Invasive carcinoma diagnosed only by microscopy; stromal invasion with a maximum depth of < 5.0 mm, measured from the base of the epithelium; vascular space involvement, venous or lymphatic, does not affect classification
T1a1	IA1	Invazija strome <3 mm u dubini / Measured stromal invasion < 3.0 mm in depth
T1a2	IA2	Invazija strome ≥3 mm i <5 mm u dubini / Measured stromal invasion ≥ 3.0 mm and < 5.0 mm
T1b	IB	Invazivni karcinom s dubinom invazije strome ≥ 5 mm (većom od stadija IA) / Invasive carcinoma with measured deepest invasion ≥ 5 mm (greater than stage IA), lesion limited to the cervix
T1b1	IB1	Invazivni karcinom s dubinom invazije strome ≥ 5 mm, < 2 cm u najvećoj protežnosti / Invasive carcinoma with ≥ 5 mm depth of stromal invasion and < 2 cm in greatest dimension
T1b2	IB2	Invazivni karcinom ≥ 2 cm i <4 cm u najvećoj protežnosti / Invasive carcinoma ≥ 2 cm to < 4 cm in greatest dimension
T1b3	IB3	Invazivni karcinom ≥4 cm u najvećoj protežnosti / Invasive carcinoma, ≥ 4 cm in greatest dimension
T2	II	Tumor vrata maternice koji se širi izvan maternice, ali ne do zidova zdjelice ili u donju trećinu rodnice / Cervical carcinoma invades beyond uterus but not to pelvic wall or to lower third of vagina
T2a	IIA	Tumor se širi na gornje dvije trećine rodnice bez infiltracije parametrija / Involvement limited to the upper two-thirds of the vagina, without parametrial invasion
T2a1	IIA1	Invazivni karcinom <4 cm u najvećoj protežnosti / Invasive carcinoma < 4 cm in greatest dimension
T2a2	IIA2	Klinički vidljiva lezija ≥ 4 cm u najvećoj protežnosti / Invasive carcinoma ≥ 4 cm in greatest dimension
T2b	IIB	Tumor se širi na parametrije, ali ne do zidova zdjelice / Tumor with parametrial invasion but not up to the pelvic wall
T3	III	Tumor vrata maternice širi se do zidova zdjelice i/ili u donju trećinu rodnice, i/ili uzrokuje hidronefroziju ili zatajenje bubrega, i/ili zahvaća zdjelične i/ili paraaortalne limfne čvorove / Carcinoma involves the lower third of the vagina and/or extends to the pelvic wall and/or causes hydronephrosis or nonfunctioning kidney and/or involves pelvic and/or para-aortic lymph nodes
T3a	IIIA	Tumor se širi na donju trećinu rodnice, ali ne do zidova zdjelice / Tumor involves lower third of vagina, with no extension to pelvic wall
T3b	IIIB	Tumor se širi do zidova zdjelice i/ili uzrokuje hidronefroziju i/ili zatajenje bubrega (osim ako je uzrok neke druge prirode) / Tumor extends to pelvic wall and/or causes hydronephrosis or nonfunctional kidney
T3c	IIIC	Zahvaćenost zdjeličnih i/ili paraaortalnih limfnih čvorova nevezano za veličinu tumora i proširenost (preporuka dodavanja r – radiološki ili p – patološki uz stadij ovisno o načinu utvrđivanja stadija) / Involvement of pelvic and/or para-aortic lymph nodes, irrespective of tumor size and extent (with r [imaging] and p [pathology] notations)
T3c1	IIIC1	Zahvaćenost samo zdjeličnih limfnih čvorova / Pelvic lymph node metastasis only
T3c2	IIIC2	Zahvaćenost paraaortalnih limfnih čvorova / Para-aortic lymph node metastasis
T4	IV	Tumor se širi izvan zdjelice ili zahvaća (uz patohistološki dokaz) sluznicu mokraćnog mjehura i/ili rektuma (bulozni edem sluznice ne kategorizira bolest u stadij IV) / The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has involved (biopsy proven) the mucosa of the bladder or rectum (A bullous edema, as such, does not permit a case to be allotted to stage IV.)
T4a	IVA	Širenje u susjedne organe / Spread to adjacent pelvic organs
T4b	IVB	Širenje u udaljene organe / Spread to distant organs

ili paraaortalnih limfnih čvorova u lokalno uznapredovaloj bolesti alternativna je procedura radiološkoj obradi u određivanju kirurško-patološkog stupnja bolesti.⁷ Kod ultrazvučne ili radiološki postavljene sumnje na infiltraciju stijenke mjehura ili rektuma potrebno je učiniti cistoskopiju i/ili rektoskopiju uz biopsiju suspektne lezije.

Ostali dijagnostički postupci pri postavljanju dijagnoze invazivnog raka vrata maternice

Ostali dijagnostički postupci koji su potrebni pri postavljanju dijagnoze invazivnog raka maternice jesu: kompletna krvna slika/diferencijalna krvna slika, kompletne biokemijske pretrage krvi, sediment urina, glomerularna filtracija.

Liječenje tumora vrata maternice po stadijima

Principi kirurškog liječenja raka vrata maternice

TNM (T1a1) FIGO IA1

Rizični čimbenici: vaskularna invazija i status resekcijskih rubova

Optimalno liječenje je kirurški zahvat, koji je potrebno prilagoditi dobi bolesnice, želji za održanjem plodnosti i prisutnosti vaskularne invazije (limfne ili venozne). Kirurško liječenje podrazumijeva konizaciju koja predstavlja dijagnostičku i terapijsku metodu liječenja. Konizat mora biti orijentiran kako bi patolog mogao procijeniti točnu lokalizaciju tumora. Plohe i rubovi konusa moraju biti slobodni od invazivne i/ili preinvazivne lezije (osim prisutnosti preinvazivne lezije ektocerviksa) (C). Ukoliko je nakon konizacije prisutan pozitivan rub (osim prisutnosti preinvazivne lezije ektocerviksa) preporučuje se napraviti rekonizaciju ili trahelektomiju. Kirurško stupnjevanje limfnih čvorova nije indicirano u stadiju T1a1 ako nema vaskularne invazije (B). U slučaju prisutnosti vaskularne invazije može se razmotriti zdjelčna limfadenektomija ili biopsija limfnog čvora čuvara, ali nije obvezna.⁸

TNM (T1a2) FIGO IA2

Rizični čimbenici: vaskularna invazija i zahvaćeni resekcijski rubovi

Dijagnoza se postavlja na osnovi patohistološkog pregleda kao i u stadiju T1a1. Liječenje se provodi konizacijom, trahelektomijom ili jednostavnom histerektomijom (C). U slučaju nepostojanja vaskularne invazije prvi izbor liječenja je konizacija. U obzir dolazi i jednostavna trahelektomija. Zdjelčna limfadenektomija i/ili biopsija limfnog čvora čuvara može se razmotriti, ali nije obvezna. Prvi izbor kirurškog lije-

čenja kod pozitivne vaskularne invazije jest radikalna trahelektomija (tip A) ili modificirana radikalna histerektomija (tip B). Kod ove skupine pacijentica obvezna je biopsija limfnog čvora čuvara ili zdjelčna limfadenektomija.⁹ Ukoliko su rubovi preparata nakon histerektomije nezahvaćeni i ne nalazi se vaskularna invazija nije indicirano dodatno liječenje. Resekcija parametrija nije indicirana i predstavlja prekomjerno, neopravdano liječenje.¹⁰ U cilju očuvanja plodnosti može biti indicirana i jednostavna trahelektomija ili radikalna trahelektomija (tip A) ovisno o patohistološkim rizičnim čimbenicima.¹¹ Pacijentice kod kojih je kontraindicirano kirurško liječenje mogu se liječiti primarnom radioterapijom, najčešće kombinacijom zdjelčne radioterapije i brahiterapije.

Kirurške metode liječenja raka vrata maternice u cilju očuvanja plodnosti

Kirurški postupak očuvanja plodnosti *Fertility sparing kirurgija* (FST) može se provoditi samo u specijaliziranim centrima za ginekološku onkologiju. Određivanje kliničkog stadija bolesti, prijeoperativna obrada i prognostički faktori ne razlikuju se u odnosu na standardnu skupinu pacijentica oboljelih od raka vrata maternice.

Uvjeti koje je potrebno zadovoljiti: fertilna dob (< 42 godine), motivacija za trudnoćom, patohistološki nalaz karcinoma pločastih stanica ili podtipova adenokarcinoma koji su povezani s HPV-infekcijom (nisu uključeni: svijetlostanični, mezonefrički i gastrični tip adenokarcinoma), tumor manji ili jednak 2 cm.

Limfadenektomija i/ili biopsija limfnog čvora čuvara obvezna je i primarna procedura u cilju otkrivanja mikropresadnica ili manjih makropresadnica prije konačnog zahvata na vratu maternice. Kirurško stupnjevanje limfnih čvorova nije indicirano isključivo kod stadija bolesti T1a1 bez vaskularne invazije (B). U slučaju intraoperativne patohistološke potvrde diseminirane bolesti u limfnim čvorovima zahvat je potrebno prekinuti te nakon oporavka uputiti pacijenticu na kemoradijacijsko liječenje bez obzira na veličinu i broj presadnica u limfnim čvorovima. Vrsta operativnog zahvata ovisi o patohistološkom nalazu: konizacija ili jednostavna trahelektomija za tumore T1a1 i T1a2 (vaskularna invazija neg.) (I, B), radikalna trahelektomija (tip A) za tumore T1a1 i T1a2 (vaskularna invazija poz.; konizacija, jednostavna trahelektomija – opcija) (I, B), radikalna trahelektomija (tip B) za tumore T1b1 (< 2 cm; vaskularna invazija +/-) (I, B). Intraoperativno postavljanje cirkularnog šava indicirano je kod jednostavne i radikalne trahelektomije. Trudnoća je nakon trahelektomije visokorizična, indiciran je dovršetak poroda carskim rezom. Histerektomija nakon ostvarenja plodnosti nije indicirana.^{12,13,14,15}

T1b1/T2a1 FIGO IB1, IB2, IB3 i IIA1

Rizični čimbenici: veličina primarnog tumora, dubina stromalne invazije, vaskularna invazija, stupanj diferencijacije tumora, status resekcijskih rubova

Kirurško i radioterapijsko/kemoterapijsko liječenje jednako su učinkovite metode u ovom kliničko-patološkom stadiju bolesti. Konačni cilj liječenja jest ne kombinirati ova dva modaliteta zbog pojave značajno veće učestalosti komorbiditeta i smanjenja kvalitete života bez utjecaja na konačno preživljenje.^{16,17,18}

Kirurško liječenje

Standardan kirurški zahvat podrazumijeva radikalnu histerektomiju sa zdjeličnom limfadenektomijom. Odluka o radikalitetu operacije (širina resekcije parametrija, tip A-C2), donosi se na temelju prognostičkih čimbenika (dubina invazije strome, vaskularna invazija, veličina tumora). Preporučuje se minimalno invazivni pristup individualiziran za svaku pojedinu pacijenticu.¹⁹ U svrhu određivanja stadija bolesti (zahvaćenost limfnih čvorova) potrebno je učiniti sistematsku zdjeličnu limfadenektomiju. Samo biopsija limfnog čvora čuvara nije dostatan zahvat u ovoj skupini pacijentica i može se provoditi samo u sklopu kontroliranih kliničkih studija.

Paraaortalna limfadenektomija može se razmotriti u cilju postavljanja kliničko-patološkog stadija bolesti. U slučaju nalaza intraoperativno pozitivnoga limfnog čvora (stadij FIGO IIIC1/C2) odustaje se od daljnjeg operativnog zahvata i bolesnica se liječi kemoiradijacijom. Kod premenopausalnih žena moguća je pošteta i transpozicija jajnika. Salpingektomija se može razmotriti. Kod mlađih žena s manjim tumorom dobre prognoze (promjer tumora manji od 2 cm, bez vaskularne invazije i zahvaćanja regionalnih limfnih čvorova), koje žele zadržati fertilitet, može se napraviti i radikalna trahelektomija sa zdjeličnom limfadenektomijom.²⁰

Radioterapija

Adjuvantna zdjelična radioterapija indicirana je kod pacijentica koje imaju barem dva loša prognostička čimbenika: duboku stromalnu invaziju, vaskularnu invaziju ili veliki promjer tumora. Adjuvantna konkomitantna kemoradioterapija indicirana je kod pozitivnog ruba, a u slučaju da je pozitivan rub prema rodnici preporučuje se i brahiterapija zaraslice rodnice.²¹ Primarna konkomitantna kemoradioterapija i brahiterapija primjenjuju se prema radioterapijskim smjernicama.

FIGO stadiji IB2, IIA2-IIIb, IIIC i IVA

Rizični čimbenici: veličina primarnog tumora, vaskularna invazija, stupanj diferencijacije tumora, status

resekcijskih rubova, zahvaćenost parametrija, zahvaćenost limfnih čvorova.

Standard liječenja je primjena primarne konkomitantne kemoradioterapije i brahiterapije prema radioterapijskim smjernicama. Stadiji IB2, IIA2 i IIB mogu se liječiti i primarno kirurški ukoliko se preoperativno mogu isključiti rizični čimbenici (kombinacija čimbenika: veličina tumora, prisutnost limfovaskularne invazije i prodor veći od 1/3 strome). Ako je operativni zahvat metoda izbora za pacijenticu, radikalitet se odlučuje prema rizicima: za niskorizične (tumor manji od 2 cm, bez limfovaskularne invazije, s prodorom do 1/3 strome) preporučuje se tip B1 radikalne histerektomije, a za visokorizične pacijentice (tumor veći ili jednak 2 cm s prisutnom limfovaskularnom invazijom i bilo kojim prodorom u stromu) C1 tip radikalne histerektomije prema klasifikaciji Querleu-Morrow.²² U stadiju IVA kirurški pristup je u vidu prednje, stražnje ili totalne zdjelične egzenteracije sa zdjeličnom i paraaortalnom limfadenektomijom, a savjetuje se isključivo u slučaju kontraindiciranosti konkomitantne kemoradioterapije i kod bolesnica koje su u dobrom općem stanju.

Principi liječenja primarnom kemoradioterapijom i brahiterapijom prema radioterapijskim smjernicama

Konkomitantna kemoradioterapija uključuje kombinaciju radioterapije vanjskim snopom na akceleratorским uređajima uz primjenu minimalno 3D konformalne tehnike planiranja te uz tjednu aplikaciju kemoterapije (cisplatina).²³ Nakon toga u nastavku liječenja primjenjuje se intrakavitarna/intersticijska brahiterapija. Cjelokupno liječenje optimalno bi trebalo trajati manje od 7–8 tjedana, jer se sa svakim danom produljenja liječenja smanjuje lokalna kontrola i ukupno preživljenje za oko 1%.²⁴ Radioterapijom vanjskim snopom (*External beam radiotherapy*, EBRT) uobičajeno se isporučuje tumorska doza od 45–50 Gy na primarni tumor i regionalne limfne čvorove, u frakcijama od 180–200 cGy na dan. Za ostatne, povećane limfne čvorove preporučuje se dodatno *boost* zračenje vanjskim snopom (55–60 Gy).²⁵ Uobičajena je kemosenzibilizacija tijekom zračenja cisplatinom u dozi od 40 mg/m², maksimalno do 70 mg dnevno, jednom tjedno do ukupno 5–6 aplikacija tijekom zračenja.²⁶ Prema novom standardu za planiranje unutarnjeg zračenja preporučena tumorska doza za slikom vođenu adaptivnu brahiterapiju (*Image guided adaptive brachytherapy*, IGABT) planira se na volumen pod visokim rizikom: vrat maternice, parametrija i rezidualni tumor kojima se ocrtaju konture na slikovnom prikazu CT ili MR.²⁷ Preporučena doza na visokorizični volumen jest 85–90 Gy EQD2 (izoeffektivna doza). Za centre bez mogućnosti IGABT planiranja unutarnjeg zračenja i

dalje stoje preporuke planiranja u točki A (točka na 2 cm od vanjskog ušća vrata maternice i 2 cm lateralno) koja bi trebala biti jednaka ili veća od 75 Gy (EQD2) za visokorizični volumen širine do 3 cm, a veća za visokorizični volumen širine veće od 4 cm. Također se preporučuje uvijek izvještavati dozu isporučenu na maksimalnu širinu ciljanog volumena. Kod takvog planiranja unutarnjeg zračenja preporučuju se restriksijske doze u ICRU točkama uz 3D volumne restrikcije za organe od rizika (rektum, sigmoidu, tanko crijevo i mjehur) ondje gdje je to dostupno izraziti.²⁸ U brahiterapiji se s podjednakim uspjehom mogu koristiti radioaktivni izvori LDR ili HDR (niske ili visoke brzine doze), najčešće cezij ili iridij. Učinkovitost primjene adjuvantne, konsolidacijske kemoterapije nakon provedene konkomitantne kemoradioterapije nije do kraja potvrđena, iako postoje istraživanja koja pokazuju pozitivne rezultate ovakvog pristupa.^{29,30,31} Liječenje konkomitantnom kemobrahiterapijom praćenom konsolidacijskom kemoterapijom u istraživanju faze II pokazalo je odlične rezultate (petogodišnje preživljenje do progresije bolesti i ukupno preživljenje više od 80%) uz prihvatljivu toksičnost.^{32,33,34,35,36} Konkomitantna kemoradioterapija ima značajnu akutnu toksičnost u odnosu na samu radioterapiju, prvenstveno gastrointestinalne i hematološke nuspojave, te je potrebna adekvatna i intenzivna potporna skrb. Primjena neoadjuvantne kemoterapije zasad ne predstavlja standard liječenja ovih bolesnica.^{37,38} Neoadjuvantna kemoterapija primjenjena u kraćem vremenskom razdoblju (tjedna aplikacija kroz 6 tjedana), pogotovo kod pacijentica FIGO IIIC1 i IIIC2 stadija bolesti, uz standardnu kemoradijaciju i brahiterapiju pokazuje obećavajuće rezultate.³⁹

FIGO stadij IVB

Metastatska bolest

Kod bolesnica s inicijalno metastatskom bolesti treba učiniti potpunu dijagnostičku obradu kako bi se utvrdio stupanj proširenosti bolesti, podobnost za aktivno liječenje te definirao cilj i strategija liječenja uključujući i ranu ordinaciju najbolje suportivno-simptomatske terapije. Bolesnice u ovom stadiju bolesti primarno se liječe kemoterapijom temeljenom na platini, no na terapijski pristup utječu opće stanje bolesnice, funkcija bubrega, prethodno provedeno liječenje, akutni simptomi, komorbiditeti i slično. Ako je bolesnica dobrog općeg stanja i podobna za sistemnu terapiju, kliničke studije pokazale su bolju stopu odgovora, poboljšanje preživljenja bez znakova bolesti i poboljšanje kvalitete života kod primjene kombinacije citostatika u odnosu na monoterapiju cisplatinom (II, B).^{40,41} Preferirani protokol u prvoj liniji liječenja metastatske bolesti jest cisplatin/paklitaksel/bevacizumab ili topotecan/paklitaksel/bevacizumab kod bolesnica

koje ne mogu primati platinu (I, A). Dodatak bevacizumaba kombinaciji kemoterapije cisplatin/paklitaksel ili topotecan/paklitaksel u prvoj liniji liječenja bolesnica s metastatskom, perzistentnom ili recidivirajućom bolesti dovodi do statistički značajnog poboljšanja ukupnog preživljenja bolesnica. Toksičnost je nešto veća (npr. hipertenzija, tromboembolijski događaji, fistule), ali ne dovodi do statistički značajnog smanjenja kvalitete života.^{42,43} U pacijentica prethodno liječenih cisplatinom, karboplatinom u kombinaciji s paklitakselom predstavlja jednako vrijednu terapijsku opciju.^{44,45} Kod bolesnica kod kojih nije moguće primijeniti polikemoterapiju primjenjuje se monoterapija. Cisplatin je najučinkovitiji citostatik u liječenju metastatskog raka vrata maternice sa stopom odgovora u monoterapiji od 20–30%.⁴⁶ U prvoj liniji liječenja može se primijeniti i monokemoterapija karboplatinom i ifosfamidom.^{47,48} Druga linija liječenja ima paliјativni učinak, a obuhvaća različite citostatike s dokazanom aktivnošću u ovoj indikaciji (ifosfamid, paklitaksel, docetaksel, 5-fluorouracil, gemcitabin, mitomicin, topotecan), najčešće u monoterapiji.⁴⁹ Individualna primjena paliјativne radioterapije provodi se najčešće u svrhu zaustavljanja krvarenja, kontrole boli i neuroloških ispada te prevencije prijeloma konzumiranog skeleta.⁵⁰ Potrebno je razmotriti korištenje steroeotaksijske tjelesne radioterapije u liječenju oligometastatske bolesti. Simptomatsko-potporna terapija opcija je liječenja bolesnica slabijega općeg stanja.

Recidivirajuća bolest

Liječenje recidiva ovisi o lokaciji recidiva i prethodno primijenjenim modalitetima liječenja.⁵¹ Pristup liječenju recidiva s namjerom izlječenja zahtijeva centralizaciju, liječenje u visokospecijaliziranim ustanovama i multidisciplinarnost (ginekološki onkolog, klinički onkolog, radiolog, patolog, citolog, urolog, plastični kirurg). Kod bolesnica s centralnim zdjeličnim recidivom nakon primarnoga operativnog zahvata preporučuje se kemoradijacija zdjelice uz brahiterapiju.⁵² Centralni zdjelični recidivi kod prethodno zračenih bolesnica mogu se pokušati operirati; tada je najčešće indicirana zdjelična egzenteracija.^{53,54,55,56} Izolirani recidivi u para-aortalnim limfnim čvorovima mogu biti liječeni konkomitantnom kemoradioterapijom.⁵⁷ Potrebno je razmotriti korištenje steroeotaksijske tjelesne radioterapije u liječenju oligometastatske bolesti, poglavito kod bolesnica s lokalnom kontrolom i dužim periodom bez bolesti nakon ordinacije primarne terapije. U slučaju udaljeno recidivirajuće bolesti kemoterapija uz bevacizumab najčešća je opcija liječenja.

Praćenje pacijentica nakon završenog liječenja

Primarni cilj praćenja uključuje ranu detekciju povrata bolesti te edukaciju i rehabilitaciju bolesnica u

svrhu prevencije i smanjenja psihosocijalnih i egzistencijalnih posljedica bolesti i provedenog liječenja, kao i optimizaciju kvalitete života.⁵⁸ Kontrolni pregled uključuje: anamnezu, opći klinički pregled s ginekološkim pregledom (pregled u spekulima vrata maternice ili vaginalne zaraslice te bimanualni pregled zdjelice) i savjetovanje u svrhu prevencije nuspojava bolesti i provedenog liječenja. Kontrolni pregled se radi

svaka tri mjeseca tijekom prve dvije godine praćenja, potom svakih šest mjeseci sljedeće tri godine i nakon toga jedanput godišnje.⁵⁹ Papa test treba napraviti najmanje jedanput godišnje. U stadijima II–IV preporučuje se PET/CT ili CT prsišta, trbuha i zdjelice 3–6 mjeseci nakon završetka primarnog liječenja (III, C).⁴⁹ Ostale dijagnostičke procedure rade se prema kliničkoj indikaciji.

Dodatak 1 / Appendix 1

Razina dokaza / Levels of evidence

- I. Dokazi iz barem jednoga velikog randomiziranog, kontroliranog ispitivanja dobre metodološke kvalitete (niski potencijal za pristranost) ili metaanaliza dobro provedenih randomiziranih ispitivanja bez heterogenosti. / Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity.
- II. Mala randomizirana ispitivanja ili velika randomizirana ispitivanja sa sumnjom na pristranost (niska metodološka kvaliteta) ili metaanaliza takvih pokusa ili ispitivanja s pokazanom heterogenosti. / Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity.
- III. Prospektivne kohortne studije. / Prospective cohort studies.
- IV. Retrospektivne kohortne studije. / Retrospective cohort studies or case-control studies.
- V. Studije bez kontrolne skupine, izvješća o slučaju, mišljenja stručnjaka. / Studies without control group, case reports, expert opinions.

Stupanj preporuke / Grades of recommendation

- A. Snažan dokaz o djelotvornosti sa značajnom kliničkom koristi, snažna preporuka. / Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended.
- B. Snažan ili umjeren dokaz za učinkovitost, ali s ograničenom kliničkom koristi, općenita preporuka. / Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended.
- C. Nedostatni dokazi o učinkovitosti ili koristi ne nadilaze rizik od nedostataka (nuspojave, troškovi...), po izboru. / Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc), optional.
- D. Umjereni dokazi protiv djelotvornosti ili nepovoljnih ishoda, općenito se ne preporučuje. / Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended.
- E. Snažan dokaz protiv djelotvornosti ili nepovoljnih ishoda, nikada se ne preporučuje. / Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended.

LITERATURA

1. Vrdoljak E, Haller H, Ćorušić A, Boraska Jelavić T, Matković V, Strinić T i sur. Kliničke upute za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka vrata maternice. *Liječ Vjesn.* 2013;135:225–9.
2. *Incidencija raka u Hrvatskoj 2016.* Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; Bilten br. 41. 2019.
3. Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, Young RH, ur. WHO Classification of Tumors of the Female Reproductive Organs. Geneva: WHO Press; 2014, str. 307.
4. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143 Suppl 2:22–36.
5. McCluggage WG, Judge MJ, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Horn LC, Hui P I sur. Data Set for the Reporting of Carcinomas of the Cervix: Recommendations From the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Int J Gynecol Pathol.* 2018;37(3):205–28.
6. Fischerova D, Cibula D, Stenhova H, Vondrichova H, Calda P, Zikan M i sur. Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging of early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18(4):766–72.
7. Moore DH. Surgical Staging and Cervical Cancer: after 30 years, have we reached a conclusion? *Cancer* 2008;112:1874–1876.
8. Haller H, Krašević M, Mamula O, Brnčić-Fischer A, Eminović S, Manestar M. Treatment and outcome of stage Ia1 squa-

- mous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynaecol Obstetr.* 2011;113(1):72–5.
9. Hou J, Goldberg GL, Qualls CR, Kuo DY, Forman A, Smith HO. Risk factors for poor prognosis in microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix (IA1 and IA2): a pooled analysis. *Gynecol Oncol.* 2011;121(1):135–42.
 10. Bisseling KC, Bekkers RL, Rome RM, Quinn MA. Treatment of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix: a retrospective study and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2007;107(3):424–30.
 11. Wright JD, Nathavithrana R, Lewin SN, Sun X, Deutsch I, Burke WM i sur. Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. *Obstet Gynecol.* 2010;115(3):585–90.
 12. Sevin BU, Nadji M, Averette HE, Hilsenbeck S, Smith D, Lampe B i sur. Microinvasive carcinoma of the cervix. *Cancer.* 1992;70(8):2121–8.
 13. Gadducci A, Sartori E, Maggino T, Landoni F, Zola P, Cosio P i sur. The clinical outcome of patients with stage Ia1 and Ia2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Cooperation Task Force (CTF) study. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003;24(6):513–6.
 14. Lécuru F, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice P, Darai E i sur. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1686–91.
 15. Koliopoulos G, Sotiriadis A, Kyriogou M, Martin-Hirsch P, Makrydimas G, Paraskevadis E. Conservative surgical methods for FIGO stage IA2 squamous cervical carcinoma and their role in preserving women's fertility. *Gynecol Oncol.* 2004;93(2):469–73.
 16. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P i sur. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib–IIa cervical cancer. *Lancet.* 1997;350(9077):535–40.
 17. Small W Jr, Strauss JB, Jhingran A, Yashar CM, Cardenas HR, Erickson-Wittmann BA i sur. ACR Appropriateness Criteria® definitive therapy for early-stage cervical cancer. *Am J Clin Oncol.* 2012;35:399–405.
 18. Landoni F, Colombo A, Milani R, Placa F, Zanagnolo V, Mangioni C. Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB–IIA cervical cancer: 20-year update. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(3):e34.
 19. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 1999;73(2):177–83.
 20. Diaz JP, Sonoda Y, Leita MM, Zivanovic D, Brown CL, Chi DS i sur. Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2008;111:255–260.
 21. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Leutz SS, Muderspach LI i sur. A phase III randomised trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical cancer with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(1):169–76.
 22. Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum NR. 2017 Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(11):3406–12.
 23. Meng XY, Liao Y, Liu XP, Li S, Shi MJ, Zeng XT. Concurrent cisplatin-based chemoradiotherapy versus exclusive radiotherapy in high-risk cervical cancer: a meta-analysis. *Oncol Targets Ther.* 2016;9:1875–88.
 24. Girinsky T, Rey A, Roche B, Haie C, Gerbaulet A, Randri-anarivello H i sur. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27(5):1051–6.
 25. ICRU. *International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated Radiation therapy (IMRT)*, ICRU Report 83. ICRU 2010.
 26. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA i sur. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340(15):1144–53.
 27. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J i sur. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol.* 2005;74(3):235–45.
 28. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J i sur. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol.* 2006;78(1):67–77.
 29. Gonzales Duenas A, Zarba JJ, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, Pattaranutaporn P i sur. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1678–85.
 30. Wong LC, Ngan HYS, Cheung ANY, Cheng DKL, Ng Y, Choy DTK. Chemoradiation and Adjuvant Chemotherapy in Cervical Cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(7):2055.
 31. Tangjitgamol S, Tharavichitkul E, Tovanabutra C, Rongsriyarn K, Asakij T, Paengchit K i sur. A randomized controlled trial comparing concurrent chemoradiation versus concurrent chemoradiation followed by adjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer patients: ACTLACC trial. *J Gynecol Oncol.* 2019;30:e82.
 32. Vrdoljak E, Omrčen T, Saratlija-Novaković Ž, Boraska Jelavić T, Prskalo T, Hrepić D i sur. Concomitant chemobrachyradiotherapy with ifosfamide and cisplatin followed by consolidation chemotherapy for women with locally advanced carcinoma of the uterine cervix – Final results of a prospective phase-II study. *Gynecol Oncol.* 2006;103:494–499.
 33. Vrdoljak E, Prskalo T, Omrčen T, Šitum K, Boraska T, Frleta Ilić N i sur. Concomitant chemobrachyradiotherapy with ifosfamide and cisplatin followed by consolidation chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix: results of a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(3):824–9.
 34. Vrdoljak E, Omrčen T, Novaković ZS, Jelavić TB, Prskalo T, Hrepić D i sur. Concomitant chemobrachyradiotherapy with ifosfamide and cisplatin followed by consolidation chemotherapy for women with locally advanced carcinoma of the uterine cervix—final results of a prospective phase II-study. *Gynecol Oncol.* 2006;103(2):494–9.

35. Petrić Miše B, Boraska Jelavić T, Strikic A, Hrepić D, Tomić K, Hamm W i sur. Long follow-up of patients with locally advanced cervical cancer treated with concomitant chemobrachyradiotherapy with cisplatin and ifosfamide followed by consolidation chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2015; 25(2):315–9.
36. Jelavić TB, Miše BP, Strikic A, Ban M, Vrdoljak E. Adjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer After Treatment with Concomitant Chemoradiotherapy--Room for Improvement? *Anticancer Res*. 2015;35(7):4161–5.
37. *Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration*. 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(17):2470–86.
38. Eddy GL, Bundy BN, Creasman WT, Spirtos NM, Mannel RS, Hannigan E i sur. Treatment of (“bulky”) stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol*. 2007;106:362–369.
39. McCormack M, Kadalayil L, Hackshaw A, Hall-Craggs MA, Symonds RP, Warwick V i sur. A phase II study of weekly neoadjuvant chemotherapy followed by radical chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Br J Cancer*. 2013;108(12): 2464–9.
40. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J i sur. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2004;22(15):3113–9.
41. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J i sur. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2005; 23(21):4626–33.
42. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM i sur. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet*. 2017;390(10103):1654–63.
43. Penson RT, Huang HQ, Wenzel LB, Monk BJ, Stockman S, Long HJ 3rd i sur. Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). *Lancet Oncol*. 2015;16(3):301–11.
44. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T i sur. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol*. 2015;33(19):2129–35.
45. Lorusso D, Petrelli F, Coimu A, Raspagliesi F, Barni S. A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;133(1):117–23.
46. Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, Laggasse L, Blessing J. Cis-platinum in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix.: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer*. 1981;48:899–903.
47. Weiss GR, Green S, Hannigan EV, Boutselis JG, Surwit EA, Wallace DL i sur. A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1990;39(3):332–6.
48. Sutton GP, Blessing JA, McGuire WP, Patton T, Look KY. Phase II trial of ifosfamide and mesna in patients with advanced or recurrent squamous carcinoma of the cervix who had never received chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:805–7.
49. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Cervical Cancer. Version 5. 2019. Dostupno na: www.nccn.org. Pristupljeno: 1. lipnja 2020.
50. Lutz ST, Chow EL, Hartsell WF, Konski AA. A review of hypofractionated palliative radiotherapy. *Cancer*. 2007;109: 1462–70.
51. Gadducci A, Tana R, Cosio S, Cionini L. Treatment options in recurrent cervical cancer. *Oncology Lett*. 2010;1(1):3–11.
52. Chung YL, Jian JJ, Cheng SH, Hsieh CI, Tan TD, Chang HJ i sur. Extended-field radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy with concurrent and adjuvant cisplatin-based chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a phase I/II study. *Gynecol Oncol*. 2005;97(1):126–35.
53. Marnitz S, Dowdy S, Lanowska M, Schneider A, Podratz K, Köhler C. Exenterations 60 years after first description: results of a survey among US and German Gynecologic Oncology Centers. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(5):974–7.
54. Berek JS, Howe C, Lagasse LD, Hacker NF. Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA. *Gynecol Oncol*. 2005;99:153–159.
55. Goldberg GL, Sukumvanich P, Einstein MH, Smith HO, Anderson PS, Fields AL. Total pelvic exenteration: the Albert Einstein College of Medicine/Montefiore Medical Center Experience (1987 to 2003). *Gynecol Oncol*. 2006;101(2):261–8.
56. Fleisch MC, Pantke P, Beckmann MW, Schnuerch HG, Ackermann R, Grimm MO i sur. Predictors for long-term survival after interdisciplinary salvage surgery for advanced or recurrent gynecologic cancers. *J Surg Oncol*. 2007;95(6):476–84.
57. Kim JS, Kim SY, Kim KH, Cho MJ. Hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy for para-aortic lymph node recurrence in carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55:1247–1253.
58. Elit L, Fyles AW, Devries MC, Oliver TK, Fung-Kee-Fung M; *The Gynecology Cancer Disease Site Group*. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol*. 2009;114:528–535.
59. Vrdoljak E, Boraska Jelavić T, Petrić Miše B, Omrčen T. Optimal follow-up of cervical cancer patients. *Mag Eur Medi Oncol*, memo 2015;8:66–70. doi: 10.1007/s12254-015-0203-y, ISSN 1865-5041.