

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14, 43/14, 132/14, 188/14 и 10/15), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА МЕДИЦИНСКОТО ЗГРИЖУВАЊЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГРЛОТО НА
МАТКАТА

Член 1

Со ова упатство се утврдува медицинското згрижување при карцином на грлото на матката.

Член 2

Начинот на медицинското згрижување при карцином на грлото на матката е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинското згрижување при карцином на грлото на матката по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на згрижувањето, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 17-2621/1
27 февруари 2015 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

КАРЦИНОМ НА ГРЛОТО НА МАТКАТА

МЗД Упатства
Мај 2010

- Инциденца
- Дијагноза и патологија
- Опредување на стадиум и проценка на ризикот
- План за третман
- Следење
- Референци

ИНЦИДЕНЦА

Цервикалниот карцином е трето најчесто малигно заболување кај жените, со околу 529.828 нови случаи и 275.128 смртни случаи на глобално ниво во 2008 година. Повеќе од 85% од глобалните случаи се јавуваат во државите во развој, каде што сочинуваат 13% од карциномите кај жените (1). Во земјите во развој, стандардизираната стапка на смртност по возраст изнесува 10/10.000 – повисока повеќе од три пати отколку во развиените држави (2).

Општо е познато дека најважната причина за цервикалниот карцином е перзистентната инфекција со папилома вирусот. Хуманиот папилома вирус (ХПВ) е откриен кај 99% од туморите на грлото на матката, особено онкогените поттипови, како што се ХПВ 16 и 18. Во класичните примарни техники на скринингот се користи тестот Папаниколау, ХПВ ДНК тестирањето е воведено во 2008 година, со што во развиените држави има значително намалување на бројот на напредните цервикални карциноми и смртни случаи (3).

Во ера на вакцинација за ХПВ, очекуваме дека инциденцата на цервикалниот карцином ќе се намали, особено во оние развиени држави каде што е воведена масовна имунизација. Повеќето развиени држави ја воведоа ХПВ вакцината во своите рутински програми за вакцинација и во 2010 година беа дистрибуирани преку 60 милиони дози, што може да гарантира стапка на заштита од околу 70% (3). Меѓутоа, цервикалниот карцином сè уште претставува голем проблем во јавното здравство, дури и во развиените држави: во Европа секоја година се дијагностицираат 54.517 нови случаи на инвазивен цервикален карцином, а 24.874 жени умираат од оваа болест (4).

ДИЈАГНОЗА И ПАТОЛОГИЈА

Раниот цервикален карцином е често асимптоматичен, додека локално напредната болест може да предизвика симптоми, како што се абнормално вагинално крвање, како и посткоитално крвање, диспареунија, лачење секрет, болки во карлицата. Карциномите можат да бидат егзофитни, да растат надвор од површината, или ендофитни со стромална инфилтрација со минимален раст на површината. Некои карциноми во рана фаза не се забележителни, па дури и длабоко инвазивни тумори можат донекаде да водат до лажен заклучок при испитување со голо око. Ако постои несигурност во зафатеноста на вагината/параметриумот, испитувањето треба да се направи под анестезија во заедничка соработка на гинеколог/радиотерапевт-онколог.

Светската здравствена организација (СЗО) препознава три категории на епителни тумори на грлото на матката: сквамозен, glandуларен (аденокарцином) и други епителни тумори во кои спаѓаат невроендокрини тумори и недиференцирани карциноми. Папиларните тумори најчесто

се аденокарциноми. На карциномите на сквамозните клетки отпаѓаат околу 70%-80% од цервикалните карциноми, а на аденокарциномите 10%-15%.

Карцином на сквамозни клетки

Сквамозните карциноми ги сочинуваат клетки кои се препознаваат како сквамозни, но кои се различни по образецот на раст или по цитолошката морфологија. Во почетокот тие беа класифицирани според системот на др. Бродерс; подоцна тие беа класифицирани во кератинизирачки, некератинизирачки и ситноклеточни сквамозни карциноми. Во најновата класификација на СЗО, терминот ситноклеточен карцином беше резервиран за туморите од невроендокрин тип. Кератинизирачките сквамозно-клеточни карциноми се карактеризираат со присуство на кератинизирана структура. Митозите не се честа појава. Некератинизирачките сквамозно-клеточни карциноми не формираат кератинизирана структура по дефиниција, но можат да манифестираат кератинизација на одделни клетки. Промената на јасните клетки (clear cell) кај некои тумори може да биде видлива и не треба погрешно да се толкува како јасно-клеточен карцином.

Аденокарцином

Распоредот на инвазивните жлезди е многу променлив и некои тумори се делумно или екстензивно папиларни. Околу 80% од цервикалните аденокарциноми се од ендocerвикален или обичен тип; за разлика од нормалниот ендocerвикален муцинозен епител, клетките на туморот не се очигледно муцинозни и покажуваат доста карактеристичен изглед со еозинофилна цитоплазма. Погolem број аденокарциноми од ендocerвикален тип се архитектонски добро диференцирани, но тие цитолошки припаѓаат во групите 2 или 3. Само подгрупа на папиларни или вилогландуларни аденокарциноми, добро диференцирани, се смета со добра прогноза кога се во чист облик; туморите со основна компонента на конвенционален аденокарцином се однесуваат како аденокарциноми од вообичаен тип. За разлика од цервикалните сквамозно-клеточни карциноми, поставување диференцијална дијагноза на ран инвазивен аденокарцином и аденокарцином *in situ*, кој покажува донекаде сложена архитектура, може да биде тешка. Во муцинозните аденокарциноми, доминантни се клетките богати со муцин; некои покажуваат карактеристики на гастричен тип, а некои имаат минимални девијации на типот (или adenoma malignum). Ретките тумори се мешани аденосквамозни карциноми и вклучуваат таканаречени стаклесто-клеточни (glassy cell) карциноми. Други поретки типови на цервикални аденокарциноми се јасно-клеточни карциноми и мезонефрични аденокарциноми.

Во невроендокрините тумори спаѓаат карциноиди, атипични карциноиди и невроендокрини карциноми. Дијагнозата е хистолошка и може да се потврди со невроендокрини маркери.

Табела 1. Споредба на TNM категории и FIGO класификација

| TNM категории | FIGO стадиуми | |
|---------------|---------------|--|
| TX | | Примарен тумор не може да се оцени. |
| T0 | | Нема докази за примарен тумор. |
| Tisb | | Карцином <i>in situ</i> (преинвазивен карцином). |
| T1 | 1 | Цервикален карцином, ограничен на утерусот (ширење во телото треба да се изостави). |
| T1ac | IA | Инвазивен карцином кој може да се дијагностицира само со микроскоп. Стромална инвазија со максимална длабочина од 5,00 мм, мерена од основата на епителот и хоризонтално ширење од $\leq 7,0$ мм. Зафатеноста на васкуларниот простор, венскиот или лимфниот систем не влијае врз класификацијата. |
| T1a1 | IA1 | Измерена стромална инвазија $\leq 3,0$ мм во длабочина и $\leq 7,00$ мм при хоризонтално ширење. |

| | | |
|------|------|--|
| T1a2 | IA2 | Измерена стромална инвазија >3,0 мм и ≤5,0 мм, со хоризонтално ширење од ≤7,0 мм. |
| T1b | IB | Клинички видливи лезии, ограничени на цервиксот или микроскопски лезии >T1a/IA2. |
| T1b1 | IB1 | Клинички видливи лезии ≤4,0 cm при најголеми димензии. |
| T1b2 | IB2 | Клинички видливи лезии >4,0 cm при најголеми димензии. |
| T2 | II | Цервикален карцином со инвазија зад утерусот, но не на сидот на карлицата или до долната третина од утерусот. |
| T2a | IIA | Тумор без инвазија во параметриумот. |
| T2a1 | IIA | Клинички видливи лезии ≤4,0 cm при најголеми димензии. |
| T2a2 | IIA2 | Клинички видливи лезии >4,0 cm при најголеми димензии. |
| T2b | IIB | Тумор со инвазија во параметриумот. |
| T3 | III | Туморот се шири на сидот на карлицата и/или ја зафаќа долната третина од вагината, и/или предизвикува хидронефроза или престанок на функционирање на бубрег. |
| T3a | IIIA | Туморот ја зафаќа долната третина од вагината, без ширење на сидот на карлицата. |
| T3b | IIIB | Туморот се шири на сидот од карлицата и/или предизвикува хидронефроза или престанок на функционирањето на бубрег. |
| T4 | IV | Карциномот е проширен надвор од малата карлица или ја зафатил мукозата (доказано со биопсија) на мочниот меур или ректумот. Булозниот едем, ако постои, не дозволува таквиот случај да се класифицира во стадиум IV. |
| T4a | IVA | Ширење на растот во соседните органи. |
| T4b | IVB | Ширење во оддалечени органи. |

Патогенеза – молекуларна биологија

Хуманиот папилома вирус (ХПВ) се препознава како најважен етиолошки фактор кај цервикалните карциноми. ХПВ 16/18 се смета за причина на барем две третини цервикални карциноми на сите континенти; ХПВ 31, 33, 35, 45, 52 и 58 се следните најчести типови кај карциномите на глобално ниво. Профилактичката вакцина против ХПВ16/18 има потенцијал да спречи повеќе од две третини карциноми во светот и половина од сквамозните интраепителни лезии во висок стадиум. Овој однос може да биде дури и поголем против другите високо ризични инфекции од ХПВ типот.

Сквамозно-клеточните карциноми и нивните прекурсори, интраепителните сквамозни лезии, се поврзуваат со ХПВ инфекции во речиси сите случаи и присуството на ХПВ 18 ДНК се поврзува со лоша прогноза. Аденокарциномите опфаќаат хетерогена група тумори. Се докажа дека ендцервикалните аденокарциноми од вообичаениот тип и нивните прекурсори, аденокарциномите *in situ*, се позитивни за ХПВ во речиси 90% и 100% од случаите. ХПВ 18 е почест кај аденокарциномите и аденоквамозните карциноми, отколку кај сквамозно-клеточните карциноми.

За разлика од ендцервикалните карциноми од вообичаениот тип, другите поретки типови во кои спаѓаат јасно-клеточните и мезонефрничните аденокарциноми, изгледа, не се поврзани со ХПВ.

Испитувани се неколку маркери, идентификувани долж канцерогените патеки. P53 RAS мутациите се ретки кај цервикалните карциноми. EGFR, HER2, VEGS, COX-2 и c-мус се тестирани како прогностички или предикативни фактори, но без убедливи резултати. Исто така, естрогенските и прогестеронските рецептори не играат значајна улога; меѓутоа, тие можат да бидат корисни кај диференцијалната дијагноза помеѓу ендоцервикалниот тип и ендометриодните аденокарциноми, заедно со виментинот, СЕА и p16.

ОДРЕДУВАЊЕ НА СТАДИУМ И ПРОЦЕНКА НА РИЗИКОТ

Класификацијата на цервикалните карциноми на Меѓународната федерација на гинеколози и обстетричари (FIGO) се базира на клинички испитувања (5). Споредбата помеѓу TNM класификацијата (ASCO - Американски заеднички комитет за канцер) и FIGO стадиумите се прикажани во Табела 1.

Класификацијата на FIGO се заснова на големината на туморот, зафатеноста на вагината или параметриумот, ширење во мочниот меур/ректумот и далечни метастази. Таа бара радиолошко снимање, како што се рендген на градниот кош и интравенозен пиелограм. Се користат и други радиолошки испитувања за попрецизно утврдување на степенот на болеста. Компјутерската томографија (СТ) може да открие патолошки лимфни јазли, додека снимањето со магнетна резонанца може да ја утврди големината на туморот, степенот на сомалната пенетрација, вагинално ширење и ширење во телото со висока точност (6). Во последно време се смета дека позитронската емисиона томографија (PET) има потенцијал прецизно да го опише степенот на болеста, особено во лимфните јазли кои не се макроскопски зголемени и на далечни места, со висока чувствителност и специфичност. Кај болеста во рана фаза, PET/СТ има чувствителност од 53%-73% и специфичност од 90%-97% за откривање на зафатеноста на лимфните јазли, додека кај понапредни стадиуми чувствителноста за откривање на зафатеноста на пара-аортните јазли се зголемува на 75% со специфичност од 95% (7). Неколку истражувачи известуваат за процена на сентинелен лимфен јазол во рани фази за да се избегне комплетна лимфаденектомија или да се зголеми прецизноста, но не можат да се донесат дефинитивни заклучоци. Исто така, потребата од преттретманска оперативна процена на пара-аортните лимфни јазли кај локално напредниот цервикален карцином сè уште е предмет на дебата (8).

Процена на ризикот од тумор ја вклучува големината на туморот, длабочината на инвазијата на туморот, статусот на лимфните јазли, зафатеноста на лимфоваскуларниот простор (LVSI) и хистолошкиот поттип. Статусот на лимфните јазли и бројот на зафатените лимфни јазли се најважен прогностички фактор. Во стадиумите IB-IIA, стапката на петгодишно преживување без метастази во лимфните јазли е 88%-95%, а со метастази во лимфните јазли таа изнесува 51%-78% (9).

ПЛАН ЗА ТРЕТМАН

Локализирана болест

Стадиум 0

- Третманот е опишан во соодветните упатства за гинекологија.

Стадиум IA1

- Цервикалниот карцином во стадиум IA1 може да се менаџира конзервативно, за да се зачува фертилитетот, со конизација без лимфаденектомија, затоа што ризикот од метастазите во јазлите е <1%. Маргините на конусот мораат да бидат во здраво.
- Кај пациентки кои го завршиле фертилниот период, стандарден третман е проста хистеректомија, не е потребно е да се извадат јајниците.
- При лимфоваскуларна инвазија (LVSI), се препорачува лимфаденектомија (Табела 2).

Стадиум IA2

- Стадиумот IA2 без LVSI може да се третира со конизација (ако треба да се зачува фертилитетот) или со екстрафацијална хистеректомија.
- Во случај на LVSI, индицирана е пелвична лимфаденектомија со радикална трахелектомија или радикална хистеректомија.
- Кај пациенти со оперативни контраиндикации (коморбидитет), алтернативна опција е интракавитарна брахитерапија со или без пелвична ирадијација.

Стадиуми IB1 и IIA1

- Радикален оперативен зафат или дефинитивна, пелвична радиотерапија (комбинација од екстерна и брахитерапија) кај локализиран, ран цервикален карцином со дијаметар под 4 см, имаат идентични проценти на 5-годишно вкупно преживување без болест. Двете процедури се подеднакво ефективни, но се разликуваат во однос на морбидитетот и типот на компликации. Изборот зависи од фактори од страна на пациентот или од локалната експертиза.

Во единственото рандомизирано испитување кое директно ги споредува радикалната хистеректомија и радиотерапијата кај 343 жени со болест во стадиум IB1 и IIA1, вкупното преживување и преживување без појава на болест во 5 години, беа слични во двете групи (83%, односно 74%), а 66% од пациентите во групата, лекувана со оперативен зафат, примија адјувантна радиотерапија заради присуство на ризични фактори. Стапката на сериозен морбидитет била 28% во групата третирана со оперативен зафат и 12% во групата третирана со радиотерапија [ннд I] (10).

- Не постојат објавени докази дека истовремена хеморадијација (со неделен цисплатин) би била корисна за пациенти со ран цервикален карцином (стадиуми IB1 и IIA <4 cm).
- Операција за зачувување на фертилитетот, која се состои од радикална трахелектомија или конизација со/без хемотерапија може да се понуди на млади пациенти со цервикален карцином кои сакаат да ја задржат својата плодност [ннд IV] (11,12).

Стадиуми IIB2 до IVA

Хеморадијација

Историски, радиотерапијата е најголема потпора во локално напреднатиот цервикален карцином, со локална стапка на контрола помеѓу 88% и 95% за стадиумот IB, 70%-80% за стадиумот IIB и 30%-40% за стадиумот III и 5-годишно преживување >80% за стадиум IB, 65% за стадиум IIB и 40% за стадиум III (13,14).

- Стандарден третман за локално напреднатите иноперабилни цервикални карциноми, со промер над 4 см, е дефинитивната радиотерапија со конкомитантна хеморадијација.
- Не постојат директни спогодби помеѓу различни режими, базирани на цисплатин. Според прегледот на достапните податоци за токсичност од рандомизирани контролирани студии, веројатно треба да се дава неделно (40мг/м²).¹
- Оптималната радиотерапија (перкутана плус брахитерапија) се состои од високи дози (80-90 Gy на целната регија), администрирани во краток период (< 50-55 дена), значително влијае на резултатот (21).
- За пресметување на дозата во интракавитарната брахитерапија се користи референтната изодоза во точка А и В. Точката А се наоѓа 2 см латерално од интраутериниот апликатор и 2 см над вагиналниот форникс, соодветно лево и десно, а дозата што во неа треба да се

¹ Превземено од NGC (National Guidelines Clearinghouse).

реализира е од 75-85 Gy. Точката В е на позиција на 3 см латерално од точка А, соодветно лево и десно, а дозата што во неа треба да се реализира се движи од 45-65Gy.

Табела 2. Третман на цервикалниот карцином според стадиумот на болеста

| Стадиум | Терапија | Решение |
|-------------|--|--|
| IA1 | Конизација или едноставна хистеректомија ± салпинго-оофоректомија и PLND во случај на LVSI | Конзервативна операција |
| IA2 | Конизација/радикална трахелектомија или модифицирана радикална хистеректомија и PLND | Адјувантна СТ/РТ ако постојат ризички фактори (LVSI, G3, позитивни маргини на ресекција, мултипли јазли) |
| IB1, IIА | Радикална хистеректомија и PLND | Адјувантна СТ/РТ ако постојат ризички фактори (LVSI, G3, позитивни маргини на ресекција, мултипли јазли) |
| IB2, IIВ-IV | Комбинација СТ/РТ со цисплатин | НАСТ за масивни тумори пред СТ/РТ |

PLND – пелвична лимфаденектомија; LVSI – инвазија во лимфоваскуларниот простор; СТ – компјутерска томографија; НАСТ – неoadјувантна хемотерапија; РТ – радиотерапија.

Во февруари 1999 година, NCI (Национален институт за карцином) објави Клиничко известување со силна препорака за користење на истовремена хеморадијација на база на платина кај пациенти со локално напреднат тумор врз основа на резултати од пет рандомизирани клинички студии (15-19). Овие податоци беа потврдени во понатамошните ревизии и мета анализи, од кои најновата, базирана на податоци за индивидуални пациенти од 18 рандомизирани студии, покажа апсолутна корист од петгодишно преживување од 8% во однос на вкупното преживување без појава на болест, 9% за локорегионално преживување без појава на болест и 7% за преживување без метастази во сите стадиуми. Докажана е и предност од хемотерапија, заснована на лекови без платина [ннд I, A] (20).

Оптимален режим за хемотерапија допрва треба да се дефинира, но во широка употреба е неделно администрирање цисплатин како единствен лек со 40 mg/m²/неделно во текот на радиотерапијата; конкурентен карбоплатин или друг неплатински хемотерапевтик се опции за пациенти кои, можеби, не ги толерираат терапиите кои содржат цисплатин.

Една неодамнешна студија укажа на корист од примена на адјувантна хемотерапија по хеморадијација. Пациенти со локално напреднат цервикален карцином (стадиуми IIВ до IV), третирани со цисплатин-гемцитабин, во текот или по радиотерапија, покажаа големо подобрување на преживувањето без прогресија и на вкупното преживување. Наспроти овие охрабрувачки резултати, системска консолидација треба да се користи само во клиничките испитувања [ннд II, C] (22).

Неoadјувантна хемотерапија пред радиотерапија

Системски прегледи од 18 студии и 2074 пациенти, објавени во 2006 година, покажаа дека времето и интензитетот на дозата на неoadјувантна хемотерапија, базирана на цисплатин пред радиотерапија, можат да влијаат на резултатот. Меѓутоа, податоците се хетерогени и потребна е дополнителна потврда [ннд II, B] (23).

Неoadјувантна хемотерапија пред операција

Мета анализи на неoadјувантна хемотерапија, по која следи радикална хистеректомија, покажаа апсолутно подобрување од 14% на петгодишно преживување, споредено со

радиотерапија (23). Меѓутоа, постојат одредени забелешки, затоа што пациентите во контролната група биле подложени на радиотерапија без хемотерапија. Освен тоа, во посебна анализа на подгрупи поделени според стадиумот, пациентите со стадиум III не покажале никакво значително подобрување. Неоадјуватна хемотерапија, администрирана пред радикална операција, може да има важна улога во третманот на локално напреднатите цервикални карциноми, но соодветни индикации допрва треба да се утврдат. Испитувањето кое е во тек EORTC 55994 ќе разјасни дали неоадјуватната терапија, по која следи операција, ќе резултира со подобар исход, споредено со хеморадиотерапија кај пациенти со цервикален карцином со стадиуми IB2 до IB.

Адјуватна терапија

Жени со ризик (прогностички) фактори во патолошкиот примерок од оперативниот материјал треба да примаат адјуватна терапија по хистеректомија (Табела 3).

Табела 3. Неопходни хистопатолошки параметри за оцена на цервикалниот карцином

| |
|---|
| Хистопатолошка евалуација |
| Димензии на туморот |
| Стромална инвазија/длабочина на зафатеноста на сидот |
| Диференцијација на туморот |
| LVSI |
| Статус на ресекциони маргини |
| Статус на параметриумот и делот од вагината кој се спојува со цервиксот |
| Број и статус на лимфните јазли |

LVSI – инвазија во лимфоваскуларен простор.

Дефинирани се две класи ризици: пациенти со среден ризик и со висок ризик.

Болест со среден ризик

Испитувањето на Гинеколошко-онколошката група (GOG), која рандомизираше 277 жени да примаат пелвична RT (без хемотерапија) или без понатамошен третман, покажа подобрување од постоперативната RT кај жени со следниве карактеристики: длабока цервикална стромална инвазија (до средна длабочина или до длабочина од една третина), инвазија во лимфоваскуларниот простор и голем тумор (>4 cm).

Со средно време на следење на овие пациенти од 10 години, покажано е значително подобрување кај преживувањето без прогресија, но не и кај вкупното преживување (24) [ннд II, B].

Болест со висок ризик

Жени со еден или со повеќе лоши прогностички фактори, како што се позитивни или блиски оперативни маргини, позитивни лимфни јазли или микроскопска зафатеност на параметрумот, се сметаат за високо ризични за повторна појава на болеста. За вакви пациенти индицирана е адјуватна хеморадијација врз основа на клиничкото испитување кое рандомизираше 268 жени со стадиум IA2, IB и IIA за адјуватна радиотерапија, со или без хемотерапија (цисплатин-5-флуороурацил), за четири последователни третмани [19]. Примената на хемотерапијата се поврзуваше со значително подобро четиригодишно вкупно преживување (81% наспроти 71%) и преживување без прогресија (80% наспроти 63%), а исто така резултатот беше подобар за пациенти кои завршиле три или четири циклуса на хемотерапија [ннд I, A].

Метастатска и рецидивантна болест

Стадиум 4Б:

- Не постои стандарден режим на хемотерапија за метастатски цервикален карцином кој би обезбедил значајна палијација, така што е пожелно сите пациентки да бидат вклучени во студии. Тестирани цитостатици се: цисплатин, ифосфамид, паклитаксел, ифосфамид-цисплатин, иринотекан, паклитаксел-цисплатин, цисплатин-гемцитабин.
- Радиотерапијата е резервирана за палијација на централната болест или дистантните метастази.

Пациенти со метастатски или рекурентен цервикален карцином се обично симптоматски. Улогата на хемотерапијата во ваквите случаи е палијативна, при што примарна цел е да се олеснат симптомите и да се подобри квалитетот на живот. Цисплатинот се смета за најактивен цитотоксичен лек употребен како единствен лек; сè на сè, траењето на објективниот одговор на цисплатинот кај пациентите со метастатска или со рекурентна болест се разочарувачки и преживувањето кај ваквите пациенти е само околу 7 месеци. Не постои јасен ефект на одговор според дозата. Комбинирани терапии, во чија основа е цисплатинот, како што се цисплатин-паклитаксел и цисплатин-топотекан, детално се испитуваат во клинички студии. Само за комбинацијата цисплатин-топотекан е објавена предност кај вкупното преживување во однос на монотерапијата (27). Неодамнешна студија во фаза III оценуваше четири режими на парови лекови со цисплатин (цисплатин-паклитаксел, цисплатин-топотекан, цисплатин-гемцитабин и цисплатин-винорелбин) (28). Не беа забележани никакви значителни разлики во вкупното преживување; меѓутоа, тенденциите кај стапката на одговор, преживувањето без прогресија и вкупното преживување укажуваат дека пожелен режим е цисплатин-паклитаксел. Карбоплатин и паклитаксел е попривлечна комбинација од аспект на токсичноста, но иако испитувањата во фаза II покажаа дека тоа е многу активен режим, ова сè уште не е потврдено во рандомизирани студии (29). Ова беше потврдено во едно јапонско испитување од фаза III (JCOG 0505) и презентирано на ASCO 2012 (Американски заеднички комитет за канцер), но само за пациенти кои претходно биле подложени на платина.

Рецидивантен цервикален карцином

- Не постои стандарден третман за пациентки со рецидивантен цервикален карцином. Во селектирани случаи егзентерацијата на карлицата е третман на избор, додека во поголем број случаи третманот подразбира комбинација на реирадијација со хемотерапија, со некој од агенсите, наведени во третманот на метастатска болест.

СЛЕДЕЊЕ

- Не постои стандардна шема за следење на болните по третманот, базирана на податоци од студии.
- Препорачани се редовни контроли на секои три месеци во првите 2 години, на секои 6 месеци во следните 3 години и потоа еднаш годишно.
- Контролите опфаќаат: кратка анамнеза, клинички и гинеколошки преглед, со ПАП тест и хемограм.
- Во случај на потреба, индицирани се додатни ивентигации во правец диктиран од присутните симптоми/знаци. КТ или ПЕТ/КТ скен треба да се врши според клиничките индикации.

Напомена

Нивоата на докази [I-IV] и класите на препораки [A-D], како што ги користи Американското друштво за клиничка онкологија, се дадени во средни загради. Изјави кои не се класирани се сметаат како оправдан стандард во клиничката практика од страна на експертите и на факултетот на ESMO.

Нивоа на доказ и градуси на препораки на ESMO¹ и ASCO²

НИВОА НА ДОКАЗ

- I. Доказ, добиен од мета-анализа на повеќе, добро дизајнирани, контролирани студии. Рандомизирани студии со низок степен на лажно позитивни и низок степен на лажно негативни грешки (висока моќност).
- II. Доказ кој е добиен од барем една добро дизајнирана експериментална студија. Рандомизирани студии со висок степен на лажно позитивни и/или лажно негативни грешки (ниска моќност).
- III. Доказ кој е добиен од добро дизајнирани, квази експериментални студии, како што се нерандомизирани, контролирани, студии со една група, кохорти временски или случај-контрола студии.
- IV. Доказ кој е од добро дизајнирани, неекспериментални студии, како што се компаративните и корелативните дескриптивните студии, како и случај-контрола студии (серија на случаи).
- V. Доказот е од прикази на случаи и клинички примери

ГРАДУСИ НА ПРЕПОРАКИ

- A. Постои доказ од ниво I или конзистентен заклучок од повеќе студии со ниво на доказ II, III и IV
- B. Постои доказ од ниво II, III и IV и заклучоците се генерално конзистентни
- C. Постои доказ од ниво II, III и IV, но заклучоците се неконзистентни
- D. Постои мало или нема систематско емпириско ниво на доказ

РЕФЕРЕНЦИ

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. GLOBOCAN 2008, cancer incidence and mortality Worldwide: 1. IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [on-line] 2010; <http://globocan.iarc.fr>
2. Arbyn M, Castellsague X, de Sanjose S et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol* 2011; 22: 2675–2686.
3. Mark AK. Preventing cancer with vaccines: progress in the global control of cancer. *Cancer Prev Res* 2012; 5: 24–29.
4. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS et al. HPV screening for cervical cancer in rural india. *N Engl J Med* 2009; 360: 1385–1394.
5. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique FIGO Committee on Gynecology Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009; 105: 103–104.
6. Wagenaar HC, Trimpos JB, Postema S et al. Tumor diameter and volume assessed by magnetic resonance imaging in the prediction of outcome of invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 474–482.
7. Patel CN, Nazir SA, Khan Z et al. 18F-FDG PET/CT of cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 1225–1233.
8. Brockbank E, Kokka F, Bryant A et al. Pre-treatment surgical para-aortic lymph node assessment in locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 4: CD008217.
9. Kim SM, Choi HS, Byun JS. Overall 5-year survival rate and prognostic factors in patients with stage IB and IIA cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10: 305–312.
10. Landoni F, Maneo A, Colombo A et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer. *Lancet* 1997; 350: 535–540.

¹ ESMO - European Society of Medical Oncology.

² ASCO - American Society of Clinical Oncology.

11. Schneider A, Erdemoglu E, Chiantera V et al. Clinical recommendation radical trachelectomy for fertility preservation in patients with early stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22(4): 659–666.
12. Maneo A, Sideri M, Scambia G et al. Simple conization and lymphadenectomy for the conservative treatment of stage IB1 cervical cancer. An Italian experience *Gynecol Oncol*. *Gynecol Oncol* 2011; 123(3): 557–560.
13. Barillot I, Horiot JC, Pigneux J et al. Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone: a French cooperative study: update and multivariate analysis of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 969–978.
14. Perez CA, Grigsby PW, Chao KS et al. Tumor size, irradiation dose, and longterm outcome of carcinoma of uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 307–317.
15. Whitney CW, Sause W, Bundy BN et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB/IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1339–1348.
16. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144–1153.
17. Morris M, Eifel PJ, Lu J et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137–1143.
18. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154–1161.
19. Peters WA, III, Liu PY, Barrett RJ, II et al. 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: 1606–1613.
20. 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: 5802–5812.
21. Pearcey R, Brundage M, Drouin P. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002; 20: 966–972.
22. Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F et al. A 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: 1678–1685.
23. Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (NACCCMA). Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD001774.
24. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 169–176.
25. Tao X, Hu W, Ramirez PT et al. Chemotherapy for recurrent and metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 110: 67–71.
26. Pectasides D, Kamposioras K, Papaxoinis G et al. Chemotherapy for recurrent cervical cancer. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 603–613.
27. Long HJ, Bundy BN, Grendys EC et al. 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: 4626–4633.
28. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4649–4655.
29. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 299–303.

30. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T et al. A randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (TC) versus paclitaxel plus cisplatin (TP) in stage IVb, persistent or recurrent cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCO GO505). J Clin Oncol 2012; 30(155): Abstr. 5006.

1. **Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2012, www.esmo.org**
2. **National Cancer Institute (NCI), Cervical Cancer, 2013, www.cancer.gov**
3. **NGC (National Guidelines Clearinghouse), 2011, www.guideline.gov**
4. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 5 години.**
5. **Предвидено е следно ажурирање до март 2015 година.**