

**UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**dr Boris M. Vraneš**

**KLINIČKO PATOLOŠKA STUDIJA  
RANIH STADIJUMA KARCINOMA  
GRLIĆA MATERICE**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**Beograd, 2016. godine**

**UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF MEDICINE**

**dr Boris M. Vraneš**

**CLINICO PATHOLOGICAL STUDY OF  
EARLY STAGES OF  
CERVICAL CANCER**

**DOCTORAL DISSERTATION**

**Belgrade, 2016.**

### **ČLANOVI KOMISIJE:**

1. **Prof. dr Rajka Argirović**, ginekolog-akušer, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
2. **Prof. dr Aleksandar Stefanović**, ginekolog-akušer, vanredni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
3. **Prof. dr Slavica Knežević-Ušaj**, patolog, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu

### **MENTOR:**

**Prof. dr Vesna Kesić**, ginekolog-akušer, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

# KLINIČKO PATOLOŠKA STUDIJA RANIH STADIJUMA KARCINOMA GRLIĆA MATERICE

## Sažetak

**Uvod.** Karcinom grlića materice je vodeći uzrok smrtnosti među ginekološkim malignitetima. U ranim stadijumima lečenje karcinoma grlića gotovo uvek podrazumeva hiruršku proceduru: konizaciju, radikalnu histerektomiju/trahaelektomiju koja je povezana sa visokom stopom morbiditeta. Analiza faktora koji dovode do metastaziranja ovog tumora u okolna i udaljena tkiva je od velikog značaja u proceni tipa hirurškog i adjuvantnog lečenja koje treba primeniti.

**Ciljevi rada** su utvrđivanje učestalosti metastatskih promena u limfnim nodusima parametrija, određivanju međusobne relacije metastatskih promena u parametriju sa metastazama u pelvičnim limfnim nodusima, kao i utvrđivanju povezanosti tumorske zapremine i limfovaskularne invazije sa metastazama u parametriju i pelvične noduse i utvrđivanje histoloških prognostičkih faktora kod tumora malog prečnika ( $\leq 20$  mm) gde je utvrđeno zahvatanje parametrija.

**Metod rada.** Radi o kohortnoj studiji koja je uključila sve pacijentkinje, hirurški lečene radikalnom histerektomijom sa pelvičnom limfonodektomijom, u stadijumima bolesti FIGO Ia-IIa u periodu 1995-2001. Analizom originalnih patoloških izveštaja izvršena je klasifikacija pacijentkinja prema: patološkom tipu maligniteta, stepenu diferencijacije tumora, prisustvu metastaza u limfnim nodusima parametrija i pelvičnim limfnim nodusima i prečniku tumora i tumorskoj zapremini. Pacijentkinje su podeljene u grupu onih gde ukupne najveće dimenzije tumora ne prelaze 20 mm, i one sa većim prečnikom tumora i posledično većom tumorskom zapreminom. Analizirana je povezanost histološkog tipa tumora, diferencijacije, dubine invazije, prečnika tumora, tumor volumena sa metastatskim širenjem u limfne noduse parametrija i karlice. U ovoj studiji korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode.

**Rezultati** su pokazali da je veća zapremina tumora direktno povezana sa povećanom učestalošću pelvičnih nodalnih metastaza i širenja u parametriju u svim FIGO stadijumima tumorske bolesti. Dubina tumorske invazije u srednju i duboku trećinu cervikalne strome direktno je povezana sa većom učestalošću pelvičnih nodalnih metastaza i širenja u parametriju u svim stadijumima tumorske bolesti uključujući i tumore malog dijametra. Zahvatanje limfovaskularnih prostora direktno je povezano sa većom učestalošću pelvičnih nodalnih metastaza i širenja u parametriju u svim FIGO stadijumima tumorske bolesti. Najvažniji prognostički faktori za metastatsko širenje u parametriju i pelvične limfne noduse su dubina tumorske invazije i zahvaćenost LV prostora. Mikroinvazivni karcinom u FIGO stadijumu IA1 ne pokazuje metastatsko širenje u parametriju i pelvične limfne noduse dok stadijum IA2 pokazuje metastatsko širenje u pelvične limfne noduse (5.3%) u malom broju slučajeva, ali ne i u parametriju. Tumori u FIGO stadijumu IB1 sa tumorskim dijametrom koji ne prelazi 20 mm pokazali su metastatsko širenje u pelvične limfne noduse na nivou učestalosti registrovane u FIGO stadijumu IA2 (5.3% vs 5.4%). Zahvaćenost parametrija u FIGO stadijumu IB1 sa tumorskim dijametrom koji ne prelazi 20 mm u odsustvu pelvičnih nodalnih metastaza je veoma niska (1.56%) i značajno je povezana sa većom dubinom invazije tumora u stromu grlića materice kao i sa prisustvom invazije LV prostora. Tumori u FIGO stadijumu IB1 sa dijametrom većim od 20 mm pokazuju značajno češće metastatsko širenje u pelvične limfne noduse (31.8%) i zahvatanje parametrija (11.7%) kod pacijentkinja sa negativnim pelvičnim limfnim nodusima u poređenju sa tumorima dijametra manjeg od 20 mm. Niska stopa zahvaćenosti parametrija kod FIGO stadijum IB1 tumora dijametra manjeg od 20 mm i u slučajevima površinske invazije strome bez LVSI omogućava prezervaciju parametrija prilikom hirurške procedure i time smanjenju stope perioperativnog morbiditeta.

**Zaključak.** Ukazuje se potreba za razdvajanjem klasifikacije tumora u FIGO stadijumu IB1 na one koji su dijametra manjeg od 20 mm i većih, jer tumori manjeg dijametra pokazuju ponašanje sličnije grupi mikroinvazivnih tumora u FIGO stadijumu IA2. Značajno je i utvrđivanje povezanosti tumorske zapremine i limfovaskularne invazije sa metastazama u parametriju i pelvičnim nodusima, i utvrđivanje histoloških prognostičkih faktora kod tumora malog prečnika ( $\leq 20$  mm) gde je utvrđeno zahvatanje parametrija.

**Ključne reči.** Karcinom grlića, parametriju, limfni nodusi

**Naučna oblast.** Medicina

**Uža naučna oblast.** Ginekologija i akušerstvo



# CLINICAL PATHOLOGICAL STUDY OF EARLY STAGES OF CERVICAL CANCER

## Summary

**Introduction.** Cervical cancer is the leading cause of death among gynecological malignancies. In the early stages of treatment of cervical cancer almost always involves a surgical procedure: a cone biopsy, radical hysterectomy / trachelectomy which is associated with a high morbidity rate. Analysis of the factors that lead to the surrounding and distant metastases of the tumor is of great importance in assessing the type of surgical and adjuvant treatment to be applied.

This work **aimed** to establish the frequency of metastases in the lymph nodes and parametrium, determining mutual relations metastases in parametrium with metastases in the pelvic lymph nodes, as well as establishing the connection between tumor volume and lymphovascular invasion with metastasis parametrium and pelvic nodes and determine the histological prognostic factors in tumors of a small diameter ( $\leq 20$  mm), which lead to tumor spread in the parametrium.

**Method.** A cohort study which included patients surgically treated by radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy, the stages of the disease FIGO Ia-IIa in the period 1995-2001. The analysis of the original pathological reports classified patients according to: pathological type of malignancy, the degree of differentiation of the tumor, the presence of metastases in lymph nodes parametrium and pelvic lymph nodes and tumor diameter and tumor volume. Patients were divided among those where the greatest overall dimensions of the tumor do not exceed 20 mm, and those with larger diameter of the tumor and, consequently, greater tumor volume. The correlation between histological type of the tumor, differentiation, depth of invasion, tumor diameter, tumor volume with metastatic spread to lymph nodes parametrium and pelvis. In this study descriptive and analytical statistical methods were used.

**The results** show that greater volume of the tumor is directly related with an increased incidence of pelvic nodal metastases and dissemination to parametrium in all FIGO tumor stages. The depth of tumor invasion in the middle and a deep third of the cervical stroma is directly related to higher incidence of pelvic nodal metastasis and spread to parametrium at all tumors stages, including tumors with the small diameter. Lymphovascular space invasion is directly related to higher incidence of pelvic nodal metastasis and spread to parametrium in all FIGO tumor stages. The most important prognostic factors for metastatic spread in parametrium and pelvic lymph nodes are the depth of tumor invasion and involvement of the LV area. Microinvasive carcinoma FIGO stage IA1 does not show metastatic spread in parametrium and pelvic lymph nodes while stage IA2 shows metastatic spread to pelvic lymph nodes (5.3%) in a small number of cases, but not in parametrium. Tumors in FIGO stage IB1 with tumor diameter not exceeding 20 mm showed metastatic spread to pelvic lymph nodes at the level of frequency of non FIGO stage IA2 (5.3% vs 5.4%). Involvement of parametrium in FIGO stage IB1 with tumor diameter not exceeding 20 mm in the absence of pelvic nodal metastasis is very low (1.56%) and was significantly associated with a greater depth of tumor invasion into the stroma of the cervix as well as the presence of invasion LV space. Tumors FIGO stage IB1 with a diameter greater than 20 mm exhibit significantly more metastatic spread in pelvic lymph nodes (31.8%) and the parametrium (11.7%) compared with patients with negative pelvic lymph nodes and compared to patients with tumors of a diameter below 20 mm. Involvement of parametrium with FIGO stage IB1 tumors with a diameter less than 20 mm is very low and in cases of superficial stromal invasion without LVSI it allows preservation of the parametrium during surgical procedures, thus reducing the incidence of perioperative morbidity.

**Conclusion.** There is a proposal for separation of classification of tumors FIGO stage IB1 on those with diameters smaller than 20 mm and larger, because tumors with smaller diameter show behavior similar to group of microinvasive tumors in FIGO stadium IA2. It is important to determine the relationship between tumor volume and lymphovascular invasion with metastases in the lymph nodes and parametrium, and histological prognostic factors in tumors of small diameter ( $\leq 20$  mm), where invasion of the parametrium is present.

**Keywords.** Cervical cancer, parametrium, lymph nodes

**Science field.** Medicine

**Specialty field.** Gynecology and Obstetrics

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. Incidenca i epidemiologija karcinoma grlića .....	1
1.1.1. Epidemiologija .....	2
1.1.2. Humani papilloma virus HPV .....	2
1.1.2.1. Patogeneza HPV infekcije kao uzročnika karcinoma grlića .....	3
1.1.2.2. Karcinogeneza .....	3
1.1.3. Prevencija .....	4
1.1.3.1. Citologija .....	4
1.1.3.2. Kolposkopija .....	5
1.1.4. Simptomatologija .....	5
1.1.5. Dijagnostika karcinoma grlića .....	5
1.2. Određivanje stadijuma karcinoma grlića .....	6
1.2.1. FIGO stadiranje karcinoma grlića .....	6
1.2.2. Postoperativno patološko stadiranje .....	8
1.2.3. Pomoćne neinvazivne dijagnostičke metode .....	9
1.2.3.1. Limfangiografija .....	9
1.2.3.2. Kompjuterska tomografija (CT) .....	9
1.2.3.3. Ultrazvuk .....	9
1.2.3.4. Magnetna rezonanca (MRI) .....	9
1.2.3.5. Pozitron elektronska tomografija (PET) .....	10
1.2.3.6. Fine needle aspiration cytology (FNA) .....	10
1.2.4. Hirurško stadiranje .....	10
1.3. Širenje karcinoma grlića .....	11
1.3.1. Direktna infiltracija .....	11
1.3.2. Limfogeno širenje .....	11
1.3.3. Hematogeno širenje .....	14
1.4. Lečenje karcinoma grlića .....	14
1.4.1. Mikroinvazivni karcinom grlića .....	14
1.4.1.2. Stadijum IA1 skvamocelularni karcinom .....	15
1.4.1.3. Stadijum IA2 skvamocelularni karcinom .....	16
1.4.1.4. Mikroinvazivni adenokarcinom .....	19
1.4.1.6. Stadijum IB1 i IIA malog promera .....	20
1.5. Tipovi radikalne histerektomije .....	21
1.5.1. Piver/Rutledge klasifikacija .....	21
1.5.1.1. Ekstrafascijalna histerektomija (Tip 1) .....	21
1.5.1.2. Modifikovana radikalna histerektomija (Tip 2) .....	21
1.5.1.3. Radikalna histerektomija (Tip 3) .....	21
1.5.1.4. Proširena radikalna histerektomija (Tip 4) .....	22
1.5.1.5. Parcijalna egzanteracija (Tip 5) .....	22
1.5.2. Kyoto klasifikacija .....	22
1.5.2.1. Tip A: Minimalna paracervikalna resekcija .....	22
1.5.2.2. Tip B: Resekcija paracervikalnog tkiva na nivou uretera .....	23
1.5.2.3. Tip C .....	23
1.5.2.4. Tip D .....	24
1.5.2.5. Limfonodektomija .....	24

1.6. Tehnika radikalne histerektomije.....	25
1.6.1. Incizija.....	25
1.6.2. Eksplozacija.....	25
1.6.3. Radikalna histerektomija.....	25
1.6.4. Disekcija uretera.....	26
1.6.5. Posteriorska disekcija.....	26
1.6.6. Lateralna disekcija.....	26
1.6.7. Vaginalna resekcija.....	26
1.6.8. Pelvična limfonodektomija.....	27
1.7. Komplikacije radikalne histerektomije.....	27
1.7.1. Neposredne postoperativne komplikacije.....	27
1.7.2. Kasne komplikacije.....	28
1.7.2.1. Disfunkcija bešike.....	28
1.7.2.2. Seksualna disfunkcija.....	28
1.7.2.3. Limfociste i limfedemi.....	29
1.8. Stadijum IB2 karcinoma grlića.....	30
1.8.1. Primarna zračna terapija.....	30
1.8.2. Zračenje i klasična histerektomija.....	30
1.8.3. Neoadjuvantna hemioterapija.....	31
1.9. Prognostički faktori za stadijum IB-IIA karcinoma grlića.....	32
1.9.1. Analiza limfnih nodusa.....	32
1.9.2. Invazija parametrija.....	34
1.9.3. Histološki tip tumora.....	34
1.9.4. Vaginalne resekcione ivice.....	35
1.9.5. Novi markeri.....	35
1.9.6. HPV genotip.....	35
1.9.7. Gustina mikrocirkulacije.....	35
1.9.8. Receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR).....	35
1.10. Postoperativno zračenje.....	35
1.11. Tumori manjeg dijametara.....	36
<b>2. CILJEVI RADA.....</b>	<b>39</b>
<b>3. MATERIJAL I METODE.....</b>	<b>40</b>
3.1. Dizajn studije i uzoračka populacija.....	40
3.2. Postupci u analizi i prikupljanje podataka.....	40
3.3. Statistička analiza podataka.....	44
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>45</b>
4.1. Opšti podaci o pacijentkinjama ispitivane grupe.....	45
4.2. Distribucija analiziranih patoloških varijabli kod pacijentkinja prema FIGO stadijumu tumorske bolesti.....	52
4.2.1. Distribucija analiziranih patoloških varijabli kod pacijentkinja u FIGO stadijumu IA1 tumorske bolesti.....	52
4.2.2. Distribucija analiziranih patoloških varijabli kod pacijentkinja u FIGO stadijumu IA2 tumorske bolesti.....	52

4.2.3. Distribucija analiziranih patoloških varijabli kod pacijentkinja u FIGO stadijumu IB1 tumorske bolesti .....	53
4.2.4. Distribucija analiziranih patoloških varijabli kod pacijentkinja sa FIGO IB2 stadijumom tumorske bolesti .....	55
4.2.5. Distribucija analiziranih patoloških varijabli kod pacijentkinja sa FIGO IIA stadijumom tumorske bolesti .....	56
4.3. Distribucija analiziranih patoloških varijabli kod pacijentkinja prema izdvojenim grupama van FIGO stadijuma tumorske bolesti (tumori sa najvećim dijametrom manjim od 20 mm) .....	57
4.4. Distribucija analiziranih patoloških varijabli kod pacijentkinja prema izdvojenim grupama van FIGO stadijuma tumorske bolesti (tumori sa najvećim dijametrom manjim od 20 mm bez FIGO stadijuma IA1 i IA2) .....	63
4.5. Distribucija analiziranih patoloških varijabli kod pacijentkinja prema izdvojenim grupama van FIGO stadijuma tumorske bolesti (tumori stadijuma FIGO IB1 sa dijametrom većim od 20 mm i manjim od 40 mm).....	64
<b>5. DISKUSIJA.....</b>	<b>71</b>
<b>6. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>85</b>
<b>7. LITERATURA .....</b>	<b>87</b>
<b>BIOGRAFIJA.....</b>	<b>108</b>

## 1. UVOD

U 2012. godini u svetu je registrovano 14,1 milion novoobolelih od malignih oboljenja, i 8,2 miliona smrtnih slučajeva. Poređenja radi, 2008. godine ukupan broj novoobolelih je bio 12,7 miliona dok je broj umrlih od malignih bolesti bio 7,6 miliona<sup>1</sup>. Prevencija i lečenje maligniteta postaju sve veći izazov za celokupni zdravstveni sistem, i imaju ogroman javno-zdravstveni značaj. Maligne bolesti su obuhvaćene Evropskom strategijom za prevenciju i kontrolu hroničnih nezaraznih bolesti od 2003. godine<sup>2</sup>. Prema podacima registra za rak i Godišnjeg izveštaja Instituta Batut, u centralnoj Srbiji je 2012. godine 15,231 osoba umrlo od raka. Stopa mortaliteta je iznosila 202,7 na 100,000 što Srbiju svrstava među zemlje sa srednjim rizikom za umiranje od maligniteta. U ženskoj populaciji karcinom dojke ima najvišu stopu incidence od 68,3/100,000, dok karcinom grlića materice ima incidencu od 23,2/100,000<sup>3</sup>.

### *1.1. Incidenca i epidemiologija karcinoma grlića*

Karcinom grlića materice je vodeći uzrok smrtnosti među ginekološkim malignitetima. Godišnje se u svetu registruje oko 530,000 novih slučajeva, i oko 275,000 umrlih od karcinoma grlića. Incidenca ovog oboljenja je značajno veća u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju u poređenju sa razvijenim zemljama. Kreće se od 3 na 100,000 u Izraelu i Finskoj do 60-80 na 100,000 u centralnoj Africi, Indokini i ekvatorijalnoj Južnoj Americi<sup>4,5</sup>.

U Evropi, stopa incidencije karcinoma grlića iznosi 10,6 na 100,000, i posle raka dojke i endometrijuma zauzima treće mesto po učestalosti<sup>6</sup>. Stope oboljevanja se značajno razlikuju u pojedinim regionima Evrope; niže su u zapadnoevropskim zemljama gde su programi prevencije bolje organizovani, dok su u Istočnoj i srednjoj Evropi značajno više stope incidence i mortaliteta<sup>6</sup>. U Evropi, karcinom grlića predstavlja peti po učestalosti uzrok smrti od malignih oboljenja kod žena, posle karcinoma dojke, kolorektalnog karcinoma, karcinoma pluća i ovarijuma<sup>1</sup>. Najvišu stopu mortaliteta od karcinoma grlića u Evropi 2002. godine imale su Rumunija (13 na 100,000 žena), Srbija, Crna Gora (10,1 na 100,000) i Slovačka (6,1 na 100,000). Najnižu stopa imale su Finska i Holandija (2,3 na 100,000)<sup>16</sup>. U Srbiji na populaciju od oko 4 miliona žena u desetogodišnjem periodu se prosečno registruje oko 1500 novoobolelih od karcinoma grlića materice, kao i oko 600-650 umrlih od ove bolesti<sup>7</sup>. Prema podacima Globocana za 2010. godinu Srbija se sa incidencijom od 24,1 na 100,000 žena nalazi na petom mestu u Evropi, iza Rumunije, Makedonije, Bugarske i Litvanije<sup>7</sup>. Učestalost

oboljevanja od karcinoma grlića u Srbiji je dvostruko veća od učestalosti u Zapadnoj Evropi, i oko tri puta veća od učestalosti u zemljama Evropske unije<sup>6</sup>. Prema podacima Globocana za 2012 godinu stopa mortaliteta od karcinoma grlića u Srbiji je 7,7 na 100,000 žena i prema tom broju Srbija je na četvrtom mestu među zemljama Evrope<sup>4</sup>.

### **1.1.1. Epidemiologija**

Prosečna starost obolelih od karcinoma grlića je 48 godina, dok se većina dijagnostikovanih pacijentkinja nalazi u starosnim grupama 35-55<sup>7</sup>. Tokom dve decenije, istraživanja u oblasti molekularne biologije i virusologije pokazala su kauzalnu uzročno-posledičnu vezu između karcinoma grlića i perzistentne infekcije visoko rizičnim Humanim papiloma virusima (HPV). Prevalenca HPV infekcije u karcinomu grlića kreće se i do 99,7%<sup>8</sup>. Karcinom grlića se razvija sporo, od cervikalnih intraepitelnih neoplazija (CIN) do invazivnog karcinoma. Skrining asimptomatskih pacijentkinja citološkim pregledom brisa grlića materice (*Papanicolaou* test) omogućava ranu dijagnostiku i lečenje preinvazivnih bolesti grlića materice. Iz tog razloga je adekvatan skrining program citoloških pregleda grlića materice od izuzetnog značaja za javno zdravstveni sistem. Invazivni karcinom se u polovini slučajeva otkriva kod pacijentkinja koje nisu prolazile redovnu skrining proceduru.

### **1.1.2. Humani papilloma virus HPV**

Saznanje da je karcinom grlića u neposrednoj vezi sa humanim papiloma virusnim (HPV) infekcijama, dovelo je do daljih istraživanja koja su rezultirala stvaranjem vakcine usmerene na imunizaciju organizma protiv pojedinih tipova HP virusa koji su najčešće povezani sa karcinomom grlića. Dalji razvoj i primena ovih vakcina pobuđuje nadu u smanjenje prevalencije, morbiditeta i mortaliteta vezanog za karcinom grlića.

Nobelova nagrada za medicinu je 2008. godine dodeljena je dr Harald zur Hausen-u zbog njegove uloge u uspostavljanju uzročne veze između infekcije humanim papiloma virusom (HPV) i karcinoma grlića. Ovo otkriće je omogućilo razvoj dve vakcine u cilju prevencije HPV infekcije koje uzrokuju najčešće slučajeve cervikalnog karcinoma (HPVs 16 i 18), kao i razvoj HPV DNA testova koji su daleko senzitivniji od konvencionalne citologije (Paptest) u otkrivanju cervikalnih intraepitelijalnih neoplazija (CIN). U budućnosti, HPV testiranje će zauzeti značajno mesto u skriningu karcinoma grlića.

### ***1.1.2.1. Patogeneza HPV infekcije kao uzročnika karcinoma grlića***

Rano stupanje u seksualne odnose i veći broj seksualnih partnera, predstavljaju najznačajnije faktore rizika za cervikalni karcinom, ukazujući na seksualno prenosivi mikrobiološki agens kao uzrok. Postoji obilje dokaza, kako bioloških tako i epidemioloških, da je infekcija određenim HPV tipovima prekursor u nastanku cervikalnih neoplazija. Epitel anogenitalnog sistema je meta za infekciju za preko 40 različitih mukotropnih HPV tipova. Genitalni tipovi su su podeljeni u grupe bazirane na pretpostavljenom onkološkom potencijalu. Za HPV tipove 16, 18, 31,33,35,39,45,51,52, 56, 58, 59, 66, i 68 se smatra da imaju visok onkogeni rizik zbog njihove česte povezanosti sa cervikalnim karcinomom i CINom. HPV 16 i još neki drugi onkogeni tipovi su takođe uključeni i u nastanak nekih drugih karcinoma uključujući karcinom penisa, analni karcinom, karcinom vulve i vagine. Ostali genitalni tipovi (npr. HPV tip 6, 11, 42-44, i drugi ređii tipovi) smatraju se tipovima niskog rizika ili bez onkološkog rizika. Ovi tipovi najčešće uzrokuju klinički vidljive benigne lezije poznate kao šiljati kondilomi.

Većina seksualno aktivnih ljudi će verovatno tokom svog života dobiti HPV infekciju, i smatra se da više od 75% odraslih biva inficirano bar jednim tipom HPVa tokom života. Asimptomatska cervikalna HPV infekcija se otkriva u 5%-40% žena u reproduktivnom periodu. Većina ovih infekcija je prolazna, dok se razvoj CINa uočava u grupi žena koje imaju perzistentnu infekciju sa onkogenim HPV tipovima.

### ***1.1.2.2. Karcinogeneza***

Perzistentna infekcija visoko rizičnim tipovima HPV je neophodan faktor nastanka karcinoma grlića. HPV DNA je pronađen u 99.7% karcinoma grlića materice<sup>8</sup>. Oko 50% cervikalnih karcinoma uzrokovano je virusom tipa HPV 16, a 20% sa HPV 18<sup>9,10</sup>. Kancerogeni mehanizmi za HPV uključuju ekspresiju dva glavna viralna onkogeni u HPV genomu (E6 i E7). Jednom ugrađeni u genom domaćina, ovi viralni onkogeni produkuju proteine koji utiču na tumor supresorske gene. E6 se vezuje sa p53 i što dovodi do gubitka DNA reparatorne funkcije i izostanka apoptotične aktivnosti. Inficirana ćelija ne može dalje da zaustavi oštećenja uzrokovana HPVom i postaje prijemčiva za dalje mutacije. Slično, E7 uzrokuje nekontrolisanu ćelijsku proliferaciju vezujući se sa retinoblastom-proteinom odgovornim za ćelijski rast (pRb). E6 takođe aktivira telomerase, podstičući prestanak apoptoze ljudskih ćelija. E6 i E7 deregulišu prirodni imunitet kroz inhibiciju receptora sličnih «toll» receptorima čija je uloga da prepozna patogen i aktivira antigen prisutnu ćeliju i fagocite<sup>11</sup>. E6 i E7 mogu da dovedu do genomske nestabilnosti koja je glavna u razvoju većine humanih karcinoma<sup>12</sup>.

Interesanto je da su efekti E6 i E7 proteina prisutni samo u visokorizičnim tipovima HP virusa, ali ne i kod tipova niskog rizika. To može da bude povezano sa prisustvom PDZ vezujućeg proteinskog završetka (PDZ domain-binding motif), koji je pronađen samo kod proteina rizičnih HPV tipova, a odgovoran je za stimulaciju ćelijske hiperplazije i karcinogenezu. E8 i E7 visokorizičnih HPV tipova mogu takođe da menjaju prirodni imunski odgovor kroz interakciju sa interferonskim signaliziranjem i menjaju adaptivnu imunogenost.

Ostali faktori rizika vezani za nastanak karcinoma grlića su rano započinjanje seksualnih aktivnosti, veći broj seksualnih partnera, druge polno prenosive bolesti pre svega virusne (HSV, HIV)<sup>13-15</sup> kao i bakterijska vaginoza<sup>16,17</sup>, pušenje<sup>18-25</sup>, niži socioekonomski status<sup>26-29</sup>, veći broj porođaja i pobačaja<sup>30-34</sup>, kao i prolongirana upotreba oralne kontraceptivne pilule<sup>35-37</sup>

### **1.1.3. Prevencija**

Primarna prevencija karcinoma grlića materice mogla bi se očekivati od HPV vakcine. Procenjuje se da bi HPV vakcinacija mogla da predupredi od 70-80% ukupnog broja karcinoma grlića materice<sup>38</sup>.

Sekundarna prevencija podrazumeva skrining na karcinom grlića materice

Svetska zdravstvena organizacija je još 1985. godine označila nedostatak efikasnih skrining programa kao ključni razlog za visoku učestalost karcinoma grlića materice u zemljama u razvoju<sup>39</sup>. Organizovani skrining program pruža najveći stepen i raspoloživost prevencije od karcinoma grlića materice, i utiče na značajno sniženje incidence ovog oboljenja<sup>40</sup>.

#### **1.1.3.1. Citologija**

Najčešće primenjena skrining metoda je citološki pregled po Papanicolaou. Prisustvo malignih ćelija koje prate nekrotične promene, ćelije krvi i inflamatorne ćelije su tipičan citološki nalaz invazivnog karcinoma. Diferencijacija između skvamoznog ili adenokarcinoma uglavnom je jednostavna izuzev kod loše diferentovanih tumora. U pojedinim saopštenjima lažno negativan citološki nalaz se javlja i u do 50% pacijentkinja<sup>41</sup>. Iz tog razloga kod pacijentkinja sa prisutnom drugom simptomatologijom (iregularno i/ili postkoitalno krvarenje, izmenjena vaginalna sekrecija) moraju se preduzeti i dodatni dijagnostički postupci<sup>42</sup>. U pojedinim zemljama, posebno u nerazvijenim sredinama primenjuje se i vizuelni pregled grlića materice sa ili bez primene 3% rastvora sirćetne kiseline i/ili Lugolovog rastvora<sup>43</sup>. Poslednjih godina u razvijenim zemljama sve češće se primenjuje citologija na tečnoj podlozi (LBC- liquid based cytology), koja za većinu zemalja



u razvoju ima previsoku cenu<sup>44</sup>. HPV tipizacija se primenjuje sve češće, naročito u dodatnoj dijagnostici graničnih displastičnih lezija pre konačne odluke o njihovom hirurškom lečenju<sup>45</sup>.

### **1.1.3.2. Kolposkopija**

Kolposkopska detekcija mikroinvazivnog karcinoma zavisi od njegove veličine i lokalizacije. Veoma male promene mogu se prevideti, mada je verovatnoća detekcije ranog invazivnog tumora direktno povezana sa veličinom preinvazivne promene na ektocerviksu<sup>46</sup>. Ukoliko je je mikroinvazivni karcinom u celosti lokalizovan endocervikalno, ektocerviks na kolposkopiji može izgledati potpuno normalno.

Ektocervikalni mikroinvazivni karcinomi su obično udruženi sa atipičnom vaskularizacijom na kolposkopiji, i često pokazuju kontaktno krvarenje. Atipična vaskularizacija se karakteriše prisutvom potpuno iregularnih krvnih sudova bez logičnog grananja, koji pokazuju velike varijacije u dijametru samog krvnog suda, nagle promene smera, često formirajući oštre uglove, što se ne vidi kod normalne vaskularizacije.

Invazivni karcinom grlića se obično može videti golim okom, mada na kolposkopiji pokazuje iregularnost i nepravilnost površine tkiva sa veoma atipičnom vaskularizacijom. Endofitični tumori se mogu pokazati kao erozije čija se prava priroda prepoznaje po njihovoj papilarnoj površini i atipičnoj vaskularizaciji. Keratotične promene mogu maskirati kolposkopsku sliku eventualne lezije koju prekrivaju, tako da je u ovakvom slučaju biopsija grlića neophodna.

### **1.1.4. Simptomatologija**

Iregularno krvarenje je najčešći simptom invazivnog karcinoma grlića materice. Često je prisutno kao postkoitalno krvarenje kod seksualno aktivnih žena. Veće tumorske promene se često inficiraju i može se pojaviti sekrecija neprijatnog mirisa često i pre pojave krvarenja. U odmaklim stadijumima javlja se i bol u karlici kao i tegobe vezane za mokraćnu bešiku i tok urina, kao i pasazu sadržaja kroz donje partije debelog creva<sup>47</sup>.

### **1.1.5. Dijagnostika karcinoma grlića**

Kod klinički evidentnog karcinoma grlića patohistološka potvrda se dobija uzimanjem biopsije grlića<sup>44,48</sup>. Ukoliko je promena endocervikalno lokalizovana uzorak za analizu se može dobiti endocervikalnom kiretažom. Kod mikroskopskih lezija, koje se ne vide golim okom, najčešće je potrebno uraditi eksciziju kompletne promene. Ovo se najčešće postiže konizacijom, ili drugim ekscizionim tehnikama poput omčice (LLETZ, LEEP), laserom, ili radio frekvencijom (RF).

## **1.2. Određivanje stadijuma karcinoma grlića**

Utvrđivanje stadijuma karcinoma grlića vrši se prema FIGO kalsifikaciji. (FIGO Federation International Obstetrics and Gynaecology, Međunarodno udruženje ginekologa obstetričara) Ovaj sistem je prvi put uveden 1979. godine. Trenutno važeći sistem stadiranja je FIGO revizija iz 2009. godine, i najprimenjeniji je sistem stadiranja karcinoma grlića u svetu. Nakon uvođenja ove klasifikacije karcinom grlića je generalno podeljen u dve podkategorije: rani karcinom grlića, i uznapredovali karcinom grlića. Rani karcinom grlića podrazumeva širok dijapazon od klinički nevidljivog, mikroinvazivnog do velikih tumora koji praktično zauzimaju kompletno tkivo grlića. Dalja podela ranog stadijuma bila je neophodna kako bi se odredio adekvatan pristup lečenju za svakog pacijnta. Najviše kontroverzi su prisutne pri odlukama o lečenju karcinoma grlića u stadijumu Ib2.

### **1.2.1. FIGO stadiranje karcinoma grlića**

Stadijum

0 *Carcinoma in situ*, cervikalna intraepitelna neoplazija CIN 3 (H-SIL)

**Stadijum I** Karcinom je ograničen na grlič (ekstenzija na korpus uterusa ne menja stadijum)

*IA* Invazivni karcinom koji se može dijagnostikovati isključivo mikroskopski. Sve makroskopski vidljive lezije, čak i veoma male se stadiraju kao stadijum Ib. Invazija je ograničena na dubinu od maksimalnih 5 mm, a horizontalno širenje od maksimalnih 7 mm.

Dubina invazije ne sme prelaziti 5 mm, mereno od baze epitela originalnog tkiva, površinskog ili žlezdanog. Invazija vaskularnih prostora, krvnih i limfatičnih, ne menja stadijum bolesti

*IA1* Ograničen na grlič, dijagnostikovani isključivo mikroskopski, dubina invazije strome  $\leq$  3 mm, horizontalno širenje  $\leq$  7 mm

*IA2* Ograničen na grlič, dijagnostikovani isključivo mikroskopski, dubina invazije strome  $>$ 3 mm, ali  $\leq$  5 mm, horizontalno širenje  $\leq$  7 mm

*IB* Klinički vidljiva lezija ograničena na grlič, ili mikroskopski detektovani tumori veći od stadijuma IA

*IB1* Klinički vidljiva lezija ili mikroskopska lezija  $>$ IA2, ali  $<$  4 cm u najvećem prečniku

*IB2* Klinički vidljiva lezija, > 4 cm u najvećem prečniku

**Stadijum II** Širenje karcinoma van tkiva grlića, ali bez širenja do do zidova karlice i bez zahvatanja donje trećine vagine

*IIA1* Širenje na gornje dve trećine vagine, bez zahvatanja parametrija, grlić < 4 cm u najvećem prečniku

*IIA2* Širenje na gornje dve trećine vagine, bez zahvatanja parametrija, grlić > 4 cm u najvećem prečniku

*IIB* Prisutno zahvatanje parametrija

**Stadijum III** Širenje karcinoma do zidova karlice. Rektalnim pregledom nema slobodnih recesusa između tumora i karličnih zidova. Ukoliko tumor zahvata donju trećinu vagine. Ukoliko postoji hidronefroza i nefunkcionalan bubreg bez evidencije ranije prisutnog oboljenja.

*IIIA* Tumor zahvata donju trećinu vagine, bez širenja na zidove karlice

*IIIB* Širenje tumora do zidova karlice, i/ili hidronefroza, i/ili nefunkcionalan bubreg

**Stadijum IV** Širenje karcinoma van karlice ili zahvatanje mukoze mokraćne bešike ili rektuma (dokazano biopsijom). Bulozni edem sam po sebi se ne može klasifikovati kao stadijum IV.

*IVA* Zahvatanje okolnih organa

*IVB* Širenje karcinoma na udaljene organe

*FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. Int J Gynecol Obstet. 2009; 105:103-4*<sup>49</sup>.

Stadiranje karcinoma grlića se vrši kliničkom evaluacijom, stoga je potreban detaljan i pažljiv klinički pregled u svim slučajevima, koji obavljaju iskusni ginekolozi onkolozi po potrebi u kratkotrajnoj anesteziji. Klinički definisan stadijum bolesti ne sme se menjati naknadno, intra i postoperativno, i nakon pristizanja patološkog pregleda preparata. Ukoliko postoji dilema kom stadijumu pripada određena tumorska promena, primenjuje se pravilo nižeg stadijuma. Dijagnostičke procedure koje se koriste su: palpacija, inspekcija, kolposkopija, endocervikalna kiretaža, histeroskopija, cistoskopija, rektoskopija, intravenska urografija, kao

i Rentgen pluća i skeleta. Sumnja na zahvatanje mokraćne bešike i rektuma mora se dokazati biopsijom i histološkom potvrdom. Konizacija ili amputacija grlića se takođe smatraju delom kliničkog određivanja stadijuma bolesti. Invazivni karcinom koje se dijagnostikuje konizacijom se mora uključiti u onkološke izveštaje i praćenje. Ostala dijagnostičke procedure npr., limfangiografija, aretriografija, venografija, laparoskopija, ultrazvuk, CT, MRI se smatraju značajnim u planiranju lečenja ali njihova primena ne mora uticati na promenu stadijuma bolesti definisanu kliničkim pregledom. Aspiraciona biopsija suspektnih metastatski izmenjenih limfnih nodusa može biti od koristi u planiranju lečenja pacijentkinje.

### **1.2.2. Postoperativno patološko stadiranje**

U slučajevima koji se hirurški leče patološki pregled odstranjenih tkiva i organa daje osnovu za precizniju analizu i procenu proširenosti maligne bolesti. Patološki izveštaj ne sme uticati na promenu stadijuma bolesti koji je klinički definisan, ali treba da sadrži informacije vezane za patološko stadiranje bolesti. TNM nomenklatura je prihvatljiva za ovu svrhu. Retko se dogodi da se uradi histerektomija u situaciji nepoznatog odmaklog karcinoma grlića. Ovakve slučajeve koji nisu klinički stadirani ne treba naknadno stadirati nego odvojeno prijavljivati kako bi relevantnost podataka iz terapijskih protokola bila adekvatnija.

Kao i u svim drugim ginekološkim malignitetima, stadiranje se vrši prilikom primarne dijagnostike i ne sme se menjati, čak ni u slučajevima recidiva.

Samo u slučaju strogo poštovanja kliničkog stadiranja moguće je porediti rezultate lečenja između različitih institucija i različitih terapijskih modaliteta.

Razlog za kliničko stadiranje karcinoma grlića je nedostupnost savremenih tehnoloških dijagnostičkih mogućnosti u većini nerazvijenih zemalja, gde je karcinom grlića najzastupljeniji u ukupnom broju obolelih. Većina pacijentkinja u ovim zemljama se dijagnostikuje u odmaklom stadijumu bolesti i većinom leči radioterapijom.

Kliničko stadiranje bolesti je često neprecizno u definisanju proširenosti oboljenja. Gynecologic Oncology Group (GOG)<sup>50</sup> je revizijom 290 pacijentkinja koje su hirurški stadirane uočila razlike u odnosu na FIGO stadiranje koje variraju od 24% u stadijumu IB do 67% u stadijumu IV. Većini pacijentkinja je promenjen stadijum bolesti na viši, zbog identifikovanja metastatski izmenjenih limfnih nodusa u karlici i paraaortalno. Ostale lokalizacije primarnog širenja oboljenja su bile u parametriju, peritoneumu i omentumu. Za oko 14% pacijentkinja može se i umanjiti klinički stadijum<sup>51</sup>, obično u prisustvu

istovremenog benignog patološkog procesa poput pelvične inflamatorne bolesti, endometrioze ili prisustva mioma.

### **1.2.3. Pomoćne neinvazivne dijagnostičke metode**

#### ***1.2.3.1. Limfangiografija.***

Pregled literature na temu limfangiografije ukazuje na preciznost od 84.8%, sa lažno pozitivnim nalazima u oko 32% slučajeva, i lažno negativnim nalazima u oko 10% slučajeva<sup>52</sup>.

#### ***1.2.3.2. Kompjuterska tomografija (CT).***

Kompjuterska tomografija se u razvijenim zemljama koristi kao pomoćno sredstvo u planiranju lečenja karcinoma grlića od sredine sedamdesetih godina XX veka. Pored dobrog uočavanja limfnih nodusa CT pomaže u sagledavanju promena u jetri, na urinarnom sistemu i koštanim strukturama. Za razliku od limfangiograma pomoću kojeg se može sagledati struktura limfnih nodusa, CT može prikazati samo promene u veličini nodusa. Oni koji su veći od 10 mm u prečniku se obično smatraju pozitivnim. Nodusi normalne veličine koji sadrže mikroskopski vidljive tumorske ćelije se smatraju lažno negativnim, dok se uvećani nodusi na CT pregledu koji se postoperativno pokažu kao zapaljenske ili hiperplastične promene smatraju lažno pozitivnim. Pregledom literature Bereck i Hacker<sup>53</sup> su pokazali da je senzitivnost i specifičnost CT pregleda u detekciji paraaortalnih nodalnih metastaza izjednačena sa limfangiografijom. Preciznost je 84,4% sa lažno pozitivnim nalazima u 21% slučajeva.

#### ***1.2.3.3. Ultrazvuk.***

Kao i CT ultrazvuk ne može utvrditi razliku između maligno i benigno izmenjenog uvećanog limfnog nodusa, ali je za razliku od CT pregleda jeftiniji, kraći i nema zračenja<sup>54</sup>.

#### ***1.2.3.4. Magnetna rezonanca (MRI).***

S obzirom da CT ne pravi razliku između tumorskog tkiva i normalne cervikalne strome u ranim stadijuma bolesti njegove dijagnostičke mogućnosti su ograničene. MR se koristi poslednjih decenija zbog visoko kontrastne rezolucije i od koristi je u određivanju veličine tumora kao i dubine stromalne invazije, zahvaćenosti vagine i parametrija, kao i limfnih nodusa<sup>55</sup>. Subak i sar<sup>55</sup> su poredili CT i MRI pre hirurškog lečenja 79 pacijentkinja sa karcinomom grlića. Njihovi zaključci su da MR ima preciznost od oko 90% u poređenju sa 65% preciznosti CT pregleda u određivanju stadijuma bolesti, kao i da je MR precizniji u određivanju veličine samog tumora, dubine stromalne invazije i zahvatanja parametrijuma.

Preciznost procene zahvaćenosti pelvičnih nodusa je na istom nivou kod obe metode. MR se smatra korisnim pomoćnim dijagnostičkim sredstvom u planiranju lečenja karcinoma grlića, mada zaključci pregleda rezonancom ne moraju da utiču na promenu klinički određenog stadijuma bolesti<sup>55-57</sup>.

#### ***1.2.3.5. Pozitron elektronska tomografija (PET).***

Ova imidžing tehnika je dostupna od sredine devedesetih godina prošlog veka. Koristi radionuklide, FDG (fluoro-2-deoxy-D-glucose) i na taj način pokazuje povećano preuzimanje izotopa od strane malignih ćelija. PET pregledom se mogu uočiti zahvaćeni limfni nodusi preciznije nego drugim tehnikama. Pojedine studije su poredile rezultate PET i CT pregleda kod karcinoma grlića i pokazano je da je PET dominantniji u proceni statusa limfnih nodusa, naročito paraortalno, i da pacijentkinje sa negativnim PET nalazom na limfnim žlezdama imaju daleko bolju prognozu i preživljavanje<sup>59-61</sup>.

#### ***1.2.3.6. Fine needle aspiration cytology (FNA).***

Ukoliko se pregledom uoči intraabdominalna tumorska promena, ili uvećan paket limfnih nodusa može se uraditi FNA pod kontrolom CT ili ultrazvuka. Procedura obično prolazi bez ozbiljnijih komplikacija i pokazuje preciznost od 74-95%<sup>62,63</sup>. Samo ukoliko se dobije pozitivan citološki nalaz ovakvim postupkom, može se koristiti za planiranje daljeg lečenja.

### **1.2.4. Hirurško stadiranje**

Nemogućnost da se primenom neinvazivnih dijagnostičkih procedura otkriju male metastaze u limfnim nodusima je uticala na mnoge kliničare da uvedu hirurško stadiranje pre odluke o definitivnom lečenju pacijentkinja sa karcinomom grlića. Sa ovim pristupom počelo se sedamdesetih godina prošlog veka, prvenstveno na Kalifornijskom univerzitetu u Los Anđelesu (UCLA). Započelo se sa transperitonealnim paraaortalnim limfadenektomijama, ali je ovakav pristup bio udružen sa povišenim rizikom od komplikacija prilikom kasnijeg zračnog tretmana, zbog postoperativnih priraslica. Komplikacije su uključivale enterovaginalne fistule, ileus, radijacioni enteritis.<sup>64,65</sup> Čak 30% pacijentkinja je imalo komplikacije koje su iziskivale hiruršku korekciju<sup>66</sup>. Kasnije je uveden ekstraperitonealni pristup<sup>67</sup> kojim se pristupa retroperitonealnim prostorima bez otvaranja peritonealne šupljine i tako ekstrahuju limfni nodusi. Komplikacije ovakvog pristupa su opisane i uključuju povrede velikih krvnih sudova, uretera, urinarnе fistule i obstrukciju creva. Procenat komplikacija je značajno niži nego kod transperitonealnog pristupa i kreće se do 2,9%<sup>64</sup>.

Hirurško stadiranje laparoskopskim pristupom se pojavilo devedesetih godina prošlog veka. Ovakav pristup je po svom ishodu u poređenju sa CT pregledom u cilju detekcije pozitivnih limfnih nodusa sličan retroperitonealnom pristupu u hirurškom stadiranju bolesti, ali sa nižim morbiditetom<sup>68,69,70</sup>

### **1.3. Širenje karcinoma grlića**

Karcinom grlića može se širiti na sledeće načine:

- Direktnom invazijom cervikalne strome, tela materice, vagine i parametrijuma
- Limfatičnom permeacijom i metastaziranjem
- Hematogenom diseminacijom

#### **1.3.1. Direktna infiltracija.**

Invazivni karcinom, skvamozni ili glandularni, nastaje od intraepitelnih neoplazija. Maligne ćelije probijaju bazalnu membranu i progresivno infiltrišu stromu koja se nalazi ispod bazalne membrane. Mogu se progresivno širiti lateralno infiltrišući kardinalni i sakrouterini ligament, proksimalno, infiltrišući endometrijum, distalno, infiltrišući vaginu, anteriorno infiltrišući mokraćnu bešiku i posteriorno, infiltrišući Douglasov špag i rektum.

#### **1.3.2. Limfogeno širenje.**

Karcinom grlića može se širiti u sve grupe pelvičnih limfnih nodusa, ali su obturatorni nodusi najčešće zahvaćeni. Parametrijalni nodusi su ređe pozitivni nego nodusi u ilijakalnoj i obturatornoj jami. Širenje u zajedničke ilijačne noduse može biti direktno, mada veoma retko kroz zadnji cervikalni limfni put<sup>71</sup>, i najčešće su zahvaćeni širenjem iz metastatski izmenjenih nodusa ilijakalne i obturatorne regije. Paraaortalni nodusi mogu se drenirati preko *ductusa thoracicus* u supraklavikularne noduse, mada je ovaj tip metastaziranja redak<sup>72</sup>. Incidenca metastatski pozitivnih nodusa u stadijumu IB karcinoma grlića je prikazana u tabeli 1.1. Incidenca paraaortalnih pozitivnih nodusa u stadijumu II i III karcinoma grlića je prikazana u tabeli 1.2.

**Tabela 1.1.** Incidenca pelvičnih nodalnih metastaza kod pacijentkinja sa FIGO stadijumom IB karcinoma grlića, lečenih radikalnom histerektomijom i pelvičnom limfonodektomijom

Autori	Broj pacijentkinja	Pozitivnih nodusa	%
Zander et al., 1981 <sup>73</sup>	860	163	18.9
Fuller et al., 1982 <sup>74</sup>	280	42	15
Timmer et al., 1984 <sup>75</sup>	119	18	15.1
Inoue/Okamura 1984 <sup>76</sup>	362	47	13
Creasman et al., 1986 <sup>77</sup>	258	36	14
Artman et al., 1987 <sup>78</sup>	153	13	8.5
Monaghan et al., 1990 <sup>79</sup>	494	102	20.6
Finan et al., 1996 <sup>80</sup>	229	49	21.4
Samlal et al., 1997 <sup>81</sup>	271	53	19.6
Ukupno	3026	523	17.3

**Tabela 1.2.** Incidenca paraaortalnih limfonodalnih metastaza kod pacijentkinja kojima je učinjeno hirurško stadiranje u stadijumima FIGO II i III karcinoma grlića

Autori	Stadijum II			Stadijum III		
	Odstranjeni	Pozitivni	%	Odstranjeni	Pozitivni	%
Nelson et al., 1977 <sup>65</sup>	63	9	14.3	39	15	38.5
Delgado et al., 1977 <sup>82</sup>	18	8	44.4	13	5	38.5
Piver/Barlow, 1977 <sup>83</sup>	46	6	13	49	18	36.7
Sudarsanam et al., 1978 <sup>84</sup>	43	7	16.3	19	3	15.8
Buchsbaum, 1979 <sup>85</sup>	19	1	5.3	104	34	32.7
Hughes et al., 1980 <sup>86</sup>	80	14	17.5	96	23	24
Ballon et al., 1981 <sup>87</sup>	48	9	18.8	24	4	16.7
Welander et al., 1981 <sup>88</sup>	63	13	20.6	38	10	26.3
Berman et al., 1984 <sup>89</sup>	265	43	16.2	180	45	25
Potish et al., 1985 <sup>90</sup>	47	5	10.6	11	4	36.4
La Polla et al., 1986 <sup>51</sup>	47	6	12.8	38	14	36.8
Ukupno	739	121	16.4	611	175	28.6

Koncept nodusa čuvara (*sentinel node*) u lečenje cervikalnog karcinoma je uveo Dargent 2000. godine<sup>91</sup>. Koristeći kombinaciju metilen plavog i radio izotopom obeleženog koloida



koji se infiltriraju direktno u u grlić preoperativno, nekolicina autora je utvrdila prisustvo nodusa čuvara u 70-100% pacijentkinja, tabela 1.3. Nodusi čuvari su najčešće locirani u hipogastričnoj, ilijakalnoj i obturatornoj grupi nodusa, ali su detektovani i u zajedničkoj ilijakalnoj grupi i paraaortalnoj regiji.

**Tabela 1.3.** Detekcija nodusa čuvara (*sentinel nodes*) kod pacijentkinja sa cervikalnim karcinomom

<b>Autori</b>	<b>Broj pacijentkinja</b>	<b>Procenat sa nodusom čuvarom</b>	<b>Senzitivnost</b>	<b>Negativna prediktivna vrednost</b>	<b>Metod detekcije</b>
Malur et al., 2001 <sup>92</sup>	50	78	83	97	MP, RI, komb
Plante, 2003 <sup>93</sup>	70	87		100	MP
Dargent, Enria, 2003 <sup>94</sup>	70	/	100	/	MP
Silva et al., 2005 <sup>95</sup>	56	93	82	92	RI
Rob et al., 2005 <sup>96</sup>	100	80	100	99	MP
Rob et al., 2005 <sup>96</sup>	83	96	100	100	MP+RI
Di Stefano et al., 2005 <sup>97</sup>	50	90	90	97	MP
Angioli et al., 2005 <sup>98</sup>	37	70	100	100	RI
Lin et al., 2005 <sup>99</sup>	30	100	100	100	RI
Schwendinger et al., 2006 <sup>100</sup>	47	83	90	97	MP
Wydra et al., 2006 <sup>101</sup>	100	100	100	100	MP+RI
Yuan et al., 2007 <sup>102</sup>	81	94	/	95	MP
Devaja et al., 2012 <sup>103</sup>	86	98	98	100	MP+RI

MP Metilen plavo, RI Radio izotop

Limfovaskularna invazija se često uočava u samom tumoru, mada se tumorske ćelije otkrivaju i u limfnim vaskularnim prostorima u parametriju. Burghardt i Girardi smatraju da tumorske ćelije zadržane u limfovaskularnim prostorima postaju odvojene samostalne tumorske formacije i predstavljaju diskontinuirano zahvatanje parametrija<sup>104</sup>.

Širenje karcinoma grlića na ovarijum je retko, i može se dogoditi kroz limfatične konekcije tela uterusa i adneksa<sup>105</sup>. GOG studija je utvrdila širenje karcinoma grlića na ovarijum kod 0,5% pacijentkinja sa skvamocelularnom formom tumora i do 1,7% pacijentkinja sa adenokarcinomom grlića. Kod svih pacijentkinja pored širenja na ovarijume uočene su i druge forme ekstracervikalnog širenja karcinoma<sup>106</sup>.

### **1.3.3. Hematogeno širenje.**

Hematogeno širenje moguće je u bilo koji deo tela, najčešće širenje karcinoma grlića ovim putem je u pluća, jetru i kosti. Ređe mogu biti zahvaćeni crevo, nadbubrežne žlezde, slezina i mozak.

## ***1.4. Lečenje karcinoma grlića***

Lečenje karcinoma grlića uključuje različite modalitete kako za primarni tumor tako i za metastatsku bolest. I hirurgija i zračenje mogu se koristiti kao primarno lečenje, iako je hirurgija uglavnom primenjiva u ranim stadijumima bolesti I-IIa. Pojedini centri u Evropi i Japanu primenjuju hirurško lečenje i u IIb stadijumu bolesti.

### **1.4.1. Mikroinvazivni karcinom grlića.**

Termin mikroinvazivni karcinom prvi je uveo Mestwerdt<sup>107</sup> u Nemačkoj literaturi 1947. godine. On je definisao mikroinvazivni karcinom kao tumor sa dubinom invazije strome ne većom od 5 mm. Od tada definicija mikroinvazivnog karcinoma menjana je nekoliko puta i danas je predmet kontroverzi.

1961. godine FIGO odbor za malignitete je predložio da se stadijum I bolesti podeli na IA i IB. Stadijum IA predstavlja klinički nevidljiv tumor sa minimalnom invazijom strome. Nije određeno kolika je minimalna invazija strome kao ni druge dimenzije invazivnog tumora.

1974. godine Savet za nomenklaturu Američkog udruženja ginekologa-onkologa (SGO) predložio je redefinisavanje mikroinvazivnog karcinoma sa ograničavanjem dubine invazije na 3 mm od bazalne membrane i isključio prisustvo limfovaskularne invazije iz definicije. Iako ova definicija nije uključivala ograničavanje horizontalnog širenja, pacijenti koji su ispunjavali kriterijume za ovakvo stadiranje bolesti praktično nisu imali rizik za nodalne metastaze i mogli su sa visokom sigurnošću da se leče manje radikalnim procedurama, pre svega klasičnom histerektomijom i konizacijom<sup>108-110</sup>.

1985. godine FIGO je po prvi uveo merenje dubine invazije u definiciju mikroinvazivnog karcinoma grlića. Ova definicija je označila karcinom grlića u stadijumu IA kao preklinički karcinom (dijagnostikovan isključivo mikroskopski) i podelila ga u dve grupe: stadijum IA1 u kojem je prisutna minimalna stromalna invazija, i stadijum IA2 gde dubina stromalne invazije ne prelazi 5 mm, a horizontalno širenje nije veće od 7 mm. Invazija limfovaskularnih prostora

nije uticala na stadijum bolesti. Ova definicija nije jasno napravila razliku između stadijuma IA1 i IA2.

Preciznija definicija je usvojena od strane FIGO 1995. Godine. Stadijum IA1 je definisan kao invazivni tumor koji se detektuje isključivo mikroskopski i ne prodire u dubinu strome više od 3 mm i nema horizontalno širenje veće od 7 mm. Stadijum IA2 predstavlja mikroskopski vidljive tumore sa dubinom invazije između 3 i 5 mm i širinom invazije do 7 mm- Limfovaskularna invazija nije uključena u definiciju.

#### ***1.4.1.2. Stadijum IA1 skvamocelularni karcinom.***

Iako stromalna invazija može da se utvrdi ciljanom biopsijom, definitivna dijagnoza mikroinvazije mora da se dokaže ekscizijom celokupne tumorske promene (konizacijom ili histerektomijom). Konizat se mora pažljivo pregledati, ne samo zbog precizne dijagnoze, nego i zbog preciznog utvrđivanja statusa resekcionih ivica.

U obimnom pregledu literature na 2274 skvamocelularna mikroinvazivna karcinoma Ostor<sup>111</sup> je utvrdio 3 slučaja sa prisutnim pelvičnim nodalnim metastazama (0,1%), i 8 recidiva (0,4%), među pacijentkinjama kod kojih je dubina invazije bila manja od 1 mm. Od 1324 tumora sa invazijom od 1-3 mm, 7 je imalo pelvične nodalne metastaze (0,5%), a kod 26 došlo je do pojave invazivnog recidiva (2%). U ovom pregledu literature nije ograničeno horizontalno širenje tumora, jer su u reviziju uključene i pacijentkinje lečene pre 1995. godine i FIGO definicije koja ograničava horizontalno širenje na 7 mm. U to vreme većina pacijentkinja je imala i limfonodektomiju kao primarno hirurško lečenje. Po današnjim kriterijumima pojedini slučajevi ne bi mogli da se svrstaju u stadijum IA1. Elliot i sar<sup>112</sup> su opsiali 476 slučajeva mikroinvazivnog karcinoma u stadijumu prema FIGO definiciji iz 1995. Godine, od toga 418 (88%) skvamocelularnih i 58 (12%) adenokarcinoma. Od 180 pacijentkinja kojima je urađena limfonodektomija u stadijumu IA1, kod 1 od 121 pacijentkinje (0,8%) je utvrđena metastaza u pelvičnim nodusima.

Roman i sar<sup>113</sup> su revizijom 87 slučajeva mikroinvazivnog karcinoma dijagnostikovanih konizacijom i lečenih ili ponovljenom konizacijom ili histerektomijom pokazali značajne prediktore rezidualne invazije analizom resekcionih ivica na konusu. Ukoliko je na endocervikalnim resekcionim ivicama bila prisutna displazija 22% pacijentkinja je razvilo recidiv u poređenju sa 3% pacijentkinja sa negativnim resekcionim ivicama;  $p < 0,03$ . Kombinovanom analizom statusa endocervikalnih resekcionih ivica na konizaciji i nalaz sa eksplorativne kiretaže cervikalnog kanala posle konizacije pokazali su 4% recidiva ukoliko su

oba nalaza negativna, 13% recidiva u slučaju jednog od analiziranih parametara, i 33% recidiva ukoliko su oba parametra pozitivna;  $p < 0,015$ . Dubina invazije i broj invazivnih fokusa nisu imali značaj. Autori su zaključili da ukoliko su endocervikalna resekciona ivica i/ili kiretaža cervikalnog kanala posle konizacije pozitivna na displaziju postoji visok rizik od rezidualne invazije i recidiva bolesti i predložili ponovnu konizaciju pre odluke o definitivnom lečenju.

Limfovaskularna invazija je retka u stadijumu IA1 i pojedini autori prijavljuju učestalost do 15%<sup>111</sup>. Elliot i sar.<sup>112</sup> su utvrdili limfovaskularnu invaziju u 8,5% pacijentkinja sa tumorima čija je dubina invazije bila manja od 1 mm, 19% gde je dubina invazije iznosila od 1,1 do 3 mm, i 54% ukoliko je dubina invazije od 3-5 mm. Značaj limfovaskularne invazije kod mikroinvazivnog karcinoma nije do kraja razjašnjen s obzirom da ne menja plan lečenja za ove stadijume karcinoma grlića.

Shematski prikaz učestalosti metastatskih promena i recidiva bolesti u stadijumu IA1 prikazan je u tabeli 1.4.

**Tabela 1.4.** Limfni nodusi i recidivi bolesti kod pacijentkinja sa FIGO stadijumom IA1 karcinoma grlića

Autori	Broj pacijentkinja	Pozitivni nodusi ili recidivi na karličnom zidu	Invazivni recidivi	Umrlih od bolesti
Takeshima et al., 1999 <sup>114</sup>	297	1	0	0
Elliot et al., 2000 <sup>112</sup>	387	7	12	8
Lee et al., 2006 <sup>115</sup>	174	3	3	2
Costa et al., 2009 <sup>116</sup>	173	2	0	0
Yahata et al., 2010 <sup>117</sup>	27	0	0	0
Ballbergen et al., 2011 <sup>118</sup>	33	1	1	0
Al-Kalbani et al., 2012 <sup>119</sup>	36	0	0	0
Ukupno	1127	1.2%	1.4%	0.9%

#### **1.4.1.3. Stadijum IA2 skvamocelularni karcinom.**

Uprkos velikom broju saopštenja na temu mikroninvazivnog karcinoma i dalje je prisutan nedostatak adekvatnih činjenica za tumore sa dubinom invazije od 3 do 5 mm i horizontalnim širenjem do 7 mm (stadijum IA2 prema FIGO definiciji iz 1995. godine). Prethodna definicija iz 1985. godine uključivala je sve tumore koji su bili veći od minimalne stromalne invazije, u

praksi, tumore sa dubinom invazije većom od 1 mm. Iz toga razloga se smatra da je veliki broj studija nedovoljno precizno utvrdio rizik za pelvične nodalne metastaze i invazivne recidive kod tumora sa dubinom invazije od 3 do 5 mm. Kolstad<sup>120</sup> je u pregledu 411 slučajeva mikroinvazivnog karcinoma prema definiciji stadijuma IA2 iz 1985. godine, utvrdio 4 smrtna slučaja uzrokovana karcinomom grlića (1%) i 12 slučajeva recidiva (2,9%). Burghardt i sar<sup>104</sup> su utvrdili recidive na karličnom zidu u 2 slučaja nakon klasične histerektomije kod 89 pacijentkinja (2,2%). Lokalni centralni recidiv je utvrđen kod 3 pacijentkinje (3,4%). Četiri od 5 pacijentkinja koje su razvile recidiv bolesti, imale su limfovaskularnu invaziju.

Prema istoj FIGO definiciji iz 1985. godine, različiti autori iz Sjedinjenih američkih država su utvrdili incidencu pelvičnih nodalnih metastaza od 7,1% za stadijum IA2 mikroinvazivnog karcinoma grlića. U pojedinačnim saopštenjima incidenca se kretala od 0% do 13,8% (tabela 1.5).

**Tabela 1.5.** Incidenca zahvatanja limfnih nodusa i recidiva bolesti u FIGO stadijumu IA2 karcinoma grlića materice

<b>Autori</b>	<b>Broj pacijentkinja</b>	<b>Pozitivni nodusi ili recidivi na zidu karlice</b>	<b>Invazivni recidivi</b>	<b>Umrlih od bolesti</b>
Buckley et al., 1996 <sup>121</sup>	94	7	5	4
Creasman et al., 1998 <sup>122</sup>	51	0	0	0
Takeshima et al., 1999 <sup>114</sup>	33	1	1	1
Elliot et al., 2000 <sup>112</sup>	89	2	4	1
Lee et al., 2006 <sup>115</sup>	28	1	0	0
Costa et al., 2009 <sup>116</sup>	57	5	4	2
Suri et al., 2009 <sup>123</sup>	42	1	/	/
van Meurs et al., 2009 <sup>124</sup>	14	0	0	0
Baalbergen et al., 201c1 <sup>118</sup>	26	0	0	0
Al-Kalbani et al., 2012 <sup>119</sup>	9	0	0	0
Smrkojl et al., 2012 <sup>125</sup>	89	0	1	1
<b>Ukupno</b>	<b>532</b>	<b>17 (3.2%)</b>	<b>15 (3.1%)</b>	<b>9 (1.8%)</b>

Već u to vreme konzervativno lečenje mikroinvazivnog karcinoma se primenjivalo samo u slučajevima gde dubina invazije ne prelazi 3 mm i gde nije utvrđena limfovaskularna invazija. Tako je većina pacijentkinja sa dubinom invazije od 3-5 mm hirurški lečena radikalnom

histerektomijom i pelvičnom limfonodektomijom. Invazivni recidivi utvrđeni su u 3,6% slučajeva, a 2,9% pacijentkinja umrlo je od karcinoma grlića.

Takeshima i sar.<sup>114</sup> su analizom 73 pacijentkinje sa tumorom dubine invazije od 3 do 5 mm, i horizontalnim širenjem do 7 mm, utvrdili incidencu pelvičnih nodalnih metastaza od 3,4%, dok je kod pacijentkinja kod kojih je horizontalno širenje tumora bilo veće od 7 mm, ova incidenca iznosila 9,1%. Elliot i sar.<sup>112</sup>, su takođe utvrdili incidencu od 3,4% metastaza u pelvične noduse u stadijumu IA2.

Hirurško lečenje pacijentkinja sa stadijumom IA2 mikroinvazivnog karcinoma grlića prema preporukama većine velikih onkoloških centara podrazumeva modifikovanu radikalnu histerektomiju (Piver II ili Morrow IIIc) uz pelvičnu limfadenektomiju.

Značajan procenat pacijentkinja sa ranim stadijumima karcinoma grlića je u mlađoj životnoj dobi i kod njih očuvanje fertilitnosti postaje veoma važan faktor planiranja lečenja. Razvijene su hirurške tehnike koje uklanjaju tumor u celosti kao i pelvične limfne noduse, uz prezervaciju tela materice kako se sačuvao fertilni potencijal.

Dargent i sar. su 1994. godine objavili prvu veliku seriju uspešno izvedenih radikalnih trahelektomija sa laparoskopskom pelvičnom limfonodektomijom<sup>126,127</sup>. Nakon toga nekoliko autora je potvrdilo njihove rezultate i prikazalo uspešno iznete trudnoće nakon ovakvog hirurškog pristupa<sup>128-138</sup>. Stopa trudnoća nakon radikalne trahelektomije sa stadijumom IA-IB malog dijametra iznosi 37%<sup>128-138</sup>. Alternativno, radikalna abdominalna histerektomija se može primeniti kao hirurški pristup<sup>139</sup>. Ovakav hirurški pristup bi mogao biti prihvatljiviji ginekološkim onkolozima koji imaju manje iskustva sa vaginalnom hirurgijom. Uspešno završene trudnoće su utvrđene i nakon lečenja ovakvim pristupom.

Prilikom izvođenja trahelektomije zahvaćenost cervikalnog kanala tumorom je od presudnog značaja za uspešnost lečenja, jer duboka resekciona ivica u samom cervikalnom kanalu mora biti negativna kako bi se sprečili recidivi. Magnetna rezonanca pokazuje visoku senzitivnost u proceni proširenosti tumora duž cervikalnog kanala i preporučuje se kao preoperativna dijagnostička procedura.

Manje radikalne procedure kao što je konizacija, ili obična trahelektomija u kombinaciji sa pelvičnom limfonodektomijom mogu biti adekvatna alternative radikalnoj trahelektomiji, posebno kod pacijentkinja kod kojih nije utvrđena invazija limfovaskularnih prostora (LVSI)<sup>140</sup>. Manja hirurška radikalnost daje manji morbiditet, ali je mali broj pacijentkinja u

ovom stadijumu bolesti, što otežava sprovođenje randomizovanih kliničkih ispitivanja kako bi se ovaj pristup mogao adekvatno uporediti sa radikalnijim procedurama.

Opisani su slučajevi trajnog morbiditeta udruženi sa radikalnom trahelektomijom. Retrospektivna studija na 29 pacijentkinja kojim je učinjena radikalna trahelektomija pokazala je dismenoreju kod 24%, poremećaj menstrualnog ciklusa kod 17%, rekurentnu kandidijazu kod 14%, probleme sa serklažom kod 14%, istmičnu stenozu kod 10% i prolongiranu amenoreju kod 7% operisanih pacijentkinja <sup>141</sup>.

Ukoliko pacijentkinja ne želi prezervaciju fertilitnosti preporučeni hirurški tretman za FIGO stadijum IA2 skvamocelularnog karcinoma grlića bi bila modifikovana radikalna histerektomija i pelvična limfonodektomija. Alternativno, a i kod pacijentkinja sa lošim performans statusom može se primeniti intrakavitarna zračna terapija.

#### ***1.4.1.4. Mikroinvazivni adenokarcinom.***

Mikroinvazivni karcinoma grlića koji je porekla žlezdanog epitela cervikalnog kanala predstavlja poseban entitet, relativno teži za samu dijagnostiku kao i za planiranje adekvatnog hirurškog tretmana. Ova vrsta tumora je retka, i nema dovoljno podataka u literaturi o mikroinvazivnom adenokarcinomu nakon poslednje FIGO definicije iz 1995. godine.

Većina ovih karcinoma počinje u predelu zone transformacije, mada pojedini autori navode da i do 10% može napraviti primarnu invaziju u delovima izvan zone transformacije<sup>142</sup>. Lee i Flynn<sup>143</sup> su revizijom patologije kod 40 pacijentkinja sa mikroinvazivnim adenokarcinomom grlića utvrdili da je 78% lokalizovano u zoni transformacije, kao i da se endometrioidni tip adenokarcinoma češće javlja u višim delovima cervikalnog kanala.

Skvamozni tumori su obično sadržani u jednom fokusu, dok su žlezdani tumori češće multifokalni. Ostor i sar.<sup>144</sup> su utvrdili 27,3% multifokalnih lezija kod 77 pacijentkinja sa mikroinvazivnim adenokarcinomom prema FIGO definiciji iz 1985. godine, gde širina invazije nije bila limitirana na 7 mm.

Pozitivni pelvični limfni nodusi se retko sreću kod stadijuma IA1. Bereck i sar.<sup>145</sup> su utvrdili pozitivne pelvične noduse kod 2 od 18 pacijentkinja (11,1%) sa mikroinvazivnim adenokarcinomom čija je dubina invazije bila od 2 do 5 mm. Kaku i sar.<sup>146</sup> su utvrdili recidiv bolesti na apeksu vagine kod 2 od 30 pacijentkinja (6,7%) sa dubinom invazije manjom od 5 mm.

Pretraživanjem SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) baze pronađen je 131 slučaj mikroinvazivnog adenokarcinoma u stadijumu IA1 i 170 u stadijumu IA2 koji su lečeni od 1988. do 1997. godine<sup>147</sup>. Načini hirurškog lečenja su varirali od konizacije do radikalne histerektomije sa pelvičnom limfonodektomijom. Klasična histerektomija je urađena kod 118 pacijentkinja (39,2%). Praćenjem pacijentkinja prosečnih 46,5 meseci preživaljavanje je 99,2% u stadijumu IA1 i 98,2% u stadijumu IA2.

Neizvesno je da li se može preporučiti konizacija kao siguran hirurški tretman za stadijum IA1 mikroinvazivnog adenokarcinoma s obzirom na mogućnost multifokalnih lezija<sup>148</sup>. I do 57% pacijentkinja u ovim ranim stadijumima imaju negativan nalaz na endocervikalnoj kiretaži pre konizacije<sup>149</sup>. *Loop ekscizija* se takođe ne smatra adekvatnim hirurškim pristupom kod mikroinvazivnog adenokarcinoma zbog termičke oštećenosti ekscizionih ivica i težeg utvrđivanja multifokalnosti<sup>150,151</sup>.

#### **1.4.1.6. Stadijum IB1 i IIA malog promera.**

FIGO definicija iz 1994. godine je podelila stadijum IB na IB1 < 4 cm, i IB2 > 4 cm. Ova podela je izvršena zbog značajne razlike u prognozi i preživljavanju između ove dve grupe pacijentkinja. U dopuni FIGO klasifikacije iz 2009. godine ova podela se primenjuje i na stadijum IIA2.

Pacijentkinje sa stadijumom IB1 se po pravilu hirurški leče radikalnom histerektomijom sa pelvičnom limfonodektomijom, iako se identičan rezultat u lečenju može postići primarnom radio terapijom<sup>152</sup>. Izbor modaliteta lečenja može zavistiti od morbiditeta pacijentkinje kao i od raspoloživosti hirurške odnosno radiološke službe u različitim regionima. Starost pacijentkinje ne bi trebalo da utiče na odluku o načinu primarnog lečenja jer je morbiditet u ovoj grupi pacijentkinja podjednak kao i u mlađim starosnim grupama<sup>153</sup>.

Prednost primarnog hirurškog lečenja se sastoji u kompletnoj resekciji tumorske bolesti koja omogućava detaljnije hirurško stadiranje i ukoliko je potrebno, adjuvantno lečenje. Takođe se sprečavaju moguće hronične posledice zračne terapije, prvenstveno morbiditet vezan za zračenje bešike, vagine, debelog i tankih creva. Posledice zračenja na ovim organima se teško zbrinjavaju. Moguće povrede ovih organa tokom primarne hirurške intervencije se jednostavnije zbrinjavaju. Tokom radikalne histerektomije se vagina skraćuje za prosečnih 1,5 cm, ali zadržava elastičnost za razliku od zračene vagine kod koje se javljaju atrofija, fibroza i stenozna.



Uticaj prethodno urađene konizacije na morbiditet prilikom radikalne histerektomije je i dalje nedovoljno razjašnjen. Samlal i sar.<sup>154</sup> su utvrdili da ne postoji značajna razlika u morbiditetu ukoliko se radikalna histerektomija uradi nakon 6 nedelja od konizacije. Interval od 6 nedelja su smatrali potrebnim da se završi zarastanje i smanje postoperativne inflamatorne reakcije tkiva pre druge hirurške intervencije. Drugi autori nisu utvrdili povišen morbiditet konačnog hirurškog lečenja nakon konizacije bez obzira na vremenski period između ova dva načina hirurškog lečenja<sup>155</sup>.

## ***1.5. Tipovi radikalne histerektomije***

### **1.5.1. Piver/Rutledge klasifikacija**

Prema Piveru i sar.<sup>156</sup> histerektomija je podeljena na 5 tipova. Ova klasifikacija je u upotrebi od 1974. godine, iako se poslednjih godina srećemo sa predlozima novih nomenklatura koje detaljnije uređuju hirurško-anatomske linije resekcije, posebno kod modifikovanih radikalnih histerektomija<sup>157</sup>.

#### ***1.5.1.1. Ekstrafascijalna histerektomija (Tip 1).***

Termin se odnosi na klasičnu histerektomiju, bez oslobađanja uretera iz Meckendrottovog ligamenta, i bez resekcije parametrija.

#### ***1.5.1.2. Modifikovana radikalna histerektomija (Tip 2).***

Ovaj tip histerektomije predstavlja repliku originalne Wertheimove operacije koja je opisana krajem XIX veka<sup>158</sup>. Arterija uterina se podvezuje na mestu ukrštanja sa ureterom, i medijalna polovina kardinalnog ligemanta, kao i proksimalna polovina sakrouterinih ligamenata se resekira i odstrani zajedno sa preparatom. Piver i sar.<sup>156</sup> su opisali i resekciju gornje trećine vagine sa preparatom mada obično nije neophodno skraćivanje vagine u tom obimu izuzev u situacijama prisutne vaginalne intraepitelijalne neoplazije (VAIN). Operacija koju je opisao Wertheim podrazumevala je selektivnu resekciju uvećanih limfnih nodusa, dok se danas sprovodi sistematska limfonodektomija. Ova vrsta operacije najčešće se sprovodi kod mikroinvazivnog karcinoma u stadijumu IA2.

#### ***1.5.1.3. Radikalna histerektomija (Tip 3).***

Najčešće primenjivana operacija za stadijum IB karcinoma grlića. Ovu operaciju je prvi opisao Meigs<sup>159</sup>, 1944. Godine. Arterija uterina se podvezuje na mestu odbajanja od aretrije hipogastrike, i kompletan kardinalni ligament se resekira sa a. Uterinom. Piver i sar.<sup>156</sup> su opisali resekciju sakrouterinih ligamenata na poziciji njihovog pripoja za sakrum, i resekciju

gornje polovine vagine. Ovako ekstenzivna disekcija uglavnom nije neophodna u početnom stadijumu IB.

#### ***1.5.1.4. Proširena radikalna histerektomija (Tip 4).***

Ova se operacija razlikuje od tip 3 radikalne histerektomije u tri detalja: a. Ureter se kompletno odvoji od vezikouterinog ligamenta, b. Arteria vesicalis superior se ligira, c. Gornja polovina do gornje 2/3 vagine se otklanjaju sa preparatom. Ovakva radikalnost značajno povećava morbiditet, posebno stvaranje ureteralnih fistula. Uglavnom se koristila u situacijama centralnih recidiva nakon zračne terapije kod primarno inoperabilnih tumora.

#### ***1.5.1.5. Parcijalna egzanteracija (Tip 5).***

Indikacija za ovu proceduru je resekcija centralnog recidiva koji infiltrirše distalni ureter i/ili mokraćnu bešiku. Kompletna resekcija tumora se napravi zajedno sa otklanjanjem dela infiltrisanog organa i distalnim ureterima, i potom se učini reimplantacija uretera u bešiku. Ponekad se ova operacija može uraditi ukoliko se intraoperativno utvrdi da tumor blokira distalni deo uretera. Takođe, operacija se može obustaviti i pacijentkinja se može lečiti primarnom radio terapijom.

### **1.5.2. Kyoto klasifikacija**

Nova klasifikacija radikalne histerektomije predložena je od strane Querleua i Morrowa<sup>160</sup> nakon konsenzusa postignutog u Kyotou u Februaru 2007. Klasifikacija je bazirana jedino na lateralnoj margini resekcije. Opisuju se četiri osnovna tipa resekcije, od A do D, uključujući po potrebi nekoliko podtipova koji se tiču prezervacije nerava i paracervikalne limfonodektomije. Limfonodektomija se razmatra odvojeno i definišu se četiri nivoa (1 do 4) prema odgovarajućoj vaskularnoj anatomiji i radikalnosti procedure.

Cibula i sar, predlažu trodimenzionalni anatomske pristup za resekciju parametrijuma<sup>157</sup>. Detaljniji opis Querleu i Morrow<sup>160</sup> klasifikacije:

#### ***1.5.2.1. Tip A: Minimalna paracervikalna resekcija***

Predstavlja klasičnu ekstraparacervikalnu histerektomiju. Paracervikalno tkivo se preseca medijalno od uretera i lateralno od samog cerviksa. Sakrouterusni i vezikouterusni ligamenti se presecaju blizu samog preparatsa. Vaginalna resekcija je minimalna, uklanja se do 10 mm forniksa, i ne uklanja se paravaginalno tkivo (paracolpos).

### ***1.5.2.2. Tip B: Resekcija paracervikalnog tkiva na nivou uretera***

Ovakva histerektomija ima dva opcije:

B1—Bez uklanjanja lateralnih paracervikalnih limfnih nodusa

B2—Sa uklanjanjem lateralnih paracervikalnih limfnih nodusa

Sprovodi se parcijalna resekcija sakrouterinih i vezikouterinih ligamenata. Ureter se oslobodi i lateralizuje kako bi se omogućila paracervikalna resekcija na nivou ureteralnog tunela. Paracervikalna komponenta kaudalno od duboke uterusne vene se ne resecira jer sadrži brojna nervna vlakna. Najmanje 10 mm vaginalnog forniksa se odstranjuje.

Ovakva operacija je dosta slična modifikovanoj radikalnoj histerektomiji opisanoj od strane Pivera i Rutledgea i primenjuje se u ranim stadijumima karcinoma grlića. Radikalnost ove operacije može se povećati dodatnom disekcijom limfnih nodusa iz lateralnog dela paracervikalnog tkiva, ne uvećavajući time morbiditet vezan za samu operaciju. Ovo je osnovna razlika između podtipova B1 i B2.

Granica između paracervikalnih i ilijačnih limfatika definiše se na nivou obturatornog nerva: Paracervikalni nodusi su medijalno i kaudalno. Kombinacija paracervikalne i parijetalne diskekcije predstavlja kompletnu pelvičnu limfonodektomiju.

Morbiditet vezan za tip B2 histerektomije se ne razlikuje od B1, mada je kombinacija B1 histerektomije sa paracervikalnom limfonodektomijom dosta slična tipu C1 histerektomije.

### ***1.5.2.3. Tip C***

Kod ovog tipa histerektomije, paracerviks se resecira na granici hipogastrične arterije. Ova histerektomija takođe ima dva podtipa:

C1—koji uključuje prezervaciju autonomnih nerava

C2—koji ne uključuje prezervaciju autonomnih nerava

Ovaj tip histerektomije podrazumeva resekciju sakrouterinih ligamenata na rektumu i vezikouterinih ligamenata na bešici. Ureter se kompletno mobiliše, a vaginalni forniks se resecira na 15-20 mm od grlića.

Tip C odgovara klasičnoj radikalnoj histerektomiji ili Piver III proceduri prema staroj klasifikaciji. Kod tipova A i B autonomni nervni sistem mokraćne bešike nije ugrožen. Kod tipa C prezervacija ovih nerava je od ključnog značaja. Definišu se dva podtipa: C1 sa

prezervacijom nerava i C2 bez prezervacije autonomnih nerava. Kod podtipa C1, sakrouterini ligamenti se presecaju nakon odvajanja hipogastričnih nerava. Bešične grane pelvičnog plexusa se prezerviše u lateralnom bešičnom ligamentu. Ukoliko se resekcira kaudalni deo paracerviksa potrebna je pažljiva identifikacija bešičnih nerava.

Kod podtipa C2, paracerviks se kompletno resekcira, uključujući i deo koji je kaudalno od duboke uterusne vene.

#### **1.5.2.4. Tip D**

Tip D podrazumeva resekciju kompletnog paracerviksa:

D1—Resekcija kompletnog paracerviksa duž hipogastričnih krvnih sudova

D2—Resekcija kompletnog paracerviksa duž hipogastričnih krvnih sudova i pratećih fascijalnih i muskularnih struktura

Ova podgrupa spada u ultraradikalne procedure, koje se uglavnom izvode tokom pelvične egzantacije. Tip D1 predstavlja resekciju kompletnog paracerviksa na karličnom zidu zajedno sa hipogastričnim krvnim sudovima. Na ovaj način se načini ekspozicija ishijadičnog nerva. Ova resekcija podrazumeva i odstranjivanje svih grana hipogastričnog vaskularnog sistema u lateralnom paracervikalnom delu (inferiorni glutealni, interni pudendalni, i obturatorni sudovi).

Tip D2 predstavlja isto što i D1 uz dodatnu resekciju fascijalnih i muskularnih struktura. Ova se procedura naziva i LEER (“laterally extended endopelvic resection”)<sup>161</sup>.

#### **1.5.2.5. Limfonodektomija**

Disekcija limfnih nodusa se deli na 4 nivoa:

1—Eksterni i interni ilijakalni

2—Zajednički ilijakalni (uključujući presakralne)

3—Paraaortalni inframezentrični

4—Paraaortalni infrarenalni

Ova klasifikacija odbacuje široko primenjenu podelu na pelvičnu i paraaortalnu limfonodektomiju gde se granica između dva entiteta određivala na nivou zajedničke ilijakalne arterije.

Unutar svakog nivoa limfonodektomije definišu se podtipovi, nezavisno od nivoa na kome se vrši odstranjivanje nodusa: dijagnostička (minimalno odstranjivanje barem nodusa čuvara, uklanjanje uvećanih nodusa ili slučajna selekcija), sistematska limfonodektomija, i citoreduktivna (resekcija svih uvećanih nodusa promera  $\geq 2$  cm).

## ***1.6. Tehnika radikalne histerektomije.***

### **1.6.1. Incizija**

Rez kroz koji se vrši radikalna histerektomija je najčešće donja medijalna laparotomija, koja se može proširiti i paraumbilikalno kako bi se napravila bolja ekspozicija gornje grupe ilijakalnih kao i paraaortalnih limfnih nodusa. Alternativno se može koristiti Maylardova ili Cherneyeva laparotomija, koja je niska poprečna, ali podrazumeva i poprečno presecanje rectusa abdominis.

### **1.6.2. Eksploracija**

Nakon pristupa peritonealnom prostoru vrši se eksploracija organa i seroznih površina u karlici i abdomenu, kao i palpacija retroperitonealno postavljenih limfnih nodusa. U karlici se mora utvrditi eventualna infiltracija sakrouterinih ligamenata i peritonealnih površina koje prekrivaju uterus grlić i parametrija, vezikouterini špag, i Douglasov špag. Ukoliko postoje uvećani limfni nodusi preporučuje se njihova ekstirpacija i ex tempore biopsija kako bi se utvrdilo da li su nodusi metastatski ili reaktivno izmenjeni.

### **1.6.3. Radikalna histerektomija**

Uterus se fiksira instrumentima i pod trakcijom uterusa se preseku okrugle materične veze (ligg. rotunda) i potom se pristupi retroperitonealnim prostorima obostrano. Identifikuju se ureteri i otvore se avaskularni prostori u retroperitoneumu. Paravezikalni prostor. Ovaj prostor je ograničen sledećim strukturama male karlice: medijalno mokraćna bešika i lig. umbilicale laterale, lateralno mm obturatorius internus, posteriorno kardinalni (Meckendrottovo ligament), i anteriorno pubična simfiza. Pararektalni prostor. Ovaj avaskularni prostor ograničavaju: rektum medijalno, hipogastrična arterija lateralno, kardinalni ligament anteriorno i sakrum posteriorno. Dno oba avaskularna prostora čine mm. levatores ani.

Potom se preseče plica vesicouterina i bešika se odvoji od grlića i gornjeg dela vagine. Ovaj deo operacije bi trebalo uvek učiniti pre podvezivanja krvnih sudova jer se može dogoditi da

tumor infiltriše mokraćnu bešiku. U ovakvim slučajevima predlaže se obustavljanje daljeg hirurškog lečenja i primarna radio terapija.

Podvezivanje arterije uterine se vrši na mestu odvajanja arterije od hipogastrične arterije. U istom aktu se preporučuje i identifikacija i podvezivanje vena uterina kako bi se sprečilo eventualno krvarenje.

#### **1.6.4. Disekcija uretera**

Krov tunela uretera čini prednji vezikouterini ligament. Ligament se klemuje i preseca iznad uretera. Ureter se odvaja bočno iz ligamenta oslobađajući tako pristup za klemovanje i podvezivanje parametrija koja se nalaze ispod uretera. U gornjem delu toka u karlici ureter se odvaja od peritoneuma u meri koja je dovoljna da se učini adkevatna resekcija parametrija. Sa druge strane treba voditi računa i o vaskularizaciji samog uretera koja se potpunim odvajanjem od peritoneuma značajno kompromituje. Donji lateralni segment uretera se ne prepriše iz istog razloga i ostavlja se u intimnom kontaktu sa bešikom do samog ušća.

#### **1.6.5. Posterijorna disekcija**

Peritoneum Douglasovog špaga se preseče i otvori se špag. Na taj način se omogući dodatno odvajanje rektuma od vagine i njegovo potiskivanje ka sakrumu. Potom se sakrouterini ligamenti preseku na oko polovine udaljenosti od samog sakruma.

#### **1.6.6. Lateralna disekcija**

Nakon presecanja sakrouterinih ligamenata, kardinalni ligamenti se klemuju na mestu pripoja za sam zid karlice potom preseku i odvoje ka preparatu. Obično je potrebno aplikovati dodatne kleme u narednim koracima kako bi se parakolpijum odvojio u do vagine u gronjoj trećini. Ukoliko se ne konzervišu jajnici, presecaju se infundibulopelvični ligamenti i adneksa odvajaju zajedno sa preparatom.

#### **1.6.7. Vaginalna resekcija**

Dužina vagine koju je potrebno resecirati zavisi od veličine i širenja samog tumora, kao i kolposkopskog nalaza na samoj vagini. Ukoliko nema infiltracije forniksa vagine tumorom, kao ni displastičnih promena u vagini, potrebno je resecirati proksimalnih 1,5-2 cm. Vagina se prseca oštro, skalpelom ili makazama kako bi se izbegla termička destrukcija koja kompromituje patološku analizu resekcionih ivica. Vagina se ušije i fiksira za preostali deo skarouterinih ligamenata.

### **1.6.8. Pelvična limfonodektomija**

Masno i žlezdano tkivo duž ilijačnih krvnih sudova se isprepariše i odvoji od nivoa srednjeg dela a. iliace communis do vene circumflexae. Potom se veliki krvni sudovi odvoje od zida karlice i lateralno se ekstrahuje žlezdano i masno tkivo sa musculus psoasa, pri tom prezervirati nervus genitofemoralis. Potom se eksploriše obturatorna jama i ekstrahuje svo žlezdano tkivo do karličnog dna. Potrebno je obratiti pažnju na nervus obturatorius koji ulazi u obturatornu jamu na ispod same bifurkacije a. iliace communis. U oko 30% pacijentkinja sreće se akcesorna obturatorna vena koja se uliva u a. iliacu externu u njenom distalnom delu. Ova vena se lako može povrediti i izazvati značajno krvarenje ako se ne identifikuje pravovremeno.

Nakon ekstirpacije uterusa i nodusa i eventualne korekcije hemostaze, ne savetuje se peritonizacija kao ni dreniranje retroperitonealnih prostora osim u slučaju problematične hemostaze. Ukoliko se retroperitonealni prostori ostavljaju otvoreni drenovi zapravo povećavaju morbiditet u smislu febrilnosti, pelvičnog celulitisa kao i postoperativnog ileusa<sup>162</sup>. Urinarni kateter se zadržava u bešici 5 dana.

### **1.7. Komplikacije radikalne histerektomije.**

Uobičajeni gubitak krvi kod radikalne histerektomije je od 800 do 1500 ml<sup>163,164</sup>. Intraoperativne komplikacije su najčešće povrede pelvičnih krvnih sudova, uretera, bešike, rektuma i obturatornog nerva. Važno je sve komplikacije odmah prepoznati i zbrinuti. Čak i potpuno presecanje obturatornog nerva može se zbrinuti tako da pacijentkinja nema dugotrajni morbiditet.

#### **1.7.1. Neposredne postoperativne komplikacije.**

Pregled postoperativnih komplikacija je prikazan u tabeli 1.6. Najčešće su urinarne infekcije, povezane sa dužim zadržavanjem katetera u bešici. Infekcije rane, respiratorne infekcije i atelektaza zbog produžene mehaničke ventilacije i duboka venska tromboza spadaju u najčešće navođene komplikacije. Nakon uvođenja antritrombotske profilakse duboka venska tromboza i plućna embolija se ređe sreću. Vezikovaginalne i ureterovaginalne fistule se sreću u oko 1% operisanih pacijentkinja.

**Tabela 1.6.** Postoperativne komplikacije radikalne histerektomije

	Picka et al., 2007 <sup>163</sup>	Samlal et al., 1996 <sup>164</sup>	Sivanesaratnam et al., 1993 <sup>178</sup>	Hacker et al 2013., (IB2) <sup>179</sup>	
Komplikacija	n 156 (%)	n 271 (%)	n 397 (%)	n 93 (%)	Ukupno %
<b>RANE KOMPLIKACIJE</b>					
ITU	10 (6.4)	/	36 (9.1)	/	46/553 (8.3)
Tromboza dubokih vena	1 (0.6)	6 (2.2)	9 (2.3)	2 (2.2)	18/917 (2)
Plućna embolija	2 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.5)	2 (2.2)	7/917 (0.8)
Ureterovaginalna fistula	1 (0.6)	5 (1.8)	1 (0.3)	0 (0)	7/917 (0.8)
Vezikovaginalna fistula	0 (0)	2 (0.7)	2 (0.5)	0 (0)	4/917 (0.4)
Febrilnost	11 (7.1)	10 (3.7)	2 (0.5)	5 (5.4)	28/917 (3.1)
Limfociste	1 (0.6)	8 (3)	3 (0.8)	1 (1.1)	10/917 (1.1)
Ileus	3 (1.9)	9 (3.3)	/	3 (3.2)	15/520 (2.9)
Dehiscencija	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0)	2/917 (0.2)
Opstrukcija uretera	2 (1.2)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	3/917 (0.3)
<b>KASNE KOMPLIKACIJE</b>					
Atonija bešike	13 (8.3)	14 (5.2)	3 (0.8)	/	30/824 (3.6)
Limfedemi	1 (0.6)	20 (7.4)	4 (1)	8 (8.6)	33/917 (3.6)
Seksualna disfunkcija	/	6 (2.2)	/	/	6/271 (2.2)

## 1.7.2. Kasne komplikacije.

### 1.7.2.1. Disfunkcija bešike.

Najčešća kasna komplikacija radikalne histerektomije disfunkcija mokrenja koja nastaje kao posledica presecanja autonomnih nervnih vlakana u presakralnom i parametrijalnom prostoru koji inervišu mokraćnu bešiku. Oglada se u smanjenom osećaju potrebe za pražnjenjem bešike, i ponekada pacijentkinja moraju da prazne bešiku u unpared određeno vreme, često voljnim pritiskom<sup>164,165</sup>. Ponekad bešika mora da se isprazni i kateterizacijom.

### 1.7.2.2. Seksualna disfunkcija.

Velika Švedska studija kod pacijentkinja lečenih od karcinoma grlića utvrdila je da 55% pacijentkinja koje su lečene samo radikalnom histerektomijom i pelvičnom limfonodektomijom ima značajne poremećaje seksualnosti<sup>166</sup>. Problemi koji su najčešće navođeni od strane pacijentkinja su vezani za smanjenje vaginalne vlažnosti, atrofiju i



promenjena elastičnost zidova vagine, skraćenje vagine, kao i dispareunija. Autori navode da adjuvantna brahiterapija nije značajno uvećavala navedeni morbiditet.

Kako bi se smanjila učestalost urinarnih i seksualnih poremećaja nakon radikalne histerektomije, pojedini autori su predložili uvođenje prezervacije nerava tokom ove operacije (nerve sparing radical hysterectomy)<sup>167,168</sup>. Anatomaska osnova ove procedure se sastoji u identifikaciji simpatičkih nervnih vlakana koji prolaze kroz karlicu ispod uretera i utiču na komplijansu mišića mokraćne bešike, kompetentnost uretralnog sfinktera kao i kontraktilnost malih paravaginalnih mišića<sup>169,170,171</sup>. Hipogastrični nervi sadrže vlakna parasimpatička nervna koja potiču od splahnhičnih nerava koji se odvajaju od sakralnih korenova i formiraju donji hipogastrični plexus smešten u dorzalnem parametriju i dorzalnem delu vezikuterinog ligamenta. Ovi nervi utiču na vaginalnu lubrikaciju, kontraktilnost detrusora mokraćne bešike i različite rektalne funkcije.

Izvođenje ove operacije se razlikuje od standardne radikalne histerektomije u tri osnovna koraka: a. Hipogastrični nerv se identifikuje ispod uretera i lateralno od sakrouterinih lihamenata, b. Donji hipogastrični plexus se se lateralizuje pre resekcije parametrija, c. Najdistalniji deo hipogastričnog plexusa se prezervira prilikom resekcije vezikouterinog ligamenta.

Ova operacija je svakako manje radikalna od standardne radikalne histerektomije ali podaci iz literature koji porede tip II i tip III radikalne histerektomije nisu pokazali značajnu razliku u smislu recidiva i ukupnog preživljavanja između ove dve grupe pacijentkinja, dok je urološki morbiditet značajno niži<sup>172</sup>.

### ***1.7.2.3. Limfociste i limfedemi***

su kasne komplikacije koje nastaju zbog pelvične limfonodektomije i njihova učestalost se ne razmatra dovoljno u literaturi. Pojedini autori navode učestalost limfocisti i do 30% a limfedema i do 20% nakon pelvične limfonodektomije<sup>173</sup>. Najčešće se javljaju između 3 meseca i godinu dana nakon operacije. Povremeno dolazi do inflamatornih procesa u limfocistama koje zahtevaju antibiotski tretman, sekundarno dreniranje a povremeno i hirurško lečenje. Adjuvantna zračna terapija dodatno povećava šansu za razvoj ovih komplikacija.

## **1.8. Stadijum IB2 karcinoma grlića.**

Optimalan pristup lečenju pacijentkinja sa stadijumom IB2 karcinoma grlića i dalje nije u potpunosti razjašnjen. Češća je pojava lokoregionalnih i udaljenih metastaza i recidiva bez obzira koja vrsta primarnog lečenja se primenjuje. Većina pacijentkinja se može izlečiti, pa time i kvalitet života nakon najčešće kombinovanog lečenja postaje veoma značajan.

### **1.8.1. Primarna zračna terapija.**

Postoji veoma značajna korelacija između veličine tumora i ishoda lečenja kod pacijentkinja sa stadijumom IB karcinoma grlića<sup>174</sup>. Veliki tumori se agresivno zrače i učestalost komplikacija je visoka. Perez i sar.<sup>175</sup> su utvrdili da i do 28% pacijentkinja razvije težak morbiditet nakon radikalnog zračnog tretmana (rektovaginalne fistule, vezikovaginalne fistule, stenoze rektuma i uretera, teške infekcije karlice, vaginalnu stenozu i nekrozu vagine). Iako su u ovoj studiji bile isključene pacijentkinje sa tumorima većim od 5 cm u prečniku, autori su utvrdili recidiv bolesti kod 9%<sup>176</sup>. Obično se zračenje kombinuje sa hemioterapijom (hemoradijacija) kako bi se povećala osetljivost tkiva na zračnu terapiju i istovremeno smanjili štetni efekti još većih doza zračenja koje se daju u monoterapiji<sup>177-179</sup>.

### **1.8.2. Zračenje i klasična histerektomija.**

Keys i sar.<sup>180</sup> u GOG studiji analiziraju primarno zračenih pacijentkinja sa tumorom većim od 4 cm kod kojih je postiradijaciono rađena klasična histerektomija, utvrđujući nižu stopu lokalnih recidiva (27%-14%), mada nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljavanju. Autori zaključuju da postoji benefit kod velikih tumora, dijametra preko 6 cm ukoliko se učini klasična histerektomija nakon zračne terapije.

Druga grupa autora randomizovala je 374 pacijentkinje sa tumorom većim od 4 cm. Kod svih je sprovedena zračna terapija (spoljašnja i intrakavitarna), dok je kod polovine sprovedena adjuvantna hemioterapija cisplatinom i nakon toga je svima učinjena klasična histerektomija. U grupi pacijentkinja kod kojih nije primenjen cisplatin utvrđena je značajna razlika u veličini rezidualnog tumora (57%-47%). U dvogodišnjem periodu preživljavanje kao i period bez recidiva su bili značajno veći u grupi pacijentkinja koje su primile adjuvantni cisplatin. Značajna hematološka i gastrointerstinalna toksičnost su očekivano utvrđeni u grupi koja je primala hemioterapiju<sup>181</sup>.

### 1.8.3. Neoadjuvantna hemioterapija.

Sardi i sar.<sup>182</sup> su 1993. godine publikovali randomizovanu studiju neoadjuvantne hemioterapije a potom radikalne histerektomije kod velikih tumora grlića u stadijumu IB. Njihovi zaključci ukazuju na značajno bolje preživljavanje bez recidiva u grupi pacijentkinja koje su primile neoadjuvantnu hemioterapiju pre hirurškog lečenja, u poređenju sa primarnom zračnom terapijom. Stewart i sar.<sup>183</sup> su metanalizom dostupnih publikacija pokazali da neoadjuvantna hemioterapija a potom radikalna histerektomija na velikim tumorima stadijuma IB značajno doprinosi ukupnom preživljavanju u poređenju sa radikalnom zračnom terapijom. Robova i sar.<sup>184</sup> su utvrdili sedmogodišnje preživljavanje od 83.6% kod velikih tumora u stadijumu IB2 koji su lečeni neoadjuvantnom hemioterapijom i nakon toga radikalnom histerektomijom. Postoperativno zračenje primenjeno je kod 26.7% pacijentkinja dok je kompletan odgovor na hemioterapiju i histerektomiju postignut kod 12.6% pacijentkinja.

Primarno hirurško lečenje-radikalna histerektomija i postoperativna zračna terapija. Najčešći način lečenja karcinoma grlića u stadijumu IB, kako onih manjeg dijametra tako i većih dimanzija, je primarna radikalna histerektomija i potom zračna terapija koja se može prilagoditi u intenzitetu i ozračenoj površini u zavisnosti od patološkog nalaza nakon hirurškog stadiranja<sup>185-191</sup>. Ista vrsta lečenja se sprovodi i kod stadijuma IIA ukoliko ne postoji infiltracija vagine dalje od gornje trećine, posebno na prednjem zidu vagine, zbog moguće infiltracije mokraćne bešike. Pacijentkinje starije životne dobi ne pokazuju značajno viši morbiditet u poređenju sa mlađim starosnim grupama, i oko 10% ima kontraindikacije za primarno hirurško lečenje<sup>153</sup>. Ukoliko se radikalni zračni tretman sprovodi u starijim uzrasnim grupama češće dolazi do razvoja značajnijeg morbiditeta i prekidanja lečenja što utiče na ukupni ishod<sup>192</sup>.

Primarno hirurško lečenje nosi sa sobom nekoliko prednosti. Omogućava adekvatno hirurško stadiranje bolesti što doprinosi adekvatnijem planiranju adjuvantne terapije<sup>193</sup>. Takođe omogućava uklanjanje uvećanih limfnih nodusa što značajno utiče na ukupnu prognozu i ishod lečenja<sup>194</sup>. Omogućava resekciju i uklanjanje primarnog tumora tako da olakšava praćenje pacijentkinje posle lečenja jer je primarno ishodište uklonjeno, dok kod radikalno zračenih pacijentkinja grlić ostaje kao mesto mogućeg recidiva ili zaostalog refraktarnog tumora. Hirurško lečenje takođe omogućava i prezervaciju i transpoziciju jajnika kod mlađih pacijentkinja<sup>195</sup>.

Finan i sar.<sup>80</sup> nisu utvrdili značajno viši morbiditet nakon radikalne histerektomije kod pacijentkinja sa stadijumom IB2 u poređenju sa onima u stadijumu IB1. Učestalost pozitivnih nodusa je veća u stadijumu IB2, pelvičnih (43,8% naspram 15,5%), paraaortalnih (6,3% naspram 1,8%).

Oko polovine pacijentkinja sa pozitivnim nodusima ima uvećane žlezde, koje ukoliko se otklone značajno pozitivno utiču na preživljavanje i ukupan ishod lečenja<sup>194</sup>.

Landoni i sar.<sup>152</sup> su u jedinoj dostupnoj randomizovanoj prospektivnoj studiji lečenja karcinoma grlića u stadijumu IB-IIA utvrdili značajno veću učestalost recidiva nakon primene samo zračne terapije u poređenju sa hirurškim lečenjem i adjuvantnom zračnom terapijom (30% naspram 20%) kod tumora većih od 4 cm. Isti autori su utvrdili i značajno veću učestalost centralnih recidiva u poređenju sa udaljenim metastazama kod pacijentkinja koje su lečene samo zračnom terapijom.

### ***1.9. Prognostički faktori za stadijum IB-IIA karcinoma grlića.***

Najvažniji prognostički faktori za pacijentkinje sa karcinomom grlića koje su lečene radikalnom histerektomijom i pelvičnom limfonodektomijom su po značaju sledeći:

- Status limfnih nodusa
- Veličina primarnog tumora
- Dubina stromalne invazije
- Prisustvo ili odsustvo limfovaskularne invazije
- Zahvaćenost parametrija
- Histološki tip tumora
- Stanje resekcionihi ivica na vagini

#### **1.9.1. Analiza limfnih nodusa.**

Najvažniji prognostički faktor za karcinom grlića je širenje bolesti u limfne noduse. Pregled literature preživljavanja pacijentkinja sa pozitivnim limfnim nodusima je prikazan u tabeli 1.7.

**Tabela 1.7** Preživljavanje ukršteno sa statusom limfnih nodusa nakon radikalne histerektomije u stadijumu FIGO IB i IIA karcinoma grlića

Autori	Petogodišnje preživljavanje (%)			
	Broj	Negativni nodusi	Pozitivni nodusi	Ukupno
Kenter et al., 1989 <sup>196</sup>	213	94	65	87
Lee et al., 1989 <sup>197</sup>	954	88	73	86
Monaghan et al., 1990 <sup>198</sup>	498	91	51	83
Ayhan et al., 1991 <sup>199</sup>	278	91	63	84
Averette et al., 1993 <sup>200</sup>	978	96	64	90
Samlal et al., 1997 <sup>164</sup>	271	95	76	90
Kim et al., 2000 <sup>201</sup>	366	95	78	88

Uticaj broja pozitivnih nodusa na preživljavanje je prikazan u tabeli 1.8.

**Tabela 1.8** Petogodišnje preživljavanje ukršteno sa pozitivnim pelvičnim limfnim nodusima u FIGO stadijumu IB karcinoma grlića

Autori	Broj pozitivnih nodusa			
	Broj pacijentkinja	1	1-3	>4
Noguchi et al., 1987 <sup>202</sup>	177	/	54	43
Lee et al., 1989 <sup>197</sup>	954	62	/	44
Inoue/Morita 1990 <sup>203</sup>	484	91	/	50

Pacijentkinje sa jednim pozitivnim limfnim čvorom ispod račve ilijakalnih krvnih sudova imaju prognozu podjednaku pacijentkinjama sa negativnim čvorovima.<sup>201</sup> Pacijentkinje sa pozitivnim paraaortalnim limfnim čvorovima nakon radio terapije proširenog polja imaju petogodišnje preživljavanje oko 50%.

Veličina tumora, dubina invazije strome i limfovaskularna invazija su važni prognostički faktori kod pacijentkinja sa negativnim limfnim čvorovima. GOG je 1989. godine objavio rezultate prospektivne studije na 732 pacijentkinje sa stadijumom IB karcinoma grlića koje su lečene radikalnom histerektomijom i obostranom pelvičnom lifonodektomijom<sup>204</sup>. Od ukupnog broja kod 645 pacijentkinja tumor je bio unutar cerviksa i tela materice, i paraaortalni čvorovi su bili negativni. Kod 100 pacijentkinja utvrđene su mikrometastaze u

pelvičnim nodusima, ali njihovo preživljavanje nije bilo različito od pacijentkinja sa negativnim nodusima. Izdvojena su tri nezavisna prognostička faktora:

- Klinička veličina tumora
- Prisustvo ili odsustvo limfovaskularne invazije
- Dubina invazije tumora

Relativni rizik je izračunat za svaku pojedinačnu varijablu, a potom i ukupni rizik koji je uzeo u obzir sve tri analizirane varijable. Primer izračunavanja na tumoru dijametra 4 cm koji vrši invaziju u spoljašnju trećinu i ima pozitivnu LVSI bi iznosio  $2.9 \times 37 \times 1,7 = 182,4$ . Ova kalkulacija je nazvana GOG skor. Rizici i preživljavanje su izračunati za svaku pojedinačnu grupu i došlo se do zaključka da ukoliko je GOG skor preko 120, postoji rizik od 40% i više za recidiv bolesti unutar 3 godine.

Drugi autori <sup>205</sup> su ukazali da ne samo prisustvo, nego i kvantitet LVS invazije utiče na prognozu kod ranih invazivnih karcinoma grlića.

### **1.9.2. Invazija parametrija.**

U saopštenju Burghardta i sar. <sup>206</sup> analizom 1004 slučaja karcinoma grlića lečenih radikalnom histerektomijom u stadijumima IB, IIA i IIB autori su utvrdili preživljavanje od 85,8% u grupi pacijentkinja kod kojih parametrija nisu bila zahvaćena tumorom u poređenju sa 62,4% kod onih kod kojih je utvrđeno širenje tumora u parametrija. Širenje tumora u parametrijum pokazuje češće recidiviranje bolesti bez obzira na nalaz u pelvičnim nodusima <sup>207</sup>.

### **1.9.3. Histološki tip tumora.**

Sitnoćelijski karcinom grlića je redak entitet koji ima veoma lošu prognozu. <sup>208</sup>

Adenokarcinom je histološki podtip koji je predmet višegodišnjih diskusija i debata. Obično se javljaju u endocervikalnom kanalu i često je dijagnostikuje kasnije u poređenju sa skvamocelularnim tumorima, tako da je teško sa sigurnošću znati da li su lezije istih dimenzija i zapremine i samim tim je teško adekvatno ih porediti. Pojedini centri navode adenokarcinom kao loš prognostički faktor u multivarijansnoj analizi <sup>201, 209</sup>, dok drugi navode suprotne podatke <sup>210</sup>.

Prognoza za adenoskvamozni tip tumora je takođe nejasna, jer pojedini autori navode lošije ishode lečenja za ove pacijentkinje <sup>211-13</sup>, dok drugi nisu utvrdili razliku u metastaziranju i ukupnom ishodu poređenju sa skvamocelularnim tumorima <sup>214-15</sup>.

#### **1.9.4. Vaginalne resekcione ivice.**

Averette i sar. <sup>216</sup> utvrdili da se bliska resekciona margina na vagini smatra faktorom povišenog rizika za recidiv i loš prognostički znak.

#### **1.9.5. Novi markeri.**

Povišene vrednosti serumski antigen skamocelularnog karcinoma (SCC-Ag)<sup>217</sup> koreliraju sa FIGO stadijumom bolesti, sa veličinom tumora, dubinom invazije i metastatskim promenama u pelvičnim nodusima<sup>218-19</sup>.

#### **1.9.6. HPV genotip.**

Tumori grlića u kojima se detektuje HPV 18 pokazuju povišen rizik za recidiv i povišen mortalitet. <sup>220,221</sup> Pojedini autori smatraju da HPV 18 utiče na skraćenje preinvazivne faze karcinoma grlića i brže daje invazivne tumorske promene<sup>222,223</sup>.

#### **1.9.7. Gustina mikrocirkulacije.**

Analiza mikrovaskularizacije koja pokazuje povećanu gustinu je povezana sa lošijim ishodom lečenja, kao i sa rizikom za recidiv kod pacijentkinja sa negativnim limfnim nodusima<sup>224</sup>.

#### **1.9.8. Receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR)**

Povećana ekspresija proteina koji uključuju gene u EGFR putu, posebno EGFR i C-erbB-2, pokazali su se kao markeri loše prognoze i preživljavanja kod pacijentkinja sa karcinomom grlića lečenih primarnom hemioradijacijom<sup>225</sup>.

#### **1.10. Postoperativno zračenje.**

Adjuvantno zračenje karlice se nakon radikalne histerektomije primenjuje u dva slučaja:

1. kod pacijentkinja sa pozitivnim limfnim nodusima, pozitivnim parametrijama i/ili pozitivnom resekcionom ivicom na odstranjenom preparatu, i
2. kod pacijentkinja sa negativnim nodusima koje imaju, ranije navedene, visoke faktore rizika za recidiv.

Pacijentkinja sa pozitivnim nodusima, pozitivnim parametrijama i/ili pozitivnom resekcionom ivicom. U randomizovanoj studiji koju je sprovedla grupa autora u SAD<sup>226</sup> analizirane su pacijentkinje sa stadijumom IA2, IB i IIA karcinoma grlića, kod kojih je utvrđeno širenje bolesti u limfne noduse, zahvaćena parametrija ili pozitivna resekciona ivica na preparatu. Kod svih pacijentkinja je učinjena radikalna histerektomija i pelvična limfonodektomija. Kod

svih je isključeno postojanje pozitivnih paraaortalnih nodusa. Pacijentkinje su podeljene u dve grupe; u I grupi je primenjena kombinovana hemio-radioterapija dok je II grupa lečena samo radioterapijom. Preživljavanje je značajno bolje u grupi koja je lečena kombinovanom terapijom.

Iako pacijentkinje sa negativnim nodusima lečene radikalnom histerektomijom imaju ukupno preživljavanje od 85-90%, iz ove grupe pacijentkinja je oko 50% od ukupnog broja recidiva karcinoma grlića. Oko 70% recidiva u ovoj grupi pacijentkinja je u karlici<sup>227,228</sup>

U GOG studiji<sup>229</sup> pacijentkinje sa negativnim nodusima ali visokim rizikom za recidiv su randomizovane u grupu koja je postoperativno zračena dozom od 50.4 Gy u predelu karlice i grupu koja je praćena bez adjuvantne terapije. Faktori rizika koji su selektovali pacijentkinje kao visoko rizične su bili dubina invazije preko jedne trećine strome, LVSI i veličina tumora preko 4 cm. Grupa pacijentkinja koja je adjuvantno zračena pokazala je preživljavanje bez recidiva od 88% dok je samo opservirana grupa imala preživljavanje bez recidiva od 79%, u periodu od 2 godine<sup>230</sup>. Značajan intestinalni i urološki morbiditet (Gradus III i IV) utvrđen je kod 6.2% zračenih pacijentkinja i u 1.2% u kontrolnoj grupi<sup>231</sup>.

Analizom lokalizacije recidiva kod ovih pacijentkinja pojedini autori su utvrdili i do 87% recidiva u centralnom delu karlice (vaginalni forniks i paravaginalna meka tkiva). Isti autori su predložili redukciju zračnog polja kod ovih pacijentkinja<sup>232</sup>. Na ovaj način se smanjuje iradijacioni morbiditet na tanka i debelo crevo, dok je preživljavanje bez recidiva od 96% i ukupno preživljavanje na nivou pacijentkinja koje su primile zračenje na površini cele karlice. Ova istraživanja pokazuju značajne rezultate koji treba da se potvrde u većim multicentričnim prospektivnim studijama.

### ***1.11. Tumori manjeg dijametra.***

Kao poseban entitet poslednjih godina se izdvaja grupa tumora čiji dijametar ne prelazi 20 mm. Ti tumori prema današnjoj FIGO klasifikaciji pripadaju stadijumima IA2–IB1. Standardizovan hirurški pristup lečenju ovih pacijentkinja podrazumeva neki od oblika radikalne histerektomije i pelvične limfonodektomije, što dovodi do infertiliteta. Radikalna trahelektomija postoji kao terapijska opcija za pacijentkinje koje žele da sačuvaju fertilitet<sup>233</sup>. Tip Piver III radikalne histerektomije ili B2/C1 Querley/Morrow klasifikacije uključuje odstranjivanje materice, proksimalnog vaginalnog forniksa, dela ili celih sakrouterinih ligamenata, i resekciju parametrijuma<sup>156-160</sup>. Ovakva hirurška procedura je udružena sa



značajnim morbiditetom<sup>163–164,178,179</sup> koji se kreće i do 38% operisanih pacijentkinja. Morbiditet uključuje pre svega trajne urinarne i seksualne disfunkcije kod skoro trećine operisanih pacijentkinja u zavisnosti od radikalnosti procedure<sup>167-171</sup>. Ovaj morbiditet je uglavnom povezan sa resekcijom paracervikalnog tkiva-parametrijuma<sup>170,171</sup>, i posledica je hirurškog presecanja autonomnih nervnih vlakana koji kontrolišu muskulaturu mokraćne bešike, debelog creva i seksualnu funkciju. Cilj parametrektomije je uklanjanje tumorske bolesti istovremeno sa otklanjanjem primarne tumorske promene u grliću.

Do 85% pacijentkinja sa FIGO stadijumom IB1 karcinoma grlića ima negativne pelvične limfne noduse, tako da zahvaćenost parametrijuma u ovim slučajevima predstavlja najvažniji prognostički faktor<sup>234</sup>. Horn i sar<sup>235</sup> su nedavno utvrdili značajno nižu stopu pelvičnih nodalnih metastaza kod malih tumora u FIGO stadijumu IB (dijametra manjeg od 2 cm), predlažući reviziju FIGO sistema stadiranja za IB stadijum bolesti.

Prezervacija fertiliteta je takođe važan faktor za mlade žene koje se susreću sa potrebom za lečenjem ove bolesti. Pre 30 godina Dargent i sar.<sup>126</sup> su definisali radikalnu trahelektomiju u kombinaciji sa pelvičnom limfonodektomijom kao metod koji je moguće primeniti kod odabrane grupe pacijentkinja sa malim tumorima koje žele da sačuvaju fertilitet.

Uzimajući u obzir morbiditet vezan za radikalnu histerektomiju, kao i potrebu za očuvanjem fertiliteta, uz istovremeno veoma nizak rizik zahvaćenosti parametrijuma kod pacijentkinja sa početnim tumorima u stadijumu I karcinoma grlića, pojedini autori su postavili pitanje neophodnosti parametrijalne resekcije kod ovih pacijentkinja<sup>236,237</sup>. Covens i sar.<sup>239</sup> su identifikovali grupu pacijentkinja sa manjim rizikom bazirano na karakteristikama tumora. Pacijentkinje sa tumorom  $\leq 2$  cm, negativnim pelvičnim nodusima, i dubinom stromalne invazije  $< 10$  mm su pokazale rizik od 0.6% za zahvaćenost parametrijuma tumorom. Petogodišnje praćenje bez recidiva u ovoj grupi je bilo 96%. Wright i sar.<sup>236</sup> su utvrdili rizik parametrijalne diseminacije od 0.4% kod pacijentkinja sa negativnim pelvičnim nodusima, kod kojih nije utvrđen LVSI i kod kojih najveći dijametar tumora nije prelazio 20 mm. Van de Putte i sar.<sup>250</sup> su utvrdili značajno bolji ishod lečenja kod pacijentkinja kod kojih je najveći tumorski dijametar  $< 20$  mm, i kod kojih dubina invazije nije dopirala do duboke trećine cervikalne strome.

Lindsay i sar.<sup>237</sup> su saopštili uspešno lečenje 40 pacijentkinja sa ranim stadijumima karcinoma grlića (IA1-IB1) ponovljenim LLETZ (Large Loop Excision of the Transformation Zone) procedurama i pelvičnom limfonodektomijom. Trideset sedam procenata pacijentkinja u

studiji su imale LVSI unutar tumora. Recidivi su utvrđeni kod 2 (4.7%) pacijentkinja , u oba slučaja kao centralni recidiv na grliću. Prva je adjuvantno lečena hemioradijacijom dok je u drugom slučaju učinjena histerektomija i primenjena hemioradijacija. Obe pacijentkinje su nakon sekundarnog lečenja praćene, prva 36 a druga 9 meseci bez evidencije bolesti. Unutar analizirane grupe prijavljeno je 15 porođaja živorođene dece, 9.3% preterminskih, što je jednako rezultatima studija na pacijentkinjama lečenih trahelektomijom<sup>245,251</sup>.

## 2. CILJEVI RADA

1. Utvrditi da je zahvaćenosti limfnih nodusa parametrija malignim procesom značajno manja od učestalosti zahvaćenosti pelvičnih limfnih nodusa, i da se u slučajevima rane tumorske bolesti, stadijum IA1 i IA2 kao i IB1 malog dijametra, gde nema metastatskih promena u pelvičnim limfnim žlezdama ne utvrdi zahvaćenost limfnih nodusa parametrijuma malignim procesom.
2. Utvrđivanje nulte ili minimalne incidence širenja tumorske bolesti u parametrijum kod malignih tumora grlića materice najvećeg prečnika manjeg od 2 cm ukoliko su pelvični nodusi negativni
3. Utvrđivanje učestalosti metastatskih promena u limfnim nodusima parametrija kod pacijentkinja lečenih zbog karcinoma grlića materice kod mikroinvazivnih tumora, tumora najvećeg prečnika manjeg od 20 mm, kao i tumora prečnika većeg od 20 mm
4. Određivanje međusobne relacije metastatskih promena u parametrijumu sa metastazama u pelvičnim limfnim nodusima.
5. Utvrđivanje povezanosti tumorske zapremine i limfovaskularne invazije sa metastazama u parametrijum i pelvične noduse.
6. Utvrđivanje histoloških prognostičkih faktora kod tumora malog prečnika ( $\leq 20$  mm) gde je utvrđeno zahvatanje parametrijuma.

## **3. MATERIJAL I METODE**

### ***3.1. Dizajn studije i uzoračka populacija***

Kohortna studija je uključila sve pacijentkinje, hirurški lečene radikalnom histerektomijom sa pelvičnom limfonodektomijom, u stadijumima bolesti FIGO Ia-IIa u periodu 1995-2001 (784 pacijentkinje). Iz studije je isključeno 76 pacijentkinja iz sledećih razloga: 34 pacijentkinje zbog konačnog postoperativnog patološkog izveštaja koji je utvrdio nepostojanje maligniteta (prisutne cervikalne displazije nakon histerektomije), ili stadijum veći od IIA; 18 pacijentkinja zbog postoperativnog histopatološkog nalaza koji je utvrdio primarni karcinom endometrijuma ili istovremeno postojanje karcinoma endometrijuma i grlića materice; 24 pacijentkinje zbog nemogućnosti kompletiranja medicinske dokumentacije potrebne za potpunu analizu. Analiza je učinjena na 708 pacijentkinja.

Analizom originalnih patoloških izveštaja izvršena je klasifikacija pacijentkinja prema:

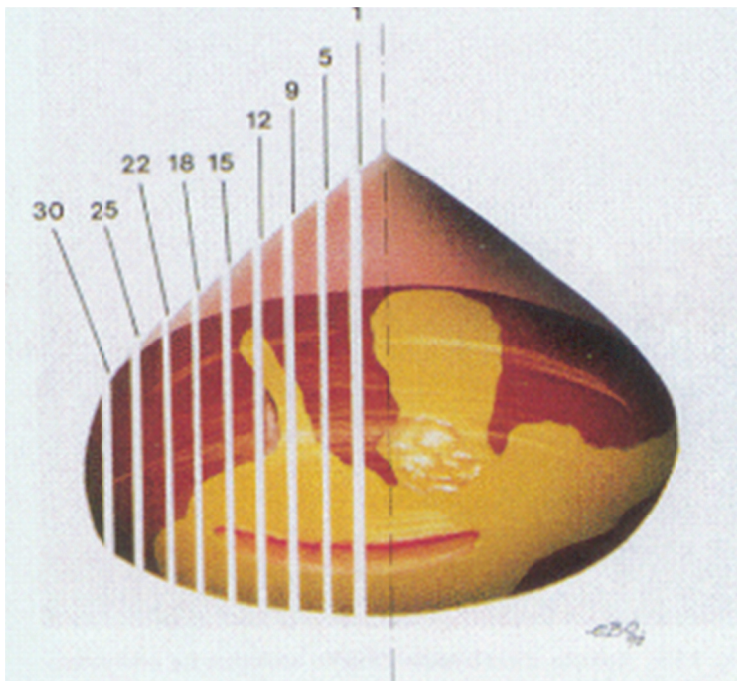
- patološkom tipu maligniteta
- stepenu diferencijacije tumora
- prisustvu metastaza u limfnim nodusima parametrija i pelvičnim limfnim nodusima
- Prečniku tumora i tumorskoj zapremini

Pacijentkinje su podeljene u grupu onih gde ukupne najveće dimenzije tumora ne prelaze 20 mm, i one sa većim prečnikom tumora i posledično većom tumorskom zapreminom.

### ***3.2. Postupci u analizi i prikupljanje podataka***

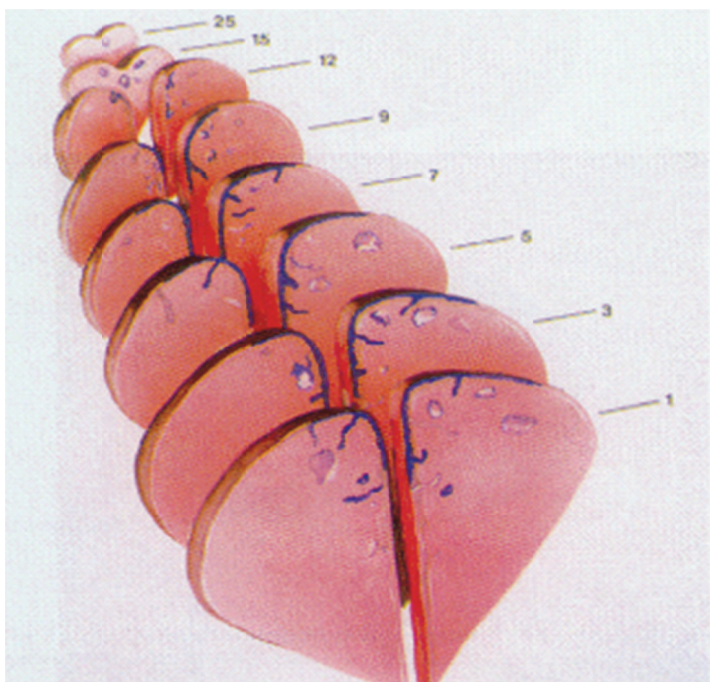
Najveća dimenzija tumora određivana je standardnim dvo-dimenzionalnim merenjem dubine invazije i poprečnog širenja na jednom preseku, ali je uzeta u obzir i mogućnost širenja u trećoj dimenziji, tako što je sagledan broj redoslednih preseka parafinskog bloka tkiva koji su debljine 3 mm. Ukoliko je pojedinačni tumor zahvatao više od 7 redoslednih blokova, time bi prevazilazio dimenziju od 20 mm (slike 3.1-3.4.)

**Slika 3.1.**



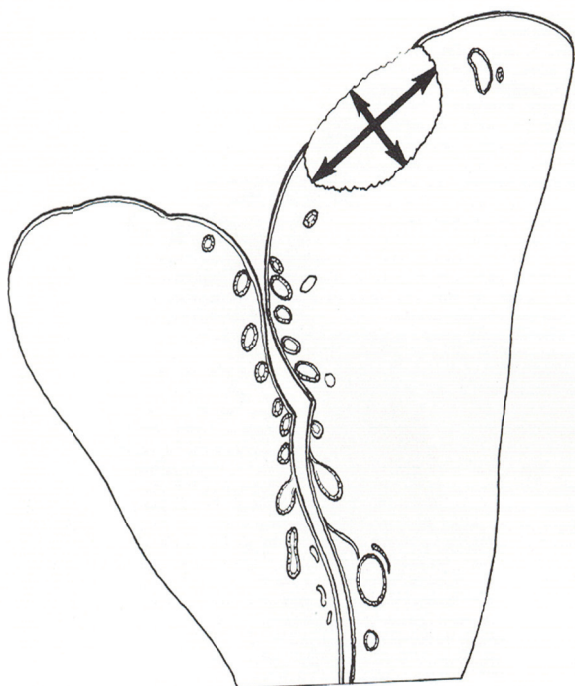
Uz dozvolu Frank Girardija

**Slika 3.2.**



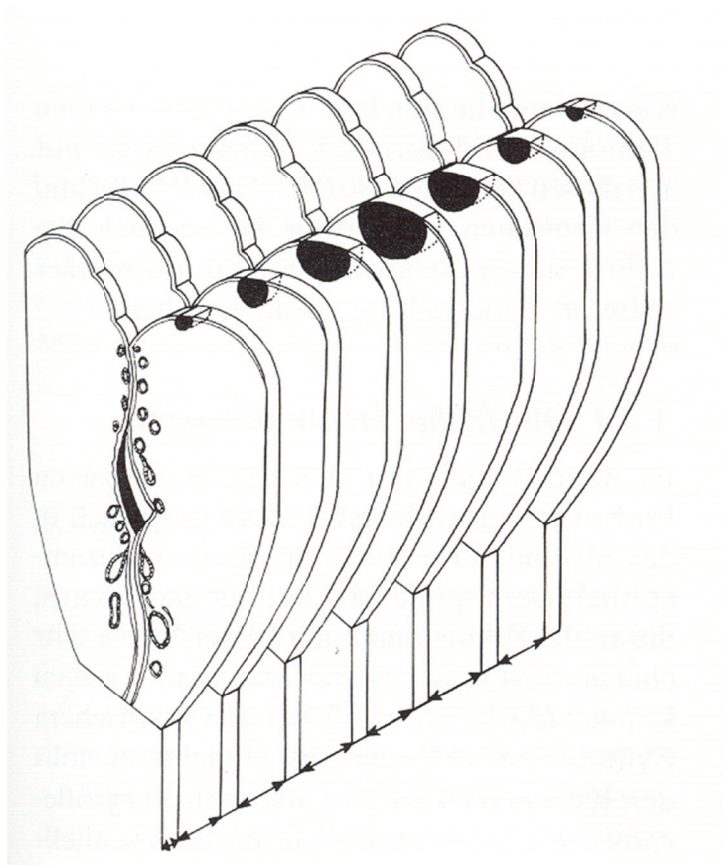
Uz dozvolu Frank Girardija

**Slika 3.3.**



Adaptirano prema Burghardtu

**Slika 3.4.**

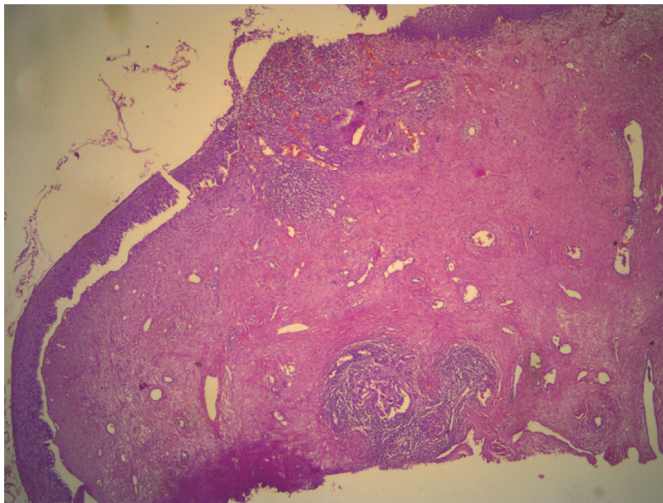


Adaptirano prema Burghardtu

Jedan patolog je izvršio reviziju pregledanih histoloških uzoraka i napravio dodatne preseke iz parafinskih blokova sačuvanih u arhivi odseka patologije.

Analizirana je povezanost histološkog tipa tumora, diferencijacije, dubine invazije, prečnika tumora, tumor volumena sa metastatskim širenjem u limfne noduse parametrijuma i karlice. Primenjena je GOG (Gynecologic Oncology Group)<sup>204</sup> kalkulaciju dijametra tumora i dubina invazije prema ukupnoj veličini grlića materice, time klasifikujući tumore na one koji zahvataju unutrašnju trećinu, srednju trećinu i spoljašnju trećinu tkiva grlića materice (primena GOG skor sistema pri tom zadržavajući primarnu podelu tumora na manje ili veće od 20 mm u djametri) (slika 3.5.)

**Slika 3.5.**



Analizirana je korelacija parametrijalnog širenja sa statusom metastatskih depozita u limfnim žlezdama.

Analiza invazije limfovaskularnih prostora (LVSI) urađena je kroz podelu na tri podgrupe; u prvoj nije registrovano LVSI u tumoru, u drugoj je prisutna umerena invazija LV prostora u samom tumoru (maligne ćelije prisutne u  $\leq 5$  polja visoke rezolucije HPF), i u trećoj je prisutna ekstenzivna LVSI u tumoru ( $>5$  HPF u kojima su prisutne maligne ćelije).

Određena je povezanost dubine invazije tumora kao i prisustva LVSI sa metastatskim širenjem tumora u limfne noduse kao i u parametrijum. Posebno je određena povezanost ovih varijabli sa zahvatanjem parametrijuma u odsustvu metastatski pozitivnih limfnih nodusa u karlici.



Praćenje pacijentkinja je ostvareno u grupi sa malim tumorskim dijametrom. Praćenje je ostvareno kroz medicinsku dokumentaciju i telefonsko anketiranje pacijentkinja. Podaci od značaja su uključivali eventualne recidive bolesti, smrt izazvanu osnovnom bolešću (karcinom grlića materice), komplikacije lečenja, kao i smrtni ishod kao posledicu komplikacija lečenja osnovne bolesti.

### ***3.3. Statistička analiza podataka***

U ovoj studiji korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode.

U deskriptivnoj analizi korišćeni su:

- apsolutni i relativni brojevi (n,%)
- mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana)
- mere disperzije (standardna devijacija, interval varijacije)

Od analitičkih statističkih metoda korišćeni su testovi razlike i analiza povezanosti.

Testovi razlike korišćeni u ovoj studiji su:

- parametarski (t test, ANOVA)
- nemaparametarski (Hi-kvadrat test, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test).

Analiza povezanosti obuhvatila je Spirmanovu korelacionu analizu i logističku regresionu analizu.

Svi rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

Svi podaci su obrađeni u SPSS 20.0 (IBM korporacija) softverskom paketu.



## 4. REZULTATI

### 4.1. Opšti podaci o pacijentkinjama ispitivane grupe

Ispitivanjem koje je sprovedeno za potrebe ovog rada dokumentovani su podaci o 708 pacijentkinja koje blečene u periodu od januara 1995. godine do decembra 2001. godine u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije. Sve pacijentkinje su hirurški lečene zbog karcinoma grlića materice.

Po stadijumima bolesti prema važećoj FIGO klasifikaciji distribucija pacijentkinja je sledeća:

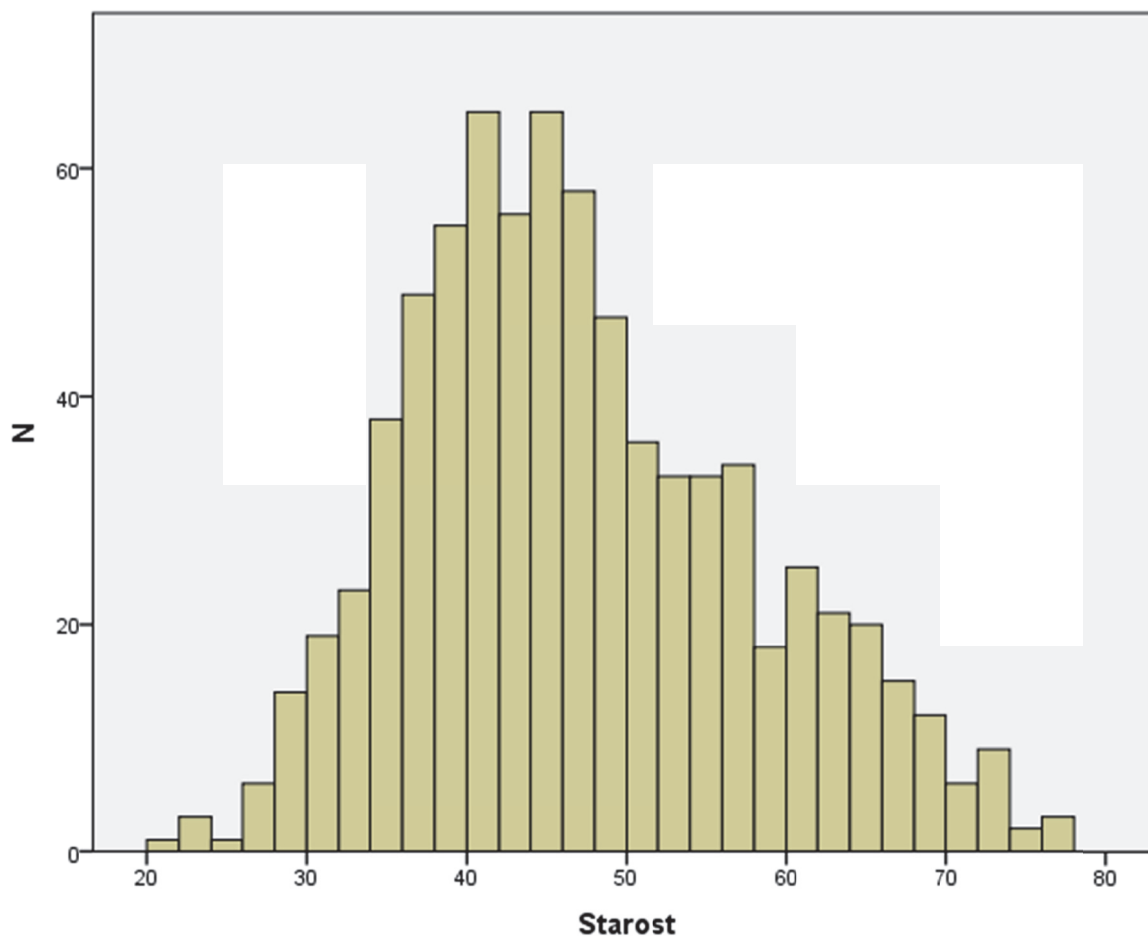
- Stadijum IA1 32 pacijentkinje
- Stadijum IA2 19 pacijentkinja
- Stadijum IB1 541 pacijentkinja
- Stadijum IB2/II 116 pacijentkinja

U tabeli 4.1. prikazana je distribucija analiziranih varijabli u populaciji hirurški lečenih pacijentkinja.

	Ukupno (n=708)
Starost (godine)	46.7±10.7
Paritet	
Da	666 (94.1%)
Pobačaji	
Da	552 (78%)
Dužina tumorske invazije (mm)	28.0±15.4
Širina tumorske invazije (mm)	22.5±12.3
Dubina tumorske invazije (mm)	14.5±8.1
LVSI	
Nema	354 (50%)
Prisutna	71 (10%)
Ekstenzivna	283 (40%)
LVSI prisutna ukupno	354 (50%)
Limfni nodusi ukupan broj	19.5±8.9
Pacijentkinje sa pozitivnim nodusima	181 (25.6%)
Gradus tumora	
I	30 (4.2%)
II	532 (75.4%)
III	144 (20.4%)
GOG dubina	
I	115 (16.3%)
II	134 (19%)
III	458 (64.8%)
GOG skor	102.1±84 (481)
Adj. Tretman*	371 (52.4%)
Širenje u parametrija ukupno	134 (18.9%)
Parametrijalni nodusi	48 (6.8%)
Širenje u parametrija <i>per continuitatem</i>	82 (11.6%)
LVSI u parametrijama	4 (0.5%)
Broj nodusa detektovan u parametrijama	93 (14.4%)
Širenje na vaginalni forniks	71 (10%)

Prosečna starost pacijentkinja je iznosila 46.7 godina. Distribucija pacijentkinja po starosti u svim stadijumima tumorske bolesti je prikazana na slici br. 4.1.

**Slika 4.1.** Starosna distribucija analizirane populacije pacijentkinja.



Prosečne dimenzije tumora kod analiziranih pacijentkinja prikazane su u tabeli 4.2.

**Tabela 4.2.** Prosečne dimenzije invazivnog tumora

	N	mm	±mm
Dužina invazije	708	28.07	15.369
Širina invazije	707	22.46	12.253
Dubina invazije	708	14.46	8.07

Prosečna zapremina tumora prikazana je u tabeli 4.3.

**Tabela 4.3.** Prosečna zapremina invazivnog tumora

N	mm <sup>3</sup>	±mm <sup>3</sup>
708	16229.69	26286.385

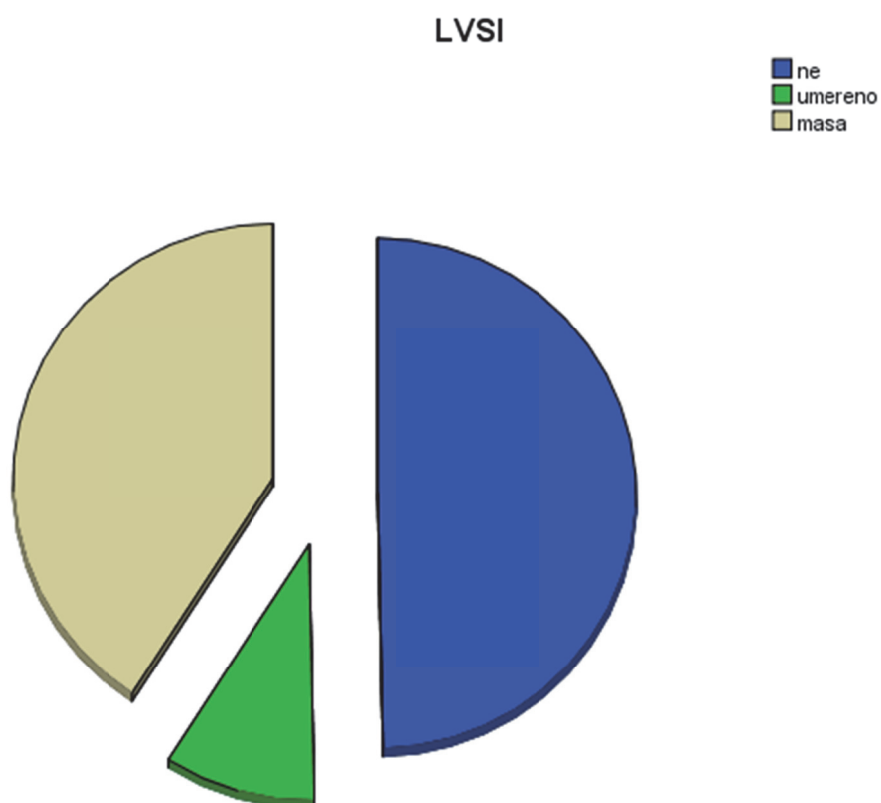
Prisustvo i kvantifikacija limfovaskularne invazije u tumoru (LVSI) je prikazana u tabeli 4.4.

**Tabela 4.4.** LVSI

	No	%
Nema	354	50.0
umereno	71	10.0
Masa	283	40.0
Ukupno	708	100.0

Prisustvo i kvantifikacija limfovaskularne invazije u invazivnom tumoru prikazana je na slici 4.2.

**Slika 4.2.** Distribucija limfovaskularne invazije (LVSI)



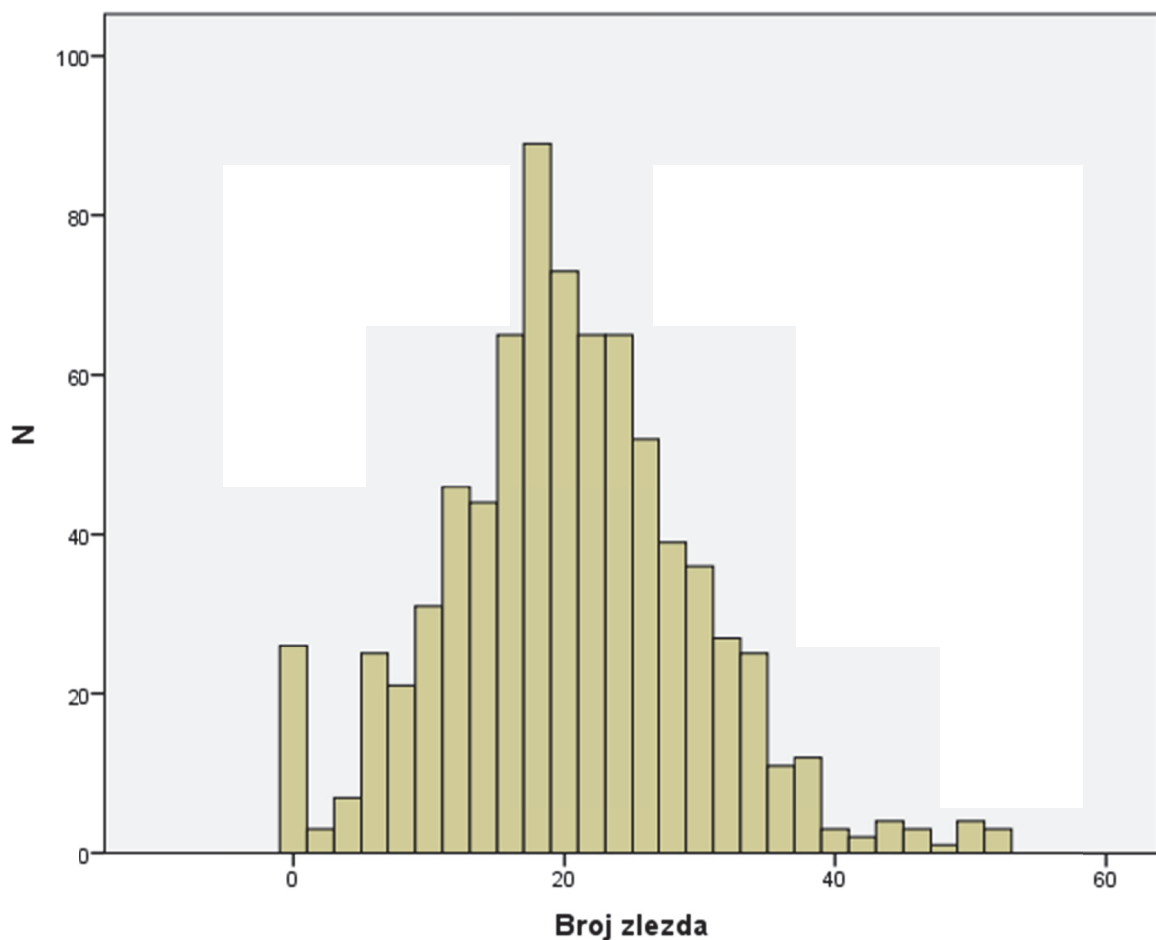
Prosečan broj odstranjenih limfnih nodusa prilikom hirurškog lečenja prikazan je u tabeli 4.5.

**Tabela 4.5.** Prosečan ukupan broj limfnih nodusa odstranjenih tokom operacije

Broj pacijentkinja	No	$\pm$	Med	Min	Max
708	19.53	8.87	19.00	0	52

Slika 4.3. prikazuje distribuciju prosečnog broja limfnih nodusa kod operisanih pacijentkinja

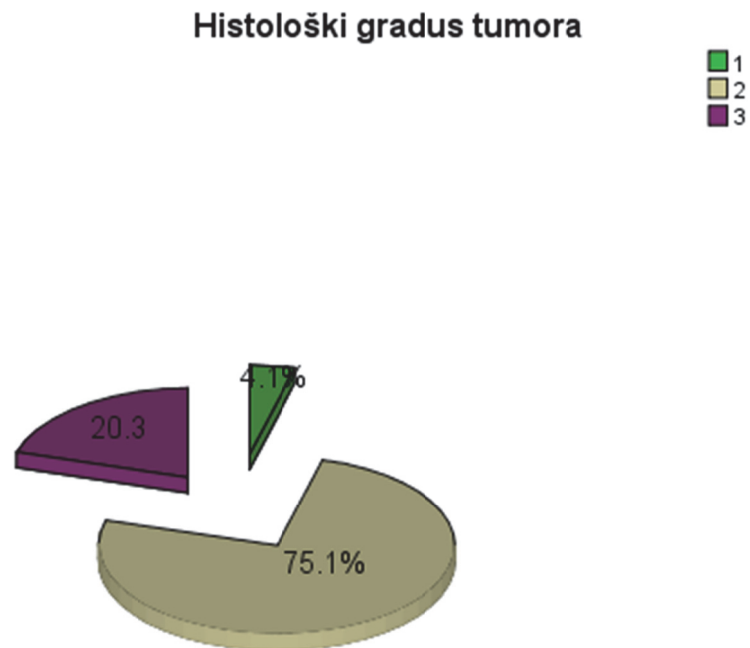
**Slika 4.3.** Distribucija prosečnog broja odstranjenih limfnih nodusa iz karlice.



Broj pacijentkinja sa metastatski pozitivnim limfnim nodusima iznosio je 181 (25,6%)

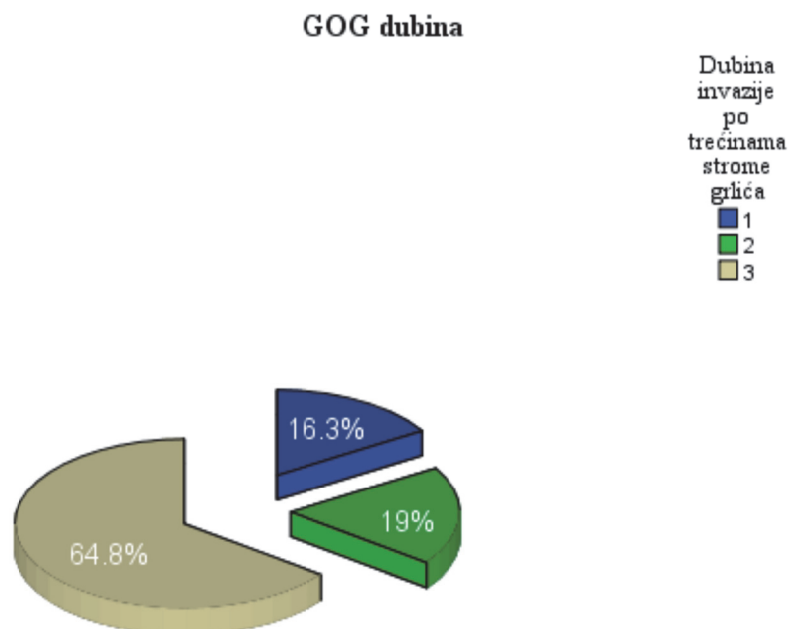
Slika 4.4. prikazuje distribuciju pacijentkinja prema tumorskom gradusu.

**Slika 4.4.** Histološki gradus tumora



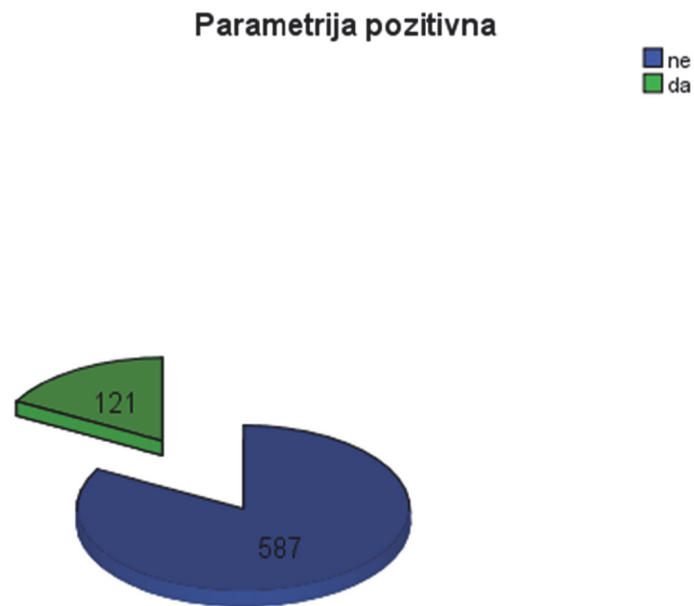
Slika 4.5. prikazuje distribuciju dubine invazije tumora u stromu grlića materice (GOG dubina)

**Slika 4.5.** Dubina invazije tumora posmatrana kroz 1/3 strome grlića



Širenje tumorske bolesti u parametrijum prikazano je na slici 4.6.

**Slika 4.6.** Zahvatanje parametrijuma tumorskom bolešću.



Širenje u parametrijum je analizirano kroz zahvatanje limfnih nodusa u parametrijama, zahvatanje limfovaskularnih prostora, kao i *per continuitatem* širenje. Kod 579 (82.7%) pacijentkinja nije utvrđeno zahvatanje parametrijuma. Od 121 pacijentkinje sa prisutnim širenjem tumora u parametrijum 35 (28.9%) je imalo zahvaćene noduse, dok je kod 86 (71.1%) bilo prisutna invazija LVSI, ili direktno zahvatanje parametrijuma kontinuiranom progresijom tumora. Kod 13/121 (10.7%) utvrđena su oba ili sva tri entiteta istovremeno (zahvatanje nodusa u parametrijumu uz istovremenu invaziju LVSI ili širenje *per continuitatem* (tabela 4.6.)

Od ukupnog broja pacijentkinja kod 93/699 (13.3%) je utvrđeno postojanje limfnih nodusa u parametrijumu, a kao što je navedeno kod 35/93 (37.6%) je u nodusima detektovano metastatsko širenje.

**Tabela 4.6.** Širenje tumora u parametrijum

Širenje tumora u parametrijum kod 708 pacijentkinja lečenih radikalnom histerektomijom zbog karcinoma grlića materice u stadijumu IA1-IIA

	Širenje u parametrijum ukupno		p value
	Ne (n=579)	Da (n=121)	
Starost	46.4±10.5	47.7±11.7	0.292
Paritet			
Da	578 (94.1%)	148 (94.3%)	0.950
Pobačaji			
Da	470 (76.5%)	123 (78.3%)	0.634
Dijametar tumora			
<20mm	247 (96.9%)	8 (3.1%)	
>20mm	259 (76.9%)	78 (23.1%)	<0.001
IB2/IIA	73 (62.9%)	43 (37.1%)	
Dužina tumorske invazije (mm)	26.5±14.6	39.1±15.9	<0.001
Širine tumorske invazije (mm)	21.3±11.7	30.1±13.3	<0.001
Dubina tumorske invazije (mm)	13.6±7.3	20.7±10.1	<0.001
LVSI			
Nema	335 (95.2%)	17 (4.8%)	
Prisutna	63 (91.3%)	6 (8.7%)	<0.001
Ekstenzivna	217 (77.5%)	63 (22.5%)	
LVSI			
Nema	335 (95.2%)	17 (4.8%)	<0.001
Prisutna	280 (80.2%)	69 (19.8%)	
Limfni nodusi ukupan broj	19.8±9	18.3±7.8	0.137
Pozitivni nodusi			
Ne	488 (93.3%)	35 (6.7%)	<0.001
Da	127 (71.3%)	51 (28.7%)	
Gradus tumora			
I	29 (96.7%)	1 (3.3%)	
II	462 (87.8%)	64 (22.2%)	0.191
III	123 (86%)	20 (14%)	
GOG dubina invazije			
I	113 (99.1%)	1 (0.9%)	
II	128 (95.5%)	6 (4.5%)	<0.001
III	373 (82.5%)	79 (17.5%)	
GOG skor* n=478	100.8±83.9	133.2±80.7	<0.130
Adj. Tretman			
Ne	453 (82.2%)	98 (17.8%)	
Da	171 (73.4%)	62 (26.6%)	0.005

\* GOG skor nije izračunavan kod pacienkinja sa negativnim pelvičnim nodusima

Vaginalni forniksi su bili zahvaćeni širenjem tumora kod 71/708 (10%) pacijentkinja.

Prosečna vrednost GOG skora iznosila je 102.1±84. GOG skor nije izračunavan kod pacijentkinja sa metastatskim limfnim nodusima.

Kompletno praćenje pacijentkinja ostvareno je u grupi sa tumorima dijametra manjeg od 20 mm.

## **4.2. Distribucija analiziranih patoloških varijabli kod pacijentkinja prema FIGO stadijumu tumorske bolesti**

Prema stadijumima tumorske bolesti nije bilo razlike u starosnoj distribuciji pacijentkinja, kao ni u istoriji prethodnih porođaja i pobačaja.

Analizirane patohistološke varijable pokazale su značajnu razliku u odnosu na FIGO stadijum tumorske bolesti.

### **4.2.1. Distribucija analiziranih patoloških varijabli kod pacijentkinja u FIGO stadijumu IA1 tumorske bolesti**

U stadijumu IA1 prosečne dimenzije invazivnog tumora su prikazane u tabeli 4.7.

**Tabela 4.7.** Dimenzije invazivnog tumora FIGO stadijum IA1

IA1	Dubina invazije (mm)	Širina invazije (mm)	Dužina invazije (mm)
	2±0.9	4.6±1.7	3±1.2

Kod 5/32 (15.6%) pacijentkinje u stadijumu IA1 nije učinjena kompletna sistemtska pelvična limfonodektomija, tako da je prosečan broj limfnih nodusa dobijenih operacijom nešto niži i iznosi 16.6±12.

U ovoj grupi pacijentkinja nije registrovano metastatsko širenje u limfne noduse u karlici kao ni u parametrijum.

### **4.2.2. Distribucija analiziranih patoloških varijabli kod pacijentkinja u FIGO stadijumu IA2 tumorske bolesti**

U stadijumu IA2 prosečne dimenzije invazivnog tumora su prikazane u tabeli 4.8.

**Tabela 4.8.** Dimenzije invazivnog tumora FIGO stadijum IA2

IA2	Dubina invazije (mm)	Širina invazije (mm)	Dužina invazije (mm)
	4.6±0.5	6.4±1.3	6.3±1.1

U ovoj grupi kod 2 od ukupno 19 (10.5%) pacijentkinja nije učinjena limfonodektomija a prosečan broj limfnih nodusa je 18.7±10.8.

Kod 1/19 pacijentkinja (5.3%) utvrđeno je metastatsko širenje u pelvične limfne noduse. Nije utvrđeno širenje tumorske bolesti u parametrijum. Pacijentkinja sa detektovanim pozitivnim



limfnim nodusom adjuvantno je lečena zračnom terapijom i bez znakova bolesti 18 godina nakon lečenja.

#### 4.2.3. Distribucija analiziranih patoloških varijabli kod pacijentkinja u FIGO stadijumu IB1 tumorske bolesti

U ovoj podgrupi analizirana je 541 pacijentkinja. U ovu podgrupu uključene su i pacijentkinje koje prema FIGO klasifikaciji pripadaju stadijumu IB1 i jedan broj pacijentkinja u FIGO stadijumu IIA u slučajevima gde najveći dijametar invazivnog tumora ne prelazi 40 mm.

Grupa pacijentkinja sa infiltracijom vaginalnog forniksa, FIGO stadijum IIA, biće kasnije i odvojeno analizirana.

Prosečne dimenzije invazivnog tumora u ovoj podgrupi su prikazane u tabeli 4.9.

**Tabela 4.9.** Dimenzije invazivnog tumora FIGO stadijum IB1

IB1/IIA	Dubina invazije (mm)	Širina invazije (mm)	Dužina invazije (mm)
	13.5±5.8	20.5±8.7	25±9.9

Prosečno je odstranjeno 19.4±8.5 limfnih nodusa.

Prema dubini invazije u stromu grlića u ovoj podgrupi invazija u površinskoj trećini utvrđena je kod 63 (11.6%) pacijentkinja, u srednjoj trećini kod 129 (23.8%) pacijentkinja i u sve tri trećine kod 349 (64%) pacijentkinja, tabela 4.10.

**Tabela 4.10.** Dubina invazije invazivnog tumora po 1/3 strome grlića.

GOG dubina	Broj	%
1	63	11.6
2	129	23.8
3	349	64.5
Ukupno	540	100.0

Invazija LV prostora uočena je kod 264 pacijentkinje (48.8%), od toga kao prisutna kod 10.4% i ekstenzivna kod 38.4%.

Prosečan GOG skor je bio 104.4±66.9.

Širenje u parametrijum u ovoj podgrupi pacijentkinja utvrđeno je kod 87 (16.1%) pacijentkinja. Od toga kod 50/541 (9.2%) *per continuitatem* ili kroz limfovaskularne prostore,

dok je u 37/541 (6.8%) utvrđeno postojanje metastatskih nodusa u parametrijumu. Kod 10/87 pacijentkinja sa zahvaćenim parametrijumom postojala je istovremena direktna ili LVSI infiltracija uz pozitivne limfne noduse.

Kod 119 pacijentkinja (22%) utvrđeni su metastatski nodusi u karlici.

Trideset od 541 pacijentkinja (5.5%) imalo je neki od oblika zahvaćenosti parametrijuma u odsustvu pelvičnih nodalnih metastaza. Kod 2/30 pacijentkinja utvrđena je istovremena nodalna parametrijalna zahvaćenost kao i direktna ekstenzija/LVSI.

Širenje tumora u parametrijum, ukoliko su pelvični nodusi negativni utvrđeno je jedino kod pacijentkinja sa dubinom invazije u 2/3 i 3/3 cervikalne strome.

Analizom povezanosti zahvaćenog parametrijuma u odsustvu zahvaćenosti pelvičnih limfnih nodusa kod ovih 30 pacijentkinja utvrđena je visoko značajna povezanost parametrijalnog širenja tumora sa dubinom invazije tumora u stromu grlića i sa LVSI, tabele 4.10, 4.11 i 4.12.

**Tabela 4.10.** Korelacija dubine invazije tumora sa širenjem u parametrijum kada su pelvični nodusi negativni.

	Dubina invazije		Ukupno
	2	3	
Parametrijum zahvaćen Pelvični nodusi negativni	4	26	30
Ukupno	4	26	30

P<0,01

**Tabela 4.11.** Korelacija LVSI sa širenjem u parametrijum kada su pelvični nodusi negativni

	LVSI			Ukupno
	0	1	2	
Parametrijum zahvaćen Pelvični nodusi negativni	8	3	19	30
Ukupno	8	3	19	30

P<0,01

**Tabela 4.12.** Korelacija LVSI i dubine invazije po 1/3 strome grlića u situacijama gde je parametrijum zahvaćen tumorom a pelvični nodusi negativni

LVSI	Dubina invazije po trećinama		Ukupno
	2	3	
0	3	5	8
1		3	3
2	1	18	19
Ukupno	4	26	30

$p < 0,01$

Pokazuje se zavistan linearni trend porasta učestalosti parametrijalnog metastaziranja sa dubljom ivazijom tumora i ekstenzivnim LVSI. Značajno veći broj pacijentkinja sa zahvaćenim parametrijumom imao je tumore sa dubokom invazijom u sve tri trećine cervikalne strome i prisutnu ekstenzivnu LVSI (18/30).

Kod 45 pacijentkinja (8.5%) utvrđeno je širenje tumorske bolesti na forniks vagine.

Preko 50% pacijentkinja (271) je lečeno adjuvantnom zračnom terapijom.

#### **4.2.4. Distribucija analiziranih patoloških varijabli kod pacijentkinja sa FIGO IB2 stadijumom tumorske bolesti**

U sledećoj analiziranoj podgrupi pacijentkinja FIGO stadijum IB2 sa tumorima većim od 4 cm u prečniku uključili smo jedan broj pacijentkinja u stadijumu IIA. Ova podgrupa obuhvatila je 116 pacijentkinja. Pacijentkinje sa stadijumom IIA biće i odvojeno kasnije analizirane.

Prosečne dimenzije invazivnog tumora u ovoj podgrupi su prikazane u tabeli 4.13.

**Tabela 4.13.** Dimenzije invazivnog tumora u FIGO stadijumu IB2

IB2/IIA	Dubina invazije (mm)	Širina invazije (mm)	Dužina invazije (mm)
	24.1±9.2	39.2±11.6	52.3±10.1

Prosečno je odstranjeno 21.3±9.2 limfnih nodusa. Kod 61 pacijentkinje (52.6%) utvrđeni su metastatski nodusi u karlici.

Prema dubini invazije u stromu grlića u ovoj podgrupi invazija u površinskoj trećini utvrđena je kod 1 (0.9%) pacijentkinja, u srednjoj trećini kod 5 (4.3%) pacijentkinja i u sve tri trećine kod 109 (94%) pacijentkinja.

Prosečan GOG skor iznosio je 318±96.7.

Kod 61 (52.6%%) pacijentkinja je utvrđeno zahvatanje pelvičnih limfnih nodusa.

Širenje u parametrijum u ovoj podgrupi pacijentkinja utvrđeno je kod 43 (37.9%) pacijentkinja.

Od toga kod 32 (27.6%) *per continuitatem* ili kroz limfovaskularne prostore, dok je u 11 (10.3%) utvrđeno postojanje metastatskih nodusa u parametrijumu.

Kod 29 pacijentkinja zahvaćenost parametrijuma je bila prisutna uz istovremeno prisutne metastatske pelvične noduse (29/61), dok je kod 14 pacijentkinje zahvaćenost parametrijuma bila prisutna u odsustvu pelvičnih metastaza (14/55).

Nije utvrđena je značajna povezanost prisutva parametrijalne ekstenzije tumora sa pozitivnim pelvičnim nodusima 29/61 vs 14/55 ( $p>0,05$ ), kod tumora se velikim dijametrom i volumenom.

Osam pacijentkinja su istovremeno imale zahvaćene i pelvične i parametrijalne noduse dok su kod 3 utvrđeni parametrijalni nodusi u odsustvu pelvičnih metastaza.

Dve pacijentkinje imalo je istovremenu zahvaćenost parametrijalnih nodusa i direktnu ekstenziju ili LVSI.

U odsustvu pelvičnih nodalnih metastaza 14 (12.1%) pacijentkinja je imalo zahvaćenost parametrijuma bilo nodalnu, *per continuitatem* ili LVSI, od toga kod 11 pacijentkinja *per continuitatem* ili kroz LVSI, i 3 zahvaćene parametrijalne noduse. Nije utvrđeno istovremeno prisustvo direktne ekstenzije tumora i LVSI, i nodalnih parametrijalnih metastaza.

Devedeset devet pacijentkinja (83.6%) je lečeno adjuvantnom zračnom terapijom.

#### **4.2.5. Distribucija analiziranih patoloških varijabli kod pacijentkinja sa FIGO IIA stadijumom tumorske bolesti**

U grupi pacijentkinja sa u stadijumu IIA tumorske bolesti analizirana je 71 pacijentkinja. Prosečne dimenzije invazivnog tumora u ovoj podgrupi su prikazane u tabeli 4.14.

**Tabela 4.14.** Dimenzije invazivnog tumora u FIGO stadijumu IIA

IIA	Dubina invazije (mm)	Širina invazije (mm)	Dužina invazije (mm)
	20.4±9	31.5±12.3	40.4±15

Prosečno je odstranjeno  $19.4 \pm 7.7$  limfnih nodusa. Kod 34 pacijentkinje (47.9%) utvrđeni su metastatski nodusi u karlici.

Prema dubini invazije u stromu grlića u ovoj podgrupi invazija u površinskoj trećini utvrđena je kod 1 (1.4%) pacijentkinja, u srednjoj trećini kod 6 (8.5%) pacijentkinja i u sve tri trećine kod 64 (90.1%) pacijentkinja, tabela 4.15.

**Tabela 4.15.** Dubina tumorske invazije po 1/3 strome grlića u FIGO stadijumu IIA

GOG dubina	Broj	%
1	1	1.4
2	6	8.5
3	64	90.1
Ukupno	71	100.0

Prosečan GOG skor je bio  $156.7 \pm 78.4$ .

Širenje u parametrijum u ovoj podgrupi pacijentkinja utvrđeno je kod 30 (42.3%) pacijentkinja. Od toga kod 22 (30.1%) *per continuitatem* ili kroz limfovaskularne prostore, dok je u 8 (11.3%) utvrđeno postojanje metastatskih nodusa u parametrijumu.

Šezdeset četiri pacijentkinje (90.1%) su lečene adjuvantnom zračnom terapijom.

### ***4.3. Distribucija analiziranih patoloških varijabli kod pacijentkinja prema izdvojenim grupama van FIGO stadijuma tumorske bolesti (tumori sa najvećim dijametrom manjim od 20 mm)***

Van FIGO klasifikacije tumora grlića materice izdvojili smo i posebno analizirali grupu pacijentkinja kod kojih najveću dijаметar tumora ne prelazi 20 mm. Ovi tumori obuhvataju mikroinvazivne (stadijumi IA1 i IA2 u FIGO klasifikaciji) kao i deo pacijentkinja sa tumorima u stadijumu IB1. Uključujući pacijentkinje sa mikroinvazivnim karcinomom grlića (stadijumi IA1 i IA2) ukupno je u ovu grupu izdvojeno 255 pacijentkinja.

Prosečne izmerene dimenzije tumora na patološkoj reviziji prikazane su u tabeli 4.16.

**Tabela 4.16.** Dubina tumorske invazije kod tumora sa najvećim dijametrom  $\leq 20$  mm

Najveći dijаметar $\leq 20$ mm	Dubina invazije (mm)	Širina invazije (mm)	Dužina invazije (mm)
	$8 \pm 4.5$	$11.5 \pm 5.2$	$12.6 \pm 5.5$

Prosečno je odstranjeno  $18.3 \pm 9.4$  limfnih nodusa. Kod 13 pacijentkinja (5.1%) utvrđeni su metastatski nodusi u karlici.

Prema dubini invazije u stromu grlića u ovoj podgrupi, invazija u površinskoj trećini utvrđena je kod 106 (41.6%) pacijentkinja, u srednjoj trećini kod 73 (28.6%) pacijentkinja i u sve tri trećine kod 76 (29.8%) pacijentkinja.

Prosečan GOG skor je bio  $46.7 \pm 42.8$ .

Širenje u parametrijum u ovoj podgrupi pacijentkinja utvrđeno je kod 8 (3.1%) pacijentkinja. Od toga kod 6 (2.4%) *per continuitatem* ili kroz limfovaskularne prostore, dok je u 3 (1.2%) utvrđeno postojanje metastatskih nodusa u parametrijumu (kod jedne pacijentkinje je utvrđeno širenje *per continuitatem* i istovremeno pozitivan metastatski nodus u parametrijumu).

U ovoj grupi nije utvrđeno širenje tumorske bolesti na forniks vagine.

Četrdeset četiri pacijentkinje (17.3%) su lečene adjuvantnom zračnom terapijom.

Kod pacijentkinja sa FIGO stadijumom IA1 tumorske bolesti nije utvrđeno metastatsko širenje u pelvične limfne noduse kao ni u parametrijum.

Isključivanjem pacijentkinja sa FIGO stadijumom IA1 tumorske bolesti analizirane su 223 pacijentkinje u FIGO stadijumu IA2 i IB1 ali sa najvećim tumorskim dijametrom koji ne prelazi 20 mm.

Ukupno su analizirane 223 pacijentkinje sa FIGO stadijumom IA2 i IB1 karcinoma grlića kod kojih je tumor bio  $\leq 20$  mm u najvećem promeru.

Prosečna starost pacijentkinja u ovoj grupi bila je 46.2 godina (23–76). Odstranjeno je prosečno 19 pelvičnih limfnih nodusa, a kod 12 pacijentkinja (5.4%) utvrđene su nodalne metastaze.

Od ukupno 223 pacijentkinje sa tumorom  $\leq 20$  mm, širenje tumorske bolesti u parametrijum je utvrđeno kod 8 (3.6%). Ovo širenje okarakterisano je kao zahvatanje limfnih nodusa u parametrijumu (3, 1.3%), invazija limfovaskularnih prostora u parametrijumu (4, 1.8%), ili kontinuirano direktno mikroskopski vidljivo širenje tumora u parametrijum (2, 0.9%). Kod jedne pacijentkinje utvrđeno je širenje tumora kroz LVSI i zahvatanje limfnog nodusa u

parametrijum. Kod svih pacijentkinja sa zahvaćenim limfni nodusima u parametrijum, istovremeno je utvrđeno i zahvatanje pelvičnih limfnih nodusa.

**Tabela 4.17:** Histopatološke karakteristike 223 pacijentkinje sa karcinomom grlića najvećeg promera 20 mm

**Histološka karakteristika Srednja vrednost ± SD**

Dubina invazije (mm)	8.9±4.2
Širina invazije (mm)	12.6±4.7
Dužina invazije (mm)	13.8±4.9
LVSI	Broj (%)
Odsutna	157 (70.4%)
Prisutna	25 (11.2%)
Ekstenzivna	41 (18.4%)
Pozitivni pelvični nodusi	12 (5.4%)
Skvamocelularni karcinom	172 (77%)
Adenokarcinom	51 (23%)
Gradus tumora	
G1	9 (4%)
G2	180 (80.7%)
G3	33 (14.8%)
Dubina invazije po trećinama cervikalne strome	
Plitka trećina	74 (33.2%)
Srednja trećina	75 (33.6%)
Duboka trećina	74 (33.2%)
Širenje u parametrijum	8 (3.6%)
Parametrijalni nodusi	3 (1.3%)
Kontinuirano	2 (0.9%)
LVSI u parametrijum	4 (1.8%)

Od 211 (94.6%) pacijentkinja sa negativnim pelvičnim limfnim nodusima ni kod jedne nisu utvrđeni metastatski limfni nodusi u parametrijum. Dve pacijentkinje (0.9%) su imale limfovaskularne prostore u parametrijum zahvaćene a kod jedne je utvrđeno širenje per continuitatem (0.4%). Kod 74 pacijentkinje (33.2%) je utvrđeno širenje tumora u duboku trećinu cervikalne strome, kod 75 (33.6%) u srednju i kod 74 (33.2%) u površinsku trećinu. Histopatološke karakteristike su prikazane u tabeli 4.17.

**Tabela 4.18:** Korelacija dimenzija tumora sa zapreminom i LVSI

Tu < 20 mm	LVSI		
	Odsutna (n=157)	Prisutna (n=25)	Ekstenzivna (n=41)
Tu dubina invazije	8.6±4.2	9.6±4.3	9.8±3.7
Tumor širina invazije	11.9±4.7	14.7±4.9*	14.1±4.2**
Tumor dužina invazije	13.2±4.8	15.1±5.2	15.1±4.6*
Volumen Tu	1753±1723	2616±2026*	2310±1603**

\*p<0,05; \*\*p<0,01

p se odnosi na razliku u poređenju postojanja LVSI. Nije utvrđena značajna razlika između kategorija prisutne i ekstenzivne LVSI

Invazija limfovaskularnih prostora (LVSI) je uočena kod ukupno 66 pacijentkinja (29.6%) (prisutna u 25, 11.2%; i ekstenzivna u 41, 18.4%). Kod 157 pacijentkinja (70.4%) nije bilo LVSI. Prisustvo LVSI u poređenju sa njegovim odsustvom, je visoko značajno povezano sa veličinom tumora i pretpostavljenom zapreminom, iako u poređenju prisutne LVSI sa ekstenzivno prisutnom LVSI nema značajne razlike (tabela 4.18.).

Dve pacijentkinje sa pozitivnim pelvičnim limfnim nodusima nisu imale prisutnu LVSI u samom tumoru i nije utvrđeno zahvatanje parametrijuma. Kod druge dve pacijentkinje sa negativnim pelvičnim nodusima, i u odsustvu LVSI u samom tumoru utvrđene su tumorske ćelije u LVS u parametrijumu. Kod preostalih 10 pacijentkinja sa pozitivnim nodusima utvrđena je ekstenzivna LVSI u tumoru. Karakteristike tumora pacijentkinja sa pozitivnim pelvičnim nodusima prikazane su u tabeli 4.19.



**Tabela 4.19.** Karakteristike tumorske bolesti kod 12 pacijentkinja sa pozitivnim pelvičnim limfnim nodusima.

Pt	God	Dub mm	Šir mm	Duž mm	Vol dxwxl	Poz pelv nod	Dub inv po 1/3	LVSI	Parametrijum	Adjuvant	Praćenje
1	57	15	16	10	2,400 mm <sup>3</sup>	1	3/3	Prisutna	Negativan	Zračenje	Živa bez bolesti 19 god
2	48	7	18	15	1,890 mm <sup>3</sup>	1	3/3	Odsutna	Negativan	Zračenje	Umrkla od bol 25 mes
3	36	18	17	20	6,120 mm <sup>3</sup>	1	3/3	Ekstenziv	1 nodus poz	Zračenje	Živa bez bolesti 17 god
4	68	12	15	20	3,600 mm <sup>3</sup>	4	3/3	Ekstenziv	1 nodus poz	Zračenje	Umrkla od bolesti 31 mes
5	41	20	20	15	6,000 mm <sup>3</sup>	2	3/3	Ekstenziv	Negativan	Zračenje	Živa bez bolesti 16 god
6	43	11	20	10	2,200 mm <sup>3</sup>	3	3/3	Ekstenziv	LVSI pos	Zračenje	Umrkla Kolorekt Ca 12 god
7	39	15	18	20	5,400 mm <sup>3</sup>	1	2/3	Ekstenziv	Negativan	Zračenje	Živa bez bolesti 15 god
8	44	4	4	7	112 mm <sup>3</sup>	1	1/3	Ekstenziv	Negativan	Zračenje	Živa bez bolesti 18 god
9	63	10	8	8	640 mm <sup>3</sup>	1	2/3	odсутna	Negativan	Zračenje	Umrkla ostalo 10 god
10	51	9	9	8	648 mm <sup>3</sup>	2	2/3	Ekstenziv	1 nodus pos + LVSI pos	Zračenje	Umrkla ostalo 10
11	67	10	12	15	1,800 mm <sup>3</sup>	1	3/3	Ekstenziv	kontinuirano	Ne	Umrkla 10 dan post op ileus
12	35	16	10	18	2,880 mm <sup>3</sup>	1	3/3	Ekstenziv	Negativan	Zračenje	Umrkla od bolesti 20 meseci

**Tabela 4.20.** Korelacija dubine invazije sa zahvaćenošću limfnih nodusa tumorskom bolešću.

		Pozitivni pelvični nodusi N <sup>o</sup>					Ukupno
		0	1	2	3	4	
Dubina invazije po trećinama	1	73	1	0	0	0	74
	2	72	2	1	0	0	75
cervikalne strome	3	66	5	1	1	1	74
Ukupno		211	8	2	1	1	223

p<0.01; značajno veća zahvaćenost limfnih nodusa ukoliko tumor vrši invaziju srednje ili duboke trećine cervikalne strome

Utvrđena je značajna korelacija između LVSI u samom tumoru i širenja tumora u parametrijum, kao i između LVSI u tumoru sa širenjem u pelvične limfne noduse ( $p < 0.01$ ). Utvrđena je takođe značajna pozitivna korelacija između zahvaćenosti parametrijuma i pelvičnih limfnih nodusa ( $p < 0.01$ ). Dubina invazije tumora u duboku trećinu je bio prognostički faktor za zahvatanje pelvičnih limfnih nodusa; sedam od 12 pacijentkinja sa pozitivnim pelvičnim nodusima su imale invaziju tumora u duboku trećinu ( $p < 0.01$ ), kao što se vidi iz tabele 4.20.

Zahvaćenost parametrijuma je utvrđena kod 3 (1.4%) od 211 pacijentkinja sa negativnim pelvičnim nodusima u poređenju sa 42% pacijentkinja sa pozitivnim pelvičnim nodusima ( $p < 0.01$ ). U grupi pacijentkinja sa negativnim pelvičnim nodusima kod kojih nije utvrđen LVSI u tumoru, rizik za zahvaćenost parametrijuma je 0.9% (2 od 223 pacijentkinje). Jedna od dve navedene pacijentkinje imala je invaziju tumora u srednju trećinu strome grlića dok je kod preostale pacijentkinje invazija bila površinska. Rizik metastaziranja u parametrijum u odsustvu pelvičnih nodalnih metastaza kod pacijentkinja kod kojih ne postoji LVSI i tumorska invazija je u površinskoj 1/3 strome grlića iznosi 0.45%.

Karakteristike ovih pacijentkinja su prikazane u tabeli 4.21.

**Tabela 4.21.** Karakteristike tri pacijentkinje sa širenjem u parametrijum i negativnim pelvičnim nodusima

Pt	Godine	Dubina mm	Širina mm	Dužina mm	Volumen dxwxl	No pelv nod +	LVSI Tu	Dub inv po 1/3	Parametrijum	Adjuvant	Praćenje
1	62	6	6	8	288 mm <sup>3</sup>	0	Ne	1/3	LVSI +	Zračenje	8 god; Umrla opstrukcija creva posle zračenja,
2	40	5	20	8	800 mm <sup>3</sup>	0	Ne	2/3	LVSI +	Zračenje	9 god; umrla, ostalo
3	48	16	20	20	6,400 mm <sup>3</sup>	0	Umerena	3/3	Kontinuirano	zračenje	18 god živa bez bolesti

Prosečna dužina praćenja ovih 223 pacijentkinje je bila 138 meseci. Tokom praćenja kod 3 (1.3%) utvrđen je rest-recidiv tumora.

#### **4.4. Distribucija analiziranih patoloških varijabli kod pacijentkinja prema izdvojenim grupama van FIGO stadijuma tumorske bolesti (tumori sa najvećim dijametrom manjim od 20 mm bez FIGO stadijuma IA1 i IA2)**

Isključivanjem pacijentkinja sa FIGO stadijumom stadijumom IA2 tumorske bolesti analizirali smo karakteristike tumora i njihovog metastatskog širenja kod 204 pacijentkinje sa FIGO stadijumom IB1 gde najveći tumorski dijametar ne prelazi 20 mm

Prosečne izmerene dimenzije tumora na patološkoj reviziji prikazane su u tabeli 4.22.

**Tabela 4.22.** Dimenzije tumora FIGO stadijum IB1 $\leq$ 20 mm

FIGO IB1 dijametar $\leq$ 20 mm	Dubina invazije (mm)	Širina invazije (mm)	Dužina invazije (mm)
	9.3 $\pm$ 4.1	13.1 $\pm$ 4.5	14.5 $\pm$ 4.5

Prosečno je odstranjeno 18.4 $\pm$ 8.4 limfnih nodusa. Kod 11/204 pacijentkinja (5.4%) utvrđeni su metastatski nodusi u karlici.

Prema dubini invazije u stromu grlića u ovoj podgrupi invazija u površinskoj trećini utvrđena je kod 55 (27%) pacijentkinja, u srednjoj trećini kod 73 (35.8%) pacijentkinja i u sve tri trećine kod 76 (37.3%) pacijentkinja.

Prosečan GOG skor je bio 58.2 $\pm$ 41.

Od ukupno 204 pacijentkinje sa tumorom  $\leq$ 20 mm, širenje tumorske bolesti u parametrijum je utvrđeno kod 8/204 (3.9%). Ovo širenje okarakterisano je kao zahvatanje limfnih nodusa u parametrijumu (3/204, 1.5%), invazija limfovaskularnih prostora u parametrijumu (4/204, 1.96%), ili kontinuirano direktno mikroskopski vidljivo širenje tumora u parametrijum (2/204, 0.98%). Kod jedne pacijentkinje utvrđeno je širenje tumora kroz LVSI i zahvatanje limfnog nodusa u parametrijumu. Kod svih pacijentkinja sa zahvaćenim limfnim nodusima u parametrijumu, istovremeno je utvrđeno i zahvatanje pelvičnih limfnih nodusa.

Zahvaćenost parametrijuma je utvrđena kod 3 (1.56%) od 192 pacijentkinja sa negativnim pelvičnim nodusima u poređenju sa 41.7% (5/12) pacijentkinja sa pozitivnim pelvičnim nodusima (p<0.01). U grupi pacijentkinja sa negativnim pelvičnim nodusima kod kojih nije utvrđen LVSI u tumoru, rizik za zahvaćenost parametrijuma je 0.98% (2 od 204 pacijentkinje). Jedna od dve navedene pacijentkinje imala je invaziju tumora u srednju trećinu strome grlića dok je kod preostale pacijentkinje invazija bila površinska. Samo kod 1/204

pacijentkinje (0.5%) sa površinskom tumorskom invazijom u 1/3 strome i bez limfovaskularne invazije utvrđeno je širenje tumora u parametrijum.

U ovoj grupi nije utvrđeno širenje tumorske bolesti na forniks vagine.

Četrdeset tri pacijentkinje (21.1%) su lečene adjuvantnom zračnom terapijom.

#### ***4.5. Distribucija analiziranih patoloških varijabli kod pacijentkinja prema izdvojenim grupama van FIGO stadijuma tumorske bolesti (tumori stadijuma FIGO IB1 sa dijametrom većim od 20 mm i manjim od 40 mm)***

U grupi pacijentkinja u stadijumu IB1 tumorske bolesti gde je dijametar tumora bio veći od 20 mm analizirano je 337 pacijentkinja. U ovu podgrupu uključene su i pacijentkinje u IIA stadijumu u slučajevima gde najveći dijametar invazivnog tumora ne prelazi 40 mm. Grupa pacijentkinja u FIGO IIA stadijumu je dodatno i odvojeno analizirana.

Prosečne dimenzije invazivnog tumora u ovoj podgrupi su prikazane u tabeli 4.23.

**Tabela 4.23.** Dimenzije invazivnog tumora FIGO stadijum IB1 >20 mm ≤ 40 mm

IB1/IIA 20-40 mm	Dubina invazije (mm)	Širina invazije (mm)	Dužina invazije (mm)
	16±5.2	25±7.5	31.3±6.2

Prosečno je odstranjeno 19.9±8.5 limfnih nodusa. Kod 230 (67.7%) pacijentkinja nije utvrđeno zahvatanje pelvičnih limfnih nodusa.

Kod 107/337 pacijentkinja (31.8%) utvrđeni su metastatski nodusi u karlici.

Prema dubini invazije u stromu grlića u ovoj podgrupi invazija u površinskoj trećini utvrđena je kod 8 (2.4%) pacijentkinja, u srednjoj trećini kod 56 (16.6%) pacijentkinja i u sve tri trećine kod 273 (81%) pacijentkinja, tabela 4.24.

**Tabela 4.24.** Dubina invazije tumora FIGO stadijuma IB1 većih od 20 mm

GOG dubina	Broj	%
1	8	2.4
2	56	16.6
3	273	81
Ukupno	540	100.0

Prosečan GOG skor je bio 145.3±58.2.

Širenje u parametrijum utvrđeno je kod 69/337 (20.5%) pacijentkinja.

Parametrijalni nodusi bili zahvaćeni metastatskim depozitima kod 32 (9.5%) pacijentkinje.

Širenje u parametrijum *per continuitatem* ili kroz limfovaskularne prostore (LVSI) u ovoj podgrupi pacijentkinja utvrđeno je kod 46 (13.6%) pacijentkinja.

Devet pacijentkinja imalo je istovremenu zahvaćenost parametrijalnih nodusa i direktnu ekstenziju ili LVSI (tabela 4.25.).

**Tabela 4.25.** Odnos širenja u parametrijum zahvatanjem limfnih nodusa sa *per continuitatem* širenjem i širenjem kroz LV prostore.

		Žlezde parametrijum					Ukupno
		0	1	2	3	4	
Širenje_parametrijum	Odsutno	264	13	4	3	3	287
	Prisutno	37	2	3	3	1	46
Ukupno		301	15	7	6	4	333

Kod 42/107 (39.3%) pacijentkinje zahvaćenost parametrijuma je bila prisutna uz istovremeno prisutne metastatske pelvične noduse, dok je 27/230 (11.7%) pacijentkinja je imalo zahvaćenost parametrijuma bilo nodalnu, *per continuitatem* ili LVSI, od toga kod 21 pacijentkinja *per continuitatem* ili kroz LVSI, 6 zahvaćene parametrijalne noduse, dok je kod 2 pacijentkinje istovremeno postojala i nodalna parametrijalna invazija.

Utvrđena je značajna povezanost prisutva parametrijalne ekstenzije tumora sa pozitivnim pelvičnim nodusima 42/107 vs 27/230 ( $p < 0,01$ ).

Dvadeset četiri pacijentkinje od 107 (22.4%) su istovremeno imale zahvaćene i pelvične i parametrijalne noduse dok su kod 8/337 (2.4%) utvrđeni parametrijalni nodusi u odsustvu pelvičnih metastaza. Utvrđena je značajna povezanost prisutva parametrijalnih nodalnih metastaza sa pozitivnim pelvičnim nodusima ( $p < 0,01$ ).

Daljom analizom utvrđivana je korelacija zahvaćenog parametrijum kod pacijentkinja kod kojih nisu utvrđene pelvične metastaze sa dubinom invazije tumora u cervikalnu stromu prema trećinama dubine i LVSI u tumoru (tabela 4.26).

**Tabela 4.26.** Odnos dubine invazije i prisutva LVSI u tumoru sa širenjem u parametrijum kod pacijentkinja sa negativnim pelvičnim limfnim nodusima.

Parametrija pozitivna		Dubina invazije po 1/3		Ukupno
		2	3	
LVSI	Ne	2	9	11
	umereno	0	6	6
	masa	3	49	52
Ukupno		5	64	69

p<0,01

Uočava se visoko značajna povezanost tumorskog zahvatanja parametrijuma u odsustvu pelvičnih nodalnih metastaza sa dubinom invazije tumora u duboku trežinu 3/3 i ekstenzivnom LVSI.

Dvesta dvadeset osam pacijentkinja (67.7%) je lečeno adjuvantnom zračnom terapijom.

U tabeli 4.27 prikazana je distribucija osnovnih analiziranih histopatoloških varijabli uz podelu pacijentkinja na grupe sa tumorom manjim od 20 mm is a tumorima velične preko 20 mm i preko 40 mm.

**Tabela 4.27.** Osnovne histopatološke karakteristike analiziranih pacijentkinja sa podelom tumora prema dubini invazije na <20 mm i >20 mm odnosno >40 mm

	Veličina tumora				p
	Ukupno (n=708)	< 20 mm (n=255)	>20 <40 mm (n=337)	>40 mm (n=116)	
Starost (godine)	46.7±10.7	46.5±10.8	46.9±11	46.1±9.6	0.851
Paritet					
Da	666 (94.1%)	239 (93.7%)	305 (93.5%)	112 (96.6%)	0.997
Pobačaji					
Da	552 (78%)	201 (78.8%)	265 (78.6%)	86 (74.1%)	0.587
Dužina tumorske invazije (mm)	28.0±15.4	12.6±5.5	31.3±6.2	52.7±10.1	<0.001
Širina tumorske invazije (mm)	22.5±12.3	11.5±5.2	25.1±7.5	39.2±11.6	<0.001
Dubina tumorske invazije (mm)	14.5±8.1	8.0±4.5	16±5.2	24.1±9.2	<0.001
LVSI					
Nema	354 (50%)	187 (73.3%)	139 (41.2%)	28 (24.1%)	
Prisutna	71 (10%)	25 (9.8%)	32 (9.5%)	14 (12.1%)	<0.001
Ekstenzivna	283 (40%)	43 (16.9%)	166 (49.3%)	74 (63.8%)	
LVSI prisutna ukupno	354 (50%)	68 (26.7%)	198 (58.8%)	88 (75.9%)	<0.001
Limfni nodusi ukupan broj	19.5±8.9	18.3±9.4	19.9±8.5	21.3±9.2	
Pacijentkinje sa pozitivnim nodusima	181 (25.6%)	13 (5.1%)	107 (31.8%)	61 (52.6%)	<0.001
Gradus tumora					
I	30 (4.2%)	14 (5.5%)	13 (3.9%)	3 (2.6%)	
II	532 (75.4%)	206 (80.8%)	245 (72.7%)	81 (69.8%)	<0.001
III	144 (20.4%)	34 (13.3%)	79 (23.4%)	31 (26.7%)	
GOG dubina					
I	115 (16.3%)	106 (41.6%)	8 (2.4%)	1 (0.9%)	
II	134 (19%)	73 (28.6%)	56 (16.6%)	5 (4.3%)	<0.001
III	458 (64.8%)	76 (29.8%)	273 (81%)	109 (94%)	
GOG skor	102.1±84 (481)	46.7±42.8	145.3±58.3	318±96.7	<0.001
Adj. Tretman	371 (52.4%)	44 (17.3%)	238 (67.7%)	99 (83.6%)	<0.001
Širenje u parametrija ukupno	134 (18.9%)	8 (3.1%)	78 (23.1%)	43 (37.1%)	<0.001
Parametrijalni nodusi	48 (6.8%)	3 (1.2%)	32 (9.5%)	11 (10.3%)	<0.001
Širenje u parametrija <i>per continuitatem</i>	82 (11.6%)	2 (0.8%)	46 (13.6%)	32 (27.6%)	<0.001
LVSI u parametrijama	4 (0.5%)	4 (1.6%)			
Broj nodusa detektovan u parametrijama	93 (14.4%)	22 (8.6%)	56 ((16.6%)	20 (17.2%)	
Širenje na vaginalni forniks	71 (10%)	0 (0%)	41 (12.2%)	30 (26.1%)	<0.001

Analizom podgrupe pacijentkinja sa FIGO stadijumom IA2 tumorske bolesti i koreliranjem rezultata sa pacijentkinjama sa FIGO stadijumom IB1 tumorske bolesti gde najveći tumorski dijametar ne prelazi 20 mm konstatuje se da nema statistički značajne razlike u metastatskom ponašanju tumora, kao ni u kalkulaciji rizičnih faktora koji doprinose metastaziranju tumora (tabela 4.28.).

**Tabela 4.28.** Korelacija grupe pacijentkinja sa FIGO IA2 stadijumom I FIGO IB1 <20 mm u odnosu na širenje u parametrijum u odsustvu pelvičnih nodalnih metastaza

		Para POZ žlezde NEG		Ukupno	
		Ne	Da		
Dijametar Tu	IA2	Broj	19	0	19
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	IB1< 20mm	Broj	201	5	206
		%	97,6%	2,4%	100,0%
Ukupno	Broj	220	5	225	
	%	97,8%	2,2%	100,0%	

p>0,05

**Tabela 4.29.** Korelacija grupe pacijentkinja sa FIGO IA2 stadijumom I FIGO IB1 <20 mm u odnosu na širenje u parametrijum sa prisutnim pelvičnim nodalnim metastazama

		Para POZ žlezde POZ		Ukupno	
		ne	da		
Dijametar Tu	IA2	Broj	19	0	19
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	IB1<20mm	Broj	199	7	206
		%	96,6%	3,4%	100,0%
Ukupno	Broj	218	7	225	
	%	96,9%	3,1%	100,0%	

p>0,05

Analizom podgrupe pacijentkinja u FIGO stadijumu IB1 sa najvećim dijametrom tumora koji ne prelazi 20 mm i koreliranjem sa pacijentkinjama sa FIGO IB1 stadijumom bolesti ali sa tumorom dijametra većeg od 20 mm uočava se značajna razlika u trendu metastatskog širenja bolesti u svim pravcima. Značajno je veći broj pelvičnih nodalnih metastaza, kao i širenja u parametrijum sa jedne strane, ali i širenja u parametrijum u odsustvu pelvičnih nodalnih metastaza (p<0,01)(Tabela 4.30.).



**Tabela 4.30.** Korelacija grupe pacijentkinja sa FIGO IB1<20mm stadijumom i FIGO IB1 >20 mm u odnosu na širenje u parametrijum u odsustvu pelvičnih nodalnih metastaza

		Para POZ žlezde NEG		Ukupno	
		ne	da		
Dijametar Tu	<20mm IB1	Broj	201	5	206
		%	97,6%	2,4%	100,0%
	>20mm IB1	Broj	308	27	335
		%	91,9%	8,1%	100,0%
Ukupno		Broj	509	32	541
		%	94,1%	5,9%	100,0%

p<0,01

**Tabela 4.31.** Korelacija grupe pacijentkinja sa FIGO IB1<20 mm stadijumom i FIGO IB1 >20 mm u odnosu na širenje u parametrijum sa prisutnim pelvičnim nodalnim metastazama

		Para POZ žlezde POZ		Ukupno	
		ne	da		
Dijametar Tu	<20mm IB1	Broj	199	7	206
		%	96,6%	3,4%	100,0%
	>20mm IB1	Broj	294	41	335
		%	87,8%	12,2%	100,0%
Ukupno		Broj	493	48	541
		%	91,1%	8,9%	100,0%

p<0,01

Uočava se visoka značajnost između svih analiziranih varijabli sa izuzetkom starosti i pariteta, sa porastom dimenzija tumora. Tumori sa većim dimenzijama i zapreminom povećavaju verovatnoću proširenosti na limfne noduse u karlici kao i na parametrijum. U ovim slučajevima se višestruko povećava i potreba za adjuvantnim tretmanom, samim tim i morbiditet, a smanjuje se preživljavanje

Tumori u FIGO stadijumu IB1 pokazuju ponašanje koje je sličnije grupi mikroinvazivnog karcinoma u stadijumu IA2 nego spostvenoj grupi stadijuma IB1 ukoliko tumorski dijametar prevazilazi 20 mm.

Uticaj LVSI na metastatski trend pokazuje linearnu progresiju. U slučajevima prisutne umerene LVSI relativni rizik (RR) za širenje tumora u parametrijum je 1,45, dok je u slučajevima ekstenzivne LVSI RR 2.7 (Tabela 4.32).

**Tabela 4.32.** Relativni rizik tumorskog širenja u parametrijum u korelaciji sa invazijom LV prostora

<b>LVSI korelacija sa širenjem u parametrijum</b>				
	p	OR	95% CI	
			Lower	Upper
LVSI negativna	,013			
LVSI umerena	,524	1,450	,463	4,541
LVSI ekstenzivna	,004	2,667	1,376	5,169

Dubina invazije po trećinama strome grlića predstavlja najjači prognostički faktor metastaziranja u parametrijum u odsustvu nodalnih metastaza. Ukoliko je dubina invazije u srednjoj trećini RR za širenje u parametrijum je 4.4, dok je u slučajevima gde je dubina invazije u dubokoj trećini RR 10.9 (Tabela 4.33.).

**Tabela 4.33.** Relativni rizik tumorskog širenja u parametrijum u korelaciji sa dubinom invazije tumora po trećinama strome grlića

<b>GOG dubina korelacija sa širenjem u parametrijum</b>				
	p	RR	95% CI	
			Min	Max
GOG 1	,014			
GOG 2	,178	4,419	,509	38,382
GOG 3	,019	10,909	1,484	80,213

## 5. DISKUSIJA

Karcinom grlića materice spada u bolesti koje se mogu sprečiti. Stope mortaliteta su najviše u zemljama u kojima nije razvijen organizovani skrining<sup>1,6,7</sup>. Primarna prevencija u vidu HPV vakcine još uvek nije postala obavezni vid prevencije. Procenjuje se da će primenom vakcine broj obolelih moći da se smanji za oko 70-80%<sup>39</sup>.

Sekundarna prevencija u vidu organizovanog skrininga je duži niz decenija prisutna u razvijenim zemljama, značajno smanjivši incidencu oboljevanja<sup>1,7</sup>. Mortalitet je u direktnoj vezi sa sekundarnim skriningom kao i ranom dijagnostikom koja povećava uspešnost lečenja. U našoj zemlji, bez još uvek poptuno organizovanog skrininga, kao i zakasnele dijagnostike povećan je broj slučajeva u odmakloj fazi bolesti prilikom primarne prezentacije a samim tim i stopa mortaliteta što nas svrstava u vodeće zemlje u Evropi po smrtnosti od karcinoma grlića<sup>1,3,6</sup>.

Lečenje karcinoma grlića je multimodalno, gde hirurgija ima veliki značaj, kao jedan od modaliteta lečenja. Zračna terapija je podjednako važan i uspešan način lečenja karcinoma grlića u ranim stadijumima. Ukoliko je izvodljiva hirurška resektabilnost tumora u potpunosti, primarno se primenjuje hirurško lečenje. Ovakva mogućnost je gotovo apsolutna u ranim stadijumima mikroinvazivnog karcinoma kao i u velikom broju ranih invazivnih karcinoma u stadijumu IB. Stoga hirurško lečenje predstavlja metod izbora u ovim slučajevima zbog nižeg morbiditeta u odnosu na zračni tretman, kao i kumulativnog efekta zračne terapije na ozračeno polje koji je terminalan<sup>152</sup>.

U zavisnosti od stadijuma bolesti različiti su i pristupi hirurškom lečenju. U ranim stadijumima bolesti, pre svega kod mikroinvazivnog karcinoma (MICC) u stadijumu IA1 hirurško lečenje može biti i konzervativno<sup>108-113, 114-119</sup>.

Ova studija uključila je u analizu 708 pacijentkinja koje su hirurški lečene zbog karcinoma grlića materice. Sve pacijentkinje lečena su radikalnom histerektomijom uz pelvičnu limfonodektomiju. Nekoliko pojedinačnih slučajeva lečeno je klasičnom histerektomijom bez pelvične limfonodektomije, i to u veoma ranim stadijumima bolesti (MICC).

U FIGO stadijumu IA1 lečene su 33 pacijentkinje. U ovoj grupi nismo utvrdili metastaziranje u pelvične noduse kao ni širenje tumora na parametrijum. Sve pacijentkinje su lečene histerektomijom ili radikalnom histerektomijom sa pelvičnom limfonodektomijom. Šest od 33

pacijentkinje (18.2%) bile su u vreme hirurškog lečenja mlađe od 40 godina, dok 1/6 (16.7%) nije rađala. Konzervativno lečenje uz prezervaciju fertiliteta moglo je u ovom slučaju biti sa sigurnošću primenjeno.

Podaci dostupni u literaturi su u saglasnosti sa rezultatima ove studije<sup>108-119</sup>. Pojedini autori navode čak i zahvaćenost pelvičnih limfnih nodusa, recidive pa i smrtne ishode u lečenju pacijentkinja sa stadijumom IA1 karcinoma grlića<sup>112</sup>. Ono što se uočava je da su studije koje navode nodalne metastaze i recidive, po tipu pregleda literature, i samim tim obrađuju i pojedinačne prikaze slučajeva. U individualnim revizijama patohistologije sa pedantnim pregledom u seriji pacijentkinja ovakvi navodi se ne potvrđuju<sup>117,119</sup>.

Shodno zaključcima većine istraživanja i saopštenja tumori grlića u FIGO stadijumu IA1 mogu se lečiti konzervativnijim hirurškim pristupom kojim nije potrebno uklanjati parametrijum niti pelvične limfne noduse. U zavisnosti od starosti pacijentkinje i reproduktivnog statusa mogu se primeniti konizacija ili amputacija grlića materice, kao i klasična histerektomija.

U FIGO stadijumu IA2 zbog nešto veće učestalosti pelvičnih nodalnih metastaza u sklopu hirurškog lečenja izvodi se i pelvična limfonodektomija, dok sama resekcija tumorom zahvaćenog grlića ne mora biti radikalna<sup>104,114,120,126,127</sup>.

Pregledom literature uočava se prosečna vrednost od oko 3.2% metastatskog širenja u pelvične limfne noduse<sup>121-125</sup>. Istovremeno se registruje 3.1% invazivnih recidiva u slučajevima konzervativnog lečenja, uglavnom konizacijom.

Takeshima i sar.<sup>114</sup> su analizom 73 pacijentkinje sa tumorom dubine invazije od 3 do 5 mm, i horizontalnim širenjem do 7 mm, utvrdili incidencu pelvičnih nodalnih metastaza od 3,4%, dok je kod pacijentkinja kod kojih je horizontalno širenje tumora bilo veće od 7 mm, ova incidenca iznosila 9,1%. Elliot i sar.<sup>112</sup>, su takođe utvrdili incidencu od 3,4% metastaza u pelvične noduse u stadijumu IA2.

U ovoj studiji u FIGO stadijumu IA2 lečeno je 19 pacijentkinja. Kod 1/19 (5.3%) pacijentkinja utvrđeno je metastatsko širenje u pelvične limfne noduse, dok zahvatanje parametrijuma tumorskom bolešću nije utvrđeno. Tri pacijentkinje (15.8%) bile su u vreme lečenja mlađe od 40 godina. Jedna od navedenih pacijentkinja imala je prethodno jedan porođaj sa zdravim potomstvom. Sve tri pacijentkinje mogle su biti lečene i manje radikalnim pristupom, uz prezervaciju fertiliteta. Podaci u literaturi ukazuju na minimalan rizik od

pelvičnih nodalnih metastaza<sup>104,114,120,126,127</sup>. U literaturi nema podataka o zahvatanju parametrijuma kod tumora u FIGO stadijumu IA2 što je u saglasnosti sa rezultatima ove studije. Shodno zaključcima većine istraživanja i saopštenja tumori grlića u FIGO stadijumu IA2 mogu se lečiti nešto konzervativnijim hirurškim pristupom kojim se parametrijum uklanja u nešto manjem obimu dok se pelvični limfni nodusi odstranjuju s obzirom na rizik od 1:15-20 koji se smatra visokim. U zavisnosti od starosti pacijentkinje i reproduktivnog statusa mogu se primeniti konizacija ili amputacija grlića materice, vaginalna ili abdominalna trahelektomija, radikalna trahelektomija, kao i različiti podtipovi radikalne histerktomije (Piver I-III). Primećuje se širi dijapazon dostupnih hirurških modaliteta što je sa jedne tačke gledišta prednost u mogućnostima izbora hirurškog lečenja, dok je sa druge strane mana jer ne postoji jasan klinički stav o najboljem vidu hirurškog tretmana koji treba ponuditi pacijentu.

Limfonodektomija se duži niz godina uspešno izvodi laparoskopskim putem<sup>92-103</sup>. Ovakav pristup nosi niži hirurški morbiditet uz istovremeno podjednako uspešno lečenje. Morbiditet vezan za limfonodektomiju pre svega podrazumeva intraoperativne komplikacije u vidu povrede krvnih sudova i intraoperativnog krvarenja, kao i kasne komplikacije u vidu limfocisti i limfedema. Primena energetskih resekcijskih instrumenata, pre svega bipolarne energije, koji se rutinski koriste u laparoskopskoj hirurgiji, u izvođenju limfonodektomije direktno smanjuje učestalost nastanka limfocisti<sup>93</sup>. Učestalost ostalih komplikacija se ne razlikuje u poređenju sa klasičnim pristupom.

U poslednjoj deceniji veliki broj istraživanja se bavi mogućnošću primene detekcije limfnog nodusa čuvara („sentinel node“) u lečenju karcinoma grlića. Uspešna detekcija nodusa čuvara događa se u 70-100% operisanih pacijentkinja, sa senzitivnošću koja se kreće od 82-100% i negativnom prediktivnom vrednošću od 92-100%<sup>94,98,99,103</sup>. Ovakav pristup bi kroz dalji razvoj tehnologije i hirurških veština mogao dodatno da smanji hirurški morbiditet vezan za limfonodektomiju, što bi uz primenu konzervativnijeg hirurškog lečenja kod pojedinih pacijentkinja moglo da dovede do veoma značajnog smanjenja ukupne stope morbiditeta u lečenju karcinoma grlića.

Sličnu situaciju srećemo i kod tumora manjeg dijametra u FIGO IB stadijumu, o čemu će biti reči u daljoj diskusiji.

Morbiditet vezan za radikalnu histerektomiju uglavnom je vezan za intraoperativne povrede okolnih organa i krvnih sudova<sup>163,164</sup>, fistule, disfunkciju mokraćne bešike i seksualnu

disfunkciju<sup>178,179</sup>. Tip i način izvođenja radikalne histerektomije može uticati na hirurški morbiditet<sup>167-171</sup>.

U literaturi se povećava broj saopštenja o uspešnom hirurškom lečenju koje je dosta konzervativnije i sa nižim morbiditetom<sup>75-79,80,81,97,157</sup>

Analiza rezultata patološke revizije u ovoj studiji razvrstana je prema postojećoj FIGO klasifikaciji tumorskih bolesti, važećoj za karcinom grlića, a dodatno su analizirane patološke varijable i prema podeli tumora prema najvećem dijametru većem ili manjem od 20 mm.

Standardizovano hirurško lečenje karcinoma grlića u FIGO stadijumu IB podrazumeva radikalnu histerektomiju sa pelvičnom limfonodektomijom<sup>152-155</sup>. Prema FIGO klasifikaciji iz 1994. godine i reviziji iz 2009. godine, stadijum IB podeljen je na IB1 i IB2. Stadijum IB1 podrazumeva tumore čiji dijametar ne prelazi 40 mm, dok stadijum IB2 podrazumeva tumore veće od 40 mm. Nije utvrđen maksimalni dijametar tumora u stadijumu IB2. S obzirom na veoma slične rezultate u lečenju ove bolesti koji se postižu hirurškim pristupom i zračnom terapijom<sup>152</sup>, značajan broj kliničara se odlučuje da tumore u stadijumu IB2 sa velikim volumenom primarno zrači, zbog otežane resekcije tumora i povećanog hirurškog morbiditeta. Teško je jasno klinički utvrditi zahvaćenost parametrijuma i okolnih struktura kod tumora sa velikim dijametrom. U apsolutnoj većini slučajeva radikalna histerektomija se primenjuje kao hirurški način lečenja kod tumora koji po sadašnjoj FIGO definiciji spadaju u IB1 stadijum.

Morbiditet vezan za izvođenje radikalne histerektomije analizirali su Samlal i sar<sup>165</sup>, ističući značajne faktore morbiditeta kao što su duboka venska tromboza (DVT) u 2.2%, febrilna stanja kod 3.7%, limfociste i ileus u 3.3%, atoniju mokraćne bešike kod 5.2%, limfedeme u 7.4% i seksualnu disfunkciju u oko 2.2% pacijentkinja. Hacker i sar<sup>180</sup> su u nešto skorijoj studiji prijavili slična procenat komplikacija.

Svakako je procenat komplikacija značajniji u grupama pacijentkinja sa tumorima većeg dijametra<sup>163,178</sup>.

U nekoliko studija utvrđeni su prognostički faktori od visokog značaja prilikom lečenja karcinoma grlića u FIGO IB stadijumu: status limfnih nodusa, veličina primarnog tumora, dubina stromalne invazije, prisustvo ili odsustvo limfovaskularne invazije, zahvaćenost parametrijuma, histološki tip tumora i stanje resekcionih ivica na vagini<sup>164,196-203</sup>.

Kao najvažniji prognostički faktor za ukupno preživljavanje kao i period bez recidiva bolesti pokazala se zahvaćenost pelvičnih i paraaortalnih limfnih nodusa. U FIGO stadijumu IB prosečno je zahvaćeno oko 17% pelvičnih limfnih nodusa<sup>73-81</sup>. Petogodišnje preživljavanje pacijentkinja sa pozitivnim metastatskim limfnim nodusima karlici varira od 51-78% u različitim studijama dok se kod pacijentkinja sa negativnim pelvičnim nodusima stopa preživljavanja kreće od 88-96%<sup>196-201</sup>. Broj zahvaćenih nodusa u karlici je takođe povezan sa petogodišnjim preživljavanjem. U slučajevima sa jednim pozitivnim nodusom preživljavanje se kreće i do 90%, dok je u slučajevima sa 4 i više zahvaćenih nodusa stopa preživljavanja ispod 50%<sup>197,202,203</sup>.

Pacijentkinje sa pozitivnim metastatskim pelvičnim nodusima svakako dobijaju adjuvantni zračni tretman u proširenom polju.

Multimodalno onkološko lečenje pacijentkinja sa negativnim limfnim nodusima je mnogo kompleksnije i individualizovano. Rizik za lokoregionalni recidiv u ovim slučajevima je predmet mnogobrojnih istraživanja u poslednjim decenijama.

Posebno se izdvaja studija Delgada i sar<sup>204</sup> na osnovu koje je formiran GOG skor, pomoću kojeg se izračunava rizik za centralni recidiv kod operisanih pacijentkinja sa negativnim pelvičnim limfnim nodusima. Navedena studija je istakla značaj kliničke veličine tumora, prisustva ili odsustva limfovaskularne invazije i dubinu invazije tumora u proceni rizika za recidiviranje. Pacijentkinje sa negativnim pelvičnim limfnim nodusima, kod kojih se utvrdi GOG skor veći od 120 imaju veću šansu za lokalni recidiv, te su stoga kandidati za adjuvantnu zračnu terapiju. Kridelka i sar<sup>232</sup>, predložili su primenu suženog zračnog polja, koje fokusira apeks vagine kako bi se smanjio zračni morbiditet. Njihovi zaključci su pokazali da nema razlike u preživljavanju i periodu bez recidiva primenom ove metode adjuvantnog postoperativnog zračenja.

Pojedini autori su isticali i kvantitet LVSI kao prognostički faktor<sup>205</sup>, dok su drugi posebno naglašavali značaj infiltracije parametrijuma tumorskim ćelijama<sup>206,207</sup>.

Ova studija analizira 541 pacijentkinju lečenu u FIGO stadijumu IB1 (82.3% IB stadijuma). Kod većine pacijentkinja dubina invazije tumora je bila u dubokoj trećini strome cerviksa (65%), i sa prisutnom LVSI. Utvrđena je značajna povezanost dubine invazije i LVSI sa tumorskom diseminacijom kako u pelvične limfne noduse tako i u parametrijum. Pelvični

nodusi su bili metastatski zahvaćeni kod 22%, a širenje u parametrijum kod 16.1% pacijentkinja.

Kod pacijentkinja sa metastatskim pelvičnim nodusima učestalost zahvaćenosti parametrijuma je veća, 47.9%, u poređenju sa pacijentkinjama kod kojih nodalne metastaze nisu utvrđene 5.5%.

Prognostički faktori koje smo izdvojili kao značajne u predikciji verovatnoće parametrijalne zahvaćenosti tumorom u odsustvu pelvičnih nodalnih metastaza su dubina tumorske invazije i LVSI. U 13.3% slučajeva sa invazijom u srednju trećinu utvrđeno je širenje u parametrijum dok je u 86.7% slučajeva širenje u parametrijum bilo prisutno kada je invazija bila u dubokoj trećini strome ( $p < 0,01$ ).

Kod 26.7% pacijentkinja sa invazijom parametrijuma nije utvrđena LVSI dok kod 73.3% jeste.

Tokom analize izvršena je podela LVSI na tri kategorije; u prvoj nije registrovano LVSI u tumoru, u drugoj je prisutna umerena invazija LV prostora u samom tumoru (maligne ćelije prisutne u  $\leq 5$  polja visoke rezolucije HPF), i u trećoj je prisutna ekstenzivna LVSI u tumoru ( $> 5$  HPF u kojima su prisutne maligne ćelije). Kvantifikacijom invazije na umerenu i ekstenzivnu utvrđeno je da je 63.3% pacijentkinja imalo ekstenzivnu LVSI ukoliko postoji širenje u parametrijum. Najveći broj pacijentkinja (60%) imao je istovremeno i ekstenzivnu LVSI i invaziju tumora u duboku trećinu strome ( $p < 0,01$ ).

Utvrđena je visoko značajna korelacija invazije LV prostora sa metastatskim širenjem tumora u parametrijum. RR za širenje u parametrijum kod umerene LVSI iznosio je 1.45, dok je kod ekstenzivne LVSI, RR bio 2.7 u odnosu na pacijentkinje kod kojih nije registrovana LVSI.

Prema dubini tumorske invazije u cervikalnu stromu, sledeći zaključke GOG studije<sup>204</sup>, utvrđeno je da RR za širenje tumora u parametrijum kod tumora koji infiltrišu srednju trećinu strome iznosi 4.4 u odnosu na plitku invaziju, dok u slučajevima infiltracije duboke trećine RR iznosi 10.9.

Rezultati studije su u saglasnosti sa rezultatima saopštenja iz dostupne literature. Delgado i sar.<sup>204</sup> su stratifikovali relativni rizik prema pojedinačnoj dubini invazije unutar trećina cervikalne strome tako da RR varira od 28-54 u grupi sa dubokom invazijom u zavisnosti od apsolutne dubine invazije u milimetrima (8-19 mm). Njihova studija ukazuje na povećanje



RR od 1.7 puta u slučajevima registrovane LVSI unutar tumora. Ova studija ukazuje na nešto veći RR u slučajevima ekstenzivne LVSI.

Treba istaći da je 35.5% pacijentkinja imalo invaziju u površinskoj i srednjoj trećini, i da u grupi sa površinskom invazijom u odsustvu pelvičnih nodalnih metastaza nije zabeleženo širenje u parametrijum.

Landoni i sar<sup>152</sup> su randomizovali 343 pacijentkinje sa FIGO stadijumom IB-IIA, na primarno hirurško lečenje ili primarnu zračnu terapiju. Njihovi zaključci ukazuju na podjednaku stopu preživljavanja i perioda bez bolesti bez obzira na vid primenjene terapije sem u slučajevima adenokarcinoma grlića gde se pokazalo da primarno hirurški lečene pacijentkinje imaju nešto višu stopu petogodišnjeg preživljavanja. Morbiditet kao i stopa recidiviranja bila je približna u obe grupe. Značajno više stope morbiditeta, posebno dugotrajnog i kasnog morbiditeta registruju se u grupi pacijentkinja kod kojih je kombinovano hirurško lečenje sa adjuvantnom radio terapijom. S obzirom na visoku stopu primenjene adjuvantne zračne terapije u grupi pacijentkinja sa FIGO IB2 stadijumom analiziranoj u ovoj studiji, ukazuje se potreba revizije obaveznog primarnog hirurškog lečenja i eventualnog uvođenja primarne zračne terapije kod ovih pacijentkinja kao i mogućnosti aplikacije neoadjuvantne hemioterapije (NACT) u svrhu redukcije tumorske zapremine i nakon toga hirurškog lečenja.

Kim i sar<sup>256</sup> su u nedavnom pregledu literature analizirali primenu NACT u lečenju FIGO stadijuma IB-IIA karcinoma grlića kod 1784 pacijentkinje. Njihovi zaključci pokazuju da je ovaj vid lečenja češće primenjivan kod većih tumora (IB2), i da se ovakvim pristupom značajno smanjuje potreba za adjuvantnom zračnom terapijom, kao i da je utvrđen značajno manji broj udaljenih metastaza. Stopa ukupnog preživljavanja kao i lokoregionalnih recidiva nije značajno drugačija od grupe pacijentkinja primarno lečenih hirurškim putem. Slične rezultate u nedavnoj prospektivnoj studiji prikazali su i Robova i sar<sup>184</sup>.

Sardi i sar<sup>182</sup> ukazuju na značajno bolje preživljavanje bez recidiva u grupi pacijentkinja koje su primile neoadjuvantnu hemioterapiju pre hirurškog lečenja, u poređenju sa primarnom zračnom terapijom. Stewart i sar<sup>183</sup> su metanalizom dostupnih publikacija pokazali da neoadjuvantna hemioterapija a potom radikalna histerektomija na velikim tumorima stadijuma IB značajno doprinosi ukupnom preživljavanju u poređenju sa radikalnom zračnom terapijom. Robova i sar.<sup>184</sup> su utvrdili sedmogodišnje preživljavanje od 83.6% kod velikih tumora u stadijumu IB2 koji su lečeni neoadjuvantnom hemioterapijom i nakon toga radikalnom histerektomijom. Postoperativno zračenje primenjeno je kod 26.7% pacijentkinja

dok je kompletan odgovor na hemioterapiju i histerektomiju postignut kod 12.6% pacijentkinja.

U FIGO stadijumu IB2 ova studija izdvojila je 116 pacijentkinja (17.7% IB stadijuma). Samo kod jedne pacijentkinje (0.9%) utvrđena je površinska invazija, srednja trećina kod 4.3%, a duboka trećina kod 94% pacijentkinja. Očekivano, u ovoj grupi je i metastaziranje u pelvične noduse značajno značajno učestalije (52.6%) kao i zahvatanje parametrijuma (37.9%). Podgrupa pacijentkinja u stadijumu FIGO IB2 je jedina u kojoj nije utvrđena značajnost između zahvatanja parametrijuma sa ili bez pozitivnih pelvičnih nodusa. Ovo se može objasniti značajno većom zapreminom ovih tumora, kao i njihovom većom dubinom invazije i učestalijom zahvaćenošću LV prostora. Devedeset devet od 116 (83.6%) pacijentkinja je lečeno adjuvantnom zračnom terapijom, kombinujući na taj način hirurški sa iradijacionim morbiditetom. Ovi rezultati su u skladu sa podacima iz dostupne literature<sup>204-207</sup>. Uz pomoć MRI koja se poslednjih godina u našoj sredini rutinski primenjuje, moguće je napraviti bolju selekciju pacijentkinja koji bi bili kandidati za navedene alternativne terapijske pristupe u našoj sredini.

Uočava se linearni trend porasta prevalencije metastaziranja u pelvične noduse sa porastom volumena i dubine tumorske invazije, kao i zahvaćenosti LV prostora sa porastom FIGO stadijuma bolesti.

Posebno se izdvaja grupa malih tumora u FIGO IB1 stadijumu čiji dijametar ne prelazi 20 mm kod kojih širenje tumora, posebno u parametrijum u odsustvu pelvičnih nodalnih metastaza pokazuje nešto drugačije ponašanje.

Sve je veći broj saopštenja koja ukazuju na nepotrebnu hirurušku agresivnost i radikalnost lečenja, posebno u grupi pacijentkinja sa tumorima čiji dijametar ne prelazi 20 mm<sup>234-237</sup>. I do 85% pacijentkinja u FIGO stadijumu IB1 ima negativne pelvične noduse<sup>238</sup>. Kod tumora dijametra manjeg od 20 mm ova učestalost je značajno manja<sup>235</sup>.

Poslednjih godina sve je veći broj saopštenja na temu očuvanja fertiliteta kod ranih stadijuma karcinoma grlića, te stoga raste i potreba za manje radikalnim lečenjem ovih pacijentkinja. Prva poštedna operacija ovog tipa opisana je pre skoro 30 godina od strane francuskih autora<sup>126</sup>.

Analizom morbiditeta vezanog za radikalnu histerektomiju pojedini autori su razmatrali opravdanost uklanjanja parametrijuma (parametrektomija) kod tumora manjeg dijametra<sup>239-244</sup>.

Sa druge strane, srećemo se sa recidivima pa i mortalitetom nakon konzervativnog lečenja<sup>237,245</sup>.

Grupu pacijentkinja sa tumorima manjim od 20 mm ova studija posebno izdvaja i analizira.

Ova studija je utvrdila prisustvo metastatskih pelvičnih limfnih nodusa kod 12 (5.4%) pacijentkinja sa tumorima grlića u FIGO stadijumu I koji su manjeg dijametra (<20 mm). Kod 5/12 pacijentkinja utvrđena je zahvaćenost parametrijuma tumorskim ćelijama. Kod tri pacijentkinje utvrđena je zahvaćenost parametrijuma u odsustvu pelvičnih metastaza, kod dve od navedene 3 pacijentkinje parametrijum je bio zahvaćen u odsustvu LVSI.

Rizik za recidiv u ovoj kohorti pacijentkinja sa generalno niskim rizikom bio je 0.9 % sa prosečnom dužinom praćenja od 19 meseci. U oba slučaja radilo se o pacijentkinjama sa primarno pozitivnim pelvičnim limfnim nodusima, a recidivi su utvrđeni kao udaljene metastaze. Oba pacijentkinje su umrle od osnovne bolesti (karcinoma grlića) nakon 25 i 29 meseci praćenja. Nisu utvrđeni recidivi kod pacijentkinja sa prisutnim parametrijalnim širenjem i negativnim pelvičnim limfnim nodusima, ali su sve pacijentkinje iz ove grupe adjuvantno lečene zračnom terapijom, a širenje u parametrijum ne bi bilo utvrđeno da pacijentkinje inicijalno nisu lečene radikalnom histerektomijom.

Nekoliko istraživača su analizirali širenje u parametrijum koristeći histološke preseke velike površine („Giant section“) <sup>238,246,247</sup>. Širenje tumora kroz parametrijum odvija se podjednako u medijalnom i lateralnom parametrijumu i način širenja je nepredvidiv; ne postoji pravilnost zahvatanja prvo medijalnog pa potom lateralnog dela<sup>246,247</sup>. Benedetti-Panici i sar.<sup>246</sup> su revidirali 69 pacijentkinja lečenih radikalnom histerektomijom, definišući prisustvo parametrijalnih limfnih nodusa kod 93% operisanih i opisali tipove širenja kroz parametrijum kao direktnu tumorsku ekstenziju kod 37%, zahvatanje parametrijalnih limfnih nodusa kod 59%, i zahvatanje limfovaskularnih prostora (LVSI) kod 52% pacijentkinja. Zaključili su da je parametrijum prvi ekstracervikalni prostor koji može biti zahvaćen tumorom i preporučili njegovo uklanjanje kod svih pacijentkinja sa invazivnim tumorom.

U nekim studijama opisano je prisustvo pelvičnih nodalnih metastaza i kod pacijentkinja bez zahvatanja parametrijuma, mada pacijentkinje sa zahvaćenim parametrijumom imaju povišen rizik za pelvične nodalne metastaze<sup>248-249</sup>.

Covens i sar.<sup>239</sup> su identifikovali grupu pacijentkinja sa manjim rizikom bazirano na karakteristikama tumora. Pacijentkinje sa tumorom  $\leq 2$  cm, negativnim pelvičnim nodusima, i dubinom stromalne invazije  $< 10$  mm su pokazale rizik od 0.6% za zahvaćenost parametrijuma tumorom. Petogodišnje praćenje bez recidiva u ovoj grupi je bilo 96%. Wright i sar.<sup>236</sup> su utvrdili rizik parametrijalne diseminacije od 0.4% kod pacijentkinja sa negativnim pelvičnim nodusima, kod kojih nije utvrđen LVSI i kod kojih najveći dijametar tumora nije prelazio 20 mm. Van de Putte i sar.<sup>250</sup> su utvrdili značajno bolji ishod lečenja kod pacijentkinja kod kojih je najveći tumorski dijametar  $< 20$  mm, i kod kojih dubina invazije nije dopirala do duboke trećine cervikalne strome.

Modifikovana radikalna histerektomija (TIP II prema Piver nomenklaturi), kod koje se uklanja medijalna polovina parametrijuma, je predložena kao dovoljna hirurška intervencija za pacijentkinje u FIGO stadijumu IA2 i IB sa manjim tumorskim dijametrom<sup>233,234,240-242</sup>. Ovakva hirurška resektabilnost postiže se i vaginalnom radikalnom histerektomijom<sup>233,251</sup>. Iako nešto niža ovakvim pristupom, incidenca dugotrajnih komplikacija povezanih sa ekscizijom parametrijuma i dalje ostaje značajna<sup>252</sup>.

Morbiditet bi se mogao smanjiti ukoliko bi mogli da sa sigurnošću izdvojimo pacijentkinje koje imaju nizak rizik za širenje tumora u parametrijum i takve pacijentkinje ne izlažemo potencijalnom hirurškom morbiditetu vezanom za eksciziju parametrijuma (radikalna histerektomija/trahielektomija). Morbiditet vezan za limfonodektomiju se svakako zadržava. U reviziji histopatologije na 387 pacijentkinja sa ranim stadijumom karcinoma grlića Kinney i sar.<sup>240</sup>, nisu pronašli nijedan slučaj invazije parametrijuma kod pacijentkinja sa zapreminom tumora manjom od  $4,19 \text{ cm}^3$  i bez prisustva LVSI.

Ova studija utvrdila je da najmanji tumor koji daje pelvičnu nodalnu metastazu mer  $4 \times 4 \times 7$  mm ( $112 \text{ mm}^3$ ) sa ekstenzivnom LVSI (FIGO stadijum IA2). Najmanji tumor kod kojeg je utvrđena zahvaćenost LVSI u parametrijumu meri  $6 \times 6 \times 8$  mm ( $288 \text{ mm}^3$ ); kod ove pacijentkinje nije utvrđeno prisustvo LVSI u tumoru a pelvični nodusi nisu bili metastatski pozitivni.

Lindsay i sar.<sup>237</sup> su saopštili uspešno lečenje 40 pacijentkinja sa ranim stadijumima karcinoma grlića (IA1-IB1) ponovljenim LLETZ (Large Loop Excision of the Transformation Zone) procedurama i pelvičnom limfonodektomijom. Trideset sedam procenata pacijentkinja u studiji su imale LVSI unutar tumora. Recidivi su utvrđeni kod 2 (4.7%) pacijentkinja, u oba slučaja kao centralni recidiv na grliću. Prva je adjuvantno lečena hemioradijacijom dok je u drugom slučaju učinjena histerektomija i primenjena hemioradijacija. Obe pacijentkinje su nakon sekundarnog lečenja praćene, prva 36 a druga 9 meseci bez evidencije bolesti. Unutar analizirane grupe prijavljeno je 15 porođaja živorođene dece, 9.3% preterminskih, što je jednako rezultatima studija na pacijentkinjama lečenih trahelektomijom<sup>245,251</sup>.

Skorašnja studija Robove i sar.<sup>245</sup> opisuje primenu neoadjuvantne hemioterapije u svrhu redukcije tumorske zapremine i potom primenu hirurških metoda koje zadržavaju fertilitnost pacijentkinje. Metoda je primenjena kod 28 pacijentkinja koje primarno nisu ispunjavale uslove za ovakve konzervativne procedure na osnovu utvrđenih kriterijuma veličine tumora i dubine tumorske invazije. Autori su prijavili 10 porođaja sa živorođenom decom kod 20 pacijentkinja lečenih ovakvim pristupom kojima je očuvana fertilitnost. Njihovi zaključci su obećavajući ali su potrebne opsežnije i dodatne multicentrične studije kako bi se potvrdili kao prihvatljiv vid lečenja.

Utvrđivanje LVSI i dubine invazije tumora u cervikalnu stromu može biti od značaja u predviđanju širenja tumora u parametrijum i pelvične limfne noduse. Moguće je da dublje infiltrišući tumori sa prisutnom LVSI mogu pokazivati veći rizik širenja i zahvatanja parametrijuma i limfnih nodusa. Metastatsko širenje kod ovakvih tumora male zapremine je generalno retko tako da je značajno otežana adekvatna statistička analiza.

Uvođenjem «treće» mere, dužine tumorske invazije, može biti od koristi u proceni zapremine tumora, a tumorska zapremina je u značajnoj direktnoj korelaciji sa LVSI i širenjem u parametrijum pelvične limfne noduse.

Dubina tumorske invazije posmatrana kroz ukupni promer cervikalne strome je takođe značajan prognostički faktor u kalkulaciji rizika tumorskog širenja<sup>24</sup>. Ova studija pokazuje da čak i tumori malog dijametra <20 mm sa dubinom invazije od svega 12 mm, ukoliko je ta invazija prisutna kroz sve tri trećine malog grlića, može dati nodalne metastaze i ukupno loš ishod.

Potrebno je detaljno razmatranje i uključivanje klinički uočljivih obeležja koji ukazuju/pretpostavljaju manji rizik za zahvatanje parametrija tumorom. Za pacijentkinje sa tumorom <2 cm najvećeg dijametra, sa negativnim pelvičnim nodusima, i bez prisustva LVSI u tumoru, rizik zahvatanja parametrijuma je 0.9%. Ukoliko uključimo dubinu invazije koja ne prelazi površinsku trećinu cervikalne strome rizik se redukuje na 1/223 (0.5%). Uvođenje procene dubine tumorske invazije po trećinama cervikalne strome svakako podrazumeva odstranjivanje grlića u celosti, amputacija grlića/prosta trahelektomija kao minimalan oblik konzervativnog hirurškog lečenja.

Prihvatajući rizik parametrijalnog širenja kao veoma nizak kod tumora dijametra <2 cm, postavlja se pitanje opravdanosti izvođenja radikalne histerektomije ili radikalne trahelektomije. Ovakve pacijentkinje bi bilo moguće lečiti manje radikalnim pristupom kao što su klasična histerektomija sa pelvičnom limfonodektomijom, ili prostom trahelektomijom/amputacijom grlića ili konizacijom sa jasno čistim resekcionim ivicama uz svakako pelvičnu limfonodektomiju. Ove pacijentkinje bi morale da prihvate rizik od 0,5% ili manje da bi zahvatanje parametrijuma moglo biti propušteno, što bi u najgorem slučaju značilo centralni recidiv.

Farrell i sar.<sup>253</sup>, su analizirali stavove pacijentkinja sa lečenih od karcinoma vulve prema konzervativnijem hirurškom lečenju koje bi podrazumevalo primenu detekcije čvora čuvara» (SLN) i potom izvođenje delimične limfonodektomije. Sve pacijentkinje su imale ranije učinjenu ingvinalnu limfonodektomiju i morbiditet vezan za ovu proceduru. Iako je morbiditet vezan za ingvinalnu limfonodektomiju veoma visok čak 63% pacijentkinja bi ponovo izabralo kompletnu ingvinalnu limfonodektomiju ukoliko bi rizik nedetektovanja «čvora čuvara» (SLN) bio 1:1,000,000. Trideset šest procenata pacijentkinja bi prihvatilo rizik od 1:100-1,000 i izabralo proceduru sa nižim morbiditetom. Svega 9 pacijentkinja (15%) bi prihvatilo SLN proceduru sa nižim morbiditetom, bez obzira na rizik od recidiva.

Kod pacijentkinja sa pozitivnim limfnim nodusima primenjuje adjuvantna hemio/radio terapije bez obzira na primenjeni tip histerektomije. Laparoskopiska limfonodektomija i tehnika određivanja SLN može smanjiti morbiditet udružen sa radikalnim lečenjem pacijentkinja sa niskim metastatskim rizikom<sup>254</sup>.

U ovoj studiji 79 od 223 pacijentkinje (35.4%) su bile mlađe od 40 godina u trenutku hirurškog lečenja, i time bi se kvalifikovale za procedure očuvanja fertilitnosti prema savremenim stavovima. Sedam pacijentkinja (8.9%) nisu prethodno rađale.

Parametrijalne metastaze su značajan prognostički faktor kod pacijentkinja sa karcinomom grlića. Kod pacijentkinja sa tumorom <2 cm u najvećem dijametri, sa negativnim pelvičnim limfnim nodusima i bez prisustva LVSI, sa dubinom tumorske invazije u površinskoj trećini cervikalne strome, rizik širenja tumora u parametrijum je nizak (0.5%). Nivo sigurnosti izostavljanja uklanjanja parametrijuma kod ovakvih pacijentkinja sa niskim metastatskim rizikom se mora dokazati u budućim prospektivnim studijama. Kao što manje radikalne hirurške procedure već imaju svoje mesto u lečenju solidnih tumora na drugim lokalizacijama, kao što su tumori dojke i vulve, javlja se potreba za ozbiljnom analizom neophodnosti radikalne «en bloc» resekcije kod ranih cervikalnih karcinoma<sup>255</sup>.

Kalkulacija rizika za zahvatanje parametrijuma, koji nose prognostički faktori, nije jednostavna, posebno kod tumora malog dijametra gde su slučajevi širenja u parametrijum bez zahvaćenosti pelvičnih limfnih nodusa veoma retki. GOG skor<sup>147</sup> koji se suvereno koristi već 25 godina u kalkulaciji rizika za centralni pelvični recidiv, kod pacijentkinja bez zahvaćenih pelvičnih limfnih nodusa, ne može se jednostavno primeniti kod tumora sa dijametrom manjim od 20 mm. Većina ovakvih pacijentkinja ima nizak GOG skor te samim tim nisu kandidati za adjuvantnu zračnu terapiju. U ovoj studiji rizik za širenje u parametrijum je na nivou od 0.5% i kod pacijentkinja sa površinskom invazijom i bez zahvatanja LV prostora.

Jasno se izdvaja značajna razlika poređenjem ove podgrupe pacijentkinja sa grupom gde je dijametar tumora između 20 i 40 mm, jer se u grupi tumora dijametra manjeg od 20 mm izuzetno retko uočava invazija parametrijuma kod tumora sa površinskom invazijom i bez LVSI ( $p < 0,01$ ).

Ova studija pokazala je neposredni postoperativni morbiditet, pa čak i mortalitet vezan za postoperativne komplikacije kod nekoliko pacijentkinja operisanih u ranom IB1 stadijumu karcinoma grlića.

Kong i sar<sup>257</sup> su u retrospektivnoj analizi 197 pacijentkinja u FIGO stadijumu IB karcinoma grlića utvrdili da se preoperativnom dijagnostikom koristeći MRI, nivo serumskog antigena za skvamocelularni karcinom (serum squamous cell carcinoma antigen SCC-Ag), i nivo Cyfra 21-1 značajno povećava senzitivnost procene invazije parametrijuma posebno kod post menopausalnih pacijentkinja čak i na tumorima dijametra manjeg od 3 cm. Ovakav pristup uz primenu kalkulacija dobijenih patološkom revizijom u ovoj studiji (pre svega RR vezan za

LVSI i dubinu tumorske invazije po trećinama strome) mogao bi biti od značaja u individualizaciji planiranja lečenja kod pacijentkinja sa tumorima manjeg dijametra.



## 6. ZAKLJUČCI

1. Veća zapremina tumora direktno je povezana sa povećanom učestalošću pelvičnih nodalnih metastaza i širenja u parametrijum u svim FIGO stadijumima tumorske bolesti.
2. Dubina tumorske invazije u srednju i duboku trećinu cervikalne strome direktno je povezano sa većom učestalošću pelvičnih nodalnih metastaza i širenja u parametrijum u svim stadijumima tumorske bolesti uključujući i tumore malog dijametra (<20 mm).
3. Zahvatanje limfovaskularnih prostora direktno je povezano sa povišenom učestalošću pelvičnih nodalnih metastaza i širenja u parametrijum u svim FIGO stadijumima tumorske bolesti.
4. Najvažniji prognostički faktori za metastatsko širenje u parametrijum i pelvične limfne noduse su dubina tumorske invazije i zahvaćenost LV prostora.
5. Mikroinvazivni karcinom u FIGO stadijumu IA1 nije pokazao metastatsko širenje u parametrijum i pelvične limfne noduse ni u jednom slučaju. U stadijumu IA2 registrovano je metastatsko širenje u pelvične limfne noduse u 5.3% slučajeva, ali ne i u parametrijum.
6. Tumori u FIGO stadijumu IB1 sa tumorskim dijametrom koji ne prelazi 20 mm pokazali su metastatsko širenje u pelvične limfne noduse u 5.4% slučajeva što korelira sa incidencom registrovanom u FIGO stadijumu IA2.
7. Zahvaćenost parametrijuma u FIGO stadijumu IB1 sa tumorskim dijametrom koji ne prelazi 20 mm u odsustvu pelvičnih nodalnih metastaza utvrđena je u 1.56% pacijentkinja i značajno je povezana sa većom dubinom invazije tumora u stromu grlića materice kao i sa prisustvom invazije LV prostora.
8. Tumori u FIGO stadijumu IB1 sa dijametrom većim od 20 mm pokazuju značajnu veću incidence metastatskog širenje u pelvične limfne noduse (31.8%) u poređenju sa tumorima dijametra manjeg od 20 mm (5.4%). Zahvatanje parametrijuma u ovoj grupi je 11.7% kod pacijentkinja sa negativnim pelvičnim limfnim nodusima.
9. Sa visokom stopom sigurnosti (99.55%) može se sprovoditi konzervativnije hirurško lečenje kod pacijentkinja sa FIGO stadijum IB1 tumorima malog dijametra (<20 mm) koji ne pokazuju LVSI I vrše invaziju površinske trećine strome.

10. Konizacija grlića pokazuje podjednak rizik recidiviranja kao i radikalna trahelektomija i mogla bi se uz primenu pelvične limfonodektomije sprovoditi kao vid poštodne hirurgije u svrhu očuvanja fertilitnosti kod tumora malog dijametra. U tom slučaju pacijentkinje moraju biti saglasne da prihvate rizik od 0.5% za razvijanje centralnog recidiva.
11. Ukazuje se mogućnost razdvajanja klasifikacije tumora u FIGO stadijumu IB1 na one koji su dijametra manjeg od 20 mm i većih, jer tumori manjeg dijametra pokazuju ponašanje sličnije grupi mikroinvazivnih tumora u FIGO stadijumu IA2.

## 7. LITERATURA

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374-403.
2. Boyle P, Autier P, Bartelink H, Baselga J, Boffeta P, Burn J et al. European Code Against Cancer and scientific justification: third version. *Ann Oncol*. 2003;14:973-1005.
3. Institut za javno zdravlje Srbije Dr Milan Jovanovi Batut. Odeljenje za prevenciju i kontrolu nezaraznih bolesti. REGISTAR ZA RAK U CENTRALNOJ SRBIJI. INCIDENCIJA I MORTALITET OD RAKA U CENTRALNOJ SRBIJI 2012. ISBN 86-7358-030-7 IZVEŠTAJ BR. 14. Beograd, 2014.
4. Globocan 2012 database. Available online at: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/cervix.asp>
5. Siegal R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013;63:11–30.
6. Kesić V, Poljak M, Rogovskaya S. Cervical cancer burden and prevention activities in Europe. *Cancer epidemiology Biomarkers Prev*. 2012;21:1423-33.
7. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et al. eds. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2009*. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Available online at:<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>
8. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189:12–19.
9. Boch FX, Manos MM, Munoz N, et al. Prevalence of human papilloma virus in cervical cancer : a world wide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796-802.
10. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, et al. Against which human papillomavirus type shall we vaccinate and screen? The international persepective. *Intl J Cacer* 2004;111:278-85.
11. Boccardo E, Lepique AP, Villa LL. The role of inflamation in HPV carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2010;31:1905-12.
12. Yugawa T, Kiyono T. Molecular mechanisms of cervical carcinogenesis by high-risk human papillomaviruses: novel functions of E6 and E7 oncoproteins. *Rev Med Virol* 2009;19:97-113.
13. Al-Daraji WI, Smith JH. Infection and cervical neoplasia: facts and fiction. *Int J Clin Exp Pathol*. 2009;2:48-64.

14. Bayo S, Bosch FX, Sanjose S, et al. Risk factors of invasive cervical cancer in Mali. *Int J Epidemiol.* 2002;31:202-9.
15. Hsieh CY, You SL, Kao CL, Chen CJ. Reproductive and infectious risk factors for invasive cervical cancer in Taiwan. *Anticancer Res.* 1999;19:4495-4500.
16. Boyle DCM, Smith JR. Infection and intra-epithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 1999;9:177-86.
17. Discacciati MG, Simoes JA, Lopes ES, Silva SM, Montemor EBL, Rabelo-Santos SH, Westin MCA. Is bacterial vaginosis associated with squamous intraepithelial lesion of the uterine cervix? *Diagn Cytopathol.* 2006;34:323-25.
18. McIntyre-Seltman K, Castle PE, Guido R, Schiffman M, Wheeler CM, AL TS Group. Smoking is a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:1165-70.
19. Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13541 women with carcinoma of the cervix and 23017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2006;118:1481-95.
20. Santoso JT, Crigger M, English E, Wan J, Likes W. Smoking cessation counseling in women with genital intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2012;125:716-9.
21. Yetimlar H, Kasap B, Cukurova K, Yildiz A, Keklik A, Soylu F. Cofactors in human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285:805-10.
22. Zhen S, Hu CM, Bian LH. Glutathione S-transferase polymorphism interactions with smoking status and HPV infection in cervical cancer risk: an evidence based meta analysis. *PLoS One.* 2013;8:e83497.
23. Milošević-Đorđević O, Stošić I, Grujičić D, Banković D, Arsenijević S. Cervical precancerous lesions chromosomal instability in peripheral blood lymphocytes in relation to lesion stage, age and smoking habits. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011; 90:1082-7.
24. MacLaughlan SD, Lachance JA, Gjelsvik A. Correlation between smoking status and cervical cancer screening: a cross-sectional study. *J Low Genit Tract Dis.* 2011;15:114-9.
25. Živaljević B, Vlajinac H, Adanja B, Živaljević V, Kocev N. Smoking as risk factor for cervical cancer. *Neoplasma.* 2001; 48:254-6

26. Franceschi S, Plummer M, Clifford G, de Sanjose S, Bosch X, Herrero R, et al. Differences in the risk of cervical cancer and human papillomavirus infection by education level. *Br J Cancer*. 2009;101:865-70.
27. Cheng EM, Atkinson PM, Shanani AK. Elucidating the spatially varying relation between cervical cancer and socio-economic conditions in England. *Int J Health Geogr*. 2011;10:51.
28. Jensen KE, Hannibal CG, Nielsen A, Jensen A, Nohr B, Munk C, Kjaer SK. Social inequality and incidence of and survival from cancer of the female genital organs in population-based study in Denmark, 1994-2003. *Eur J Cancer*. 2008; 44:2003-17.
29. Stanimirović B, Kovačević Z. Patologija cerviksa, vagine, vulve i kolposkopija; Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 1996. 23-30.
30. Uysal A, Birsel A. Knowledge about cervical cancer risk factors and Pap testing among Turkish women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009; 10:345-50.
31. Pacarada M, Lulaj S, Kongjeli G, Qavdarbasha H. Factors associated with pathologic colposcopic and cytologic changes in 500 clinically asymptomatic women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010; 108:7-11.
32. Chankapa YD, Pal R, Tsering D. Correlates of cervical cancer screening among underserved women. *Indian J Cancer*. 2011; 48:40-6.
33. Pacarada M, Lulaj S, Kongjeli G, Kongjeli N, Qavdarbasha H, Obertinca B. Colposcopic changes based on number of sexual partners, births and contraceptives use. *Med Arh*. 2009; 63:137-40.
34. Yasmin S, Mukherjee A. A cyto-epidemiological study on married women in reproductive group (15-49 years) regarding reproductive tract infection in a rural community of West Bengal. *Indian J Public Health*. 2012; 56:204-9.
35. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzales A, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet*. 2003; 5:1159-67.
36. Castellsague X, Munoz N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2000; 3:20-8.
37. Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM, Johansson R, Bergman F, Wadell G, et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as a risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J of Cancer*. 2000; 82:1332-38.
38. Tomljenovic L, Spinosa JP, Shaw CA. Human papillomavirus (HPV) vaccines as an option for preventing cervical malignancies: (how) effective and safe? *Curr Pharm Des*. 2013; 19:1466-87.

39. WHO. Control of cancer of the cervix uteri. Review article based on report of a WHO meeting, November 1985, Geneva. *Bull World Health Organ.* 1986; 64:607-18.
40. Nacionalni program za prevenciju raka grlića materice – program organizovanog skrininga. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Beograd. 2009.
41. Walker EM, Hare MJ, Cooper P: A retrospective review of cervical cytology in women developing invasive squamous cell carcinoma. *Br J Obstet Gynecol* 90:1087-1091, 1983.
42. Sasieni PD, Cuzick J, Lynch-Farmery E. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. The National Co-ordinating Network for Cervical Screening Working Group. *Br J Cancer.* 1996;73:1001–1005.
43. Blumenthal PD, Lauterbach M, Sellors JW, Sankaranarayanan R. Training for cervical cancer prevention programs in low resource settings: focus on visual inspection with acetic acid and cryotherapy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005; 89:S30-7.
44. Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, Brewer N. Liquid based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess.* 2004; 8:1-78.
45. Pital N, Sindos M, Chow C, Singer A. Triage by HPV-DNA testing: is it useful in women with persistent minor smear abnormalities? *Acta Obstet Gynaecol Scand.* 2003; 82:575-7.
46. Burghardt E, Pickel H, Girardi F. *Colposcopy and Cervical Pathology: Textbook and Atlas.* Stuttgart: Thieme; 1998:138–192.
47. Pretorius R, Semrad N, Watring W, et al. Presentation of cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 1991;42:48–52.
48. Renshaw AA. Measuring sensitivity in gynecologic cytology: a review. *Cancer.* 2002; 96:210-7.
49. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynecol Obstet.* 2009; 105:103-4.
50. Lagasse LD, Creasman WT, Shingleton HM, et al. Results and complications of operative staging in cervical cancer: Experience of the Gynecology Oncology Group. *Gynecol Oncol.* 1980;9:90–98.
51. La Polla JP, Schlaerth JB, Gaddis O, et al. The influence of surgical staging on the evaluation and treatment of patients with cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1986;24:194–199.
52. Lagasse LD, Ballon SC, Berman ML, Watring WG. Pretreatment lymphangiography and operative evaluation in carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 1979; 134:219-24.

53. Fischerova D, Cibula D. Ultrasound in gynecological cancer: is it time for re-evaluation of its uses? *Curr Oncol Rep.* 2015;17:28. doi: 10.1007/s11912-015-0449-x.
54. Sommer FG, Walsh JW, Schwartz PE, Viscomi GN, Jaffe CC, Taylor KJ, et al. Evaluation of gynecologic pelvic masses by ultrasound and computed tomography. *J Reprod Med.* 1982; 27:45-50.
55. Subak LL, Hricak H, Powell B, et al. Cervical carcinoma: Computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. *Obstet Gynecol.* 1995;86:43–50.
56. Narayan K, McKenzie A, Fisher R, et al. Estimation of tumor volume in cervical cancer by magnetic resonance imaging. *Am J Clin Oncol.* 2003;26:e163–e168.
57. Sahdev A, Sohaib SA, Wenaden AET, et al. The performance of magnetic resonance imaging in early cervical carcinoma: A long-term experience. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17:629–636.
58. Signorelli M, Guerra L, Montanelli L, et al. Preoperative staging of cervical cancer: Is 18-FDG-PET/CT really effective in patients with early stage disease? *Gynecol Oncol.* 2011;123:236–240.
59. Narayan K, Hicks RJ, Jobling T, et al. A comparison of MRI and PET scanning in surgically staged locoregionally advanced cervical cancer: Potential impact on treatment. *Int J Gynecol Cancer.* 2001;11:263–271.
60. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol.* 2001;19:3745–3749.
61. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, et al. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;97:183–191.
62. McDonald TW, Morley GW, Choo YL, et al. Fine needle aspiration of paraaortic and pelvic nodes showing lymphangiographic abnormalities. *Obstet Gynecol.* 1983;61:383–388.
63. Ewing TL, Buchler DA, Hoogerland DL, et al. Percutaneous lymph node aspiration in patients with gynecologic tumors. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;143:824–830.
64. Lagasse LD, Creasman WT, Shingleton HM, et al. Results and complications of operative staging in cervical cancer: Experience of the Gynecology Oncology Group. *Gynecol Oncol.* 1980;9:90–98.
65. Nelson JH Jr, Boyce J, Macasaet M, et al. Incidence, significance and follow-up of paraaortic lymph node metastases in late invasive carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 1977;128:336–340.

66. Querleu D, Leblanc E, Castelain B. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the staging of early carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:579–585.
67. Berman ML, Lagasse LD, Watring WG, et al. The operative evaluation of patients with cervical carcinoma by an extraperitoneal approach. *Obstet Gynecol.* 1977;50:658–664.
68. Hertel H, Kohler C, Michels W, et al. Laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy (LARVH): Prospective evaluation of 200 patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2003;90:505–511.
69. Köhler C, Klemm P, Schau A, et al. Introduction of transperitoneal lymphadenectomy in a gynecologic oncology center: Analysis of 650 laparoscopic pelvic and/or paraaortic transperitoneal lymphadenectomies. *Gynecol Oncol.* 2004;95:52–61.
70. Querleu D, Leblanc E, Cartron G, et al. Audit of preoperative and early complications of laparoscopic lymph node dissection in 1000 gynecologic cancer patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:1287–1292.
71. Plentyl AA, Friedman EA. *Lymphatic System of the Female Genitalia: The Morphologic Basis of Oncologic Diagnosis and Therapy.* Philadelphia, PA: WB Saunders, 1971.
72. Burke TW, Heller PB, Hoskins WJ, et al. Evaluation of the scalene lymph nodes in primary and recurrent cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1987;28:312–317.
73. Zander J, Baltzer J, Lobe KJ, et al. Carcinoma of the cervix: An attempt to individualize treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;139:752–759.
74. Fuller AF, Elliott N, Kosloff C, et al. Lymph node metastases from carcinoma of the cervix, stage IB and IIA: Implications for prognosis and treatment. *Gynecol Oncol.* 1982;13:165–174.
75. Timmer PR, Aalders JG, Bouma J. Radical surgery after preoperative intracavitary radiotherapy for stage IB and IIA carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 1984;18:206–212.
76. Inoue T, Okamura M. Prognostic significance of parametrial extension in patients with cervical carcinoma stages IB, IIA, and IIB. *Cancer.* 1984;54:1714–1719.
77. Creasman WT, Soper JT, Clarke-Pearson D. Radical hysterectomy as therapy for early carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155:964–969.
78. Artman LE, Hoskins WJ, Birro MC, et al. Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for stage IB carcinoma of the cervix: 21 years experience. *Gynecol Oncol.* 1987;28:8–13.
79. Monaghan JM, Ireland D, Mor-Yosef S, et al. Role of centralization of surgery in stage IB carcinoma of the cervix: A review of 498 cases. *Gynecol Oncol.* 1990;37:206–209.



80. Finan MA, De Cesare S, Fiorica JV, et al. Radical hysterectomy for stage IB1 vs IB2 carcinoma of the cervix: Does the new staging system predict morbidity and survival? *Gynecol Oncol.*1996;62:139–147.
81. Samlal RA, van der Velden J, Ten Kate FJW, et al. Surgical pathologic factors that predict recurrence in stage IB and IIA cervical carcinoma patients with negative pelvic nodes. *Cancer.*1997;80:1234–1240.
82. Delgado G, Chun B, Calgar H, et al. Paraortic lymphadenectomy in gynecologic malignancies confined to the pelvis. *Obstet Gynecol.* 1977;50:418–423.
83. Piver MS, Barlow JJ. High dose irradiation to biopsy confirmed aortic node metastases from carcinoma of the uterine cervix.*Cancer.* 1977;39:1243–1248.
84. Sudarsanam A, Charyulu K, Belinson J, et al. Influence of exploratory celiotomy on the management of carcinoma of the cervix. *Cancer.* 1978;41:1049–1053.
85. Buchsbaum H. Extrapelvic lymph node metastases in cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1979;133:814–824.
86. Hughes RR, Brewington KC, Hanjani P, et al. Extended field irradiation for cervical cancer based on surgical staging. *Gynecol Oncol.* 1980;9:153–161.
87. Ballon SC, Berman ML, Lagasse LD, et al. Survival after extraperitoneal pelvic and paraortic lymphadenectomy and radiation therapy in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol.*1981;57:90–95.
88. Welander CE, Pierce VK, Nori D, et al. Pretreatment laparotomy in carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol.* 1981;12:336–347.
89. Berman ML, Keys H, Creasman WT, et al. Survival and patterns of recurrence in cervical cancer metastatic to periaortic lymph nodes: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.*1984;19:8–16.
90. Potish RA, Twiggs LB, Okagaki T, et al. Therapeutic implications of the natural history of advanced cervical cancer as defined by pretreatment surgical staging. *Cancer.* 1985;56:956–960.
91. Dargent D, Martin X, Mathevet P. Laparoscopic assessment of sentinel lymph nodes in early cervical cancer. *Gynecol Oncol.*2000;79:411–415.
92. Malur S, Krause N, Kohler C, et al. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol.*2001;80:254–257.

93. Plante M. Fertility preservation in the management of cervical cancer. *CME J Gynecol Oncol.* 2003;8:128–138.
94. Dargent D, Enria R. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph nodes in early cervical cancer. Technique—preliminary results and future developments. *Crit Rev Oncol Hematol.*2003;48:305–310.
95. Silva LB, Silva-Filho AL, Traiman P, et al. Sentinel node detection in cervical cancer with (99 m)Tc-phytate. *Gynecol Oncol.* 2005;97:588–595.
96. Rob L, Strnad P, Robova H, et al. Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer.*Gynecol Oncol.* 2005;98:281–288.
97. Di Stefano AB, Acquaviva G, Garozzo G, et al. Lymph node mapping and sentinel node detection in patients with cervical carcinoma: A 2-year experience. *Gynecol Oncol.* 2005;99:671–679.
98. Angioli R, Palaia I, Cipriani C, et al. Role of sentinel lymph node biopsy procedure in cervical cancer: A critical point of view.*Gynecol Oncol.* 2005;96:504–509.
99. Lin YS, Tzeng CC, Huang KF, et al. Sentinel node detection with radiocolloid lymphatic mapping in early invasive cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15:273–277.
100. Schwendinger V, Müller-Holzner E, Zeimet AG, et al. Sentinel node detection with the blue dye technique in early cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2006;27:359–362.
101. Wydra D, Sawicki S, Wojtylak S, et al. Sentinel node identification in cervical cancer patients undergoing transperitoneal radical hysterectomy: A study of 100 cases. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16:649–654.
102. Yuan SH, Xiong Y, Wei M, et al. Sentinel lymph node detection using methylene blue in patients with early stage cervical cancer.*Gynecol Oncol.* 2007;106:147–152.
103. Devaja O, Mehra G, Coutts M, et al. A prospective single-center study of sentinel lymph node detection in cervical carcinoma: Is there a place in clinical practice? *Int J Gynecol Cancer.*2012;22:1044–1049.
104. Burghardt E, Girardi F. Local spread of cervical cancer. In:Burghardt E, ed. *Surgical Gynecologic Oncology.* New York, NY: Thieme, 1993:203–212.
105. Shingleton HM, Orr JW. *Cancer of the Cervix.* Philadelphia, PA: JB Lippincott, 1995.
106. Sutton GP, Bundy BN, Delgado G, et al. Ovarian metastases in stage IB carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:50–53.

107. Mestwerdt G. Die Fruhdiagnose des Kollumkarzinoms. *Zentralbl Gynakol.* 1947;69:198–202.
108. Creasman WT, Fetter BF, Clarke-Pearson DL, et al. Management of stage IA carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;153:164–172.
109. Van Nagell JR, Greenwell N, Powell DF, et al. Microinvasive carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;145:981–991.
110. Simon NL, Gore H, Shingleton HM, et al. Study of superficially invasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol.* 1986;68:19–24.
111. Ostor AG. Studies on 200 cases of early squamous cell carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Pathol.* 1993;12:193–207.
112. Elliott P, Coppleson M, Russell P, et al. Early invasive (FIGO stage IA) carcinoma of the cervix: A clinicopathologic study of 476 cases. *Int J Gynecol Cancer.* 2000;10:42–52.
113. Roman LD, Felix JC, Muderspach LI, et al. Risk of residual invasive disease in women with microinvasive squamous cancer in a conization specimen. *Obstet Gynecol.* 1997;90:759–764.
114. Takeshima N, Yanoh K, Tabata T, et al. Assessment of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics staging for early invasive squamous cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 1999;74:165–169.
115. Lee KBM, Lee JM, Park CY, et al. Lymph node metastases and lymphatic invasion in microinvasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16:1184–1187.
116. Costa S, Marra E, Martinelli GN, et al. Outcome of conservatively treated microinvasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix during 10-year follow-up. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19:33–38.
117. Yahata T, Nishino K, Kashima K, et al. Conservative treatment of stage 1A1 adenocarcinoma of the uterine cervix with long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20:1063–1066.
118. Baalbergen A, Smedts F, Helmerhorst TJM. Conservative therapy in microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix is justified. An analysis of 59 cases and a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21:1640–1645.
119. Al-Kalbani M, McVeigh G, Nagar H, et al. Do FIGO stage 1 A and small ( $\leq 2$  cm) 1B1 cervical adenocarcinomas have a good prognosis and warrant less radical surgery? *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22:291–295.

120. Kolstad P. Follow-up study of 223 patients with stage IA1 and 411 patients with stage IA2 squamous cell carcinoma of the cervix (microinvasive carcinoma). *Gynecol Oncol* 1989;33:265-72.
121. Buckley SL, Tritz DM, van Le L, et al. Lymph node metastases and prognosis in patients with stage IA2 cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 1996;63:4–9.
122. Creasman WT, Zaino RJ, Major FJ, et al. Early invasive carcinoma of the cervix (3 to 5 mm invasion): Risk factors and prognosis. A GOG study. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178:62–65.
123. Suri A, Frumovitz M, Milam MR, et al. Preoperative pathological findings associated with residual disease at radical hysterectomy in women with stage 1A2 cervical cancer. *Gynecol Oncol*.2009;112:110–113.
124. van Meurs H, Visser O, Buist MR, et al. Frequency of pelvic lymph node metastases and parametrial involvement in stage 1A2 cervical cancer. A population-based study and literature review. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:21–26.
125. Smrkojl S, Pogacnik RK, Slabe N, et al. Clinical outcome of patients with stage 1A2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2012;124:68–71.
126. Dargent D, Brun JL, Roy M, et al. Pregnancies following radical trachelectomy for invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol*.1994;52:105(abst).
127. Dargent D. Radical trachelectomy: An operation that preserves the fertility of young women with invasive cervical cancer. *Bull Acad Natl Med*. 2001;185:1295–1304.
128. Marchiole P, Benchaib M, Buenerd A, et al. Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent’s operation): A comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH). *Gynecol Oncol*.2007;106:132–141.
129. Plante M, Renaud MC, François H, et al. Vaginal radical trachelectomy: An oncologically safe fertility-preserving surgery. An updated series of 72 cases and review of the literature.*Gynecol Oncol*. 2004;94:614–623.
130. Shepherd JH, Spencer C, Herod J, et al. Radical vaginal trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer-cumulative pregnancy rate in a series of 123 women. *BJOG*. 2006;113:719–724.
131. Steed H, Covens A. Radical vaginal trachelectomy and laparoscopic pelvic lymphadenectomy for preservation of fertility. *Postgrad Obstet Gynecol*. 2003;23:1–7.

132. Burnett AF, Roman LD, O'Meara AT, et al. Radical vaginal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy for preservation of fertility in early cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2003;88:419–423.
133. Schlaerth JB, Spirtos NM, Schlaerth AC. Radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine preservation in the treatment of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:29–34.
134. Sonoda Y, Chi DS, Carter J, et al. Initial experience with Dargent's operation: The radical vaginal trachelectomy. *Gynecol Oncol.* 2008;108:214–219.
135. Chen Y, Xu H, Zhang Q, et al. A fertility-preserving option in early cervical carcinoma: Laparoscopy-assisted vaginal radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;136:90–93.
136. Plante M, Roy R. Fertility-preserving options for cervical cancer. *Oncology (Williston Park).* 2006;20:479–488; discussion 491–493.
137. Lanowska M, Mangler M, Spek A, et al. Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic lymphadenectomy: Prospective study of 225 patients with early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21:1458–1464.
138. Plante M, Gregoire J, Renard MC, et al. The vaginal radical trachelectomy: An update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol.* 2011;121:290–297.
139. Smith JR, Boyle DC, Corless DJ, et al. Abdominal radical trachelectomy: A new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. *BJOG.* 1997;104:1196–1200.
140. Rob L, Charvat M, Robova H, et al. Less radical fertility-sparing surgery than radical trachelectomy in early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17:304–310.
141. Alexander-Sefre F, Chee N, Spencer C, et al. Surgical morbidity associated with radical trachelectomy and radical hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 2006;101:450–454.
142. Teshima S, Shimosata Y, Kishi K, et al. Early stage adenocarcinoma of the cervix. *Cancer.* 1985;56:167–172.
143. Lee KR, Flynn CE. Early invasive adenocarcinoma of the cervix: A histopathologic analysis of 40 cases with observations concerning histogenesis. *Cancer.* 2000;89:1048–1055.
144. Ostor A, Rome R, Quinn M. Microinvasive adenocarcinoma of the cervix: A clinicopathologic study of 77 women. *Obstet Gynecol.* 1997;89:88–93.

145. Berek JS, Hacker NF, Fu Y-S, Sokale JR, Leuchter RC, Lagasse LD. Adenocarcinoma of the uterine cervix: histologic variables associated with lymph node metastasis and survival. *Obstet Gynecol* 1985;65:46-52.
146. Kaku T, Kamura T, Sakai K, et al. Early adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 1997;65:281–285.
147. Webb JC, Key CR, Qualls CR, et al. Population-based study of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol*. 2001;97:701–706.
148. Poynor EA, Marshall D, Sonoda Y, et al. Clinicopathologic features of early adenocarcinoma of the cervix initially managed with cervical conization. *Gynecol Oncol*. 2006;103:960–965.
149. Poynor EA, Barakat RR, Hoskins WJ. Management and follow-up of patients with adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 1995;57:158–164.
150. Suri A, Frumovitz M, Milan MR, et al. Preoperative pathologic findings associated with residual disease at radical hysterectomy in women with stage 1A2 cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2009;112:110–113.
151. Ostor AG. Early invasive adenocarcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Pathol*. 2000;19:29–38.
152. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomized study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB–IIa cervical cancer. *Lancet*. 1997;350:535–540.
153. Lawton FG, Hacker NF. Surgery for invasive gynecologic cancer in the elderly female population. *Obstet Gynecol*. 1990;76:287–291.
154. Samlal RAK, van der Velden J, Schilthuis MS, et al. Influence of diagnostic conization on surgical morbidity and survival in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1997;18:478–481.
155. Orr JW, Shingleton HM, Hatch KD, et al. Correlation of perioperative morbidity and conization to radical hysterectomy interval. *Obstet Gynecol*. 1982;59:726–731.
156. Piver M, Rutledge F, Smith J. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 1974;44:265–272.
157. Cibula D, Abu Rustum NR, Benedetti-Panici P, et al. New classification system of radical hysterectomy: Emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection. *Gynecol Oncol*. 2011;122:264–268.
158. Wertheim E. The extended abdominal operation for carcinoma uteri (based on 500 operative cases). *Am J Obstet*. 1912;66:169–174.

159. Meigs J. Carcinoma of the cervix: The Wertheim operation. *Surg Gynecol Obstet.* 1944;78:195–199.
160. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol.* 2008;9:297–303.
161. Hockel M. Laterally extended endopelvic resection: Surgical treatment of infrailiac pelvic wall recurrences of gynecologic malignancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:306–312.
162. Jensen JK, Lucci JA, Di Saia PJ, et al. To drain or not to drain: A retrospective study of closed-suction drainage following radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 1993;51:46–49.
163. Pikaat DP, Holloway RW, Ahmad S, et al. Clinico-pathologic morbidity analysis of types 2 and 3 abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;107:205–210.
164. Samlal RAK, van der Velden J, Ketting BW, et al. Disease-free interval and recurrence pattern after the Okabayashi variant of Wertheim's radical hysterectomy for stage IB and IIA cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 1996;6:120–127.
165. Covens A, Rosen B, Gibbons A, et al. Differences in the morbidity of radical hysterectomy between gynecological oncologists. *Gynecol Oncol.* 1993;51:39–45.
166. Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, et al. Vaginal function and sexuality in women with a history of cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:1383–1389.
167. Fujii S, Tanakura K, Matsumura N, et al. Anatomic identification and functional outcomes of the nerve sparing Okabayashi radical hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 2007;107:4–13.
168. Trimbos JB, Maas CP, Derviter MC, et al. A nerve-sparing radical hysterectomy: Guidelines and feasibility in Western patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2001;11:180–186.
169. Yabuki Y, Asamoto A, Hoshiya T, et al. Radical hysterectomy: An anatomic evaluation of parametrial dissection. *Gynecol Oncol.* 2000;77:155–163.
170. Possover M, Stober S, Phaul K, et al. Identification and preservation of the motoric innervation of the bladder in radical hysterectomy type III. *Gynecol Oncol.* 2000;79:154–157.
171. Cibula D, Velechovska P, Slama J, et al. Late morbidity following nerve-sparing radical hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 2010;116:506–511.
172. Landoni F, Maneo A, Cormio G, et al. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB–IIA cervical cancer: A prospective randomized study. *Gynecol Oncol.* 2001;80:3–12.
173. Ryan M, Stainton C, Slaytor EK, et al. Aetiology and prevalence of lower limb lymphoedema following treatment for gynaecological cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2003;143:148–151.

174. Eifel PJ, Morris M, Wharton TJ, et al. The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;29:9–16.
175. Perez CA, Grigsby PW, Camel HM, et al. Irradiation alone or combined with surgery in stage IB, IIA and IIB carcinoma of the uterine cervix: Update of a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:706–716.
176. Perez CA, Grigsby PW, Chao KSC, et al. Tumor size, irradiation dose, and long term outcome of carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41:307–317.
177. MRC Clinical Trials Unit. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008;26:5802–5812.
178. Sivanesaratnam V, Sen DK, Jayalakshmi P, et al. Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for early invasive cancer of the cervix: 14 years experience. *Int J Gynecol Cancer.* 1993;3:231–238.
179. Hacker NF, Barlow E, Scurry J, et al. Primary surgical management with tailored adjuvant radiation for stage I B2 cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 2013;121:765–772.
180. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al.; for the Gynecology Oncology Group. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: A randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol.* 2003;89:343–353.
181. Stehman FB, Ali S, Keys HM, et al. Radiation therapy with or without weekly cisplatin for bulky Stage IB cervical carcinoma: Follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:503e1–503e6.
182. Sardi J, Sananes C, Giaroli A, et al. Results of a prospective randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage IB, bulky, squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol.* 1993;49:156–165.
183. Stewart LA, Stewart LA, Tierney JF. Neoadjuvant chemotherapy and surgery versus standard radiotherapy for locally advanced cervical cancer : a metaanalysis using individual patient data from randomized controlled trials. *Int J Gynecol Cancer* 2002;15:579(abs)
184. Robova H, Rob L, Halaska MJ, et al. High-dose density neoadjuvant chemotherapy in bulky 1B cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;128:49–53.



185. Bloss JD, Berman ML, Mukherjee J, et al. Bulky stage IB cervical carcinoma managed by primary radical hysterectomy followed by tailored radiotherapy. *Gynecol Oncol.* 1992;47:21–27.
186. Boronow RC. The bulky 6 cm barrel-shaped lesion of the cervix: Primary surgery and postoperative chemoradiation. *Gynecol Oncol.* 2000;78:313–317.
187. Rutledge TL, Kamelle S, Tillmanns TD, et al. A comparison of stage IB1 vs IB2 cervical cancers treated with radical hysterectomy. Is size the real difference? *Gynecol Oncol.* 2004;95:70–76.
188. Yessaian A, Magistris A, Burger RA, et al. Radical hysterectomy followed by tailored postoperative therapy in the treatment of stage IB2 cervical cancer: Feasibility and indications for adjuvant therapy. *Gynecol Oncol.* 2004;94:61–66.
189. Havrilesky LJ, Leath CA, Huh W, et al. Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for stage IB2 cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;93:429–434.
190. Micha JP, Goldstein BH, Rettermaier MA, et al. Surgery alone or surgery with combination radiation or chemoradiation for management of patients with bulky stage 1 B2 cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16:114–119.
191. Zivanovic O, Alektiar KM, Sonda Q, et al. Treatment patterns of FIGO stage 1 B2 cervical cancer: A single-institution experience of radical hysterectomy with individualized postoperative therapy and definitive radiation therapy. *Gynecol Oncol.* 2008;111:265–270.
192. Mitchell PA, Waggoner S, Rotmensch J, et al. Cervical cancer in the elderly treated with radiation therapy. *Gynecol Oncol.* 1998;71:291–298.
193. Hacker NF. Clinical and operative staging of cervical cancer. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1988;2:747–759.
194. Cosin JA, Fowler JM, Chen MD, et al. Pretreatment surgical staging of patients with cervical carcinoma: The case for lymph node debulking. *Cancer.* 1998;82:2241–2248.
195. Parker WH, Feskanich D, Broder MS, et al. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the Nurses' Health Study. *Obstet Gynecol.* 2013;121:1–8.
196. Kenter GG, Ansink AG, Heintz APM, et al. Carcinoma of the uterine cervix stage IB and IIA: Results of surgical treatment: Complications, recurrence and survival. *Eur J Surg Oncol.* 1989;15:55–60.

197. Lee Y-N, Wang KL, Lin CH, et al. Radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection for treatment of cervical cancer: A clinical review of 954 cases. *Gynecol Oncol.* 1989;32:135–142.
198. Monaghan JM, Ireland D, Shlomo MY, et al. Role of centralization of surgery in stage IB carcinoma of the cervix: A review of 498 cases. *Gynecol Oncol.* 1990;37:206–209.
199. Ayhan A, Tuncer ZS. Radical hysterectomy with lymphadenectomy for treatment of early stage cervical cancer: Clinical experience of 278 cases. *J Surg Oncol.* 1991;47:175–177.
200. Averette HE, Nguyen HN, Donato DM, et al. Radical hysterectomy for invasive cervical cancer: A 25-year prospective experience with the Miami technique. *Cancer.* 1993;71:1422–1437.
201. Kim SM, Choi HS, Byun JS. Overall 5-year survival rate and prognostic factors in patients with stage IB and IIA cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. *Int J Gynecol Cancer.* 2000;10:305–312.
202. Noguchi H, Shiozawa I, Sakai Y, et al. Pelvic lymph node metastases in uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 1987;27:150–155.
203. Inoue T, Morita K. The prognostic significance of number of positive nodes in cervical carcinoma stage IB, IIA, and IIB. *Cancer.* 1990;65:1923–1928.
204. Delgado G, Bundy B, Zaino R, et al. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1990;38:352–357.
205. Roman LD, Felix JC, Muderspach LI, et al. Influence of quantity of lymph-vascular space invasion on the risk of nodal metastases in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol.* 1998;68:220–225.
206. Burghardt E, Baltzer J, Tulusan AH, et al. Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry. *Cancer.* 1992;70:648–655.
207. Zreik TG, Chambers JT, Chambers SK. Parametrial involvement, regardless of nodal status: A poor prognostic factor for cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 1996;87:741–746.
208. van Nagell JR Jr, Powell DE, Gallion HH, et al. Small cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer.* 1988;62:1586–1593.
209. Galic V, Herzog TJ, Lewin SN, et al. Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;125:278–291.

210. Shingleton HM, Bell MC, Fremgen A, et al. Is there really a difference in survival of women with squamous cell carcinoma, adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinoma of the cervix? *Cancer*. 1995;76:1948–1955.
211. Adcock LL, Potish RA, Julian TM, et al. Carcinoma of the cervix, FIGO stage IB: Treatment failures. *Gynecol Oncol*. 1984;18:218–225.
212. Gallup DG, Harper RH, Stock RJ. Poor prognosis in patients with adenosquamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol*. 1985;65:416–422.
213. Farley JH, Hickey KW, Carlson JW, et al. Adenosquamous histology predicts a poor outcome for patients with advanced-stage, but not early-stage cervical carcinoma. *Cancer*. 2003;97:2196–2202.
214. Dos Reis R, Frumovitz M, Milam MR, et al. Adenosquamous carcinoma versus adenocarcinoma in early-stage cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy: An outcome analysis. *Gynecol Oncol*. 2007;107:458–463.
215. Mabuchi S, Okazawa M, Kinose Y, et al. Comparison of the prognosis of FIGO stage I to stage II adenosquamous carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix treated with radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22:1389–1397.
216. Averette HE, Nguyen HN, Donato DM, et al. Radical hysterectomy for invasive cervical cancer: A 25-year prospective experience with the Miami technique. *Cancer*. 1993;71:1422–1437.
217. Olsen JRR, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Prognostic utility of squamous cell carcinoma antigen in carcinoma of the cervix: Association with pre- and posttreatment FDG-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81:772–777.
218. Yin M, Hou Y, Zhang T, et al. Evaluation of chemotherapy response with serum squamous cell carcinoma antigen level in cervical cancer patients: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2013;8:1–7.
219. Ogino I, Nakayama H, Kitamura T, et al. The curative role of radiotherapy in patients with isolated paraaortic node recurrence from cervical cancer and the value of squamous cell carcinoma antigen for early detection. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15:630–638.
220. Lombard I, Vincent-Salomon A, Validire P, et al. Human papilloma genotype as a major determinant of the course of cervical cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16:2613–2619.
221. Rose BR, Thompson CH, Simpson JM, et al. Human papillomavirus deoxyribonucleic acid as a prognostic indicator in early stage cervical cancer: A possible role for type 18. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:1461–1468.

222. Lai C-H, Chang C-J, Huang H-J, et al. Role of human papillomavirus genotype in prognosis of early-stage cervical cancer undergoing primary surgery. *J Clin Oncol.* 2007;25:3628–3634.
223. Wang C-C, Lai C-H, Huang H-J, et al. Clinical effect of human papillomavirus genotypes in patients with cervical cancer undergoing primary radiotherapy. *Int J Radiat Onco Biol Phys.* 2010;78:1111–1120.
224. Obermair A, Warner C, Bilgi S, et al. Tumor angiogenesis in stage IB cervical cancer: Correlation of microvessel density with survival. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:314–319.
225. Noordhuis MG, Eijssink JJH, Roossink F, et al. Prognostic cell biological markers in cervical cancer patients primarily treated with (chemo)radiation: A systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:325–334.
226. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ, et al. Cisplatin and 5-FU plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive in high-risk early-stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: Report of a phase III intergroup study. *J Clin Oncol.* 2000;18:1606–1613.
227. Thomas GM, Dembo AJ. Is there a role for adjuvant pelvic radiotherapy after radical hysterectomy in early stage cervical cancer? *Int J Gynecol Cancer.* 1991;1:1–8.
228. Sedlis A, Bundy BN, Rotman M, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1999;73:177–183.
229. Monk BJ, Wang J, Im S, et al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: A clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol.* 2005;96:721–728.
230. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: Follow-up of a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:169–176.
231. Pieterse QD, Trimbos JBMZ, Dijkman A, et al. Postoperative radiation therapy improves prognosis in patients with adverse risk factors in localized, early-stage cervical cancer: A retrospective comparative study. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16:1112–1118.
232. Kridelka FJ, Berg DO, Neuman M, et al. Adjuvant small field pelvic radiation for patients with high-risk stage IB node negative cervical cancer after radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection: A pilot study. *Cancer.* 1999;86:2059–2065.

233. Kesic V. Management of cervical cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32:832-7
234. Kinney WK, Hodge DO, Egorshin EV, Ballard DJ, Podratz KC. Identification of a low-risk subset of patients with stage IB invasive squamous cancer of the cervix possibly suited to less radical surgical treatment. *Gynecol Oncol.* 1995;57:3-6.
235. Horn LC, Bilek K, Fischer U, Eienkel J, Hentschel B. A cut-off value of 2 cm in tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage IB cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134:42-6.
236. Wright JD, Grigsby PW, Brooks R, Powell MA, Gibb RK, Gao F, Rader JS, Mutch DG. Utility of parametrectomy for early stage cervical cancer treated with radical hysterectomy. *Cancer* 2007; 110:1281-1286.
237. Lindsay R, Burton K, Shanbhag S, Tolhurst J, Millan D, Siddiqui N. Fertility conserving management of early cervical cancer-Our experience of LLETZ and pelvic lymph node dissection. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24:118-123.
238. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, Greggi S, Cuttillo G, D'Andrea G, et al. Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1996;62:19-24.
239. Covens A, Rosen B, Murphy J, et al. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol.* 2002;84:145-149.
240. Kinney WK, Hodge DO, Egorshin EV, Ballard DJ, Podratz KC. Identification of a low-risk subset of patients with stage IB invasive squamous cancer of the cervix possibly suited to less radical surgical treatment. *Gynecol Oncol.* 1995;57:3-6.
241. Hoffman MS. Extent of radical hysterectomy: evolving emphasis. *Gynecol Oncol.* 2004;94:1-9.
242. Magrina JF, Goodrich MA, Lidner TK, Weaver AL, Cornella JL, Podratz KC. Modified radical hysterectomy in the treatment of early squamous cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 1999;72:183-186.
243. Yang YC, Chang CL. Modified radical hysterectomy for early Ib cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 1999;74:241-244.
244. Stegeman M, Louwen M, van der Velden J, ten Kate FJW, den Bakker MA, Burger CW, Ansink AC. The incidence of parametrial tumor involvement in select patients with early cervix cancer is too low to justify parametrectomy. *Gyn Onc.* 2007;105:475-480.

245. Robova H, Halaska MJ, Pluta M, Skapa P, Matecha J, Lisy J, Rob L. Oncological and pregnancy outcomes after high-dose density neoadjuvant chemotherapy and fertility-sparing surgery in cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;135:213-216.
246. Benedetti-Panici P, Maneschi F, D'Andrea G, et al. Early cervical carcinoma: the natural history of lymph node involvement redefined on the basis of thorough parametrectomy and giant section study. *Cancer.* 2000;88:2267–2274.
247. Burghardt E, Pickel H, Haas J, Lahousen M. Prognostic factors and operative treatment of stages IB to IIB. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156:988-996.
248. Girardi F, Lichtenegger W, Tamussino K, Haas J. The importance of parametrial lymph nodes in the treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 1989;34:206–211.
249. Yen MS, Yuan CC, Wang PH, Ng HT, Twu NF, Juang CM. Parametrial tumor spreading patterns in cervix cancer patients treated by radical hysterectomy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003;80:145–151.
250. Van de Putte G, Lie AK, Vach W, Baekelandt M, Kristensen GB. Risk grouping in stage IB squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2005;99:106-112.
251. Shepherd J. Uterus-conserving surgery for invasive cervical cancer. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2005;19:577–590.
252. Kashima K, Yahata T, Fujita K, Tanaka K. Analysis of the complications after radical hysterectomy for stage IB, IIA and IIB uterine cervical cancer patients. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010;36:555-559
253. Farrell R; Gebski V, Hacker NF. Quality of Life After Complete Lymphadenectomy for Vulvar Cancer: Do Women Prefer Sentinel Lymph Node Biopsy? *Int J Gynecol Cancer* 2014;24: 813-819.
254. Oonk MH, de Hullu JA, van der Zee AG. Current controversies in the management of patients with early-stage vulvar cancer. *Curr Opin Oncol.* 2010;22:481-486.
255. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 17;347:1233-1241.
256. Kim HS, Sardi JE, Katsumata N, Ryu HS, Nam JH, Chung HH, et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39:115-24.

257. Kong TW, Piao X, Chang SJ, Paek J, Lee Y, Lee EJ, Ryu HS. A Predictive Model for Parametrial Invasion in Patients With FIGO Stage IB Cervical Cancer: Individualized Approach for Primary Treatment. *Int J Gynecol Cancer*. 2016 Jan;26:184-91

## BIOGRAFIJA

---

Boris Vraneš je rođen u Zenici, 1972. godine.

Medicinski fakultet u Beogradu završio je 1996. godine.

Specijalistički ispit iz ginekologije i akušerstva položio je na istom fakultetu 2001.

Od 1997. godine godina zaposlen je u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije.

Od 2014. godine je Klinički asistent Medicinskog fakulteta u Beogradu za oblast Ginekologija i akušerstvo.

2004/2005. godine usavršavao se iz oblasti ginekološke onkologije u centru za ginekološku onkologiju u Royal Hospital for Women u Sydneyu, i u nekoliko navrata Univerzitetnoj ginekološkoj klinici u Gracu.

2011 godine položio usmeni subspecijalistički ispit iz oblasti Onkologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu.

Magistarsku tezu odbranio je na Medicinskom fakultetu u Beogradu 2004.

Član je nekoliko domaćih i međunarodnih udruženja koja se bave ginekologijom i akušerstvom i ginekološkom onkologijom.

Od 2009-2011 godine obavlja je funkciju predsednika ENYGO (European Network of Junior Gynecologic oncologists) unutar Evropskog udruženja za ginekološku onkologiju. Autor je ili koautor u više od trideset radova objavljenih u zemlji i inostranstvu.

Jedan je od članova osnivača UGOS (Udruženja za ginekološku onkologiju Srbije).



Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a BORIS VRAVEŠ  
broj upisa 5940/5

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

KLINIČKO PATOLOŠKA STUDIJA RANIH  
STADIJUMA KARCINOMA GRLIĆA MATERICE

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 05/07/2016

Boris Vraješ

Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora BORIS VRANEŠ

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada KLINIČNO PATOLOŠKA STUDIJA RANIH STADIJUMA KARCINOMA

Mentor PROF DR VESNA KESIĆ GRUPE MATERICE

Potpisani BORIS VRANEŠ

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 05/07/2016

Boris Vraneš

Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

KLINIČKO PATOLOŠKA STUDIJA RANIH  
STADIJUMA KARCINOMA GRLIČA MATERICE

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 05/07/2016

Boris Vukobrat