

**KLINIČKE UPUTE
ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNICA
OBOLJELIH OD RAKA VRATA MATERNICE
HRVATSKOGA ONKOLOŠKOG DRUŠTVA
I HRVATSKOG DRUŠTVA ZA GINEKOLOGIJU I OPSTETRICIJU
HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA
TE HRVATSKOGA GINEKOLOŠKOONKOLOŠKOG DRUŠTVA**

**CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSING, TREATMENT AND MONITORING
OF PATIENTS WITH UTERINE CERVICAL CANCER – CROATIAN ONCOLOGY SOCIETY
AND CROATIAN SOCIETY FOR GYNECOLOGY AND OBSTETRICS
AS CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION UNITS
AND CROATIAN SOCIETY OF GYNECOLOGICAL ONCOLOGY**

EDUARD VRDOLJAK, HERMAN HALLER, ANTE ČORUŠIĆ, TIHANA BORASKA JELAVIĆ,
VIŠNJA MATKOVIĆ, TOMISLAV STRINIĆ, RUŽICA KARNJUŠ-BEGONJA, DUBRAVKO BARIŠIĆ,
SNJEŽANA TOMIĆ, DAMIR BABIĆ, VLASTIMIR KUKURA, BRANKA PETRIĆ MIŠE,
RANKA ŠTERN PADOVAN, MATE MATIĆ, MARIO PULJIZ, MAJA KRAŠEVIĆ, ANA FRÖBE,
ZLATKO TOPOLOVEC, ADEM HAJREDINI, DANIJELA VRDOLJAK-MOZETIĆ, OZREN MAMULA,
INES KRIVAK BOLANČA, ALEMKA BRNČIĆ-FISCHER*

Deskriptori: Tumori vrata maternice – dijagnoza, patologija, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Rak vrata maternice, u odnosu na malignome drugih ginekoloških sijela, jest bolest mlađih žena koja se može redovitim kontrolama i zdravstvenim odgojem prevenirati, a u slučaju pojave bolesti učinkovito liječiti. Metode liječenja uključuju kirurgiju, radioterapiju i kemoterapiju, ovisno o stadiju bolesti i općem stanju bolesnica. Odluku o liječenju donosi multidisciplinarni tim. S obzirom na važnost ove bolesti, potrebno je definirati i provoditi standardizirani pristup u dijagnostici, liječenju i praćenju ovih bolesnica. U tekstu koji slijedi iznesene su kliničke smjernice s ciljem implementacije standardiziranih postupaka u radu s bolesnicama s rakom vrata maternice u Republici Hrvatskoj.

Descriptors: Uterine cervical neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Cervical cancer, in comparison with other gynecological malignancies, mainly affects younger women. It can be prevented through educational programs, screening and early detection. It also can be efficiently treated when it appears. Treatment modalities include surgery, chemotherapy and radiotherapy, according to the stage of the disease and patient condition. Treatment decisions should be made after multidisciplinary team discussion. Due to the significance of this disease it is important to define and implement standardized approach for diagnostic, treatment and monitoring algorithm as well. The following text presents the clinical guidelines in order to standardize the procedures and criteria for the diagnosis, management, treatment and monitoring of patients with uterine cervical cancer in the Republic of Croatia.

Liječ Vjesn 2013;135:225–229

Hrvatsko onkološko društvo u suradnji s Hrvatskim društvom za ginekologiju i opstetriciju (stručna društva Hrvatskoga liječničkog zbora) te Hrvatsko ginekološkoonkološko društvo izradili su smjernice za dijagnostiku, liječenje i

praćenje bolesnica oboljelih od raka vrata maternice. Smjernice su donesene konsenzusom, na temelju izlaganja i prijedloga pojedinih stručnjaka koji su ponajprije raspravljeni unutar uže radne skupine, a potom usuglašeni elektroničkim

* **Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.; dr. sc. Tihana Boraska Jelavić, dr. med.; prof. dr. sc. Tomislav Strinić, dr. med.; prof. dr. sc. Snježana Tomić, dr. med.; mr. sc. Branka Petrić Miše, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Herman Haller, dr. med.; Ružica Karnjuš-Begonja, dr. med.; prof. dr. sc. Maja Krašević, dr. med.; mr. sc. Danijela Vrdoljak-Mozetić, dr. med.; dr. sc. Ozren Mamula, dr. med.; doc. dr. sc. Alemka Brnčić-Fischer, dr. med.), **Klinika za ženske bolesti i porode Petrova, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Ante Čorušić, dr. med., prim. mr. sc. Višnja Matković, dr. med.; prof. dr. sc. Dubravko Barišić, dr. med.; Adem Hajredini, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Damir Babić, dr. med.), **Klinički zavod za dijagnostičku i**

intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Ranka Štern Padovan, dr. med.), **Klinička bolnica Merkur, Zagreb** (prof. dr. sc. Vlastimir Kukura, dr. med.; prim. dr. sc. Ines Krivak Bolanča, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek** (Mate Matić, dr. med.; doc. dr. sc. Zlatko Topolovac, dr. med.), **Klinika za tumore, KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (dr. sc. Mario Puljiz, dr. med.), **KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (doc. dr. sc. Ana Fröbe, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, Centar za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, e-mail: eduard.vrdoljak@st.t-com.hr

Primljeno 28. svibnja 2013., prihvaćeno 30. rujna 2013.

putem unutar veće grupe autora i konačno na simpoziju za urogenitalne tumore. Sve su preporuke razine 2A, osim ako nije izričito drugačije navedeno uz pojedinu preporuku. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta. Ciljevi smjernica jesu standardizacija, izjednačavanje i optimalizacija dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnica oboljelih od raka vrata maternice koji će dovesti do poboljšanja kvalitete zdravstvene zaštite ovih bolesnica.

Inicijalni plan liječenja bolesnica oboljelih od raka vrata maternice mora donijeti multidisciplinarni tim koji se mora sastojati od: ginekologa – užeg specijalista ginekološke onkologije, patologa, radiologa i onkologa, po potrebi urologa i drugih specijalista.

Liječenje može početi i bez sastanka multidisciplinarnog tima, ali samo u hitnim stanjima.

Incidencija

Incidencija raka vrata maternice u Hrvatskoj je 14,1 na 100 000 žena na godinu.¹

U 2010. godini u Hrvatskoj su od raka vrata maternice oboljele 323 žene.¹

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju patohistološke potvrde bolesti, na osnovi biopsije ili konizacije.

Patologija

85–90% karcinoma vrata maternice pločasti su karcinomi, slijede adenokarcinomi (10–15%) te rjeđi epitelni tumori: adenoskvamozni karcinom, adenoidni cistični karcinom, adenoidni bazalni karcinom, neuroendokrini tumor i nediferencirani karcinom.²

Znatno su rjeđi različiti mezenhimalni tumori te izuzetno rijetki primarni maligni melanom cerviksa, limfoidni i hematopoetski tumori, tumori stanica germinativnog epitela i sekundarni tumori.²

Ove smjernice obuhvaćaju principe dijagnostike, liječenja i praćenja najčešćih tipova tumora vrata maternice, pločastih karcinoma, adenokarcinoma i adenoskvamoznih karcinoma.

Patološki opis biopata (predoperativni, definitivni u slučaju inoperabilnih tumora) ili konizata trebao bi sadržavati:

- histološki tip i gradus tumora,
- ocjenu invazije cervikalne strome,
- status reznih rubova (kod konizata),
- dubinu invazije strome (kod konizata),
- prisutnost limfovaskularne invazije (kod konizata).

Postoperativni patohistološki nalaz treba sadržavati ove informacije:

- histološki tip i gradus tumora,
- veličinu tumora,
- dubinu invazije strome,
- prisutnost limfovaskularne invazije (LVI),
- status reznih rubova,
- status vaginalnog bataljka,
- zahvaćenost parametrija,
- lokaciju, broj i status pregledanih limfnih čvorova.

Određivanje stupnja proširenosti bolesti

Najviše se rabi FIGO-klasifikacija (*Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*), čiji je temelj lokalna proširenost tumora utvrđena kliničkim pregledom (tablica 1).³

Kliničkim ginekološkim pregledom utvrđuju se: veličina tumora, širenje tumora na vaginu i parametrije te eventualna zahvaćenost mokraćnog mjehura i rektuma.

Klinički pregled treba nadopuniti rendgenskom snimkom torakalnih organa, intravenskom pijelografijom, a po procjeni cistoskopijom i rektoskopijom.

MR zdjelice daje najtočniju procjenu lokalnog širenja tumora, no obavlja se samo kod kompleksnih slučajeva; za procjenu lokalne proširenosti bolesti CT nije prikladna metoda.

Nužno je procijeniti status zdjeličnih i paraaortalnih limfnih čvorova CT-om abdomena, a u slučaju njihove zahvaćenosti učiniti CT toraksa. CT zdjelice valja učiniti ako nije napravljen MR zdjelice, a potrebno je planiranje kirurškog zahvata.

PET/CT-dijagnostika izvodi se samo kod nekonzistentnih nalaza prije navedenih pretraga.

Kirurška procjena stupnja zahvaćenosti zdjeličnih i paraaortalnih limfnih čvorova u lokalno uznapredovaloj bolesti dodatna je opcija.⁴

Ostali dijagnostički postupci pri postavljanju dijagnoze invazivnog raka vrata maternice su:

- kompletna i diferencijalna krvna slika,
- kompletne biokemijske pretrage krvi,
- sediment urina,
- kreatininski klirens.

Liječenje tumora vrata maternice po stadijima

FIGO-stadij IA1

Rizični čimbenici su:

- LVI,
- status resekcijских rubova.⁵

Prvi izbor liječenja je kirurški zahvat.

Kirurške opcije su: konizacija s čistim rubovima ili jednostavna histerektomija.^{6,7}

Ako postoji LVI, treba napraviti i zdjeličnu limfadenektomiju. Za žene koje nisu kandidati za kirurški zahvat, a nemaju dokazanu LVI, može se primijeniti liječenje samom intrakavitarnom brahiterapijom, s ciljem postizanja tumorske doze (TD) na točku A od 60 Gy LDR u jednoj aplikaciji ili 75–80 Gy u dvije aplikacije, odnosno 35–42 Gy HDR brahiterapijom.⁸

FIGO-stadij IA2

Rizični čimbenici su:

- dubina stromalne invazije,
- diferencijacija tumora,
- LVI,
- status resekcijских rubova,
- zahvaćenost parametrija,
- zahvaćenost limfnih čvorova.

Prvi izbor liječenja je kirurški zahvat – obična histerektomija (ili radikalna histerektomija s odstranjenjem parametrija) uz zdjeličnu limfadenektomiju.

Kirurške opcije su: konizacija ili trahelektomija s čistim rubovima u žena koje žele zadržati fertilitet ili jednostavna i/ili radikalna histerektomija u ostalih bolesnica.⁹

U svim slučajevima mora se napraviti i zdjelična limfadenektomija.

Adjuvantna zdjelična radioterapija i/ili brahiterapija može se primijeniti u bolesnica u kojih zdjelični limfni čvorovi

Tablica – Table 1. *TNM i FIGO-klasifikacija tumora vrata maternice / TNM and FIGO classification of cervical cancer*

TNM	FIGO	Kirurškopatološki nalaz / Surgical-pathology findings
TX		Prisutnost primarnog tumora ne može se procijeniti / Primary tumor cannot be assessed
T0		Nema dokaza primarnog tumora / No evidence of primary tumor
Tis		Ca <i>in situ</i> (preinvazivni karcinom) / Carcinoma <i>in situ</i>
T1	I	Invazivni rak vrata maternice ograničen na maternicu / Cervical carcinoma confined to cervix
T1a	IA	Invazivni karcinom dijagnosticiran samo mikroskopski s maksimalnom invazijom u stromu do dubine od 5 mm i maksimalnim horizontalnim širenjem od 7 mm / Invasive carcinoma diagnosed only by microscopy. Stromal invasion with a maximum depth of 5 mm measured from the base of the epithelium and a horizontal spread of 7 mm or less
T1a1	IA1	Invazija u stromu ≤ 3 mm u dubinu, horizontalno širenje ≤ 7 mm / Measured stromal invasion ≤ 3 mm with a horizontal spread ≤ 7 mm
T1a2	IA2	Invazija u stromu > 3 mm, ali ≤ 5 mm, horizontalno širenje ≤ 7 mm / Measured stromal invasion > 3 mm but ≤ 5 mm with a horizontal spread ≤ 7 mm
T1b	IB	Klinički vidljiva lezija ograničena na cerviks ili mikroskopska lezija veća od stadija IA2 / Clinically visible lesion confined to the cervix or microscopic lesion greater than IA2
T1b1	IB1	Klinički vidljiva lezija ≤ 4 cm u najvećoj dimenziji / Clinically visible lesion ≤ 4 cm in greatest dimension
T1b2	IB2	Klinički vidljiva lezija > 4 cm u najvećoj dimenziji / Clinically visible lesion > 4 cm in greatest dimension
T2	II	Tumor vrata maternice koji se širi izvan nje, ali ne do zidova zdjelice ili u donju trećinu vagine / Cervical carcinoma invades beyond uterus but not to pelvic wall or to lower third of vagina
T2a	IIA	Tumor se ne širi na parametrije / Tumor without parametrial invasion
T2a1	IIA1	Klinički vidljiva lezija ≤ 4 cm u najvećoj dimenziji / Clinically visible lesion ≤ 4 cm in greatest dimension
T2a2	IIA2	Klinički vidljiva lezija > 4 cm u najvećoj dimenziji / Clinically visible lesion > 4 cm in greatest dimension
T2b	IIB	Tumor se širi na parametrije / Tumor with parametrial invasion
T3	III	Tumor vrata maternice širi se do zidova zdjelice i/ili u donju trećinu vagine i/ili uzrokuje hidronefrozu ili zatajenje bubrega / Tumor extends to pelvic wall and/or involves lower third of vagina and/or causes hydronephrosis or nonfunctioning kidney
T3a	IIIA	Tumor se širi na donju trećinu vagine, ali ne ide do zidova zdjelice / Tumor involves lower third of vagina, no extension to pelvic wall
T3b	IIIB	Tumor se širi do zidova zdjelice i/ili uzrokuje hidronefrozu i/ili zatajenje bubrega / Tumor extends to pelvic wall and/or causes hydronephrosis and/or nonfunctioning kidney
T4	IVA	Tumor se širi na sluznicu mokraćnog mjehura i/ili rektuma i/ili se širi izvan male zdjelice / Tumor invades mucosa of bladder and/or extends beyond true pelvis
NX		Ne može se procijeniti status regionalnih limfnih čvorova / Regional lymph nodes cannot be assessed
N0		Nema presadnica u regionalnim limfnim čvorovima / No regional lymph node metastasis
N1		Prisutne su presadnice u regionalnim limfnim čvorovima / Regional lymph node metastases
M0		Nema udaljenih presadnica / No distant metastases
M1	IVB	Prisutne su udaljene presadnice / Distant metastases

nisu zahvaćeni tumorom, u skladu s kliničkom procjenom i čimbenicima rizika.

Adjuvantna konkomitantna kemoradioterapija indicirana je kod pozitivnih rubova, tumorskog zahvaćanja parametrija i/ili zdjeličnih limfnih čvorova.¹⁰

Žene koje nisu kandidati za kirurški zahvat mogu se liječiti i radioterapijom, najčešće kombinacijom zdjelične radioterapije i brahiterapije, s ciljem postizanja TD od 75 do 80 Gy na točku A.

FIGO-stadiji IB1 i IIA1

Rizični čimbenici su:

- veličina primarnog tumora,
- dubina stromalne invazije,
- LVI,
- diferenciranost tumora,
- status resekcijskih rubova,
- zahvaćenost parametrija,
- zahvaćenost limfnih čvorova.

Osnovne, jednakovrijedne, primarne opcije liječenja jesu kirurški zahvat i radioterapija.¹¹

Kirurški je zahvat radikalna histerektomija sa zdjeličnom limfadenektomijom.

U mlađih žena, koje žele zadržati fertilitet, može se napraviti i radikalna trahelektomija sa zdjeličnom limfadenektomijom, ali samo ako se radi o tumorima izuzetno dobre prognoze: promjer tumora manji od 2 cm, bez LVI i zahvaćanja regionalnih limfnih čvorova.¹²

Adjuvantna zdjelična radioterapija indicirana je u bolesnica bez tumorskog zahvaćanja zdjeličnih limfnih čvorova, ali koje imaju neki od loših prognostičkih čimbenika: duboku stromalnu invaziju, LVI, slabo diferenciran tumor ili veliki promjer tumora.^{13,14}

Adjuvantna konkomitantna kemoradioterapija indicirana je kod pozitivnih rubova, tumorskog zahvaćanja parametrija i/ili zdjeličnih limfnih čvorova.¹⁰

Primarnom se radioterapijom u kombinaciji radioterapije vanjskim snopom i brahiterapije ordinira tumorska doza od 80 do 85 Gy na točku A.

Primarna konkomitantna kemoradioterapija nije ispitana u liječenju tumora manjih od 4 cm.

FIGO-stadiji IB2, IIA2-IIIB I IVA

Rizični čimbenici su:

- veličina primarnog tumora,
- LVI,
- diferenciranost tumora,
- status resekcijskih rubova,
- zahvaćenost parametrija,
- zahvaćenost limfnih čvorova.

Standard liječenja je primjena primarne konkomitantne kemoradioterapije.^{10,15-19}

Stadiji IB2, IIA2 i IIB mogu se liječiti i primarno kirurški (operacija uključuje radikalnu histerektomiju, obostranu adnektomiju te zdjeličnu i paraaortalnu limfadenektomiju) s eventualnom primjenom neoadjuvantne kemoterapije.

Također u stadiju IVA postoji mogućnost kirurškog pristupa u obliku prednje, stražnje ili totalne zdjelice egzentracije sa zdjelicom i paraaortalnom limfadenektomijom.

Konkomitantna kemoradioterapija uključuje kombinaciju radioterapije vanjskim snopom uz tjednu aplikaciju kemoterapije (cisplatina) i intracervikalne brahiterapije do pune tumorske doze od 80 do 85 Gy na točku A.

Radioterapijom vanjskim snopom ordinira se 45–50 Gy na primarni tumor i regionalne limfne čvorove u frakcijama od 180 do 200 cGy na dan.

Puna tumorska doza na točku A postiže se primjenom LDR ili HDR-brahiterapije.²⁰

Najčešća je konkomitantna aplikacija cisplatine u monoterapiji, u dozi od 40 mg/m²/tjedan tijekom 6 tjedana.

Mogući su i ostali kombinacijski kemoterapijski protokoli temeljeni na cisplatinu, a i konkomitantno aplicirana necisplatinatska kemoterapija pokazala se učinkovitom.²¹

Učinkovitost primjene adjuvantne, konsolidacijske kemoterapije nakon ordinacije konkomitantne kemoradioterapije nije do kraja potvrđena, iako postoje istraživanja koja pokazuju pozitivne rezultate ovakvog pristupa.^{10,21,22}

Liječenje konkomitantnom kemobrahiterapijom praćenom konsolidacijskom kemoterapijom pokazalo je u istraživanju faze II odlične rezultate (5-godišnje preživljenje do progresije bolesti i ukupno preživljenje veće od 80%) uz prihvatljivu toksičnost.²³

Konkomitantna kemoradioterapija ima veću akutnu toksičnost od same radioterapije, ponajprije gastrointestinalne i hematološke nuspojave te je potrebna adekvatna i intenzivna potporna skrb.

Optimalno trajanje cjelokupne radioterapije treba biti kraće od 6 do 8 tjedana jer se sa svakim danom produženja liječenja gubi 0,5%–1% na lokalnoj kontroli tumora.²⁴

Primjena neoadjuvantne kemoterapije zasad nije standard liječenja ovih bolesnica.^{25,26}

FIGO-stadij IVB

Metastatski rak vrata maternice najčešće se liječi kemoterapijom, uz individualnu primjenu palijativne radioterapije (najčešće koštanih presadnica, paraaortalne ili supraklavikularne limfadenopatije).

Simptomatsko-suportivna terapija također je opcija liječenja bolesnica slabijeg općeg stanja.

Liječenjem kemoterapijom temeljenom na cisplatinu može se ostvariti blagi pozitivni učinak na preživljenje i poboljšanje kvalitete života bolesnica.²⁷

Cisplatina je najaktivniji citostatik u ovoj indikaciji sa stopom odgovora u monoterapiji od 20 do 30%.^{28,29}

U monoterapiji, u prvoj liniji liječenja, mogu se primijeniti i karboplatina i ifosfamid.^{30–33}

U prvoj liniji liječenja moguća je i primjena polikemoterapije temeljene na cisplatinu, pogotovo u bolesnica koje su već liječene cisplatinom kao radiosenzitizerom.

Kombinacija cisplatine i topotekana pokazala je bolju stopu odgovora i produžila medijan ukupnog preživljenja i preživljenja bez znakova bolesti u odnosu na monoterapiju cisplatinom.³⁴

Ostali aktivni polikemoterapijski protokoli su cisplatina/paklitaksel, cisplatina/gemcitabin, cisplatina/vinorelbin, cisplatina/ifosfamid.^{35,36}

Druga linija liječenja ima palijativni učinak, a obuhvaća različite citostatike s pokazanom aktivnosti u ovoj indikaciji (ifosfamid, paklitaksel, docetaksel, 5-fluorouracil, gemcitabin, mitomicin, topotekan), najčešće u monoterapiji.³⁷

Recidivirajuća bolest

Liječenje recidiva ovisi o njihovoj lokaciji i prethodno primijenjenim modalitetima liječenja.³⁸

Centralni zdjelčni recidivi u prethodno zračenih pacijentica mogu se pokušati operirati; tada je najčešće indicirana zdjelčna egzentracija.

Pacijentice s lokalnim recidivom koje nisu prethodno zračene mogu biti liječene radioterapijom s kemoterapijom ili bez nje.³⁸

Izolirani recidivi u paraaortalnim limfnim čvorovima mogu biti liječeni i konkomitantnom kemoradioterapijom.³⁸

Palijativna je kemoterapija najčešća opcija liječenja i lokalno i udaljeno recidivirajuće bolesti.³⁸

Praćenje pacijentica nakon završenog liječenja

Opći klinički pregled s ginekološkim pregledom (koji obavezno obuhvaća inspekciju rodnice i vaginalne zaraslice i bimanualni pregled zdjelice) radi se svaka 3 mjeseca tijekom prve 2 godine praćenja, potom svakih 6 mjeseci sljedeće 3 godine i nakon toga jedanput na godinu.³⁹

Papa-test treba napraviti najmanje jedanput na godinu.

Ostale dijagnostičke procedure rade se prema kliničkoj indikaciji.

LITERATURA

1. Incidencija raka u Hrvatskoj 2010. Bilten br. 35. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2012.
2. *Tavassoli FA, Devilee P.* Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs (WHO Classification of Tumours). Lyon: IARC Press; 2003, str. 260.
3. *Pecorelli S.* Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynecol Obstetr* 2009;105:103–4.
4. *Moore DH.* Surgical Staging and Cervical Cancer: after 30 years, have we reached a conclusion? *Cancer* 2008;112:1874–6.
5. *Haller H, Krašević M, Mamula O, Brnčić-Fischer A, Eminović S, Manestar M.* Treatment and outcome of stage Ia1 squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynaecol Obstetr* 2011;113(1):72–5.
6. *Sevin BU, Nadji M, Averette HE i sur.* Microinvasive carcinoma of the cervix. *Cancer* 1992;70(8):2121–8.
7. *Gadducci A, Sartori E, Maggino T i sur.* The clinical outcome of patients with stage Ia1 and Ia2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Cooperation Task Force (CTF) study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24(6):513–6.
8. *Perez CA, Kavanagh BD.* Uterine cervix. U: *Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich R, ur. Principles and Practice of Radiation Oncology*. 4. izd. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004, str. 1843.
9. *Koliopoulos G, Sotiriadis A, Kyriogou M, Martin-Hirsch P, Makrydimas G, Paraskevadis E.* Conservative surgical methods for FIGO stage IA2 squamous cervical carcinoma and their role in preserving women's fertility. *Gynecol Oncol* 2004;93(2):469–73.
10. *Peters WA, Liu PY, Barret RJ 2nd i sur.* Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18(8):1606–13.
11. *Landoni F, Maneo A, Colombo A i sur.* Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997;350:535–40.
12. *Diaz JP, Sonoda Y, Leitao MM i sur.* Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008;111:255–60.
13. *Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ.* A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999;73(2):177–83.
14. *Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR i sur.* A phase III randomised trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical cancer with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(1):169–76.
15. *Whitney CW, Sause W, Bundy BN i sur.* Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-

- aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1339–48.
16. Morris M, Eifel PJ, Lu J i sur. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340(15):1137–43.
 17. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB i sur. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340(15):1144–53.
 18. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB i sur. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340(15):1154–61.
 19. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. art. No.: CD008285. DOI: 10.1002/14651858.CD008285.
 20. Viani GA, Manta GB, Stefano EJ, de Fendi LI. Brachytherapy for cervix cancer: low-dose rate or high-dose rate brachytherapy – a meta-analysis of clinical trials. *J Exp Clin Cancer Res* 2009;28:47.
 21. Gonzales Duenas A, Zarba JJ, Alcedo JC i sur. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2011;29(13):1678–85.
 22. Wong LC, Ngan HYS, Cheung ANY, Cheng DKL, Ng Y, Choy DTK. Chemoradiation and Adjuvant Chemotherapy in Cervical Cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(7):2055.
 23. Vrdoljak E, Omrčen T, Sarajlija-Novaković Ž i sur. Concomitant chemobrachyradiotherapy with ifosfamide and cisplatin followed by consolidation chemotherapy for women with locally advanced carcinoma of the uterine cervix – Final results of a prospective phase-II study. *Gynecol Oncol* 2006;103:494–9.
 24. Girinsky T, Rey A, Roche B i sur. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:1051–56.
 25. Neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer meta-analysis collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* 2003;39:2470–86.
 26. Eddy GL, Bundy BN, Creasman WT i sur. Treatment of («bulky») stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 2007;106:362–9.
 27. Tzioras S, Pavlidis N, Paraskevaidis E, Ioannidis JPA. Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2007;33:24–38.
 28. Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, Laggasse L, Blessing J. Cisplatin in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. *Cancer* 1981;48:899–903.
 29. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP i sur. Phase III Study of Cisplatin With or Without Paclitaxel in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004;22(15):3113–9.
 30. Weiss GR, Green S, Hannigan EV i sur. A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990;39(3):332–6.
 31. McGuire WP, Blessing JA, Moore D, Lentz SS, Photopoulos G. Paclitaxel has moderate activity in squamous cervix cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1996;14(3):792–5.
 32. Coleman RE, Harper PG, Gallagher C i sur. A phase II study of ifosfamide in advanced and relapsed carcinoma of the cervix. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986;18(3):280–3.
 33. Sutton GP, Blessing JA, McGuire WP, Patton T, Look KY. Phase II trial of ifosfamide and mesna in patients with advanced or recurrent squamous carcinoma of the cervix who had never received chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:805–7.
 34. Long HJ, Bundy BN, Grendys EC i sur. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23:4617–25.
 35. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS i sur. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecological Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27:4649–55.
 36. Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L i sur. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1997;15:16.
 37. Preuzeto sa: www.nccn.org. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer. V 1.2013.
 38. Gadducci A, Tana R, Cosio S, Cionini L. Treatment options in recurrent cervical cancer. *Oncology Lett* 2010;1:3–11.
 39. Elit L, Fyles AW, Devries MC, Oliver TK, Fung-Kee-Fung M. The Gynecology Cancer Disease Site Group. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2009;114:528–35.

