

Vodič za karcinom vrata materice
CARCINOMA COLLI UTERI
2008. godina

C53

MKB – 10

Autori:

**Komentare na nacrt vodiča obezbijedila je radna grupa
za izradu kliničkog vodiča za karcinom cerviksa**

Dr. Ahmet Čavkunović	Dom zdravlja Kladanj
Prof. dr. Vesna Ferković	Zavod za javno zdravstvo kanton Tuzla
Dr. Slobodan Grahovac	Klinički centar Banja Luka
Prof. dr. Dženita Ljuca	Univerzitetsko klinički centar Tuzla
Dr. Biljana Kuprešak	Dom zdravlja Doboj
Ms. Kata Martinović	Bolnica Orašje
Dr. Asim Musić	Ministarstvo zdravstva kanton Tuzla
Dr. Slavko Nikić	Šef odjela za zdravstvo Brčko distrikt
VMs Mirjana Ninković	Dom zdravlja Doboj

Kao osnova za izradu ovoga vodiča, korišteni su i adaptirani sljedeći vodiči:

- Management of cervical cancer, SIGN January 2008.
- Cervical Cancer, Clinical Practice Guidelines, Ministry of Health Singapur, February 2003.
- Vodič za prevenciju i skrining karcinoma cerviksa, AKAZ FBiH, Maj 2006.
- Ginekološki malignomi. Diktrina zdravljenja ginekoloških malignomov na Onkološkem inštitutu in Univerzitetni ginekološki kliniki. 2002.
- Vodič za ginekološki karcinom. Ministarstvo zdravstva kantona Sarajevo i NIR Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu. Oktobar 2005.
- Rak grlića materice. Šta treba znati o raku grlića materice? Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske.

Predgovor

Ovaj klinički vodič je namijenjen zdravstvenim radnicima primarne i sekundarne zdravstvene zaštite, posebno ljekarima i sestrama porodične medicine, a sadrži i dio koji se odnosi na tercijarni nivo zdravstvene zaštite. Cilj vodiča je da ukaže na važnost i mogućnost prevencije i ranog otkrivanja promjena na cerviksu koje nose povećani rizik za razvoj karcinoma. Metodom redovnog i pravilnog skrininga (*screening*) i liječenjem ovih promjena se može spriječiti nastanak oko 75% karcinoma cerviksa. Pored toga, redovnim i pravilnim skriningom se može otkriti karcinom u ranoj fazi, prije nego što se proširio na lokalne i udaljene strukture. Rano otkriveni karcinom cerviksa izlječiv je u visokom procentu. Na taj način dajemo izuzetan doprinos u zaštiti ženske populacije.

Rad tima za rano otkrivanje promjena na grliću materice kao i već nastalog karcinoma grlića gubi na značaju ako ženska populacija ne prihvati redovne kontrolne preglede kao jednu vrlo jednostavnu i bezbolnu metodu koja im čuva zdravlje. Stoga je potrebno posvetiti posebnu pažnju informiranju i edukaciji stanovništva o ovoj važnoj mjeri zaštite zdravlja. Samo 30% od ukupnog broja karcinoma cerviksa se otkrivaju putem skrininga, a većina slučajeva se pojavljuje kod žena kojima nikada nije uziman bris, ili nisu redovno učestvovala u skrining programu.

Pravilnim i redovnim skrining procedura navedenih u ovom vodiču žele se postići sljedeći ciljevi:

1. Metodom redovnog i pravilnog skrininga se mogu dijagnosticirati i odstraniti premaligne lezije i tako smanjiti učestalost pojave karcinoma cerviksa
2. Provođenjem skrininga se maligna bolest može otkriti u ranoj fazi, što omogućava poboljšanje rezultata liječenja cervikalnog karcinoma.

U ovom vodiču ćete naći osnovne informacije o karcinomu cerviksa, dijagnostičkim metodama, njihovoj pouzdanosti i mogućnostima primjene u ranom otkrivanju raka vrata materice. Posebno je naglašen značaj detekcije ranog karcinoma u masovnoj populaciji, tj kod onih koji nemaju nikakvih simptoma postojanja bolesti, metodom skrininga odnosno aktivnog traženja karcinoma. Također su date i osnovne informacije o liječenju.

Optimalni menadžment karcinoma cerviksa podrazumijeva uključivanje multidisciplinarnog tima. Izazov za tim je da se se tretman individualizira. Pošto se karcinom cerviksa obično pojavljuje u dobi između 30 i 45 godina, to uključuje mogućnost da se ženama u ranoj fazi bolesti ponudi operativni zahvat koji neće uticati na fertilitnost, gdje je to moguće. Za slučajeve srednjeg ili uznapredovalog stadija bolesti, cilj je da se se minimiziraju nuspojave tretmana bez ugrožavanja krajnjeg rezultata.

Ovi vodiči nisu namijenjeni kao standardi medicinske njege. Standardi medicinske njege su određeni na osnovu svih kliničkih podataka dostupnih za pojedinačni slučaj i podložni su promjenama sa napretkom naučnog znanja i razvojem modela liječenja. Pridržavanje ovih vodiča možda neće osigurati uspješan ishod liječenja kod svakog slučaja, niti ih treba tumačiti kao da sadrže sve odgovarajuće metode liječenja ili isključuju druge prihvatljive metode liječenja. Svaki ljekar je krajnje odgovoran za liječenje svog pojedinalnog pacijenta u svjetlu kliničkih podataka koje predstavlja pacijent te dostupnih dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti.

NIVOI DOKAZA I STADIJA PREPORUKA

Nivoi dokaza

Nivo	Vrsta dokaza
I a	Dokaz dobijen iz meta analize randomiziranog kontroliranog ispitivanja.
Ib	Dokaz dobijen iz najmanje jednog randomiziranog kontroliranog ispitivanja.
IIa	Dokaz dobijen iz najmanje jednog dobro osmišljenog kontroliranog ispitivanja bez randomizacije.
IIb	Dokaz dobijen iz najmanje jednog drugog tipa dobro osmišljenog kvazi-eksperimentalnog ispitivanja.
III	Dokaz dobijen iz dobro osmišljenog neeksperimentalnog opisnog ispitivanja, kao što je komparativna studija, uporedna studija ili studija slučaja.
IV	Dokaz dobijen iz izvještaja ili mišljenja ekspertskeg komiteta i/ili kliničkih iskustava uvaženih autoriteta.

Stadiji preporuka

Stadij	Preporuke
A (dokazi nivoa Ia, Ib)	Zahtijeva najmanje jedno randomizirano kontrolisano ispitivanje kao dio dijela literature ukupnog dobrog kvaliteta i istrajnosti koja ukazuje na specifične preporuke.
B (dokazi nivoa Ia, Ib)	Zahtijeva dostupnost dobro vođenih kliničkih ispitivanja, ali ne randomiziranih kliničkih ispitivanja na temu preporučenog.
C (dokazi nivoa Ia, Ib)	Zahtijeva dokaz dobijen iz izvještaja ekspertskeg komiteta ili mišljenje i/ili kliničkih iskustava uvaženih autoriteta. kontrolisanog ispitivanja bez randomizacije. Ukazuje na odsustvo direktno primjenjivih ispitivnja dobrog kvaliteta.
DP (Preporuke zasnovane na dobroj praksi)	Predložen najbolji rad zasnovan na kliničkom iskustvu grupe za razvoj smjernica.

1. UVOD

Karcinom vrata (grlića) materice je jedan od najčešćih malignih tumora širom svijeta i čini svih 10% malignih tumora žena. Učestalost oboljevanja od karcinoma vrata materice u svijetu je 470.000 novih slučajeva u svijetu godišnje. Najčešće oboljevaju žene starosti između 30 i 45 godina, mada je 35% oboljelih žena mlađe od 40 godina. Žene starije od 65 godina čine 10% oboljelih, a ova dobna skupina najčešće umire od bolesti, što je vezano za uznapredovalost oboljenja u vrijeme dijagnoze.

- više od 80% su žene iz nerazvijenih zemalja
- karcinom cerviksa je deseti najčešći uzrok smrtnosti među karcinomima u svijetu
- drugi najčešći karcinom po incidenci među ženama u Bosni i Hercegovini poslije karcinoma dojke
- U većini razvijenih zemalja incidenca karcinoma vrata materice je u padu zbog redovnog skrininga (*screening*) i boljeg liječenja.

1.1 Epidemiologija

Od ginekoloških malignoma rak grlića materice zauzima drugo mjesto kako po učestalosti javljanja tako i po mortalitetu, sa 400.000 novih slučajeva dijagnosticiranih svake godine. Petogodišnje preživljavanje za pacijente sa ranim kliničkim stadijem varira od 50% do 90% prema različitim prognostičkim faktorima. Za pacijentice sa lokalno uznapredovalom bolešću (stadij IIb do IVa) preživljavanje je signifikantno niže. Lokalni recidiv bolesti je signifikantan uzrok smrtnosti. Recidiv je češći kod žena sa uznapredovalom bolešću i kod tumora sa visokim riziko faktorima. Recidiv se obično desi unutar tri godine od dijagnostikovanja bolesti.

1.2 Znakovi i simptomi

Simptomi u vezi sa karcinomom cerviksa su uobičajeni i nespecifični (vidi Tabelu 1), ali mogu pokazivati važnu patologiju i trebalo bi ih propisno istražiti. Simptomi su u vezi sa karcinomom cerviksa u kasnijoj fazi, iako su studije pokazale da je 15,7-32% žena u ranim fazama bolesti imalo simptome prilikom pregleda.

Znak ili simptom

intermenstrualno (između dvije menstruacije) krvarenje (IMK)
postkoitalno krvarenje (PKK)
postmenopauzalno krvarenje (PMK)
abnormalan izgled grlića (sumnja na malignitet)
vaginalni iscjedak (uz prisustvo krvi)
bol u karlici

Tabela 1: Znakovi i simptomi koji upućuju na karcinom cerviksa

Mnogi znakovi i simptomi koji upućuju na karcinom cerviksa su uobičajeni za genitalnu infekciju Chlamydiom trachomatis. Žene koje imaju ovakve simptome ili žene sa upalom

grlića ili osjetljivog grlića koji krvari prilikom dodira trebalo bi testirati na Chlamydiu trachomatis i liječiti ako je potrebno. Postmenopausalno krvarenje može takođe predstavljati simptom endometrijskog karcinoma. Ženama koje imaju PMK potrebno je uraditi pregled karlice tokom pregleda. Pregled izvršen od strane ljekara opšte prakse (LJOP) ili medicinske sestre može promijeniti tok kliničkog tretmana ukoliko ubrza upućivanje na osnovu sumnje na malignitet (uključujući karcinom cerviksa).

Abnormalno vaginalno krvarenje, kao IMK i PKK je uobičajeno. Prevalenca za PKK kod žena u okviru jedne zajednice je 0,7-9%, ali samo mali procenat ovih žena se pojavi na sekundarnom nivou. Mogućnost da žena ispod 25 godina koja doživi PKK ima karcinom cerviksa je veoma mala. Mogućnost je veća za žene preko 35, ali je još uvijek mala. Dva procenta žena koje odlaze na sekundarni nivo sa PKK imaju karcinom cerviksa. Trajanje i jačina simptoma, kao što je PKK nisu u vezi sa rizikom postojanja karcinoma cerviksa. Žene kod kojih je isključen karcinom cerviksa, a koje su upućene zbog PKK, nemaju povećan rizik karcinom cerviksa u budućnosti.

Sistematska analiza nije identifikovala nijedan dokaz koji podržava uzimanje brisa kod žena koje prijave PKK ukoliko nije vrijeme za redovan bris. Žena koja ima simptome koji imaju negativnu citologiju ima uveliko smanjen rizik za postojanje karcinoma cerviksa u poređenju sa ženom koja ima pozitivnu citologiju, ali rizik nije u potpunosti otklonjen.

D Žene u predmenopauzi koje ukazuju na abnormalna vaginalna krvarenja je potrebno testirati na Chlamydiu trachomatis.

D

- Žene u postmanopauzi koje ukazuju na abnormalna vaginalna krvarenja potrebno je uputiti na ginekološke pretrage.
- Testiranje na Chlamydiu trachomatis je potrebno raditi prema okolnostima.

DP Uzimanje brisa koji nije u redovnom terminu se ne preporučuje izvan skrining programa.

1.3 Faktori rizika i upućivanje

Priznati faktori rizika za karcinom cerviksa su HPV infekcija, pušenje cigareta i socio-ekonomski status. Ne postoje dokazi koji stratificiraju pacijente za pretrage na osnovu ovih faktora rizika. Ne postoje dobri dokazi koji predlažu na koji kliničko okruženje žene sa PKK treba uputiti na dalje pretrage.

DP Ukoliko se sumnja na karcinom cerviksa prilikom pregleda kada žena dolazi na cervikalni skrining, potrebno ju je uputiti na ginekologiju.

DP Žene sa simptomima koji ukazuju na karcinom cerviksa potrebno je uputiti na ginekologiju ukoliko se sumnja na karcinom cerviksa prilikom pregleda.

A) PAPA TEST

A 1. PREVENCIJA I RANA DETEKCIJA

Prevenција za nastanak karcinoma grlića maternice je skup postupaka koji sprečavaju nastanak bolesti. Danas još uvijek nije poznat uzrok nastanka karcinoma grlića maternice. Jedan od najvažnijih postupaka je **skrining** (*screening*). Skrining služi da se otkriju rane promjene koje prethode pojavi karcinoma. Ako rezultat skrining testa nije normalan, vjerovatno će biti potrebno uraditi dodatne testove da bi se utvrdilo da li već postoji karcinom grlića. Skrining je traženje karcinoma prije nego osoba ima bilo kakve simptome. Ovo može pomoći da se karcinom otkrije u ranoj fazi i da se lakše liječi. U vrijeme kada se pojave simptomi, moguće je da se karcinom proširio i u visokom postotku je neizlječiv.

A 1.1 Skrining

Rak grlića materice je idealna bolest za skrining, jer tipično imamo dugu pretkliničku fazu, koja dozvoljava ranu detekciju. Skrining cerviksa nije test za karcinom. To je metoda prevencije karcinoma pomoću detekcije (otkrivanja) i liječenja ranih promjena na vratu (grliću), koje, ako ne budu tretirane, mogu dovesti do razvoja karcinoma cerviksa.

Rano otkrivanje i liječenje mogu prevenirati oko 75% invazivnih karcinoma, ali kao i svaki drugi test, nije savršen. Može se dogoditi da test bude lažno negativan. Prvi nivo u skriningu cerviksa je uzimanje brisa sa vrata (grlića) maternice

PAPA test je najčešće korišten za skrining karcinoma grlića maternice.

Korištenje PAPA testa (uzimanje cervikalnog brisa i boljenje po metodi Papanikolaou) je najbolja dostupna metoda reduciranja morbiditeta i mortaliteta invazivnog raka glića materice. PAPA test je metoda uzimanja ćelija u brisu sa: stražnjeg svoda vagine, površine grlića maternice i kanala grlića maternice. Uzimanje brisa se izvodi nježnim prevlačenjem špatule ili četkice po navedenim površinama.

Metoda je sasvim bezbolna, jednostavna, pouzdana, za pacijentice neugodna samo zbog otkrivanja genitalnih organa i ginekološkog položaja. Ovako nanešeni uzorci se prekrivaju citofiks sprejom ili nekom drugom supstancom za fiksiranje, te šalju u cito laboratorij, gdje se boje po Papanikolau. Nakon bojenja, preparat preuzima citolog koji će uraditi citodijagnostiku.

- ★ PAPA test je najčešće korišten za skrining karcinoma grlića maternice.
- ★ Skrining testovi imaju i svoje loše strane: može se dobiti lažno negativan rezultat.
- ★ Veliki dio uspješnosti zavisi od kvalitetno uzetog brisa. Bris mogu uzimati samo osobe posebno obučene za taj posao.
- ★ Neophodna je suradnja pacijentice

Cervikalna citologija otkriva prekancerozne promjene cerviksa, poznate kao cervikalna intraepitelijarna neoplazija (CIN). Moguće je da abnormalna citologija predstavlja karcinom cerviksa.

A 1.2 Postupak uzimanja brisa

a. Priprema pacijentice za skrining

- Detaljno objašnjenje o postupku skrininga
- Najmanje 48 sati prije testa, bez seksanog odnosa (apstinencija)
- Skrining planirati oko 10. dana od početka menstruacionog krvarenja
- 48 sati prije skrininga, ne koristiti: tampone, pjene, vaginalete i sl.

b. Postupak uzimanja briseva za skrining

- Pacijentica se postavlja na ginekološki stol u ginekološki položaj
- Ginekolog uvodi spekulum u vaginu, razmakne zidove vagine i u potpunosti omogućiti pristup grliću

Da bi se pravilno uzeo bris, potrebno je u potpunosti prikazati grlić. To postizemo uvođenjem spekuluma u vaginu, te njime razmaknemo zidove vagine do stražnjeg svoda. Najbolje je uvesti fiksni spekulum – *Kusko*, koji nam omogućava, nakon postavljanja, potpunu slobodu rada rukama. Za uzimanje uzoraka koristimo špatule i četkicu. Veliki dio uspješnosti ginekološke citologije zavisi od kvalitetno uzetog brisa. Uvijek bris uzimaju za to posebno obučene osobe – ginekolozi, ljekari porodične medicine ili sestre skrinerke. Jednom špatulom uzimamo prvi uzorak laganim prevlačenjem po sluznici stražnjeg svoda vagine, te dobijeni materijal nanesimo na predmetno stakalce. Drugom špatulom uzimamo uzorak sa površine grlića – *egzocerviksa* – također laganim prevlačenjem po sluznici i opet nanosimo na srednji dio istog predmetnog stakalca. Treći uzorak uzimamo četkicom iz kanala grlića – *endocerviksa* i nanosimo na preostali slobodni dio istog predmetnog stakalca. Predmetno stakalce, prije nanošenja uzoraka, treba biti adekvatno označeno (ime i prezime pacijentice i broj pod kojim se vodi).

Izgled predmetnog stakalca sa nanešenim uzorcima:

<i>ENDOCERVIKS</i>	<i>EGZOCERVIKS</i>	<i>STRAŽNJI SVOD VAGINE</i>
--------------------	--------------------	-----------------------------

- Uzeti uzorci nanose se na predmetno stakalce po određenom redosljedu (ranije navedeno).
- Nanešeni materijal se prekriva citofiks sprejom
- Postupak uzimanja materijala može obaviti i posebno obučena medicinska sestra
- Predmetno stakalce sa fiksiranim uzorkom šalje se u cito laboratorij na bojenje – najčešće metodom Papanikolau
- Nakon bojenja, slijedi cito dijagnostika (citolog ginekolog ili citolog patolog)

- Nalaz cito dijagnostike vraća se doktoru porodične medicine koji obavještava pacijenticu o nalazu.
- Laboratorija mora čuvati patološke nalaze najmanje 10, a fiziološke 5 godina, zbog mogućnosti poredenja, mogućnosti statističke obrade, ili potrebe sudskog vještačenja.

A 1.3 Rezultati PAPA testa i preporučeni postupci

STADIJ	OBJAŠNJENJE	POSTUPAK
<i>Negativan nalaz</i>	Uredan nalaz	Rutinsko kontroliranje na 3 godine
<i>Abnormalno</i>	Promjene na ćelijama koje odstupaju od normalnih	Uputiti na kolposkopiju nakon jedne granične promjene ili 3 abnormalna testa bilo kog stepena u 10-godišnjem periodu
<i>Laka displazija</i>	Promjene na ćelijama koje odgovaraju stepenu CIN 1	Ponoviti test, pa ako i drugi test ima isti rezultat uputiti na kolposkopiju
<i>Srednja displazija</i>	Promjene na ćelijama koje odgovaraju stepenu CIN 2	Uputiti na kolposkopiju
<i>Teška displazija</i>	Promjene na ćelijama koje odgovaraju stepenu CIN 3	Uputiti na kolposkopiju
<i>Sumnja na invazivni karcinom</i>	Poja karcinomskih ćelija pojedinačno ili u grupi	Hitno uputiti kod ginekologa - onkologa
<i>Tehnički neprihvatljiv za tumačenje</i>	Test se ne može interpretirati	Ponoviti uzimanje briseva, ako je test 3 puta neadekvatan uputiti na kolposkopiju

Tablela 2. Mogući rezultati PAPA testa i preporučeni postupci

Populacija koju je potrebno obuhvatiti skriningom

- ★ Sve seksualno aktivne žene, ili od 21. godine života,
- ★ Žene sa prisutnim riziko faktorima za cerviks karcinom kontrolisati jedan put godišnje
- ★ Žene u dobi od 21. do 60. godina – pregled cervikalnog brisa obavljati svake tri godine ako su dva prethodna nalaza bila uredna
- ★ Od 60. godine preglede treba obavljati svakih pet godina.

A 1.4 Tretman invazivnog karcinoma

U jednom malom broju slučajeva kod prvog skrininga dobit će se nalaz invazivnog karcinoma. U tom slučaju bolesnicu treba hitno uputiti u nadležnu bolnicu (klinički centar) gdje će se uraditi dijagnostička obrada.

Dijagnostička obrada uključuje:

- Biopsiju grlića maternice (uzimanje isječka sa oboljelog mjesta),
- Ginekološki pregled radi određivanja stadija bolesti – prema FIGO klasifikaciji,
- Kompletnu hematološku laboratorijsku obradu,
- RTG snimak pluća,
- Intravenoznu urografiju,
- CT ili MR.

Tretman invazivnog karcinoma grlića se određuje nakon tačnog određivanja stadija bolesti od strane konzilija za ginekološki karcinom. Takvi konziliji obuhvataju specijaliste ginekologe i specijaliste onkologe i u sastavu su univerzitetskih medicinskih centara. Terapija invazivnog karcinoma grlića materice ovisi o stadiju bolesti a može biti hirurška, hemoterapija, radio terapija, ili kombinacija navedenih metoda.

Karcinom cerviksa je relativno neuobičajen tumor i moguće je da ne postoji stručnost u vođenju složenih dijagnostičkih, hirurških, onkoloških i palijativnih postupaka u okruženju opće/regionalne bolnice. Postoje neki dokazi koji sugerišu da je manja preciznost dijagnostičkih snimaka na sekundarnom nivou zaštite/opće regionalne bolnice, nego na tercijarnom nivou/specijalističkim centrima.

DP

Sve pacijente sa invazivnim karcinomom cerviksa trebalo bi uputiti multidisciplinarnom timu da se odredi optimalan tretman. Ovo bi trebalo uključiti i očitavanje svih snimaka od strane specijaliste radiologa.

A 3. EFEKTI SKRININGA KARCINOMA CERVIKSA

Pored materijalnih, organizacionih i drugih prepreka koje stoje na putu uspješnoj realizaciji prevencije i rane detekcije karcinoma cerviksa jedan od najvećih problema jeste nedovoljna informisanosti i motiviranosti medicinskog osoblja i samih žena.

- U većini naših sredina postoje ginekološke ambulante sa neophodnom opremom i educiranim kadrom za provođenje skrininga. Ove kapacitete je potrebno pravilno koristiti, ali i unapređivati.
- Potrebno je stvoriti svijest kod medicinskog osoblja primarne zdravstvene zaštite, prije svega ljekara porodične medicine o mogućnostima, potrebama i važnosti prevencije i ranog otkrivanja karcinoma cerviksa. Pored toga bi bila poželjna dodatna edukacija iz oblasti primarne i sekundarne prevencije malignih tumora.
- Potrebno je unaprijediti informiranost i povećati svijest žena o važnosti, mogućnostima i značaju preventivnih mjera i pregleda. Tome treba da doprinesu publikacije za pacijente, kao i edukacija od strane medicinskog osoblja.
- Stvoriti uslove za egzaktni i pravovremen citološki pregled materijala .

Očekivani efekti skrininga karcinoma vrata materice:

- ★ pravovremena detekcija i tretman premalignih lezija cerviksa, te smanjenje učestalosti karcinoma cerviksa (na osnovu broja oboljelih u registrima malignih neoplazmi)
- ★ povećanje broja pacijenata u ranim stadijima bolesti (na osnovu registara i bolničke dokumentacije)
- ★ poboljšanje rezultata liječenja (na osnovu bolničke dokumentacije i evidencije smrtnosti)

A 4. VAKCINACIJA

Za svaku seksualno aktivnu ženu postoji rizik za dobijanje infekcije humanim papiloma virusom (HPV). Identifikovano je preko 100 podtipova HPV-a. Signifikantan procenat

HPV bolesti je u vezi sa četiri podtipa: 6, 11, 16 i 18. HPV podtipovi 16 i 18 uzrokuju oko 70% karcinoma cerviksa širom svijeta. HPV podtipovi infekcija 6 i 11 su odgovorni za genitalne bradavice. Jedan ili više kofaktora koji povećavaju vjerovatnoću perzistiranja HPV infekcije su takođe potrebni za razvoj karcinoma cerviksa.

Razvijene su dvije HPV vakcine: Cervarix[®], bivalentna HPV vakcina (tip 16, 18) i Gardasil[®], kvadrivalentna HPV vakcina (tipovi 6,11,16,18). Obje su profilaktične vakcine koje su se pokazale efikasnim kod mladih žena prije izlaganja HPV-u.

B) DIJAGNOZA

1. Dijagnoza karcinoma cerviksa mora biti zasnovana na histopatologiji.
2. Rana dijagnoza karcinoma cerviksa može biti izuzetno izazovna zbog 3 faktora:
 - ★ Često asimptomatske prirode rane faze bolesti
 - ★ Porijekla nekih tumora iz unutrašnjosti endocervikalnog kanala ili ispod epitela ektocerviksa, čineći nemogućom vizuelizaciju pri pregledu spekulomom
 - ★ Značajno lažno-negativne stope kod Papa razmaza, čak i kod žena koje imaju redovne skrininge.
3. Kod svakog očiglednog rasta ili ulcerativne lezije mora se uraditi biopsija. Cerviks koji izgleda nezdravo treba dalje pregledati čak iako je Papa razmaz bio uredan.
4. Za evaluaciju mikroinvazivne bolesti cerviksa potrebna je velika konusna biopsija sa čistim ivicama.

C) SEKUNDARNI I TERCIJARNI NIVOI ZDRAVSTVENE ZAŠTITE

Karcinom vrata materice je oboljenje koje je moguće otkriti u preinvazivnoj fazi, jer je moguće uraditi učinkoviti screening (test po Papanikolau). Vaginalno krvarenje je najčešći prvi simptom bolesti. Bol u donjem dijelu trbuha i smetnje pri mokrenju su znak da je bolest uznapredovala.

C 1. DIJAGNOSTIČKA UPUTSTVA

Anamneza:

- opća
- ginekološka
- porodična
- ciljana porodična

Klinički pregled:

- opće stanje pacijentkinje
- ginekološki:
 - pregled spekulima
 - vaginalni
 - rektalni

Po pravilu bi prije finalnog određivanja stadija morali pacijenticu pregledati u općoj anesteziji.

Da bi se odredio stadij bolesti potrebne su sljedeće pretrage:

- renografija ili intevenozna pijelografija
- cistoskopija i rektoskopija
- RTG grudnog koša

Kompjuterizirana tomografija (CT), ultrazvučni pregled (UZ), magnetna rezonanca (MRI abdomena), limfografija i eventualna laparoskopiju ne smijemo upotrijebiti za određivanje stadija po FIGO klasifikaciji, ali su potrebni u planiranju toka liječenja.

C 2. KLASIFIKACIJA

Stadije bolesti određujemo po FIGO klasifikaciji. T kategorija TNM (UICC) odgovara različitim stadijima koji su prihvaćeni od strane FIGO.

Pravila za klasifikaciju:

- Proces mora biti histološki potvrđen
- Preporučuje se bimanuelni pregled u općoj anesteziji, koji trebaju obaviti najmanje dva doktora
- Citološka punkcija palpatornih regionalnih limfnih čvorova..
- Ako se dvoumimo u vezi stadija bolesti, treba se odlučiti za prethodni stadij

FIGO klasifikacija

Stadij 0	Preinvazivni karcinom (CIN III)
Stadij I	Karcinom je ograničen na vrat materice. <i>Širenje na tijelo materice ne uzimamo u obzir.</i>
Ia1	Invazija strome manja od 3mm i širina lezije 7mm i manje
Ia2	Invazija strome od 3mm i/ili veća ali manja od 5mm i širina lezije 7mm i/ili manje
Ib	Klinički invazivni karcinom odnosno pred-kliničke lezije veće nego u stadiju Ia Lezija veličine 4 cm i manje Lezija veća od 4 cm.
Ib1	
Ib2	
Stadij II	Karcinom se širi iz cerviksa napolje, ali ako ne doseže zdjelicu i/ili zahvata vaginu, ali ne donju trećinu.
IIa	Karcinom ne infiltrira parametrij
IIb	Karcinom infiltrira parametrije
Stadij III	Karcinom se širi do zida zdjelice i/ili zahvata zadnju trećinu vagine (pri rektalnom pregledu nema slobodnog prostora između tumora i karličnog zida) i/ili hidronefroza i/ili disfunkcija bubrega.
IIIa	Karcinom zahvata donju trećinu vagine.
IIIb	Tumor se širi na karlični zid, i/ili uzrokuje hidronefrozu i/ili zatajenje bubrega.
Stadij IV	Karcinom se širi iz male zdjelice van i/ili urasta u sluznicu mokraćnog mjehura ili rektuma.
IVa	Širenje karcinoma na okolne organe (mokraćni mjehur, rektum). Bulozni edem sluznice mjehura ne zadovoljava klasifikaciju u T4 stadij. Metastaze na udaljenim organima.
IVb	

Histološka klasifikacija

- Cervikalna intraepitelijalna neoplazma III (CIN III)
- Svamozni karcinom in situ
- Skvamozni (=planocelularni) karcinom:
 1. s keratinizacijom
 2. bez keratinizacije
 3. verukozni
- adenokarcinom in situ
- adenokarcinom in situ, endocervikalni tip
- endometriodni adenokarcinom
- adenokarcinom svijetlih stanica
- adenoskvamozni karcinom
- adenoidnocistični karcinom
- karcinom sitnih stanica
- nediferencirani karcinom

C 3. LIJEČENJE

Obrada pacijentkinje sa karcinomom vrata materice je timska. Stručni tim čine: ginekolog, radiolog, patolog, internista – onkolog i po potrebi rentgenolog i citolog.

Tabela 1. Smjernice za liječenje **planocelularnih karcinoma** s obzirom na stadij i način liječenja

Boldirana (podebljana slova): terapija izbora

Normalna slova: druge terapijske mogućnosti

STADIJ	HURURGIJA	RADIOTERAPIJA
0	Konizacija, LLETZ	
Ia	Smjernice ginekološke klinike	Radikalna* brahiterapija
Ib1	Wertheim-Meigs	Postoperativna Radikalna**
Ib2, IIa	Wertheim-Meigs*	Radikalna/ Postoperativna
IIb, III, IVa		Radikalna
IVb		Palijativna

Tabela 2. Smjernice za liječenje **adenokarcinoma** s obzirom na stadij i način liječenja

Boldirana (podebljana) slova: terapija izbora

Normalna slova: druge terapijske mogućnosti

STADIJ	HURURGIJA	RADIOTERAPIJA
0	Konizacija	
Ia	Smjernice ginekološke klinike	Radikalna* brahiterapija
Ib, IIa, IIb	Wertheim-Meigs	Postoperativna/ Radikalna*
III, IVa		Radikalna
IVb		Palijativna

LEGENDA

Smjernice: uputstvo za način liječenje u odnosu na histološki nalaz konusa, urađeni na na Ginekološkoj klinici u Ljubljani.

Wertheim-Meigs: radikalna histerektomija sa pelvičnom limfadenektomijom

Wertheim-Meigs*: radikalna operativna terapija je alternativa radikalnoj radioterapiji, ako tako odluči konzilij.

Postoperativna: postoperativna radioterapija s obzirom na faktore rizika

Radikalna*: radikalna radioterapija samo u slučaju medicinskih kontraindikacija za operaciju.

Radikalna**: radikalna radioterapija je jednako vrijedna alternativa hirurškoj terapiji.

C 3.1 – Stadij 0 (CIN III)

Hirurško: konizacija, LEETZ, laserska vaporizacija, krioterapija

Kod kontraindikacije za operaciju (starije pacijentice, internističke kontraindikacije) dolazi u obzir intrakavitarna **aplikacija Cs**, BED na tačku A je 50 Gy.

C 3.2 – Stadij I

Stadij Ia

U liječenju se držimo smjernica prijedloga Ginekološke klinike (pogledaj prilog Bodovanje).

Kod kontraindikacije za operaciju (starije pacijentkinje, internističke kontraindikacije) dolazi u obzir intrakavitarna **aplikacija Cs**, dvije frakcije, BED na tačku A je 50-70 Gy.

C 3.3 – Stadij Ib (važi za planocelularni kacinom)

Stadij Ib1

- **Hirurško liječenje**
Radikalna histerektomija sa sa pelvisnom limfadenektomijom (Wertheim-Meigs). Alternativa operativnom liječenju je liječenje zračenjem.

Hirurškom liječenju može slijediti još dodatno postoperativno liječenje (kada su povećani faktori rizika za ponovno vraćanje bolesti)

- **Postoperativno zračenje**
Zračimo područje karlice na linernom akcelatoru 10 ili 15 MeV, BED 46 do 54 Gy.

Faktori rizika:

1. Metastaze u limfnim čvorovima pelvisa
2. Limfovaskularna invazija
3. Dubina invazije
4. Veličina tumora

Indikacije za postoperativno zračenje poslije radikalne operacije i kod negativnih nalaza pelvičnih limfnih čvorova:

Limfovaskularna invazija	Dubina invazije	Veličina tumora
+	vanjska 1/3	Bilo koja
+	srednja 1/3	> 2 cm
+	unutrašnja 1/3	> 3 cm
-	vanjska ili srednja 1/3	> 4 cm

Kod pozitivnih limfnih čvorova pelvisa dodajemo kemoterapiju sa cisplatinom zbog senzibilizacije u sedmičnoj dozi od 40mg/m².

Radikalno zračenje je kod planocelularnog karcinoma jednakovrijedno hirurškom liječenju.

Kod **adenokarcinoma** je indicirano **hirurško liječenje** (radikalna histerektomija sa pelvičnom limfadenektomijom)

C 3.4 – Stadij Ib2, II i III - planocelularni kacinom

- **Radikalno zračenje**

Prije planiranja zračenja uradimo CT (UZ) abdomena i retroperitoneuma zbog ocjene zahvaćenosti limfnih čvorova

Način zračenja:

1. Zračenje područja male zdjelice na linearnom akceleratoru 10-15 MeV, BED 40 do 50 Gy.
2. Aplikacija Cs, BED na tačku A je 25 do 40 Gy Ograničenje je tolerantna doza za debelo crijevo ili mjehur)
3. Završetak terapije sa zračenjem male zdjelice sa ili bez centralne zaštite, BED 10 do 20 Gy.

Istovremeno sa zračenjem, bolesnice dobijaju kemoterapiju sa cisplatinom 40 mg/m² sedmično radi senzibilizacije.

Pri ostanku tumora dodatno liječenje je **intersticijska brahiterapija**

U slučaju metastaza u grupi ilijakalnih i/ili paraaortalnih limfnih čvorova može u polju zračenja istovremeno s zdjelicom biti i paraaortalno područje. Zračenje možemo kombinovati sa kemoterapijom, a moguće je također i hirurško odstranjenje povećanih paraaortalnih limfnih čvorova prije zračenja.

Za hirurško liječenje se odlučujemo individualno, ukoliko dijagnostičkim metodama isključimo raširenost bolesti izvan cerviksa (CT,UZ).

C 3.5 – Stadij Ib2, II i III - adenokarcinom

Kod adenokarcinoma stadija Ib2, IIa i IIb je početno liječenje hirurško kao kod stadija Ib1, zatim postoperativno liječimo zračenjem u odnosu na patološki nalaz (sa stanovišta prognoze vrlo je važna diferencijacija tumora). U stadiju III je dolazi u obzir liječenje radikalnim zračenjem.

C 3.6 – Stadij IV

Stadij **IVa** liječimo kao i stadij III.

Kod mlađih pacijentica, kod kojih utvrdimo da li je bolest zahvatila susjedne organe bez infiltracije parametrija je moguća **pelvična eksenteracija**.

U stadiju **IVb** zračenje primarnog tumora je palijativno.

Udaljene metastaze možemo liječiti zračenjem, kemoterapijom ili drugačije po odluci konzilija.

Standardnog sistemskog liječenja nemamo.

Kod postojanja metastaza i/ili lokalnog recidiva možemo kod određenih slučajeva po odluci konzilija propisati sistemsku terapiju:

- Monokemoterapija: cisplatin
- Kombinirana kemoterapija: cisplatin + ifosfamid

C 4. PRAĆENJE (FOLOW UP)

Uputstvo važi za pacijentice bez simptoma.

Nakon operacije po Wertheim-Meigsu:

Prvi ginekološki pregled za (nakon) 2 mjeseca:

UZ abdomena ili renografija (kontrola moguće opstruktivne uropatije) Krvna slika Biohemijska kontrola bubrežne funkcije Pregled urina
--

Slijede kontrole na 4 mjeseca, prve dvije godine. Citološki bris i bubrežnu funkciju kontroliramo na 8 mjeseci. Kasnije isto kao i kod terapije zračenjem.

Poslije radikalnog zračenja:

Datum kontrole ovisi od regresije tumora u toku zračenja: <ul style="list-style-type: none">- prvi kontrolni pregled za 2 do 3 sedmice ukoliko predviđamo nastavak liječenja intersticijskom brahioterapijom; u slučaju zadržavanja tumora slijedi implantacija- u slučaju potpune remisije poslije zračenja slijedi prvi kontrolni pregled nakon dva mjeseca i koji obuhvata ginekološki pregled, kontrolu krvne slike i biohemijsku kontrolu bubrežne funkcije

Slijede kontrole na 4 mjeseca prve dvije godine, zatim na 6 mjeseci. Pored ginekološkog pregleda (svaki put uraditi PAPA test) kontroliramo krvnu sliku i biohemiju bubrežne funkcije te evidentiramo kasne posljedice zračenja.
--

Poslije radikalne operacije i zračenja:

Kontrola kao kod terapije zračenjem, samo što ovdje kontroliramo bubrežnu funkciju uz pomoć UZ ili renografije svaka 3 mjeseca prve godine, a nakon toga svakih pola godine. Posebna pažnja treba da se obrati na simptome uroinfekta, radiocistitisa i radioproktitisa.
--

D) KOMPLIKACIJE

D 1. TRETMAN ZA VRIJEME TRUDNOĆE

Ne postoje dokazi koji upućuju na to da trudnoća ubrzava prirodan tok karcinoma cerviksa. Prognoze za trudnu pacijentkinju sa karcinomom cerviksa su slične prognozama za pacijentkinju koja nije u trudna, kada se uporede dvije pacijentkinje sa istim stadijem, tipom i veličinom tumora. Preživljavanje specifično za ovaj tip bolesti je neovisno od trimestra trudnoće u kome je uspostavljena dijagnoza. Dokazi ukazuju na to da bi trebalo izabrati terapijski režim za karcinom cerviksa dijagnostificiranog u trudnoći na isti način kako se to radi za pacijentice koje nisu trudne.

C Za trudnice sa karcinomom cerviksa, izbor terapijskog režima bi trebalo uraditi na isti način kao što se čini za pacijentkinje koje nisu trudne.

Dokazi podržavaju hitan tretman za pacijentkinje sa dijagnostifikovanim karcinomom cerviksa prije ili u 16. nedjelji trudnoće, bez obzira na stadij. Nakon 16. nedjelja trudnoće, kod pacijentkinja u ranoj fazi bolesti (FIGO 1A1, 1A2, 1B), porođaj može biti odgođen dok fetus ne dostigne zrelost.

C Za trudnice kojim je dijagnostifikovan karcinom cerviksa prije 16. nedjelje trudnoće, preporučuje se hitan tretman.

C Za trudnice u ranoj fazi bolesti (*FIGO IA1, IA2, IB*) dijagnosticiranim nakon 16. nedjelje trudnoće, tretman se može odložiti da bi se omogućilo sazrijevanje fetusa.

Multidisciplinarni tim koji uključuje i ginekologa-akušera trebalo bi da odredi individualni plan liječenja uz konsultacije za pacijentkice. Za žene sa kasnijim stadijem bolesti, ne postoje pravi dokazi koji podržavaju odgađanje liječenja kako bi se omogućilo sazrijevanje ploda jer je veoma mali mali broj slučajeva opisan u literaturi. Nije pronađen nijedan dokaz koji poredi preživljavanje majke nakon uspostavljanja dijagnoze u različitim periodima trudnoće. Ako je trudnoća mlađa od 20 nedjelja u vrijeme dijagnosticiranja naprednog stadija karcinoma cerviksa (*FIGO IB2 ili veći*) sistematska analiza podržava hitan porođaj i tretman bolesti. Ako je trudnoća starija od 20 nedjelja, porođaj i liječenje se mora inicirati u okviru 4 sedmice od uspostavljanja dijagnoze.

C Za trudnice u naprednom stadiju bolesti (*FIGO IB2 ili veći*) dijagnostifikovanom nakon 16. nedjelje trudnoće, odgađanje se mora uzeti u obzir na osnovu starosti trudnoće u vrijeme dijagnosticiranja.

Nisu identificirani randomizirani kontrolni pokusi koji opisuju rezultate nakon porođaja carskim rezom u poređenju sa porođajem prirodnim putem. Nekoliko retrospektivnih studija je zaključilo da ne postoje statističke razlike u korist preživljavanja s obzirom na vrstu porođaja. Odluke o vrsti i terminu porođaja bi trebalo donijeti uz konsultacije sa pacijenticom i njenim ginekologom-akušerom.

D 2. SEKSUALNI MORBIDITET

Seksualni problemi s kojima se suočavaju žene sa karcinomom cerviksa uključuju gubitak libida, promjenu u seksualnoj aktivnosti i smanjenje orgazama. Do 65% žena doživljavaju jedan ili više ovakvih problema zbog suhoće vagine, vaginalnog krvarenja, stenoza, dispareunija, atrofičnog vaginitisa i bola. S obzirom na incidencu fizičke i psihoseksualne disfunkcije nakon karcinoma cerviksa, moraju se procijeniti seksualne funkcije i zabrinutost žene prije tretmana. Ne postoje pravi dokazi koji ukazuju kada je pravo vrijeme da se izvrši procjena.

DP

Seksualne funkcije i zabrinutost žena kod kojih je dijagnostifikovan karcinom cerviksa trebale bi biti procijenjene prije tretmana.

D 2.1 Fizičke intervencije

Sistematska analiza je pronašla dokaze u retrospektivnim studijama da vaginalni stentovi/dilatatori mogu spriječiti razvoj vaginalne stenozе i tretirati vaginalnu okluziju kod pacijentica koji primaju radioterapiju za karcinom cerviksa ili maternice. Vaginalna stenoza je spriječena, a prohodnost održana nakon jednogodišnje kontrole kod 20/35 pacijentica u poređenju sa 4/35 pacijentica kod kojih nije korišten stent. Vaginalni estrogени izgleda da su efikasni za smanjivanje dispareunije, promjena na vaginalnom epitelu i vaginalnih suženja. Ispiranje benzydaminom izgleda da je efikasno za tretman vaginalnog mukozitisa usljed akutnog zračenja. Studije koje su bile uključene su bile zastarjele, oskudne i nedovoljno snažne i potrebna su velika placebo-kontrolisana istraživanja.

C

Ženama bi trebalo ponuditi vaginani stent ili dilatator kako bi se spriječile vaginalne komplikacije nakon radioterapije.

DP

Topični estrogени ili ispiranje benzydaminom može se razmotriti da se ublaže vaginalne komplikacije poslije radioterapije.

Malo pilot istraživanje ukazuje da su simptomi seksualne disfunkcije bili smanjeni upotrebom sredstva za klitoralnu terapiju. Rezultati se moraju provjeriti u većim kontrolisanim istraživanjima prije nego što se sredstvo preporuči.

D 2.2 Psihoedukacijske intervencije

Podudaranje sa vaginalnom dilatacijom nakon radioterapije karlice je varijabilno i uopće slabo. Pomoć ženama u savladavanju straha i podučavanje vještina ponašanja će vjerovatno smanjiti zabrinutost i usavršiti kako znanje o seksualnim aktivnostima, tako i o seksualnoj rehabilitaciji nakon radioterapije pelvisa. Usaglašeni vodiči o upotrebi vaginalnih dilatatora kod žena koje primaju radioterapiju pelvisa su dostupni.

DP

Ženama bi trebalo ponuditi trening i podršku da bi korist od upotrebe stenta ili dilatatora bila maksimalna.

Psihoedukacione grupne sesije, rukovođene modelom informaciono-motivaciono-bihevioralnih vještina, pružaju neophodne informacije, motivišu pojedince da se ponašaju u skladu sa ciljanim oblicima i podučavaju vještinama ponašanja prilikom izvršavanja specifičnih zadataka, kao što su postavljanje ciljeva i osjećaj samopouzdanja za njihovo postizanje. Dvije jednoipčasovne sesije bitno su smanjile strahove žena o njihovoj seksualnosti ($p=0.01$) i povećale njihovo znanje, pogotovo u starijoj grupi (preko 41.5 godina, $p<0.001$) u poređenju sa slučajevima koji su imali samo pisane informacije. Intervencija je takođe povećala faktor podudarnosti sa pojavom vaginalne dilatacije i mogućnost imanja seksualnih odnosa kod mlađih žena.

Relaksacione i savjetodavne sesije održane u okviru 24 sata od otpuštanja od strane člana tima za njegu pacijentice značajno smanjuju uznemirenost i ublažavaju depresiju u prvih 6 sedmica nakon operacije.

B

Relevantno obučen zdravstveni profesionalac trebalo bi da ponudi pacijenticama informacije o ženskoj seksualnoj funkciji, koristeći model njege koji uključuje rješavanje motivacionih problema i podučavanje vještinama ponašanja.

C

Pacijenticama bi trebalo da se ponude sesije podrške od strane određenog člana tima za njegu, što prije nakon tretmana, koje mogu uključiti jedan ili više sljedećih oblika:

- Relaksacija
- Personalizovane informacije o njihovoj bolesti i tretmanu
- Emotivna podrška i njega

DP

Ukoliko je potrebno, ženama bi se trebale ponuditi sesije u „četiri oka“.

D 3. NADZOR POSLIJE TRETMANA

Dokazi o efikasnosti praćenja nakon tretmana nisu konzistentni.

U opservacionoj studiji od 993 pacijentkinje sa FIGO IB bolešću, koje su analizirane nakon primarne operacije ili primarne radioterapije, kod 13% se ponovo razvila bolest (Tabela 2). Kod devet procenata operisanih pacijentica i 17% pacijentica koje su bile zračene ponovo se razvila bolest. Sva asimptomatični slučajevi ponovnog nastanka bolesti su se javili u prvih 16 mjeseci nakon liječenja. Cervikalna citologija nije otkrila nijedno asimptomatično ponovno vraćanje bolesti. Kod trideset sedam od 993 pacijentice bolest se ponovo javila u centralnom dijelu karlice, kod 21 pacijentice bolest se pojavila ili na plućima ili na bočnom zidu karlice, a kod 22 pacijentice bolest se vratila u području limfnih čvorova. Sva asimptomatična ponavljanja bolesti u karlici javila su se u prvih 15 mjeseci nakon završetka tretmana. Simptomatski status u vrijeme ponavljanja je bitan prognozer preživljavanja. Prosjek preživljavanja od ponovnog pojavljivanja je bio 11 mjeseci za simptomatsku bolest i 42 mjeseca za asimptomatsku. Druga studija je obuhvatila 1,292 žene svih FIGO stadija nakon radioterapije (Tabela 3). 29 procenata je imalo ili lokalno ili metastatsko ponavljanje i stopu oko 10% petogodišnjeg preživljavanja.

U studiji od 291 pacijentice koje su praćene pet godina nakon operacije karcinoma cerviksa, kod 18,2% došlo je do ponovnog pojavljivanja bolesti (Tabela 3). Prosječno vrijeme od operacije do ponovnog pojavljivanja je bilo 17,6 mjeseci. Ponovna pojava bolest je otkrivena samo u 7 od 53 pacijenta na rutinskom pregledu i dva su bila asimptomatična. Otkrivanje ponavljanja bolesti na rutinskoj kontroli nije bio neovisan prognostički faktor za preživljavanje kada se poredi sa starošću, stadijem i da li je pacijentica primila postoperativni adjuvantni tretman.

Rutinska klinička kontrola poslije radikalne histerektomije i disekcije karličnih limfnih čvorova nije pouzdan način za otkrivanje ponovnog javljanja bolesti, jer se za veliki procenat pacijenata otkrilo da imaju simptome u vrijeme ponovnog otkrivanja bolesti. Šezdeset i tri procenta ponovne pojave bolesti desilo se između 24 mjeseca i 77% prije 36 mjeseci.

Studija	Broj pacijentica		Broj ponavljanja		Preživljavanje
	Ukupno	Primarni tretman	Ukupno	Tip	
Bodurka-Bevers, 2000	933	Operacija 461	40	simptomatično 33	11 mjeseci
				asimptomatično 7	42 mjeseca
		Zračenje 532	93	simptomatično 81	11 mjeseci
				asimptomatično 12	42 mjeseca
Hong, 2004	1292	Zračenje	375	lokalno 162	10%(5 godina)
				metastaze 213	11%(5 godina)
Lim, 2004	291	Operacija	53	simptomatično 5+	37,5 mjeseci *
				asimptomatično 2+	8.3 mjeseci *

Tabela 3: Ponovno pojavljivanje otkriveno nakon kontrola

- * prosječno vrijeme preživljavanja nakon ponovne pojave bolesti
- + ponovna bolest je otkrivena u planiranoj klinici za kontrolu

- D** Uzimanje istorije bolesti i klinički pregled bi trebalo izvršiti tokom kontrole pacijentica sa karcinomom cerviksa da bi se otkrilo simptomatično ili asimptomatično pojavljivanje bolesti.
- D** Nije indikovano da cervikalna citologija ili razmaz svoda otkrivaju asimptomatično ponavljanje karcinoma cerviksa.

Iako rutinska kontrola nakon radikalne histerektomije ili radioterapije nije pouzdan način za otkrivanje ponovnog javljanja bolesti, trenutna je praksa za pacijentice da se kontrolišu zbog drugih korisnih oblika, kao što je otkrivanje komplikacija liječenja, i psihoseksualnog i psihosocijalnog morbiditeta.

- DP** Pacijentice bi trebalo kontrolisati svaka 4 mjeseca u periodu od najmanje dvije godine.
- DP** Pacijentice u ranim stadijima bolesti koje su imale operaciju očuvanja plodnosti trebalo bi da daju bris nakon šest mjeseci, 12 mjeseci i jednom godišnje u periodu od četiri godine prije nego se vrata na program za skrininga cerviksa.

D 4. TRETMAN PONOVRNOG JAVLJANJA BOLESTI

Prognoza za pacijentice kod kojih se ponovo pojavila bolest je šest mjeseci do dvije godine. Pored toga, žene doživljavaju značajan morbiditet i od lokalnog ponavljanja i od metastaza. Terapijske opcije za one pacijentice sa karcinomom cerviksa kod kojih prvobitna terapija nije uspjela, uključuju:

- operaciju
- kemoterapiju
- samo palijativni tretman, uključujući i najbolju njegu uz podršku, ukoliko dalja operacija ili kemoterapija nije odgovarajuća bilo zbog uznapredovanog stadija tumora, uopšteno lošeg stanja pacijentice, ili na zahtjev pacijentice.

DP Odluke o odgovarajućem tretmanu ponovne pojave karcinoma cerviksa trebalo bi donijeti na individualnoj osnovi uzimajući u obzir sljedeće:

- želje pacijentice
- stadij ponovljenog tumora i mogućnost resekcije
- prethodni tretman
- moguća efikasnost liječenja
- mogući morbiditet u vezi sa tretmanom i funkcionalni rezultat te posljedična dejstva na kvalitet života
- opće zdravstveno stanje pacijentice

DP Odluke o menadžmentu ponovne pojave karcinoma cerviksa trebalo bi da donese multidisciplinarni tim uz konsultacije sa pacijenticom nakon histološke ili citološke potvrde ponovnog pojavljivanja i cjelokupnog ponovnog određivanja stadija (kliničko i radiološko).

DP Pacijentice i članove njihovih porodica ili njegovatelje trebalo bi pažljivo posavjetovati o mogućem ishodu tretmana ponovljene bolesti: u vezi sa preživljavanjem, rizikom tretmana u vezi sa morbiditetom, smrtnosti i kvaliteta života.

DP Trebalo bi razmotriti rano upućivanje na palijativnu njegu za kontrolu simptoma.

D 5. KOMPLIKACIJE U POODMAKLOM STADIJU

Kako se pogoršava stanje pacijentice i život približava kraju, potrebno je pružiti sveobuhvatnu palijativnu njegu. Simptomi mogu biti teški i pacijenticima mogu koristiti brojne kliničke usluge. Obrada svakog simptoma je izvan okvira ovog vodiča.

DP Pacijentice sa neizlječivim karcinomom cerviksa potrebno je voditi na individualan način.

Problemi koji su udruženi sa uznapredovalim karcinomom cerviksa mogu se pojaviti zasebno ili u kombinaciji i mogu uključivati:

- bol
- bubrežnu insuficijenciju usljed bilateralne opstrukcije uretera
- trombozu i krvarenje
- sekret neugodnog mirisa
- lymphoedema
- fistule

Kod uznapredovalog karcinoma vrata materice, a u cilju kontrole bola, moguće je primijeniti i sljedeće:

- rano pribjegavanje procedurama blokade nerva kao dodatak analgeticima
- terapija za kičmu, koristeći kombinaciju opijata, lokalne anestezije i klonidin, da bi se omogućila regionalna blokada bola u karlici, incidentni neuropatični bol ili bol usljed metastaza u kičmi ili karlici.
- Perkutana cementoplastija (injekcija akrilnog koštanog cementa) za bolne litičke (destruktivne) metastaze na kostima pubičnog ramusa i acetabuluma, ako bol ne reaguje na konzervativne tretmane.

D 6. PSIHO-SOCIJALNA NJEGA

Karcinom cerviksa ima značajno psihološki i psihosocijalni uticaj na osobu i veoma je važno da se razviju strategije kojima se rješava to pitanje.

Psihološke tegobe su uobičajene kod pacijenata sa svim oblicima karcinoma i obično ostaju netkrivene. Bez obzira na sociodemografske ili kliničke karakteristike, stanje pacijentica sa karcinomom cerviksa mijenja se tokom trajanja njihove bolesti. Jedna studija koja je obuhvatila 119 novih pacijentica kod kojih je dijagnosticiran ginekološki karcinom, evaluirala je psihičko stanje i funkcije svakodnevnog života prije operacije, tri mjeseca nakon operacije i jednu godinu nakon operacije. Pokazalo se da je psihičko stanje bilo lošije, kao i svakodnevno funkcioniranje 3 mjeseca nakon operacije. Nakon jedne godine uočeno je bitno poboljšanje psihičkog stanja ($p < 0,05$), a svakodnevne funkcije se nisu bitno razlikovale u poređenju sa periodom prije operacije. Kod pacijentica koje su tretirane hirurški, nivo psihosocijalnih tegoba može biti povezan sa težinom operacije.

DP

Pacijentice bi trebalo obavijestiti da će se njihovo fizičko i psihološko funkcioniranje pogoršati u inicijalnom periodu poslije tretmana, ali da očekuju poboljšanje.

D 6.1 Identifikacija psiholoških tegoba

Suočavanje sa dijagnostifikovanim karcinomom može biti teško i može izazvati psihološke tegobe zbog međusobnog uplitanja nekolicine faktora, uključujući prethodno postojanje psihološkog poremećaja, načina rješavanja problema i adaptiranja, kao i statusa i karakteristika bolesti i njenog tretmana.

Američka nacionalna mreža za karcinome (US National Comprehensive Cancer Network) preporučuje rutinski skining za psihološke tegobe kod ljudi koji boluju od karcinoma. Australijsko nacionalno vijeće za zdravlje i medicinska istraživanja (National Health and Medical Research Council of Australia) preporučuje pristup skiningu za značajne psihološke probleme koji uključuje savjet da se dokumentuju faktori rizika za postojanje psiholoških tegoba. (Tabela 4). Neće svi pacijenti kod kojih se pokažu faktori rizika imati psihološke tegobe, a neki pacijenti kod kojih se ne pokažu faktori rizika mogu imati visok nivo tegoba.

DP	<ul style="list-style-type: none"> • Multidisciplinarni tim bi trebalo da vrši rutinski skrining na prisustvo psiholoških tegoba i da budu upoznati sa faktorima rizika za veoma visok nivo psiholoških tegoba od momenta uspostavljanja dijagnoze pa nadalje (uključujući i period faze kontrolnih praćenja). • Multidisciplinarni timovi u svim okruženjima zdravstvene zaštite moraju imati dogovorene protokole za procjenu i menadžment psiholoških tegoba. Oni uključuju preporuke za referalni sistem i kliničke puteve. • Službe psihijatrije i kliničke psihologije bi trebalo kontaktirati ako rezultati skrininga psiholoških tegoba izazivaju zabrinutost za psihičko stanje pacijentice.
-----------	--

Karakteristike osobe

Mlađa
 Neudata (neoženjen), živi razdvojeno, razveden(a) ili udovac/udovica
 Živi sam(a)
 Djeca mlađa od 21 godine
 Ekonomska oskudica
 Manjak socijalne podrške, osjećanje slabe socijalne podrške
 Loše bračno ili porodično funkcionisanje
 Psihijatrijski problemi prisutni od ranije
 Ukupan broj preživljenih stresnih situacija
 Istorijat upotrebe alkohola ili drugih supstanci

Karakteristike bolesti i tretmana

U vrijeme uspostavljanja dijagnoze i ponovne pojave bolesti
 Tokom naprednog stadija bolesti
 Slabije prognoze
 Više nuspojava u vezi sa tretmanom
 Veća nesposobnost funkcinisanja i teret bolesti
 Pojava limfnog edema
 Hroničan bol
 Zamor

Tabela 4: Faktori u vezi sa povećanim rizikom od psihosocijalnih problema kod pacijenata sa karcinomom

D 6.2 Problemi koji vode ka psihološkom stresu

Većina psiholoških, fizičkih i praktičnih problema sa kojim se suočavaju žene oboljele od karcinoma cerviksa uobičajeni su za sve pacijente koji boluju od karcinoma. Oni uključuju sljedeće:

- Suočavanje sa šokom dijagnoze
- Bol, mučnina, zamor i tjelesno izobličenje kao rezultat tretmana
- Zabrinutost usljed praktičnih problema kao što su putni troškovi i gubitak prihoda.

Drugi problemi su specifični za pacijentice oboljele od karcinoma cerviksa. Nivo psiholoških tegoba varira od jedne do druge pacijentice. Tabela 4 nabraja sve probleme koji će vjerovatno biti važni za pacijentice sa karcinomom cerviksa.

D 6.3 Potrebna podrška

Postoje dokazi da pružanje psihološke i praktične podrške može imati pozitivno dejstvo na zdravlje pacijentice. Dokazi koji su pronađeni u vezi sa podrškom potrebnom pacijenticama oboljelim od karcinoma cerviksa dolaze od malih heterogenih studija i tipovi ponuđene njege variraju. Nijedna od studija se nije specifično odnosila na pacijentice oboljele od karcinoma cerviksa, ali su bile generalno primjenjive na tu populaciju. Intervencije su uključivale strukturiranu psihološku podršku, tehnike relaksacije, programe orijentacije i opštu psihološku podršku. Intervencije su smanjile nivo anksioznosti i poboljšale kvalitet života.

Psihološki problemi

- Izgled tijela
- Nove veze nakon postavljanja dijagnoze
- Seksualnost

Fizički problemi

- Disfunkcija crijevnog trakta
- Plodnost
- Inkontinencija
- Lymphoedema
- Neuhranjenost usljed nedostatka apetitita
- Neugodan miris

Praktični problemi

- Potrebe brige o djeci
- Poteškoće u obavljanju posla
- Gubitak prihoda
- Rekonstruktivna operacija

Problemi preživljavanja

- pohranjivanje embriona
- krivica

Tabela 5: Rezime problema koji mogu biti važni za pacijentice sa karcinomom cerviksa

Postoje mnoge službe podrške u zemlji i lokalno, na primjer dobrovoljne organizacije, kliničke sestre-specijalisti, adekvatna psihijatrija, klinički psiholozi, lokalne grupe za podršku, drop-in centri (centri sa prijemom bez prethodnog zakazivanja) i dnevni centri. Ove usluge podrške mogu pružiti komplementarne terapijske usluge, kao što su joga i aromaterapija. Važno je da su ponuđene samo one usluge koje su prethodno dogovorene sa pacijenticom.

D **Trebalo bi ponuditi psihološku pomoć pacijenticama sa karcinomom cerviksa u vrijeme dijagnosticanja i u intervalima tokom cijelog trajanja njihovog menadžmenta.**

D **Pacijenticama bi trebalo obezbijediti informacije o lokalno raspoloživim uslugama za podršku.**

DP Trebalo bi razmotriti i uključivanje dobrovoljnih organizacija da bi se proširio nivo podrške koja se pruža pacijentima.

DP Trebalo bi izvršiti procjenu potreba žena za podrškom u vezi sa osobama koja su pod njihovom brigom (djeca, starije osobe) i uputiti ih odgovarajućim agencijama za podršku.

Partneri i djeca pacijentica koje boluju od karcinoma su takođe podložni psihološkom stresu. Studije koje mjere nivo stresa kod pacijenata oboljelih od raka debelog crijeva i prostate i njihovih partnera, pokazuju da njihovi partneri doživljavaju veće psihološke probleme nego pacijenti, a primaju manji nivo podrške. Djeca osoba oboljelih od karcinoma su podložna određenim nivoima stresa u zavisnosti od njihovog uzrasta i pola, a ključni problem leži u tome da je uobičajena podrška koju dijete ima prekinuta.

D **Njegovatelje, porodice i izdržavane osobe bi trebalo informisati o podršci koju mogu dobiti uključujući i lokalne i državne organizacije.**

DP Multidisciplinarni timovi širom raznih okruženja koji pružaju zdravstvenu zaštitu trebalo bi da imaju protokole za pružanje podrške njegovateljima, porodicama i izdržavanim osobama pacijentica oboljelih od karcinoma cerviksa.

E) SAŽETAK PREPORUKA

Skrining

B Da bi se smanjila stopa javljanja i smrtnosti kod karcinoma cerviksa, pored ranog otkrivanja bolesti i efikasne terapije mora se provoditi djelotvoran skrining i strategija prevencije.

Stadijum B, podgrupa IIa

Stadij I A

B Totalna histerektomija je metod izbora u liječenju mikroinvazivnog karcinoma cerviksa kod pacijentkinja koje su formirale porodicu. Kod pojedinih pacijentkinja može se razmotriti operacija koja čuva fertilitet.

Stadijum B, podgrupa III

Stadij IB-IIA

A Sadašnji dokazi pokazuju da i radikalne operacije i radioterapija karlice daju jednake stope izlječenja kod rano lokaliziranog karcinoma cerviksa.

Stadijum A, podgrupa Ib

A Pokazalo se da dodatak postoperativnom tretmanu koji koristi kombinaciju hemoterapije i radioterapije poboljšava ishod preživljavanja kod pacijentkinja čiji tumor zahvata limfne čvorove karlice, granice resekcije i tkivo parametrijuma.

Stadijum A, podgrupa Ib

Optimalno liječenje velikih karcinoma grlića materice (>4cm) i dalje ostaje kontraverzno.

Stadij IB-IVA

A Metod izbora u liječenju lokalno uznapredovalog karcinoma cerviksa je konkurentna hemoradijacija.

Stadijum A, podgrupa Ia

Metastatski karcinom

B Glavni cilj u liječenju pacijentkinja sa metastazama karcinoma je ublažavanje simptoma.

Stadijum B, podgrupa IIa

Recidiv karcinoma

B Liječenje koje se provodi kod pacijentkinja sa recidivom karcinoma cerviksa zavisi od od ranijeg liječenja i tačne anatomske lokalizacije recidiva.

Stadijum A, podgrupa IIa

Čuvanje jajnika

B Čuvanje jajnika treba razmotriti kod mladih pacijentkinja.

Stadijum B, podgrupa IIa

Supstitucionalna hormonalna terapija

Recidiv karcinoma

B Ne postoje klinički dokazi da bi pacijentkinjama koje su imale karcinom cerviksa trebalo uskratiti supstitucionalnu hormonalnu terapiju.

Stadijum B, podgrupa IIa

SKRAĆENICE

PAPA – Papanikolau

IMK – Intermenstrualno (između dvije menstruacije) krvarenje

PKK – postkoitalno krvarenje

PMK – postmenopauzalno krvarenje

HPV – humani papiloma virus

CT – kompjuterizirana tomografija

UZ – ultrazvuk

MRI – magnetna rezonanca

FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics (Međunarodna federacija ginekologa i opstetričara)

TNM – klasifikacija malignih tumora (T-veličina, N-stupanj zahvaćenosti limfnih čvorova, M-metastaze)

UICC – International Union Against Cancer (Međunarodna unija za borbu protiv karcinoma)

CIN – cervical intraepithelial neoplasia (cervikalna intraepitelijalna neoplazija)

LLETZ – large loop excision of the transformation zone

Cs – Cezijum

BED –

Gy – grej (jedinica za radijaciju)

LITERATURA

1. Register raka za Slovenijo: Incidenca raka v Sloveniji. Poročilo PR št. 36-40
2. Shepherd JH: Cervical and vulva cancer: changes in FIGO definitions of staging. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 103(5): 405-406, 1996.
3. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al.: Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-Iia cervical cancer. *Lancet* 350(9077): 535-540,1997.
4. Eifel PJ, Burke TW, Delclos L, et al.: Early stage I adenocarcinoma of the uterine cervix: treatment results in patients with tumors ≤ 4 cm in diameter. *Gynecologic Oncology* 41(3), 199-205,1991.
5. Cunningham MJ, Dunton CJ, Corn B, et al.: Extended-field radiation therapy in early stage cervical carcinoma: survival and complications. *Gynecologic Oncology* 43(1): 51-54, 1991.
6. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al.: 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 GOG Study. *Gynecologic Oncology* 73: 177-183,1999.
7. Vigliotti AP, Wen BC, Hussey DH, et al.: Extended field irradiation for carcinoma of the uterine cervix with positive periaortic nodes. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 23(3): 501-509, 1992.
8. Ratman M, Pajak TF, Choi K, et al.: Prophylactic extended field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IIA cervical carcinomas: ten year treatment results of RTOG 79-20. *JAMA: Journal of American Medical Association* 274(5): 387-393, 1995.
9. Fine BA, Hempling RE, Piver MS, et al.: Severe radiation morbidity in carcinoma of the cervix: impact of pretherapy surgical staging and previous surgery. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 31(4): 717-723, 1995.
10. Estape RE, Angioli R, Madrigal M, et al.: Close vaginal margins as a prognostic factor after radical hysterectomy. *Gynecologic Oncology* 68(3): 229-232, 1998.
11. 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. *New England Journal of Medicine* 340 (15): 1137-1143, 1999.
12. 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. *New England Journal of Medicine* 340(15): 1154-1161, 1999.
13. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, 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. *Journal of Clinical Oncology* 18(8): 1606-1613, 2000.
14. Thomas GM: Improved treatment for cervical cancer – concurrent chemotherapy and radiotherapy. *New England Journal of Medicine* 340(15): 1198-1200, 1999.
15. Paervey R, Brundage M, Drouin P, et al.: Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *Journal of Clinical Oncology* 20(4): 966-972, 2002.
16. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al.: Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *New England Journal of Medicine* 340(15): 1144-1153, 1999.
17. Thomas GM: Improved treatment for cervical cancer – concurrent chemotherapy and radiotherapy. *New England Journal of Medicine* 340(15): 1198-1200, 1999.
18. Rose PG, Bundy BN: Chemoradiation for locally advanced cervical cancer: does it help? *Journal of Clinical Oncology* 20(4): 891-893, 2002.
19. Luciano RM, Martz K, Coia LR, et al.: Tumor and treatment factors improving outcome in stage III-B cervix cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 20(1): 95-100, 1991.
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology- v. 2. 2006
21. Cervical Screening- A pocket guide (www. Cancerscreening .nhs.UK)
22. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2005*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2005.
23. PDQ database. Cervical cancer. Bethesda, Md: National Cancer Institute; 2005. Available at www. cancer.gov/ Accessed June 2005.
24. Waggoner SE. Cervical cancer. *Lancet*. 2003; 361: 2217-2225.

25. Russel AH, Seiden MV, Duska LR, et al. Cancer s of the cervix, vagina and vulva. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, et al. *Clinical Oncology*. Philadelphia, Pa; Elsevier. 2004: 2217-2271.
26. Schover LR. *Sexuality and Fertility after Cancer*. New York: Wiley; 199
27. Eifel PJ, Berek JS, Markman, M. Cancer of the cervix, and vulva. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA; eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:1295-1340.
28. Jhingran A, Eifel PJ, Wharton JT, et al. Neoplasms of the cervix. In: Jufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC, Gansler TS, Holland JF, Frei E. *Cancer Medicine 6*. Hamilton, Ontario: BC Decker, 2003. 1779-1808.
29. IARC Working Group on evaluation of cervical cancer screening programmes. *BM* 1986; 293: 659-64
30. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(9): 699-708.
31. Vulva. In: American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging. Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002: pp 243-249
32. Shea CR, Stevens A, Dalziel KL, Robboy SJ. The vulva: cysts, neoplasms and related lesions. In: *Pathology of the female reproductive tract*. Philadelphia: Churchill-Livingstone, 2002: pp 32-72.
33. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, Cox T, Fife K, Moscicki AB, et al. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 2002;35(Suppl 2):S210-24.
34. Downing A, Mikeljevic JS, Haward B, Forman D. Variation in the treatment of cervical cancer patients and the effect of consultant workload on survival: a population-based study. *Eur J Cancer* 2007;43(2):363-70.
35. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of genital Chlamydia trachomatis. Edinburgh: SIGN; 2000. (SIGN publication no. 42). [cited 20 Nov 2007]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/42/index.html>
36. Shapley M, Jordan J, Croft PR. A systematic review of postcoital bleeding and risk of cervical cancer. *Br J Gen Pract* 2006;56(527):453-60.
37. Bosch FX, Iftner T. The aetiology of cervical cancer. Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes; 2005. [cited 20 Nov 2007]. Available from: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/nhscsp22.pdf>
38. Silverberg SG, Ioffe OB. Pathology of cervical cancer. *Cancer J* 2003;9(5):335-47.
39. Postema S, Pattynama PM, van den Berg-Huysmans A, Peters LW, Kenter G, Trimbos JB. Effect of MR I on therapeutic decisions in invasive cervical carcinoma. Direct comparison with the pelvic examination as a preoperative test. *Gynecol Oncol* 2000;79(3):485-9.
40. Bipat S, Glas AS, van der Velden J, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2003;91(1):59-66.
41. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PE T for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97(1):183-91.
42. Boyd SC, Look KY. Prognostic factors for carcinoma of the cervical stump and cervical carcinoma associated with pregnancy. *Cme J Gynecol Oncol* 2001;6(3):347-56.
43. Kwon JS, Case AM. Effects of cancer treatment on reproduction and fertility. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24 (8):619-27.
44. Lukka H, Hirte H, Fyles A, Thomas G, Elit L, Johnston M, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer--a meta-analysis. *Clin Oncol* 2002;14 (3):203-12.
45. Gul YA, Prasannan S, Jabar FM, Shaker AR, Moissinac K. Pharmacotherapy for chronic hemorrhagic radiation proctitis. *World J Surg* 2002;26 (12):1499-502.
46. Schroder M, Mell LK, Hurteau JA, Collins YC, Rotmensch J, Waggoner SE, et al. Clitoral therapy device for treatment of sexual dysfunction in irradiated cervical cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(4):1078-86.
47. Robinson JW, Faris PD, Scott CB. Psychoeducational group increases vaginal dilation for younger women and reduces sexual fears for women of all ages with gynecological carcinoma treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(3):497-506.
48. Petersen RW, Quinlivan JA. Preventing anxiety and depression in gynaecological cancer: a randomized controlled trial. *BJOG* 2002;109:386-94.

49. Lymphoedema Framework. Best practice for the management of lymphoedema. International consensus. London: MEP Ltd; 2006.
50. Lim KCK, Howells REJ, Evans AS. The role of clinical follow up in early stage cervical cancer in South Wales. *BJOG* 2004;11(12):1444-8.
51. Unger JB, Ivy JJ, Connor P, Charrier A, Ramaswamy MR, Ampil FL, et al. Detection of recurrent cervical cancer by whole-body FDG PET scan in asymptomatic and symptomatic women. *Gynecol Oncol* 2004;94(1):212-6.
52. Booth S, Bruera E, Tate T, editors. Palliative care consultations in gynaecology. Oxford: Oxford University Press; 2004.
53. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Control of pain in patients with cancer. Edinburgh: SIGN; 2000. (SIGN publication no. 44). [cited 22 Nov 2007]. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/44/index.html>
54. Tate T. The management of odours and discharges in gynaecological cancer. In: Booth S, Bruera E, Tate T, editors. Palliative care consultations in gynaecology. Oxford: Oxford University Press; 2004.
55. McPherson CJ, Higginson IJ, Hearn J. Effective methods of giving information in cancer: a systematic literature review of randomized controlled trials. *J Public Health Med* 2000; 23 (3):227-34.

SADRŽAJ

Autori	2
Predgovor.....	3
NIVOI DOKAZA I STADIJA PREPORUKA	4
1. UVOD.....	5
1.1 Epidemiologija	5
1.2 Znakovi ili simptomi.....	5
1.3 Faktori rizika i upućivanje	6
A) PAPA TEST	7
A1. PREVENCIJA I RANA DETEKCIJA	7
A 1.1 Skrining.....	7
A 1.2 Postupak uzimanja brisa.....	8
A 1.3 Rezultati PAPA testa i preporučeni postupci.....	9
A 1.4 Tretman invazivnog karcinoma	9
A 3. EFEKTI SKRINIGA KARCINOMA CERVIKSA	10
A 4. VAKCINACIJA	10
B) DIJAGNOZA	12
C) SEKUNDARNI I TERCIJARNI NIVOI ZDRAVSTVENE ZAŠTITE	13
C 1. DIJAGNOSTIČKA UPUTSTVA.....	13
C 2. KLASIFIKACIJA	13
C 3. LIJEČENJE	15
C 3.1 – Stadij 0 (CIN III).....	15
C 3.2 – Stadij I	16
C 3.3 – Stadij Ib (važi za planocelularni karcinom).....	16
C 3.4 – Stadij Ib2, II i III - planocelularni karcinom.....	17
C 3.5 – Stadij Ib2, II i III - adenokarcinom.....	17
C 3.6 – Stadij IV.....	17
C 4. PRAĆENJE (FOLOW UP)	18
D) KOMPLIKACIJE	19
D 1. TRETMAN ZA VRIJEME TRUDNOĆE.....	19
D 2. SEKSUALNI MORBIDITET	20
D 2.1 Fizičke interevencije	20
D 2.2 Psihoedukacijske intervencije.....	20
D 3. NADZOR POSLIJE TRETMANA	21
D 4. TRETMAN PONOVOG JAVLJANJA BOLESTI.....	23
D 5. KOMPLIKACIJE U POODMAKLOM STADIJU	23
D 6. PSIHO SOCIJALNA NJEGA	24
D 6.1 Identifikacija psiholoških tegoba	24
D 6.2 Problemi koji vode ka psihološkom stresu.....	26
D 6.3 Potrebna podrška.....	26
E) SAŽETAK PREPORUKA	28
SKRAĆENICE	29
LITERATURA	30
SADRŽAJ.....	33