



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Јасмина Недовић

Ефикасност и безбедност монотерапије и комбиноване терапије  
цисплатином и радиотерапијом код болесница са локално одмаклим  
карциномом грлића материце

Докторска дисертација

Крагујевац, 2014.

САДРЖАЈ .....	1
1. УВОД .....	2
1.1. Инциденца карцинома грлића материце .....	2
1.2. Етиологија и фактори ризика .....	4
1.3. Опште препоруке за рано откривање рака грлића материце .....	6
1.4. Анатомија и хистологија грлића материце .....	7
1.5. Класификација премалигних лезија грлића материце .....	8
1.6. Хистопатологија карцинома грлића материце .....	11
1.7. Дијагноза инвазивног карцинома грлића материце .....	12
1.8. Клиничка слика карцинома грлића материце .....	13
1.9. Клиничко стадирање и прогноза .....	13
1.9.1. Стадијум Ia1 – микроинвазивна болест .....	15
1.9.2. Стадијум Ib1-IIa .....	16
1.9.3. Стадијум IIb-IVa .....	19
1.9.4. Стадијум IVb .....	20
1.9.5. Рецидивантни карцином грлића материце .....	21
1.9.6. Терапија локално одмаклих карцинома грлића материце и значај истраживања са становишта актуелности у одеђеној научној области .....	22
2. ЦИЉ РАДА .....	27
3. БОЛЕСНИЦЕ И МЕТОДЕ .....	28
3.1. Испитивана популација .....	28
3.2. Узорковање .....	29
3.3. Терапијске процедуре .....	29
3.3.1. Радиотерапија .....	29
3.3.2. Хемиотерапија .....	32
3.4. Праћени лабораторијски параметри и критеријуми токсичности .....	33
3.5. Евалуација одговора на терапију .....	33
3.6. Статистичка анализа .....	34
4. РЕЗУЛТАТИ .....	37
5. ДИСКУСИЈА .....	75
6. ЗАКЉУЧЦИ .....	84
7. ЛИТЕРАТУРА .....	87
8. ПОПИС СКРАЋЕНИЦА .....	96

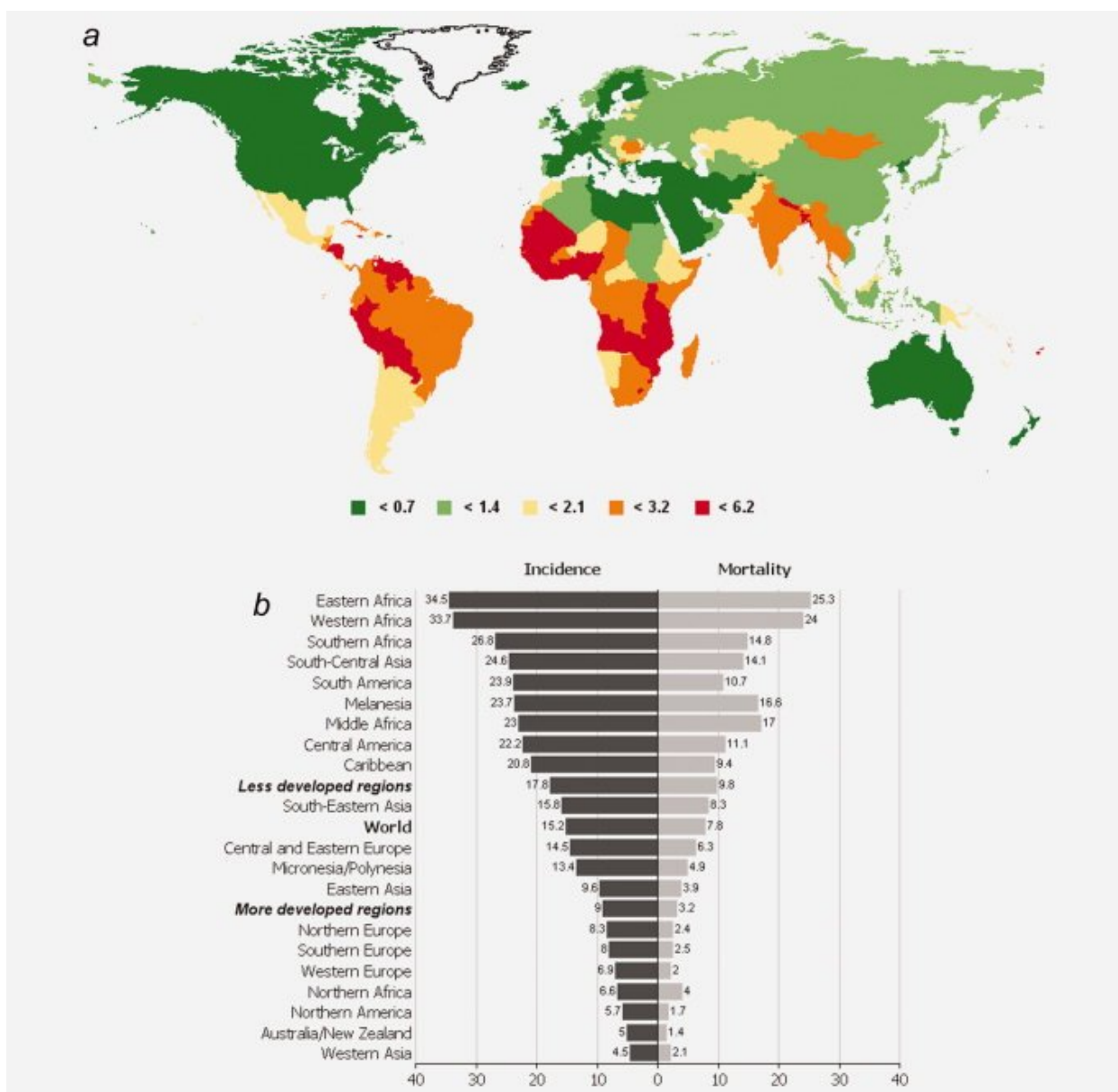
# 1. УВОД

## 1.1. Инциденца карцинома грлића материце

Карцином грлића материце је трећа малигна болест по учесталости оболевања код жена у свету, после карцинома дојке и дебелог црева. Број жена оболелих од карцинома грлића материце вишеструко је већи у земљама у развоју него у развијеним земљама.<sup>1</sup> У Србији је инциденца оболевања 8,7%, те је карцином грлића материце на другом месту по оболевању, иза карцинома дојке.<sup>2</sup> Број оболелих у свету за 2008год. је 529 828 а број умрлих је 275 128 а у Србији је број оболелих за исту годину 1309 а број умрлих 695.<sup>1</sup>

Региони високог ризика за оболевање од карцинома грлића материце у свету су источна и западна Африка, са кумулативним ризиком (0-74) од 3,8%, јужна Африка 2,9%, југ централне Азије 2,6%, централна Африка и јужна Америка 2,5%. Ризици су најнижи у западној Азији, Северној Америци, Аустралији и Новом Зеланду 0,5%. Рак грлића материце је и даље најчешћи карцином код жена само у источној Африци, јужној и централној Азији и Малинезији. Број новооболелих од рака грлића материце у неразвијеним земљама је укупно 452 000 са 241 000 смртних исода, док је у развијеним земљама број новооболелих 76 000 са 33 000 смртних исхода(Слика 1.1).<sup>2,3,4</sup>

У Централној Србији са 5,5% карцином грлића материце је четврта по смртности малигна болест код жена. Стопа морталитета у централној Србији за 2008год. је 6,9 на 100 000 становника. Карцином грлића материце се најчешће појављује после 30 године живота а најчешћи је код жена просечне старосне групе 45 до 49 година и 70 до 74 године живота. Код млађих од 20 година се јавља ретко, а код старијих од 65 год у око 20% случајева. Последњих година врх оболевања се помера према млађим животним добима.<sup>5</sup>



**Слика 1.** (а) процењена кумулативна инциденца (0-74): настанка рака грлића материце. (б) процењена старосна-стандардизована инциденца оболевања и морталитета од рака грлића материце за 2008. год.

## 1.2. Етиологија и фактори ризика

Инфекција хуманим папилома вирусом је најважнији фактор за настанак карцинома грлића материце. Више од 120 типова ХПВ-а је идентификовано а 40 типова инфицира доње гениталне органе и преносе се сексуалним путем.

Период инкубације креће се од неколико недеља до више месеци. Уопштено, верује се да вирус примарно инфицира или базалне ћелије или примитивне ћелије незрелог плочасто-слојевитог епитела, које личе на базалне ћелије, улазећи у слузокожу или кожу кроз микроабразије настале током полног односа. Примарна инфекција ХПВ вирусом обично не даје никакве симптоме и већина људи створи антитела а да није ни свесна да је била заражена. Делови ХПВ вируса налазе се у више од 99,7% случајева *in situ* карцинома грлића материце код жена.<sup>6</sup>

Према онкогеном потенцијалу хумани папилома вируси се деле на две групе:

1. ХПВ са ниским онкоген им потенцијалом (тип 6 и 11,42,43,44).
2. ХПВ са високим онкогеним потенцијалом (тип16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59).<sup>7</sup>

Код већине жена инфицираних хуманим папилома вирусом, имуни систем ће у току 6-24 месеца створити антитела и савладати вирусну инфекцију. До спонтаног нестанка инфекције долази у око 85-90% случајева, што потврђује и ниска преваленца латентне инфекције ХПВ код жена старијих од 30 година (преваленца типова високог ризика код жена 30-65 година креће се од 1,7%).<sup>8</sup> Код малог броја жена инфекција перзистира (10-15%) и то се углавном дешава када је она изазвана типовима ХПВ високог ризика.<sup>9</sup> Показано је да се у 8% жена са позитивним налазом ХПВ високог ризика током четири године праћења појави CIN, док се код оних код којих нема инфекције ХПВ типовима високог ризика CIN јавља само у 0,05% случајева.<sup>7</sup> Ризик за прогресију ХПВ(16/18) инфекције до хистолошки јасног CIN 1, током године дана је 9,3%. Ризик за прогресију током истог периода у CIN2 је 5,8%, а у CIN3 3,5%. Најчешће присутни типови високог ризика ХПВ16 и/или ХПВ18 присутни су у 52% цитолошки детектованих CIN2 лезија, 61% CIN 3 и 76% инвазивних карцинома.<sup>10</sup>

Дуг латентни период између иницијалне изложености ХПВ-а и развоја рака грлића материце, као и чињеница да само мали број жена изложених ХПВ инфекцији заиста и добије канцер, указује да, иако неопходна, ХПВ инфекција није довољна за настанак рака грлића материце. Да би ХПВ инфекција довела до настанка рака грлића материце, она мора перзистирати, за шта су неопходни и други фактори, од којих су : пушење, дуготрајна примена оралних контрацептива, имуносупресија, начин живота, генетски фактори.<sup>7</sup>

Године започињања сексуалне активности су важне – утврђено је да рано започињање сексуалне активности високо корелира са настанком карцинома грлића материце, као и период између менархе и започињања репродуктивне активности (трансформациона зона цервикса је осетљива на онкогене агенсе укључујући и ХПВ вирус) те жене које су започеле сексуалну активност мање од годину дана од менархе имају већи ризик за настанак карцинома грлића материце. Жене које су имале прву трудноћу пре 17-те године имају двоструко већи ризик за настанак карцинома грлића материце него оне чија је прва трудноћа била после 25-те године.

У већем ризику су и мултипаре, а од њих оне које су имале више од три трудноће.

Орални контрацептиви имају улогу у настанку инвазивног карцинома глића материце. Код жена које дуже време узимају оралне контрацептиве чешће се појављују аденокарциноми. Узимање контрацептива дуже од 5 година двоструко повећава ризик од оболевања.

Имунодефицијентне пацијенткиње учесталије оболевају и од карцинома грлића материце, као и од других врста карцинома(ХИВ позитивне, оне које су имале трансплантацију органа или које из других разлога примају имуносупресиве).

Жене које су имале више сексуалних партнера су у већем ризику за ХПВ инфекцију.

Уколико су у породици мајка и сестра имале карцином грлића материце 2 до 3 пута је већи ризик(генетски фактор).<sup>6</sup>

### 1.3. Опште препоруке за рано откривање рака грлића материце

Редовне гинеколошке прегледе треба започети у прве три године после почетка сексуалне активности, а најкасније у старости од 26 године. После два узастопна нормална цитолошка бриса урађена током године дана, у размаку од 6 месеци, периодични прегледи цитолошког бриса (Папаниколау тест) женама које припадају групи просечног ризика могу се радити у дужим временским интервалима, на три године.<sup>11</sup> За сексуално активне жене млађе од 30 година, као и за жене из групе повишеног ризика, предлаже се узимање цитолошког бриса једном годишње. После 65 година, под условом да је жена редовно долазила на прегледе и да су налази били нормални, цитолошки брис може да се ради у дужим временским интервалима, на три године. Скрининг програм треба да буде организован са обавезном контролом квалитета.<sup>12</sup>

Због своје ниске специфичности, колпоскопија није скрининг метода. Међутим, у неким земљама, међу којима је и Србија, колпоскопија се користи као базична метода за рану дијагностику рака грлића материце у време гинеколошког прегледа. Ни цитологија ни колпоскопија немају потпуну тачност у детекцији преклиничких лезија цервикса, али када се ураде заједно, дијагностичка тачност је преко 98%. Због тога је пожељно приликом сваког гинеколошког прегледа урадити и колпоскопију, а обавезно у следећим случајевима:

1. Клинички сумњив налаз на грлићу материце;
2. Поновљено и другачије необјашњено крвављење;
3. Абнормалан цитолошки брис;
4. Присуство ХПВ инфекције на вулви или вагини (кондиломи).<sup>13</sup>

Истраживања су показала да се као основни скрининг тест за рак грлића материце може примењивати и ХПВ тест, тако да су га неке земље у својим скрининг препорукама већ уврстиле у основне скрининг тестове у различитим комбинацијама са цитолошким брисом. Ова методологија подразумева да се свака пацијенткиња са позитивним ХПВ

тестом упути на даље прегледе, а да се онима које су ХПВ негативне следећа контрола закаже на дужи период.

Национални програм организованог скрининга за рак грлића материце у Србији започео је 2008 године а овим документом дефинисани су сви захтеви за организацију скрининга, као и методологија различитих поступака и активности које су саставни део скрининга.

Основни циљ Националног програма скрининга за рак грлића материце је смањење морбидитета и морталитета од рака грлића материце у Србији. Овај циљ може се постићи организованим узимањем брисева за цитолошки преглед код што већег броја жена старосног доба обухваћеног скринингом.<sup>14</sup>

## 1.4. Анатомија и хистологија

**Грлић материце (cervix uteri)** – је доњи сужени део материце, цилиндричног облика подељен кружним припојем зида вагине на :

- *portio supravaginalis* - део изнад припоја вагине а испод истмус-а утеруса
- *portio vaginalis* – је део материчног врата који је у вагини и на њему се налази *ostium uteri*, који се наставља централним каналом целом дужином грлића. *Ostium uteri* је округласт код жена које нису рађале, а у виду је положене пукотине дуге 10-15мм код жена које су рађале. На грлићу се разликују предња усна (*labium anterius*) и задња усна (*labium posterius*).

Грлић материце је васкуларизован преко а.утерине и њених побочних грана, а венска дренажа иде преко вв.утеринае које су јаког калибра, без залистака и притоке су в.илиаке интерне.

Лимфна дренажа грлића материце има три различита пута: латерални до спољашњих карличних и илијачних чворова, унутрашњи до хипогастричних чворова (преко лумбалних лимфних чворова) и постериорни у пресакралне и парааорталне лимфне чворове.<sup>15</sup>



Вагинални део део грлића материце (ектоцервикс) прекривен је плочасто-слојевитим епителом дебљине око 0,5мм који је од везивног ткива одвојен мрежом ретикулинских влакана - базална мембрана. Епител садржи 15-20 редова ћелија који се крећу из дубине према површини и називају се: базални, парабазални, интермедијални, суперфицијални и слој десквамације. Канал грлића материце (ендоцервикс) обложен је једноредним цилиндричним епителом. Ћелије овог епитела имају округла једра смештена у близини базе ћелије. Место где се плочасто-слојевити епител сусреће са цилиндричним епителом назива се сквамо-колумнарна граница (СКГ). То је динамична тачка која ретко остаје на спољашњем ушћу грлића материце. Њен положај се мења и као одговор на хормонску стимулацију и то за време пубертета, трудноће и менопаузе. У овим периодима долази до изласка цилиндричног епитела изван канала на површину грлића материце. Мишићни слој грлића материце је слабо развијен, глатка мускулатура чини само 10-20% масе грлића, док је остатак састављен од густог везивног ткива.<sup>16</sup>

## **1.5. Класификација премалигних лезија грлића материце**

Карцином грлића материце настаје кроз низ промена епитела које се називају цервикалним интраепителијалним неоплазијама (CIN). За ове промене у прошлости је коришћена терминологија (carcinoma in situ).

У свим популационим студијама где се спроводи редовни Папаниколау тест значајно се редукује инциденца инвазивног цервикалног карцинома. Редовним цитолошким прегледима откривају се преканцерске лезије, али и запаљењске промене а може се пратити и хормонални статус жене. Папаниколау тест је метода коју је 1943год. развио грчки лекар Георге Папаниколау, а темељи се на микроскопском прегледу морфологије ћелија грлића материце. Тест је једноставан а састоји се у узимању бриса екто и ендцервикса, при чему се узети брис наноси на сахатно стакло и боји хематоксилином и оранж – Г бојом а потом микроскопски прегледа морфологија ћелија грлића, при чему се дијагностикују пре свега преканцерске лезије али и различите

инфекције. Ово је конвенционална цитологија грлића материце. У новије време у примени је и цитологија на течној подлози (Liquid based cytology-LBC).

Резултати цитолошког прегледа се класификују ради лакше клиничке интерпретације од 2001 год. новом цитолошком терминологијом Бетхесда класификацијом (BC):

1. Нормалан налаз, праћење.
2. ASUS-бенигне ћелијске промене, промене су обично реактивне природе (лечити инфекцију или урадити естроген тест а онда поновити цитологију, урадити ХПВ-тест.
3. ASC-US (сквамозне и glandуларне)-атипичне сквамозне ћелије неодређеног значаја, обично су последица реактивног процеса удруженог са инфламацијом или атрофијом. У случају оваквог налаза Папаниколау тест и колпоскопију поновити за 3-6 месеци и уколико је следећи тест нормалан, тест поновити за 6 па за 12 месеци. Уколико су и ти тестови нормални вратити се прегледима на три године. У овом случају је обавезан ХПВ-ДНК тест. У овој групи су и АГЋ (атипичне glandуларне ћелије) када се ради ендцервикална киретажа.

Атипичне сквамозне ћелије неодређеног значаја (атипичне сквамозне ћелије, неодређене ASC-US) су промене сличне сквамозној интраепителној лезији (SIL) али им недостају критеријуми за дефинитивну интерпретацију. Ово је најчешћа абнормалност у цитологији (90-95%), удружена са стањима која се могу повући (инфекција, репарација, атрофија). Међутим, у 9-17% жена са ASC-US налазом, дефинитивно се дијагностикује L-SIL и због тога ова категорија налаза захтева посебну пажњу.

Код атипичних сквамозних ћелија које говоре у прилог дисплазији (ASC-H) цервикална интраепителна неоплазија налази се у нешто већем проценту него код ASC-US налаза, па је зато и поступак нешто другачији. ASC-H промене подсећају на H-SIL али им недостају критеријуми за дефинитивну интерпретацију. Оне чине 5-10% свих ASC налаза. Код ASC-H налаза, ХПВ тест је позитиван у око 85% случајева код жена <35 година, а у 40% код жена > 35 година. У око 30-40%

случајева се дефинитивно дијагностикује CIN, а у 25-50 % случајева то буде CIN 2 или CIN 3.

4. Сквамозна интраепителијална лезија ниског степена Low grade sill (L-SIL), је обично последица инфекције ХПВ вирусом и у случају оваквог налаза поновити цитологију и колпоскопију за 4 до 6 месеци јер у највећем броју случајева овакве промене спонтано регредирају. У 0,6.% случајева L-SIL прогредира у H-SIL.
5. Сквамозна интраепителијална неоплазија високог степена-High grade sill (H-SIL) када треба урадити ендоцервикалну киретажу и/или дијагностичку колпоскопију. Преко 50% пацијенткиња са овим налазом имаће CIN 2 или тежи степен промене, а 2% инвазивни карцином.

Препорука Европског водича за обезбеђење квалитета у скринингу за карцином грлића материце је да сви извештаји цитолошких прегледа буду класификовани Бетхесда терминологијом а да се за термине интраепителне неоплазије користе хистолошки извештаји.<sup>18</sup>

Колпоскопија је обавезна током скрининга у следећим случајевима: клинички сумљив грлић, поновљено необјашњиво крварење, абнормални цитолошки брис, присуство ХПВ инфекције на вулви или вагини(кондиломи). Уколико постоје промене које указују на атипчне лезије, индикована је и биопсија сумљиве лезије или дијагностичка ексцизија-Loop ексцизија (ексцизија омчицом) и ексцизија ласером, као и киретажа цервикалног канала(уколико постоји сумња на ендоцервикалну промену)<sup>13</sup>

Гландуларне (жлездане) промене у цитолошком брису налазе се код 0,5%–1% пацијенткиња. а у већини случајева ради се о атипичним glandуларним ћелијама (AGC).

Учесталост adenocarcinoma in situ (AIS) је знатно мања и у односу на CIN3 се јавља у односу 1: 50. Adenocarcinoma in situ је често удружен са CIN променама на грлићу материце и то у 25% до 75%. У око 20% случајева се јавља мултифокално. Adenocarcinoma-и in situ често имају позитиван налаз ХПВ-ДНК (посебно тип 18) у 63% -83% случајева.<sup>17</sup>

## 1.6. Хистопатологија карцинома грлића материце

Светска здравствена организација (WHO) дефинише три категорије епителијалних малигних промена грлића материце: сквамозне, glandуларне(аденокарцином) и друге епителијалне туморе укључујући неуроендокрине туморе и недиферентован карцином. Најчешћи хистолошки тип карцинома грлића материце је планоцелуларни тип у око 80% случајева, а класификовани су у кератинизирајуће и некератинизирајуће. У новој класификацији WHO израз ситноћелијских карцинома је резервисан за неуроендокрине туморе. Аденокарцином је заступљен у око 20% случајева, а често су (или у великој) мери папиларног типа а у 80% случајева су ендocerвикалног типа. Аденокарцином грлића материце је удружен са лошијом прогнозом (ниже стопе преживљавања и већу учесталост удаљених метастаза). Само подтип папиларног и вилогландуларног има добру прогнозу.

За одређивање хистолошког градуса користи се Бродерс систем за планоцелуларне карциноме, а за аденокарциноме се примењује архитектурални и цитолошки критеријуми.

19

Промене које претходе карциному грлића започињу 2-10 година пре дијагностиковања. Најчешће из лезије Н-SIL настаје стромална инвазија уз лимфоцитни инфилтрат и често едематозну строму. Тумор се шири директном инвазијом у локалне структуре, лимфатичном инвазијом, крвним судовима и директном перитонеалном инплантацијом. Код почетно локализованих промена у ендocerвиксу тумор се шири ка доњем сегменту утеруса. Са грлића тумор се шири на горње сводове вагине и на парацервикална и параметријална ткива.

Код лимфатичне инвазије тумор инвадира у парацервикалне и параметријалне лимфне судове, а даље у obtураторне лимфне судове затим у-медијалну групу спољних илијачних судова, хипогастричне али и спољне илијачне и сакралне лимфне судове. Лимфатичном инвазијом тумор се може ширити и у лимфне чворове заједничке илијачне артерије, ингвиналне лимфне чворове као и парааорталне лимфне чворове, што се сматра удаљеном метастазом. Учесталост захваћености пелвичних лимфних чворова је у корелацији са стадијумом болести и битан је прогностички фактор. Позитивни лимфни

чворови се налазе у 15-20% случајева ФИГО стадијума I, 25-40% у стадијуму II, а око 50% у вишим стадијумима.

Ретки тумори се јављају мање од 1% (ситноћелијски карцином, неуроендокрини туори, светлоћелијски карцином, лимфоми, саркоми, меланоми).<sup>20</sup>

## **1.7. Дијагноза инвазивног карцинома грлића материце**

Дијагностика пацијенткиње са сумњом на инвазивни карцином грлића материце базира се на клиничкој евалуацији. Стадијум болести се може одредити клинички, хируршки и патолошки. Стадијум болести према препорукама Интернационалног удружења гинеколога и обстетричара (ФИГО) базира се на клиничком стадирању и стадијум који се одреди на основу клиничког прегледа касније не подлеже променама, нити због додатних дијагностичких процедура, нити као последица лечења или прогресије болести.<sup>21</sup>

Неопходни прегледи укључују анамнезу, клинички преглед (локални налаз, бимануелни вагинални и ректални преглед), колпоскопију, ексфолијативну цитологију, биопсију, киретажу, конизацију, пато-хистолички налаз, са лабораторијском обрадом (уз комплетну крвну слику, биохемијске анализе), ЦТ абдомена и МР мале карлице, РТГ плућа у два правца, абдоминални и пелвични ултразвучни преглед код стадијума Ia, трансректални ултразвук код стадијума Ib.

Магнетна резонанца(МР) се сматра супериорнијом у односу на ЦТ када је процена прширености тумора у питању (процена продора у параметријум), а једнака је у процени захваћености лимфних чворова.

Цистоскопија и ректоскопија раде се код клинички постављене сумње на инфилтрацију ректума и мокраћне бешике, а интравенска пијелографија код сумње на инфилтрацију уретера. Код виших стадијума ради се и ЦТ грудног коша.<sup>22</sup>

## **1.8. Клиничка слика карцинома грлића материце**

У раним стадијумима карцинома грлића нема симптома. У каснијим стадијумима јавља интерменструално крварење, код пременопаузалних пацијенткиња, као и појава метрорагија и упоран сукрвичав вагинални секрет или појачана вагинална секреција непријатног мириса. Као симптом се често јавља и посткоитално крварење.

Бол у малој карици је увек знак одмакле болести. Симптоми локално одмакле болести су и опструкције уретера, фистуле, бол, отежана дефекација. Неке пацијенткиње се могу жалити на бол у лимбосакралној и глутеалној регији и у овом случају се мора сумњати на захваћеност илијачних и парааорталних лимфних чворова са ширењем у лумбосакралне корене спиналних нерава или на хидронефрозу. Понекад епигастрични бол или бол у леђима може бити последица метастаза у парааорталне лимфне чворове.<sup>22</sup>

## **1.9. Клиничко стадирање и третман**

Карцинома грлића материце се стадира ФИГО класификацијом а паралено се користи се и ТНМ систем класификације тумора.

Магнетном резонанцом (МР) се одређује проширеност болести и компјутеризованом томографијом (ЦТ) се проверава захваћеност лимфних чворова. (Табела 1.9)<sup>22</sup>

ФИГО	Опис	Т	Н	М
I	Микроскопски инвазивни карцином.	T1	0	0
I A	Промена је локализована на строму мањом или 3мм у дубину и ширењем мањим или 7мм.	T1a	0	0
I A 1	Инвазија строме не више од 3.0мм. у дубину и 7.0мм.или мање у ширину.	T1a1	0	0
I a 2	Инвазија строме више од 3мм. али не више од 5мм. у дубину са хоизонталним ширењем до 7мм. или мање.	T1a2	0	0
I б	Клинички видљива лезија ограничена на грлић или микроскопска лезија већа од I A2.	T1б	0	0
Iб 1	Клинички видљива лезија не већа од 4цм. у највећој димензији.	T1б1	0	0
Iб 2	Клинички видљива лезија већа од 4цм. у највећој димензији.	T1б2	0	0
II	Карцином који се шири ван грлића материце али није проширен до зида пелвиса и не на доњу трећину вагине.	T2	0	0
IIa	Нема параметријалне инфилтрације.	T2a	0	0
IIa1	Клинички видљива лезија < 4цм. у највећој димензији	T2a1	0	0
IIa2	Клинички видљива лезија > 4цм. у највећој димензији	T2a2	0	0
IIб	Постоји параметријална инфилтрација.	T2б	0	0
III	Карцином је проширен до пелвичног зида,захвата доњу трећину вагине, или проузрокује хидронефрозу или афункцију бубрега.	T3	0	0
IIIa	Нема ширења до пелвични зида али је инфилтрисана доња трећина вагине.	T3a	0	0
IIIб	Екстензија до пелвичног зида или проузрокује хидронефрозу или поремећај у функцији бубрега.	T1,T2, T3a,T3б	1 било који Н	0
IV	Карцином се шири изван пелвиса и клинички инфилтрише мукозу бешике или ректума	T4		
IVa	Тумор врши инвазију мукозе бешике или ректума или се шири ван мале карлице.	T4	било који Н	0
IVб	Ширење тумора на удаљене органе.	било који Т	било који Н	1

Табела 1. ФИГО стадијум за карцином грлића материце компаративно са пТНМ<sup>23,24</sup>.

## 1.9.1. Стадијум Ia- микроинвазивна болест

### 1.9.1.1. Стадијум Ia1

Концепт микроинвазивног карцинома грлића материце уведен је још 1947. године за лезије које се не шире више од 5 мм у строму грлића материце, верујући да ове мале лезије имају много бољу прогнозу од осталих облика стадијума I болести. Дијагноза микроинвазивног карцинома грлића материце поставља се искључиво конизацијом, применом технике која не оставља каутеризоване маргине. У новијој литератури, прихвата се и ексцизија омчицом (Loop ексцизија) уколико је узорак адекватан (довољне величине и ресекционих маргина које дозвољавају поуздану хистолошку процену). Овај стадијум микроинвазивне болести има мали метастатски потенцијал те је конизација дефинитивни вид лечења. Пре започињања третмана одредити хистопатолошки тип лезије. За опредељивање о даљем третману у овом стадијуму болести одлучујућу улогу има патолог са подробним описом: стромалне инвазије, ширине ткива захваћеног тумором, туморске диференцијације, ресекције маргина, лимфоваскуларне инвазије, перинеуралне инвазије. У случају одсуства маргиналне инвазије и лимфоваскуларне инвазије терапијска опција остаје конизација. Када је коначна терапија конизација ивице конизата не смеју бити захваћене инвазивним карциномом. Уколико на ивицама ресекције постоји CIN уз аплатиран грлић, препоручује се модификована радикална хистеректомија са дисекцијом пелвичних нодуса или радикална трахелектомија са лапаракоском пелвичном нодалном дисекцијом. Уколико постоји перитуморска лимфоваскуларна инвазија препоручује се конизација или радикална трахелектомија са пелвичном лимфонодектомијом уколико се жели очување фертилитета, модификована радикална хистеректомија са пелвичном лимфонодектомијом а у осталим случајевима, интракавитарна радиотерапија када је операција контраиндикована. Код позитивних пелвичних лимфних нодуса примењује се постоперативна радиотерапија или ако постоје други неповољни прогностички фактори.



### 1.9.1.2. Стадијум Ia2

Код веће стромалне инвазије (од 3-5мм у дубину и 7мм у ширину) постоји и већа могућност лимфоваскуларне инвазије при чему се повећава и ризик метастаза у пелвичним лимфним чворовима. Код стадијума Ia2 ризик за захваћеност пелвичних лимфних чворова је просечно 7%. Радикална хистеректомија, модификована радикална хистеректомија са пелвичном лимфанектомијом или трахелектомија (уколико пацијенткиња није рађала и уз лапараскопску пелвичну лимфаденектомију) терапијски је третман у овом стадијуму болести. Уколико због пратећих обољења постоји ризик за хируршку интревенцију терапијска опција је транскутана и интравагинална зрачна терапија. Резултати зрачне терапије и хируршког третмана се не разликују. Препоруке за праћење ових пацијенткиња: свака три месеца по завршетку терапије током прве године, сваких шест месеци до пет година.<sup>26</sup>

### 1.9.2. Стадијум Ib1 и стадијум Pa1

Према ФИГО класификацији, стадијум Ib је подељен на два подстадијума Ib1 и Ib2, у односу на величину локалног тумора који је мањи, односно већи од 4 цм. Инвазија се може проширити на горњу трећину вагине када се тумор класификује као стадијум Pa. И овај стадијум је према последњој модификацији ФИГО класификације из 2009. године, подељен на два подстадијума Pa1 и Pa2 (Pa1 тумор мањи од 4 цм, Pa2 тумор већи од 4 цм). Стадијуми Ib и Pa рака грлића материце сматрају се локално ограниченом болешћу коју је могуће примарно лечити хируршком или зрачном терапијом. Доказано је да су оба терапијска модалитета једнако ефикасна, али да се разликују у морбидитету удруженом са лечењем. Одлука о третману за сваку пацијенткињу заснива се на бројним факторима који укључују старост, опште здравствено стање пацијента, факторе који се односе на тумор, установу у којој се проводи лечење, али и избор пацијента. Циљ примене одређеног вида лечења је постизање најбољег успеха уз минимум компликација. Комбинована примена радикалне хирургије и зрачне терапије резултује високим морбидитетом и великим трошковима лечења. Како би се смањио морбидитет, у примарној терапији требало би избећи планирану примену и хируршке и зрачне терапије. У случајевима у којима

присуство неповољних прогностичких параметара (велики тумор или неповољан хистолошки тип, удружен са другим хистопатолошки негативним прогностичким факторима тумора) затежева рутинску примену постоперативног зрачења. У појединим случајевима рационалније је избећи радикалну хистеректомију и лимфаденектомију и применити радикалну зрачну терапију или хемоирадијацију као примарни третман.<sup>27</sup>

Показано је да захваћеност пелвичних лимфних чворова једини независтан фактор општег преживљавања. Укупно петогодишње преживљавање за болеснице са негативним лимфним чворовима је 90%. Код пацијенткиња са позитивним лимфним чворовима петогодишње преживљавање је 59,5% уз повећан ризик за локалне рецидиве. У случају позитивних пелвичних лимфних чворова радиотерапија проширеним пољима је стандардан третман који продужава преживљавање за 30-40% код болесница са стадијумом Iб2. Резултати рандомизованих студија дају податке о поузданој добити од конкурентне хемио и радиотерапије и то режими са циспалтином.<sup>28</sup>

Узимајући у обзир све предтерапијске прогностичке факторе неопходно је одабрати модалитет који ће уз најмање компликација дати најбоље резултате у контроли болести у стадијумима болести Iб до IIа1. На прогнозу одлучујућу улогу има и величина тумора (однос тумор-грлић већи од 5цм), дубина стромалне инвазије, лимфоваскуларна инвазија, слабо диферентован или недиферентован тумор, ендоцервикална инвазија (бачваст глић), неадекватна хирургија, непотпун патохистолошки опис (када недостаје неки од неопходних параметара) као и микроскопски продор тумора ка параметријумима, што захтева адјувантни третман.<sup>29,30</sup>

У око 15% пацијенткиња нодус негативних, стадијума Iб доћи ће до повратка болести, а 75% релапса биће локализовано у пелвису. У ГОГ скоринг систему је квантификован клиничко-патолошки ризик од рецидива након радикалне хистеректомије. У серији од 645 пацијенткиња, са ГОГ скором од 120 релативни ризик за релапс је 40% у току 3 године. Пацијенткиње са високим ГОГ скором стадијума Iб нодус негативне захтевају адјувантни третман.<sup>27</sup>

	Величина	Релативни ризик	
Дубина продора тумора-мм			
Супефицијална	3	1.0	
	4	3.0	
	5	7.2	
	6	14	
	7	21	
	8	26	
	10	31	
	Средња	5	20
		6	22
		7	23
8		25	
10		28	
12		32	
Дубока	14	36	
	7	28	
	8	30	
	10	34	
	12	37	
	14	41	
	16	45	
	18	49	
	20	54	
	Клиничка величина тумора (цм)		
Окултно	1	1.6	
	2	1.9	
	3	2.4	
	4	2.9	
	6	4.4	
	8	6.6	
	Капиларна – лимфна инвазија	Не	1.0
		Да	1.7

**Табела 2.** Релативни ризик од релапса болести након радикалне хистретомије код стадијума Ib цервикалног карцинома<sup>26</sup>

ГОГ скор за релативни ризик се израчунава из дубине продора X клиничка величина тумора X присуство капиларно-лимфне инвазије (присуство или одсуство). Пример: за тумор од 7мм инвазије, клиничког промера 2цм. са лимфном инвазијом :  $21 \times 1.9 \times 1.7=67.8$  (висок ризик за релапс).

### 1.9.3. Клинички стадијуми IIb-IVa.

Локално узнапредовала болест, има радиохемиотерапију за терапијску опцију. ГОГ-183 студијом, а након мултиваријантне анализе 440 пацијенткиња са локално одмаклом болешћу - закључено је да на прогнозу утичу:

- инвазија парааорталних и пелвичних лимфних нодуса,
- величина тумора,
- унилатерална или билатерална инфилтрација параметрија,
- године пацијенткиње
- општи аспект пацијенткиње (ECOG PS),
- анемија пре започињања лечења,

За адекватно стадирање осим клиничког прегледа и стандардних процедура, неопходан и пелвични МР и абдоминални ЦТ. Захваћеност бешике и ректума мора бити хистолошки потврђена.

Све до 1998год радиотерапија је представљала стандард лечења локално одмаклог цервикалног карцинома. Петогодишње преживљавање даје 65-75%, 35-50% и 15-20% за стадијуме IIb, III и IVa, са минималним променама у проценту преживљавања у протеклих 40 година.<sup>31</sup>

У фебруару 1999год. National Cancer Institut је послао око 1000 емаил-ова корисницима (први пут интернетом), са клиничком препоруком заснованом на резултатима пет великих рандомизованих трајала. Испитивање је указивало на продужено преживљавање пацијенткиња са локално одмаклим цервикалним карциномом, уколико се третирају конкурентно радиотерапијом и дисплатином.<sup>25, 26</sup>

Наредни консензуси базирају се на резултатима укупно 11 конфирмационих студија конкомитантне хемиотерапије (углавном уз дисплатину) и радиотерапије, те је ово остало као правило и препорука за даље лечење иноперабилних цервикалних карцинома.<sup>32,33,34.</sup>

Радиотерапија подразумева (ЕВРТ) - транскутану зрачну терапију проширеним пољима уз интракавитарну зрачну терапију (брахитерапију). Традиционална терапија

углавном је са Cs<sup>137</sup> Примена високо-дозне (HDR-high-dose rate) терапије са Ir<sup>132</sup> је терапија која се спроводи последњих година.<sup>33</sup>

Анемија која води до хипоксије (низак ниво интратуморске оксигенације)<sup>35,36</sup>, је лош прогностички знак код пацијенткиња са локално одмаклим карциномима грлића материце. Рандомизована студија публикована 1986год указала је на лошију прогнозу болесница код којих се хемоглобин задржава испод 12.5г/дл у току терапијског третмана.<sup>37</sup> Постоје докази да ниво хемоглобина мањи 10 г/дл значајно утиче на преживљавање и преживљавање без знакова болести, по радовима Hockel-а и сар. из 1996 и 2001год<sup>36</sup>, Strauss-а из 1999год<sup>37</sup> и Harison-а из 2004год.<sup>38</sup> Неке студије наводе да недељни надир хемоглобина (AWNH) значајно поправља прогнозу ових болесница и представља значајан фактор преживљавања.<sup>39,40.</sup>

Студија у којој је ординирани еритропоетин је рано обустављена, са укључених 25% планираних пацијената због тромбоемболијских компликација. У поређењу са стандардним трансфузијама овај начин се показао инфериорним.<sup>41</sup>

#### **1.9.4. Клинички стадијум IVб- метстатска болест**

Осим стандардних предтерапијских процедура за постављање дијагнозе овог стадијума неопходан је ЦТ плућа и абдомена. Основни вид лечења болесница стадијума IVб је системска терапија. Примена системске терапије зависи од општег стања болеснице, пратећих обољења а опредељује се за монохемиотерапијски или полихемиотерапијски режим, у зависности од претходно примљене терапије.

Од моноагенаса у метастатској болести, код болесница које нису имале претходну терапију примењују се: цисплатина, ифосфамид, таксани. Комбиновани хемиотерапијски режими се примењују код болесница са бољим општим стањем и адекватном функцијом јетре и бубрега, без коморбидитета. Од комбинованих хемиотерапијских режима највише примењивани режими су: цисплатина и паклитаксел, цисплатина са ифосфамидом, цисплатина и топотекан. Хирургија, радиотерапија и хемиотерапија имају палијативни ефекат код болесница са метастатском болешћу.<sup>31</sup>

### 1.9.5. Рецидиви цервикалног карцинома

Ризик од рецидива цервикалног карцинома у ФИГО стадијуму Iб-IIа је 10% -20%, а у локално одмаклој болести стадијума IIб-IVа ризик од рецидива је 50%-70%. Локални рецидиви и перзистентни цервикални карцином због анантомске локализације представља проблем за било какав терапијски третман. Терапија ће зависити од предходног третмана, захваћености органе мале карлице, периода протеклог од започињања лечења и општег стања болеснице (ECOG PS). Код болесница које су у примарном третману након хируршке интервенције зрачене, са или без конурентне хемиотерапије, а код којих је локални рецидив у малој карлици мањи од 2цм у складу са важећим пропорукама треба да буду подвргнуте пелвичној егзентерацији. Осим одсуства удаљених метастаза, локални рецидив не сме да инфилтрише зидове мале карлице. Пелвична егзентерација подразумева уклањање мокраћне бешике, уретре, гениталних органа укључујући и вулву и вагину, део перинеума и ректум. У последње време се користе две модификације пелвичне егзентерације –предња и задња. Просечно петогодишње преживљавање након предње пелвичне егзентерације је 30-60%, а задње 20-40%. Код болесница које су добиле високе дозе зрачне терапије у претходном третману или код којих је инфилтрисан зид мале карлице локалним рецидивом, у опцији је и латерална проширена ендопелвична ресекција. Компликације, преживљавање и квалитет живота код ове хируршке интервенције су сличне као код пелвичне егзентерације.

Радиотерапија и хемиотерапија код рекурентног и рецидивантног цервикалног карцинома дају палијативни ефекат. Цисплатина у дози од 70-100мг/м<sup>2</sup> у тронедељном режиму као монотерапија или у комбинацији са другим цитостатицима је препорука. Рандомизовани трајали са моноцисплатином или у комбинацији са другим цитостатицима у рецидивантној болести дају ограничен број одговора, у малом броју пацијенткиња продужавају време до прогресије али без утицаја на укупно преживљавање.<sup>31</sup>

### **1.9.6. Терапија локално одмаклих карцинома грлића материце и значај истраживања са становишта актуелности у одеђеној научној области:**

Деведесетих година прошлог века радиотерапија је представљала једину терапијску опцију за групу пацијенткиња са локално одмаклим карциномом грлића материце. Због релапса који се јавља код 20-50% пацијенткиња са IIб стадијумом карциномом грлића материце и 50-75% код пацијенткиња са III стадијумом овог карцинома постоји више стратегија око избора додатног третмана.<sup>41,42.</sup> Неке од тих стратегија укључују додавање радиотерапији: радиопротектора (мисонидазол)<sup>43</sup>, цитопротектора (амифостине)<sup>44</sup>, хипербарична оксигенација<sup>45</sup>, неутронска терапија<sup>46</sup>, хипертермија<sup>47</sup> или хиперфракционисање радиотерапије<sup>48</sup> а све у циљу боље контроле болести.

Од 1990год. почињу истраживања додавања појединих цитостатика радиотерапији-радиопротектора, што би имало за циљ да повећа терапеутски ефекат радијације, повећа осетљивост малигне ћелије, као и опадање туморске репулације у радиосензитивној фази, а тиме онемогући репарацију ћелија након ефекта радиотерапије.<sup>49</sup>

5-флуороурацил, уз цисплатину, је показао синергистичко дејство са радиотерапијом у инхибицији ДНК репликације, потенцирајући туморски ефекат радиотерапије. При том се нешто потенцирају нежељена дејства 5-флуороурацила и то гастроинтестинална и хематолошка.<sup>50</sup> Насупрот томе три рандомизована трајала су указала да уз радиотерапију и цисплатин<sup>51</sup>, 5-флуороурацил даје несумљиву добит (SWOG 87-97, GOG 85, RTOG 90-01<sup>33,52,53.</sup>). При том се јавља нешто већи број нежељених дејстава.<sup>52</sup>

Цисплатина делује такође синергистички са радиотерапијом узрокујући сублетално оштећење туморске ћелије. Нежељена дејства која се при примени испољавају су нефротоксичности, већи број гастроинтестиналних нежељених дејстава и хематолошке компликације.<sup>51</sup>

Након добијања коначних резултата пет конфирмационих студија цисплатин је заузео централно место у терапији локално одмаклог карцинома грлића материце. Финални резултат тих истраживања је био да конкурентна цисплатинска терапија у дози

од 40мг/м<sup>2</sup> са радиотерапијом смањује ризик од релапса код ових пацијенткиња за око 50% и знатно поправља пелвичну контролу болести и продужава преживљавање.<sup>33,52-55.</sup> Максимална недељне доза цисплатина остала је потврђена и у студији Нугета и сарадника.<sup>56</sup>

Комбинације цисплатине са другим цитотоксичним лековима уз радиотерапију су истоверемено биле предмет истраживања. Најчешће је у тим студијама радиотерапији и цисплатини додаван 5-флуороурацил, митомицин, хидроксиуреја. У новије време паклитаксел, капецитабин, гемцитабин, надаплатин, ифосфамид, топотекан, иринотекан. Све ове комбинације са цисплатином нису дале значајно бољу контролу болести, сем комбинације са гемцитабином али уз знатне токсичности које су битно продужавале укупно трајање третмана (утичући на укупан одговор). Монотерапије и комбинације других цитостатика уз радиотерапију за лечење локално одмаклих карцинома грлића материце нису дале резултате упоредиве са цисплатинским режимима.<sup>57</sup> У току су истраживања комбинације зрачне терапије са таргет терапијом ( инхибиторима неоангиогенезе, епидермалним фактором раста, инхибиторима тирозин киназе, mTOR инхибиторима) и комбинованим цисплатинским режимима.<sup>58-60.</sup>

Гинеколошка онколошка група (ГОГ) 85 је у периоду од 1986 до 1990 године третирао 386 пацијенткиња са цервикалним карциномом стадијума Пб-IVа подељених у две групе третиране цисплатином уз 5-флуороурацил у четвородневном режиму уз радиотерапију у једној групи док је радиотерапији у другој групи додавана хидроксиуреја. Резултат овог истраживања је продужење времена до прогресије и укупног преживљавања(петогодишње преживљавање је 63% у цисплатинској групи, на супрот 47% у групи која је примала хидроксиуреју). Постигнута је медијана преживљавања од 8,7 година. Акутне хематолошке компликације (леукопеније) градуса 4 су чешће биле код пацијенткиња у којој је ординирана хидроксиуреја, 24% и 4% у комбинованој хемиотерапијској групи. Гастринтестинална нежељена дејства градуса 3 и 4 су била чешћа у групи пацијенткиња које су примале комбинацију цисплатина са 5-флуороурацилом и јавиле су се у 8% пацијенткиња. Остале акутне токсичности су се јављале у обе групе подједнако а градуса 3 и 4 у мање од 2% пацијенткиња. Касне компликације су забележене код по 16% пацијенткиња градуса 3 и 4 у обе терапијске групе.<sup>52</sup>



Студија Радиотерапијске онколошке групе (РТОГ) 90-01-поредила је само радиотерапију на супрот радиотерапији уз цисплатину са 5-флуороурацилом и укључивала 389 пацијенткиња са цервикалним карциномом стадијума Iб-IVа у периоду од 1990-1997г. Петогодишње преживљавање у групи у којој је радиотерапији додавана хемиотерапија било је 73% на супрот 58% код жена у којих је примењивана само радиотерапија. У хемиотерапијској групи је редукован и ризик од релапса болести за 51% (95%CI,36-66) уз нешто више нежељених ефеката. Најчешћа акутна нежељена дејства у овој студији су била у терапијској групи где је ординирана хемиотерапија на супрот групе која је само зрачена. Ова нежељена дејства су била хематолошка а градуса 3 код 33% пацијенткиња и градуса 4 код 11% пацијенткиња од 195 третираних. Код пацијенткиња које су само зрачене хематолошке компликације градуса 3 су забележене код 2 пацијенткиње од 193. Акутна нежељена дејства везана за ректум и цревне компликације градуса 3 су се јавиле код 12 пацијенткиња и градуса 4 код 5 пацијенткиња на супрот друге групе где је забележена само код једне пацијенткиње градуса 3 ово нежељено дејство. Мучнина и повраћање градуса 3 у групи са хемиотерапијом су се јавиле код 14 пацијенткиња а градуса 4 код 3 пацијенткиње. Градуса 3 мучнине се јавио само код 1 пацијенткиње у групи која је зрачена. Акутне компликације на бешици и кожне компликације високог градуса су се јављале код 1 до 2% пацијенткиња. Касне компликације градуса 3 и 4 су се јављале подједнако у обе групе пацијенткиња и то најчешће на цревима и ректуму а до 10% пацијенткиња је развило ове компликације.<sup>53</sup>

Студија Гинеколошке онколошке групе (GOG 120) -поредила је групе пацијенткиња којима је радиотерапији додаван цисплатина у једној, цисплатина, 5-флуороурацил и хидроксиуреја у другој и у трећој групи радиотерапији је додавана хидроксиуреја. Студија је обављана у периоду од 1992-1997године и обухватила је 526 пацијенткиња стадијума IIб-IVа цервикалног карцинома. У обе групе са цисплатином је постигнуто боље петогодишње преживљавање (60% и 58%) на супрот 34% у групи која је уз зрачну терапију добијала хидроксиуреју. Након 10 година разлика у преживљавању се одржава (53%,53% и 34%) за  $p < 0.001$ . Слични резултати су добијени за групу болесница са стадијумом IIб и стадијумом III за  $p < 0.025$ . Акутне и касне компликације лечења су биле компарабилне са претходним студијама.<sup>54</sup>

Студија Југо-Западне Онколошке групе (SWOG 87-97/GOG 109)-поредила је две групе пацијенткиња са радиотерапијом уз 5-флуороурацил и цисплатину са групом која је само зрачена. Студија се одвијала у периоду од 1992-1996године, а обухватала је 268 пацијенткиња са цервикалним карциномом стадијума Ia2-IIa при чему су као прогностички фактори од утицаја на исход терапије узимани у обзир: патохистолошка потврда метастаза у пелвичним жлездама, параметријална инфилтрација, захваћеност маргина као и време које протекне од хирургије до започињања лечења. Резултати који су добијени су: петогодишње преживљавање у групи болесница које су примале цисплатину и 5-флуороурацил уз радиотерапију 81% насупротив 71% у групи која је само зрачена.<sup>33</sup>

Пета конфирмациона студија је студија- Гинеколошке Онколошке Групе (ГОГ 123) која је третирали 369 пацијенткиња са стадијумом Ib2 цервикалног карцинома у периоду од 1992-1997год радиотерапијом насупротив групи која је третирана радиотерапијом уз цисплатину. Резултати су: трогодишње преживљавање у групи са цисплатином је 83% насупротив 74% у болесница у групи само са радиотерапијом (p= 0.008).<sup>55</sup>

Само једна велика рандомизирана студија није показала значајну добит од хеморадиотерапије (цисплатина и 5-флуороурацил) за локално одмакле карциноме грлића материце.<sup>61</sup> Две мање студије указују исто тако на инфериорност овог режима, најчешће због малих група третираних пацијената при чему је при статистичкој обради интервал поверења мали па су и закључци неевалуабилни.<sup>62,63</sup>

Студија Ланциана и сар , из 2005 године показује боље резултате за пацијенткиње са локално одмаклим карциномом грлића материце које су примале недељни цисплатин у односу на пацијенткиње које су уз радиотерапију добијале континуирану венску инфузију 5-флуороурацила. Студија је указала на боље четворогодишње преживљавање код болесница које су примале недељну цисплатину у односу на континуирану венску инфузију 5-флуороурацила са радиотерапијом (68% насупротив 61%). Ова студија је потврдила инфериорност моно-5-флуороурацила као радиопотенцијатора.<sup>64</sup>

Приказане студије су значајно промениле стандарде у лечењу пацијенткиња са локално одмаклим карциномима грлића материце

Резултати студија по ауторима, примењени хемиотерапијски режими, просечно време праћења, број укључених пацијената као и четворогодишња преживљавања приказани су у Табели 3.

Аутор	Хемиотерапијски режим	Медијана праћења(месеци)	Број пацијената	4-годишње преживљавање(%)
Whitney	5-ФУ/Цис	104	368	68
Rose	Недељни Цис	35	192	66
Rose	5-ФУ/Цис	35	191	66
Eifel	5-ФУ/Цис	55.2	195	73 (петогодишње преживљавање)
Lanciano	Недељни Цис	40.6	159	68
Lanciano	Континуирани 5-Фу	39.6	157	61

**Табела 3.** Поређење преживљавања по хемиотерапијским режимима и ауторима.

Мета анализа базирана на 18 трајала спроведених у 11 земаља афирмише хеморадиотерапију као терапију избора код локално одмакле карциноме грлића материце са добити у петогодишњем преживљавању од 6% (од 60% до 65% HR:0,81) са петогодишњим преживљавањем без болести 58% пацијенткиња ове групе. Мултиваријантне анализе спроведених студија, дају препоруке за болеснице са локално одмаклим карциномом грлића материце за недељни цисплатински режим уз зрачни третман проширеним пољима или комбиновани цисплатински режим узимајући у обзир само неке прогностичке факторе, без подробне анализе предиктивних фактора одговора на моноцисплатински режим или комбиновани цисплатински режим уз 5-флуороурацил са радиотерапијом.<sup>65</sup>

Индивидуализација хемиотерапијских режима уз зрачни третман, омогућила би дуже укупно преживљавање и преживљавање без знакова болести болесница са локално одмаклим карциномом грлића материце уз прихватљив број и градус акутних и хроничних компликација. На основу до сада анализираних прогностичких фактора није могуће утврдити које болеснице са локално одмаклим карциномом грлића у оквиру сваког стадијума болести и у односу на друге предтерапијске клиничко-патолошке прогностичке чиниоце, ће бити у индикацији за недељни цисплатински режим или комбиновану цисплатинску терапију уз радиотерапију.

Даља индивидуализација терапије могла би ићи у смеру додавања овој комбинацији цитостатика таргет терапије, а резултати неких новијих студија које су у току и дају охрабрујуће резултате.<sup>58-60</sup>

## 2. ЦИЉ СТУДИЈЕ

1. Утврђивање постојеће разлика између контролне(недељни моцисплатински режим уз радиотерапију) и експерименталне групе пацијенткиња (тронедељни комбиновани хемиотерапијски режим уз радиотерапију) код пацијенткиња са локално одмаклим карциномом грлића материце, у току терапије и након терапије, једногодишњем, двогодишњем, трогодишњем и петогодишњем периоду, у односу на:

- присуство акутних компликација: хематолошке, гастроинтестиналне, кожне, генитоуринарне, хепатотоксичност и нефротоксичност,.
- присуство хроничних компликација: везико-вагиналне фистуле, ректо-вагиналне фистуле, фиброза мокраћне бешике, уретралне стенозе, вагиналне стенозе, кожне компликације, постирадијациони колитис.
- време до појаве локалне прогресије,
- време до појаве удаљених метастаза,
- присуство анемије пре започињања лечења и утицај на време до прогресије и укупно преживљавање,
- петогодишње преживљавање,
- захваћеност парааорталних лимфних жлезда пре започињања лечења и утицај на време до прогресије и укупно преживљавање.

2. Утврђивање постојања значајних разлика у ефекту терапије унутар сваке испитиване групе, у току терапије, једногодишњем, двогодишњем, трогодишњем и петогодишњем периоду, у односу на предтерапијске чиниоце:

- опште стање пацијенткиња,
- године живота,
- дијаметар тумора,
- хистолошки градус тумора,
- анемију пре започињања лечења.

## 3. БОЛЕСНИЦЕ И МЕТОДЕ

### 3.1. Испитивана популација

Ова опсервациона ретроспективна кохортна студија је спроведена на основу увида у медицинску документацију пацијенткиња лечених у двогодишњем периоду (2006.-2008год.) у Центру за онкологију и одобрена је од стране Етичког комитета Клиничког Центра Крагујевац.

Студијом су обухваћене 154 пацијенткиње одабране из целокупне популације болесница које су у овом периоду приказиване Онколошком конзилијуму због локално одмаклог карцинома грлића материце (иноперабилни случајеви, стадирани на основу клиничког прегледа и ЦТ налаза), ФИГО (*Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique*) стадијума IIб - IVа са добрим општим стањем (ECOG PS) од 0-2 . Одређивање стадијума болести се врши на основу клиничког налаза и резултата визуализационих прегледа, као и налаза ЦТ-а мале карлице и абдомена са контрастом. Захваћености парааорталних лимфатика се истовремено процењивала на основу ЦТ налаза при чему су као позитивни узимани лимфни чворови већи од 10мм измерени у највећем дијаметру.

Из студије су искључене пацијенткиње чији је апсолутни број неуртофила био мањи од  $1,5 \times 10^9$ /л, број тромбоцита мањи од  $100 \times 10^9$ /л, билирубин 1,5 пута повишен у односу на институцијалне нормалне вредности, АСТ повишен више од 3 пута у односу на максималне институцијалне вредности, серумски креатинин мањи од 150г/л, клиренс креатинина мањи од 50мл/мин. Из студије су такође искључене пацијенткиње са озбиљним коморбидитетима: срчана инсуфицијенција, карцином друге локализације, билатерална хидронефроза, као и унилатерална хидронефроза која захтева перкутану нефростому.<sup>66</sup>

Опште стање болесница процењивано је на почетку лечења и градирано по ECOG PS градацијом од 0 до 5 при чему су у третману биле болеснице доброг општег статуса (PS од 0-2):

ECOG PS 0 - без симптома и знакова болести.

ECOG PS 1 - са минималним знацима и симптомима болести.

ECOG PS 2 - мање од 50% активног времена везано за постељу.

ECOG PS 3 - више од 50% будног времена везани за постељу.

ECOG PS 4 - потпуно везан за постељу.

ECOG PS 5 - мртав.<sup>67</sup>

## **3.2. Узорковање**

Одлука о начину лечења болесница је доношена на основу клиничке процене надлежног конзилијума и то на један од два начина: а) монотерапија цисплатином уз радиотерапију или б) комбиновани тронедељни протокол цисплатина уз радиотерапију. Из наведеног пула, у дефинисаном временском периоду, су укључене болеснице у ову студију, до броја предвиђеним прорачуном студијског узорка. Да би узорци били хомогени, укључивање болесница у студију је стратификовано у четири групе, према ФИГО стадијуму болести Пб, Ша, Шб и IVа. Претходно искуство указује да је око 50% болесница у првој подгрупу, по око 20% у другој и трећој и свега 10% у најтежој, четвртој групи. Наведени релативни однос је кориштен за одређивање најмањег броја испитаница у подгрупама, и у групама, укупно. Болеснице су алоциране у групе и даље у подгрупе према редоследу конзилијарног протокола, од времена лечења, а имајући у виду укључујуће и искључујуће критеријуме.

## **3.3. Терапијске процедуре**

### **3.3.1. Радиотерапија**

Код свих пацијенткиња је након потписивања информисаног пристанка у складу са Хелсиншком декларацијом, спровођана је идентична радиотерапија. Узимајући у обзир

локално узрапредовалу болест болесница, поштован је протокол радиотерапијског лечења. Боленице су биле озрачене транскутаном радиотерапијом (ТКР) пуном планираном транскутаном дозом, а затим је једном недељно извођена по једна апликација интракавитарне брахитерапије (ИКБ), с тим што је временски размак између ова два модалитета зрачења био краћи од 2 недеље.

Транскутана туморска доза (ТД) је била 50,4 Гр до 54 Гр, стандардним режимом фракционисаја (1,8-2 Гр дневно). Доза је апликована техником изоцентра стандардним пољима и то: до 45 Гр са два супротна поља (антеропостериорно-АП/постероантериорно ПА), уз наставак до пуне планиране дозе, бочним пољима. Стандардна поља су коришћена у циљу хомогеног озрачивања мете (тумора) и регионлних лимфатика (парацервикални, параметријални, утеросакрални, илијачни и обтураторни лимфни нодуси), уз поштеду околног здравог ткива – танког црева, мокраћне бешике и ректума применом оловних блокова у угловима АП/ПА поља (заштита вијуга танког црева). Бочним пољима у наставку зрачног третмана смањивана је запремина мокраћне бешике и ректума у зрачном снопу. Заштитним блоковима штитиле су се и главе фемура. Како би се наведени циљ ТКР постигао, обрада болесница подразумевала је симулацију поља у лежећем ставу и положају супинације уз баријумски контраст пер ос, пре симулације поља, а у циљу визуелизације вијуга танког црева. Границе поља одређиване су према анатомским (коштаним) структурама и то:

#### 1. Границе АП поља:

Горња – доња граница споја Л4-Л5 пршљенских тела.

Доња – доња ивица обтураторног отвора (када постоји вагинално ширење тумора (граница 3цм изнад видљиве туморске масе – визуелизована тампоном натопљеним контрастом)

Бочне – 2цм латерално од унутрашњег коштаног прстена пелвиса.

#### 2. Границе бочних поља:

Напред – спољашње ивице пубичне симфизе.



Позади – тангенцијално у односу на спољашњу површину сакрума.

Када је постојала ЦТ верификована пара-аортална лимфаденопатија, болеснице су третиране проширеним пољима (парааортална) поља чије су границе биле одређене на следећи начин:

Горња – горња граница пршљена Л1(најмање)

Доња – горња ивица стандардног пелвичног поља.

Бочне – врх процесуса трансверзуса пршљенова (ширина поља просечно 8 цм).

Симулација овог поља вршена је у лежећем ставу и положају пронације, са дубином поља одређиваном на основу ЦТ снимка.

Транскутано зрачење пелвичним пољима, спроведено је фотонима линеарног акцелератора (ЕЛЕКТА) енергије 10 МВ за АП/ПА поља тј. 18 МВ за бочна поља. У случају да је АП дијаметар болеснице мањи од 20цм, коришћена је енергија од 6 МВ. Такође за озрачивање парааорталних лимфних чворова коришћени су фотони енергије од 6 МВ.

Брахитерапија је захтевала припрему болесница. Вече пре интракавитарне апликације, пласиране су дубоке клизме уз дводневну дијету како би се танкоцреви садржај максимално испразнио у циљу смањивања запремине вијуга танког црева. Интракавитарна брахитерапија била је извођена „remote afterload“ техником – уз претходно пласиране и у вагину тампониране водиче увођени су извори зрачења (Ир-192 активности од 0,5 до 1 Гр) у режиму ХДР зрачења (high-dose-rate) више од 20цГр/мин) апарата микро-Селектрон. Болесницама су пласирана два овоида (у форниксе вагине) са утерином сондом дужине 4-8цм зависно од дубине кавума уз претходну дилатацију грлића материце Хегаровим дилататорима. Системом за фиксацију катетери су се причвршћивали за гинеколошки сто на коме је болесница лежала у положају за литотомију. Пре зрачног третмана, у циљу планирања дистрибуција дозе, учињене су АП и профилна радиографија.

За прорачун дозе коришћен је Манчестерски систем:

- тачка А = 2цм супериорно од доњег краја цервикса и 2цм латерално од цервикалног канала (анатомски одговара месту укрштања уретера и а. утерине);
- тачка Б = 3цм латерално од тачке А;

- доза на мокраћну бешику (тачка Ц) и ректум (така Д) одређивала се у тачкама добијеним радиографијом са контрастом у бешици и ректуму. У мокраћну бешику се пласирао Фолијев катетер са растегљивим балоном испуњеним контрастним средством. Средиште балона се обележавало на АП и латералној радиографији карлице болеснице. Тачка на ректуму одређивала се у средини растојања између овоидних извора на АП радиографији, док је на латералној радиографији 0,5цм од задњег зида вагине која се визуелизује контрастом.

ИКБ ТД у тачки А била је од 25 Гр до 35 Гр у 5 фракција, с тим што је, у зависности од степена инфилтрације параметријума или ректума/мокраћне бешике, додавано још 5,4 Гр- 9 Гр.<sup>68,69.</sup>

### **3.3.2. Хемиотерапија**

Хемиотерапија код свих пацијенткиња експерименталне групе је започињана другог дана радиотерапије и то : први дан је примењивана цисплатина у дози 75мг/м<sup>2</sup> уз адекватну хидрацију (1000мл натријум-хлорида 0,9%) пре цитостатика ординирање је антиеметик (гранисетрон или ондасетрон), затим цисплатин у 500мл 5% глукозе, након тога још 500мл рингера. Другог дана је започињано ординирање 5-флуороурацила у укупној дози од 4г/м<sup>2</sup> у четвородневној континуираној инфузији-(96 часова -1г/м<sup>2</sup> у 500мл 0,9% натријум-хлорида за 24 сата). Зрачни третман није прекидан у дане ординирања хемиотерапије, а хемиотерапија се понављала 21 и 42 дана зрачне терапије.

Код свих пацијенткиња контролне групе је ординирање недељни цисплатин у дози од 40мг/м<sup>2</sup> и то другог дана од започињања зрачне терапије. Хемиотерапија је окончавана на два сата пре зрачног третмана до укупно 5 до 6 недеља. У обе групе пацијенткиња укупно трајање третмана је 55-65 дана. Хемиотерапију је планирао и контролисао медикални онколог, а радиотерапију (транскутану и интракавитарну) радиотерапеут.<sup>53</sup>

### **3.4. Праћени лабораторијски параметри и критеријуми токсичности**

Лабораторијска обрада је рађена на почетку третмана и сваке недеље у току трајања третмана а токсичности су верификоване по СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) критеријумима (верзија 3.0). Недељно је рађена хематолошка обрада са диференцијалном формулом леукоцита. Градиране су следеће токсичности:

- гастроинтестиналне и то мучнина, повраћање, проливи као и пораст билирубина и аминотрансферазе, АЛТ и АСТ пре сваког хемиотерапијског третмана,
- недељно је рађен ниво хемоглобина (као и пре започињања лечења) при чему с вредност за хемоглобина мање од 100г/л узимане за вредност која сигнификантно утиче на хипоксију тумора и корелирају са лошијом прогнозом и кориговане су трансфузијама деплазматисаних еритроцита. Истовремено је праћен и укупан број леукоцита са диференцијалном формулом као и број тромбоцита,
- нефротоксичности(ниво серумског креатинина, уреје, електолита пре сваког хемиотерапијског третмана).<sup>70,71</sup>

Токсичности опсервиране у оквиру 60 дана од завршетка третмана су третиране као акутне, а оне настале након тога као хроничне, градиране у сладу са градацијама Европске Радиотерапијске групе (RTOG/EORTC) узимајући у обзир све мањкавости ове скале градирања касних токсичности (везаних за процену касних нежељених дејстава везаних за бешику, као и за цревне токсичности).<sup>72</sup>

### **3.5. Евалуација одговора на терапију**

Одговор на терапију је дефинисан по РЕЦИСТ 1.0 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) критеријумима, а на основу ЦТ прегледа пре и 30 дана по завршетку терапије. Контроле су вршене свака два месеца у току прве године по окончаном лечењу, затим свака три месеца у другој години, а након тога су планиране контроле на шест до осам месеци. Праћено је преживљавање пацијенткиња у петогодишњем периоду. Статус

болести и праћење нежељених ефеката терапијског третмана процењивани су на основу анамнезе, физикалног прегледа, лабораторијске и радиолошке обраде. Сумња на релапс болести је потврђиван биопсијом увек кад је било могуће.

Одговор на терапију је процењиван 30 дана након окончане терапије као комплетан (CR) дефинисан као клиничко и ЦТ одсуство тумора, парцијални одговор (PR) као клиничко и ЦТ смањење туморске промене за 50% у најдужем дијаметру у односу на почетак лечења без верификовања нових лезија. Стабилизација болести (SD) смањење промене мање од 50% или увећање мање од 25% а без присуства нових лезија, а у односу на почетак лечења и прогресија болести (PD) као увећање туморске промене 25% у односу на почетак лечења и/или присуство нових промена, а у односу на почетак лечења.<sup>73</sup>

### **3.6. Статистичка анализа**

Прорачун узорка је заснован на подацима студије која је анализирала претходне резултате истраживачке групе Ејфелове и сарадника, RTOG-9001, (субанализа само за локално одмакле карциноме грлића материце) у којој су испитиване различите комбинације радиотерапије и протокола хемиотерапије са 5-флуороурацилом и цисплатином. У петогодишњем преживљавању, максимална разлика између група је била 21% (58% vs. 79%).<sup>74</sup> Имајући у виду ове податке, снагу студије 0.8, алфа грешку 0.05, однос броја испитаника у групама 1:1, и хи-квадрат тест за два независна узорка, коришћењем одговарајућег рачунарског програма израчунат је узорак од по 77 испитаника, тако да је укупан студијски узорак утврђен на 155 болесница.

Примарне, зависне варијабле су преживљавање без напредовања болести и укупно преживљавање. За поређење ова два третмана рачуна се од дана ступања у студију (дана потписивања информисаног пристанка) па до дана смрти или дана последње посете. Смрт изазвана другим обољењима значила је искључивање из обраде за статистику. Време до прогресије (локалне прогресије и појаве удаљених метастаза) је рачунато као секундарна исходна, зависна варијабла, од тренутка завршетка третмана до појаве првих знакова напредовања болести (ЦТ-ом и клиничким прегледом), појаве других озбиљних обољења, све до датума последње посете.

Независне варијабле које су праћене а које могу да утичу на преживљавање су: а) присуство акутних компликација: хематолошке, хепатотоксичност, нефротоксичност, гастроинтестинална, генитоуринара, кожна б) присуство хроничних компликација: везико-вагиналне фистуле, ректо-вагиналне фистуле, фиброза мокраћне бешике, уретралне стенозе, вагиналне стенозе, кожне компликације, постирадијациони колитис, ц) присуство анемије пре започињања лечења као и току лечења и утицај на време до прогресије и укупно преживљавање, д) захваћеност парааорталних лимфних жлезда пре започињања лечења и утицај на време до прогресије и укупно преживљавање. Ове варијабле ће се кватнификовати према дихотомном принципу (присутно/одсутно) или нумеричким континуираним параметрима (време до појаве).

У анализи добијених резултата за сагласност расподеле поређених резултата са нормалном расподелом коришћени су графици: Normal Q-Q Plot и Histogram, као и тестови: Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk.

За опис параметара од значаја а у зависности од њихове природе, коришћене су мере дескриптивне статистике: фреквенције, проценти, средња вредност (просек), медијана, стандардна девијација (СД) и опсег (распон).

За тестирање разлика између параметара а у зависности од њихове природе, коришћени су Asymptotic Wilcoxon rank sum test, Pearson  $\chi^2$  test и Fisher exact тест.

За приказ укупног преживљавања, времена до прогресије болести, вероватноће појаве локалног рецидива као и вероватноће до појаве удаљене метастазе коришћена је Kaplan-Meier product-limit метода а за њихов опис коришћене су медијане Survival Analysis и одговарајући 95% интервали поверења (95%CI). За тестирање разлика у укупном преживљавању, времену до прогресије болести, вероватноће појаве локорецидива и вероватноће до појаве удаљене метастазе у односу на параметре од значаја, коришћен је и Log-rank тест.

За процену утицаја фактора од значаја на укупно преживљавање и време до прогресије болести, коришћен је Cox-ov пропорционални хазардни модел. За испитивање статистичке значајности коришћен је Likelihood ratio тест.

Анализа података је рађена у статистичком програму R(version 2.8.0 (2008-10-20) Copyright (C) 2008 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0).

За графички приказ података коришћен је Microsoft Office Excel 2003 <sup>75</sup>

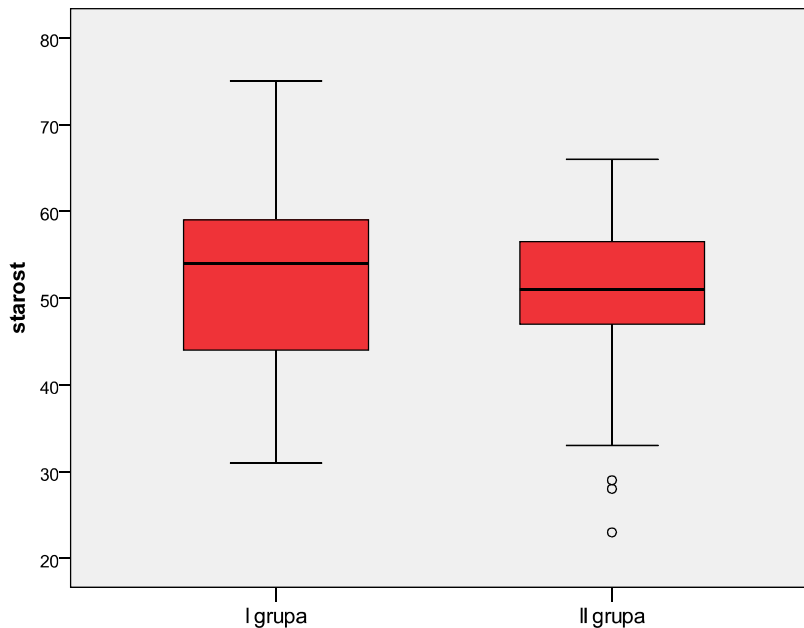
## 4. РЕЗУЛТАТИ

*Терапијска група I (радиотерапија уз недељни моноцисплатин )*

*Терапијска група II (радиотерапија уз тронедељну комбиновану хемиотерапију цисплатине и 5-флуороурацила*

### *Клинички и хистолошки стадијум болести*

Просечна старост испитаница, у посматраним терапијским групама, није се статистички значајно разликовала (t-test;  $p=0,118$ ), (табела 4.1). Просечна старост испитаница у терапијској групи I била је  $52,88 \pm 9,82$  година, а у групи II  $50,50 \pm 8,82$  година, (слика 4.1).



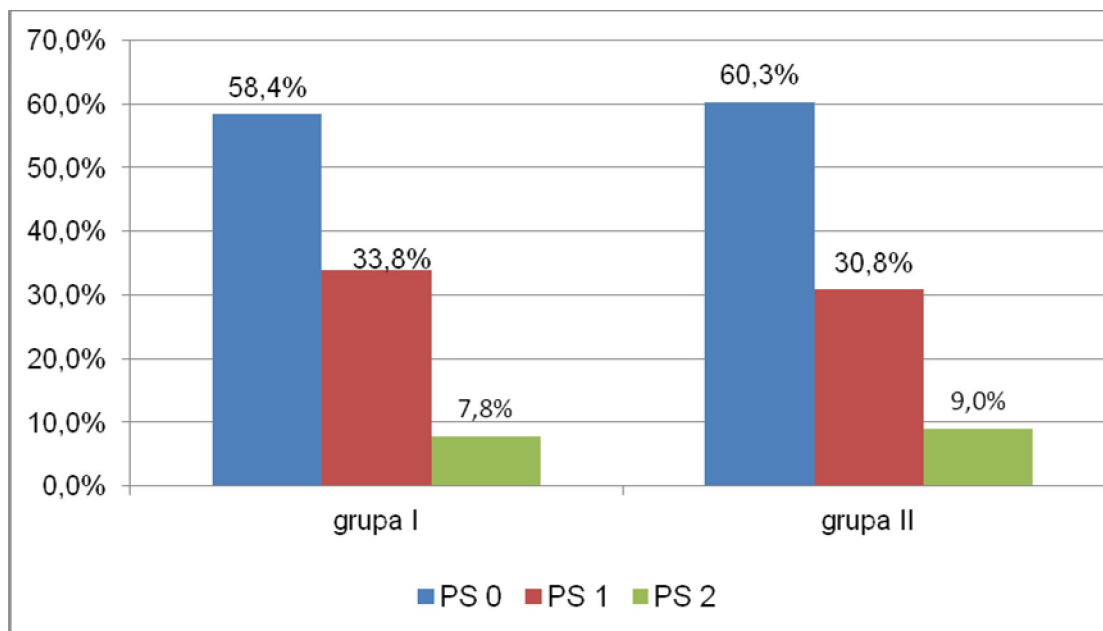
**Слика 4.1. Старост испитаница**

Није уочена статистички значајна разлика у заступљености испитаница са различитим општим стањем (PS статусом) између анализираних група испитаница са различитим терапијским приступом у лечењу локално одмаклих карцинома грлића материце, (табела 4.1). Више од половине испитаница у обе групе било је имало је PS статус 0, док је испод 10% испитаница у обе групе имало PS статус 2, (слика 4.2).

Опште карактеристике	Терапија		Значајност
	Група I	Група II	
Број испитаница N	77	78	
Старост ( $X \pm SD$ (Med, min-max))	52,88 $\pm$ 9,82 (54; 31-75)	50,50 $\pm$ 8,82 (51; 23-66)	<sup>a</sup> p=0,118
PS статус n (%)	0	45 (58,4%)	<sup>b</sup> p=0,908
	1	26 (33,8%)	
	2	6 (7,8%)	
Клинички стадијум болести (ФИГО) n (%)	IIb	38 (49,4%)	<sup>b</sup> p=0,979
	IIIa	16 (20,8%)	
	IIIb	16 (20,8%)	
	IVa	7 (9,1%)	
		38 (48,7%)	
		16 (20,5%)	
		18 (23,1%)	
		6 (7,7%)	

\*статистички значајна разлика; <sup>a</sup>t-тест; <sup>b</sup> $\chi^2$ -тест

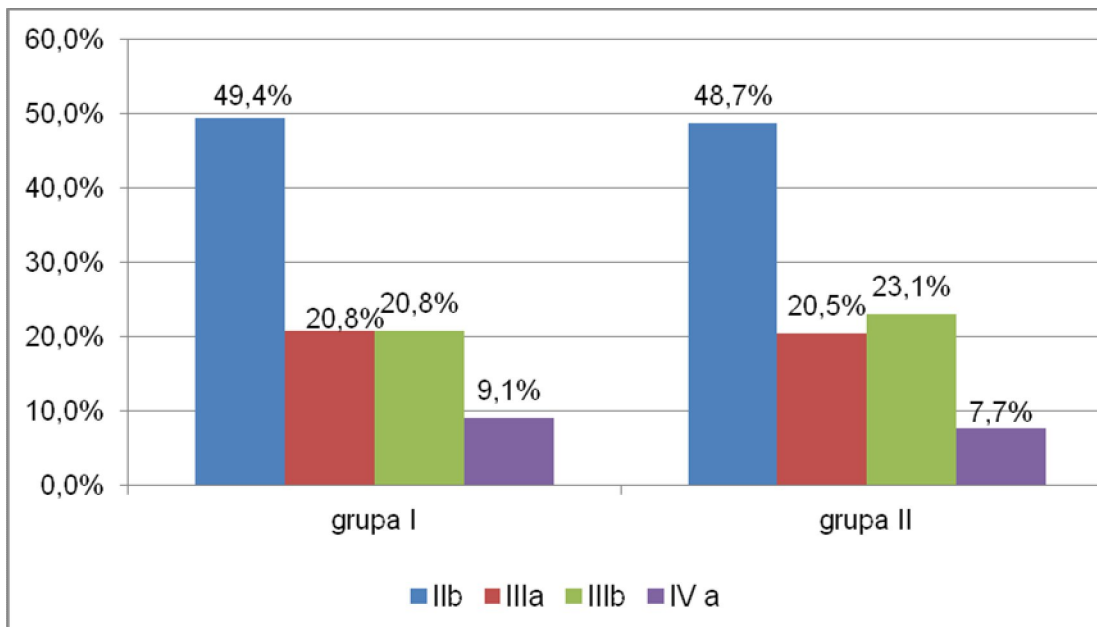
**Табела 4.1** Старост испитаница и клинички стадијум болести



**Слика 4.2.** PS статус

Између посматраних терапијских група испитаница није уочена статистички значајна разлика у клиничком стадијуму болести, Табела 4.1. У обе анализиране групе око

половина испитаница било је у стадијуму болести ФИГО IIб, учесталост испитаница са стадијумом болести ФИГО IIIа и IIIб била је приближно иста и износила је око 20%, у обе групе. Испод 10% испитаница у обе терапијске групе било је у стадијуму болести ФИГО IVа, (слика 4.3).



Слика 4.3. Клинички стадијум болести

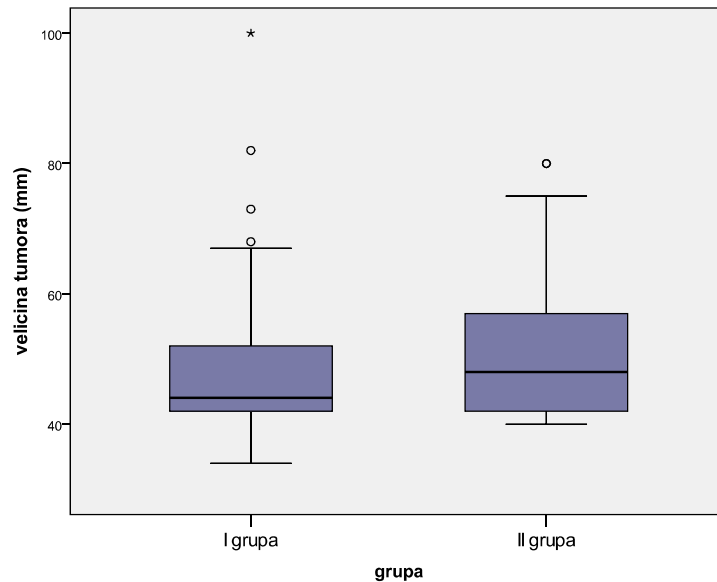
Опште карактеристике	Терапија		Значајност
	Група I	Група II	
Величина тумора ( $X \pm SD$ (Med, min-max))	47,92 $\pm$ 10,31 (44; 34-100)	50,44 $\pm$ 10,32 (48; 40-80)	<sup>a</sup> p=0,072
Величина тумора n (%)	$\leq 50$ mm 56 (72,7%)	48 (61,5%)	<sup>b</sup> p=0,138
	$> 50$ mm 21 (27,3%)	30 (38,5%)	
Патохистолошки тип тумора n (%)	Аденокарцином 1 (1,3%)	6 (7,7%)	<sup>b</sup> p=0,055
	Планоцелуларни карцином 76 (98,7%)	72 (92,3%)	
Хистолошки градус тумора n (%)	HG I 38 (49,4%)	22 (29,3%)	<sup>b</sup> p=0,027*
	HG II 33 (44,0%)	46 (61,3%)	
	HG III 4 (5,3%)	7 (9,3%)	
Нуклеарни градус тумора n (%)	NG I 32 (42,1%)	14 (18,9%)	<sup>b</sup> p=0,004*
	NG II 33 (43,4%)	51 (68,9%)	
	NG III 11 (14,5%)	9 (12,2%)	

\*статистички значајна разлика; <sup>a</sup>Mann Whitney U test; <sup>b</sup> $\chi^2$  2-test;

Табела 4.2. Величина тумора и хистолошки градус

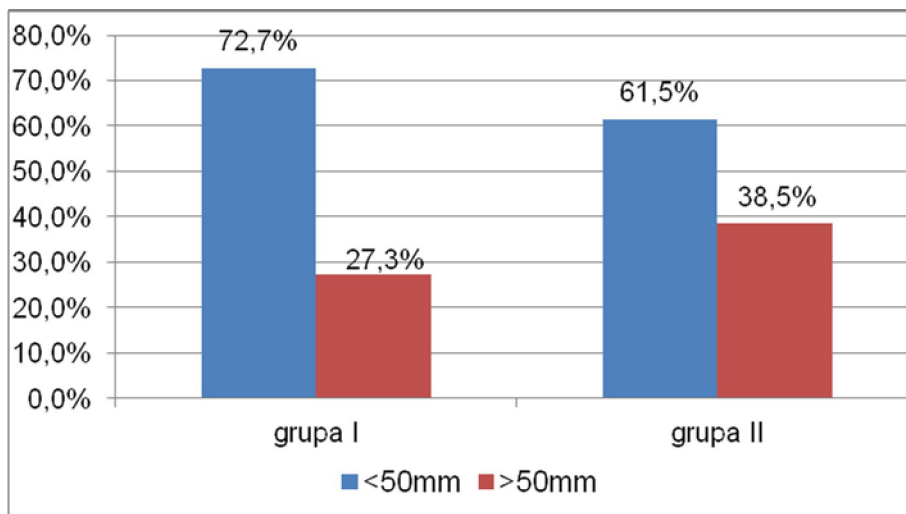


Није уочена статистички значајна разлика у величини тумора између испитаница у терапијским групама I и II, табела 2. У групи I величина тумора се кретала од 34 до 100мм, са медијаном 44, а у групи II од 40 до 80мм са медијаном 48, (слика 4.4).



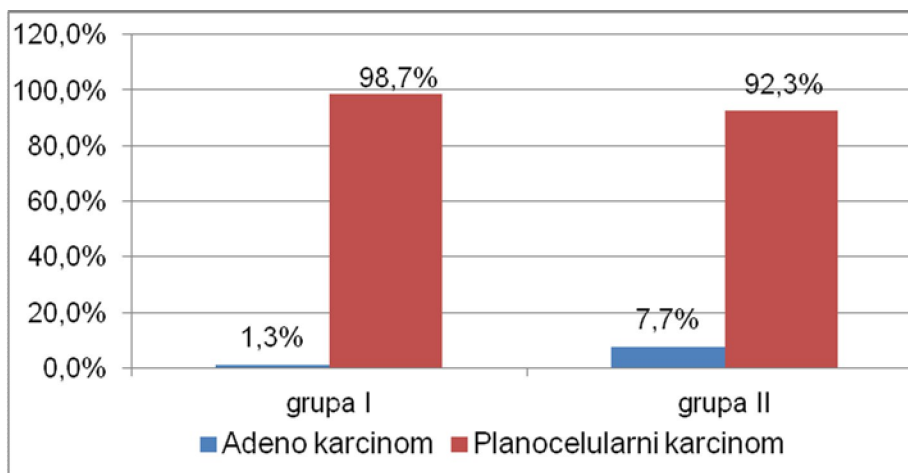
**Слика 4.4 . Величина тумора**

Између анализираних група испитаница није уочена статистички значајна разлика ни у учесталости испитаница са тумором величине мање или једнаке од 50мм и тумором већим од 50мм, табела 2. У обе групе, испитанице са тумором мањим и једнаким од 50мм биле су више заступљене, (слика 4.5).



**Слика 4.5.** Величина тумора

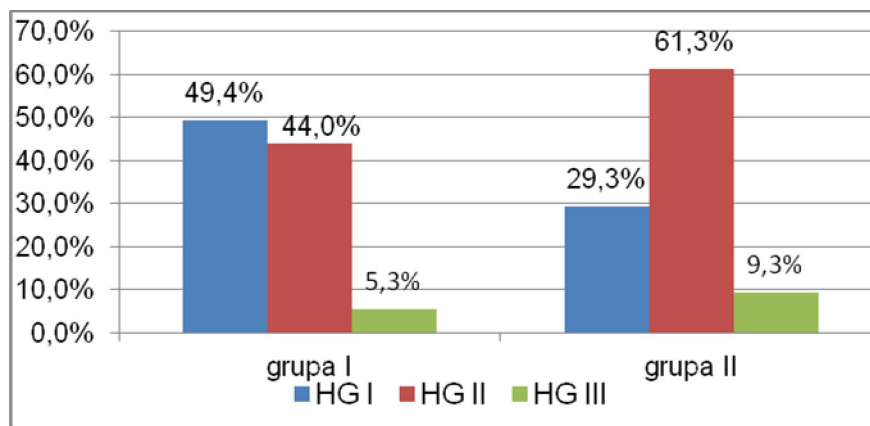
Између анализираних група испитаница са различитом терапијом примењиваном ради лечења локално одмаклих карцинома грлића материце, није уочена статистички значајна разлика у патохистолошком типу тумора, (табела 4.2). У обе групе, испитанице са планоцелуларним карциномом биле су заступљене са више од 90%, (слика 4.6).



**Слика 4.6.** Патохистолошки тип тумора

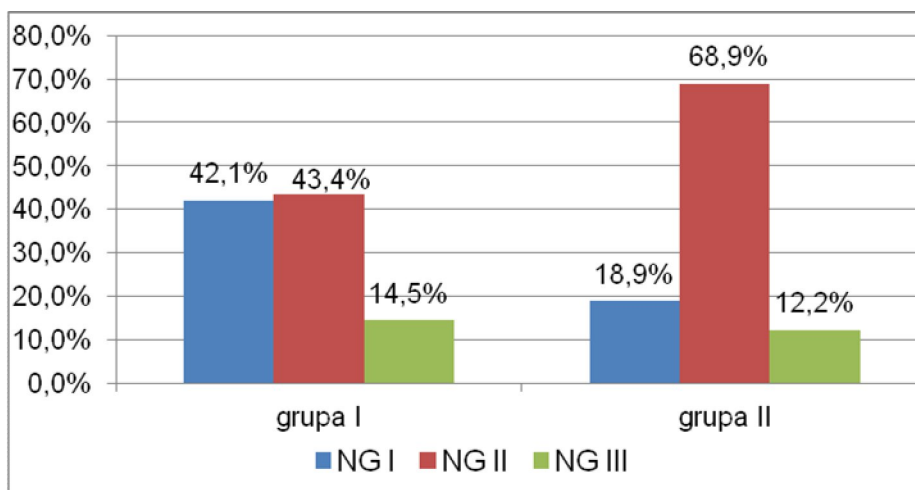
Измеђи пацијенткиња у терапијским групама I и II, уочена је статистички значајна разлика у хистолошком градусу тумора, (табела 4.2). У обе групе испитаница најмање је било оболелих са тумором хистолошког градуса III. У групи I, испитанице са

хистолошким градусом тумора I и II биле су приближно исто заступљене, док су у групи II најбројније биле испитанице са тумором хистолошког градуса II, (слика 4.7).



**Слика 4.7.** Хистолошки градус тумора

Између анализираних група испитаница уочена је статистички значајна разлика и у нуклеарном градусу тумора, (табела 4.2). Као и код хистолошког градуса и овде је најмање испитаница имало нулеарни градус тумора III и у терапијској групи I и у терапијској групи II, (слика 4.8). У терапијској групи I испитанице са тумором који је имао нуклеарни градус I и II биле су приближно исто заступљене, док су испитанице са тумором који је имао нуклеарни градус II биле најбројније у терапијској групи II, (слика 4.8).



**Слика 4.8.** Нуклеарни градус тумора

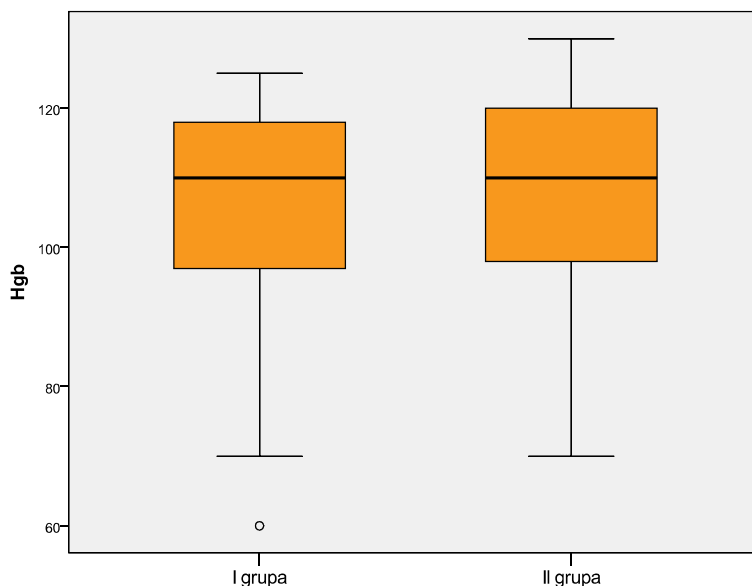
*Предтерапијске вредности хемоглобина и налаз на лимфним жлездама*

Опште карактеристике	Терапија		Значајност
	Група I	Група II	
Вредности хемоглобина ( $\bar{X} \pm SD$ (Med, min-max))	105,92±14,57 (110; 60-125)	107,22±12,75 (110; 70-130)	<sup>a</sup> p=0,782
Вредности хемоглобина n (%)			
≤100	21 (27,3%)	20 (25,6%)	<sup>b</sup> p=0,818
>100	56 (72,7%)	58 (74,4%)	
Лимфне жлезде n (%)			
Негативне	62 (80,5%)	62 (79,5%)	<sup>b</sup> p=0,872
Позитивне	15 (19,5%)	16 (20,5%)	

\*статистички значајна разлика; <sup>a</sup>Mann Whitney U test; <sup>b</sup> 2-test;

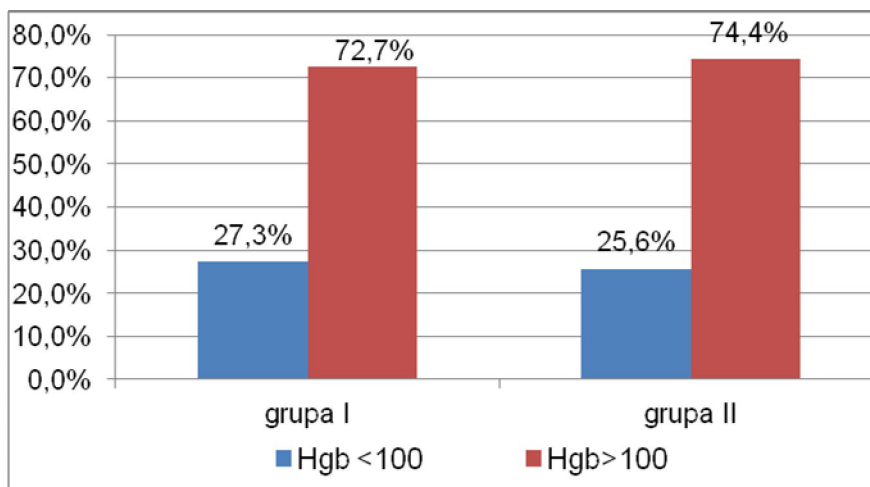
**Табела 4.3.** Претерапијске вредности хемоглобина и налаз на лимфним жлездама

Није уочена статистички значајна разлика у вредностима хемоглобина пре започињања лечења, између испитаница у терапијским групама I и II, (табела 4.3). У обе терапијске групе медијана вредности хемоглобина износила је 110г/л са распоном вредности од 60г/л до 125г/л у терапијској групи I и минималним вредностима хемоглобина 70г/л и максималним од 130г/л у терапијској групи II, (слика 4.9).



**Слика 4.9.** Вредности хемоглобина

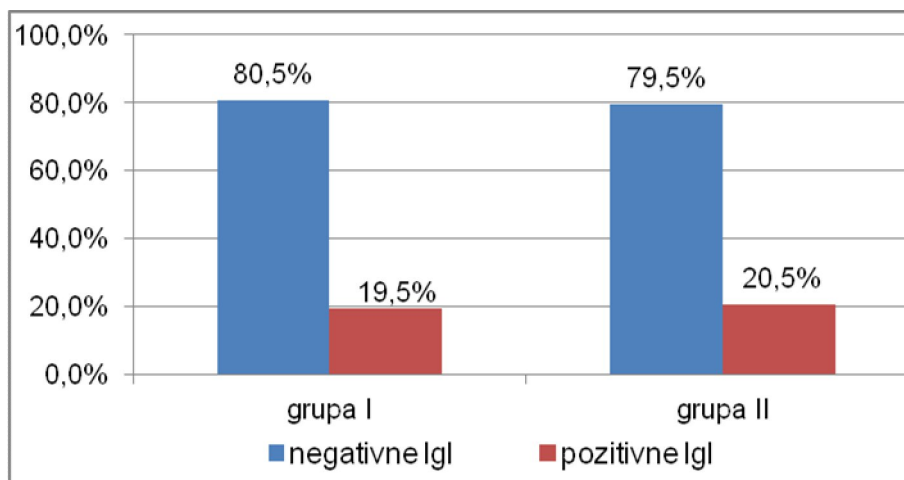
Није уочена статистички значајна разлика у заступљености испитаница са вредностима хемоглобина мањим и већим од 100г/л пре започињања лечења, између посматраних група оболелих са различитим терапијским приступом у лечењу пацијенткиња са локално одмаклим карциномом грлића материце, (табела 4.3).



**Слика 4.10.** Вредности хемоглобина мање и веће од 100

У обе терапијске групе испитанице са вредностима хемоглобина већим од 100 биле су заступљена са више од 70%, (слика 4.10).

Између анализираних група испитаница, није уочена статистички значајна разлика ни у заступљености оболелих са позитивним и негативним налазом лимфних жлезда пре започињања терапије, (табела 4.3). У обе терапијске групе, позитивне лимфне жлезде имало је свега око 20% испитаница док су испитанице са негативним налазом биле статистички значајно више заступљене у обе анализирание групе и биле заступљене са око 80%, (слика 4.11).



**Слика 4.11.** Налаз на лимфним жлездама

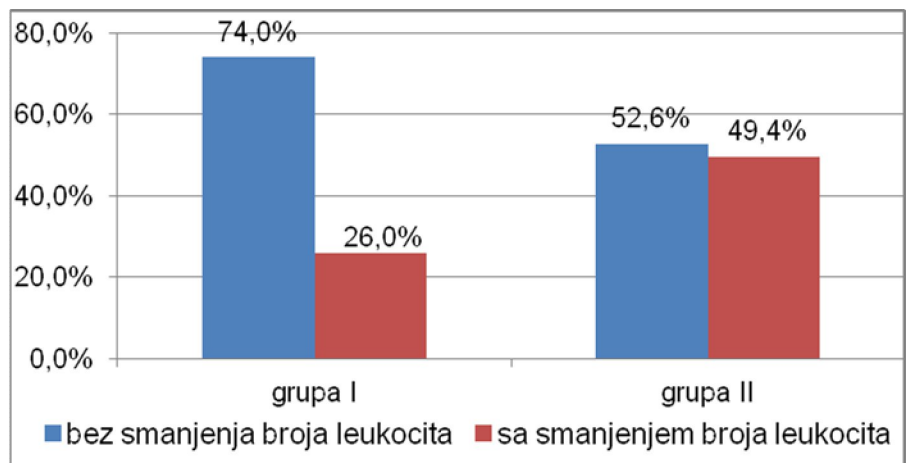
### *Акутна нежељена дејства терапија*

Опште карактеристике n (%)		Терапија		Значајност
		Група I	Група II	
Смањење броја леукоцита	Не	57 (74,0%)	41 (52,6%)	<sup>b</sup> p=0,006*
	Да	20 (26,0%)	37 (47,4%)	
Смањење броја тромбоцита	Не	77 (100%)	65 (83,3%)	<sup>b</sup> p=0,000*
	Да	0 (0%)	13 (16,7%)	

\*статистички значајна разлика; <sup>b</sup>χ<sup>2</sup>-test;

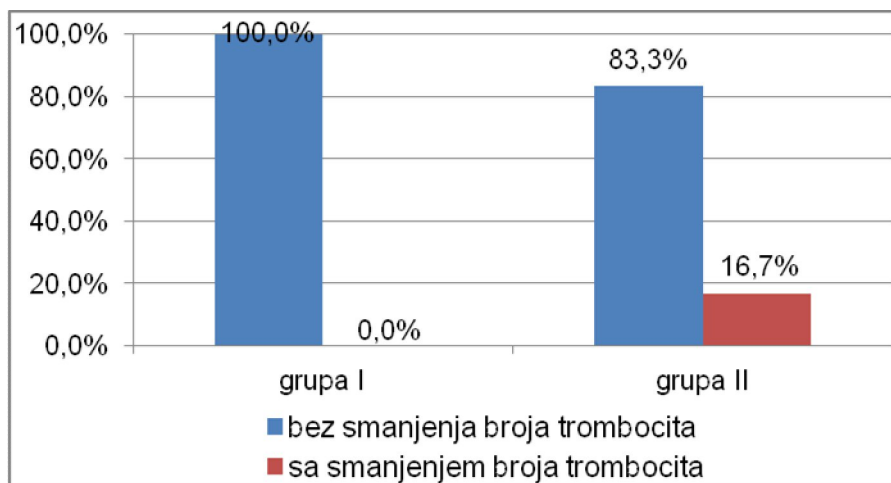
**Табела 4.4.** Акутне хематолошка нежељена дејства терапија

Уочена је статистички значајна разлика у појави акутних хематолошких нежељених дејстава примене терапија између посматраних терапијских група I и II, примењених у лечењу пацијенткиња са локално одмаклим карциномом грлића материце, (табела 4.4). Анализом добијене разлике запажамо статитички значајно већу учесталост појаве леукопеније у терапијској групи II. Око једна четвртина испитаница имало је леукопенију у терапијској групи I док у терапијској групи два леукопенија је забележена код око половине испитаница, (слика 4.12).



**Слика 4.12.** Појава леукопеније

Између анализираних терапијских група, уочена је статистички значајна разлика и у броју испитаница са променом броја тромбоцита по започињању лечења локално одмаклог карцинома грлића материце, (табела 4.4).



**Слика 4.13.** Појава тромбоцитопеније

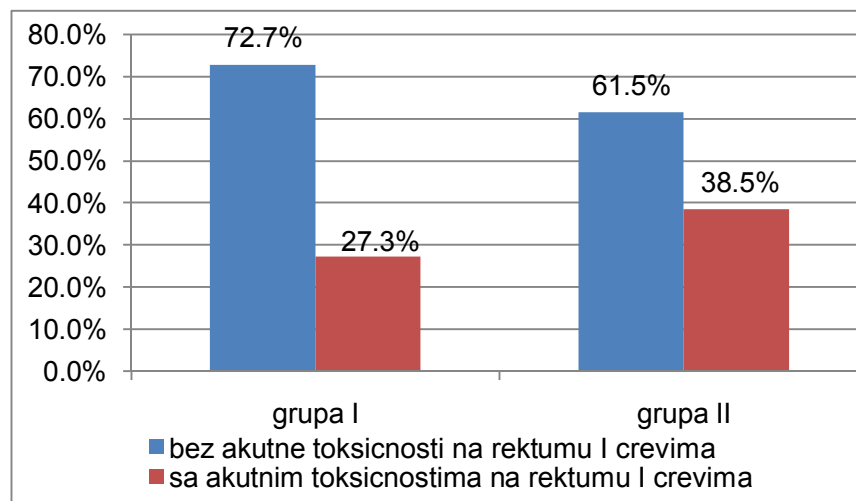
Анализом добијене разлике запажамо статистички значајно већи број испитаница са овом врстом хематолошког нежељеног дејства у терапијској групи II. Наиме у групи I није забележена ни једна испитаница са смањењем броја тромбоцита док је смањење броја тромбоцита имало 16,7% испитаница у групи II, (слика 4.13).

Опште карактеристике n (%)		Терапија		Значајност
		Група I	Група II	
Ректум и црева	Не	56 (72,7%)	48 (61,5%)	<sup>b</sup> p=0,138
	Да	21 (27,3%)	30 (38,5%)	
Хепатотоксичност	Не	76 (98,7%)	74 (94,9%)	<sup>b</sup> p=0,177
	Да	1 (1,3%)	4 (5,1%)	
Кожне компликације	Не	67 (87,0%)	67 (85,9%)	<sup>b</sup> p=0,839
	Да	10 (13,0%)	11 (14,1%)	
Акутна ГИТ нежељена дејства	Не	44 (57,1%)	45 (57,7%)	<sup>b</sup> p=0,945
	Да	33 (42,9%)	33 (42,3%)	
Акутна уролошка неж. дејства	Не	66 (85,7%)	70 (89,7%)	<sup>b</sup> p=0,444
	Да	11 (14,3%)	8 (10,3%)	

\*статистички значајна разлика; <sup>b</sup>χ<sup>2</sup>-test;

**Табела 4.5.** Нехематолошка акутна нежељена дејства

Појава акутних нежељених на ректуму и цревима није се статистички значајно разликовала између анализираних група испитаница са различитим терапијским протоколима примењиваних у лечењу карцинома грлића материце, (табела 4.5).



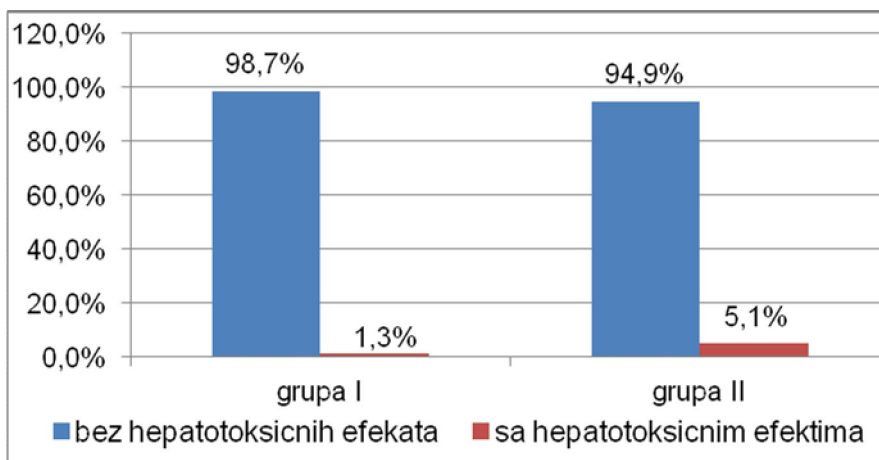
**Слика 4.14.** Акутна неж. дејства на ректуму и цревима.

У терапијској групи I 27,3% испитаница имало је ову врсту акутног нежељеног дејства док је у групи II био нешто већи број испитаница са појавом акутних нежељених



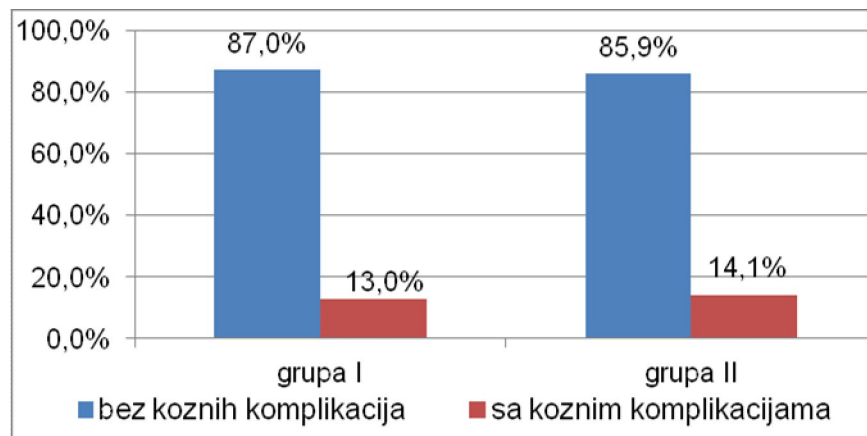
дејстава примењене терапије на ректуму и цревима коју су биле заступљене са 38,5%, (слика 4.14).

Учесталост испитаница са испољеним хепатотоксичним ефектима примењиваног терапијског приступа лечења локално одмаклог карцинома грлића материце, није се статистички значајно разликовао, (табела 4.5).



**Слика 4.15.** Хепатотоксичност

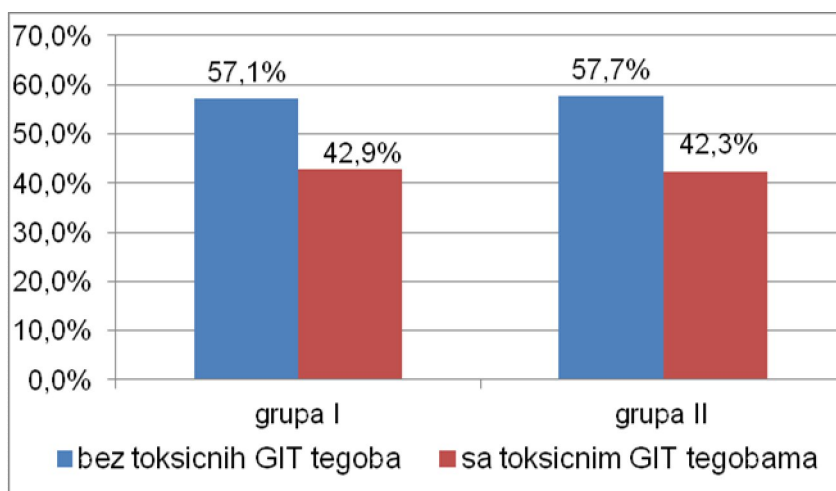
У обе анализиране групе испитаница, хепатотоксичност примењиване терапије испољена је у око 5% и мање случајева, (слика 4.15).



**Слика 4.16.** Акутне кожане компликације

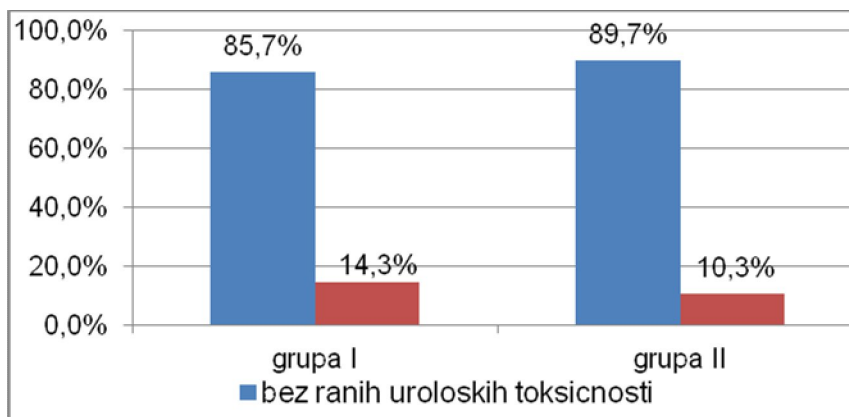
Појава раних кожных компликација, као последице примене различитих терапијских протокола у лечењу локално одмаклог карцинома грлића материце, није се статистички значајно разликовала између анализираних терапијских група I и II, (табела 4.5). Учесталост појаве ове врсте нежељеног дејства терапије била је приближно иста у обе групе испитаница и износила је 13% у групи I и 14,1% у групи II,(слика 4.16).

Између анализираних група испитаница није уочена статистички значајна разлика у заступљености испитаница са акутним ГИТ нежељеним дејствима, (табела 4.5). Учесталост испитаница са овим обликом раних нежељених дејстава примене терапије, била је приближно иста у обе анализиране групе, (слика 4.17).



**Слика 4.17.** Акутна ГИТ нежељена дејства терапије

Није уочена статистички значајна разлика у учесталости појављивања акутних уролошких нежељених дејстава терапија, између испитаница у терапијској групи I и II, (табела 4.5).



**Слика 4.18.** Акутна уролошка нежељена дејства ттерапија

У обе групе испитаница учесталост појављивања акутних уролошких нежељених дејстава била је мања од 15%, (слика 4.18).

<b>Акутна нежељена дејства терапија високог градуса(СТСАЕ 3.0)</b>						
<b>Нежељено дејство</b>	<b>Максимални градус нежељеног дејства</b>					
	<b>Група I</b>			<b>Група II</b>		
	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>Леукопеније</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>0</b>
<b>Тромбоцитопеније</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Ректум и црева</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>9</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Поремећај функције јетре</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Кожна неж. дејст.</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Мучнина и повраћање</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Мокраћна бешика</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Максимум по пацијенту %</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>0</b>

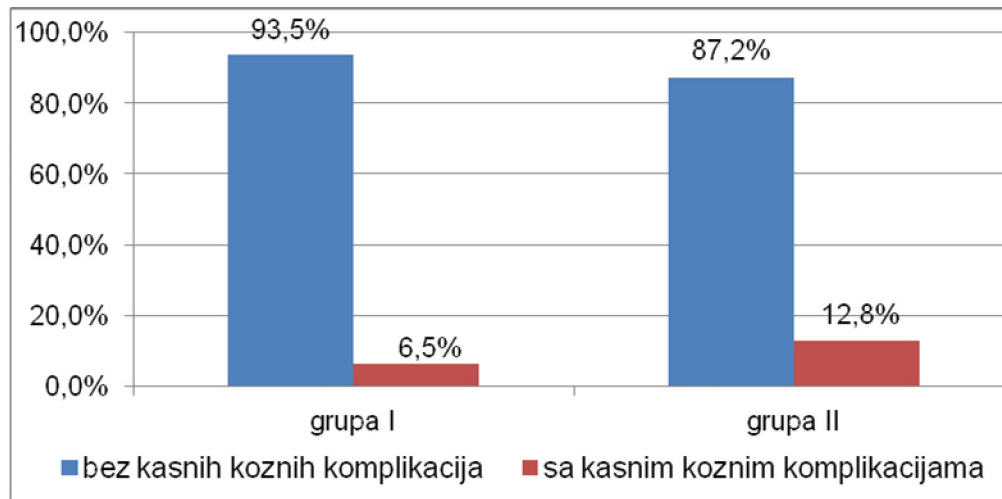
**Табела 4.6** Акутна нежељена дејства максималног градуса по пацијенту

Нежељена дејства високог градуса су се појављивала у 4% градуса 3 и 2% градуса 4 у првој терапијској групи а у комбинованој терапијској групи су се појављивали код 7% пацијената градуса 3 и код 3% пацијената градуса 4.(табела 4.6)

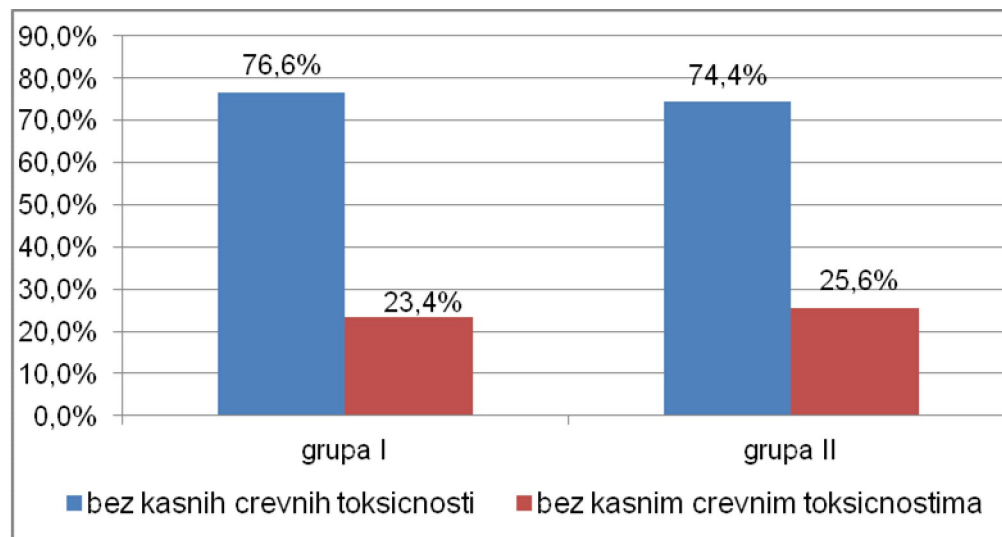
### *Касне терапијске компликације*

Није уочена статистички значајна разлика у учесталости испитаница са касним кожним компликацијама, у терпијским групама I и II, као последице примања одређених

терапијских протокола у циљу лечења локално одмаклог карцинома грлића материце, (табела 4.7). У обе групе испитаница, болеснице са овом врстом компликација биле су вишеструко мање заступљене од болесница без њих, ( слика 4.19).



**Слика 4.19.** Касне кожне компликације



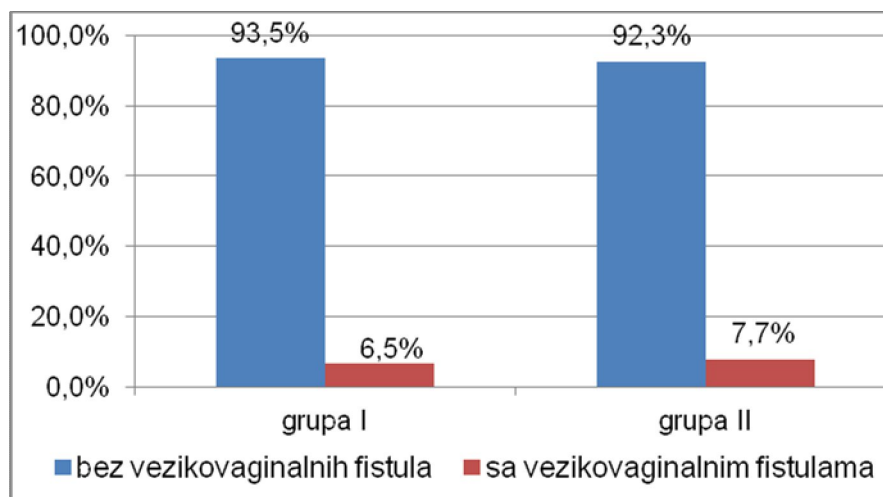
**Слика 4.20.** Касне цревне компликације терапија

Између терпијских група I и II, није уочена статистички значајна разлика у учесталости појављивања касних цревних токсичности, (табела 4.7). У обе групе испитаница ова врста касних компликација забележена је код једне четвртине испитаница, (слика 4.20)

Опште карактеристике n (%)		Терапија		Значајност
		Група I	Група II	
Касне кожане компликације	Не	72 (93,5%)	68 (87,2%)	<sup>b</sup> p=0,183
	Да	5 (6,5%)	10 (12,8%)	
Касне цревне компликације	Не	59 (76,6%)	58 (74,4%)	<sup>b</sup> p=0,743
	Да	18 (23,4%)	20 (25,6%)	
Везиковагинална фистула	Не	72 (93,5%)	72 (92,3%)	<sup>b</sup> p=0,771
	Да	5 (6,5%)	6 (7,7%)	
Ректовагинална фистула	Не	73 (94,9%)	73 (93,6%)	<sup>b</sup> p=0,746
	Да	4 (5,1%)	5 (6,4%)	
Касне компликације на бешици	Не	67 (87,0%)	63 (80,8%)	<sup>b</sup> p=0,291
	Да	10 (13,0%)	15 (19,2%)	
Стеноза уретре	Не	71 (92,2%)	62 (79,5%)	<sup>b</sup> p=0,023*
	Да	8 (7,8%)	16 (20,5%)	

\*статистички значајна разлика; <sup>b</sup>χ<sup>2</sup>-test;

**Табела 4.7.** Касне терапијске компликације

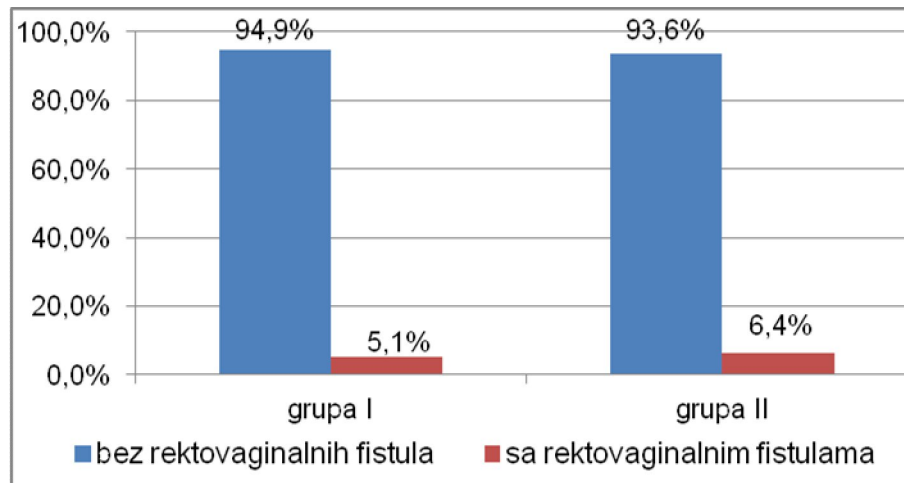


**Слика 4.21.** Везиковагинална фистула

Учесталост испитаница са и без везиковагиналних фистула, као касне компликације примене терапије у лечењу локално одмаклог карцинома грлића материце, није се статистички значајно разликовала између испитаница са посматрана два

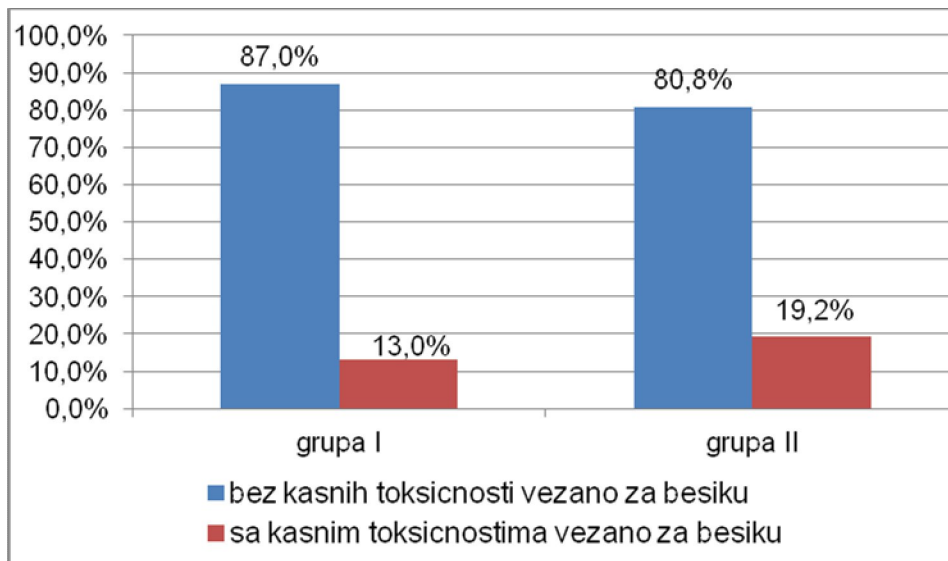
терапијска протокола, (табела 4.7). У обе групе, учесталост испитаница са појавом ове касне компликације, биле су заступљене са мање од 10%, (слика 4.21).

Статистички значајна разлика није уочена ни у учесталости појављивања ректовагиналних фистула између испитаница у терапијским групама I и II, (табела 4.7). Ова врста касних компликација, била је најмање заступљена у обе анализиране групе испитаница, (слика 4.22).



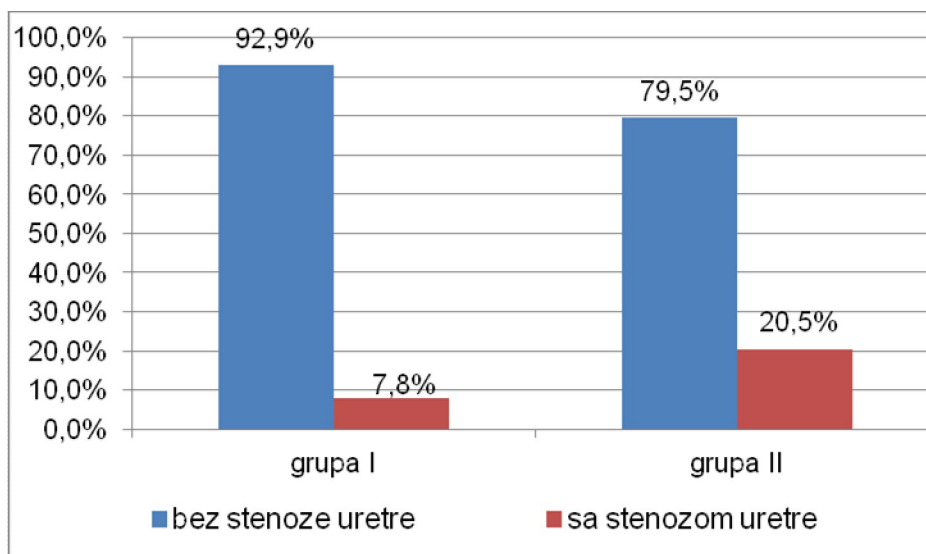
**Слика 4.22.** Ректовагиналне фистуле

Заступљеност испитаница са касним компликацијама везаних за бешику, није се статистички значајно разликовала између испитаница у терапијским групама I и II, (табела 4.7). У обе анализиране групе испитаница учесталост појављивања ове врсте касних компликација била је између 13 и 20%, (слика 4.23).



**Слика 4.23.** Касне компликације на бешици.

Између испитаница са различитим терапијским протоколима примењиваним током лечења локално одмаклог карцинома грлића материце, уочена је статистички значајна разлика у заступљености испитаница са стенозом уретре, (табела 4.7). Испитанице у терапијској групи I статистички значајно ређе су имале ову врсту компликација. У групи I појава ове компликације забележена је у мање од 10% случајева док је у групи II ова компликација забележена duplo више код преко 20% испитаница, (слика 4.24).



**Слика 4.24.** Стеноза уретре

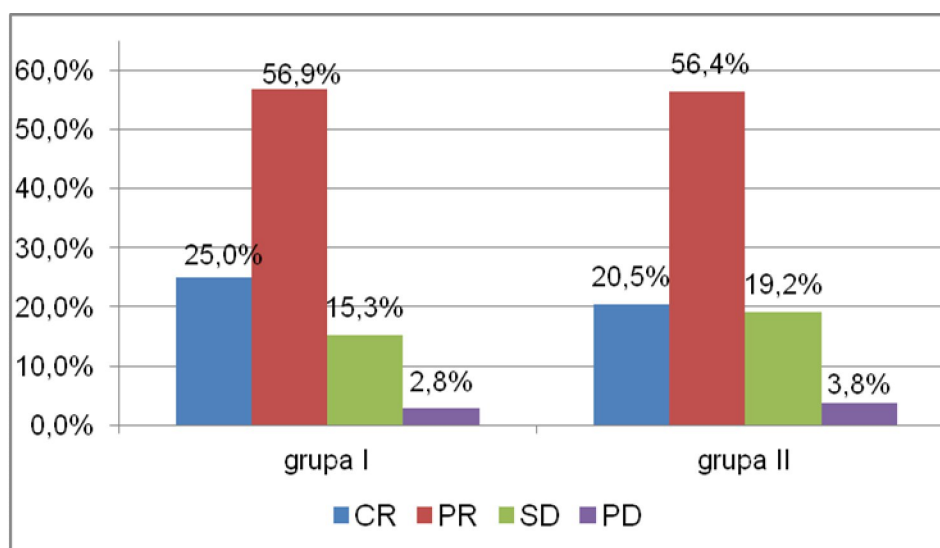
Терапијски одговор, преживљавање и појава локалног рецидива

Посматрани исходи	Терапија		Значајност	
	Група I	Група II		
Терапијски одговор n (%)	CR	18 (25,0%)	16 (20,5%)	<sup>a</sup> p=0,849
	PR	41 (56,9%)	44 (56,4%)	
	SD	11 (15,3%)	15 (19,2%)	
	PD	2 (2,8%)	3 (3,8%)	
Преживљавање (Med (95%CI))	24 (14,57-33,43)	50 (43,18-56,82)	<sup>b</sup> p=0,000*	
Појава локалног рецидива Med (95%CI))	14 (8,84-19,16)	32 (27,70-36,31)	<sup>b</sup> p=0,000*	
Појава удаљених метастаза Med (95%CI))	Није достигнута	Није достигнута	<sup>b</sup> p=0,633	

\*статистички значајна разлика; <sup>a</sup>χ<sup>2</sup>-test; <sup>b</sup>Log Rank test

**Табела. 4.8.** Исходи лечења

Није уочена статистички значајна разлика у терапијском одговору између терапијских група I и II, (табела 4.8). У обе терапијске групе, највећи број испитаница, више од половине имало је терапијски одговор PR, док је у појединачним случајевима забележен терапијски одговор PD, (слика 4.25).



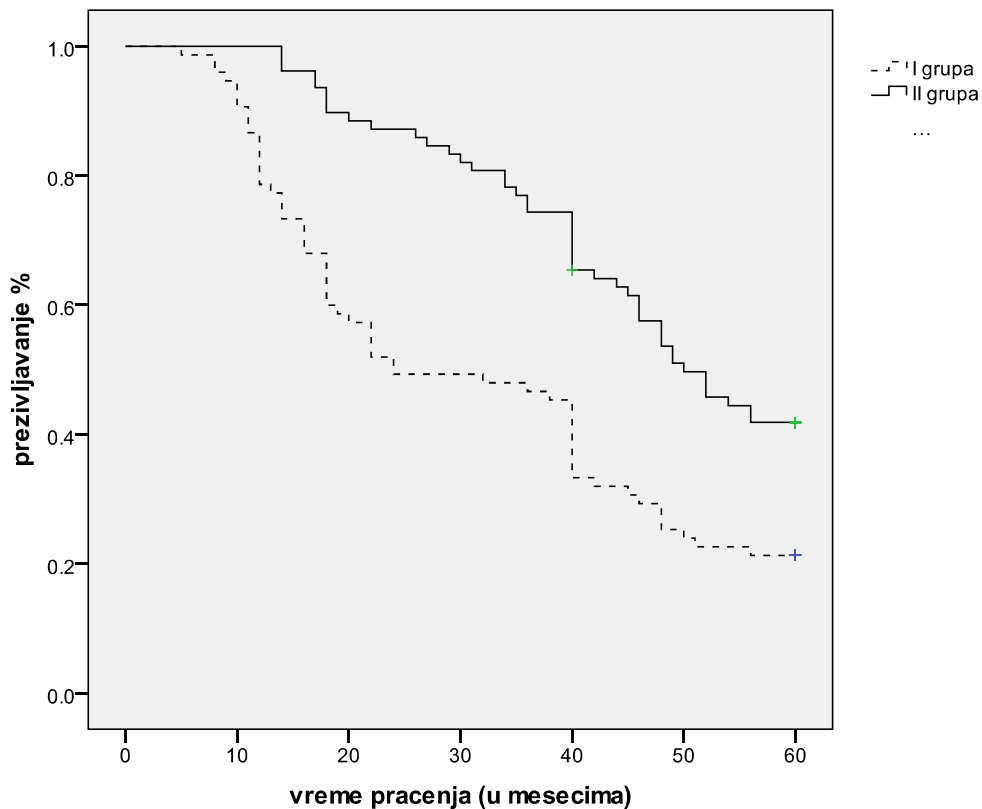
**Слика 4.25.** Терапијски одговор



Између испитаница са терапијским протоколом I и II уочена је статистички значајна разлика у дужини преживљавања, табела 11. У терапијској групи II запажено је статистички значајно дуже преживљавање испитаница са локално одмаклим карциномом грлића материце. Медијана преживљавање у групи II износила је 50 месеци, а у групи I дупло мање 24 месеца, табела 10. У групи I, једногодишње преживљавање износило је 86,7%, 60,8% двогодишње, 52% трогодишње, четворогодишње 45,3% и петогодишње 21,3%, графикон 25. У групи II једногодишње преживљавање било је 100%, двогодишње 87,2%, трогодишње 76,9%, четворогодишње 57,5% и петогодишње 41,8%, (слика 4.26) (табела 4.9).

Исходи лечења	Група	Време праћења (у годинама)				
		Једна	Две	Три	Четири	Пет
Укупно преживљавање	I	86,7%	68,0%	52,0%	45,3%	21,3%
	II	100%	87,2%	76,9%	57,5%	41,8%
Без рецидива	I	55,8%	31,2%	19,0%	19,0%	19,0%
	II	89,7%	62,8%	39,7%	32,1%	30,8%
Без удаљених метастаза	I	98,6%	91,9%	81,3%	77,5%	77,5%
	II	100%	97,1%	86,3%	78,9%	78,9%

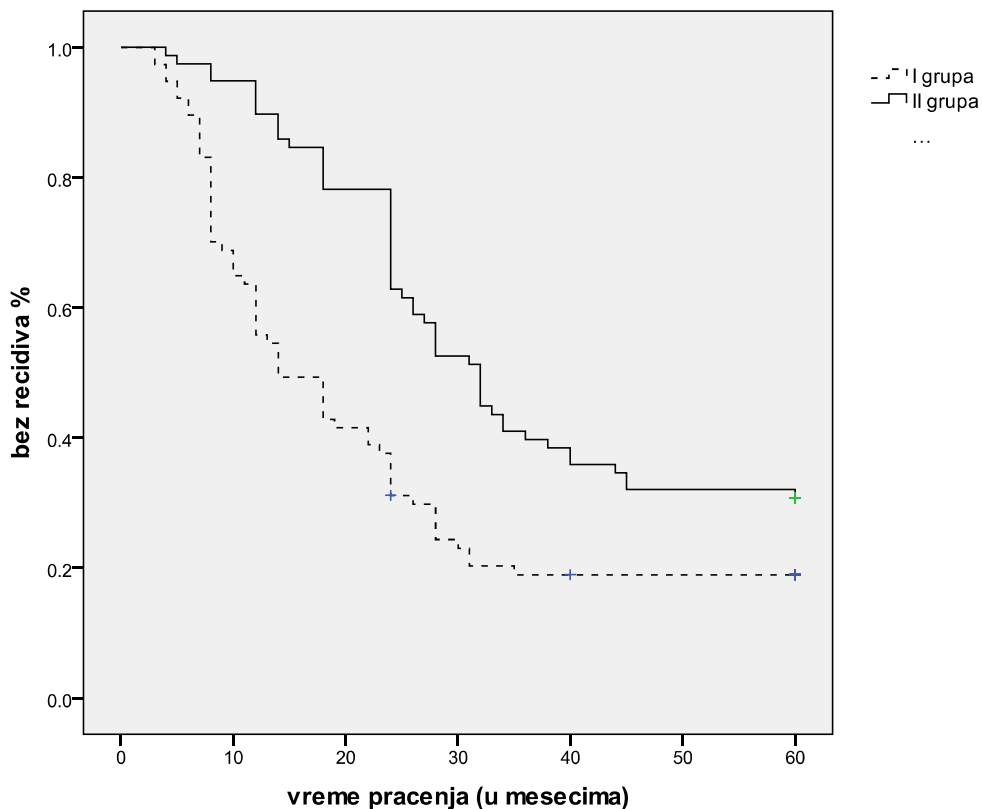
**Табела 4.9.** Преживљавање и вероватноћа појаве рецидива



**Слика 4.26.** Преживљавање

Статистички значајна разлика уочена је и у појави локалног рецидива између испитаница са различитим терапијским протоколима примењених у лечењу локално одмаклих карцинома грлића материце, (табела 4.9). Испитанице са терапијским протоколом II имали су статистички значајно мању вероватноћу појаве локалног рецидива, (табела 4.9). Медијана непојављивања локалног рецидива била је 14 месеци у групи I и 32 месеца у групи II. Вероватноћа непојављивања локалног рецидива била је 55,8% на крају прве године у групи I, 31,2% на крају друге године, 19,0% на крају треће године колика је била и на крају петогодишњег периода праћења, (слика 4.27). У групи II, на крају прве године праћења вероватноћа непојављивања локалног рецидива била је 89,7%, на крају друге године 62,8%, на крају треће године 39,7%, на крају четврте године

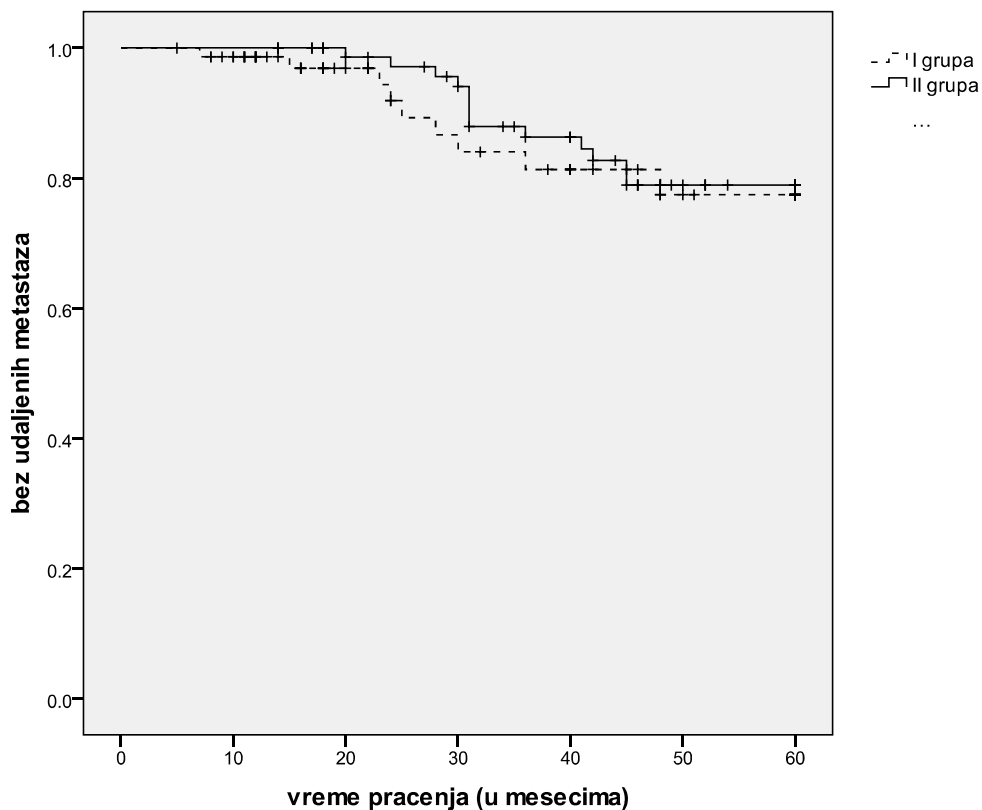
32,1% а на крају петогодишњег периода праћења вероватноћа непојављивања рецидива била је 30,8%, (слика 4.27).



**Слика 4.27. Појава рецидива**

Између испитаница са локално одмаклим карциномом грлића материце и различитим терапијским протоколима, није уочена статистички значајна разлика у појави удаљених метастаза, (табела 4.9). Ни у једној од посматраних група, са терапијским протоколом I и II, није достигнута медијана појаве удаљених метастаза, односно на крају петогодишњег периода праћења, у обе групе испитаница њих више од 50% било је без удаљених метастаза, (слика 4.28). У терапијској групи I, вероватноћа непостојања удаљених метастаза, на крају прве године, била је 98,6%, на крају друге године 91,9%, на крају треће 81,3%, четврте 77,5% колика је била и на крају петогодишњег периода праћења. Ни једна од испитаница са терапијским протоколом II није имала појаву удаљених метастаза током прве године. Двогодишња вероватноћа непостојања удаљених

метастаза била је 97,1%, трогодишња 86,3%, четворогодишња 78,9% колико је била и петогодишња.

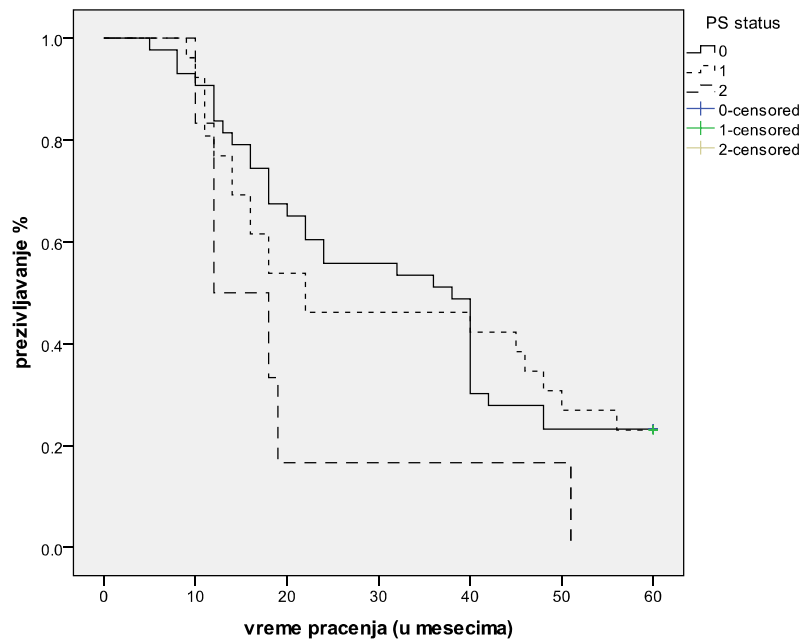


**Слика 4.28.** Појава удаљених метастаза

### *Терапијска група I*

Није уочена статистички значајна разлика у преживљавању испитаница са различитим општим стањем, у терапијској групи I, (табела 4.10). Најдуже преживљавање забележено је код испитаница са добрим општим стањем PS 0, а најкраће код испитаница са PS 2. Медијана преживљавања код испитаница са PS 0 била је 38 месеци (95%CI 28,65-47,34), у групи са PS 1 била 22 месеца (95%CI 0-45,92) и у групи PS 2, 12 месеци (95%CI 5,60-18,40). Преживљавање после годину дана, код испитаница са PS 0, износило је 83,7%, после две године 55,8%, после три године 51,2%, после четири година 23,3% колико је остало до краја петогодишњег периода праћења. У групи испитаница са PS 1,

једногодишње преживљавање износило је 76,9%, двогодишње 46,2% колико је било и трогодишње, четворогодишње је износило 30,8% а петогодишње преживљавање 23,1%. У групи са PS 2 једногодишње преживљавање износило је 50%, двогодишње, трогодишње и четворогодишње 16,7%, док ниједна испитаница из ове подгрупе није живела дуже од 51 месец, (слика 4.29).



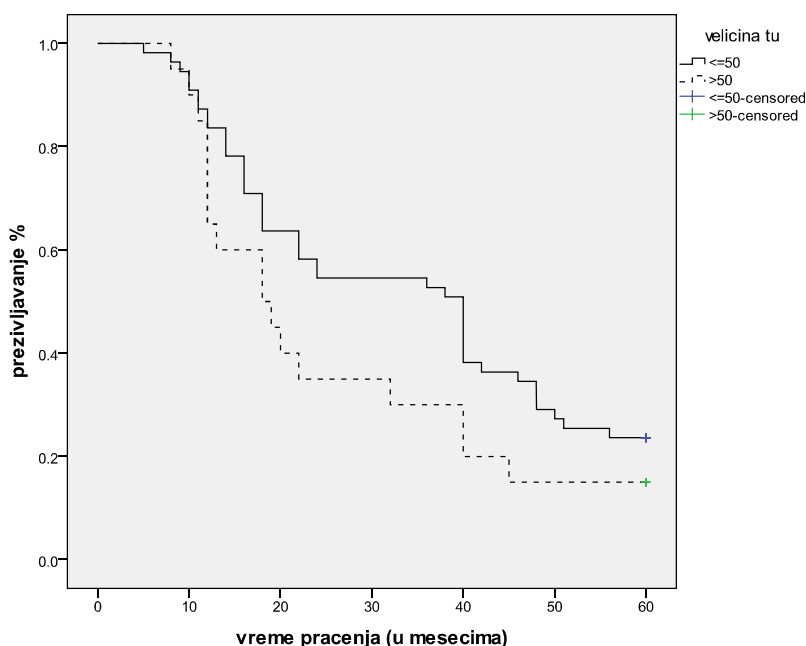
Слика 4.29. PS и преживљавање-група I

Преживљавање		Време праћења (у годинама)					Значајност
		Једна	Две	Три	Четири	Пет	
ECOG PS	0	83,7%	55,8%	51,2%	23,3%	23,3%	<sup>b</sup> p=0,169
	1	76,9%	46,2%	46,2%	30,8%	23,1%	
	2	50,0%	16,7%	16,7%	16,7%	0%	
Величина тумора	≤50mm	78,2%	54,5%	52,7%	29,1%	23,6%	<sup>b</sup> p=0,123
	>50mm	65,0%	35,0%	30,0%	15,0%	15,0%	
Хистолошки градус	HG I	75,7%	48,6%	45,9%	27,0%	24,3%	<sup>b</sup> p=0,044*
	HG II	78,1%	40,6%	37,5%	12,5%	9,4%	
	HG III	100%	100%	100%	75,0%	75,0%	
Вредност хемоглобина	≤100	52,4%	23,8%	23,8%	9,5%	4,8%	<sup>b</sup> p=0,000*
	>100	88,9%	59,3%	55,6%	33,3%	27,8%	

\*статистички значајна разлика; <sup>b</sup>Log Rank test

Табела 4.10. Преживљавање и опште стање пацијенткиња(ECOG PS), величина тумора, хистолошки градус и степен анемије.

Није уочена статистички значајан утицај величине тумора на преживљавање испитаница са локално одмаклим карциномом грлића материце у терапијској групи I, табела 12. Медијана преживљавања износила је 40 месеци (95%CI 28,44-51,56) код испитаница тумором мањим од 50мм, а код испитаница са тумором већим од 50мм, 18 месеци (95%CI 9,24-26,77).



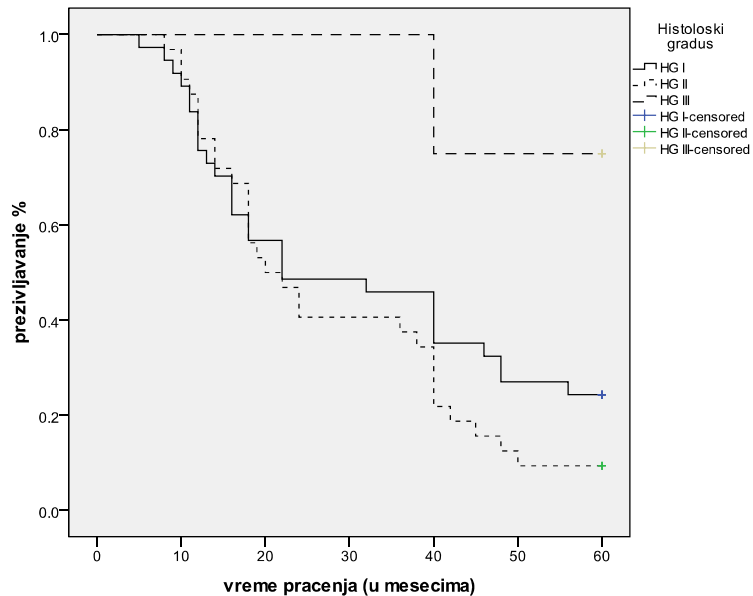
**Слика 4.30.** Величина тумора и преживљавање-група I

Преживљавање после годину дана код испитаница са тумором мањим од 50мм износило је 78,2%, 54,5% после две године, 52,7% после три године, 29,1% после четири године и 23,6% после пет година. У групи испитаница са тумором већим од 50мм, једногодишње преживљавање износило је 65%, двогодишње 35%, трогодишње 30%, четворогодишње је било 15% колико је остало и на крају петогодишњег периода праћења, (слика 4.30).

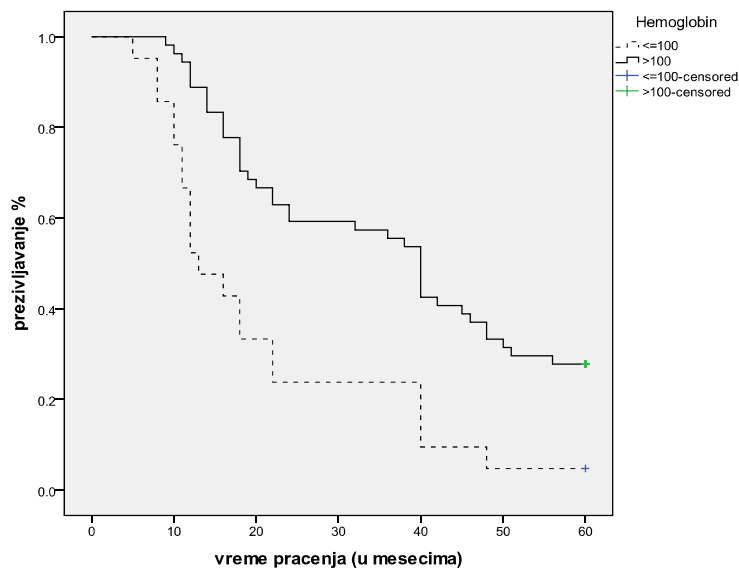
Уочена је статистички значајна разлика у преживљавању испитаница са различитим хистолошким градусом тумора, у терапијској групи I, (табела 4.10). Мањкавост ове анализе је у чињеници да је са хистолошким градусом III у овој подгрупи испитаница било само њих четири од којих је само једна испитаница умрла после три и по

године праћења, па је петогодишње преживљавање за ове четири испитанице износило 75%,. Иначе међугрупном анализом статистички значајна разлика уочена је између испитаница са хистолошким градусом III у односу на испитанице са хистолошким градусом II. Једногодишње преживљавање испитаница са хистолошким градусом I било је 75,7%, двогодишње 48,6%, трогодишње 45,9%, четворогодишње 27%, док је на крају петогодишњег периода праћење преживљавање ових испитаница износило 24,3%. Код испитаница са хистолошким градусом II, преживљавање после годину дана је 78,1%, 48,6% после две године, 37,5% после три године, 12,5% после четири и на крају пет година праћења 9,4%. Медијане преживљавања за испитанице са хистолошким градусом I била је 22 месеца (95%CI 5,61-38,39), са хистолошким градусом II 20 месеци (95%CI 13,35-26,65), док код испитаница са хистолошким градусом III медијана преживљавања није достигнута обзиром да је више од половине испитаница преживела током посматраног петогодишњег периода праћења.

Вредности хемоглобина, статистички значајно су утицале на дужину преживљавања испитаница у терапијској групи I, (табела 4.10). Статистички значајно дуже преживљавање забележено је код испитаница са вредностима хемоглобина преко 100г/л. Медијана преживљавања код испитаница са вредностима хемоглобина мањим и једнаким 100г/л била је 13 месеци (95%CI 8,51-17,49) а код испитаница са хемоглобином преко 100г/л, 40 месеци (95%CI 35,93-44,07). Једногодишње преживљавање у групи испитаница са хемоглобином мањим од 100г/л било је 52,4%, двогодишње 23,8% колико је и износило и трогодишње преживљавање у овој групи испитаница, четворогодишње преживљавање износило је 9,5% док је на крају петогодишњег периода праћења износило 4,8%. Код испитаница са хемоглобином преко 100г/л, преживљавање после прве године износило је 88,9%, после друге 59,3%, после треће 55,6%, на крају четврте године праћења преживљавање је било 33,3% док је по завршетку петогодишњег периода праћења износило 27,8%, (слика 4.32).



**Слика 4.31.** Хистолошки град. и преживљавање група I



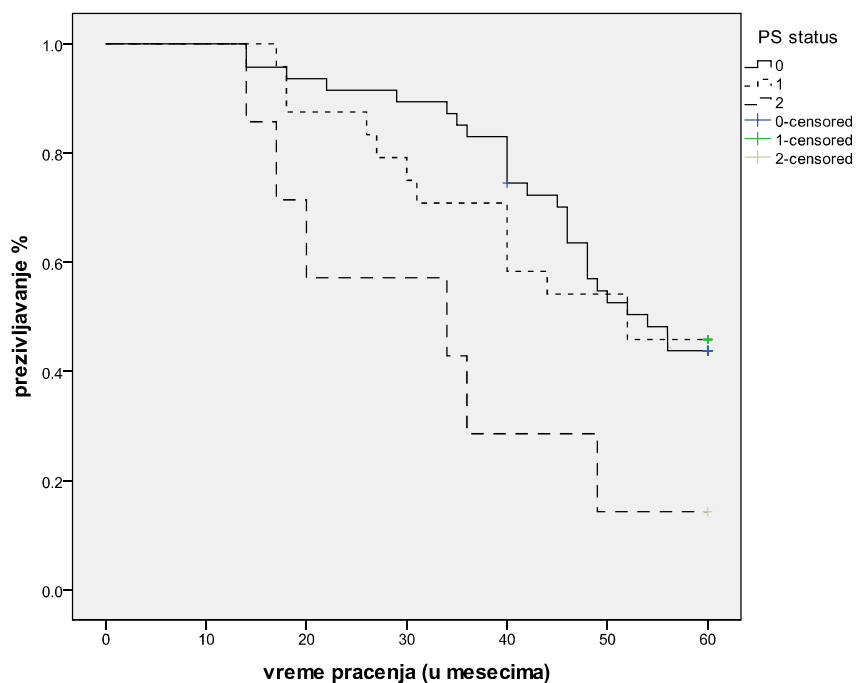
**Слика 4.32.** Вредности хемоглобина и преживљавање-група I

*Терапијска група II*

Уочена је статистички значајна разлика у преживљавању испитаница са различитим општим стањем, у терапијској групи II, (табела 4.11). Најдуже преживљавање забележено је код испитаница са добрим општим стањем пре започињања лечења - PS 0, а



најкраће код испитаница са PS 2. Међугрупним поређењем уочено је да су испитанице са PS 2 статусом имале статистички значајно лошије петогодишње преживљавање посматрано и у односу на испитанице са PS 0 ( $p=0,009$ ) и у односу на испитанице са PS 1 статусом ( $p=0,045$ ), док између испитаница са PS статусом 0 и 1 није уочена статистички значајна разлика ( $p=0,810$ ). Медијана преживљавања код испитаница са PS 0 била је 54 месеца (95%CI 45,22-62,78), у групи са PS 1 52 месеца (95%CI 43,18-56,82) и у групи PS 2 34 месеца (95%CI 0-69,17). У све три подгрупе испитаница (са PS 0, 1 и 2) једногодишње преживљавање износило је 100%. Преживљавање после две године код испитаница са PS 0, износило је 91,5%, после три године 83%, после четири година 56,9% док је на крају петогодишњег периода праћења износило 43,8%. У групи испитаница са PS 1, двогодишње преживљавање износило је 87,5%, трогодишње 70,8%, четворогодишње је износило 54,2% а петогодишње преживљавање 45,8%.



Слика 4.33. PS и преживљавање група II.

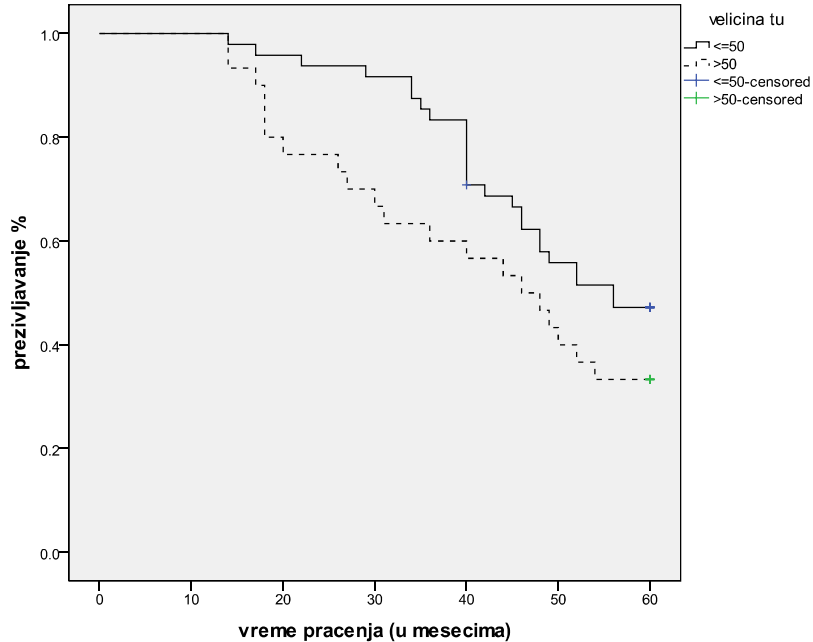
Преживљавање		Време праћења (у годинама)					Значајност
		Једна	Две	Три	Четири	Пет	
PS	0	100%	91,5%	83,0%	56,9%	43,8%	<sup>b</sup> p=0,033*
	1	100%	87,5%	70,8%	54,2%	45,8%	
	2	100%	57,1%	28,6%	28,6%	14,3%	
Величина тумора	≤50mm	100%	93,7%	83,3%	58,0%	47,2%	<sup>b</sup> p=0,104
	>50mm	100%	76,7%	60,0%	46,7%	33,0%	
Хистолошки градус	HG I	100%	90,9%	68,2%	54,5%	45,5%	<sup>b</sup> p=0,971
	HG II	100%	87,0%	78,3%	51,7%	42,7%	
	HG III	100%	85,7%	85,7%	57,1%	42,9%	
Вредност хемоглобина	≤100	100%	70,0%	50,0%	35,0%	20,0%	<sup>b</sup> p=0,003*
	>100	100%	93,1%	82,8%	60,1%	49,5%	

\*статистички значајна разлика; <sup>b</sup>Log Rank test

**Табела 4.11** Преживљавање и опште стање пацијенткиња, величина тумора, хистолошки градус и степен анемије

У групи са PS 2 двогодишње преживљавање износило је 57,1%, трогодишње и четворогодишње 28,6%, а петогодишње 14,3%, (слика 4.33).

Није уочена статистички значајна разлика у преживљавање испитаница са локално одмаклим карциномом грлића материце у терапијској групи II посматрано у односу на величине тумора, (табела 4.11). Медијана преживљавања износила је 56 месеци (95%CI 43,18-59,82) код испитаница тумором мањим од 50мм, а код испитаница са тумором већим од 50мм 46 месеци (95%CI 33,92-58,08).

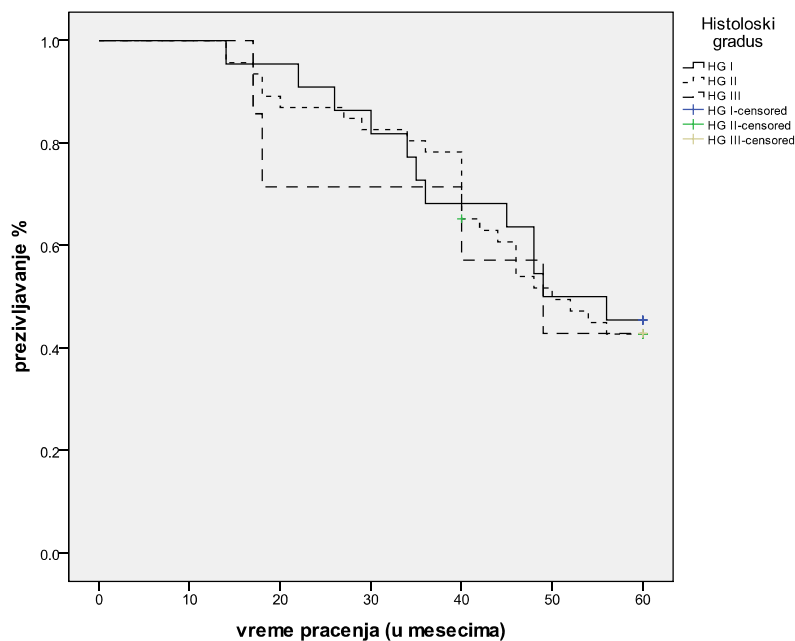


**Слика 4.34.** Величина тумора и преживљавање-група II.

Преживљавање после годину дана код испитаница са тумором мањим од 50мм износило је 100%, 93,7% после две године, 83,3% после три године, 58% после четири године и 47,2% после пет година. У групи испитаница са тумором већим од 50мм, једногодишње преживљавање износило је 100%, двогодишње 76,7%, трогодишње 60%, четворогодишње је било 46,7% док је на крају петогодишњег периода праћења преживљавање износило 33%, (слика 4.34).

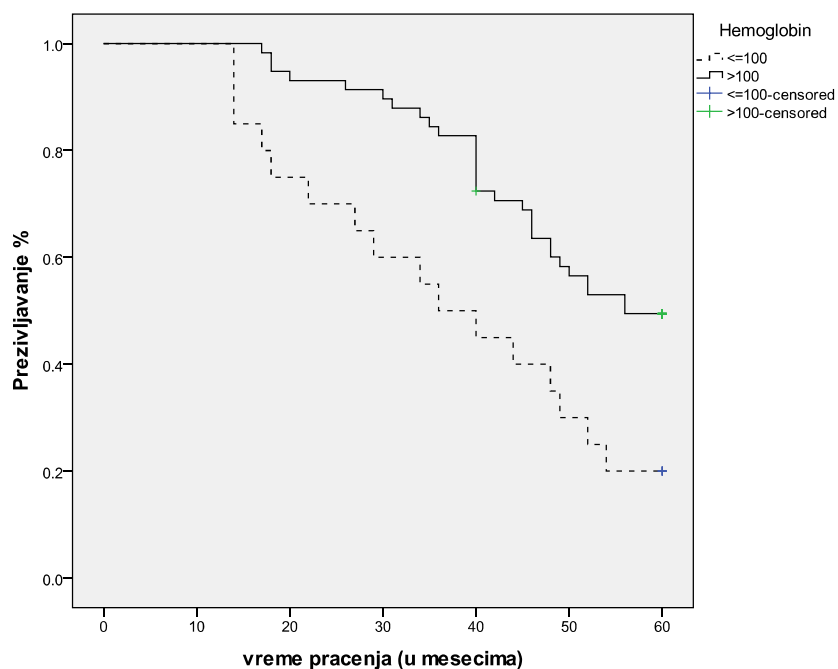
Није нађена статистички значајна разлика у преживљавању испитаница са различитим хистолошким градусом тумора, у терапијској групи II, (табела 4.11) Једногодишње преживљавање испитаница са хистолошком градусом I било је 100%, двогодишње 90,9%, трогодишње 68,2%, четворогодишње 54,5%, док је на крају петогодишњег периода праћења, преживљавање ових испитаница износило 45,5%. Код испитаница са хистолошким градусом II, преживљавање после годину дана било је 100%, 87% после две године, 78,3% после три, 51,7% после четири и на крају пет година праћења 42,7%. Код испитаница са хистолошким градусом III, у терапијској групи II, преживљавање после годину дана било је 100%, после две године 85,7%, колико је било и после три године, после четири године износило је 57,1% док је на крају петогодишњег периода праћења износило 42,9%, (слика 4.35). Медијане преживљавања за испитанице са

хистолошким градусом I била је 49 месеци (95%CI 41,64-58,63), са хистолошким градусом II 50 месеци (95%CI 40,75-59,25), док код испитаница са хистолошким градусом III медијана била 49 месеци (95%CI 25,90-72,10).



**Слика 4.35.** Хистолошки градус и преживљавање-група II.

Вредности хемоглобина, статистички значајно су утицале на дужину преживљавања испитаница са локално одмаклим карциномом грлића материце, у терапијској групи II, (табела 4.11) Статистички значајно дуже преживљавање забележено је и у овој терапијској групи, код испитаница са вредностима хемоглобина преко 100г/л. Медијана преживљавања код испитаница са вредностима хемоглобина мањим и једнаким 100г/л била је 36 месеци (95%CI 22,85-49,15) а код испитаница са хемоглобином преко 100г/л, 56 месеци (95%CI 43,18-69,82). Једногодишње преживљавање у групи испитаница са хемоглобином мањим од 100г/л било је 100%, двогодишње 70% трогодишње преживљавање било је 50% у овој групи испитаница, четворогодишње преживљавање износило је 35% док је на крају петогодишњег периода праћења износило 20%. Код испитаница са хемоглобином преко 100г/л, преживљавање после прве године износило је 100%, после друге 93,1%, после треће 82,8%, на крају четврте године праћења преживљавање је било 60,1% док је по завршетку петогодишњег периода праћења износило 49,5%, (слика 4.36).



**Слика 4.36.** Вредности хемоглобина и преживљавање-група II

### *Сох-ова регресиона анализа-преживљавање*

Сох-овом униваријантном регресионом анализом, испитиван је утицај свих фактора на преживљавање: општих демографских карактеристика испитаница, клиничког и хистолошког стадијум болести, предтерапијског степена анемије и захваћености лимфних жлезда, акутних и касних нежељених дејстава терапијских третмана. Овом анализом издвојени су статички значајни фактори, који су даље тестирани Сох-овом мултиваријантном анализом, ради издвајања фактора са независним дејством на преживљавање. Униваријантном Сох-овом анализом израчунаван је и релативни ризик ( $\exp(B)$ ) који нам показује колико пута су испитаници код којих је присутан патолошки налаз посматраног фактора, под већим ризиком за лошије преживљавање, односно под ризиком за лошију прогнозу и већим ризиком за нежељеним исходом. Терапијски приступ, опште стање болеснице пре запошињања лечења - ECOG PS, степен анемије пре терапије, захваћеност лимфних жлезда, акутна нежељена дејства на ректуму и цревима, кожане компликације, акутна гастроинтестинална нежељена дејства (мучнина и повраћање), акутне уролошка нежељена дејства су фактори који су се издвојили као статистички значајни, униваријантном Сох-овом регресионом анализом. Ови фактори су

ушли у мултиваријантну Сох-ову анализу. Овом анализом као предиктори преживљавања показали су се: терапијски приступ и вредности хемоглобина. Мултиваријантном Сох-овом анализе издвојени независни фактори, од утицаја су на преживљавање без обзира на присуство других фактора. Релативни ризик добијен мултиваријантном анализом показује колико су пута испитанице са једним од начина лечења и присутном анемијом под већим ризиком од смртог исхода. Вредност релативног ризика за терапијски протокол указује нам да су испитанице у терапијској групи I биле под два пута већим ризиком за лошим исходом, као и да су испитанице са сниженим вредностима хемоглобина (испод 100г/л) пре терапије у односу на испитанице са нормалним вредностима овог параметра биле са два пута већим ризиком за смртним исходом, (табела 4.12).

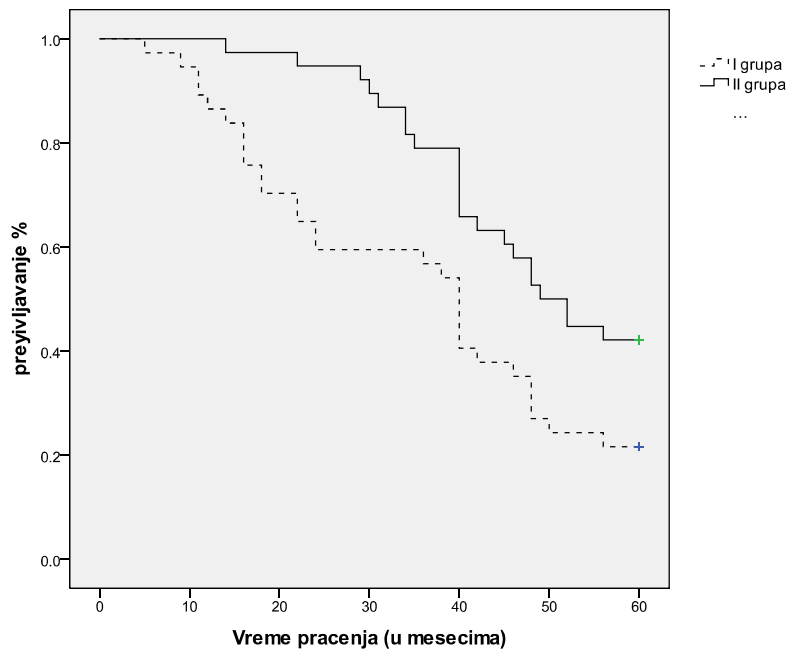
Посматрани фактори ризика	Униваријантна		Мултиваријантна	
	#expB (95%CI)	Значајност	expB (95%CI)	Значајност
Терапијски протокол	0,474 (0,321-0,699)	p=0,000*	0,446 (0,298-0,667)	p=0,000*
Старост	0,994 (0,974-1,015)	p=0,597	/	/
PS	1,373 (1,018-1,852)	p=0,038*	1,188 (0,862-1,637)	p=0,293
Стадијум болести	1,147 (0,945-1,392)	p=0,165	/	/
Величина тумора	1,369 (0,916-2,047)	p=0,126	/	/
ПХ тип тумора	0,917 (0,402-2,091)	p=0,926	/	/
Хистолошки градус	0,854 (0,622-1,174)	p=0,332	/	/
Нуклеарни градус	1,040 (0,752-1,437)	p=0,812	/	/
Степен анемија	0,416 (0,277-0,625)	p=0,000*	0,446 (0,288-0,689)	p=0,000*
↓ броја леукоцита	0,947 (0,638-1,406)	p=0,788	/	/
↓ броја тромбоцита	0,996 (0,519-1,912)	p=0,990	/	/
Ректум и црева неж.деј.	0,570 (0,369-0,880)	p=0,011*	0,740 (0,425-1,290)	p=0,289
Хепатотоксичности	1,729 (0,635-4,714)	p=0,284	/	/
Кожне компликације	0,415 (0,202-0,856)	p=0,017*	0,487 (0,231-1,025)	p=0,058
ГИТ неж. дејства	0,629 (0,422-0,936)	p=0,022*	0,828 (0,497-1,379)	p=0,468
Уролошке неж. дејства	1,784 (1,029-3,093)	p=0,039*	1,426 (0,802-2,537)	p=0,227
Касне кожне ком.	0,772 (0,390-1,529)	p=0,458	/	/
Цревне касне ком.	1,076 (0,694-1,669)	p=0,742	/	/
Везико-вагинална фистула	1,532 (0,772-3,040)	p=0,222	/	/
Ректо-вагиналне фистуле	0,901 (0,395-2,055)	p=0,804	/	/
Бешика касне ком.	1,093 (0,650-1,840)	p=0,737	/	/
Стеноза уретре	0,646 (0,354-1,179)	p=0,155	/	/
Лгл. статус пре терапије	1,757 (1,124-2,747)	p=0,013*	1,593 (0,988-2,570)	p=0,056

\*статистички значајно; #реалативни ризик

**Табела 4.12.** Уни- и мултиваријантна Сох-ова регресиона анализа утицаја посматраних фактора на преживљавање

### Преживљавање испитаница са различитим терапијским приступом по ФИГО стадијумима болести

Уочена статистички значајна разлика у преживљавању између испитаница са стадијумом ФИГО IIб карцинома грлића материце и различитим терапијским приступом, (табела 4.13). Статистички значајно боље преживљавање имале су испитанице у терапијској групи II, (слика 4.37). Медијана преживљавања код испитаница у терапијској групи I била је 40 месеци (95%CI 36,10-43,90), а у групи II 49 месеци (95%CI 41,75-56,25). Преживљавање после годину дана, код испитаница у терапијској групи I, износило је 86,5%, после две године 59,5%, после три године 56,8%, после четири година 27% и после пет година 21,6%. У терапијској групи II, једногодишње преживљавање износило је 100%, двогодишње 94,7% трогодишње преживљавање било је 78,9%, четворогодишње је износило 52,6% а петогодишње преживљавање 42,1%.



**Слика 4.37.** Стадијум IIб и терапијски приступ.

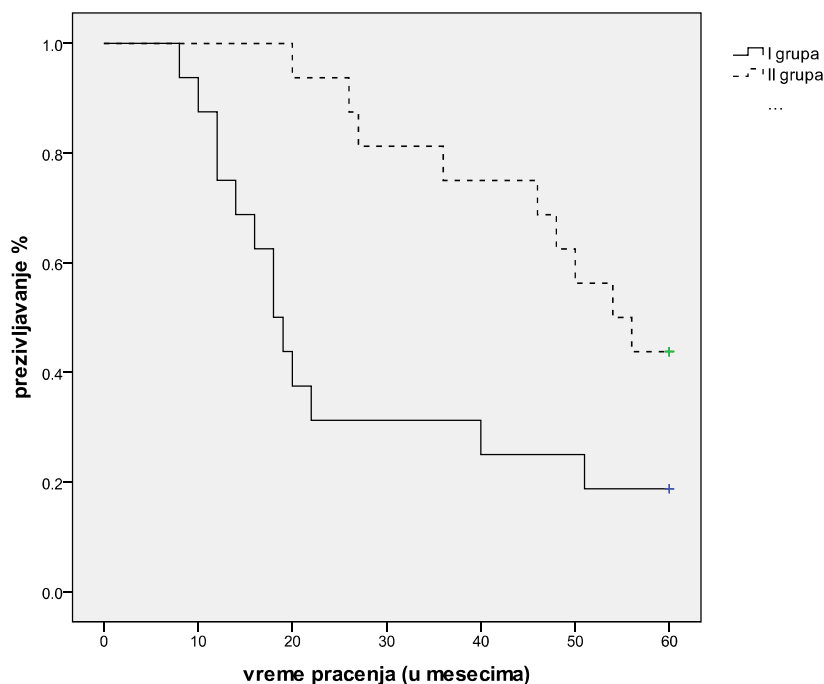
Статистички значајан утицај примењене терапије на преживљавање испитаница уочен је и у стадијуму болести ФИГО IIIа, (табела 4.13). И у овом стадијуму болести статистички значајно боље преживљавање забележено је у терапијској групи II. Медијана

преживљавања износила је 18 месеци (95%CI 14,08-21,92) код испитаница у терапијској групи I, а код испитаница у терапијској групи II 54 месеца (95%CI 42,24-65,76). Преживљавање после годину дана код испитаница у терапијској групи I и стадијумом болести ФИГО IIIа износило је 75%, 31,3% после две године, колико је било и после три године, 25% после четири године и 18,8% после пет година. У групи II испитаница, током прве године праћења ниједна испитаница није умрла, двогодишње преживљавање било је 93,8%, трогодишње 75%, четворогодишње је износило 62,5% дој је на крају петогодишњег периода праћења износило 43,8%, (слика 4.38).

Стадијум болести	Група	Време праћења (у годинама)					Значајност
		Једна	Две	Три	Четири	Пет	
IIb	I	86,5%	59,5%	56,8%	27,0%	21,6%	<sup>b</sup> p=0,012*
	II	100%	94,7%	78,9%	52,6%	42,1%	
IIIa	I	75,0%	31,3%	31,3%	25,0%	18,8%	<sup>b</sup> p=0,011*
	II	100%	93,8%	75,0%	62,5%	43,8%	
IIIb	I	60,0%	46,7%	40,0%	26,7%	26,7%	<sup>b</sup> p=0,021*
	II	100%	88,9%	83,3%	60,2%	54,2%	

\*статистички значајна разлика; <sup>b</sup>Log Rank test

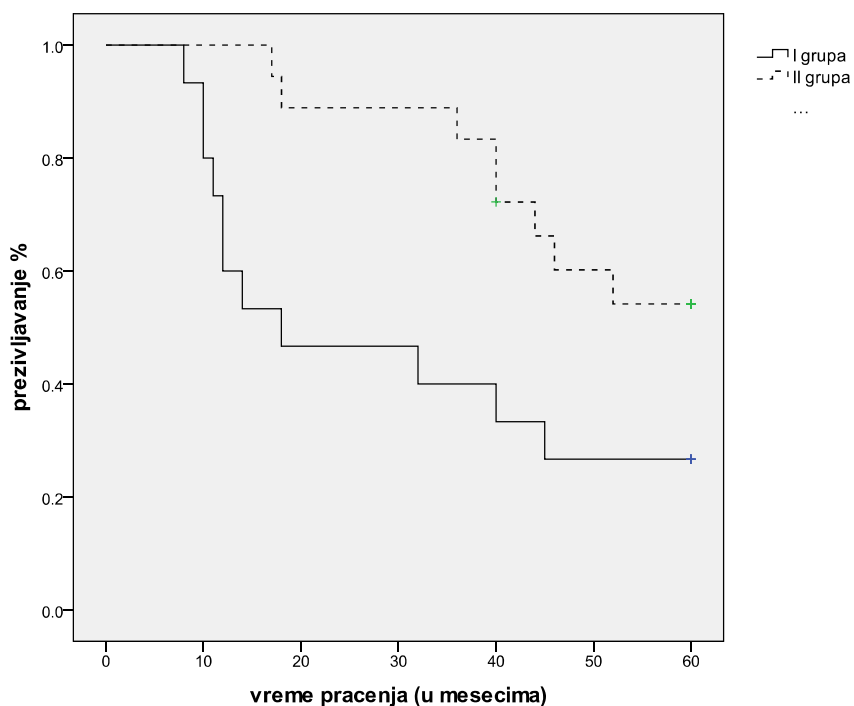
**Табела 4.13.** Преживљавање код испитаница са различитим терапијским приступом по стадијумима болести



**Слика 4.38.** Стадијум IIIа и терапијски приступ.



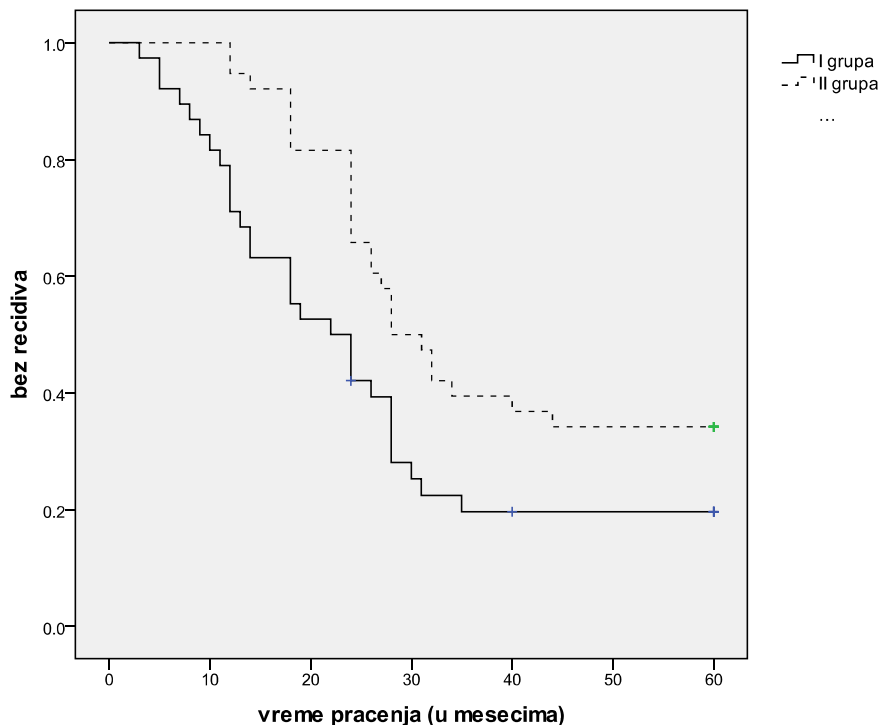
Уочена је статистички значајна разлика у преживљавању испитаница са терапијским приступом I и II, у студијуму ФИГО ШБ болести, (табела 4.13). И у овом стадијуму болести статистички значајно боље преживљавање забележено је у терапијској групи II. Једногодишње преживљавање испитаница у терапијској групи I било је 60%, двогодишње 46,7%, трогодишње 40%, четворогодишње 26,7%, колико је било и на крају петогодишњег периода праћења. Код испитаница у терапијској групи II, преживљавање после годину дана било је 100%, 88,9% после две године, 83,3% после три, 60,2% после четири и на крају пет година праћења 54,2%. Медијане преживљавања за испитанице са терапијским приступом I, била је 18 месеца (95%CI 14,08-21,92), док код испитаница са терапијским приступом II медијана преживљавања није достигнута обзиром да је више од половине испитаница преживела током посматраног петогодишњег периода праћења,(слика 4.39).



**Слика 4.39.** Стадијум ШБ и терапијски приступ

*Појава локалног рецидива испитаница са различитим терапијским приступом по ФИГО стадијуму болести*

Терапијски приступ, статистички значајно је утицао на појаву локалног рецидива код испитаница са стадијумом болести IIб, (табела 4.14). Статистички значајно мања вероватноћа појаве локалног рецидива забележена је код испитаница у терапијској групи II. Медијана појаве локалног рецидива код испитаница у терапијској групи I била је 22 месеца (95%CI 14,75-29,25) а код испитаница у терапијској групи II, 28 месеци (95%CI 22,97-33,03). Вероватноћа непостојања локалног рецидива после годину дана, у групи испитаница са терапијским приступом I било је 71,1%, после две године 42,1%, после три године 19,6% и у наредне две године ни код једне од испитаница из ове групе није забележена појава локалног рецидива. Код испитаница са терапијским приступом II, вероватноћа непостојања локалног рецидива после прве године праћења износило је 94,7%, после друге 65,8%, после треће 39,5%, на крају четврте године праћења била је 34,2% колика је била и на завршетку петогодишњег периода праћења, (слика 4.40).



**Слика 4.40.** Стадијум IIб и терапијски приступ

Уочена је статистички значајна разлика у појави локалног рецидива код испитаница са IIIa стадијумом болести и различитим терапијским приступом, табела 17. Мања вероватноћа појаве локалног рецидива током петогодишњег периода праћења забележена је код испитаница у терапијској групи II. Медијана појаве локалног рецидива код испитаница са терапијским приступом I била је 10 месеци (95%CI 6,08-13,92), а у групи II 32 месеца (95%CI 21,55-42,45). Вероватноћа непојављивања локалног рецидива код испитаница у терапијској групи I после годину дана, износило је 31,3%, после две године године 18,18%, колика је била и на крају петогодишњег периода праћења. У групи испитаница са терапијским приступом II, ниједна испитаница током прве године праћења није имала појаву локалног рецидива, после две године вероватноћа непојављивања локалног рецидива била је је 68,8%, после три године 43,8%, после четири 25% колика је била и на крају пете године (слика 4.41).

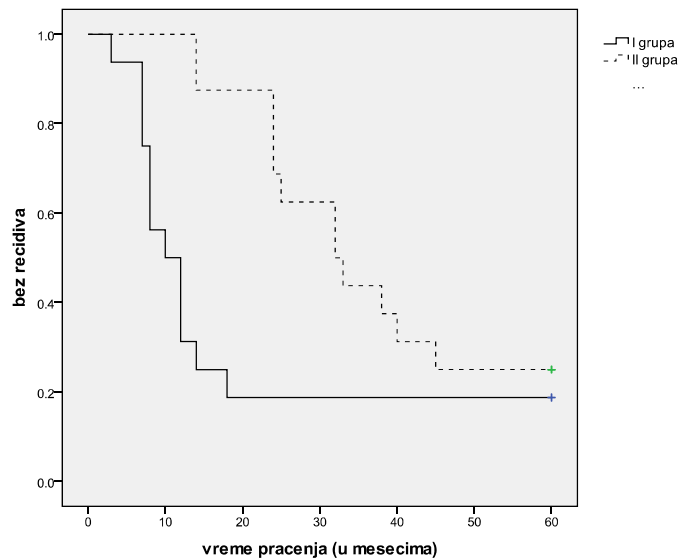
Стадијум болести	Група	Време праћења (у годинама)					Значајност
		Једна	Две	Три	Четири	Пет	
IIb	I	71,1%	42,1%	19,6%	19,6%	19,6%	<sup>b</sup> p=0,020*
	II	94,7%	65,8%	39,5%	34,2%	34,2%	
IIIa	I	31,3%	18,18%	18,18%	18,18%	18,8%	<sup>b</sup> p=0,024*
	II	100%	68,8%	43,8%	25,0%	25,0%	
IIIb	I	50,0%	37,5%	18,18%	18,18%	18,8%	<sup>b</sup> p=0,021*
	II	88,9%	66,7%	44,4%	44,4%	38,9%	

\*статистички значајна разлика; <sup>b</sup>Log Rank test

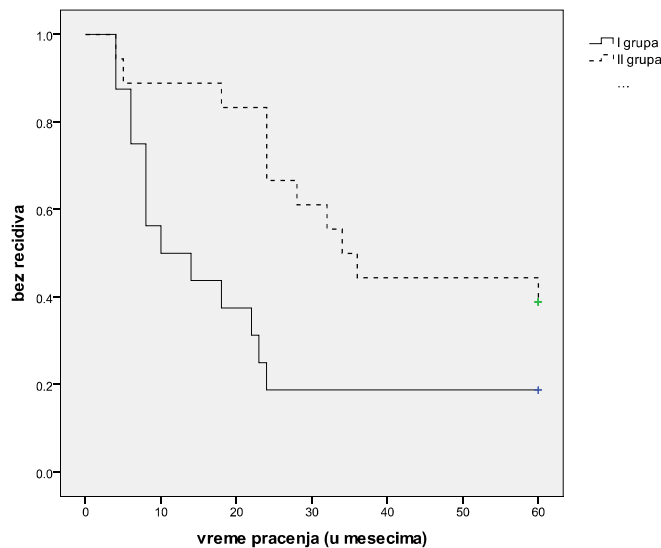
**Табела 4.14.** Појава локалног рецидива код испитаница са различитим терапијским приступом по стадијумима болести

Уочена је статистички значајна разлика у појави локалног рецидива између терапијских група I и II, код испитаница са локално одмаклим карциномом грлића материце и IIIb стадијумом болести, (табела 4.14). Вероватноћа појаве локалних рецидива била је статистички значајно мања у терапијској групи II. Медијана вероватноће не појављивања локалног рецидива за терапијску групу I износила је 10 месеци (95%CI 0-21,76) а код испитаница у терапијској групи II 34 месеца (95%CI 25,68-42,32).

Вероватноћа непојављивања локалног рецидива после годину дана код испитаница са терапијским приступом I износила је 50%, 37,5% после две године, 18,8% после три године и до краја петогодишњег периода праћења није забележена нова појава локалног рецидива у овој групи испитаница. У групи испитаница са терапијским приступом II, једногодишње вероватноћа непостајања локалног рецидива износило је 88,9%, двогодишња 66,7%, трогодишње 44,4%, колика је била и четворогодишња, док је на крају петогодишњег периода праћења вероватноћа непојављивања локорецидива износило 38,9%, (слика 4.42)



**Слика 4.41. Стадијум IIIa и терапијски приступ**



**Слика 4.42. Стадијум IIIb и терапијски приступ**

## 5. ДИСКУСИЈА

Циљ наше студије је био да утврди постојање разлика између контролне(недељни моноцисплатин уз радиотерапију) и експерименталне групе(тронедељни комбиновани хемиотерапијски режим уз радиотерапију) код пацијенткиња са локално узнапредовалим карциномом грлића материце у току терапије и након терапије у односу на: предтерапијске параметере (карактеристике пацијената, стадијума болести, величине тумора, анемије пре започињања лечења, захваћеност парааорталних лимфних чворова ), карактеристике терапијског третмана (примена моноцисплатина или комбинованог цисплатинског режима уз присуство акутних и хроничних компликација). Појава акутних и хроничних компликација у току комбинованог и моноцисплатинског режима су се у ранијим студијама издвојили као независни прогностички фактори како у односу на појаву локалних рецидива тако и на преживљавање ове групе пацијенткиња. Истовремено циљ нам је да утврдимо предиктивне факторе који ће моћи да нам помогну у опредељивању за једну или другу врсту терапијског третмана а у односу на: карактеристике пацијенткиња, године живота, дијаметар тумора, хистолошку градус тумора и анемију пре започињања лечења.

Детаљно поређење пацијенткиња укључених у нашу студију (укупно 155 које су уз зрачну терапију у првој групи 77 пацијенткиња третиране недељним моноцисплатином а у другој групи комбинованим тронедељним хемиотерапијским режимом цисплатине уз континуирану инфузију 5-флуороурацила, 78 пацијенткиња) није показало значајне разлике у предтерапијским посматраним параметрима. Просечна старост пацијенткиња у моноцисплатинској групи је била 54 године а у комбинованој хемотерапијској групи 51 година. Око 90% пацијенткиња у обе групе било је у добром општем стању пре започињања лечења (ECOG PS 0 и 1). У обе групе пацијенткиња је било око 50% пацијенткиња са ФИГО стадијумом болести IIa и IIb било је око 20% , већина пацијенткиња у обе групе имала је тумор мањи или једнак 5цм, 6 пацијенткиња у II групи имало је хистолошки аденокарцином а 1 у I групи. Тумори са нуклеарним градусом II су били мање заступљени у I групи пацијенткиња.

Вредност хемоглобина као битан прогностички фактор био је већи од 100г/л у више од 70% пацијенткиња у обе групе. Око 20% пацијенткиња је имало захваћене парааорталних лимфне жлезде пре започињања лечења у обе групе.

Све пацијенткиња њих 155 укључене у студију су окончале третман. Укупна медијана трајања третмана је 58 дана (од 56 до 70 дана) у првој групи и 60 дана (од 58 до 70 дана) у другој групи пацијенткиња. Трајање терапијског третмана као и услови транскутане зрачне терапије и брахитерапије (70Гу на референтну тачке-2цм латерално и до 2цм изнад доњег краја цервикса) је било од 56 до 70 дана,( у GOG 85- 64 дана, RTOG 90-01 58 дана, GOG 120- 62 дана), што представља оптимално време примене истовремене зрачне и хемиотерапије.<sup>52-54.</sup> У другој групи болесница где је ординирана цисплатина са континуираном инфузијом 5-флуороурацил-а, ординирано је укупно 2-3 циклуса. Највећи број болесница примио је три циклуса хемиотерапије: од 78 болесница три циклуса хемиотерапије је примило 67 (само код 11 болесница трећи циклус хемиотерапије је изостављен због хематолошких компликација). SWOG 87-97 субанализа а која се односи на адјувантни третман болесница са Ia-IIб стадијумом цервикалног карцинома је указала на значај и знатно боље одговоре на терапију код болесница које су уз радиотерапију примиле 3 и више хемиотерапија цисплатине и 5-флуороурацила.<sup>33</sup> У првој групи болесница ординирано је до 6 циклуса недељног цисплатина (65 болесница), 7 болесница је примило 5 циклуса а 5 4 циклуса (због развоја више од 2 акутне токсичности истовремено до градуса 3).

Мета анализа неoadјувантних трајала је указала на значај размака између 2 циклуса недељног цисплатина, односно да дужи период од 14 дана између циклуса знатно утиче на лошији исход третмана. Највећи број пацијенткиња у нашој студији 65 је добио моноцисплатински режим у недељним размацима, 7 болесница је примило 4 циклуса у размаку од 2 недеље а само 5 болесница је у три циклуса имало већи размак од 14 дана у примени моноцисплатина.<sup>76</sup> Просечно време трајања третмана у обе групе је мање од 60 дана што представља оптимално трајање третмана.<sup>77,78.</sup> Интензивно праћење пацијенткиња током третмана од чланова тима (радиотерапеута, медикалног онколога) омогућава да се третман оконча, у предвиђеном року.<sup>79.</sup> Наведени услови издођења терапије нису били циљ разматрања у овој студији а терапијске процедуре смо прилагодили раније донетим закључцима о условима њиховог спровођења.<sup>33,52-55.</sup>

Пацијенткиње са доказаним захваћеним парааорталним лимфним нодусима су биле заступљене у обе терапијске групе у 20% пацијенткиња. Инфилтрација парааорталних лимфних нодуса пре терапије у нашој студији представља негативан зависни прогностички фактор тестирано униваријантном анализом за  $p=0,013$  (боље преживљавање имају пацијенткиње третиране комбинованим хемиотерапијским режимом), што су потврдили ранијим анализама а посебан нагласак истакнут у раду Григена-а.<sup>80</sup>

Акутне хематолошка нежељена дејства су по неким студијама независни фактор<sup>82</sup> преживљавања а по неким зависни.<sup>53,68</sup> Уочена је статистички значајна разлика у акутним хематолошким токсичностима по терапијским групама а највише је било леукопенија у обе групе. У више од половине болесница у комбинованој хемиотерапијској групи су развиле леукопенију (40 пацијенткиња), градуса 1 (16 пацијенткиња), градуса 2 (15 пацијенткиња), градуса 3 (7 пацијенткиња) и 3 пацијенткиње градус 4 без фебрилности. У другој групи пацијенткиња леукопенија се јавила код 17 пацијенткиња и то код 10 градуса 1, код 5 пацијенткиња је имало градуса 2 и по једна пацијенткиња је развила леукопенији градуса 3 и 4. У другој групи пацијенткиња су се јављале тромбоцитопеније код 13 пацијенткиња и то до градуса 3 (2 пацијенткиње). Наши резултати указују да су тромбоцитопеније и леукопеније зависни прогностички фактор тестирано униваријантном Сох-овом анализом за  $p=0,99$  и  $p=0,78$ . Мулин и сар.као и Еифелова и сар. приказују сличне хематолошке токсичности током радиотерапије и комбиновног третмана, указујући између осталог да и нутритивни статус тј.психосоцијална подршка током третмана значајно утичу на појаву свих акутних нежењених дејстава терапије па и хематолошких нежељених ефеката, али не и на тромбоцитопеније.<sup>53,68</sup>

У току терапија анемија се јављала код 24 болеснице у цисплатинској групи и код 25 болеснице у терапијској групи цисплатина са 5-флуороурацилом. Анемије су кориговане деплазматисаним еритроцитима и углавном нису компромитовале лечење, а већи падови нивоа хемоглобина бележени су у току лечења код болесница које су у третман ушле са анемијом.

Од осталих акутних токсичности који се по броју појављивања нису разликовале по групама, високоградусне (градуса 3 и 4) су биле ретке. Акутне токсичности на ректуму и цревима градуса 3 су се јавиле код 4 пацијенткиње са недељним цисплатином и

радиотерапијом, а код 9 пацијенткиња са комбинованом хемиотерапијском групом уз радиотерапију а нежељених дејстава градуса 4 није било. Код 4 болеснице из комбиноване хемиотерапијске групе се појавио пролазни скок аминотрансфераза, уз оправак током периода од 3 недеље а само код једне пацијенткиње из моноцисплатинске групе(уз брз опоравак). Акутне кожно компликације градуса 3 су се јавиле само код 3 пацијенткиње из комбиноване хемиотерапијске групе, док су у другој групи биле нижег градуса и нису утицале на трајање лечења.

Мучнина уз повраћање градуса 3 се јавила код 7 пацијенткиња из комбиноване хемиотерапијске групе а код 1 болеснице из моноцисплатинске групе.

Акутне компликације на мокраћној бешици су се јављале ретко у око 10% пацијенткиња а градуса 3 код једне пацијенткиње из моноцисплатинске групе и 2 из комбиноване хемиотерапијске групе. Све акутне компликације су компарабилне са компликацијама приказаним у литератури а у нашој студији смо доказали да су зависни фактор од терапијског третмана: акутне цревне и ректалне токсичности за  $p=0,011$ , акутне кожно компликације за  $p= 0,017$ , мучнина и повраћање за  $p=0,022$ , акутне компликације везане за појаву радијационих цистита за  $p=0,039$ .<sup>43,64,65.</sup>

Сви симптоми акутних нежељених дејстава имали су у комбинованој хемиотерапијској групи циклични образац са почетком након ординираних тронедељне терапије праћени постепеним опоравком током периода од 3 недеље, што је примећено и у другим студијама са тронедељним режимима.<sup>81</sup>

Хроничне компликације нису показивале статистичку значајност у броју појављивања. Кожно (хроничне) компликације градуса 3 појавиле су се у монохемиотерапијској групи код 2 пацијенткиње а градуса 4 код 3, док су се у комбинованој хемиотерапијској групи градуса 3 јавиле код 3 пацијенткиње а градуса 4 код једне пацијенткиње.

Хроничне цревне компликације (интермитентни колитиси) су се јавили код монохемиотерапијске групе (градуса 3) код 3 пацијенткиње, а градуса 4 код 5 пацијенткиња. У другој групи колитис градуса 3 је забележен код 3 пацијенткиње, градуса 4 код 4 пацијенткиње.

Везико-вагиналне фистуле као и ректовагиналне фистуле су се јављале у обе групе код око 6% болесница. Хронични циститиси су се јавили код мање од 0,5% пацијенткиња.



Стенозе уретера код 3 пацијенткиње градуса 3 из комбиноване хемиотерапијске групе а једна пацијенткиња је на 3 године праћења имала обостране нефростоме. Код монохемиотерапијске групе код 1 пацијенткиње је забележена стеноза уретера градуса 3. Наведене касне компликације могу битно да угрозе квалитет живота, а на појаву касних компликација не утиче избор терапијског протокола сем на појаву стенозе уретера која се јавља чешће у комбинованој хемиотерапијској групи за  $p=0,023$ , тестирано униваријантном Сох-овом анализом није уочено као фактор који утиче на укупно преживљавање што је у корелацији са ранијим радовима Ликхахев-е и Беверлинг-а.<sup>81,82.</sup>

Одговори на терапију процењивани су упоређењем ЦТ налаза абдомена и мале карлице са контрастом, урађеним пре започињања лечења и 8-10 недеља по окончаном комплетном лечењу. Комплетних одговора је било у моноцисплатинској групи код 18 пацијенткиња (25,0%) а у цисплатинској групи са 5-флуороурацилом 16 пацијенткиња (20,5%). Парцијалних одговора у моноцисплатинској групи је било код 41 пацијенткиње (56,9%) а у другој групи код 44 пацијенткиње (56,4%). Објективни одговор на терапију (RR) у првој групи постигнут код 59 пацијенткиња или 81,9% а код друге групе код 60 пацијенткиња или 76,9%. У комбинованој хемиотерапијској групи прогредирало је у току терапијског третмана 4 болеснице, и то болеснице које су лечење започеле у IVа стадијуму болести (са опструкцијом и инфилтрацијом бешике и које су већ развиле хидронефрозу). Разлика у терапијским одговорима између две поређене групе не постоје тестирано Log-rank тестом за  $p=0.84$ . На лошији одговор на терапију могу утицати и 4 пацијенткиње које су терапијски третман започеле са одмаклом болешћу IVа стадијума уз инфилтрацију бешике јер је ранијим студијама доказано да хидронефроза дијагностикована на почетку лечења предстаља негативан прогностички фактор у свим терапијским опцијама.<sup>83,84</sup> Раније студије су такође процењивале поузданост ЦТ прегледа са контрастом и указале на постојање ограничења када је процена величине тумора и параметријалне инфилтрације при чему је закључено да је сензитивност ЦТ прегледа 42%, а специфичност 82%, те је процена одговора на терапију ограничена сензитивношћу прегледа који је кориштен за процену одговора на терапију. На ограничавајућу улогу ЦТ прегледа је указала ГОГ 183 студија Мител-а и сар. ЦТ и даље има сензитивност до 90% када се ради о процени захваћености парааорталних лимфних нодуса.<sup>85</sup>

Медијана преживљавања за пацијенткиње лечене радиотерапијом и недељним цисплатином била је 24 месеца, а у комбинованој хемиотерапијској групи уз радиотерапију 50 месеци за  $p < 0,001$  тестирано Log Rank тестом. Једногодишње преживљавање за болеснице из ове групе је 86%, двогодишње 68%, трогодишње 62%, четворогодишње 45,3% и петогодишње 21,3%. Једногодишње преживљавање за комбиновану хемиотерапијску групу је 100%, двогодишње 87,2%, трогодишње 76,9%, четворогодишње 57,5% и петогодишње 41,8%. Нешто нижи проценат преживљавања у односу на стандардну групу РТОГ студије може се објаснити подстадирањем болести на почетку лечења пре свега због ЦТ процене која се сматра мање сензитивном.<sup>53</sup> Резултати указују на двоструко више преживљавање у групи пацијенткиња лечених комбинованим хемиотерапијским режимом уз радиотерапију за све ФИГО стадијуме болести и могу се поредити са другим студијама које су третирале ову групу пацијенткиња.<sup>86,87.</sup>

Медијана непојављивања локалног рецидива у моноцисплатинској групи је била 14 месеци, а у другој групи 32 месеца. Вероватноћа непојављивања локалног рецидива у првој групи пацијенткиња је 55,8%, у другој години 31,2%, у трећој години 19%, колико је било и на крају треће и четврте године. У комбинованој хемиотерапијској групи уз радиотерапију вероватноћа непојављивања рецидива на крају прве године је била је 89,7%, на крају друге године 62,8%, на крају треће године 39,7%, на крају четврте године 32,1% и на крају пете године 30,8%. Након пет година праћења без локалног рецидива је 15 пацијенткиња (19%) у моноцисплатинској групи и 24 (30,8%) пацијенткиња у групи која је примала цисплатин уз континуирани 5-флуороурацил и радиотерапију (статистичка значајност потврђена Log Rank за  $p < 0,0001$ ). На основу изнетих резултата може се закључити да комбиновани хемиотерапијски режим уз радиотерапију код пацијенткиња са локално одмаклим карциномом грлића материце има важну улогу у превенцији раних рецидива ове болести, што до сада није забележено у радовима, као и да се након 5 година праћења локална контрола болести и даље одржава, што је већ потврђено ранијим радовима.<sup>87</sup>

Након петогодишњег праћења више од 50% болесница је без удаљених метастаза, односно само 10 пацијенткиња из прве групе је имало и удаљене метастазе и 11 из комбиноване хемиотерапијске групе. Као удаљене метастазе су посматране метастазе у парааорталним лимфним нодусима. Од 10 пацијенткиња из прве групе 5 пацијенткиња је

развило метастазе у супраклавикуларним жлездама 3 на јетри и 2 на плућима. У другој групи пацијенткиња 3 пацијенткиње је добило метастазе у супраклавикуларним жлездама, 5 у плућима и 3 на јетри. На основу приказаних резултата може се закључити да комбиновани хемиотерапијски режим не продужава време до појаве удаљених метастаза, што је већ забележено у РТОГ 9001 студији.<sup>53</sup>

Уочено је да у обе групе пацијенткиње са добрим општим стањем пре започињања лечења - ECOG PS 0 и 1 имају боље преживљавање него пацијенткиње са ECOG PS 2. На крају петогодишњег праћења у првој групи биле су живе само пацијенткиње које су у добром општем стању започеле лечење (ECOG PS 0 и 1). У другој терапијској групи након пет година праћења уочена је статистички значајна разлика у преживљавању болесница ECOG PS 0 у односу на пацијенткиње ECOG PS 2 ( за  $p=0,009$ ), а исто и код пацијенткиња ECOG PS 1 у односу на ту групу (  $p=0,045$ ). На крају петогодишњег праћења било је ипак живих 15% пацијенткиња ECOG PS 2 у комбинованој хемиотерапијској групи. Опште стање болеснице може утицати на избор хемиотераписког третмана, али уз интензивно праћење и координацију медијалног онколога и радиотерапеута у ординирању правовремене супортивне терпије и болеснице лошијег општег стања могу имати добит у преживљавању од примене комбиноване хемиотерапијске групе и представљају зависни прогностички фактор у преживљавању тестирано униваријантном Сох-овом анализом за  $p=0,038$ .

Ранијим анализама различитих фактора који утичу на преживљавање пацијенткиња са локално одмаклим карциномом грлића материце су указивале да је код млађих пацијенткиња биолошки агресивнија болест него код старијих<sup>88</sup>. Други аутори који су анализирали углавном пацијенткиње које су оперисане указују да старост није фактор лошије прогнозе. Ове разлике се могу објаснити различитим одабиром лечења код пацијенткиња различитог животног доба, јер је запажено да се код млађих пацијенткиња лакше одлучује за хируршку интервенцију него код старијих пацијенткиња код исте величине тумора.<sup>88</sup> Године живота у време започињања лечења нису значајно утицале на преживљавање пацијенткиња у обе терпијске групе у нашој студији.

Стадијум болести као ни величина тумора пре започињања лечења нису биле од утицаја на преживљавање и локалну контролу болести, тестирано униваријантном анализом, што делимично може да се објасни лошијом сензитивношћу процене величине

и стадијума на основу ЦТ и клиничког прегледа, те су подаци тако добијени мање погодни за процену. Касније студије указују да је за процена стадијума (посебно ШБ),односно параметријалне инфилтрације неопходан преглед магнетном резонанцом.<sup>89</sup>

Анемија пре започињања лечења је битан фактор преживљавања у обе групе пацијенткиња и била је заступљена у око 25% пацијенткиња пре започињања лечења. Вредности хемоглобина пре започињања лечења имале су утицаја на лошије преживљавање у обе терапијске групе. У првој терапиској групи са вредностима мањим или једнаким 100г/л медијана преживљавања била је 13 месеци а за болеснице са вредностима преко 100г/л медијана преживљавања била је 40 месеци. У другој терапијској групи медијана преживљавања код пацијенткиња које су имале вредности хемоглобина пре започињања лечења мањи или једнак 100г/л је била је 36 месеци, а за групу пацијенткиња које су имале вредности хемоглобина преко 100г/л је била 56 месеци. Тестирано мултиваријантном Сох-овом анализом анемија је издвојена као независни фактор од утицаја на преживљавање без обзира на терапијски третман. Уз интензивну супортивну терапију трансфузијама деплазматисаних еритроцита чиме се анемија кориговала у току третмана пацијенткиње које су лечење започеле са анемојом имале су и даље лошију прогнозу, мада нешто бољу у терапијској групи пацијенткиња које су примале комбиновану хемиотерапиу уз радиотерапију, што потврђују ранији радови Обермаир-а и сарадника.<sup>90</sup>

У анализирањим групама пацијенткиња није уочена корелација између хистолошког типа и утицаја на преживљавање (мада је у другој групи било нешто више аденокарцинома), али је доказано да пацијенткиње са нуклеарним и хистолошким градусом II имају лошију прогнозу у терапијској групи са моноцисплатином за  $p=0,044$ , што је униваријантном Сох-овом анализом потврђено. У опсежној анализи Монк –а<sup>91</sup> и сарадника описано је да је од значаја хистолошки тип и градус тумора и да се терапијским приступом може утицати на овај предиктивни фактор што је у нашој студији доказано.

Приказано резултати упућују да код локално одмаклог карцинома грлића материце терапија избора може да буде радиотерапија уз комбиновану хемиотерапију цисплатином и 5-флуороурацилом.<sup>92</sup> При том дужина третмана остаје у оквиру 8-10 недеља што је доказано позитиван предиктивни фактор. Број компликација је прихватљив уз постизање пелвичне контроле болести. Комбинованим хемиотерапијски третманом уз радиотерапију

је постигнута боља контрола болести у свим стадијумима болести,(сем код болесница са уретралном опструкцијом пре почетка лечења(ФИГО стадијума IVa) - 4 болеснице су прогредирале у току третмана, што је у корелацији са резултатима до сада публикованих студија. Интензивнија терапијска опција условљава при том нешто већи број акутних хематолошких, гастроинтестиналних, кожных компликација као и акутних цистита које могу утицати на исход третмана. Примењени интензивирани комбиновани хемиотерапијски режим уз радиотерапију код пацијенткиња са локално узнапредовалим карциномом грлића материце значајно утиче на укупно преживљавање и преживљавање без релапса и уз анемију представља једини независни прогностички фактор тестирано мултиваријантном Сох-овом анализом за  $p < 0,0001$ .<sup>89</sup> Када се ради о акутним компликацијама потребно је интензивније праћење током третмана, али на развој акутних нежењених дејстава свакако има ефекта и интензивније праћење хематолошких параметара, одржавање равнотеже течности и електролита, правилни режими исхране уз психосоцијалну подршку а то је битан фактор неопходан за смањење броја гастроинтестиналних тегоба (мучнине и повраћања у току терапије, као и цревних компликација) што је уочено и у анализи Синг-а и сарадника.<sup>93</sup> Применом комбинованог цисплатинског режима пацијенткиње са метастазама у парааорталним лимфним чворовима пре започињања лечења имају значајну добит у времену до прогресије као и у укупном преживљавању.<sup>94</sup>

Наш рад представља покушај у проналажењу места и улоге комбинованог системског лечења и радиотерапије у локалној контроли одмаклих карцинома грлића материце, са лошијим предтерапијским прогностичким факторима. Будућа истраживања би могла да дају одговоре на питање места и улоге таргет терапије у комбинованом хемиотерапијском режиму 5-флуорурацила и цисплатина.

## 6. ЗАКЉУЧЦИ

1. Постоји статистички значајна разлика у појави акутних хематолошких токсичности (леукопеније и тромбоцитопеније) као и гастроинтестиналних компликације (мучнина и повраћање), појава акутних цревних компликација, кожних компликација и акутних циститиса у комбинованој хемиотерапијској групи.
2. Хроничне компликације су се јављале подједнако у обе испитиване групе у подједнаком интензитету и градусу и нису утицале на укупно преживљавање (сем стенозе уретера, које се чешће јављају у комбинованој хемиотерапијској групи).
3. Медијана времена до локалне прогресије је у моноцисплатинској групи 14 месеци а у комбинованој хемиотерапијској групи 32 месеца. Вероватноћа непојављивања локалног рецидива у првој групи пацијенткиња је 55,8%, у другој години 31,2%, у трећој години 19%, колико је било и на крају треће и четврте и пете године. У комбинованој хемиотерапијској групи уз радиотерапију вероватноћа непојављивања рецидива на крају прве године је била је 89,7%, на крају друге године 62,8%, на крају треће године 39,7%, на крају четврте године 32,1% и на крају пете године 30,8%. Комбиновани хемиотерапијски режим уз радиотерапију код пацијенткиња са локално одмаклим карциномом грлића материце има важну улогу у превенцији раних рецидива ове болести, што до сада није забележено у радовима.
4. Након петогодишњег праћења више од 50% болесница је без удаљених метастаза, односно само 10 пацијенткиња из прве групе је имало и удаљене метастазе и 11 из комбиноване хемиотерапијске групе. Избор хемиотерапијског третмана нема улогу у превенцији удаљених метстаза

5. Анемија пре започињања лечења је битан фактор преживљавања у обе групе пацијенткиња. У првој терапиској групи са вредностима мањим или једнаким 100г/л медијана преживљавања била је 13 месеци а за болеснице са вредностима преко 100г/л медијана преживљавања била је 40 месеци. У другој терапијској групи медијана преживљавања код пацијенткиња које су имале вредности хемоглобина пре започињања лечења мањи или једнак 100г/л је била је 36 месеци, а за групу пацијенткиња које су имале вредности хемоглобина преко 100г/л је била 56 месеци. Анемија пре започињања лечења представља независни фактор од утицаја на преживљавање без обзира на терапијски третман.
6. Петогодишње преживљавање је 41,8% у комбинованој хемиотерапијској групи а 21,3% у моноцисплатинској хемиотерапијској групи. Комбиновани хемиотерапијски режим је ефикаснији у свим стадијумима локално одмаклог карцинома грлића материце. Поређењем преживљавања по стадијумима указује да највећу добит имају пацијенткиње у III а и б стадијуму (медијана до појаве локалног рецидива продужена три пута), а значајна је и добит у преживљавању на крају петогодишњег праћења.
7. Захваћеност парааорталних лимфних нодуса представља негативан прогностички параметар и примењени комбиновани хемиотерапијски режим значајно утиче на локалну контролу болести болесница које су на почетку лечења имале захваћене парааорталне лимфне нодусе.
8. Опште стање пацијенткиња значајно утиче на укупно преживљавање пацијенткиња те пацијенткиње лошијег општег стања (PS 2) имају лошију прогнозу а терапијски комбиновани третман може поправити прогнозу болесница лошијег општег стања пре започињања лечења. Опште стање болеснице може утицати на избор хемиотераписког третмана, али уз интензивно праћење и координацију медијалног онколога и радиотерапеута уз ординирање правовремене супортивне терпије може поправити прогнозу пацијенткиња лошијег општег стања пре запошињања лечења.

9. Патохистолошки аденокарциноми имају лошију прогнозу и терапијски третман нема утицаја на прогнозу ових пацијенткиња. Код пацијенткиња са планоцелуларним карциномима хистолошки градус тумора, ни дијаметар тумора пре започињања лечења не утиче на прогнозу.
10. Пацијенткиње са локално одмаклим карциномиама грлића материце свих ФИГО стадијума болести, као и оне лошијег ECOG PS пре започињања лечења уз интензивније праћење и контролу акутних гастринтестиналних, уролошких и кожних компликација (правовременом применом супортивне терапије) су у индикацији за комбиновани хемиотерапијски режим уз радиотерапију.



## 7. LITERATURA

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. M. Arbyn M, Castellsague X, de Sanjose S, Bruni L, Saraiya M, Bray F, Ferlay J. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Annals of Oncology* 2011; 22:2675-2686.
3. American Cancer Society: Cancer Statistics, 2009. Atlanta, GA: American Cancer Society 2009. [http://www.cancer.org/docroot/stt/stt\\_0.asp](http://www.cancer.org/docroot/stt/stt_0.asp)
4. Incidencija i mortalitet u centralnoj Srbiji, 2009. Registar za rak Srbije, Institut za zaštitu zdravlja Srbije dr Milan Jovanović-Batut, Centar za kontrolu i prevenciju nezaraznih oboljenja, Beograd 2009
5. Pazdur R, Coia L, Hoskins H, Wagman L: Cancer Management: A Multidisciplinary Approach 2009;21;419-447.
6. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Epidemiologic natural history and clinical management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model *BMC Infectious Diseases* 2009, 9:119 doi:10.1186/1471-2334-9-119
7. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer*, 2009;45: 2632-2639.
8. GM Clifford, JS Smith, T Aguado and S Franceschi, Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: Meta analysis; *Brith. J. of Cancer* 2003;89,101-105.
9. Thomas C, Wright C, Schiffman M et al, Interim Guidance for the use of Human Papillomavirus DNA testing as an adjunct to Cervical Cytology for screening; the American College of Obstetricians and Gynecologists by 2004 Vol 103 N0 2.
10. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu / strokovna skupina za pripravo smernic Vršaj-Uršić M. ed Ljubljana : Onkološki inštitut, 2011.
11. Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Schenk U, Baldauf J-J, Da Silva D, Antilla A, Nieminen P, Prendiville W. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathology*, 2008; 19: 342-354.

12. Navratil E, Bajardi F, Nash W. Simultaneous colposcopy and cytology used in screening for carcinoma of the cervix. *Am J Obst Gynecol*, 1958; 75: 1292-1297.
13. Uredba o nacionalnom programu za prevenciju raka grlića materice. Službeni glasnik Republike Srbije, broj 54, od 23. maja, 2008, strana 6-11.
14. Dr. Tatjana Domnić-Stošić, Anatomija male karlice, Savremena administracija, Beograd, 2000,82-84;
15. Prof. Dr. Anđelković, Histologija, Impessum, Niš, 2009: 278;
16. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. "The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology". *JAMA* 2002, 287 (16): 2114–9.
17. Ferris DG, Wright TC Jr, Litaker MS et al. Comparison of two tests for detecting carcinogenic HPV in women with Papanicolaou smear reports of ASCUS and L- SIL. *J Fam Pract*, 1998; 46:136-41.
18. Tavassoéli, F.A., Devilee, P. IARC WHO Classification of Tumours, Pathology and Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs, Vol 4, 3rd edition, IARC publications, Lyon, 2003.
19. Kurman RJ, Hedrick-Ellenson L, Ronnett BM eds. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 6th edition. Springer, 2011
20. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2009; 105: 103–104.
21. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of cervical cancer. A national clinical guideline, SIGN, 2008.
22. Pecorelli S, Zigilani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix; *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2009 May; 105(2):107-8.
23. UICC International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumours. Seventh ed. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C, editor. New York: Wiley-Blackwell; 2009.
24. Barakat RR, Bevers MW, Gerhenson DM, Hoskins WJ. Handbook of Gynecol Oncology, 2nd ed. London, Martin Dunitz Publishrs LTD, 2002.
25. Neville F, Hacker et al, Gynecological Oncology, Clinical practice guidelines, Dev. By the Gynec. Oncol. Study Group, July 2004, 1-20.

26. Colombo N, Carinelli S, Colombo Am Marini C, Rollo D, Sessa C on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Cervical cancer. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow/up. *Annals of Oncology*, 2012; 23 (supplement 7): vii27-vii32.
27. 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.
28. Maino RJ, Ward S, Delgado G et al. Histopathologic predictors of the behavior of surgically treated stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1992; 69: 1750–1758.
29. Burghardt E, Baltzer J, Tulusan AH et al. Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry. *Cancer* 1992; 70: 648–655.
30. Kesic V. Management of cervical cancer, *Eur.J.Surg.Onc.* 2006;32: 832-837.
31. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 177.
32. Horiot JC, Pigneux J, Pourquier H et al. Radiotherapy alone in carcinoma of the intact uterine cervix according to G.H.Fletcher guidelines: a French cooperative study of 1383 cases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 1988; 14: 605.
33. Peters WA, Lie PY, Barrett RJ et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606–1613.
34. Hockel M, Schlenger K, Aral B et al. Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer in the uterine cervix-*Cancer Res.* 1996; 56:4509-4515.
35. Hockel M, Vanpel P. Biological consequences of tumor hypoxia. *Semin. Oncol.* 2001; 28(suppl 8):36-41.
36. Strauss Hg, Haeusgen G, Becker A et al. Prognostic impact of changes in the tumor tissue pO<sub>2</sub> during early radiotherapy in cervical cancer: improved local control in primarily "hypoxic tumors with reoxygenation" and the impact of hemoglobin. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1999;45:(suppl 1): 364.
37. Harrison L, Blackwell K. Hypoxia and anemia factors in decreased sensitizing to radiation therapy and chemotherapy? *Oncologist.* 2004; (Suppl. 5): 31-40.

38. Bush R. The significance of anemia in clinical radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 1986; 12: 2047-2050.
39. Grogan M., Thomas GM, Melamed I et al. The importance of haemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999; 86: 1528-1536.
40. Thomas G, Ali S, Hoebbers FJ et al. Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0g/dl with erythropoietin vs above 10.0g/dl without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 317-325.
41. Poveda, A. Gonzalez-Martin. Multimodality treatment in locoregional gynecological cancer: cervical cancer treatment update, *Annals of oncology-Education Book*. 2008 Vol 19 Sup. 7:69-76.
42. Janpolis S, Andreas EJ, Fletcher GH. Analysis of sites and causes of failure of irradiation in invasive squamous cell carcinoma in the intact uterine cervix. *Radiology*. 1975; 115:681-685.
43. Garcia-Anguilo AH, Kagiya V. Intratumoral and parametrial infusion of a 3-nitronidasol (AK-2123) in the radiotherapy of the uterine cervix cancer: Stage II-III preliminary positive results. *Int. J. Radiat. Oncol Biol Phys*. 1992; 22:589-591.
44. Mitsuhashi N, Takahashi I, Takahashi M, Hayakawa K, Niibe H. Clinical study of radioprotective effects of amifostine on long-term outcome for patients with cervical cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1993; 26:407-411.
45. Brady LW, Plenk HP, Hanley JA, Glassburn JR, Kramer S, Parker RG. Hyperbaric oxygen therapy for carcinoma of the cervix—stages IIB, IIA, IIIB and IVA: Results of a randomized study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int. J. Radiat. Oncol Biol Phys*. 1981; 7:991-998.
46. Maor Mh, Gillespie BW, Peters Lj, Wambersie A, Griffin TW, Thomas FJ, et al. Neutron therapy in cervical cancer: results of a phase III RTOG study. *Int. J. Radiat. Oncol Biol Phys*. 1988; 14:885-891.
47. Hornback NB, Shupe RE, Shidnia H, Marshall CU, Lauer T. Advanced stage IIIB cancer of the cervix: treatment by hyperthermia and radiation. *Gynecol Oncol*. 1986; 23:160-167.
48. Horiot JC, Le Fur R, Nguyen T, Chenal C, Schraub S, Alfonsei S, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiat Oncol*. 1992; 25:231-241.
49. Fu KK. Biological basis for the interaction of chemotherapeutic agents and radiation therapy. *Cancer*. 1985; 55:2123-2130.

50. Grem JL. Mechanisms of Action and Modulation of Fluorouracil: *Semin Radiat Oncol.* 1997;7:249-259.
51. Britten RA, Evans AJ, Allalunis-terner MJ, Pearcey RG. Effect of cisplatin on the clinically relevant radioseitivity of human cervical carcinoma cell lines. *Int.J Radiat Oncol.* 1997;7:249-259.
52. Whitney CW, Sause W, Bundy BN et al. A randomized comparasion of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stages IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph-nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J.Clin. Oncol.* 1999;17: 1339-1348.
53. Eifel PJ, Winter K, Morris M et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and paraaortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J.Clin Oncol* 2004;22:872-880.
54. Rose PG, Ali S, Watkins E et al, Long-term follow-up of randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J. Clin Oncol* 2007;25:2804-2810.
55. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N. Engl. J. Med* 1999;340:1154-1161.
56. Nugent EK, Case AS, Hoff JT et al; Chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: an analysis of cisplatin dosing and other clinical prognostic factors; *Gynecol Oncol.* Jul 2010. 118(1):99.
57. Mountzios G, Sultati A, Pectasides D et al, Novel approaches for concurrent irradiation in locally advanced cervical cancer: platinum combinations, non-platinum-containing regimens, and molecular targeted agents; *Onstet Gynecol Int.* 2013:536765, 2013.
58. Nogueira-Rodrigues A, Do carmo CC, Viegas C, et al. Phase I trial of erlotinib combined with cisplatin and radiotherapy for patients with locally advanced cervical squamous cell cancer; *Clinical Cancer Research* 2008,14(19):6324-6329,.
59. Moore KN, Sill MW, Miller DS, et al. A phase I trial of tailored radiation therapy with concomitant cetuximab and cisplatin in the treatment of patients with cervical cancer: a gynecologic oncology group study; *Gynecologic Oncology* 2012;127(3):456-461,
60. Schefter TE, Winter K, Kwon JS, et al. A phase II study of bevacizumab in combination with definitive radiotherapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical carcinoma: preliminary results of RTOG 0417; *Int.J.Of Radiat. Oncology. Biology. Physics* 2012;83(4):1179-1184.

61. Pearcey R, Brundage M, Drouin P et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J. Clin Oncol* 2002;20:966-972.
62. Donnelly ED, Refaat T, Gentile M et al. Evolution of outcomes in patients with carcinoma of the Cervix treated with concurrent radiation and Cisplatin versus Cisplatin/5-FU compared with radiation alone; *Int.J.Gynecol Cancer*. 2013. Oct;23(8):1520-7.
63. Kim YS, Shin SS, Nam JH et al. Prospective randomized comparison of monthly fluorouracil and cisplatin versus weekly cisplatin concurrent with pelvic radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for locally advanced cervical cancer; *Gynecol Oncol* 2008;108(1):195-200.
64. Lanciano R, Calkins A, Bundy B et al. Randomized comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluorouracil in combination with pelvic radiation in advanced cervix cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8289-8295.
65. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration; Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systemic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials; *J. Clin Oncol*. 2008 Dec 10;26(35):5802-12,
66. Morris M, Eifel PJ, Lu J et al: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and paraaortic radiation for high-risk cervical cancer *N.Engl.J.med*1999. 340:1137-1143,
67. J.B.Sorensen, M.Klee, T Palshof et al. Performance status in cancer patients. An interobserver variability study, *Br J Cancer*.1993 April;67(4): 773-775
68. Mylin T, Anuja J, Howard T et al. Concurrent chemoradiation in the routine management of patients with cervical cancer, *Int, Journ. of gynecological cancer*, 2009 ,N 6.1107-1112.
69. Coia L, Won M, Lanciano R, Marcial VA, Martz M, Hanks G. The patterns of care outcome study for cancer of the uterine cancer: Results of the second national practice survey. *Cancer* 1990;66:2451-2456.
70. National Cancer Institute. Bethesda, MD: National Cancer Institutes; 2003. [cited 2011 Jun 20]. Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 3.0. [Internet] Available from: <http://ctep.cancer.gov>.
71. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol*.2003;13:176–181.

72. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:1341–1346.
73. Patrick T, Susan A, Elizabeth E et al New guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors, *J. of the NCI*, 2000. Vol. 92, No 3, Feb.2.
74. Torres MA, Jhingran A, Thames HD Jr, Levenback CF, Bodurka DC, Ramondetta LM, Eifel PJ. Comparison of treatment tolerance and outcomes in patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy in a prospective randomized trial or with standard treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Jan 1;70(1):118-25.
75. Dupont WD, Plummer WD. Power and Sample Size Calculations: A Review and Computer Program. *Controlled Clinical Trials* 1990; 11:116-28.
76. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration; Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systemic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials; *Eur J cancer.* 2003.Nov;39(17):2470-86.
77. Fyles A, Keane TJ, Barton M et al; The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer; *Radiother Oncol* 1992; Dec;25(4):273-9;
78. Shaverdin N, Gondi V, Sklener KL et al; Effects of treatment duration during concomitant chemoradiation therapy for cervical cancer; *Int radiat Oncol Biol Phys.* Jul 2013; 1; 86(3):562-8,
79. Eifel PJ, Berek JS, Markman M. Cancer of the cervix, vagina vulva. In De Vita V, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer: Principles and Practice of Oncology* 2009, 10th edition. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins.
80. Grigiene R, Valuckas KP, Aleknavicius E et al. The value of prognostic factors for uterine cervical cancer patients treated with irradiation alone. *BMC Cancer*, 2007 Dec 22;7:234.
81. Likhacheva A, Jhingran A, Bodurka DC et al, Prospective study of symptom assessment among patients with cervical cancer during concurrent chemoradiotherapy with weekly cisplatin or every-3-week cisplatin and 5-fluorouracil; *Int.J.Gynecol Cancer* 2013. Oct;23(8):1520-7.
82. Beverling MJ, Langendijk JA, Beukema JC et al, Health-related quality of life and late morbidity in concurrent chemoradiation and radiotherapy alone in patients with locally advanced cervical carcinoma; *Gynecol Oncol.* 2011 Sep;22(3):152-60.

83. Tseng JY, Yen MS, Twu NF, Lai et al. :Prognostic nomogram for overall survival in stage IIB-IVA cervical carcinoma patients treated with concurrent chemoradiotherapy: J Obstet Gynecol. 2010;202(2):174.e1-7.
84. Rose PG, Ali S, Whitney CW, Lanciano R, et al, Impact of hydronephrosis in outcome of stage IIB cervical cancer patients with disease limited to the pelvis, treated with radiation and concurrent chemotherapy: A Gynecologic Oncology Group study; Gynecol Oncol 2010;202(2):164.e 1-5.
85. Mitthell D, Snyder B, Coakley F, Hricak H et al. Early invasive cervical cancer: tumor delineacion by magnetic resonance imaging, computed tomography, and clinical examination, verified by pathology results in the ACRIN 6651/GOG 183 Intergroup study: J. Clin. Oncol. 2006 Dec;24(36):5687-94.
86. Nedovic J, Protrka Z, Ninkovic S et al, Cisplatin monotherapy with concurrent radiotherapy versus combination of cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy with concurrent radiotherapy in patients with locoregionally advanced cervical carcinoma, J.BUON. 2012 Oct-Dec;17(4):740-5.
87. Green JA, Kirwan JM, Tienerey JF et al, Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systemic review and meta-analysis; Lancet. 2001 Sep 8;358(9284):781-6.
88. Brewster WR, DiSaia PJ, Monk BJ et al. Young age as a prognostic factor in cervical cancer: results of a population-based study. Am J Obstet Gynecol 1999,180:1464-1467.
89. Rose PG. Concurrent chemoradiation for locally advanced carcinoma of the cervix: Where are We in 2006? Ann Oncol 2006;17(suppl 10):x224-x229.
90. Obermair A, Cheuk R, Horwood K et al, Anemia before and during concurrent chemoradiotherapy in patients with cervical carcinoma: Effect on progression-free survival; Int J Gynecol Cancer: 2003 Sep-Oct;13(5):633-9.
91. Monk B, Tian Ch, Rose P et al, Which clinical/pathologic factors matter in the era of chemoradiation as treatment for locally advanced cervical carcinoma? Analysis of two gynecologic oncology group (GOG) trials; Gynecol Oncol 2007;105(2):427-433.
92. Eifel P, Chemoradiotherapy for cervical cancer: What next?: J of Clin Oncol, 2005; pp 8277-8279.
93. Singh GK, Miller BA, Hankey BF et al; Persistent area socioeconomic disparities in U.S. incidence of cervical cancer, mortality, stage, and survival, 1975-2000: Cancer. 2004 Sep 1;101(5):1051-7.
94. Grgiene R, Valuckas K, Aleknevicius E, Kurtinaitias J, Letautiene S, The value of prognostic factors for uterine cervical cancer patients treated with irradiation alone, BMC Cancer 2007, 7:234.



## 8. ПОПИС СКРАЋЕНИЦА

ХПВ- хумани папилома вирус  
CIN- цервикална интраепителијална неоплазија  
ХИВ- хумани имунодефицијентни вирус  
СГК- сквамочолумнарна граница  
LBC- Liquid based cytology-цитологија на течној подлози  
BC- Bethesda класификација  
ASC-US Atypical squamous cells of undetermined significance(атипичне сквамозне ћелије неодређеног значаја)  
ДНК- деоксирибонуклеинска киселина  
SIL- сквамозна интраепителијална лезија  
АГЋ- атипичне glandуларне ћелије  
L-SIL- low-sil(нискоградусни)  
ASC-H- atypical squamous cells of-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion(атипичне сквамозне ћелије)  
H-SIL- high grade(високо градусни)  
AGC- atypical glandular cells(атипичне glandуларне ћелије)  
AIS- Adenocarcinoma in situ  
WHO- Светска здравствена организација  
FIGO-Federation Internationale de Gynecologiae et d Obstetrique(Интернационална федерација гинеколога и акушера)  
ЦТ-скенер  
MP-магнетна резонанца  
РТГ-радиографија  
ТНМ- Т-тумор, Н нодус лимфни, М метстаза  
ГОГ- Гинеколошка онколошка група  
ECOG PS- European Cooperative Oncology group- performans status  
EBRT- External beam radiotherapy(спољашња радиотерапија)  
HDR-high dose radiotherapy(високо дозна радиотерпија)  
AWNH-acute weekly nadir Hb(недељни надир хемоглобина)  
SWOG-South-West Oncology Group  
ACT- аминотрансфераза  
ТКР-транскутана радиотерапија  
ИКБ-интракавитарна брахитерапија  
ТД-терапијска доза  
ГР-греј  
CTCAE- Common Terminology Criteria for Adverse Events-(критеријуми за нежељена дејства)  
RECIST-Response Evaluation Criteria in Solid Tumors-(критеријуми одговора на терапију солидних тумора)  
ГИ-гастроинтестинални