

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**

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

Лектор: Татјана Станић

Техничка припрема и штампа: Агенција Формат Београд

Тираж: 1000 комада

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 Першић

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:

ASC-US	Атипичне сквамозне ћелије неодређеног значаја (<i>Atypical squamous cells of undetermined significance</i>)
ASC-H	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>)
AGUS	Атипичне glandуларне ћелије неодређеног значаја (<i>Atypical glandular cells of undetermined significance</i>)
AGC	Атипичне glandуларне ћелије (<i>Atypical glandular cells</i>)
AIS	Аденокарцином <i>in situ</i> (<i>Adenocarcinoma in situ</i>)
CI	Интервал поверења (<i>Confidence interval</i>)
CIN	Цервикална интраепителна неоплазија
CT	Компјутеризована томографија (<i>Computerised tomography</i>)
EBRT	Спољашња радиотерапија (<i>External Beam Radiotherapy</i>)
ECC	Ендоцервикална киретажа (<i>Endocervical curettage</i>)
FIGO	Интернационална федерација гинекологије и акушерства (<i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>)
HDR	Високодозна брахитерапија (<i>High dose rate</i>)
ХП	Хистопатолошки налаз
ХПВ	Хумани папилома вирус
HR-HPV	Хумани папилома вирус високог ризика (<i>High risk HPV</i>)
H-SIL	Сквамозна интраепителна лезија високог степена (<i>High-grade squamous intraepithelial lesion</i>)
ХТ	Хемиотерапија
ХТРТ	Хемо-радио терапија
Gy	Греј
ICBT	Интракавитарна брахитерапија (<i>Intracavitary brachytherapy</i>)
IFCPC	Интернационална федерација за колпоскопију и патологију грлића материце (<i>International Federation for Colposcopy and Cervical Pathology</i>)
ИВУ	Интравенска урографија
LDR	Нискодозна брахитерапија (<i>Low dose rate</i>)
LLETZ	Ексцизија зоне трансформације великом омчом (<i>Large loop excision of the Transformation zone</i>)
LVRH	Лапароскопска-вагинална радикална хистеректомија
LARVH	Лапароскопски-асистирана радикална вагинална хистеректомија
LARVT	Лапароскопски-асистирана радикална вагинална трахелектомија
L-SIL	Сквамозна интраепителна лезија ниског степена (<i>Low-grade squamous intraepithelial lesion</i>)
LVI	Лимфоваскуларна инвазија
LVSI	Инвазија лимфоваскуларних простора (<i>lymphovascular space invasion</i>)

MA	Мета-анализа
MeV	Мегаволт
MP	Магнетна резонанца
HAХТ	Неoadјувантна хемиотерапија
HPB	Негативна предиктивна вредност
OS	Укупно преживљавање (<i>Overall survival</i>)
NSAID	Нестериодни антиинфламаторни лекови (<i>Non-Steroidial Anti-Inflammatory Drugs</i>)
ПАП	Папаниколау тест
ПЦН	Перкутана нефростома
ПЕТ	Позитронска емисиона томографија
ПЕТ-ЦТ	Позитронска емисиона томографија-компјутеризована томографија
PFS	Преживљавање без прогресије болести (<i>Progression-free survival</i>)
ПЛНД	Пелвична лимфаденектомија (хируршко отклањање лимфних чворова карлице)
ПНД	Пара-аортална лимфодектомија (хируршко отклањање парааорталних лимфних чворова)
ППВ	Позитивна предиктивна вредност
QoL	Квалитет живота
RCT	Рандомизирани контролирани трајал (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
PX	Радикална хистеректомија
RR	Стопа одговора на терапију (<i>Response rate</i>)
РТ	Радиотерапија
PBT	Радикална вагинална трахелектомија
SCJ	Сквamoколумнарна граница (<i>Squamocollumnar junction</i>)
SIL	Сквaмoзна интраепителна лезија
SLN	Лимфни чвор-стражар (<i>Sentinel node</i>)
ТД	Тотална доза
TZ	Зона трансформације (<i>Transformation zone</i>)
USPIO	Ултра-мале партикуле гвожђе оксида (<i>ultra-small particles of iron oxide</i>)
WHO	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
Класа I	Постоје докази и/или општа сагласност да је одређени третман или процедура делотворан, користан и ефектан
Класа II <ul style="list-style-type: none"> • <i>Класа IIa</i> • <i>Класа IIb</i> 	Постоје противречни докази и/или различити ставови око користи/ефикасности одређеног третмана или процедуре <ul style="list-style-type: none"> • <i>Највећи број доказа говори у прилог користи/ефикасности</i> • <i>Корист/ефикасност је много мање заснована на доказима/ставовима</i> •
Класа III	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

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

III Садржај:

1. Епидемиолошка ситуација рака грлића материце у Србији
2. Настанак рака грлића материце
 - 2.1. Етиологија рака грлића материце
 - 2.2. Ризичне групе жена
 - 2.3. Опште препоруке за рано откривање рака грлића материце
3. Превенција рака грлића материце
 - 3.1. Организовани скрининг за рак грлића материце
 - 3.2. Препоруке за провођење организованог скрининга
 - 3.3. Упутства за узимање бриса за цитолошки преглед
4. Поступак после добијања резултата цитолошког прегледа грлића материце
 - 4.1. Препоруке за даљи поступак са налазом цитолошког прегледа
5. Даљи дијагностички поступци
 - 5.1. Колпоскопија
 - 5.2. Биопсија
 - 5.3. Киретажа цервикалног канала
 - 5.4. Дијагностичка ексцизија
6. Третман интраепителних промена грлића материце
 - 6.1. Препоруке за третман интраепителних промена ниског степена (L-SIL)
 - 6.2. Препоруке за третман интраепителних промена високог степена (H-SIL)
 - 6.3. Препоруке за третман аденокарцинома *in situ* (AIS)
7. Принципи и методе третмана
 - 7.1. Избор методе
 - 7.2. Извођење процедуре
 - 7.3. Хистопатолошки преглед
 - 7.4. Компликације третмана
 - 7.5. Некомплетна ексцизија
8. Праћење после лечења интраепителних промена грлића материце
 - 8.1. Препоруке за праћење жена лечених због ЦИН
9. Клиничка слика рака грлића материце

- 10. Хистопатологија
 - 10.1. Принципи одређивања хистопатолошког налаза
 - 10.2. Хистопатолошка класификација
- 11. Ширење тумора
- 12. Стадијум болести
 - 12.1. Методе које се користе за одређивање стадијума болести
 - 12.2. FIGO стадијум / TNM категорија
 - 12.3. Препоруке за одређивање стадијума код микроинвазивног карцинома (Ia)
 - 12.4. Препоруке за одређивање стадијума код инвазивног карцинома (Iб и IIa)
- 13. Лечење рака грлића материце
 - 13.1. Опште препоруке
 - 13.2. Микроинвазивни карцином грлића материце – стадијум Ia
 - 13.3. Препоруке за лечење стадијума Ia рака грлића материце
 - 13.4. Локално ограничен инвазивни рак грлића материце – стадијум Iб и IIa
 - 13.5. Препоруке за лечење стадијума Iб и IIa рака грлића материце
 - 13.6. Прогностички фактори
 - 13.7. Препоруке за адјувантну терапију код хируршки лечених стадијума Iб и IIa
 - 13.8. Локално унапредовали рак грлића материје (стадијум IIб-IV)
 - 13.9. Препоруке за лечење стадијума IIб-IV рака грлића материце
 - 13.10. Рецидив рака грлића материце
 - 13.11. Препоруке за лечење рецидива рака грлића материце
 - 13.12. Третман у посебним ситуацијама
 - 13.13. Инвазивни рак грлића материце у трудноћи
 - 13.14. Препоруке за лечење инвазивног рака грлића материце у трудноћи
- 14. Контрола симптома код унапредовале болести
- 15. Праћење
- 16. Литература

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. Већина случајева рака грлића материце (око 80%) открива се у мање развијеним регионима света, 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. Слично оболевању, највећи број смртних случајева од рака грлића материце дешава се у мање развијеним регионима, у којима су узрасно-стандардизоване стопе морталитета 2,8 пута више (9,7 на 100.000) него у развијеним деловима света (2,7 на 100.000).

Србија је 2002. године имала највећу инциденцију рака грлића материце (27,3 на 100.000) у Европи. Према последњим подацима Globocan-а, Србија је сада на петом месту по инциденцији (24,1 на 100.000 жена) после Румуније, Македоније, Бугарске и Литваније. Ипак, ова инциденција је двоструко већа од просечне стопе инциденције у Европи (10,6 на 100.000).

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 новооткривених 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). 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. Морталитет у централној Србији постепено се повећавао, од 4,67 на 100.000 између 1971-1985, до 6,8 на 100.000 у 2000. години. Од тада, стопа морталитета је стабилна и према подацима за 2008. годину износи 6,9 на 100.000 жена. 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 оболевању од рака грлића материце помера се према млађим старосним групама.

Постоје велике разлике у оболевању 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. 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. 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 знатно разликују међу регионима и крећу се од 3,5 на 100.000 у Расинском до 9,8 на 100.000 жена у Поморавском региону.

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 *in situ*. После увођења *Bethesda* цитолошке класификације, CIN се сврставају у једну од група сквамозних интраепителних лезија – SIL (Табела 2.1.).

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 упоређивати, 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. 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%.

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 *in situ*).

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

Аденокарциному грлића материце претходи аденокарцином *in situ* (AIS) који се сматра прекурсором инвазивне болести. Тачна учесталост аденокарцинома *in situ* (AIS) није позната, али се зна да је знатно 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.

2.1 Етиологија рака грлића материце

Инфекција хуманим папиллома вирусом (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.

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 током 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. Анализа 194 студије које су укључиле преко милион жена са нормалном цитологијом, показала је да је глобална преваленција ХПВ инфекције у свету 11,7%. У млађим узрасним групама је веома велика и достиже врх у старосној групи од 20 до 25 година (од 15% у Пољској до чак 45% у Данској).

Код већине жена инфицираних хуманим папиллома вирусом, 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 30–65 година креће се од 1,7% у Шпанији до 12,5% у Белгији). У малог броја жена инфекција перзистира (10–15%) и то се углавном дешава када је она изазвана типовима ХПВ високог ризика. Показано је да се у 8% жена са позитивним налазом ХПВ високог ризика током четири године праћења појави CIN, док се код оних код којих нема инфекције ХПВ типовима високог ризика CIN јавља само у 0,05% случајева. 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 у 52% цитолошки детектованих CIN2 лезија, 61% CIN 3 и 76% инвазивних карцинома.

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 настанка рака грлића материце, она мора перзистирати, за шта су неопходни и други фактори, од којих су најважнији:

- Пушење

- Дуготрајна примена оралних контрацептива
- Имуносупресија (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 i 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 три године.

За сексуално активне жене млађе од 30 година, као и за жене из групе повишеног ризика, предлаже 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 три године.

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%. 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 папилома вирусом, настанка перзистентне инфекције и појаве премалигнух и малигнух промена на грлићу вакцинацијом 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 постиже се применом вакцине пре почетка сексуалне активности. Због тога се препоручује 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 постиже се 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 знатно мањој мери. Вакцина нема терапијски ефекат и не може се корисити за лечење постојећих лезија изазваних ХПВ. С обзиром на то 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 се смањују трошкови лечења.

У земљама у којима је добро организован популациони скрининг, број жена оболелих и умрлих од рака грлића материце знатно је смањен. Изразити пад инциденције и морталитета какав се види у Енглеској, Финској и на Исланду у тесној је повезаности са квалитетом организованог скрининга. Најбољи пример је Финска у којој је организовани скрининг уведен још пре 45 година и у којој су стопе морталитета данас 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 60–65 година. Скрининг програм

треба да буде организованог типа, са обезбеђеном контролом квалитета на свим нивоима.

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 скрининга. 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 пет година.

У Србији никад није постојао свеобухватан, организовани скрининг програм за рак грлића материце. Превенција рака грлића материце заснивала се на опортунум скринингу. Овај тип скрининга карактерише се недовољним и неадекватним обухватом циљне популације и сувише често, непотребно понављаним прегледима. С друге стране, обухваћеност жена средњих и старијих година, као и жена у сеоској средини је ниска. 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. 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 код 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/ Ниво 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	I	A

(Папаниколау тест). Он може бити рађен конвенционалним методом или ако постоје услови, коришћењем цитологије на течној подлози (<i>Liquid based cytology — LBC</i>). Цитологија на течној подлози омогућава одређивање присуства ХПВ инфекције и других инфекција доњег гениталног система		
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 премалигнух промена грлића материце. 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.	I	A
После порођаја, Папаниколау тест не би требало радити пре него што прође 8 и више недеља	IIa	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"> • посткоитално или интерменструално крвављење • наизглед бенигне цервикалне промене (полипи, шилјати кондиломи, папиломи и друге промене); присуство еверзије и/или овуле <i>Nabothi</i> не представљају абнормалност • промене које су резистентне на антибиотике • клинички сумњиве цервикалне лезије као што је леукоплакија или видљиви тумори 	IIa	Б
Одређени број жена у циљној популацији није потребно укључити у скрининг: <ul style="list-style-type: none"> • жене којима је урађена тотална хистеректомија због бенигнух разлога (код којих је грлић материце отклоњен), а преоперативно колпоскопским прегледом нису констатоване промене на епителу грлића материце и вагине • жене које никад нису имале сексуалне односе • жене код којих су претходно дијагностиковане преканцерозне промене или рак грлића материце 	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	IIa	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 24-48 сати 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, остелживост, 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 ендоцервикалном четкицом из ендоцервикса или специјално дизајнираном четкицом којом се добија узорак и из ендо- и са екто цервикса. Код пацијенткиња које су у другом стању, за преглед ендоцервикса не користи се ендоцервикална 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 раствором и испира се.

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 *Bethesda* 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 *Bethesda* класификацију, а да се терминологија интраепителне неоплазије користи за хистолошке извештаје.

Табела 4.1. Упоредни систем цитолошке класификације

Папаниколау систем	<i>Bethesda</i> систем
Неадекватан узорак	Незадовољавајући налаз/ Неадекватан узорак
I Нормалан налаз	Негативан за интраепителну лезију или

II Присутна инфламација, бенигне реактивне и репаративне промене	малигнитет (нису уочене абнормалности) NILM
IIIа Атипичне ћелије неодређеног значаја • сквамозне • гландуларне	ASC-US (у прилог реактивним променама) ASC-H (у прилог дисплазији) AGC
IIIб Дискариоза лаког степена Дискариоза средњег степена	L-SIL (CIN 1) H-SIL (CIN 2)
IV Дискариоза тешког степена	H-SIL (CIN 3) AIS
V 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 знатну могућност за постојање тешке дисплазије, која има велики ризик за прогресију у карцином. Жене са оваквим цитолошким налазима морају одмах бити упућене на даље дијагностичке и ако је потребно, терапијске поступке.

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 (атипичне сквамозне ћелије, неопредељене – 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. 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 ASC-US 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 знатно више вредности него код

поновљене цитологије (сензитивност 82% и специфичност 58%). Негативна прогностичка вредност ХПВ тестирања за CIN 2 и CIN 3 је 0,98 или више.

Током две 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 2,5% CIN 3). 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%. У Норвешком скрининг програму релативни ризик за настанак CIN 2 и више током две године био је 15–30%, а велика ASCUS/LSIL Triage Study (ALTS) је утврдила да је кумулативна инциденца CIN 3 током 24 месеца код жена које су имале ASCUS 8% до 9%.

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.

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). 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. 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.

Код налаза **дискариозе тешког степена (сквамозна интраепителна лезија високог степена H-SIL)** преко 50% пацијенткиња имаће налаз CIN 2 или тежи, а 2% инвазивни карцином. У овим случајевима нема сврхе радити ХПВ тест, јер ће у преко 85% бити позитиван³².

Гландуларне (жлездане) промене у цитолошком брису налазе се код 0,5%–1% пацијенткиња. 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 *in situ* (AIS). Код овог налаза ХПВ тест може бити од помоћи јер је у више од 90% 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)¹⁹. 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 потврђен AIS у 48–69%, а инвазивни цервикални аденокарцином у 38%.

4.1. Препоруке за даљи поступак са налазом цервикалног бриса

Препорука	Класа препоруке/ Ниво доказа	
<p>Незадовољавајући цитолошки налаз (неадекватан узорак)</p> <ul style="list-style-type: none"> Уколико је цитолошки брис неадекватан за преглед због присуства крви, запаљења или је слабо фиксиран, неопходно га је поновити за бдо 8 недеља, како би се искључило постојање било какве значајне лезије. 	I	A
<p>Нормалан цитолошки налаз (ПАП тест групе I и II/ Bethesda класификација – Негативан за интраепителну лезију или малигнитет - NILM)</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 три године. 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. 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 узрочницима). Цитолошки брис би требало поновити после лечења и ако је налаз нормалан, даљи прегледи проводе се према протоколу за скрининг. 	I	A
<p>Атипичне <u>сквамозне</u> ћелије неодређеног значаја (ПАП тест групе IIIa/ Bethesda класификација ASC-US)</p> <ul style="list-style-type: none"> Постоје три могуће опције: ХПВ тест, поновљена цитологија, колпоскопија. Ако се одабере опција понављања цитолошког бриса, ни она не би требало да се ради у времену краћем од три месеца после претходног теста, јер је епителу грлића неопходно време да се регенерише. Код пацијенткиња које су млађе од 20 година, може се само поновити цитолошки брис за три месеца. Ако поновни брис поново покаже ASC-US или теже промене, обавезно упутити на колпоскопију. 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 за годину дана. Ако налаз буде негативан, пацијенткиња се може вратити у редовни трогодишњи скрининг програм. Према Националном програму скрининга за рак грлића материце Србије, свака пацијенткиња са ASCUS упућује се на колпоскопију (пошто се на одговарајући начин излечи инфекција или третира атрофија). Уколико колпоскопија искључи постојање промена тежег степена, Папаникоалу тест се понавља на 6 месеци током периода 1 до 2 године до најмање три узастопна нормална налаза. После тога 	I	A

<p>пацијенткиња се може вратити у редовни скрининг.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 - <i>Loop</i> ексцизија). • 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. 	I	Ц
<p>Атипичне сквамозне ћелије неодређеног значаја – не може се искључити постојање дисплазије (ПАП тест групе IIIa/ <i>Bethesda</i> класификација ASC-H)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пацијенткиња се одмах упућује на колпоскопију. • Даљи поступак зависи од налаза колпоскопије. Ако колпоскопски налаз искључи постојање промена тежег степена, Папаниколау тест се понавља на 6 месеци током периода 1–2 године до најмање три узастопна нормална Папаниколау бриса. • У случају атипичног колпоскопског налаза тежег степена, урадити биопсију и даље поступати према налазу. • 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. • Уколико је било који од поновљених цитолошких налаза абнормалан, неопходно је урадити даљу дијагностику (биопсија, ЕСС, <i>Loop</i> ексцизија). 	I	А
<p>Атипичне жлездане ћелије неодређеног значаја (ПАП тест групе IIIa/ <i>Bethesda</i> класификација AGC)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пацијенткиња се упућује на колпоскопију. • 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). • Уколико биопсија и/или ендоцервикална киретажа (ЕСС) укаже на неоплазију или ендоцервикални AIS, мора се урадити конизација. • Уколико су налази колпоскопије и хистологије нормални - поновити Папаниколау тест на 6 месеци до четири узастопна негативна бриса. Ако било који поновљени Папаниколау тест покаже AGC, потребно је урадити дијагностичку ексцизију/конизацију. • Код жена старијих од 40 година са налазом AGC потребно је урадити ендометријалну биопсију или експлоративну киретажу. • Код труднице се порепоручује исти поступак као у општој популацији, осим ендоцервикалне киретаже и ендометријалне биопсије. 	I II	А Б
<p>Дискариоза благог степена (ПАП тест групе IIIb/ <i>Bethesda</i> класификација L-SIL)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Упутити пацијенткињу на колпоскопију. • Уколико је колпоскопски налаз нормалан или показује промене благог степена, поновити Папаниколау тест за 6 месеци, до три негативна цитолошка бриса. Епителу цервикса је неопходно 	I	А

<p>време да се регенерише и поновљена цитологија не би требало да се ради у времену краћем од три месеца после претходног теста.</p> <ul style="list-style-type: none"> • У случају колпоскопског налаза тежег степена или незадовољавајућег колпоскопског налаза (зона трансформације типа 3-SCJ недоступна за преглед), урадити дијагностичку ексцизију. • 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. • Иако ХПВ тест код млађих жена са L-SIL променама није довољно селективан, треба га (осим 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. • Код L-SIL лезија није прихватљива »види и третирај« (<i>See and treat</i>) стратегија, односно интервенција због налаза ацидо-белих површина на првом прегледу, јер су у тим случајевима високе стопе непотребног третмана. • 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. 		
<p>Дискариоза средњег и тешког степена (ПАП тест групе IIIБ или IV / Bethesda класификација H-SIL)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Упутити пацијенткињу на колпоскопију. • ХПВ тест није потребно радити. • Ако је лезија видљива, циљана биопсија је одговарајући даљи дијагностички поступак. • Ако лезија није видљива, треба урадити ЕСС. • Уколико су колпоскопски и хистолошки налази нормални, поновити цитолошки тест за три месеца и ако поновни налаз показује промене средњег-тешког степена, урадити дијагностичку ексцизију. • 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. • 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. 	I	A
<p>Цитолошки знаци аденокарцинома <i>in situ</i> (ПАП тест групе IV / Bethesda класификација AIS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Праћење понављаним цитолошким прегледима код жена са почетним резултатом AIS је неприхватљиво. • Код налаза AIS неопходно је одмах урадити колпоскопију и биопсију са ендоцервикалном киретажом (ЕСС). • Ако је колпоскопски преглед нормалан, потребно је одмах урадити дијагностичку ексцизиону процедуру класичном 	I	A

<p>конизацијом ножем.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ХПВ тест није потребно радити. • 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 крварење. 		
<p>Брис који указује на инвазивни карцином (ПАП брис групе VI / Bethesda класификација – инвазивни карцином)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Колпоскопија и биопсија и/или ECC. • ХПВ тест не треба радити. • 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. 	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 (ECC)
- 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. Осим тога, колпоскопијом се одређује најтеже промењено место 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 увеличавајуће стакло. Пацијенткињи која је у гинеколошком положају, после макроскопског прегледа вулве, ставља се спекулум и визуализује се 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 минималном количином 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. После апликације јода површине на којима се налази CIN остају небојене 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 – IFCPC*).

Промене благог степена (ХПВ/CIN 1) најчешће се 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 пункције. Поља су мала и хомогена, а интеркапиларни размаци између 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 (CIN 2 и CIN 3) јасно су видљиве. Површина ових промена може бити равна или благо неравна, а границе су оштре и јасне. Често промене тежег степена 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 граничног слоја (SCJ), и комплетну визуализацију цервикалних лезија и недостатак корелације између цитолошких абнормалности и налаза визуелним прегледом и биопсијом. Ово може захтевати ексцизију омчицом (*Loop ексцизију*) или конизацију ласером или ножем.

У пракси, колпоскопија се користи за следеће три сврхе:

1. за преглед жена са абнормалном цитологијом;
2. за преглед жена са клинички сумњивим грлићем материце;
3. као базична метода за рано дијагностиковање 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:

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 glandularну 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 ПА I и ПА II	Праћење	Поновити цитологију и колпоскопију за 6 месеци		
ASC-US ПА IIIa	Лечити инфекцију или урадити "естроген тест" а онда поновити цитологију * Урадити ХПВ тест	Поновити цитологију и колпоскопију за 6 месеци Урадити ХПВ тест	Биопсија и/или ЕСС Конизација	Биопсија одмах !
ASC-H ПА IIIa	Поновити цитологију и колпоскопију за 4–6 месеци*	Биопсија и/или ЕСС		
AGC ПА IIIa	Ендоцервикална киретажа ЕСС			
L-SIL ПА IIIb	Поновити цитологију за 4–6 месеци	Поновити цитологију и колпоскопију за 4–6 месеци Код жена старијих од 35 година урадити ХПВ тест		
H-SIL ПА IIIb, ПА IV	Ендоцервикална киретажа ЕСС и/или дијагностичка конизација	Биопсија и/или ЕСС Конизација		
AIS ПА IV				
Малигне ћелије 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 требало би да садржи и површни епител и строму како би се могло одредити да ли је лезија строго интраепителна 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, и у том случају треба дати локалну анестезију. Предност ове технике је добар узорак са адекватном количином строме и без дисторзије ткива.

Ако дође до крвављења после биопсије, оно се може зауставити електрокаутеризацијом или апликацијом Монселовог 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 оваквог приступа мери се процентом хистолошког налаза промена тешког степена у узорку ткива добијеном интервенцијом, који би требало да буде већи од 90%.

5.3 Киретажа цервикалног канала

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

Узорак треба узети малом, оштром ендоцервикалном киретом, посебно дизајнираном за ову сврху. Сав ендоцервикални 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 најчешће се не може потврдити јер је узорак добијен киретманом обично површан и без строме. Због тога је у случају колпоскопских промена тешког степена које улазе у цервикални канал, поузданије урадити дијагностичку ексцизију.

Ендоцервикалну 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 (*Loop* ексцизија), ексцизија ласером или класична конизација ножем.

Ако се раде и ексцизија и ендоцервикална киретажа, прво треба отклонити конус, због тога што киретажа не само да може уништити епител на SCJ, 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%. 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 интраепителне неоплазије у инвазивни карцином потребно од 3 до 10 година. У неких пацијенткиња овај латентни период је толико дуг да до инвазије, у току живота, можда 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 (ХПВ/CIN 1) креће се између 60 и 70 % у првој години и достиже 90 % након три године. У око 15% случајева промена перзистира, у 0–30% случајева прелази у тежи степен (H-SIL), а у мање од 1% и у инвазивни карцином. Већина ових промена представља експресију ХПВ инфекције и са елиминацијом инфекције долази и до спонтане регресије налаза током две до три године после инфекције. Због тога ексцизионе методе лечења нису прихватљиве као први избор код ових пацијенткиња.

Колпоскопичар мора бити свестан да дијагноза CIN 1 није увек поуздана, због великог распона интер и интра-опсервер варијабилности: експертском ревизијом колпоскопски циљаних биопсија само у 43% случајева потврђена је дијагноза CIN 1, у 41% случајева налаз је снижен на нормалан, а у 13% постављена је тежа дијагноза (CIN 2 и CIN 3). Даље, у 23–55% ексцидираних узорак нађен је CIN 2 и CIN 3. 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%. То је разлог што код се промена које перзистирају више од две 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%). Спонтану регресију 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.

Аденокарцином *in situ* (AIS) је ретка промена и њен удео у укупној патологији интраепителних 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 промене (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 спроводи се према протоколу:

6.1. Препоруке за третман цервикалних интраепителних лезија ниског степена (Дисплазија лаког степена/Павни кондилони – ЦИН 1/ L-SIL)

Препорука	Класа препоруке/ Ниво доказа	
Код задовољавајуће колпоскопије (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,	IIa	Ц

уколико не дође до регресије промене, у пракси предлаже третман после 18 до 24 месеца.		
Доношење одлуке о активном третману треба прилагодити сваком појединачном случају.	I	Ц
Активни третман се препоручује: - у случајевима незадовољавајуће колпоскопије - онда када постоје велике лезије грлића - уколико лезије перзистирају - код жена старијих од 35 година - 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.	И	Ц

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

Препорука	Класа препоруке/ Ниво 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 *in situ* (AIS)

Препорука	Класа препоруке/ Ниво доказа	
Налаз AIS увек захтева ексцизију са киретажом остатка цервикалног канала.	I	A
Поступак код жена са дијагностикованим AIS на конизацији зависи од	II	Ц

година живота и жеље за очувањем фертилитета, као и од статуса ресекционих маргина.		
Код жена које су завршиле рађање, предлаже се хистеректомија због отежаног поузданог цитолошког праћења, велике стопе рецидива и мултифокалне природе болести.	II	Ц

7. Принципи и методе третмана

7.1. Избор методе

- Нема јасно супериорне конзервативне хируршке технике за лечење и ерадикацију цервикалне интраепителне неоплазије (CIN). **(степен препоруке IB)**
- Ексцизија је пожељнија од аблације због могућности хистопатолошког прегледа одстрањеног ткива **(степен препоруке IC)**
- **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 биопсија 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 2 мм 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 гландуларне ћелије;
 - Деструктивну терапију треба да проводи искусан колпоскопичар под колпоскопском контролом
 - 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 (сквамозно-колуларна граница није доступна за преглед);
 - 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 искусног колпоскопичара. 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.
- 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 ектоцервикалног епитела или ендоцервикалног 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 крвављење 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, догађа се да није могуће 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 учесталашћу мале тежине детета на рођењу и превременим порођајем, кад се пореде са женама које никад нису имале третман.

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 IIБ**). 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 IБ**).

7.5. Некомплетна ексцизија

Ресекционе маргине после ексцизије омчицом/конизације су позитивне у 5,7% до 53% случајева. У већини студија овај проценат је 15-20%. Фактори који су најчешће узрок заостале неоплазије повезани су са пацијентом (старост, паритет), особинама лезије (величина лезије, ширење CIN у крипте 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%.

Могућности даљег поступка код налаза позитивних ресекционих маргина су:

- Хистеректомија,
- Реконизација,
- 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 реинтервенције 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 ендоцервикалној 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 реексцизију 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 1–21%. Стопа 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% до 28,9%. Већина рецидива детектује се у прва 24 месеца праћења.

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 да се поново појаве) и хистологије захваћених маргина (комплетна или инкомплетна ексцизија). Сателитске лезије које су последица ХПВ инфекције

лоциране изван ZT најважнији су 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. 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 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%. Због знатно више сензитивности (1,27; 95% CI,06–1,51), а не много мање специфичности (0,94; 95% CI 0,8-1,01), ХПВ тест сматра се бољим параметром за праћење од поновне цитологије.

8.1. Препоруке за праћење жена лечених због CIN

Препорука	Класа препоруке/ Ниво доказа	
Већина перзистентних/рекурентних болести после лечења CIN 2, CIN 3 и AIS 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	Ц
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	Ц
После конизације ножем, цитологија је много поузданији метод праћења од колпоскопије.	I	Ц
Постоје докази да је ХПВ тест много сензитивнији од цитологије у праћењу после третмана, али је притом далеко мање специфичан од цитологије. Женама које су лечене због интраепителне болести високог степена (CIN 2, CIN 3, GCIN AIS) може се предложити ХПВ тест 6 месеци после интервенције. У случају негативног резултата, следећи контролни цитолошки преглед може се заказати за годину дана.	I	Ц

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:

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

Вагинално крвављење је најчешћи симптом који се појављује у пацијенткиња са узнапредовалим 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 крварење, 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 епигастрични бол или бол у леђима могу бити последица метастаза у парааортне лимфне чворове.

Уринарни или ректални симптоми (хематурија, ректално крварење) могу се појавити у каснијим стадијумима болести, као последица инвазије тумора у бешику или ректум. Ако је болест узнапредовала, 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 гинеколошки преглед.

10. Хистопатологија

Светска здравствена организација (СЗО, WHO) дефинише три категорије епителијалних тумора грлића материце: сквамозне, гландуларне (аденокарцином) и друге епителијалне туморе укључујући неуроендокрине туморе и недиферентован карцином. Сквамозелуларни карциноми чине око 70–80% свих карцинома грлића материце, док се аденокарциноми јављају у 10–15% случајева. Када се упореди по стадијумима са планоцелуларним карциномом, аденокарцином има знатно ниже стопе преживљавања, са већом стопом удаљених рецидива.

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 (Табела 10.1.), а уколико је потребно, и имунохистохемијске методе.

- За одређивање хистолошког градуса користи се модификовани Бродерс систем за планоцелуларне карциноме; за аденокарциноме се примењују архитектурални и цитолошки критеријуми².

Табела 10.1. WHO хистопатолошка класификација малигнух тумора грлића материце¹

Хистолошки тип	Хистолошки подтип	Варијанта подтипа
Сквамоцелуларни карцином	<ul style="list-style-type: none"> - кератинизујући - некератинизујући - папиларни - верукозни - кондиломатозни - сличан лимфоепителиому - сквамо-транзициони 	
Аденокарцином	<ul style="list-style-type: none"> - муцинозни - ендометриоидни - светлих ћелија (<i>Clear-cell</i>) - серозни - мезонефрични аденокарцином 	<p>Муцинозни</p> <ul style="list-style-type: none"> - ендоцервикални - интестинални - карцином прстенстих ћелија - минималне девијације - вилогландуларни
Остали епителни тумори	<ul style="list-style-type: none"> - аденосквамозни карцином - карцином стакластих ћелија - аденоид цистични - аденоид базални - неуроендокрини - недиферентовани 	<p>Неуроендокрини</p> <ul style="list-style-type: none"> - карциноид - атипични карциноид - ситно-ћелијски карцином - неуроендокрини карцином великих ћелија
Мезенхимни тумори и туморима слична	<ul style="list-style-type: none"> - леиомиосарком - ендометриоидни 	

стања	стромални сарком ниског степена - недиферентовани ендоцервикални карцином - ботриоидни сарком - остали мезенхимни тумори	
Мешани епителијални и мезенхимни тумори	- карциносарком - аденосарком - <i>Wilmsov</i> тумор	
Меланоцитични	- Малигни меланом	
Разни тумори	- Тумори герминативних ћелија (<i>Yolk sac tumor</i>)	
Лимфоидни и хематопоеетски тумори	- Малигни лимфом - Леукемија	
Секундарни тумори		

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).

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 појавом везиковагинална или ректовагинална фистуле, или без ње.

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 чворова. 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 у корелацији је 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.

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

FIGO стадијум болести	% позитивних чворова мале карлице	% позитивних парааортних чворова
Ia1 (мање од 1мм)	0	0
Ia1 (1–3 мм)	0,6%	0
Ia2 (3–5 мм)	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 узнапредовалим 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 може се 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. 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 Хгб)
- 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 оптималног 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 чворова⁵. Показано је да ЦТ има мању сензитивност (55%) за детекцију параметријалне инвазије од МР прегледа (74%). Ултрамале партикуле гвожђе-оксида (*ultra-small particles of iron oxide - USPIO*) 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. 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.

Табела 12.1. Тачност појединих радиолошких (имиџинг) метода у одређивању стадијума карцинома грлића материце

		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	Сензитивност	60	43	84

чворова	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 примарне величине тумора, нити статуса лимфних чворова. Трансректални ултразвук може бити користан, али само ако га раде веома искусни сонографичари посвећени патологији мале карлице.

Лимфангиографија није рутински доступна у многим центрима. Иако нема компаративних студија које би лимфангиографију упоредиле 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%).

Постоје чврсти 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 1 цм 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. МРИ је нешто бољи него ЦТ, а ПЕТ-ЦТ скен је за сада најтачнији имиџинг метод за детекцију захваћености лимфних чворова. 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 узнапредовале болести сензитивност за детекцију захваћености пара-аортних лимфних чворова повећава на 75%, а специфичност на 95%.

Са налазима свих потребних прегледа, болест се сврстава у један од стадијума болести одређених FIGO класификацијом (Табела 12.2.). Паралелно, користи се и рTNM систем класификације тумора.

12.2. FIGO систем одређивања стадијума рака грлића материце

FIGO систем стадирања, 2009	
Стадијум I	
Карцином је стриктно ограничен на грлић (ширење на корпус не треба да буде узето у обзир)	
Стадијум IA:	
Инвазивни карцином који се може дијагностиковати само микроскопски, са најдубљом инвазијом ≤ 5 мм и највећим ширењем ≤ 7 мм	
Стадијум IA1: Измерена стромална инвазија од $\leq 3,0$ мм у дубину и ширење $\leq 7,0$ мм.	
Стадијум IA2: Измерена стромална инвазија од $> 3,0$ мм, а $\leq 5,0$ мм са ширењем не већим од $> 7,0$ мм	
Стадијум IB: Клинички видљиве лезије ограничене на грлић материце или преклинички канцер већи од стадијума IA	

Стадијум IB1: Клинички видљива лезија ≤4,0 цм у највећој димензији Стадијум IB2: Клинички видљива лезија >4,0 цм у највећој димензији
Стадијум II
Карцином грлића који врши инвазију изван утеруса, али не на пелвични зид, нити на доњу трећину вагине
Стадијум IIA: Без инвазије у параметријуме
Стадијум IIA1: Клинички видљива лезија ≤4,0 цм у највећој димензији Стадијум IIA2: Клинички видљива лезија >4 цм у највећој димензији
Стадијум IIB: Са јасном инвазијом параметрија
Стадијум III
Тумор се шири до пелвичног зида и/или захвата доњу трећину вагине и/или доводи до хидронефрозе или нефункционалног бубрега**
Стадијум IIIA: Тумор захвата доњу трећину вагине, без ширења на пелвични зид Стадијум IIIB: Ширење до пелвичног зида и/или хидронефроза или нефункционални бубрег
Стадијум IV
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
Стадијум IVA: Ширење тумора на околне органе Стадијум IVB: Ширење на удаљене органе

* 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 гландуларног. 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 клинички стадијум. За микроинвазивне аденокарциноме не постоји консензус, али је препорука да дубина инвазије не буде већа од 5 мм

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

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

Препорука	Класа препоруке/ Ниво 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	I	A

ширења, захваћености ендоцервикалних жлезда и присуства лимфоваскуларне инвазије.		
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 реинтервенције 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/ Ниво доказа	
Стадијум болести код карцинома грлића материце одређује се клинички.	I	A
Клинички налаз утврђују прегледом најмање два гинеколога специјализована за онкологију, а у зависности од налаза и радијациони онколог.	I	Ц
Све пацијенткиње са хистопатолошки доказаним карциномом грлића материце (сем оних са стадијумом IV) треба да имају МР преглед мале карлице. МР снимак треба да укључи снимке танког пресека T2W перпендикуларно на грлић, са секвенцама које укључују уринарни систем и просторе пара-аортних лимфних чворова.	I I	A Ц
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 контариндикације за извођење МР.	I	Ц
Пацијенткињама 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 IV болести треба да имају пост-контрастни спирални и милтуслајсни ЦТ преглед грудног коша, абдомена и мале карлице.	I	Ц
Биопсија лимфног чвора стражара (<i>Sentinel nodus</i>) 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 се радиолошким методама не може искључити 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 на основу једне дисциплине. Због тога је основни приступ лечењу мултидисциплинарни, када само тим стручњака различитих специјалности 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 микоринвазивног карцинома грлића материце поставља се искључиво конизацијом, применом технике која не оставља каутеризоване маргине. У новијој литератури, прихвата се и ексцизија омчицом (*Loop* ексцизија) 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 микоринвазивног карцинома). Уколико је код стадијума Ia на маргинама конуса CIN, а клинички налаз је такав да је вагинални део грлића потпуно аплатиран, процену обима реинтервенције/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 II**).

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

Неопходни хистопатолошки (ХП) параметри за микоринвазивни карцином су:

- Дубина инвазије
- Ширина тумора
- 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.). 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. Процент метастаза у лимфне чворове мале карлице је 2%, због чега се у овим случајевима предлаже лимфаденектомија.

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

Дубина инвазије (у мм)	LVI	Ризик за нодалне 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. Међутим, постоје докази да су метастазе у параметријалне лимфне чворове изузетно ретке код пацијенткиња са туморима мањим од 10 мм, 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 (**степен препоруке IIa Ц**).

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

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

13.3. Препоруке за лечење Ia стадијума карцинома грлића материце:

Препорука	Класа препоруке/ Ниво доказа

<p>Стадијум Ia1</p> <p>Општи принципи</p> <ul style="list-style-type: none"> • Основни третман стадијума Ia1 је хируршки. • У пацијенткиња са FIGO стадијумом Ia1 и здравим маргинама на конизацији, није потребан даљи третман. • Одлука о врсти лечења доноси се на основу жеље пацијенткиње да сачува фертилитет. <p>Ia1 – негативна перитуморска лимфоваскуларна инвазија (LVI 0)</p> <ul style="list-style-type: none"> • конизација ако се жели очување фертилитета. Лечење је завршено ако се ради о планоцелуларном карциному, а врх и ивице конуса су без хистопатолошки видљивих знакова малигне лезије или атипиче • класична (екстрафасцијална) хистеректомија ради се у свим осталим случајевима • интракавитарна радиотерапија примењује се када је операција контраиндикована <p>Ia1 – присутна перитуморска лимфоваскуларна инвазија (Ia1, LVI+)</p> <ul style="list-style-type: none"> • конизација или радикална трахелектомија, са пелвичном лимфонодектомијом уколико се жели очување фертилитета • модификована радикална хистеректомија са пелвичном лимфаденектомијом у свим осталим случајевима • интракавитарна радиотерапија примењује се када је операција контраиндикована <p>Постоперативна радиотерапија (са конкомитантном хемиотерапијом или без ње) примењује се 3–5 недеља после операције ако су регионални лимфни чворови позитивни или постоје други неповољни прогностички параметри</p>	<p>I</p> <p>I</p> <p>II</p>	<p>Ц</p> <p>Ц</p> <p>Ц</p>
<p>Стадијум Ia2</p> <p>Општи принципи</p> <ul style="list-style-type: none"> • Основно лечење пацијенткиња са стадијумом Ia2 је хируршко и обавезно укључује лимфаденектомију. • Уколико су регионални лимфни чворови позитивни или постоје други неповољни прогностички параметри, примењује се постоперативна конкомитантна хемиоирадијација, 3-5 недеља после операције • У пацијенткиња са стадијумом Ia2 код којих је операција контраиндикована, примењује се радикална спољашња радиотерапија и брахитерапија <p>Стадијум Ia2 негативна перитуморска лимфоваскуларна инвазија (Ia2, LVI 0)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Уколико се жели очување фертилитета, ради се конизација или радикална трахелектомија са пелвичном лимфаденектомијом. • Модификована радикална хистеректомија са пелвичном лимфаденектомијом када није потребно очување фертилитета. <p>Ia2 – присутна перитуморска лимфоваскуларна инвазија (Ia 2, LVI+)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Код жена које желе да сачувају фертилитет, постоји ризик за локални рецидив па њихова терапија мора бити индивидуализована. Могући приступ је радикална трахелектомија са пелвичном лимфаденектомијом. Нема довољно доказа да би се у овим случајевима предложила конизација. • Модификована радикална хистеректомија са пелвичном лимфаденектомијом код жена које су завршиле репродуктивну 	<p>II</p> <p>I</p> <p>I</p> <p>I</p>	<p>Ц</p> <p>Ц</p> <p>Ц</p> <p>Ц</p>

функцију.		
Не постоји консензус у погледу конзервативне хируршке терапије микроинвазивног аденокарцинома грлића материце, али има података да конизација има исти онколошки исход као радикална хистеректомија, те да се може размотрити као могућност у случајевима код којих се жели очување фертилитета.		

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 ендцервикс (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 цм. Инвазија се може проширити на горњу трећину вагине када се тумор класификује као стадијум IIа. И овај стадијум је према последњој модификацији FIGO класификације из 2009. године, подељен на два подстадијума IIа1 и IIа2 (IIа1 тумор мањи од 4 цм, IIа2 тумор већи од 4 цм).

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 лечењем¹⁹. Одлука о третману за сваку пацијенткињу заснива се на бројним 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 хемоирадијацију као примарни третман.

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

- Хистеректомију са ресекцијом параметријума (параметроектомија) – тип III по Piver класификацији (Табела 13.2)
- Обострану салпингектомију са оваријектомијом или без ње
- Одстрањивање горњег дела вагине (најмање 2 цм 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 конзервација оваријума

Табела 13.2 Класификација хистеректомија по Piver-у

Класа хистеректомије	Обим ткива која се отклањају
I	Обична, класична (<i>TeLinde</i>) хистеректомија – екстрафасцијално отклањање свих цервикалних ткива

II	Хистеректомија + медијална $\frac{1}{2}$ кардиналног лигамента + горња $\frac{1}{3}$ вагине
III	Хистеректомија (<i>Meigs-Latzko</i>) + кардинални лигамент до пелвичног зида + горња $\frac{1}{2}$ вагине
IV	Хистеректомија + шира ексцизија перивагиналних ткива + $\frac{3}{4}$ 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 2 цм, са мање од 10 мм дубине инвазије у струму и без лимфоваскуларне инвазије) свега 0,4%–0,6%, са стопом рецидива током пет година праћења између 0,7% и 4%.

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. „*tailoring*“ – кројење) који се данас сматра прихватљивим и сигурним. Поређење преживљвања, релапса и морбидитета између модификоване радикалне и радикалне хистеректомије (тип II и тип III по River-у) показало је да су обе ове операције једнаког ефекта, али да је радикална хистеректомија била повезана са високом стопом касних компликација. Тиме је и досадашња класификација по Пиверу превазиђена, па је хируршки приступ данас упућен на нове класификације, од којих је једна од најпрецизнијих она коју су дали *Morrow* и *Querlo*.

У случајевима који захтевају радикалну параметректомију, уведена је специфична поштедна операција којом се чува инервација мокраћне бешике („*nerve sparing*“ техника) 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 отклањање операцијом што већег броја лимфних чворова. Просечан број оперативно отклоњених лимфних чворова износи 23-28. Не постоји, консензус у погледу минималног броја лимфних чворова који је потребно отклонити да би се лимфаденектомија сматрала довољном. Међутим, 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. Због тога добра клиничка пракса подразумева да се одстрани што је могуће више лимфних чворова.

Код пацијенткиња са карциномом грлића материце захваћеност лимфних чворова је најважнији предиктор дуготрајног преживљвања. Због тога све хируршки лечене пацијенткиње имају и лимфаденектомију. Међутим, ова процедура такође је повезана са значајним морбидитетом (лимфоците, лимфедеме, тромбозе), а већина пацијенткиња са раним стадијумом болести нема метастазе у лимфним чворовима, па се мапирање са биопсијом стражарских лимфних нодуса (*Snetinel lymph node biopsy - SLN*) 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. 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.

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.

Савремени концепт лечења младих жена оболелих од малигнух 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). Сложеност 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. Учесталост рецидива код радикалне трахелектомије је 4%, што је слично проценту појаве рецидива после радикалне хистеректомије.

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 узнатредовале 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 високоризичних 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. За сада се још очекују докази који би одредили место неoadјувантне хемиотерапије (НАХТ), 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 (видети примену хемиотерапије у лечењу локално узнатредовалог карцинома грлића материце).

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

Препорука	Класа препоруке/ Ниво доказа
-----------	---------------------------------

Метода хируршког лечења стадијума Ib и IIa цервикалног карцинома јесте радикална хистеректомија са обостраном аднексектомијом и уклањањем лимфних чворова мале карлице (пелвична лимфаденектомија).	I	A
Радикална хирургија се предлаже за болест стадијума FIGO Ib1, уколико нема контраиндикација за хирургију.	I	A
У случајевима тумора малог волумена (2 цм) и повољних прогностичких параметара, може се размотрити модификована радикална хистеректомија са пелвичном лимфаденектомијом.	I	Б
Код тумора већих од 4 цм (Ib2), у циљу смањења морбидитета, неопходно је размотрити нехируршко лечење, јер се у овим случајевима после хирургије предвиђа адјувантна ирадијација са хемиотерапијом или без ње.	I	Б
Лапароскопски асистирани вагинални хистеректомија не треба радити пацијенткињама са тумором већим од 2 цм. Хирург који изводи ову процедуру 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 хемиоирадијација. 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 операција контраиндикивана, примењује се радикална зрачна терапија или конкурентна хемоирадијација.	I	A
Конкомитантна хемоирадијација (Цис-платинум базирана) може се применити уместо хирургије у случајевима у којима преоперативна процена прогностичких параметара укаже да ће бити неопходна 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"> • Тип тумора (сквамозни, адено, аденосквамозни) • Величина тумора <2 цм (Ia, Ib1) • Жеља за очувањем фертилитета • Није претходно постојао инфертилитет • Повољан колпоскопски налаз (P0, са здравом маргиним >5 мм) • Негативни лимфни чворови • Преостала дужина грлића већа од 1 цм • Старост < 39 година 	I	Ц
Алтернативни третман може бити и неoadјувантна хемиотерапија са	I	Ц

конизацијом и пелвичном лимфаденектомијом, али у строго одабраним случајевима и не као стандардни третман.		
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 високоспецијализоване радикалне операције неопходно је централизовати.	I	Ц

13.6. Прогностички фактори

У пацијенткиња FIGO стадијума Ib и IIa фактори као што су знатна 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 постоперативном 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 групама (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 независан фактор општег преживљавања. Укупно 5-годишње преживљавање код пацијенткиња са негативним лимфним чворовима после радикалне хистеректомије и пелвичне лимфаденектомије је 90%. 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. Због тога је постоперативно зрачење мале карлице код пацијенткиња са метастазама у лимфним чворовима 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.

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.

Како би се идентификовала група пацијенткиња са негативним лимфним чворовима које имају велики ризик за рецидив, клиничко-патолошки ризик за рецидив после радикалне хистеректомије може се проценити применом ГОГ скоринг система. 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.

Постоперативна радиотерапија регије оперативне ложе и регионалних лимфатика примарно смањује појаву локалног рецидива код групе болесница интермедијарног ризика (дубока инвазија строме, LVI, тумор >4 цм), а код високоризичне групе (позитивне жлезде, параметријума и маргине) спроводи се са хемиотерапијом конкомитантно. Укупна доза зрачења је ранга 60-65 Гу, а однос транскутане и бахитерапијске дозе одређује се према препорукама Америчког удружења за брахитерапију (Guidelines of American Brachytherapy Society) (**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	Класа препоруке/ Ниво доказа	
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 радиотерапија <ul style="list-style-type: none"> • Стромална инвазија већа од трећине • Лимфоваскуларна инвазија • Туморски пречник већи од 4 цм 	I	A
Примена конкомитантне радио-хемиотерапије подразумева да је пацијент у добром општем стању, уредних лабораторијских анализа и без озбиљних придружених обољења која би могла утицати на већу токсичност комбиноване терапије	I	A
Ако се дефинитивним хистопатолошким налазом утврди присуство фактора високог ризика за релапс болести, примењује се адјувантна терапија, и то: <p>A/ Постоперативна зрачна терапија – довољан је један од следећих фактора:</p> <ul style="list-style-type: none"> - позитивни лимфни чворови (1 до 3) - негативни лимфни чворови, али високи ризик за рецидив - ниско диферентовани или недиферентовани тумор (Г3) - ЛВИ (инвазија лимфних и крвних судова) - примарни тумор већи од 3 цм у пречнику (волумен тумор–грлић већи од 3 цм) - ендоцервикална инвазија (бачваст грлић – „barrel shaped“) 	I	A

<ul style="list-style-type: none"> - ако горенаведена операција није комплетна - ако недостаје ХП налаз свих оперативно одстрањених делова <p>У случају присуства више неповољних прогностичких фактора, одлуке се доносе пажљивим разматрањем сваког појединачног случаја, а терапија најчешће подразумева конкомитантну хемоирадијацију.</p> <p>Б/ постоперативна конкомитантно хемоирадијација – довољан један од следећих фактора:</p> <ul style="list-style-type: none"> - позитивна 3 или више лимфних чворова - захваћеност параметријума - позитивне ресекционе ивице (позитивна хируршка маргина) - раст тумори 		
<p>У случајевима који нису обухваћени горенаведеним условима а налаз у лимфним чворовима је негативан, адјувантну терапију применити према ГОГ скорниг систему за процену клиничко-патолошког ризика за рецидив. Уколико је скор изнад 120 (релативни ризик за рецидив је 40% у прве три године за скор већи од 120), применити адјувантну радиотерапију.</p>	I	Б

13.8. Локално узнапредовали рак грлића материце стадијум IIб–IV

Стандардни приступ лечењу узнапредовалог рака грлића материце (стадијуми болести FIGO IIб 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
- обострану захваћеност параметријума
- метастазе у лимфним чворовима
- лоше опште стање и
- ниске вредности хемоглобина.

Код узнапредовале 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%.

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 TD7Gy по апликацији обрачунатој у тачки А. Укупне радикалне дозе, за мале туморе (1 cm – 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 IA**).

Транскутаним зрачењем, фотонским сноповима високих енергија (10 MEV), делује се на тумор, инфилтрисане параметријуме, регионалне лимфатике и захваћене суседне

органа. 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 неопходни 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 60 Gy 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, бешика, 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 узнапредовалим или рекурентним случајевима карцинома грлића матетице 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,Ц).

Неoadјувантна (НАХТ) хемиотерапија пре радиотерапије (РТ) се не препоручује као стандардни приступ лечењу, јер иако остварује веће стопе терапијског одговора (*RR – response rate*), нема статистички значајне разлике у преживљавању између примене НАХТ пре РТ и само радикалне РТ. С друге стране, примена неoadјувантне хемиотерапије пре хирургије у локално узнапредовалој болести показала се 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 (II,Б) у којима се овај приступ пореди са савременим стандардом - конкомитантном хемио-радиотерапијом.

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-IVa. Већу ефикасност ХТРТ у односу на само РТ потврдиле су и касније мета-анализе, последња заснована на резултатима индивидуалних случајева из 18 студија (3.452 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 хемио-радиотерапија у односу на само радиотерапију. Притом, већу корист од ХТРТ остварују пацијенткиње стадијума Iб2-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 третманом медикаментима. 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 потврђену активност, данас се цисплатин сматра леком избора за локално узнатредовали, метастатски и рекурентни цервикални канцер. Цисплатин као монотерапија остварује укупни терапијски одговор (RR) од 20 до 30%, при чему је показан дозно зависан ефекат у погледу RR (50 мг/м² vs 100 мг/м²: RR 21% vs 31%), али без побољшања PFS и OS применом веће дозе цисплатина.

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 цисплатина 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 RR (RR 30–40%), ретко доприносе бољем PFS (цисплатин у комбинацији са паклитакселом или топотеканом, ГОГ 169, ГОГ 179) и, осим у једној студији (цисплатин плус топотекан, ГОГ 179) немају утицај на укупно преживљавање (OS). Притом, сви комбиновани хемиотерапијски режими утичу на знатно већу токсичност 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 претходно 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 узнатредовалог рака грлића материце, хирургија има ограничену улогу и углавном је резервисана за појединачне случајеве IVа стадијума болести са централно локализованим тумором код којих постоји везиковагинална фистула¹⁵. 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 узнатредовалих 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 метстазе у лимфне чворове, 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. Преживљавање пацијенткиња са увећаним нодусима који су отклоњени знатно је веће (31%) у односу на преживљавање оних код којих увећани лимфни чворови нису отклоњени (6%).

13.9. Препоруке за лечење стадијума IIб–IV рака грлића материце

Препорука	Класа препоруке/ Ниво доказа	
Опште препоруке за лечење узнапредовалог карцинома грлића материце		
Свака 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 40 мг/м ²	I	A
Пацијенткиње које због општег стања или удржених болести (коморбидитета) не могу добити хемиотерапију могу се лечити само радиотерапијом	I	Ц
Стадијум IIб		
Лечење код стадијума IIб може бити <ul style="list-style-type: none"> радикална комбинована зрачна терапија радикална радио-хемиотерапија конкомитантно ако се ради о: билатералној инфилтрацији параметријума, ЦТ верификованом увећању лимфних чворова мале карлице (пелвичној лимфаденопатији) и волумену тумор-грлић ≥ 5 цм. 	I	A
Стадијум IIIа, IIIб		
Лечење код стадијума IIIа и IIIб може бити <ul style="list-style-type: none"> радикална комбинована зрачна терапија радикална радио-хемиотерапија конкомитантно* ако се ради о: билатералној инфилтрацији параметријума, ЦТ верификованом увећању лимфних чворова мале карлице (пелвичној лимфаденопатији) и волумену тумор-грлић ≥ 5 цм 	I	A
Стадијум IV		
Стадијум IVа Терапија која се примењује код стадијума IVа је <ul style="list-style-type: none"> радикална комбинована зрачна терапија радикална радио-хемиотерапија конкомитантно. 	I	A
Примарна хируршка терапија код узнапредовалог карцинома грлића	IIа	Б

<p>ограничена је на поступак код малог броја болести стадијума IVa.</p> <p>У случајевима централно локализованог тумора који је довео до везиковагиналне фистуле, може се урадити пелвична егзентерација према стриктним индикацијама и под условом да имиџинг пелвиса абдомена и грудног коша искључи удаљене метастазе.</p> <p>Уколико постоји ректовагинална или везиковагинална фистула, може се извести колостома односно перкутана нефростома уз наставак специфичног онколошког лечења.</p> <p>Стадијум IVб</p> <p>Терапија: Примарни терапијски приступ и комбинација наведених модалитета лечења планира се индивидуално (према локалном статусу, локализацији метастаза, општем стању)</p> <p>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 цисплатина са паклитакселом</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ као системска у примарном приступу код метастаза у висцералним и/или удаљеним органима ○ конкомитантна радио-хемиотерапија код изолованих метастаза у јукстарегиналним параорталним лимфним чворовима <p>и/или 2. палијативна зрачна терапија (пелвичне регије, кости, ЦНС, лимфаденопатије, код нересектабилних солитарних метастаза, ради антидolorозног и хемостатског ефеката)</p> <p>и/или 3. палијативна хирургија</p> <p>и/или 4. супортивна и/или симптоматска терапија</p> <p>и/или 4. супортивна и/или симптоматска терапија</p>	<p>I</p> <p>IIa</p>	<p>A</p> <p>B</p>
--	---------------------	-------------------

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): 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 крвављење
- Оток доњих екстремитета (често једностран)
- Прогресивна уретерална опструкција
- 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 карлици, 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 30-60%. Ограниченије технике као што је радикална хистеректомија резервисане су само за мале рекурентне лезије (мање од 2 цм), 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.

13.11. Препоруке за лечење рецидива/релапса рака грлића материце

Препорука	Класа препоруке/ Ниво доказа	
О свим 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	Б
Рецидив у пелвису		
Уколико пацијенткиња <u>није претходно примала радиотерапију</u> , може се применити <ul style="list-style-type: none"> • конкомитантна хемиорадиотерапија или • хируршко лечење 	I	Б

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"> хируршка ресекција или хемоирадијација 	I	Ц
Уколико је пацијенткиња <u>претходно примала радиотерапију</u> , може се применити <ul style="list-style-type: none"> хирургија (хистеректомија са билатералном аднексектомијом када је централни рецидив до 2 цм или егзентерација према индикацијама) поновна ирадијација хемиотерапија <p>Селекција пацијентата за хирургију врши се на основу ПЕТ или ПЕТ/ЦТ скена уз МР и ЦТ којим се потврђује рекурентна или перзистентна болест</p>	I	Б
Екстрапелвични релапс:		
Ако је дошло до екстрапелвичног релапса болести, може се применити <ul style="list-style-type: none"> хемиотерапија и/или <ul style="list-style-type: none"> палијативна радиотерапија палијативна хирургија (изоловани секундарни депозити) и/или <ul style="list-style-type: none"> супортивна и/или симптоматска терапија 	Ila	Б
Палијативна хемиотерапија примењује се код жена са FIGO 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"> цисплатин 50–100 мг/м² на дан, сваке три недеље. Ово је једини доступан у Србији у овом моменту. <p>Када се процени да је због постизања брзе контроле симптоматске болести потребно применити комбиновани режим, разматрају се следеће комбинације (недоступне у Србији):</p> <ul style="list-style-type: none"> цисплатин 50 мг/м² на дан 1 + паклитаксел 135 мг/м², сваке три недеље (бољи RR и PFS него моно цисплатин) или <p>цисплатин 50 мг/м² на дан 1 + топотецан 0,75 мг/м² у дане 1 до 3, сваке три недеље (бољи RR, PFS и OS него моно цисплатин, али знатно токсичнији)</p>	Ila	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 проводе се 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 (параметрехтомија са пелвичном лимфаденектомијом) и даљи поступак према налазима хистопатолошког прегледа
или
2. Постооперативна комбинована радиотерапија

Ситноћелијски карцином (*Small cell carcinoma*)

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

Минимум обраде: потврђена неуроендокрина диференцијација ИХХ 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 Iб и Iа

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

Стадијум IIб, IIIа и IIIб (локално узнапредовала болест)

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

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 слична је као и ван трудноће.

Уколико је карцином откривен непосредно пре постизања виталности фетуса, 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. Није утврђена већа учесталост рецидива у ових пацијенткиња.

Од другог триместра, после завршетка органогенезе, могуће је дати и неoadјувантну хемиотерапију, а даљу терапију одложити до после порођаја. Примена извесних хемиотерапеутских агенаса у другом и трећем триместру, када се заврши органогенеза, 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 две године после порођаја. 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.

13.14. Препоруке за лечење инвазивног рака грлића материце у трудноћи

Препоруке	Класа препоруке/ Ниво 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
I Триместар		

<p>A) <u>Операбилни стадијуми (Iб и IIa)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - хируршко лечење: радикална хистеректомија са пелвичном лимфаденектомијом, заједно са трудноћом. Прекид трудноће киретажом пре операције није индикован - адјувантно лечење одређује се као и ван трудноће према хисто-патолошком налазу после операције <p>Б) <u>Инооперабилни стадијуми; (IIб, III и IV; у ову категорију могу се укључити велики Iб2 и IIa2 тумори)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - радикална радиотерапија (зрачење почиње транскутано). Уколико не дође до спонтаног побачаја за 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. 	I	A
<p>II Триместар</p> <p><u>Рани II триместар (<20 недеља)</u></p> <p>A) Операбилни стадијуми (Iб и IIa)</p> <ul style="list-style-type: none"> - хируршко лечење као код I триместра - адјувантно лечење као код I триместра <p>Б) Инооперабилни стадијуми; (Iб2, II, III и IV)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Радикални зрачни третман као код I триместра <p><u>Касни II триместар (>20 недеља)</u></p> <p>Уколико постоје услови да се чека зрелост плода (тумор мањи од 2 цм, 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.</p>	IIa	Б
<p>III Триместар</p> <p>A) <u>Операбилни стадијуми (Iб и IIa)</u></p> <p>1. Чека се зрелост плода или се 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 се примењује 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 IIa2 тумори)</u></p> <p>1. По успостављеној зрелости плода, ради се класични (корпорални) царски рез, а затим радикални зрачни третман 10 дана до две недеље након операције.</p>	I	A
<p>Постпартални период</p> <p>Лечење се спроводи као и ван трудноће. Ако се рак грлића материце дијагностикује на порођају или после њега, регуларна колпоскопија места епизиотомије са биопсијом или без ње неопходна је током прве две године од порођаја.</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 СЗО о постепеном аналгетском третману.

Крвављење се јавља у случајевима локалног рецидива и може бити изненадно и обилно. Ова крвављења додатно доприносе општој слабости и продубљују анемију пацијенткиње. Заустављање ових крварења 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. 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 (ПНЦ) 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 NSAID аналгетика. Лечење се базира на примени лекова као

што су прокинетици, фенотиазини, антихистаминици, антихолинергици, 5HT3 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 веома утиче на морбидитет и морталитет. 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, COX-2 инхибитора, TNF антагониста, и остале нутритивне супортивне мере.

15. Праћење после лечења рака грлића материце

Према статистичким подацима, око 50% рецидива дијагностикује се 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.

14.1. Препоруке за праћење пацијенткиња са леченим раком грлића материце

Препоруке	Класа препоруке/ Ниво доказа	
Анамнеза и клинички преглед морају се 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 између заказаних контрола.	II	Ц
Праћење после примарног третман треба да ради и координира лекар који је искусан у надзору онколошких пацијената. Континутет неге и разговор могу допринети раном препознавању и детекцији рецидива.	II	Ц
Прихваљива стратегија контролних прегледа је свака 3-4 месеца прве две године, а потом сваких 6 месеци током 3-5 година. ⁶¹	I	A
После пет година, пацијент 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 и комплетан физикални преглед: <ul style="list-style-type: none"> Симптоми на које се обраћа паћња су општи статус, бол у доњем делу леђа, посебно ако се шири у ногу, вагинално крвављење или необјашњив губитак тежине Физикални преглед треба да има за циљ да открије промене повезане са општим здравственим стањем 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 пелвично/ректални преглед. 	IIa	Б
MP 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"> • Персонализовану информацију о болести и третману • Помоћ у психосексуалном функционисању • Технике релаксације • Емоционалну подршку и бригу 	II	Ц
Свака пацијенткиња лечена од 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.		

16. Одабране референце

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and 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. 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
3. Инциденција и морталитет у централној Србији, 2009. Регистар за рак Србије, Институт за заштиту здравља Србије „Др Милан Јовановић Батут”, Центар за контролу и превенцију незаразних обољења, Београд, 2011
4. 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
5. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu / [strokovna skupina za pripravo smernic Vršaj-Uršič M. ed Ljubljana: Onkološki inštitut, 2011
6. 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 (2nd ed.). Brussels, Luxembourg: European Community, Office for Official Publications of the European Communities, 2008.
7. 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
8. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJLM, Poljak M et al. Evidence Regarding Human Papillomavirus Testing in Secondary Prevention of Cervical Cancer. *Vaccine*, 2012 (in press)
9. 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
10. Colposcopy and Programme Management. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. Second edition David Luesley, Simon Leeson eds, NHSCSP Publication No 20 May 2010
11. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;6:CD001318.
12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of cervical cancer. A national clinical guideline, SIGN, 2008

13. Fischerova D. Ultrasound scanning of the pelvis and abdomen for staging of gynecological tumors: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011; 38:246-266
14. 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
15. Landoni F, Maneo A, Colombo A et al. Randomized study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet*, 1997; 350: 535–540. 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 cancer is too low to justify parametrectomy. *Gynecol Oncol*, 2007; 105: 475-80
16. 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
17. Eriksson LR, Covens A. Snetinel lymphnode mapping in cervical cancer: the future? *BJOG*, 2012; 119:129-133
18. 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
19. 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
20. 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.