



HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR - CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

HRVATSKO DRUŠTVO ZA GINEKOLOGIJU I OPSTETRICIJU
CROATIAN SOCIETY OF GYNAECOLOGY AND OBSTETRICS

Adresa/Address: Petrova 13, 10 000 Zagreb, Croatia
Tel./Phone: +385 (0)1 46 04 646 * 46 04 616; Fax: +385 (0)1 46 33 512
www.hdgo.hr * info@hdgo.hr

HDGO

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR - HRVATSKO DRUŠTVO
ZA GINEKOLOGIJU I OPSTETRICIJU

Predsjednik/President:
Prof. dr.sc. Dubravko Barišić

1. dopredsjednik / 1. Vice-President:
Prof. dr.sc. Herman Haller

2. dopredsjednik / 2. Vice-President:
Prof. dr.sc. Slavko Orešković

Tajnici/Secretaries: **dr.sc. Držislav Kalafatić. & dr. sc. Vesna Harni**
Rizničar/Treasurer: **Davorko Čukelj, dr.med.**

Kliničke upute za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka vrata maternice

S1 smjernice za dijagnostiku i liječenje

Hrvatsko onkološko društvo
Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju
Hrvatsko ginekološko-onkološko društvo

S1 Karcinom cerviksa
2013

Rak vrata maternice

Rak vrata maternice je, u odnosu na malignome drugih ginekoloških sijela, 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. Odluka o liječenju se donosi na multidisciplinarnom timu.

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.

Metodologija izrade smjernica

Hrvatsko onkološko društvo u suradnji sa Hrvatskim društvom za ginekologiju i opstetriciju (stručna društva Hrvatskog liječničkog zbora) te Hrvatskim ginekološko-onkološkim društvom je izradilo smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka vrata maternice.

Smjernice su donesene temeljem izlaganja i prijedloga pojedinih stručnjaka, koji su ponajprije raspravljeni unutar uže radne skupine a potom usuglašeni elektronskim putem unutar veće grupe autora i konačno na Hrvatskom onkološkom urogenitalnom simpoziju koji je održan od 5.-6.travnja 2013. godine u Zagrebu.

Prema stupnjevanju smjernica koje je usvojilo Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetricije, ove smjernice spadaju u S1 skupinu stručnih smjernica.

U izradi S1 stručnih smjernica sudjelovali su eksperti iz tri stručna društva: Hrvatskog onkološkog društva, Hrvatskog društva za ginekologiju i opstetriciju i Hrvatskog ginekološko-onkološkog društva.

Klinički bolnički centar (KBC) Split, 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.

KBC Rijeka, Rijeka: prof. dr. sc. Herman Haller, dr. med.; Ružica Karnjuš-Begonja, dr. med.; prof. dr. sc. Maja Krašević, dr. med.; mr. sc. Danijela Vrdoljak-Mozetič, dr. med.; dr. sc. Ozren Mamula, dr. med.; doc. dr. sc. Alemka Brnčić-Fischer, dr. med.

KBC Zagreb, Zagreb: prof. dr. sc. Ante Ćorušić, dr. med., prim. mr. sc. Višnja Matković, dr. med.; prof. dr. sc. Dubravko Barišić, dr. med.; Adem Hajredini, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Babić, dr. med.; prof. dr. sc. Ranka Štern Padovan, dr. med.

KB Merkur, Zagreb: prof. dr. sc. Vlastimir Kukura, dr. med.; prim. dr. sc. Ines Krivak Bolanča, dr. med.

KBC Osijek, Osijek: Mate Matić, dr. med.; doc. dr. sc. Zlatko Topolovac, dr. med.

KBC Sestre Milosrdnice, Zagreb: doc. dr. sc. Ana Fröbe, dr. med.; dr. sc. Mario Puljiz, dr. med.

Sve preporuke su razine 2A, osim ako nije eksplicitno drugačije navedeno uz pojedinu preporuku.

Izrada smjernica nije financijski potpomognuta.

Cilj smjernica je standardizacija, ujednačavanje i optimalizacija dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnica oboljelih od raka vrata maternice koja će dovesti do poboljšanja kvalitete zdravstvene zaštite ovih bolesnica.

Uvod

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 se može započeti i bez sastanka multidisciplinarnog tima isključivo u hitnim stanjima.

Incidencija

- Incidencija raka vrata maternice u Hrvatskoj je 14.1 na 100 000 žena godišnje.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 osnovu biopsije ili konizacije.

Patologija

- 85-90% karcinoma vrata maternice su pločasti karcinomi, slijede adenokarcinomi (10-15%), te rjeđi epitelni tumori: adenoskvamozni karcinom, adenoidni cistični karcinom, adenoidni bazalni karcinom, neuroendokrini tumor i nediferencirani karcinom.¹

- Znatno rjeđi su 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 bioptata (predoperativni, definitivni u slučaju inoperabilnih tumora) ili konizata bi trebao sadržavati:
 - histološki tip i gradus tumora,
 - ocjenu invazije cervikalne strome,
 - status reznih rubova (kod konizata),
 - dubina invazije strome (kod konizata),
 - prisutnost limfovaskularne invazije (kod konizata).
- Postoperativni patohistološki nalaz treba sadržavati sljedeće informacije:
 - histološki tip i gradus tumora,
 - veličina tumora,
 - dubina invazije strome,
 - prisutnost limfovaskularne invazije (LVI),
 - status reznih rubova,
 - status vaginalnog bataljka,
 - zahvaćenost parametrija,
 - lokacija, broj i status pregledanih limfnih čvorova.

Određivanje stupnja proširenosti bolesti

- Najviše se koristi FIGO klasifikacija (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique), čiji je temelj kliničkim pregledom utvrđena lokalna proširenost tumora (tablica 1).³
- Kliničkim ginekološkim pregledom utvrđuje se: veličina tumora, širenje tumora na vaginu i parametrije, te eventualna zahvaćenost mokraćnog mjehura i rektuma.
- Klinički pregled treba nadopuniti RTG snimkom torakalnih organa, intravenskom pijelografijom, po procjeni cistoskopijom i rektoskopijom.
- MR zdjelice daje najtočniju procjenu lokalnog širenja tumora no koristi ga se samo kod kompleksnih slučajeva; za procjenu lokalne proširenosti bolesti CT nije zadovoljavajuća metoda.

- Nužno je procijeniti status zdjeličnih i paraaortalnih limfnih čvorova CT-om abdomena, a u slučaju zahvaćenosti istih uraditi CT toraksa. CT zdjelice valja uraditi u slučaju da nije napravljen MR zdjelice, a potrebno je planiranje kirurškog zahvata.
- PET/CT dijagnostika se radi samo u slučaju nekonzistentnih nalaza ranije navedenih pretraga.
- Kirurška procjena stupnja zahvaćenosti zdjeličnih i paraaortalnih limfnih čvorova u lokalno uznapredovaloj bolesti je dodatna opcija.⁴

Ostali dijagnostički postupci pri postavljanju dijagnoze invazivnog raka vrata maternice:

- KKS, DKS,
- kompletne biokemijske pretrage krvi,
- sediment urina,
- kreatinin-klirens.

Liječenje tumora vrata maternice po stadijima

FIGO STADIJ IA1

Rizični čimbenici:

- LVI,
- *status resekcijskih rubova.*⁵
- Prvi izbor liječenja je kirurški zahvat.
- Kirurške opcije su: konizacija sa čistim rubovima ili jednostavna histerektomija.^{6,7}
- Ukoliko 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 2 aplikacije, odnosno 35-42 Gy HDR brahiterapijom.⁸



FIGO STADIJ IA2

Rizični čimbenici:

- *dubina stromalne invazije,*
 - *diferencijacija tumora,*
 - *LVI,*
 - *status resekcijskih rubova,*
 - *zahvaćenost parametrija,*
 - *zahvaćenost limfnih čvorova.*
- Prvi izbor liječenja je kirurški zahvat - obična histerektomija (ili radikalna histerektomija sa odstranjenjem parametrija) uz zdjeličnu limfadenektomiju.
 - Kirurške opcije su: konizacija ili trahelektomija sa 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 se može primijeniti u bolesnica u kojih zdjelični limfni čvorovi nisu zahvaćeni tumorom, sukladno kliničkoj procjeni i čimbenicima rizika.
 - Adjuvantna konkomitantna kemoradioterapija je indicirana 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, sa ciljem postizanja TD od 75-80 Gy na točku A.

FIGO STADIJ IB1 i IIA1

Rizični čimbenici:

- *veličina primarnog tumora,*
 - *dubina stromalne invazije,*
 - *LVI,*
 - *diferenciranost tumora,*
 - *status resekcijskih rubova,*
 - *zahvaćenost parametrija,*
 - *zahvaćenost limfnih čvorova.*
- Osnovne, jednakovrijedne, primarne opcije liječenja su kirurški zahvat i radioterapija.¹¹
 - Kirurški zahvat je 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 je indicirana kod 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 je indicirana kod pozitivnih rubova, tumorskog zahvaćanja parametrija i/ili zdjeličnih limfnih čvorova.¹⁰
- Primarnom radioterapijom se kombinacijom radioterapije vanjskim snopom i brahiterapije ordinira tumorska doza od 80-85 Gy na točku A.
- Primarna konkomitantna kemoradioterapija nije ispitana u liječenju tumora manjih od 4 cm.

FIGO STADIJ IB2, IIA2-III B I IVA1

Rizični čimbenici:

- *veličina primarnog tumora,*
- *LVI,*
- *diferenciranost tumora,*
- *status resekcijских rubova,*
- *zahvaćenost parametrija,*
- *zahvaćenost limfnih čvorova.*
- Standard liječenja je primjena primarne konkomitantne kemoradioterapije.^{10, 15-19}
- Stadiji IB2, IIA2 i IIB se mogu liječiti i primarno kirurški (operativni zahvat uključuje radikalnu histerektomiju, obostranu adnektomiju te zdjeličnu i paraaortnu limfadenektomiju) sa eventualnom primjenom neoadjuvantne kemoterapije.
- Također u stadiju IVA postoji mogućnost kirurškog pristupa u vidu prednje, stražnje ili totalne zdjelične egzenteracije sa zdjeličnom i paraaortnom limfadenektomijom.
- Konkomitantna kemoradioterapija uključuje kombinaciju radioterapije vanjskim snopom uz tjednu aplikaciju kemoterapije (cisplatina) i intracervikalne brahiterapije do pune tumorske doze od 80-85 Gy na točku A.
- Radioterapijom vanjskim snopom se ordinira 45-50 Gy na primarni tumor i regionalne limfatike u frakcijama od 180-200 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 tjedno kroz 6 tjedana.
- Mogući su i ostali kombinacijski kemoterapijski protokoli temeljeni na cisplatinu, a i konkomitantno aplicirana necisplatinaska kemoterapija se pokazala 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 je u istraživanju faze II pokazalo odlične rezultate (5-godišnje preživljenje do progresije bolesti i ukupno preživljenje preko 80%) uz prihvatljivu toksičnost.²³
- Konkomitantna kemoradioterapija ima značajnu akutnu toksičnost u odnosu na samu radioterapiju, prvenstveno gastrointestinalne i hematološke nuspojave te je potrebna adekvatna i intenzivna potporna skrb.
- Optimalno trajanje cjelokupne radioterapije treba biti kraće od 6-8 tjedana jer se sa svakim danom produženja liječenja gubi 0.5%-1% na lokalnoj kontroli tumora.²⁴
- Primjena neoadjuvantne kemoterapije zasad ne predstavlja 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 je također 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 20-30%.²⁸⁻²⁹
- U monoterapiji, u prvoj liniji liječenja, može se primijeniti i karboplatina i ifosfamid.³⁰⁻³³
- U 1. liniji liječenja moguća je i primjena polikemoterapije temeljene na cisplatinu, pogotovo u bolesnica koje su već ranije liječene cisplatinom kao radiosenzitizatorom.



- Kombinacija cisplatine i topotekana je pokazala 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 aktivnošću u ovoj indikaciji (ifosfamid, paklitaksel, docetaksel, 5-fluorouracil, gemcitabin, mitomicin, topotekan), najčešće u monoterapiji.³⁷

Recidivirajuća bolest

- Liječenje recidiva ovisi o lokaciji recidiva i prethodno primijenjenim modalitetima liječenja.³⁸
- Centralni zdjelični recidivi u prethodno zračenih pacijentica mogu se pokušati operirati; tada je najčešće indicirana zdjelična egzenteracija
- Pacijentice s lokalnim recidivom koje nisu prethodno zračene mogu biti liječene radioterapijom sa ili bez kemoterapije.³⁸
- Izolirani recidivi u paraaortalnim limfnim čvorovima mogu biti liječeni i konkomitantnom kemoradioterapijom.³⁸
- Palijativna kemoterapija je 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) se radi svaka 3 mjeseca tijekom prve 2 godine praćenja, potom svakih 6 mjeseci sljedeće 3 godine i nakon toga jedanput godišnje.³⁹



- Papa test treba napraviti najmanje jedanput godišnje.
- Ostale dijagnostičke procedure se rade prema kliničkoj indikaciji.

TABLICA 1. TNM I FIGO KLASIFIKACIJA TUMORA VRATA MATERNICE

| TNM | FIGO | KIRURŠKO-PATOLOŠKI NALAZ |
|------|------|--|
| TX | | Prisutnost primarnog tumora se ne može procijeniti |
| T0 | | Nema dokaza primarnog tumora |
| Tis | | Ca in situ (preinvazivni karcinom) <i>Carcinoma in situ</i> |
| T1 | I | Invazivni rak vrata maternice ograničen na maternicu |
| T1a | IA | Invazivni karcinom dijagnosticiran samo mikroskopski sa maksimalnom invazijom strome u dubinu od 5 mm i maksimalnim horizontalnim širenjem od 7 mm |
| T1a1 | IA1 | Invazija strome ≤ 3 mm u dubinu, horizontalno širenje ≤ 7 mm |
| T1a2 | IA2 | Invazija strome > 3 mm ali ≤ 5 mm, horizontalno širenje ≤ 7 mm |
| T1b | IB | Klinički vidljiva lezija ograničena na cerviks ili mikroskopska lezija veća od stadija IA2 |
| T1b1 | IB1 | Klinički vidljiva lezija ≤ 4 cm u najvećoj dimenziji |
| T1b2 | IB2 | Klinički vidljiva lezija > 4 cm u najvećoj dimenziji |
| T2 | II | Tumor vrata maternice koji se širi izvan maternice, ali ne do zidova zdjelice ili u donju trećinu vagine |
| T2a | IIA | Tumor se ne širi na parametrije |
| T2a1 | IIA1 | Klinički vidljiva lezija ≤ 4 cm u najvećoj dimenziji |
| T2a2 | IIA2 | Klinički vidljiva lezija > 4 cm u najvećoj dimenziji |
| T2b | IIB | Tumor se širi na parametrije |
| T3 | III | Tumor vrata maternice se širi do zidova zdjelice i/ili u donju trećinu vagine, i/ili uzrokuje hidronefrozu ili zatajenje bubrega |
| T3a | IIIA | Tumor se širi na donju trećinu vagine ali ne ide do zidova zdjelice |



| | | |
|-----|------|---|
| T3b | IIIB | Tumor se širi do zidova zdjelice i/ili uzrokuje hidronefrozu i/ili zatajenje bubrega |
| T4 | IVA | Tumor se širi na sluznicu mokraćnog mjehura i/ili rektuma i/ili se širi izvan male zdjelice |
| NX | | Ne može se procijeniti status regionalnih limfnih čvorova |
| N0 | | Nema presadnica u regionalnim limfnim čvorovima |
| N1 | | Prisutne su presadnice u regionalnim limfnim čvorovima |
| M0 | | Nema udaljenih presadnica |
| M1 | IVB | Prisutne su udaljene presadnice |



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:IARCPress;2003.str.260.
3. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. Int J Gynecol Obstet 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 Obstet. 2011;113(1):72-5.
6. Sevin BU, Nadji M, Averette HE, Hilsenbeck S, Smith D, Lampe B, i sur. Microinvasive carcinoma of the cervix. Cancer 1992;70(8):2121-8.
7. Gadducci A, Sartori E, Maggino T, Landoni F, Zola P, Cosio P, i sur. The clinical outcome of patients with stage Ia1 and Ia2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Cooperation Task Force (CTF) study. Eur J Gynaecol Oncol 2003;24(6):513-6.
8. Perez CA and Kavanagh BD. Uterine cervix. U: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich R, ur. Principles and Practice of Radiation Oncology. 4th ed. 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, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, 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, Zivanovic D, Brown CL, Chi DS, i sur. Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008;111:255-60.
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, Bundy B, Leutz SS, Muderspach LI, i sur. A phase III randomised trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical cancer with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(1):169-76.
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 (CCCMAC). 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, Beslija S, Casanova L, Pattaranutaporn P, i sur. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2011;29 (13):1678-85.
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, Saratlija-Novaković Ž, Boraska Jelavić T, Prskalo T, Hrepić D, Hamm W. Concomitant chemobradiotherapy 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, Haie C, Gerbaulet A, Randrianarirello H, Chassagne D. 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, Spirtos NM, Mannel RS, Hannigan E, i sur. Treatment of ("bulky") stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 2007;106:362-9.
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. Cis-platinum in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. *Cancer* 1981;48:899-903.
29. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J, i sur. Phase III Study of Cisplatin With or Without Paclitaxel in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004;22 (15): 3113-9.



30. Weiss GR, Green S, Hannigan EV, Boutselis JG, Surwit EA, Wallace DL, i sur. A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990;39(3):332-6.
31. McGuire WP, Blessing JA, Moore D, Lentz SS, Photopulos 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, Osborne R, Rankin EM, Silverstone AC, 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, Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, i sur. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23:4617-25.
35. Monk BJ, Sill MW, Mc Meekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH 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, Berman ML, Clarke-Pearson DL, Mutch DG, 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.

