

**Упатства за дијагноза, третман и следење на пациенти со  
карцином на грло на матка**

**(РАБОТНА ВЕРЗИЈА)**

**ЈЗУ “Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија” – Скопје  
08/2023**

Ракот на грлото на матката е голем здравствен проблем во светот кој главно ги погодува младите жени. Глобално годишната инциденца на цервикален карцином во 2020г била 604 127, со годишна стапка на смртност од 341 831. Во Р.С Македонија стапката на инциденца во 2020г изнесувала 10.9, а стапката на морталитет 6.4 на 100 000 жени годишно. Тоа е четврти најчест тип на канцер кој се јавува кај жените глобално во целиот свет, 85% од случаевите се јавуваат во земјите во развој каде цервикалниот карцином е водечка причина за канцер асоцирана смрт кај жените. Појавата на цервикален карцином се намалува во САД поади широката употреба на скрининг програмите за цервикален канцер, а се зголемува во земјите во развој каде скринингот не е достапен за многу жени. Ефективниот третман на цервикален карцином со хирургија и конкурентна хеморадиотерапија може да даде стапка на излекување кај 80% од жените со ран стадиум на болест (стадиум I-II) и кај 60% од жените во стадиум III на болест.

## **Епидемиологија**

Перзистентна HPV (human papillomavirus) инфекција е најважен фактор во развојот на цервикалниот карцином. Инциденцата на цервикален карцином е во корелација со преваленцата од HPV во популацијата. Во земји со висока инциденца на цервикален карцином, преваленцата на хронична ХПВ инфекција е 10-20%, додека преваленцата во земји со ниска инциденца на цервикален карцином е 5-10%. Имунизација против ХПВ превенира ХПВ инфекција со типовите на вирусот на ХПВ против кои е дизајнирана вакцината и од неа се очекува да превенира појава на специфичен тип на ХПВ канцер кај жените. Останати епидемиолошки ризик фактори асоцирани со цервикален карцином се: историја на пушење цигари, употреба на орални контрацептивни средства, рано започнување со сексуални односи, голем број на сексуални партнери, историја на сексуално преносливи болести, одредени автоимуни болести, хронична имunosупресија. Прекин со пушење се советува кај актуелни пушачи.

## **Патологија**

Има три основни категории на инвазивен карцином на грлото на матката: сквамозен карцином (75-90%), аденокарцином и аденосквамозен карцином (10-25%). Останати многу поретки типови малигни тумори на грлото на матката се small cell neuroendocrine carcinoma, Glassy cell carcinoma, sarcomas, а исклучително ретки се примарни меланоми на цервиксот, лимфоидни и хематопоеетски тумори, тумори на герминативните епителни клетки и секундарни тумори.

## Поставување дијагноза

Раните стадиуми на цервикален кацином се асимптоматски или се асоцирани со воденикав вагинален исцедок и посткоитално крварење или интермитентна појава на лесно вагинално крварење надвор од регуларниот менструален период. Често симптомите не се препознаени од страна на пациентите.

Достапноста на цервиксот на матката за преглед на цервикалната цитологија со Papanicolaou (PAP)-тест и можноста за цервикална биопсија ни ја даваат точната дијагноза. Cone-biopsy (конизација) се препорачува доколку цервикалната биопсија е неадекватна да ја одреди инвазивноста или микроинвазивноста на процесот.

Скрининг со цервикална цитологија не е толку успешен во детекција на аденокарциномите, особено поради тоа што аденокарциномите *in situ* зафаќаат делови од цервиксот тешко достапни за семплирање како што е ендцервикалниот канал.

Дијагноза на ракот на грлото на матката се утврдува исклучиво со патохистолошка анализа на примерок од ткиво добиено со некои од хируршките постапки: биопсија, ексцизија, конизација, едноставна или радикална хистеректомија.

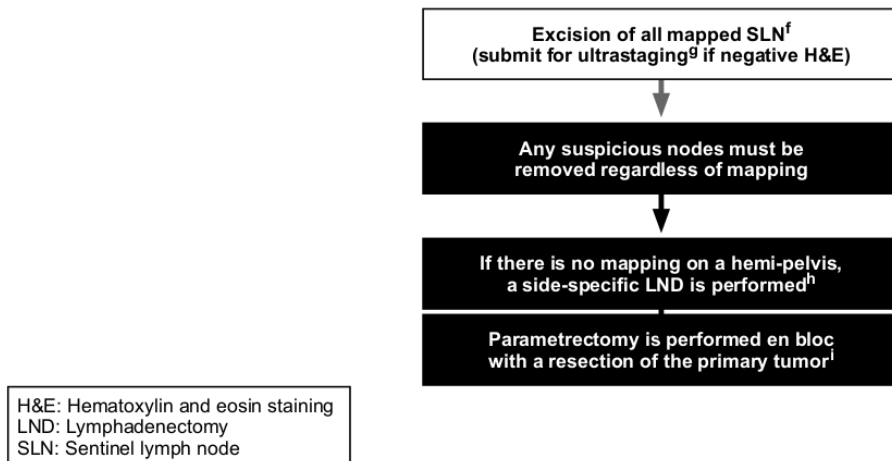
Патохистолошкиот наод мора да биде стандардизиран за сите пациенти со пак на грлото на матката и мора да ги има следниве карактеристики:

- примерок од биопсија или конизација мора да содржи: тип на примерокот (биопсија, конизат, LEEP -loop electrosurgical excision procedure), број и големина на примероците, хистолошкиот тип и степен на диференцијација на туморот, големината на туморот неговата хоризонтална димензија и длабочината на инвазија, статусот на ресекционите рабови (ендцервикални, егзоцервикални, радијални) кај конизатот и LEEP, присуството на васкуларна инвазија, наоди од дополнителни имунохистохемиски анализи.
- по хируршкиот третман патохистолошкиот наод треба да ги содржи следниве информации: тип на зафат, големина на туморот, длабочина на инвазија во стромата, хистолошкиот тип и степен на диференцијација на туморот, присуството на лимфоваскуларна инвазија, тип на инвазија, растојанието на туморот од сите маргини на хируршка ресекција, локализација и број на екстирпирани лимфни јазли, број на лимфни јазли зафатени од туморот, големина на најголемиот метастатски депозит, сите микро и макрометастази треба да бидат опишани, зафатеноста со тумор на параметриумот, вагиналниот каф, јајцеводите, јајниците, перитонеум, оментум, зафатеност на други ткива и органи, присуство на далечни трансплантации и наоди од дополнителни имунохистохемиски испитувања.
- доколку се прави мапирање на сентинелни лимфни јазли (SLN), сентинелните лимфни јазли треба да поминат ултрастејџинг за детекција на ниско-волуменски метастази.

### PRINCIPLES OF EVALUATION AND SURGICAL STAGING WHEN SLN MAPPING IS USED

The key to a successful SLN mapping is adherence to the SLN algorithm, which requires the performance of a side-specific lymphadenectomy in cases of failed mapping and removal of any suspicious or grossly enlarged nodes regardless of mapping (Figure 3).

Figure 3: Surgical/SLN Mapping Algorithm for Early-Stage Cervical Cancer<sup>6</sup>



#### Утврдување на проширеноста на болеста

Иследувањата кај пациенти со дијагноза цервикален карцином вклучуваат: историја на болеста, физикален преглед, диференцијална крвна слика, комплетни биохемиски тестови на крвта, тестови за одредување хепатална и ренална функција, гломеруларна филтрација.

Препорачани радиолошки испитувања за утврдување на локалната проширеноста на болеста се:

- гинеколошки преглед која ја утврдува големината на туморот, начинот на негов раст (ендофитичен, улцеративен, егзофитичен), и евентуално можно ширење во вагината.
- дигиторетален преглед се проценува големината на туморот (ендоцервикални гломазни тумори), зафатеност на параметриумот, ретко присуство на карлична лимфаденопатија.
- магнета резонанца МРИ на карлица со контраст е златен стандард при проценка на големината на туморот, иназија на утерусниот истмус, параметриумот, матката, но и односот на туморот со околните органи и ткива (ректум, мочен меур, мочоводи, големите крвни садови). МРИ на мала карлица ни дава податок за големината и изгледот на карличните лимфни јазли.
- ендовагинален и трансректален ултразвук се индицирани за проценка на големината на туморот и локалното ширење.
- компјутерска томографија не е метод за проценка на локалната раширеност на болеста.

Препорачани радиолошки испитувања за утврдување на раширеноста на болеста на лимфните јазли и оддалечените органи се:

- позитронска емисона томографија (ПЕТ-КТ) е метод за проценка на раширеноста на болеста во стадиум IB1-IB3, II- IVA на карцином на грлото на матката.
- доколку не е достапен ПЕТ-КТ и- ндицурана е компјутерска томографија (КТ) на торакс, абдомен, карлица со контраст.
- абдоминална МРИ е корисен дијагностички тест за проценка на раширеноста на болеста на лимфните јазли и другите органи во абдомен.
- хируршки стејџинг на карличните и/или параорталните лимфни јазли кај локално напредната болест е алтернативна процедура на радиолошки преглед при утврдување на хируршко-патолошкиот стадиум на болеста.
- кога постои ултразвучно или радиолошко сомневање за инфилтрација на сидот на мочниот меур или ректумот, треба да се направи цистоскопија и/или ректоскопија со биопсија на суспектните лезии.

## Прогностички индикатори

Мултидисциплинарен тим треба да ги земе во предвид сите прогностички индикатори пред да се одлучи за методот на лекување: TNM и FIGO-стадиумот на болеста, степенот на локална раширеност на болеста, проценка и преглед од страна на гинеколог, онколог, заедно со радиолошката обработка од страна на радиолог (МРИ на мала карлица со контраст), наоди од цистоскопија и ректоскопија доколку биле индицирани; радиолошки преглед за проценка на далечна дисеминација на болеста доколку бил индициран (ПЕТ-КТ, КТ на торакс, абдомен мала карлица со контраст) и наодите од патологот за патохистолошките карактеристики и имунохистехемиските наоди на туморот.

Во употреба се Seldis прогностички критериуми кои не водат во одредување на адјувантен третман, а кои вклучуваат:

- 1) повеќе од една третина стромална инвазија;
- 2) инвазија во капиларен лимфоваскуларен простор (LVSI);
- 3) дијаметар на цервикален карцином поголем од 4 цм.;

Дополнителни ризик фактори се хистологијата на туморот (аденокарциномска компонента) и блиски или позитивни хируршки маргини.

Начинот на стромална инвазија во цервиксот и присуството на LVSI, а не примарната големина на туморот се предиктивни за ризикот од нодални метастази.

### SEDLIS CRITERIA FOR EXTERNAL PELVIC RADIATION AFTER RADICAL HYSTERECTOMY IN NODE-NEGATIVE, MARGIN-NEGATIVE, PARAMETRIA-NEGATIVE CASES<sup>a-c,1,2</sup>

LVSI	Stromal Invasion	Tumor Size (cm) (determined by clinical palpation)
+	Deep 1/3	Any
+	Middle 1/3	≥2
+	Superficial 1/3	≥5
-	Middle or deep 1/3	≥4

LVSI: Lymphovascular space invasion

**Table 1: International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Surgical Staging of Cancer of the Cervix Uteri (2018)**

<b>Stage</b>	<b>Description</b>
<b>I</b>	The carcinoma is strictly confined to the cervix (extension to the corpus should be disregarded).
IA	Invasive carcinoma that can be diagnosed only by microscopy with maximum depth of invasion $\leq 5$ mm <sup>a</sup>
IA1	Measured stromal invasion $\leq 3$ mm in depth
IA2	Measured stromal invasion $>3$ mm and $\leq 5$ mm in depth
IB	Invasive carcinoma with measured deepest invasion $>5$ mm (greater than stage IA); lesion limited to the cervix uteri with size measured by maximum tumor diameter <sup>b</sup>
IB1	Invasive carcinoma $>5$ mm depth of stromal invasion and $\leq 2$ cm in greatest dimension
IB2	Invasive carcinoma $>2$ cm and $\leq 4$ cm in greatest dimension
IB3	Invasive carcinoma $>4$ cm in greatest dimension
<b>II</b>	The cervical carcinoma invades beyond the uterus, but has not extended onto the lower third of the vagina or to the pelvic wall
IIA	Involvement limited to the upper two-thirds of the vagina without parametrial invasion
IIA1	IIA1 Invasive carcinoma $\leq 4$ cm in greatest dimension
IIA2	Invasive carcinoma $>4$ cm in greatest dimension
IIB	With parametrial invasion but not up to the pelvic wall
<b>III</b>	The carcinoma involves the lower third of the vagina and/or extends to the pelvic wall and/or causes hydronephrosis or non-functioning kidney and/or involves pelvic and/or paraaortic lymph nodes
IIIA	Carcinoma involves lower third of the vagina, with no extension to the pelvic wall
IIIB	Extension to the pelvic wall and/or hydronephrosis or non-functioning kidney (unless known to be due to another cause)
IIIC	Involvement of pelvic and/or paraaortic lymph nodes (including micrometastases), <sup>c</sup> irrespective of tumor size and extent (with r and p notations).
IIIC1	Pelvic lymph node metastasis only
IIIC2	Paraaortic lymph node metastasis
<b>IV</b>	The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has involved (biopsy proven) the mucosa of the bladder or rectum. A bullous edema, as such, does not permit a case to be allotted to stage IV
IVA	Spread of the growth to adjacent organs
IVB	Spread to distant organs



## Хируршки пристапи кај карцином на грлото на матката

Поделени се во две големи групи на: конзервативен хируршки пристап со зачувување на фертилноста (FSA Fertility sparing approaches) и пристап без зачувување на фертилитетот (non-FSA).

1. Конзервативен хируршки пристап со зачувување на фертилноста (FSA Fertility sparing approach) кај млади жени, високо селектирани кои предходни биле на советување за ризиците од болеста и за пре и перинаталните можни компликации и исходи кај експерт за репродуктивно здравје.

- Микроинвазивна болест (FIGO Stage IA1, без LVSI) асоцирана е со екстремно ниска стапка на лимфатични метастази и конзервативен третман со конизација е опција, доколку има LVSI покрај конизација (со негативни рабови), треба да се користи и алгоритмот за SLN мапирање или пелвична лимфаденектомија.
- радикална трахелектомија е опција за зачувување на фертилноста кај Stage IA2, IB1, и селектирани случаи на IB2 цервикален карцином за лезии помали од 2 цм. во дијаметар. Во овај случај се отстранува цервиксот со вагинална маргина и околните лигаменти, освајќи го телото и фундусот на матката интактни. Во овие стадиуми лапароскопска пелвична лимфаденектомија може да се направи со или без SLN мапирање. Поради агресивната природа на: small cell neuroendocrine тумори, gastric type adenocarcinoma, adenoma malignum, трахелектомија кај нив не е индицирана.
- вагинална радикална трахелектомија (VRT), за лезии помали од 2 цм во дијаметар.
- абдоминална радикална трахелектомија (ART) обезбедува поширока ресекција на параметриумот и се препорачува кај Stage IB1.

2. Хируршки пристап без зачувување на фертилитет (non-FSA)

Querleu and Morrow хируршкирање, со користење на индоцијанин зелено (ICG) или со радиотрасер означен колоид со Tc-99/ двојноплаво боење се употребува со цел да се намали потребата за пелвична лимфаденектомија кај пациенти со ран стадиум на цервикален канцер. Сензитивноста на оваа метода е поголема кај пациенти со тумор помал или еднаков на 2 цм. во дијаметар. Ултрастејџинг со детектирани SLN дава зголемена можност за детекција на микрометастази. Доколку не се детектирани SLN јазли, треба да се продолжи со ипсилатерална лимфаденектомија според алгоритмот за SLN мапирање и да се отстранат сите суспектни или зголемени лимфни јазли независно од SLN -мапирањето.

Препорачана е параортална дисекција на лимфни јазли кај пациенти со поголем стадиум од FIGO IB1 болест. Кај жени во Stage IB до IIB цервикален канцер, зафатеноста на параорталните лимфни јазли е тесно поврзана со присуството на метастатски пелвични лимфни јазли, примарен тумор поголем од 2 цм, и метастази во заеднички илијачни лимфни јазли. Прогнозата е подобра кај пациентки кои имале хирурот систем на класификација го опишува степенот на ресекција и презервација на нервите кај радикална хистеректомија во три димензионални рамнини. Според тоа се разликуваат неколку пристапи на хистеректомија: едноставна/екстрафасцијална хистеректомија (type A), модифицирана радикална хистеректомија (type B) и радикална хистеректомија (type C).

- за FIGO Stage IA1: конус ексцизија, едноставна /екстрафасцијална или модифицирана хистеректомија се опции.

- за FIGO Stage IA2, IB1, IB2, IB3, IIА1 цервикален карцином: радикална хистеректомија со билатерална пелвична дисекција на лимфни јазли (со или без SLN мапирање) се преферирани третмански опции. Радикална хистеректомија е преферирава во однос на едноставната поради пошироката парацервикална ресекција, која ги вклучува кардиналниот и утеросакралните лигаменти, горен дел на вагина, пелвични лимфни јазли, и во некои случаи и параорталните лимфни јазли. Во САД дефинитивна конкурентна хеморадиотерапија е преферирана во однос на радикален оперативен зафат кај одредени пациенти со FIGO stage IB3 лезии и кај повеќето со FIGO Stage IIА2 или поголем стадиум на цервикален карцином. Радикална хистеректомија може да се работи со отворена лапаротомија или со минимално инвазивна хирургија (MIS) лапароскопски пристап. MIS има предност поради краткиот престој во болница, и побрзо заздравување на пациентот, но студиите покажале дека споредбено со лапаротомија, MIS е асоцирана со намалено пет годишно преживување без болест и намалено пет годишно вкупно преживување.
- 3. Кај рекурентен цервикален карцином кој се јавува во централната пелвична регија, без далечни метастази, пелвична егзентерација е потенцијално куративна хируршка опција.
- 4. Мапирање на лимфни јазли и нивна дисекција
- SLN мапирање, со користење на индоцијанин зелено (ICG) или со радиотрасер означен колоид со Tc-99/ двојноплаво боење се употребува со цел да се намали потребата за пелвична лимфаденектомија кај пациенти со ран стадиум на цервикален канцер. Сензитивноста на оваа метода е поголема кај пациенти со тумор помал или еднаков на 2 цм. во дијаметар. Ултрастејџинг со детектирани SLN дава зголемена можност за детекција на микрометастази. Доколку не се детектирани SLN јазли, треба да се продолжи со ипсилатерална лимфаденектомија според алгоритмот за SLN мапирање и да се отстранат сите суспектни или зголемени лимфни јазли независно од SLN - мапирањето.
- Препорачана е параортална дисекција на лимфни јазли кај пациенти со поголем стадиум од FIGO IB1 болест. Кај жени во Stage IB до IIB цервикален канцер, зафатеноста на параорталните лимфни јазли е тесно поврзана со присуството на метастатски пелвични лимфни јазли, примарен тумор поголем од 2 цм, и метастази во заеднички илијачни лимфни јазли. Прогнозата е подобра кај пациентки кои имале хируршка ексцизија на метастатски променети параортални лимфни јазли, наспроти оние кои имале само радиографска потврда за нивното постоење. Докажана е ефикасноста од радиотерапија со проширени полиња во параорталната регија кај пациенти со метастатски променети параортални лимфни јазли, тераписки бенефит има особено кај оние со мал волумен на нодална болест.

**PRINCIPLES OF EVALUATION AND SURGICAL STAGING**

**TABLE 1: Resection of Cervical Cancer as Primary Therapy<sup>j</sup>**

	Comparison of Hysterectomy Types			Comparison of Fertility-Sparing Trachelectomy Types	
	Extrafascial Hysterectomy (Type A) <sup>k</sup>	Modified Radical Hysterectomy (Type B) <sup>k</sup>	Radical Hysterectomy (Type C1) <sup>k</sup>	Simple Trachelectomy	Radical Trachelectomy <sup>l</sup>
Indication	Stage IA1	Stage IA1 with LVSI and IA2	Local disease without obvious metastasis, including: Stage IB1-IB2 Selected stage IB3-IA1	Carcinoma in situ and stage IA1	Stage IA2-IB1 Select IB2
Intent	Curative for microinvasion	Curative for small lesions	Curative for larger lesions	Curative for microinvasion Fertility preserved	Curative for select stage IA2-IB2 Fertility preserved
Uterus	Removed	Removed	Removed	Spared	Spared
Ovaries	Optional removal	Optional removal	Optional removal	Spared	Spared
Cervix	Completely removed	Completely removed	Completely removed	Majority removed (approximately 5 mm of the cranial aspect of the cervix typically left for cerclage)	Majority removed (approximately 5 mm of the cranial aspect of the cervix typically left for cerclage)
Vaginal margin	Minimal	1-2 cm margin	Upper 1/4 to 1/3 of vagina	Minimal	1-2 cm margin
Ureteral dissection	Not mobilized	Ureters unroofed and dissected from cervix	Ureters unroofed and dissected from cervix and from lateral parametria	Not mobilized	Ureters unroofed and dissected from cervix
Paracervix/Parametrial resection	None	Resection at the level of ureter bed (horizontal resection 1-2 cm)	Divided at medial aspect of internal iliac vessels. The deep margin is the deep uterine vein	Resected at cervical border	Resection at the level of ureter bed (horizontal resection 1-2 cm)
Recto-uterine (Uterosacral ligaments)	Divided at cervical border	1-2 cm dorsal from cervix (preserves hypogastric nerve plexus)	Type C1 is nerve preserving, divided at least 2 cm dorsal from cervix	Divided at cervical border	1-2cm dorsal from cervix (preserves hypogastric nerve plexus)
Bladder	Mobilized caudal to cervix	Mobilized to upper vagina	Mobilized to middle vagina	Mobilized to peritoneal reflection	Mobilized to upper vagina
Rectum	Not mobilized	Mobilized below cervix	Mobilized below middle vagina	Mobilized to peritoneal reflection	Mobilized below cervix
Surgical approach	Vaginal or laparotomy or minimally invasive	Laparotomy	Laparotomy	Vaginal or laparotomy or minimally invasive <sup>m</sup>	Vaginal or laparotomy or minimally invasive (category 2B for MIS) <sup>m</sup>

## Примарен третман за ран стадиум на болест

### *FIGO Stage IA1*

Препораките за третман на овај стадиум на болест зависат од резултатите од конизацијата, и дали пациентката сака да го зачува фертилитетот, дали е медицински операбилна, и дали има LVSI. Големината на дисекција на лимфни јазли зависи од присуството на пелвична нодална болест, со или без LVSI и од големината на туморот. Може да се размисли за SLN мапирање, но истото не е задолжително.

- ако пациентката сака да ја задржи плодноста (репродуктивна возраст <42 години), се препорачува конус биопсија со или без пелвична лимфаденектомија. Ако маргините на конусот се негативни за инвазивна болест и нема LVSI, опсервација е понатамошна опција. Доколку има позитивни маргини со инвазивна лезија на конусот, може да се повтори конизација (реконизација) за подобра евалуација на длабочина на инвазија, или се прави радикална трахелектомија.
- Доколку се работи за Stage IA1 со LVSI препораките се конизација со негативни рабови и лапароскопска пелвична SLN мапирање/ лимфаденектомија, или пациентките може да се третираат со радикална трахилектомија и SLN мапирање/ дисекција на пелвични лимфни јазли. Бременоста по трахелектомија е со висок ризик, индицирано е породување со царски рез. Доколку по завршувањето на репродукцијата пациентката има перзистентна ХПВ инфекција, перзистентен абнормален PAP тест може да се размисли за хистеректомија.
- Медицински операбилни пациенти со стадиум IA1 на болеста кои не бараат презервација на фертилитетот, едноставна хистеректомија е препорачана ако нема LVSI, ако се негативни маргините на конизатот или ако се позитивни за дисплазија.
- Ако маргините на конусот се позитивни за карцином, или ако има LVSI, модифицирана радикална хистеректомија е препорачана со SLN мапирање/ дисекција на пелвични лимфни јазли.
- Кај пациенти со негативни маргини по конус биопсија, опсервација е исто така опција ако пациентите одбиваат оперативен третман или се медицински инооперабилни.

## ***FIGO Stage IA2***

- За пациентки кои сакаат да ја зачуваат фертилноста, се препорачува радикална трахелектомија со дисекција на пелвични лимфни јазли. Може да се размисли за SLN мапирање. Опција е и конус- биопсија по што ќе следува опсервација доколку се негативни маргините и ако е негативна дисекцијата на пелвичните лимфни јазли.
- Кај медицински операбилни пациентки кои не бараат зачувување на фертилитетот препораките вклучуваат операција или радиотерапија (РТ). Препорачана операција е радикална хистеректомија со билатерална дисекција на пелвични лимфни јазли, а може да се размисли и за SLN мапирање.
- Параортална лимфна дисекција е индицирана ако имаме позната или суспектна пелвична нодална болест.
- Пелвична радиотерапија (EBRT) со брахитерапија (традиционално 70- 80Gy ТТД на точката А) е опција за пациенти кои одбиваат операција или се медицински инооперабилни.

## **FIGO Stage IB и IIA цервикален карцином**

Зависно од стадиумот на болеста и раширеноста на болеста, пациенти со Stage IB или IIA можат да бидат третирани со:

1. операција,
2. радиотерапија,
3. конкурентна хеморадиотерапија

Операција за зачувување на плодноста е опција само за Stage IB1 или селектирани случаи на Stage IB2 болест. ПЕТ-КТ може да биде индициран за да се исклучи екстрапелвична болест пред да се донесе одлука како ќе бидат третирани овие пациенти. Хируршкиот стрејдинг е опција кај пациенти со напреднат цервикален карцином.

### **Stage IB1 цервикален канцер**

- хируршка операција за зачувување на фертилитетот  
Радикална трахелектомија и дисекција на пелвични лимфни јазли со или без параортална дисекција на лимфни јазли е опција за стадиум IB1 и одредени случаи на стадиум IB2, но само за тумори помали и еднакви на 2 цм. во дијаметар. Може да се размисли и за SLN мапирање. Тумори со димензии од 2 до 4 цм. треба многу внимателно да се селектираат за операција со поштеда на фертилитетот бидејќи многу од овие пациенти ќе имаат потреба за постоперативна адјувантна терапија во зависност од патолошките ризик фактори, критериумите на Sedlis или позитивните лимфни јазли.
- Stage IB1-IB2 small cell neuroendocrine хистологија, гастричен тип на аденокарцином, и adenoma malignum не се соодветни за операција со зачувување на фертилитетот.
- хируршка операција без зачувување на фертилитет  
За Stage IB1, IB2, IIA1 примарна хируршка операција е радикална хистеректомија со билатерална дисекција на пелвични лимфни јазли, со или без параортална дисекција на лимфни јазли. SLN мапирање може да се направи за стадиум IB1, IB2, IIA1 цервикален карцином. Оперативниот третман е главна препорака за овие стадиуми на цервикален карцином, но хемоирадијација е исто така препорачана за стадиумите IB3 и за IIA2 болест. Параортална лимфна дисекција може да биде направена кај пациенти со поголеми тумори со суспектна или потврдена пелвична нодална болест. Доколку прво се прави дисекција на пелвични лимфни јазли и истата е негативна се продолжува со радикална хистеректомија. Доколку дисекцијата на лимфни јазли е позитивна, тогаш не би требало да се продолжи со хистеректомија, туку пациентката треба да продолжи со хеморадијација.
- Друга опција за пациенти со стадиум IB1, IB2, IIA1 е комбинирана дефинитивна EBRT со брахитерапија (традиционално 75 до 80Gy во точка A), со платина- конкурентна хемотерапија. Преферирани радиосензитизирачки агенси се cisplatin или carboplatin (за пациенти кои се cisplatin интолерантни), друг препорачан режим е cisplatin/fluorouracil кој се дава на 3 или 4 недели во тек на радиотерапијата.

По примарна хеморадиотерапија, не се препорачува хистеректомија, бидејќи иако се подобрува пелвичната локална контрола на болеста, операцијата е асоцирана со зголемен морбидитет кој може да се намали со користење на лапароскопски техники. Овај пристап може да се употреби кај пациентки чија што раширеност на болеста или анатомијата на матката оневозможува адекватна дозна покриеност со брахитерапија.

### ***Напредната болест Stage IIB-IVA цервикален канцер***

Денес многу онколози ги вклучуваат и пациентите со Stage IB3 и IIA болест во оваа категорија на напредната болест.

Препораката е дефинитивна хеморадиотерапија за напреднат стадиум на цервикален карцином каде волуменот на радиотерапија зависи од нодалната зафатеност на пелвичните и параортални лимфни јазли. ПЕТ-КТ е индициран за Stage IB2, или поголем стадиум, за евалуација на нодалната зафатеност или екстрапелвично ширење на туморот. МРИ со контраст е метода на избор за одредување на локалната раширеност на туморот, и како основа за планирање на зрачната терапија. Хируршки стејџинг на болеста исто така е опција (екстраперитонеална или лапароскопска дисекција на лимфни јазли) и со него може да се открие микроскопска нодална болест, која не се визуелизира на радиолошките иследувања.

Доколку со хируршки стејџинг се одреди дека болеста е лимитирана на ниво на пелвис без нодално зафаќање, препорачаниот третман е пелвична EBRT со конкурентна платина-хемотерапија и последователна брахитерапија.

Кај пациенти со позитивни пелвични и параортални лимфни јазли на радиолошки иследувања, треба да се направи сликовна радиолошка дијагностика за метастатска болест. Кај овие пациенти се препорачува радиотерапија со екстендирани полиња (extended-field EBRT), конкурентна хеморадиотерапија со платина препарат и брахитерапија.

Доколку се потврдат далечни метастази тогаш пациентите се третираат со системска хемотерапија со или без индивидуализирана EBRT за контрола на пелвичната болест, или за палијативна цел.

## Адјувантен постоперативен третман

Адјувантен третман се спроведува по реализиран оперативен третман, по радикална хистеректомија во зависност од хируршкиот наод и постоперативниот pTNM и FIGO стејдинг (International Federation of Gynecology and Obstetrics Surgical Staging of Cancer of the Cervix Uteri 2018).

- Опсервација е соодветна за пациенти со стадиум IA2, IB, IIA1 болест со негативни лимфни јазли, негативни маргини, негативна параметра, без присуство на цервикални ризик фактори по радикална хистеректомија.
- Пелвична EBRT е препорачана со или без конкуретна платина хемотерапија кај пациенти со стадиум IA2, IB или IIA1 со негативни лимфни јазли по оперативен третман, но со голем примарен тумор, длабока стромална инвазија, и/или LVSI. Препорачани радиосензитизирачки агенси се cisplatin, carboplatin (кај интолерантни на cisplatin), cisplatin/fluorouracil.
- Постоперативна пелвична EBRT со конкуретна хемотерапија со платина агенс со или без вагинална брахитерапија се препорачува кај пациенти со позитивни пелвични лимфни јазли, позитивни хируршки маргини, и/или позитивен параметриум. Ова се пациенти за кои се смета дека имаат болест со висок ризик. Вагиналната брахитерапија може да биде користена како boost кај пациенти со позитивни мукозни вагинални маргини.
- Адјувантната конкуретна хеморадиотерапија значително го зголемува вкупното преживување кај пациенти со болест во ран стадиум, а со висок ризик (со позитивни пелвични лимфни јазли, параметријална екстензија, и/или позитивни маргини) кај кои е направена радикална хистеректомија со пелвична лимфаденектомија.
- Во зависност од резултатот од операцијата, може постоперативно да бидат препорачани радиолошки иследувања за да се утврди дали има присутни далечни метастази. Доколку истите се потврдат радиографски треба да се направи биопсија од суспектните места.
  - Кај пациенти со суспектни или радиографски потврдени параортални/или пелвични лимфни јазли, без далечни метастази, препораката е exteded -field PT (со вклучување на параортални и пелвични лимфни јазли) со конкуретна хемотерапија со платина агенс со или без последователна брахитерапија.
  - Кај пациенти со далечни метастази, препораката е системска хемотерапија со или без индивидуализирана радиотерапија (EBRT).
- Неoadјувантна хемотерапија по што следува хируршки третман се користи само во случаеви каде што радиотерапијата не е достапна. Споредено со оперативен третман кај ран стадиум на цервикален карцином, неoadјувантна хемотерапија не го подобрува преживувањето. Кај стадиум IB1 и IIA може да ја намали потребата од адјувантна радиотерапија со намалување на големината на туморот и метастазите, но без бенефит врз вкупното преживување. Одговорот на туморот на неoadјувантната хемотерапија е силен прогностички фактор за преживување без прогресија на болеста (PFS) и за вкупното преживување (OS). Надвор од клиничка студија, онколошките панели не ја препорачуваат неoadјувантната хемотерапија.



## **Следење на пациентите по завршување на третманот**

Следењето се базира врз ризикот на пациентот за појава на рекуренца на болеста и личните желби на пациентите. Физикален преглед се препорачува на 3 до 6 месеци првите 2 години, потоа на секои 6 до 12 месеци наредните 3 до 5 години, а потоа еднаш годишно. Пациентите со висок ризик може да се следат пофреквентно на секои 3 месеци првите 2 години, споредбено со пациентите со низок ризик кои се следат на 6 месеци првите 2 години. Годишна цервикална /вагинална цитологија може да се користи за детекција на дисплазија на долен генитален тракт. Некои студии покажаа дека ПАП - тестовите не детектирале рекуренци кај пациенти со стадиум I и II кои биле асимптоматски по третманот.

Следењето на пациенти со стадиум I на болест се базира на симптоматологијата и клиничката загриженост за појава на рекурентна/метастатска болест при појава на абнормални пелвични, абдоминални или пулмонални симптоми при физикален наод.

Доколку е направен оперативен третман за зачувување на фертилитетот МРИ на мала карлица треба да се направи 6 месеци по операција, а потоа еднаш годишно во тек на 2 до 3 години постоперативно.

Кај пациенти со стадиум на болеста II или повисок ПЕТ-КТ е префериран радиолошки метод или компјутерска томографија (СТ) треба да се направи 3 до 6 месеци по завршен третман, додека пелвичната МРИ е опционална. Дополнителните испитувања секогаш треба да се водени од дополнителна симптоматологија и клиничка загриженост за рекурентна/метастатска болест.

Останати тестови се прават според клинички индикации како што се 6 месечна диференцијална крвна слика и биохемиски анализи со серумски креатинин и уреа.

Перзистентна или рекурентна болест бара дополнителни иследувања според клиничка индикација како што се хируршка експлорација во одредени случаи, по што следува терапија за релапс на болеста.

Битна е едукацијата на пациентите за појавата на симптоми кои сугерираат рекуренца на болеста како што се вагинален исцедок, губење на телесна тежина, анорексија, болка во малата карлица, колковите, во грбот или во нозете, перзистентна кашлица итн. Пациентите треба да бидат советувани и за водење на здрав начин на живот, намалување на обезитетот, подобрување на нутритивниот статус, физички вежби, сексуален живот, потенцијални доцни несакани ефекти од третманот. Доколку пациентите се активни пушачи треба да се советуваат како да прекинат со консумирање цигари и да се охрабрат за апстиненција од пушењето.

Пациентите кои имале радиотераписки третман може да имаат вагинална стеноза, вагинална сувост и треба да бидат советувани за сексуалното здравје, за имањето на редовни вагинални сексуални односи или употреба на вагинални дилататори и вагинални средства-либриканти. Вагинални дилататори може да се користат за спречување на вагиналната стеноза, со нивно користење се започнува од 2 до 4 недели по завршување со радиотерапија.

Пациентите кои преживеале радиотераписки третман на цервикален карцином имаат ризик од појава на радијационо индуциран втор канцер. во зрачната регија во близина на цервиксот (канцер на колон, ректум, анус, или бешика) и активно следење е потребно кај овие пациенти.

## Терапија за релапс на болеста

### 1. Локорегионална терапија

Пациентите со локализирана рекурентна на цервикален канцер по иницијален третман, може да се кандидати за радикален ре-третман, можни опции се: радиотерапија и/или хемотерапија или хируршки третман.

- Доколку пациентите предходно немале радиотераписки третман, или имаат рекурентна на болеста надвор од предходно радиотераписки третираната област, терапијата за релапс вклучува тумор-насочена радиотерапија EBRT со или без хемотерапија и/или брахитерапија, доколку е возможно треба да се размисли и за оперативен третман на релапсот, со или без интраоперативна радиотерапија (IORT- не е достапна во Р.С. Македонија). Хеморадиотерапија за рекурентна болест вклучува терапија со cisplatin или carboplatin како монохемотераписки агенси или cisplatin/fluorouracil. Доколку релапсот е брзо време по завршувањето на иницијалната хеморадиотерапија со овие агенси, алтернативна конкурентна хемотерапија со carboplatin, paclitaxel или gemcitabine е опција.
- Доколку рекурентната на болеста е централно локализирана во малата карлица, по радиотерапија треба да се размисли за пелвична егзентерација со или без интраоперативна радиотерапија (IORT). Хируршкиот морталитет од оваа оперативна интервенција е 5%, со стапка на преживување 50% кај внимателно селектирани пациенти, кај кои треба да се обрне и внимание на психосоцијалните и психосексуалните последици од операцијата и реконструктивните процедури.
- Кај пациенти со централен релапс на болеста опција е и радикална хистеректомија, или брахитерапија кај внимателно селектирани пациенти со мали централни лезии помали од 2 цм во дијаметар.
- Пациентите кои ќе искушат рекурентна на болеста по втора линија на дефинитивна терапија, без разлика дали тоа е хирургија или радиотерапија, имаат лоша прогноза. Можат да бидат третираны со системска терапија или со најдобра супортивна нега.

PRINCIPLES OF EVALUATION AND SURGICAL STAGING

TABLE 2: Resection of Locally Recurrent Cervical Cancer with No Distant Metastasis<sup>1</sup>

Comparison of Infrarevator Exenteration Types			Comparison of Suprarevator Exenteration Types		
	Anterior	Posterior	Total	Posterior	Total
Indication	Central pelvic recurrence Primary therapy for select FIGO stage IVA when primary radiation not feasible				
Intent	Curative				
Uterus, tubes, ovaries	Removed if still present	Removed if still present	Removed if still present	Removed if still present	Removed if still present
Vagina	Removed	Removed	Removed	Removed	Removed
Bladder and urethra	Removed	Preserved	Removed	Preserved	Removed
Rectum	Preserved	Removed	Removed	Removed	Removed
Anal sphincter	Preserved	Removed	Removed	Preserved, colonic anastomosis possible	Preserved, colonic anastomosis possible
Reconstruction options Urinary system	Ileal conduit or Continent diversion	N/A	Double barrel wet colostomy, <sup>n</sup> ileal conduit, or continent diversion	N/A	Double barrel wet colostomy, <sup>n</sup> ileal conduit, or continent diversion
Reconstruction options GI system	N/A	End colostomy	Double barrel wet colostomy <sup>n</sup> or end colostomy	End colostomy or anastomosis with temporary ileostomy	Double barrel wet colostomy, <sup>n</sup> end colostomy, or anastomosis with temporary ileostomy
Neovaginal reconstruction options	Myocutaneous flap (rectus, gracilis, etc.), or split-thickness skin graft with omental J-flap				

## 2. Терапија за метастатска болест

Пациентите кои ќе развијат далечни метастази, при иницијална презентација или при релапс на болеста, ретко се курабилни. Само кај одредени пациенти со изолирани далечни метастази кои се достапни за локален третман има можност за подолго преживување по:

- хируршка ресекција на метастазите со или без EBRT,
- употреба на локални аблативни терапии со или без EBRT,
- EBRT со или без хемотерапија.
- Може да се размисли за системска адјуватна хемотерапија. Пациенти кои имаат бенефит од агресивен локален третман на олигометастатска болест се оние со нодални, белодробни, хепатални или коскени метастази. По локална терапија, може да се размисли и за дополнителна адјуватна хемотерапија. За останатите пациенти со далечни метастази соодветен пристап е вклучување во соодветни клинички студии, хемотерапија или најдобра супортивна нега.
- Кога се работи за пелвична рекуренца кај пациентка која предходно е третирана со зрачна терапија со максимална дозволена доза палијација на локалната појава на болка или евентуална хируршка ресекција е скоро невозможна. Овие рекуренци се генерално нереспонсивни на хемотерапија и голем клинички предизвик е адекватна палијација на компликациите од болката и фистулите кои се јавуваат кај овие пациенти.
- Кратки курсеви на радиотерапија можат да обезбедат палијација на болката кај коскени метастази, болни метастатски зголемени пара-аортални лимфни јазли или супраклавикуларна метастатска лимфаденопатија.

- Хемотерапија е препорачана кај пациенти со екстрапелвични метастази или рекурентна болест кои не се кандидати за радиотерапија, или егзентеративна хирургија. Пациентите кои што ќе имаат одговор на хемотерапијата, може да имаат намалување на болката и на другите симптоми од метастатската болест. Доколку cisplatin бил предходно користен како радиосензитизирачки агенс, тогаш преферирани се хемотераписки комбинации со платина препарати, наспроти монокхемотерапија според резултатите од неколку рандомизирани студии. Одговорот на хемотерапијата во овие случаи е со кратко времетраење и ретко се постигнува продолжено преживување.
- **Прва линија на терапија за цервикален карцином**
- **Комбинации на цитостатици** кои содржат cisplatin се преферирани третмански опции кај пациенти со метастатска болеста кои иницијално имале конкурентна хеморадиотерапија со cisplatin.
- Преферирана комбинација е cisplatin/paclitaxel/bevacizumab, или cisplatin/paclitaxel и cisplatin/topotecan. Cisplatin /paclitaxel е посупериорна комбинација од останатите која сигнификантно го подобрува квалитетот на животот на пациентите, асоцирана е со помала токсичност (помалку тромбцитопени и анемии) во однос на другите комбинации на хемотерапии, но со појава на поизразена науzea, vomitus, инфекции, и алопеција во однос на другите режими.
- Додавањето на bevacizumab на хемотераписките режими: cisplatin/paclitaxel/bevacizumab и topotecan/paclitaxel/bevacizumab, во прва линија метастатски сетинг, кај перзистентен или рекурентен цервикален канцер, сигнификантно го подобрува вкупното преживување кај пациентите и покрај тоа што лекот е асоциран со висока токсичност (хипертензија, тромбемболични настани, гастроинтестинални фистули), но истиот не го намалува сигнификантно квалитетот на животот на пациентите. Комбинацијата на carboplatin/paclitaxel/bevacizumab е преферирана комбинација кај рекурентен и метастатски цервикален карцином.
- Помалку токсичната комбинација на carboplatin/paclitaxel е исто ефикасна како и циплатинските комбинации кај рекурентен метастатски цервикален карцином.
- Кај пациенти кои не се кандидати за терапија со таксани cisplatin/topotecan е соодветна алтернативна опција.
- **Монокхемотерапија:** cisplatin е префериран како монокхемотерапија кај метастатски цервикален карцином, со стапки на одговор од 20% до 30% со повремени комплетни одговори. Вкупното преживување со cisplatin е околу 6 до 9 месеци.
- Carboplatin и paclitaxel се толерабилни и ефикасни како терапија во прва линија. Монокхемотерапија со било кој од овие три агенси cisplatin, carboplatin и paclitaxel, обезбедува палијација кај рекурентна болест, кај која нема можност за оперативен третман или за радиотераписки третман.

- **Втора линија на терапија за цервикален карцином**
- Pembrolizumab е опција за втора линија на терапија за третман на PD-L1 позитивен или MSI-H/dMMR цервикален канцер.
- Други агенсии кои покажале одговор и продолжување на преживувањето без прогресија на болеста (PFS), може да се користат во втора линија на терапија се bevacizumab, albumin-bound paclitaxel, (nab-paclitaxel), docetaxel, fluorouracil, gemcitabine, ifosfamide, irinotecan, mitomycin, topotecan и vinorelbine.

### Најдобра супортивна нега

Пациенти со рефракторен системски канцер, бараат координиран пристап кој вклучува нега во специјализирани хосписи, консултации со специјалисти за третман на болка, емотивна и духовна поддршка, индивидуализиран третман според ситуацијата на пациентот.

SYSTEMIC THERAPY FOR CERVICAL CANCER <sup>a</sup>		
Squamous Cell Carcinoma, Adenocarcinoma, or Adenosquamous Carcinoma		
Chemoradiation	Recurrent or Metastatic Disease	
	First-line Therapy <sup>b,c</sup>	Second-line or Subsequent Therapy <sup>g</sup>
<b>Preferred Regimens</b> • Cisplatin • Carboplatin if patient is cisplatin intolerant	<b>Preferred Regimens</b> • Pembrolizumab + cisplatin/paclitaxel ± bevacizumab for PD-L1–positive tumors (category 1) <sup>d,e,f,1</sup> • Pembrolizumab + carboplatin/paclitaxel ± bevacizumab for PD-L1–positive tumors (category 1) <sup>d,e,f,1</sup> • Cisplatin/paclitaxel/bevacizumab <sup>d,2</sup> (category 1) • Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab <sup>d</sup>  <b>Other Recommended Regimens</b> • Cisplatin/paclitaxel (category 1) <sup>3,4</sup> • Carboplatin/paclitaxel <sup>5,6</sup> (category 1 for patients who have received prior cisplatin therapy) • Topotecan/paclitaxel/bevacizumab <sup>d,2,7</sup> (category 1) • Topotecan/paclitaxel <sup>7</sup> • Cisplatin/topotecan <sup>7</sup> • Cisplatin <sup>4</sup> • Carboplatin <sup>8,9</sup>	<b>Preferred Regimens</b> • Pembrolizumab for TMB-H tumors <sup>e,h</sup> or PD-L1–positive or MSI-H/dMMR tumors <sup>e,f,10</sup> • Tisotumab vedotin-tftv <sup>11</sup>  <b>Other Recommended Regimens</b> • Bevacizumab <sup>d</sup> • Paclitaxel <sup>9,12</sup> • Albumin-bound paclitaxel • Docetaxel • Fluorouracil • Gemcitabine • Pemetrexed • Topotecan • Vinorelbine • Irinotecan (category 2B)  <b>Useful in Certain Circumstances</b> • Nivolumab for PD-L1–positive tumors <sup>e,f,13</sup> • Selpercatinib for RET gene fusion-positive tumors • Larotrectinib or entrectinib for <i>NTRK</i> gene fusion-positive tumors (category 2B)

Small Cell NECC <sup>j</sup>		
Chemoradiation <sup>k</sup>	Recurrent or Metastatic Disease	
	First-line Therapy <sup>c</sup>	Second-line or Subsequent Therapy
<u>Preferred Regimens</u> • Cisplatin + etoposide <sup>i,14,15</sup>  <u>Other Recommended Regimens</u> • Carboplatin + etoposide if patient is cisplatin intolerant <sup>l</sup>	<u>Preferred Regimens</u> • Cisplatin/etoposide • Carboplatin/etoposide  <u>Other Recommended Regimens</u> • Cisplatin/etoposide + atezolizumab (or durvalumab) <sup>16,17</sup> • Carboplatin/etoposide + atezolizumab (or durvalumab) <sup>16,17</sup> • Topotecan/paclitaxel/bevacizumab <sup>d,18</sup> • Cisplatin/paclitaxel • Carboplatin/paclitaxel (for patients who have received prior cisplatin therapy)	<u>Other Recommended Regimens</u> • Bevacizumab <sup>d</sup> • Albumin-bound paclitaxel • Docetaxel • Topotecan • Topotecan/paclitaxel • Cisplatin/topotecan • Cisplatin • Carboplatin • Paclitaxel • Irinotecan (category 2B)

## Радиотерапија

Радиотерапија се користи во третманот на пациенти со цервикален карцином како

- дефинитивна терапија кај локално напредната болест, или кај пациенти кои не се кандидати за оперативен третман.
- адјуватна терапија по радикална хистеректомија за оние кои имаат по еден, или повеќе патолошки ризик фактори (позитивни лимфни јазли, параметријална инфилтрација, позитивни хируршки маргини, тумор со големи димензии, длабока стромална инвазија, LVSI).

Оптимален стејџинг на болеста за прецизна делинеација на примарниот туморски волумен и подлежаечките лимфни јазли во кои се дренира туморот, вклучително и сликовната дијагностика со КТ, МРИ или ПЕТ-КТ се препорачуваат кај пациенти во Stage IB2, IIA2 и за напредни стадиуми на болеста. Треба прецизно да се одреди екстензијата на туморот, особено кон вагината или параметријалната инволвираност.

Технолошките придобивки од радиолошките снимки, компјутеризирано планирање на радиотерапискиот третман, употребата на линеарните акцелератори, овозможува прецизно испорачување на зрачната доза во карлицата. Физичката точност на дозната распределба мора да се поклопува со познавањето на раширеноста на туморот, потенцијалните патишта на негово ширење, и локорегионална рекуренца со цел максимално да се опфати таргетот во тек на зрачната терапија.

КТ -базираното третманско планирање на радиотерапија со конформално блокирање и дозиметрија е стандарден пристап во остварувањето на зрачната терапија (EBRT). МРИ е најдобриот радиолошки модалитет за одредување на мекоткивната и параметријална инфилтрација кај пациенти со напреднати стадиуми на болеста. За пациенти кои не се хируршки стејжирани ПЕТ е од голема помош за делинеација на нодалниот волумен, а постоперативно може да го потврди отстранувањето на абнормалните лимфни јазли.

РТ е насочена кон местата со позната или суспектна зафатеност со туморот, насочено кон карлицата со или без параорталната регија.

Брахитерапија е битна компонента во дефинитивен третман на иноперабилни карциноми на цевикс со нејзиниот интракавитарен и/или интерстицијален пристап, но може да се употребува и како адјуватна терапија. Брахитерапија се комбинира со EBRT во интегриран третмански план. МРИ базирана брахитерапија дава голема прецизност во делинеација на резидуалната туморска геометрија.

Со EBRT обично се дава доза од 45-50.4 Gy на примарниот тумор, и на регионалните лимфни јазли, во дневна фракција од 180-200cGy. За метастатски променетите, зголемени лимфни јазли се препорачува дополнителна зрачна доза до 55-60Gy. Во текот на зрачењето како хемосензибилизатор се користи cisplatin 40mg/m<sup>2</sup>, еднаш неделно во текот на зрачната терапија, 5 до 6 апликации. Потоа се продолжува со интракавитарна HDR-ВТ со интраутерин тандем-ринг апликатор (3-4 фракции со DTT=7Gy, еднаш неделно, во тек на 3-4 недели) со што се остварува дополнителна доза во високоризичниот волумен и резидуалниот тумор на грлото на матката.

Адаптивната брахитерапија сликовно водена (IGABT) овозможува да се оствари препорачана доза во волуменот со висок ризик од 85-90Gy EQD2 (изоелективна доза). Во центри без можност за планирање на IGABT како што е нашата УК за Радиотерапија и Онкологија Скопје, и натаму важат препораките за планирање во точка А (точка на 2 цм од надворешниот отвор на грлото на матката, 2цм латерално), која што треба да прими доза поголема од 75Gy (EQD2) за

високоризичен волумен до 3 цм, а поголема за високоризичен волумен со широчина над 4 цм. Кога се планира брахитераписки третман се рефрираат и рестриктивни дози во ICRU точките, заедно со 3-Д волуменски ограничувања на органите од ризик (ректум, сигма, мочен меур). Радиоактивните извори кај LDR и HDR ВТ обично цезиум или иридиум се користат со подеднаков успех. Во нашата клиника се користи HDR-ВТ со употреба на иридиум како радиоактивен извор.

Stereotactic body radiotherapy (SBRT) овозможува апликација на многу висока доза фокусирана EBRT во 1 до 5 фракции на изолирани метастатски промени, или кај лимитирана болест во реирадијационен сетинг.

Во Р. С Македонија во моментов не е достапна МРИ -базирана брахитерапија, ниту Image guided adaptive brachytherapy (IGABT), не е достапна и SBRT.

Концептот кој го вклучува GTV-gross туморски волумен, CTV- клинички таргет волумен и PTV-планираниот таргет волумен, органи од ризик (OARs) и дозно-волуменскиот хистограм (DVH), ја дефинираат конформалната радиотерапија, кај 3D-CRT која е златен стандард во зрачната терапија на цервикални карциноми и IMRT (Intensity-modulated RT) техниката.

Голема посветеност на деталите и репродукцибилност (вклучувајќи го дефинициите за таргетот и нормалните околни ткива, движењето на пациентите и на внатрешните органи, деформациите на меките ткива, ригорозни дозиметрички мерења и контрола на квалитетот) се неопходни за правилно изведување на IMRT и останатите високо конформални техники. Рутински cone-beam CT (CBCT) се корисни во дефинирање на дневните интерни мекоткивни позиционирања.

Волуменот за EBRT треба да ја покрива целокупната туморска зафатеност доколку е присутен туморот, парамериумот, утеросакралните лигаменти, со маргина кон вагината од најмалку 3 цм од евидентната болест, и останатиот нодален волумен од ризик. Кај пациенти со негативни лимфни јазли, зрачниот волумен треба да ги вклучува целосно внатрешни, надворешни иличани лимфни јазли, обтураторниот и пресакрален лимфен базен. Кај пациенти со повисок ризик за зафаќање на лимфните јазли (големи тумори со суспектни или потврдени позитивни лимфни јазли во пелвис), зрачниот волумен треба да ги опфати и заедничките илијачни лимфни јазли. За пациенти со потврдена зафатеност на заеднички илијачни лимфни јазли и/или параортална лимфна зафатеност, препорачана е extendend- field пелвична и параортална радиотерапија, до ниво на ренални крвни садови (или уште поцефалично во зависност од дистрибуцијата на зафатените лимфни јазли). За лезии во долната третина на вагина, ингвиналните лимфни јазли мора да бидат третирани со зрачна терапија.

EBRT се остварува со мултипни конформални полиња со користење 3D-CRT три-димензионалната конформална радиотерапија или интензитет-модулирани волуметриски техники како што е IMRT и VMAT (volumetric-modulated arc therapy). IMRT значително ја намалува дозата во цревата и другите критични структури во постоперативни зрачни планови (по реализирана хистеректомија) или кога има волуменски голема нодална зафатеност на регионалните лимфни јазли. IMRT и SBRT не треба да се користат како алтернативни брахитераписки методи кај централна болест кај пациенти со интактен цервикс. IMRT обезбедува поголема доза да се достави до зафатените позитивни лимфни јазли, а истовремено помала доза да примат местата каде сакаме да постигнеме контрола на микроскопската болест, со употребата на симултано-интегриран буст (SIB) таргетот може да биде бустирани со доза по фракција од 2. 1 Gy или 2. 2 Gy во зависност од подлежаечките OARs. На овај начин позитивните лимфни јазли може да бидат бустирани од 54Gy до 63Gy со особено внимание на дозните ограничувања на здравите ткива. IMRT техниката на РТ станува многу широко прифатена,



асоцирана е со сигнификантно пониска гастроинтестинална и уринарна токсичност во однос на стандардната РТ.

Употребата на extendent-field РТ за третман на окултни или макроскопски зголемени параортални лимфни јазли мора да биде внимателно испланирана за да обезбеди адекватна доза од 45Gy за микроскопската болест, без да бидат надминати тенкоцревните, бубрежните дози на толеранција и дозната толеранција на рбетниот мозок.

Кај пациенти со локално напреднат цервикален карцином иницијалниот радиотераписки третман од 45Gy (40-50.4Gy) на пелвичната регија е неопходен да се постигне намалување на туморот за оптимална интракавитарна брахитераписка апликација со која ќе се направи дополнително бустирање на иницијалниот туморски волумен со дополнителни 30-40Gy со употреба на сликовно водена (преферирана), или во точка А кај (low dose rate equivalent dose) до тотална доза во точка А од најмалку 80 Gy препорачана за мали тумори и доза поголема и еднаква на 85Gy која е препорачана кај поголеми тумори. Точката А ја претставува парацервикалната референтна точка, која е најмногу користена во светски рамки како репродуцирачки дозиметриски параметар. Лимирачки за точка А дозирачкиот систем е тоа што не ја зема во предвид тридимензионалната форма на туморот, ниту индивидуалните корелации на туморот со околните нормални ткивни структури. Во точката А прескрипција на дозата е обично 5. 5Gy x 5 фракции кај болест во ран стадиум, или 6Gy x 5 фракции кај големи тумори и кај оние кои покажуваат слаб одговор. Во Европските студии се користат интракавитарни дози на волумен со висок ризик CTV-HR 28Gy/ односно 7Gy x 4 фракции. Во Р.С Македонија се користат и интракавитарни дози на волумен со висок ризик CTV-HR 21Gy / односно 7Gy x 3 фракции.

Интерстициелната брахитерапија е напредна техника со употреба на мултипни игли/катетри внесени во туморот-таргетот со цел да се максимизира дозата во таргетот, доколку интеркавитарната не е доволна или анатомијата на туморот бара дополнителна интерстицијална брахитерапија. Овој вид на брахитераписка апликација во Р. С Македонија не е достапен за употреба.

За HDR фракционирана брахитерапија 6Gy x 5 фракции номинална доза, резултира со номинална HDR-доза од 30Gy (со употреба на линерано квадратниот модел за конвертирање на номинална HDR-доза во биолошки еквивалентна LDR -доза), тоа би било еквивалентно на 40Gy во точка А (tumor surrogate dose) при употреба на LDR-BT.

Постоперативна (по спроведена хистеректомија) адјувантна зрачна терапија се спроведува кај пациенти со еден или повеќе патолошки ризик фактори и зрачниот волумен ги вклучува горните 3 до 4 цм од вагиналниот каф, параметриумот, и нодалниот базен на мала карлица (внатрешни и надворешни илијачни лимфни јазли, обрuratorни и пресакрални). Ако има нодална зафатеност горната граница се поместува нагоре. Се препорачува доза од 45Gy со стандардно фракционирање со IMRT, а доколку сеуште постои нодална зафатеност која оперативно не е отстранета дополнителен високо конформален буст од 10 до 20Gy може да се аплицира врз аденопатијата.

Кај постоперативни пациенти со позитивна или блиска вагинална мукозна хируршка маргина може да се употреби вагинален брахитераписки цилиндер како boost на EBRT. Прескрипција на дозата е на вагиналната површина или најчесто на 5 мм од површината, со типични шеми на фракционирање 5, 5 Gy x 2 фракции на 5 мм, или 6Gy x 3 фракции доза на вагиналната површина.

Неколку ретроспективни студии покажале дека продолжен радиотераписки третман има несакан ефект врз крајниот исход од третманот. Продолжување на вкупниот третман повеќе од 6 до 8

недели резултира со намалување во пелвичната контрола и специфичното преживување за 0.5 % до 1% за секој екстра ден одложување на вкупното третманско време.

Генерално прифатено е мислењето дека целокупниот радиотераписки третман (EBRT +BT) треба да биде завршен во временски период од 8 недели, одложување или паузи во радиотерапискиот третман треба да се избегнуваат.

За сите пациенти генерално е прифатено дека пелвисот толерира доза од EBRT 40-50Gy. Зафатеноста на параметриумот и позитивните лимфните јазли може да се третира со посебно контуриран boost до 60-65 Gy. Интракавитарен брахитераписки boost бара внимателно поставување на апликаторите во утерусот, низ цервикалниот канал и на вагиналниот апекс и соодветна вагинална тампонада за максимално да се намали дозното оптоварување на ректумот и мочниот меур.

Планирањето на радиотераписки третман кај цервикален карцином мора да ги земе во предвид потенцијалните ефекти врз околните критични структури-органи од ризик како што се ректум, мочен меур, сигмоид, тенките црева и коските.

Акутните ефекти како што се дијареа, иритација на мочниот меур и замор, до некој спепен се јавуваат кај сите пациенти кои спроведуваат зрачен третман за цервикален карцином и се потенцирани со конкурентната хеморадиотерапија. Акутните ефекти се третираат со медикаменти и супортивна терапија и генерално сами се разрешуваат по завршувањето на зрачниот третман. За да се избегне третман-асоцирана менопауза кај жени помлади од 45 години со ран стадиум на цервикален карцином, оваријална транспозиција може да се направи пред започнување со пелвична радиотерапија.

Доцните несакани ефекти од радијациониот третман на цервикален карцином се повреда на мочниот меур, ректумот, тенките црева, и пелвичната скелетна структура. Ризикот од големи компликации (опструкција, фиброза, некроза, и фистули) зависи од волуменот, тоталната доза, дозата по фракција, и специфичната радиосензитивност на нормалното ткиво кое е ирадирано.

## PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY

### NORMAL TISSUE DOSE CONSTRAINT GUIDELINES FOR CERVICAL CANCER<sup>11-15</sup>

Organs at Risk	Dose Recommendation	
	Soft Constraint	Hard Constraint
<i>Intact Cervix</i>		
Bowel	Up to 30% receives 40 Gy	No more than 70% receives 40 Gy
	V45 ≤ 200 cc	V45 < 250 cc
	For nodal boost: V55 < 5 cc	For nodal boost: V55 < 15 cc
Bladder	V45 < 50%	Dmax < 115%
Rectum	V45 < 50% V30 < 60%	Dmax < 115%
Femoral Heads	V30 < 15%	Dmax < 115%
Bone Marrow (optional)	V10 < 80% V20 < 66%	V10 < 90% V20 < 75%
Spinal Cord	Dmax 45Gy	
Kidney	Dmean < 10 Gy	Dmean < 15 Gy
Duodenum	V55 < 5 cc	V55 < 15 cc

Organs at Risk	Dose Recommendation	
	<i>Soft Constraint</i>	<i>Hard Constraint</i>
<i>Post-op Cervix</i>		
Bowel	Up to 30% receives 40 Gy	No more than 70% receives 40 Gy
Bladder	Up to 35% receives 45 Gy	No more than 70% receives 45 Gy
Rectum	Up to 80% receives 40 Gy	Less than 100% receives 40 Gy
Femoral Heads	Up to 15% receives $\geq 30$ Gy	Up to 20 % receives $\geq 30$ Gy
Bone Marrow (optional)	Up to 90% receives 10 Gy	90% does not receive greater than 25 Gy
Bone Marrow (optional)	Up to 37% receives 40 Gy	No more than 60% receives 40 Gy
Spinal Cord	Dmax 45 Gy	--
Kidney	Dmean < 10 Gy	Dmean < 15 Gy
Duodenum	V55 < 5 cc	V55 < 15 cc

Organs at Risk	Dose Recommendation	
	<i>Soft Constraint</i>	<i>Hard Constraint</i>
<i>Vulva</i>		
Anorectum	Dmax < 65 Gy	--
Femoral Heads	Dmax < 55 Gy	--
Bladder	Dmax < 65 Gy	--

<i>Brachytherapy</i>			
Organs at Risk	Ideal Dose Constraint (cGy) (EQD <sub>2,3</sub> )	Maximum Dose Constraint (cGy) (EQD <sub>2,3</sub> )	ICRU Point (cGy) (EQD <sub>2,3</sub> )
Rectum	< 6500 D2 cc	<7500 D2 cc	< 7500 point dose
Bladder	7500-8000 D2 cc	< 9000 D2 cc	< 7500 point dose
Vagina (recto-vaginal point)	< 6500 point dose	< 7500 point dose	--
Sigmoid	< 7000 D2 cc	< 7500 D2 cc	--
Bowel	< 7000 D2 cc	< 7500 D2 cc	--

## **Цервикален карцином во бременост**

Цервикален карцином е најчесто дијагностициран гинеколошки карцином кај бремените жени. Најчесто бремените жени имаат stage I цервикален карцином. Инвазивен цервикален карцином во бременост создава една клиничка дилема и бара мултидисциплинарна грижа.

Жените треба да ја донесат тешката одлука дали ќе го одложат започнувањето со третман до постигнувањето на фетална зрелост или веднаш ќе се започне со третман согласно стадиумот на нивната болест.

Жените кои ќе го одложат третманот до постигнување на фетална зрелост треба да се породат со царски рез, со последователна радикална хистеректомија и дисекција на лимфните јазли.

Радикална трахелектомија со презервација на бременоста со успех е направена кај неколку брени пациентки со ран стадиум на цервикален карцином.

Пациентките со ран стадиум на болеста може да преферираат радикална хистеректомија и нодална дисекција наспроти радиотерапија со цел да се избегне радијационата фиброза и да се презервираат јајниците.

Оние што ќе одберат радиотерапија, традиционалната РТ со или без хемотераписки протоколи потребно е да претрпи модификации.