

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

(РАБОТНА ВЕРЗИЈА)

Ажурирана верзија 08/2025

**ЈЗУ “Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија” -
Скопје
08/2025**

Ракот на грлото на матката е голем здравствен проблем во светот, кој главно ги погодува младите жени. Глобално годишната инциденца на цервикален карцином во 2020 год. била 604.127, со годишна стапка на смртност од 341.831. Во Р. С. Македонија стапката на инциденца во 2020 год. 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, а 85% од случаевите се јавуваат во земјите во развој каде цервикалниот карцином е водечка причина за канцер асоцирана смрт во женската популација. Појавата на цервикалниот карцином, се намалува во САД, Австралија, како и во многу европски земји (Шведска, Австрија, Словенија), поради широката употреба на скрининг програмите за цервикален канцер, а се зголемува во земјите во развој каде скринингот не е достапен, лошо е организиран, слаба здравствена култура кај жените.

Ефективниот третман на цервикален карцином со хирургија и конкурентна хеморадиотерапија може да даде 5-годишно преживување во 92% од жените со I стадиум на болест, во 59% од жените со II-III стадиум на болест, во 17% од жените со IV стадиум на болест и во помалку од 5% од жените со рекурентна болест.

Во земјите во развој, како во Р. С. Македонија висок % од пациентите се во локално напредната болест при прво поставување на дијагнозата, што директно е поврзано со прогнозата на болест. Оттука, многу е важно да се потенцира дека превенцијата и раното откривање на оваа болест се од огромно витално значење.

Епидемиологија

Перзистентна HPV (Human PapillomaVirus) инфекција е најважен фактор во развојот на цервикалниот карцином. Неговата инциденца е во корелација со преваленцата од ХПВ 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%.

Постојат повеќе високо ризични типови на ХПВ вирусот (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68), кои имаат потенцијал да направат цитолошки промени, преканцерози, па и јасен инвазивен карцином на грлото на матката. Имунизацијата актуелно во 2025 год. се спроведува со 9-валентна вакцина, која штити инфекции од 9 типа од високо ризичните типови (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58). Истата се спроведува и кај девојчиња и момчиња.

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 сексуални партнери, историја на сексуално преносливи болести, одредени автоимуни болести, хронична имunosупресија. При докажана ХПВ инфекција и/или развиен карцином, кај актуелни пушачи се советува прекин на пушењето.

Патологија

Има три основни (најчести) категории на инвазивен карцином на грлото на матката:

- сквамозен карцином (75-90%),
- аденокарцином и
- аденосквамозен карцином (10-25%).

Останати поретки хистопатолошки типови се: small cell neuroendocrine carcinoma, large cell neuroendocrine carcinoma, Glassy cell carcinoma, sarcoma, 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 грлото на матка за преглед е прилично добра, па оттука цервикалната цитологија со Papanicolaou (PAP)-тест и можноста за цервикална биопсија, се лесно достапни и во висок процент обезбедуваат точна 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 ендоцервикалниот канал.

Последниве години веќе е потврдено дека скринирањето само со клинички преглед и цервикална цитологија не е доволно, туку потребно е да се прави и редовна ХПВ типизација, за рано откривање на евентуални високо ризични типови од вирусот. Целта е контрола на инфекцијата и/или нејзино излекување, со што ќе се превенира преканцероза и/или *in situ* (неинвазивен карцином) и/или јасно инвазивен карцином.

Дијагноза рак на грлото на матка 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 рак 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 со негова хоризонтална димензија и длабочината на инвазија, статусот на ресекционите рабови (ендоцервикални, 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

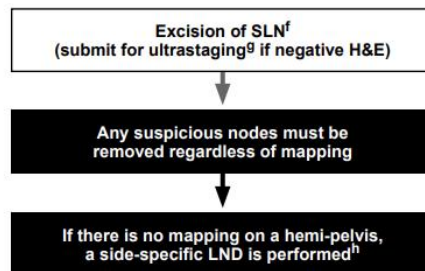
на најголемиот метастатски депозит, сите микро и макрометастази треба да бидат опишани, зафатеност со тумор на параметриумот, вагиналниот каф, јајцеводите, јајниците, перитонеум, оментум, зафатеност на други ткива и органи, присуство на далечни транспланти и наоди од дополнителни имунохистохемиски испитувања.

- 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[®]



H&E: Hematoxylin and eosin staining
LND: Lymphadenectomy
SLN: Sentinel lymph node

Утврдување проширеност 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 проширеност на болеста се:

- гинеколошки преглед која ја утврдува големината на туморот, начинот на негов раст (ендофитичен, улцеративен, егзофитичен) и евентуално можно ширење во вагината,
- дигито-ректален преглед за проценка на големината на туморот (ендоцервикални гломазни тумори), зафатеност на параметриумот, ретко присуство на карлична лимфаденопатија,
- магнетна резонанца (МР) на карлица со и.в. контраст е златен стандард при проценка на големината на туморот, инвазија на утерусниот истмус, параметриумот, матката, но и односот на туморот со околните органи и ткива (ректум, мочен меур, мочоводи, големи крвни садови). МР 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 на абдомен со и.в. контраст не е метод за проценка на локалната раширеност на болеста, туку е потребна за евалуација на паренхимски органи од абдомен. Кај пациентки кои не смеат да прават МР (со метални предмети во телото; со сериозни проблеми со бубрезите; алергични на контрастното средство од МР; кои не можат долго време да лежат неподвижни во лежечка позиција; со прекумерна тежина), КТ абдомен и мала карлица со и.в. контраст може да биде замена.

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

- позитронско емисиона томографија - КТ подржана (ПЕТ-КТ) е метод за проценка на раширеност на болеста во стадиум IB1-IB3, II- IVA на карцином на грлото на матката, во случаи кога со другите радиолошки испитувања има нејасен наод,
- доколку не е достапен ПЕТ-КТ индицирана е компјутерска томографија (КТ) со и.в. контраст на торакс, абдомен, карлица,
- абдоминална МР со и.в. контраст е корисен дијагностички тест за проценка на раширеност на болеста на лимфните јазли и другите органи во абдомен.
- хируршки стејдинг 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 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 имунохистохемиските наоди на туморот.

Во употреба се SEDLIS прогностички критериуми кои помагаат во одредување адјувантен третман, вклучуваат:

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

Дополнителни ризик фактори се хистологијата на туморот (аденокарциномска, неуроендокрина 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.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 4.2025 Cervical Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

SEDLIS CRITERIA FOR EXTERNAL PELVIC RADIATION AFTER RADICAL HYSTERECTOMY
IN NODE-NEGATIVE, MARGIN-NEGATIVE, PARAMETRIA-NEGATIVE CASES^{a-c,1,2}

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

Прикажана е актуелно прифатената класификација International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) од 2018 год.:

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

Stage	Description
I	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 ≤ 5 mm ^a
IA1	Measured stromal invasion ≤ 3 mm in depth
IA2	Measured stromal invasion > 3 mm and ≤ 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 ^b
IB1	Invasive carcinoma > 5 mm depth of stromal invasion and ≤ 2 cm in greatest dimension
IB2	Invasive carcinoma > 2 cm and ≤ 4 cm in greatest dimension
IB3	Invasive carcinoma > 4 cm in greatest dimension
II	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 ≤ 4 cm in greatest dimension
IIA2	Invasive carcinoma > 4 cm in greatest dimension
IIB	With parametrial invasion but not up to the pelvic wall
III	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), ^c irrespective of tumor size and extent (with r and p notations).
IIIC1	Pelvic lymph node metastasis only
IIIC2	Paraortic lymph node metastasis
IV	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 approaches) 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 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 см во дијаметар. Во овој случај се отстранува цервиксот со вагинална маргина и околните лигаменти, оставајќи 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 см 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 хируршко 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 ≤ 2 см 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 см и метастази во заеднички илијачни лимфни јазли. Прогнозата е подобра кај пациентки кои имале хируршки систем на класификација со опис на 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, IIA1 цервикален карцином: радикална хистеректомија со билатерална пелвична дисекција на лимфни јазли (со или без SLN мапирање) се преферирани третмански опции.

Радикална хистеректомија е преферирана во однос на едноставната, поради пошироката парацервикална ресекција, која ги вклучува кардиналните 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 IIA2 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 здравување 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 ≤ 2 см во дијаметар. Ултрасејцинг 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 см 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 Therapy¹

Comparison of Hysterectomy Types			
	Simple Hysterectomy (Type A) ²	Modified Radical Hysterectomy (Type B) ²	Radical Hysterectomy (Type C1) ²
Indication	Stage IA1–IB1 meeting conservative surgery criteria	Select IA1 with LVSI–IB1	Local disease without obvious metastasis, including: Select stage IB1–IIA1
Intent	Curative	Curative for small lesions	Curative for larger lesions
Uterus	Removed	Removed	Removed
Ovaries	Optional removal	Optional removal	Optional removal
Cervix	Completely removed	Completely removed	Completely removed
Vaginal margin	Minimal	1–2 cm margin	Upper 1/4 to 1/3 of vagina
Ureteral dissection	Not mobilized	Ureters unroofed and dissected from cervix	Ureters unroofed and dissected from cervix and from lateral parametria
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
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
Bladder	Mobilized caudal to cervix	Mobilized to upper vagina	Mobilized to middle vagina
Rectum	Not mobilized	Mobilized below cervix	Mobilized below middle vagina
Surgical approach	Vaginal or laparotomy or minimally invasive	Laparotomy	Laparotomy

Примарен третман за ран стадиум на болест

FIGO Stage IA1

Препораките за третман на овој 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 трахелектомија 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 70-80 Gy ТТД во точка 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 стрејтинг 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 ≤ 2 см во дијаметар. Може да се размисли и за SLN мапирање. Тумори со димензии од 2 - 4 см, 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 75-80 Gy 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.

Локално - напредната болест Stage IIВ-IVА 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.
- Pembrolizumab во комбинација со хеморадиотерапија (EBRT проследена со брахитерапија) е индициран за третман на локално напреднат цервикален карцином од III-IVА стадиум според FIGO 2014 кај пациенти кои не примале предходно дефинитивна терапија.

ПЕТ-КТ е индициран за Stage IB2, или поголем стадиум, за евалуација на нодалната зафатеност или екстрапелвично ширење на туморот. МР 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 соодветен избор 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 парааортални/или пелвични лимфни јазли, без далечни метастази, препораката е extended -field PT (со вклучување на парааортални 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).
- Неоадјувантна хемотерапија по што следува хируршки третман се користи само во случаи каде што радиотерапијата не е достапна. Споредено со оперативен третман кај ран стадиум на цервикален карцином, неоадјувантна 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 неоадјувантната 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 неоадјувантната хемотерапија.

Следење на пациентките по завршување на третманот

Следењето се базира врз ризикот на пациентот за појава на рекуренца на болеста. Физикален преглед се препорачува на секои 3 до 6 месеци во првите 2 години, потоа на секои 6 до 12 месеци во 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 - тестот не детектирал рекуренци кај пациенти со стадиум I-II, асимптоматски по третманот.

Следењето на пациенти со стадиум I 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, МР на мала карлица со и.в. контраст 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 (КТ) треба да се направи 3 до 6 месеци по завршен третман, додека пелвичната МР 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, колкови, 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 пушење.

Пациентите кои имале радиотераписки третман може да имаат вагинална стеноза, вагинална сувост и треба да бидат советувани за сексуалното здравје, за редовни вагинални сексуални односи (поради сраснувања и стеноза на вагината) или употреба на вагинални дилататори и вагинални средства-лубриканти. 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 кај кои е спроведен радиотераписки третман, поради 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 затоа е потребно активно следење на овие пациенти.

Терапија за релапс на болеста

1. Локорегионална терапија

Пациентите со локализирана рекурентна 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-насосочена 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 монокхемотераписки 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.
- Bevacizumab доколку не е предходно аплициран, може да биде опција од избор, во комбинација со хемотерапија и како терапија на одржување, доколку се постигне најмалку стабилна болест.
- 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 см во дијаметар.

- Пациентите со рекурентна на болеста по втора линија на дефинитивна терапија, без разлика дали тоа е хирургија или радиотерапија, имаат лоша прогноза. Можат да бидат третирани 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 Metastasis¹

Comparison of Infralevator Exenteration Types				Comparison of Supralevator 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, ^m ileal conduit, or continent diversion	N/A	Double barrel wet colostomy, ^m ileal conduit, or continent diversion
Reconstruction options GI system	N/A	End colostomy	Double barrel wet colostomy ^m or end colostomy	End colostomy or anastomosis with temporary ileostomy	Double barrel wet colostomy, ^m 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 рекурентна кај пациентка предходно третирана со зрачна терапија со максимална дозволена доза, палијација на локалната појава на болка или евентуална хируршка ресекција е скоро невозможна. Овие рекуренти 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 парааортални 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 или cisplatin/topotecan. Cisplatin/paclitaxel е посупериорна комбинација од останатите, бидејќи сигнификантно го подобрува квалитетот на животот на пациентите, асоцирана е со помала токсичност (помалку тромбоцитопении и анемии) во однос на другите комбинации на хемотерапии, но со појава на поизразена наузеа, vomitus, инфекции и алопеција.
- Додавањето на bevacizumab кон 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, протеинурија, тромбоемболични настани, гастроинтестинални фистули), но истиот не го намалува сигнификантно квалитетот на живот на пациентите. Комбинацијата на carboplatin/paclitaxel/bevacizumab е преферирана комбинација кај рекурентен и метастатски цервикален карцином.
- Помалку токсичната комбинација carboplatin/paclitaxel е исто ефикасна, како и цисплатинските комбинации кај рекурентен метастатски цервикален карцином.
- Кај пациенти кои не се кандидати за терапија со таксани, cisplatin/topotecan е соодветна алтернативна опција.
- Pembrolizumab во комбинација со хемотерапија (најчесто со carboplatin/paclitaxel), со или без бевацизумаб, е индициран за третман на перзистентен, рекурентен и/или метастатски цервикален карцином со изразен PD-L1 CPS $\geq$ 1.

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.

PLEASE NOTE that use of this NCCN Content is governed by the End-User License Agreement, and you MAY NOT distribute this Content or use it with any artificial intelligence model or tool.
Printed by Violeta Kitarovska on 7/9/2025 11:12:37 AM. Copyright © 2025 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All Rights Reserved.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 4.2025 Cervical Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

SYSTEMIC THERAPY FOR CERVICAL CANCER ^{a,b}		
Squamous Cell Carcinoma, Adenocarcinoma, or Adenosquamous Carcinoma		
Chemoradiation ^c	Recurrent or Metastatic Disease	
	First-line Therapy ^{c,h}	Second-line or Subsequent Therapy ^{h,k}
Preferred Regimens • Cisplatin + pembrolizumab^{d,e,f,1} ► category 1: FIGO 2014 Stage IIIA, IIIB, and IVA ► category 2B: select FIGO 2018 stage III–IVA • Carboplatin + pembrolizumab^{d,e,f,1} if cisplatin intolerant ► category 1: FIGO 2014 Stage IIIA, IIIB, and IVA ► category 2B: select FIGO 2018 stage III–IVA • Cisplatin • Carboplatin if cisplatin intolerant Other Recommended Regimens • If single agent cisplatin and carboplatin are unavailable ► Capecitabine/mitomycin² ► Gemcitabine³ ► Paclitaxel^{4,5} • Induction chemotherapy (followed by chemoradiation) ► Carboplatin/paclitaxel^{9,6}	Preferred Regimens • PD-L1–positive tumors ► Pembrolizumab + cisplatin/paclitaxel ± bevacizumab (category 1)^{e,f,i,7} ► Pembrolizumab + carboplatin/paclitaxel ± bevacizumab (category 1)^{e,f,i,7} • Cisplatin/paclitaxel/bevacizumab^{e,8} (category 1) • Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab^e • Atezolizumab + cisplatin/paclitaxel + bevacizumab (category 1)^{e,f,j,9} • Atezolizumab + carboplatin/paclitaxel + bevacizumab (category 1)^{e,f,j,9} Other Recommended Regimens • Cisplatin/paclitaxel (category 1)^{10,11} ► Carboplatin/paclitaxel^{12,13} (category 1 for patients who have received prior cisplatin therapy) • Topotecan/paclitaxel/bevacizumab^{e,8,14} (category 1) • Topotecan/paclitaxel¹⁴ • Cisplatin/topotecan¹⁴ • Cisplatin¹⁰ • Carboplatin^{15,16}	Preferred Regimens • Pembrolizumab for TMB-H tumors^{f,1} or PD-L1–positive¹ or MSI-H/dMMR tumors^{f,17} • Tisotumab vedotin-tftv (category 1)^{18,19} Other Recommended Regimens • Bevacizumab • Paclitaxel^{16,20} • Albumin-bound paclitaxel • Docetaxel • Fluorouracil • Gemcitabine • Pemetrexed • Topotecan • Vinorelbine • Irinotecan • Cemiplimab^{f,21} Useful in Certain Circumstances • PD-L1–positive tumors ► Nivolumab^{f,i,m,22} ► Tisotumab vedotin-tftv + pembrolizumab^{i,n,23} • HER2-positive tumors (IHC 3+ or 2+) ► Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki²⁴ • HER2-mutant ► Neratinib²⁵ • RET gene fusion-positive tumors ► Selpercatinib • NTRK gene fusion-positive tumors ► Larotrectinib ► Entrectinib ► Repotrectinib^{o,26}

Small cell neuroendocrine carcinoma е ретка форма на цервикален карцином, со лоша прогноза. За раните стадиуми основен препорачан мултимодален третман е радикална хирургија и неoadјувантна/адјувантна хемотерапија со cisplatin/etoposide со или без радиотерапија. За локално напреднатите стадиуми на болест, како и за рекурентната болест, хемотерапијата со cisplatin/etoposide или topotecan, paclitaxel и bevacizumab е препорачана терапија. За рекурентна и метастатска болест се препорачува atezolizumab во комбинација со cisplatin (carboplatin) /etoposide. Комбинација од durvalumab со Cisplatin (Carboplatin) и Etoposide е препорачан режим за прва линија, рекурентна или метастатска болест. Други препорачани режими за прволиниски третман на рекурентна болест се topotecan, paclitaxel, bevacizumab.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 4.2025 Cervical Cancer

SYSTEMIC THERAPY FOR CERVICAL CANCER^{a,b}

Small Cell NECC ^c		
Chemoradiation ^p	Recurrent or Metastatic Disease	
	First-line Therapy ^h	Second-line or Subsequent Therapy ^h
Preferred Regimens • Cisplatin + etoposide ^{27,28} Other Recommended Regimens • Carboplatin + etoposide if patient is cisplatin intolerant	Preferred Regimens • Cisplatin/etoposide • Carboplatin/etoposide Other Recommended Regimens • Cisplatin/etoposide + atezolizumab (or durvalumab) ^{e,f,j,29,30} • Carboplatin/etoposide + atezolizumab (or durvalumab) ^{e,f,j,29,30} • Topotecan/paclitaxel/bevacizumab ^{e,31} • Cisplatin/paclitaxel • Carboplatin/paclitaxel (for patients who have received prior cisplatin therapy)	Other Recommended Regimens • Bevacizumab • Albumin-bound paclitaxel • Docetaxel • Topotecan • Topotecan/paclitaxel • Cisplatin/topotecan • Cisplatin • Carboplatin • Paclitaxel • Irinotecan

Најдобра суपोर्टивна 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.

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
- адјувантна 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, МР 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). МР е најдобриот радиолошки модалитет за одредување на мекоткивната и параметријална инфилтрација кај пациенти со напреднати стадиуми на болеста. За пациенти кои не се хируршки стејџирани ПЕТ-КТ 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.

Брахитерапијата е битна компонента во дефинитивниот третман на иноперабилни карциноми на цервикс со нејзиниот интракавитарен и/или интерстицијален пристап, но може да се употребува и како адјувантна терапија. Брахитерапија се комбинира со EBRT во интегриран третмански план. МР 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 180-200 cGy. За метастатски променетите, зголемени лимфни јазли се препорачува дополнителна зрачна доза до 55-60 Gy. Во текот на зрачењето како хемосензибилизатор се користи cisplatin 40mg/m², еднаш неделно во текот на зрачната терапија, 5 до 6 апликации. Потоа се продолжува со интракавитарна HDR-БТ со интраутерин тандем-ринг апликатор (3-4 фракции со DTT=7 Gy, 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 85-90 Gy EQD2 (изоефективна доза). Во центри без можност за планирање на IGABT како што е УК за Радиотерапија и Онкологија Скопје и натаму важат препораките за планирање во точка А (точка на 2 см од горниот раб на прстен апликаторот и 2 см латерално од тандем апликаторот), која што треба да прими доза поголема од 75 Gy (EQD2) за високоризичен волумен до 3 см, а поголема за високоризичен волумен со широчина над 4 см. Кога се планира брахитераписки третман се реферираат и рестриктивни дози во ICRU точките, заедно со 3Д волуменски ограничувања на органите од ризик (ректум, сигма, мочен меур). Радиоактивните извори кај LDR и HDR BT обично цезиум или иридиум се користат со подеднаков успех. Во УКРО-Скопје се користи HDR-BT 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. Се користи за високо селектирани пациенти.

Во Р. С. Македонија во моментот не е достапна МР - базирана брахитерапија, достапно е КТ – базирано планирање и 2Д планирање со C-arm.

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 репродуцибилност (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, параметриумот, утеросакралните лигаменти, со маргина кон вагината од најмалку 3 см од евидентната болест и останатиот нодален волумен од ризик. Кај пациенти со негативни лимфни јазли, зрачниот волумен треба да ги вклучува целосно внатрешни, надворешни или јачни 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 со потреба од контрола на микроскопска болест, со употребата на симултано-интегриран буст (SIB) таргетот може да биде бустиран 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 54 Gy до 63 Gy 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 парааортални лимфни јазли мора да биде внимателно испланирана за да обезбеди адекватна доза од 45 Gy 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 45 Gy (40-50.4 Gy) на пелвичната регија, е неопходен, за да се постигне намалување на туморот. Потоа со интракавитарна брахитераписка апликација ќе се направи дополнително бустирање на иницијалниот туморски волумен со дополнителни 30-40 Gy 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 85 Gy 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 5.5 Gy x 5 фракции кај болест во ран стадиум, или 6 Gy 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 28 Gy/ односно 7 Gy x 4 фракции. Во Р. С. Македонија се користат и интракавитарни дози на волумен со висок ризик CTV-HR 21 Gy / односно 7 Gy x 3 фракции. Не постои единствена глобална препорака за препишување на брахитераписката доза, дозволени се адаптации според техничките можности, бројот на пациенти, општа состојба на пациентите и секако согласно препишаната доза реализирана со EBRT.

Интерстициелната брахитерапија е напредна техника со употреба на мултипли игли/катетри внесени во туморот-таргетот со цел да се максимизира дозата во таргетот, доколку интракавитарната 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 6 Gy x 5 фракции номинална доза, резултира со номинална HDR-доза од 30 Gy (со употреба на линеарно-квадратниот модел за конвертирање на номинална HDR-доза во биолошки еквивалентна LDR -доза), тоа би било еквивалентно на 40 Gy 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 см од вагиналниот каф, параметриумот и нодалниот базен на мала карлица (внатрешни и надворешни илијачни лимфни јазли, обтураторни и пресакрални). Ако има нодална зафатеност горната граница се поместува нагоре. Се препорачува доза од 45 Gy со стандардно фракционирање

со IMRT, а доколку сеуште постои нодална зафатеност која оперативно не е отстранета дополнителен високо конформален буст од 10 до 20 Gy 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 врвот на апликаторот, со типични шеми на фракционирање 5,5 Gy x 2 фракции на 5 мм, или 6 Gy 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 6-8 недели резултира со намалување во пелвичната контрола и специфичното преживување за 0.5-1% за секој екстра ден одложување на вкупното третманско време. Генерално прифатено е дека целокупниот радиотераписки третман (EBRT + BT) треба да биде завршен во временски период од 8 недели, одложување или паузи во радиотерапискиот третман, кои не се медицински оправдани 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 радиотерапискиот третман кај цервикалниот карцином, мора да ги земе предвид потенцијалните несакани ефекти врз околните критични структури – органи од ризик, како што се ректум, мочен меур, сигмоид, тенки црева и коски.

Акутните ефекти - 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 (кај селектирани случаи).

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 CUMULATIVE DOSE CONSTRAINT GUIDELINES FOR CERVICAL CANCER¹²⁻¹⁶

Organs at Risk	Dose Recommendation	
	Soft Constraint	Hard Constraint
<i>Intact Cervix</i>		
Bowel	Up to 30% receives 40 Gy V45 ≤ 200 cc For nodal boost: V55 < 5 cc	No more than 70% receives 40 Gy V45 < 250 cc For nodal boost: V55 < 15 cc
Bladder	V45 < 50%	Dmax < 57.5 Gy
Rectum	V45 < 50% V30 < 60%	Dmax < 57.5 Gy
Femoral Heads	V30 < 15%	Dmax < 55 Gy
Bone Marrow (optional)	V10 < 80% V20 < 66%	V10 < 90% V20 < 75%
Spinal Cord	Dmax 45 Gy	--
Kidney	Dmean < 10 Gy	Dmean < 15 Gy
Duodenum	V55 < 5 cc	V55 < 15 cc



PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY

NORMAL TISSUE DOSE CONSTRAINT GUIDELINES FOR CERVICAL CANCER¹²⁻¹⁶

Organs at Risk	Dose Recommendation	
	Soft Constraint	Hard Constraint
<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 ≥ 30 Gy	Up to 20% receives ≥ 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	
	Soft Constraint	Hard Constraint
Anorectum	Dmax < 65 Gy	--
Femoral Heads	Dmax < 55 Gy	--
Bladder	Dmax < 65 Gy	--

Clinicians must balance the risks of normal tissue toxicity with tumor control but suggested dose constraints are provided. Studies indicate that 20%–30% of cases may not meet every constraint.



PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY

NORMAL TISSUE DOSE CONSTRAINT GUIDELINES FOR CERVICAL CANCER¹²⁻¹⁶

<i>Brachytherapy (Cumulative with EBRT)</i>			
Organs at Risk	Ideal Dose Constraint (Gy) (EQD2 ₃)	Maximum Dose Constraint (Gy) (EQD2 ₃)	ICRU Point (Gy) (EQD2 ₃)
Rectum	< 65 D2 cc	< 75 D2 cc	< 65 point dose
Bladder	75–80 D2 cc	< 90 D2 cc	< 75 point dose
Vagina (recto-vaginal point)	< 65 point dose	< 75 point dose	--
Sigmoid	< 70 D2 cc	< 75 D2 cc	--
Bowel	< 70 D2 cc	< 75 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 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 бремени 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 радијациона фиброза и да се презервираат јајниците.

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

Цервикалниот карцином во земјите во развој, е причина за смрт со околу 275.000 смртни случаи/годишно. Ефективниот третман (хирургија и конкурентна хеморадиотерапија со брахитерапија) може да резултира со излекување кај 80% од пациентите со ран стадиум на болест (stage I-II) и во 60% од пациентите со III стадиум на болест. Во IV стадиум, како и кај рекурентната болест можноста за ефикасност на третманот паѓа под 20% (17%), а во метастатска болест под 5%.

*** лековите кои се под условен буџет на УКРО, се препишуваат со ОДЛУКА од Онколошки Конзилиум и се ограничено достапни поради финансиските ограничувања на Клиниката.**