

MINISTARSTVO ZDRAVSTVA KANTONA SARAJEVO

INSTITUT ZA NAUČNOISTRAŽIVAČKI RAD I RAZVOJ  
KLINIČKOG CENTRA UNIVERZITETA U SARAJEVU

## **VODIČ ZA GINEKOLOŠKI KARCINOM**

**Nermina Kantardžić**

**Idriz Bukvić**

**Sejfulah Perva**

**Dženita Ljuca**

**Ermina Iljazović**

**Semir Bešlija**

**Gordana Kecman**

**Senad Sarić**

**Naila Mahić**

Sarajevo, oktobar 2005.

Dr. sc. **Nermina Kantardžić**, radijacijski onkolog  
zamjenik šefa Instituta za onkologiju  
Klinički Centar Univerziteta u Sarajevu

Prof. dr **Idriz Bukvić**, redovni profesor  
Medicinskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu  
šef Ginekološkoakušerske klinike  
Klinički Centar Univerziteta u Sarajevu

Mr. sc. dr **Sejfulah Perva**, ginekolog  
Ginekološkoakušerska klinika  
Klinički Centar Univerziteta u Sarajevu

Doc. dr **Dženita Ljuca**, ginekolog  
šef Ginekologije A, Ginekološkoakušerska klinika  
Klinički Centar Tuzla

Doc. dr **Ermina Iljazović**, patolog  
šef Katedre za patologiju  
Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli

Mr. Sc. dr **Semir Bešlija**, medicinski onkolog  
šef Odsjeka na Institutu za onkologiju  
Klinički Centar Univerziteta u Sarajevu

Prim. dr **Gordana Kecman**, internista  
šef Dnevne bolnice KC Banja Luka

Dr **Senad Sarić**, ginekolog  
Ginekološki odjel MC Mostar

Dr **Naila Mahić**, radijacijski onkolog  
Institut za onkologiju  
Klinički Centar Univerziteta u Sarajevu

## **Predgovor**

Uspostava dijagnostičko terapijskih vodiča, u vrijeme reforme zdravstvenog sistema, kao stručna literatura će doprinijeti kvalitetnijoj dijagnostici i liječenju na svim nivoima zdravstvene zaštite. Vodiči treba da budu dostupni svim zdravstvenim radnicima, a naročito u procesu organizacije zdravstvene zaštite kroz porodičnu / obiteljsku medicinu u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

S tim u vezi, a u cilju obezbjeđenja građanima zdravstvene usluge standardnog kvaliteta i jednakog sadržaja, Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo je među prvima na području Federacije Bosne i Hercegovine pokrenulo proceduru za definiranje jedinstvenih dijagnostičko terapijskih postupaka.

Primjena dijagnostičko terapijskih vodiča u liječenju određenih bolesti je u svijetu već opće prihvaćeni doktrinarni pristup.

U cilju praćenja savremenih doktrinarnih stavova u svijetu, formirani su stručni ekspertni timovi, koji su, svaki iz svoje oblasti, dali prijedloge dijagnostičko terapijskih vodiča, prilagođeni situaciji u zemlji gdje se trebaju i primjeniti.

Ovi dijagnostičko terapijski Vodiči će osigurati primjenu postupaka i procedura u dijagnostici i liječenju pacijenata, a koji su komparabilni savremenim procedurama koje se primjenjuju u svijetu i bazirani su na koncenzusima medicinskih saznanja i tehnologija.

### **Cilj dijagnostičko terapijskih vodiča je:**

- a) Razvijanje nacionalnih terapijskih vodiča za liječnike
- b) Razvijanje istraživačkih navika u prikupljanju novih saznanja, navika i prakse propisivača i potrošača

- c) Razvijanje nivelirane nacionalne liste esencijalnih lijekova
- d) Razvijanje medicinskih i farmaceutskih nastavnih planova
- e) Revizija internih edukacionih programa
- f) Revizija procedura za medicinski nadzor
- g) Interventni programi i projekti u cilju promoviranja racionalne upotrebe lijekova
- h) Edukacija medicinskog osoblja i pacijenata
- i) Generiranje, identifikacija i širenje informacija o strategijama u okviru racionalne primjene dijagnostičko-terapijskih postupaka

Uspostava dijagnostičko terapijskih vodiča će olakšati rad liječnika, a naročito liječnika porodične / obiteljske medicine u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, te omogućiti dobivanje podataka za izradu osnovnog paketa usluga, koji se može finansirati kroz obavezno zdravstveno osiguranje.

**Skupština Kantona Sarajevo je na sjednici održanoj 28.10.2004 je donijela Odluku ( Br. 01-05-23603/04 ) kojom se utvrđuju osnovni principi dijagnostike i liječenja a koji su dužni primjenjivati zdravstveni radnici Kantona Sarajevo.**

Dijagnostičko terapijski vodiči će se obnavljati svake dvije godine sa namjerom da se aktueliziraju i inoviraju savremeni medicinski stavovi o liječenju pojedinih oboljenja.

***Prof. dr. sci. Zehra Dizdarević***  
***Ministrica zdravstva Kantona Sarajevo***

[www.ks.gov.ba](http://www.ks.gov.ba)

## SADRŽAJ

<b>1. RAK GRLIĆA MATERICE (CARCINOMA CERVICIS UTERI)</b> .....	<b>7</b>
1.1 EPIDEMIOLOGIJA, ETIOLOGIJA I PREVENCIJA .....	7
1.2 DIJAGNOSTIKA .....	9
1.3 KLASIFIKACIJA (KLINIČKA I PATOHISTOLOŠKA) .....	9
1.4. PROGNOŠTIČKI FAKTORI .....	11
1.5 TRETMAN .....	11
1.6 PRAĆENJE (follow-up).....	15
1.7 MINIMUM PREPORUKA .....	16
<b>2. RAK TRUPA MATERICE (CARCINOMA CORPORIS UTERI)</b> .....	<b>19</b>
2.1. EPIDEMIOLOGIJA, ETIOLOGIJA I PREVENCIJA .....	19
2.2 DIJAGNOSTIKA.....	20
2.3 KLASIFIKACIJA (KLINIČKA I PATOHISTOLOŠKA) .....	20
2.4 PROGNOŠTIČKI FAKTORI.....	22
2.5 TRETMAN .....	22
2.6 PRAĆENJE (follow-up).....	25
2.7 MINIMUM PREPORUKA .....	25
<b>3. RAK JAJNIKA I JAJOVODA (CARCINOMA OVARIJ ET TUBAE UTERINE)</b> .....	<b>27</b>
3.1 EPIDEMIOLOGIJA, ETIOLOGIJA I PREVENCIJA.....	27
3.2 DIJAGNOSTIKA KARCINOMA OVARIJA .....	28
3.3 KLASIFIKACIJA (KLINIČKA I PATOHISTOLOŠKA) .....	29
3.4 PROGNOŠTIČKI FAKTORI.....	31
3.5 TRETMAN .....	32
3.6 PRAĆENJE ( follow-up).....	36
3.7 MINIMUM PREPORUKA .....	37
<b>4. RAK VULVE (CARCINOMA VULVAE)</b> .....	<b>39</b>
4.1 EPIDEMIOLOGIJA, ETIOLOGIJA I PREVENCIJA.....	39
4.2 DIJAGNOSTIKA .....	40
4.3 KLASIFIKACIJA (KLINIČKA I PATOHISTOLOŠKA) .....	40
4.4 PROGNOŠTIČKI FAKTORI.....	41
4.5. TRETMAN .....	41

4.6	PRAĆENJE (follow-up).....	43
4.7	MINIMUM PREPORUKA .....	44
<b>5.</b>	<b>RAK RODNICE (CARCINOMA VAGINAE).....</b>	<b>45</b>
5.1	EPIDEMIOLOGIJA, ETIOLOGIJA I PREVENCIJA.....	45
5.2	DIJAGNOSTIKA .....	46
5.3	KLASIFIKACIJA (KLINIČKA I PATOHISTOLOŠKA) .....	46
5.5	PROGNOSTIČKI FAKTORI.....	47
5.6	PRAĆENJE (follow-up).....	48
5.7	MINIMUM PREPORUKA .....	49
<b>6.</b>	<b>LITERATURA.....</b>	<b>50</b>

# 1. RAK GRLIĆA MATERICE (CARCINOMA CERVICIS UTERI)

## 1.1 EPIDEMIOLOGIJA, ETIOLOGIJA I PREVENCIJA

### 1.1.1 Epidemiološki podaci

**Incidenca:** Od ginekoloških malignoma rak grlića materice zauzima drugo mjesto kako po učestalosti javljanja tako i po mortalitetu, sa 400.000 novih slučajeva dijagnosticiranih svake godine. Iako je u posljednje vrijeme incidenca opala u USA još uvijek postoje prostori visoke incidence i mortaliteta u manjinskim grupama (rođene Amerikanke, Afrikanke, Azijatkinje ili hispano žene), kao i žene niskog socioekonomskog statusa, što je posljedica nedostatka skrininga ili neredovnog i iregularnog skrininga. U mnogim oblastima u razvoju (Latinska Amerika, Azija, Pacifik) rak grlića materice je najčešći tumor žena i incidenca nastavlja da raste.

Od raka grlića materice najčešće oboljevaju žene od 45 do 50 godine starosti, oko 37% oboljelih su mlađe od 35 godina. Žene starije od 65 godina čine 10% oboljelih, a ova dobna skupina najčešće umire od bolesti, što je vezano za uznapredovalost oboljenja u vrijeme dijagnoze.

**Mortalitet:** Peto-godišnje preživljavanje za pacijente sa ranim kliničkim stadijem varira od 50% do 90% prema različitim prognostičkim faktorima. Za pacijente sa lokalno uznapredovalom bolešću (stadij IIb do IVa) preživljavanje je značajno niže. Lokalni recidiv bolesti je značajan uzrok smrtnosti. Recidiv je češći kod žena sa uznapredovalom bolešću i kod tumora sa visokim rizikom faktorima. Recidiv se obično desi unutar tri godine od dijagnostikovanja bolesti.

### 1.1.2 Etiologija

Naučni dokazi podupiru vezu između HPV infekcije prisutne u 93% slučajeva neoplazije grlića materice. Rizik od ma-

ligne transformacije u grliću materice raste sa prisustvom visoko rizičnih HPV genitalnih subtipova. Od preko 70 do sada otkrivenih tipova HPV virusa, najvjerovatniju ulogu u onkogenezi imaju subtipovi 16, 18, 31, 33 i 35.

Bolest češće pogađa osobe iz nižih socioekonomskih klasa, sa slabijom mogućnošću redovne zdravstvene zaštite. Rani početak spolnog života, i veći broj seksualnih partnera također pogoduje razvoju bolesti, stoga što je transformaciona zona u mlađim godinama života osjetljivija na onkogene agense. Pušenje je, također signifikantan faktor rizika.

Uloga oralnih kontraceptivnih sredstava do danas ostaje kontroverzna. Mišljenja su podijeljena, ali je zabilježena veća incidenca neuobičajenih histoloških tipova raka grlića maternice kod žena koje su duži vremenski period koristile ova sredstva.

### *1.1.3 Skrining- aktivno traženje asimptomatskih slučajeva*

Rak grlića materice je idealna bolest za skrining, jer tipično imamo dugu prekliničku fazu, koja dozvoljava ranu detekciju. Korištenje PAP testa (uzimanje cervikalnog brisa i boljenje po metodi Papa Nikolaou) je najbolja dostupna metoda reduciranja morbiditeta i mortaliteta invazivnog raka grlića materice.

Prema preporukama sa skriningom treba započeti već od 18 godine (tj. od momenta stupanja u seksualne odnose) jer se dobná granica pojave ovog oboljenja pomjera prema mlađim generacijama. Kontrolu PAP testa treba raditi jednom godišnje i ukoliko su dva uzastopna nalaza uredna onda se preporučuje kontrola na dvije godine. Svaka pacijentica sa perzistentnim ili progredirajućim CIN-om bez obzira na dob, a po novim studijama i svaka pacijentica u dobi preko 30 godine, trebala bi uraditi HPV DNA skrining test. 13% HPV pozitivnih pacijentica za visoko rizične tipove ima citomorfološki uredan nalaz.

Redovno i pravilno provođenje skrining programa je istovremeno i najbolja prevencija za pojavu kliničkih oblika bolesti.



## 1.2 DIJAGNOSTIKA

**1.2.1. Anamneza** (opšta, ginekološka, porodična, ciljana porodična)

**1.2.2. Klinički pregled** (opšte stanje pacijentice - performance status i ginekološki pregled - u spekulima, bimanuelni i rektalni). Po pravilu bi pacijenticu kod određivanja stadija bolesti trebalo pregledati u opštoj anesteziji.

**1.2.3. Citomorfološki pregled** cervikovaginalnog razmaza po «The Bethesda System» (TBS) klasifikaciji: ASCUS, AGUS, LGSIL i HGSIL) i patohistološki pregled biopsije grlića materice i abrazije kanala grlića materice.

1.2.4. Dodatne pretrage potrebne za određivanje stadija bolesti su: cistoskopija, rektoskopija, IVU i Rtg pluća. UZ, CT, MRI abdomena, limfografija i eventualna laparoskopija se ne smiju koristiti za određivanje kliničkog stadija bolesti po FIGO-u, ali su važni u planiranju tretmana.

## 1.3 KLASIFIKACIJA (KLINIČKA I PATOHISTOLOŠKA)

### 1.3.1 Klinička FIGO klasifikacija

Klinički stadij bolesti se određuje pomoću FIGO klasifikacije, koju još nazivaju morfološkom klasifikacijom, jer se bazira na veličini tumora i histološkim podacima za rane stadije, te na širenju tumora u maloj zdjelici kod uznapredovale bolesti.

**Stadij 0** promjene su unutar epitela tj. preinvasivni rak (nije probijena stroma)

**Stadij I** rak je zahvatio samo grlić materice bez širenja na tijelo materice

**Ia1** invazija u stromu između 1 i 3 mm sa horizontalnim širenjem do 7 mm

**Ia2** invazija u stromu od 3 do 5 mm sa horizontalnim širenjem do 7 mm

**Ib1** klinički uočljiva lezija grlića do 4 cm veličine

**Ib2** klinička lezija grlića veća od 4 cm

- Stadij II**      širenje na gornju i srednju trećinu vagine ili na parametrija (ne dolazi do kosti)
- IIa1**        početno širenje na forniks vagine
- IIa2**        širenje na gornju i srednju trećinu vagine
- IIb1**        početna infiltracija parametrija
- IIb2**        infiltracija parametrija ali ne do kosti
- Stadij III**    širenje do zida zdjelice ili donje trećine vagine i/ili hidronefroza i/ili afunkcija bubrega
- IIIa**        infiltracija donje trećine vagine
- IIIb**        širenje tumora do zidova zdjelice i/ili hidronefroza bubrega i/ili afunkcija bubrega
- Stadij IV**    širenje izvan male zdjelice
- IVa**        širenje u okolne organe (mokraćne bešike ili debelog crijeva)
- IVb**        udaljene metastaze

### 1.3.2 Patohistološka klasifikacija

Oko 80% malignih tumora grlića materice se razvija iz sluznice egzocerviksa i klasificira se kao karcinom pločastih ćelija (Ca planocellulare ili squamocellulare). Oko 18% malignih tumora grlića materice nastaje iz sluznice cervikalnog kanala i klasificira se kao karcinom cilindričnih ćelija (adenocarcinoma). Ostatak od 2% čine drugi histološki tipovi.

#### 1. Karcinom pločastih ćelija

- krupnih ćelija, keratinizirajući,
- krupnih ćelija, nekeratinizirajući,
- malih ćelija (ne-endokrini),
- verukozni karcinom.

#### 2. Adenokarcinom

- klasični tip,
- mucinozni,
- papilarni,
- endometrioidni,

- e) svijetlih ćelija,
- f) adenoid cistični.

- 3. Adenoskvamozni
- 4. Karcinom stem ćelija
- 5. Neuroendokrini karcinom sitnih ćelija

Za svaki histološki oblik tumora treba odrediti stupanj histološke diferencijacije (SHD) tumorskih ćelija – gradus (G): G1 – dobro, G2 – umjereno i G3 – slabo diferencirane.

## **1.4. PROGNOŠTIČKI FAKTORI**

### *1.4.1 Prognoštički faktori rane bolesti*

Za stadij I i IIa su: procenat stromalne invazije grlića, histologija, stepen diferencijacije tumorskih ćelija, i limfovaskularna invazija grlića. Duboka invazija u tkivo grlića, rijetki histološki oblici i nediferenciranost tumorskih ćelija uz brojne patološke mitoze, prisustvo tumorskih elemenata u limfnim i vaskularnim prostorima grlića su znaci visokog malignog potencijala tumora, te se smatraju prognoštički lošim faktorima.

### *1.4.2 Prognoštički faktori kod uznapredovale bolesti*

Za stadij IIb, III i IV su- veličina tumora, invazija regionalnih limfnih čvorova, histologija i stepen diferencijacije ćelija, te stepen infiltracije okoline su najvažniji prognoštički faktori.

Značajni za prognozu bolesti su i nivo Hb (niži od 10 g/dl), opće stanje bolesnice, pri čemu anemija i alteracija imunog sistema pogoršavaju prognozu oboljenja.

## **1.5 TRETMAN**

Nakon klasifikacije i određivanja stadija bolesti prema FIGO klasifikaciji slijedi odluka o vrsti tretmana koju donosi multidis-

ciplinarni tim koji se sastoji od ginekologa, radiologa, patologa, radijacijskog onkologa i medicinskog onkologa. Samo timski rad i tretman svake pojedine bolesnice može dovesti do poboljšanja u ukupnom preživljenju kod oboljelih.

### 1.5.1 Hirurgija i radioterapija u tretmanu raka grlića materice

Hirurško odstranjenje materice u cijelosti i limfadenektomija regionalnih ilijakalnih limfonoda uz odstranjenje gornje trećine vagine je metoda izbora u ranom stadiju bolesti. Ernest Wertheim je 1887. godine prvi put uradio radikalnu histerektomiju, i operacija se i danas zove njegovim imenom. Metoda je vremenom nešto modificirana, ali ni danas nije izgubila na važnosti u hirurgiji raka grlića materice.

Tabela 1. Opseg operativnog zahvata u odnosu na klinički stadij raka grlića materice

Stadij	Hirurgija	Radioterapija
0	Konizacija, LEETZ	
Ia1 Ia2	Histerektomija (H) H + odstranjenje medijalne polovine lat. i sakrouter. ligg + gornja 1/3 vagine	Radikalna brahiterapija (kod kontraindikacija za hirurški tretman)
Ib1	Wertheim-Meigs (radikalna histerektomija sa pelvičnom limfadenektomijom)	Postoperativna radikalna (jednako je vrijedna alternativa hirurškom tretmanu)
Ib2 IIa	Wertheim-Meigs (je alternativa radikalnoj terapiji)	Radikalna / postoperativna
IIb	Wertheim-Meigs + gornje 3/4 vagine	Radikalna
III IVa		Radikalna
IVb		Palijativna

**Napomena:** tamniji tisak je terapija izbora; svjetliji tisak je alternativna terapija.

Kod hirurškog odstranjenja materice i adneksa u cjelosti i regionalnih limfnih žlijezda patološki izvještaj treba da pored podataka o vrsti tumora, stepenu histološke diferencijacije – SHD i dubini invazije zida sadrži i podatke o resekcionim rubovima prema fornixu vagine, ukupnom broju izvađenih limfnih čvorova desne i lijeve strane, broju pozitivnih limfnih čvorova i eventualnom širenje tumora kroz kapsulu limfnih čvorova (potrebno je izvaditi što veći broj limfnih čvorova iz ilijakalnog lanca – preporučuje se 10-20, i to obostrano, te eventualno i sve signifikantno uvećane limfne čvorove - 2cm i veće iz paraaortalnog lanca).

Pri operaciji operabilnih stadija kod mlađih pacijentica ne odstranjuju se jajnici, dok se kod starijih bolesnica učini i obostrano odstranjenje jajnika. Napretkom endoskopske hirurgije, u novije vrijeme se u hirurškom liječenju raka grlića materice primjenjuje laparaskopski asistirana radikalna vaginalna histe- rektomija.

U slučaju da je operativni tretman kontraindiciran ili bolesnica isti odbija primjenjuje se radioterapija.

Intrakavitarna terapija je metoda izbora ovih slučajeva gdje se isporučuje visoka doza uz adekvatnu distribuciju da bi se postigla lokalna kontrola. Za ovaj tretman koristimo Selectrom aparat MDR (meadium dose rate) punjen zrcima Cs 137 (radioaktivni cezij), aplikacija se izvodi u općoj, spinalnoj ili lokalnoj anesteziji. Standardno se koristi Fletcherov tandem aplikatora.

Ovaj tretman može biti praćen eksternalnom iradijacijom (stadij Ib i IIa) koji se daje za kontrolu subkliničke bolesti u parametrijima i regionalnim limfonodima. U slučaju postojanja loših prognostičkih znakova (posebno kod pozitivnih pelvičnih limfonoda) može se na individualnoj bazi razmotriti i uključivanje konkomitantne cisplatin hemoterapije sedmično.

### *1.5.1.1 Radioterapija lokalno uznapredovalog raka grlića materice*

Kod bolesnica sa lokalno uznapredovalim tumorom treba primijeniti kombiniranu konkomitantnu hemo- i radioterapiju.

Kod uznapredovale bolesti prednost primarnog intrakavitarnog tretmana se gubi zbog potrebe da se tretira veliki volumen visokom dozom. Primarni tumor sa svojom lokalnom ekstenzijom u zdjelici, te regije limfne drenaže, koje su u visokom procentu zahvaćene mikrobolešću kod lokalno uznapredovale bolesti primarno se moraju tretirati konkomitantnom hemo- i radio terapijom.

Najprije se provodi ekternalna “konformal” radioterapija na visokovoltažnim aparatima (Linearnom akceleratoru ili Telekobaltu). U toku ekternalne radio terapije daje se konkomitantno monohemoterapija sa cisplatinom jedan puta sedmično. S hemoterapijom se počinje prvi ili drugi dan iradijacije. Prije svakog ciklusa hemoterapije treba provjeriti krvnu sliku i funkcije bubrega. Ukupno se daje VI ciklusa konkomitantne hemoterapije.

Nakon ekternalne iradijacije i hemoterapije daje se lokalni boost na Selectron MDR aparatu na isti način kao i kod lokalno male bolesti. Na područje parametrija, također se daje dodatak zračenja ekternalno uz centralnu zaštitu. Ako nije moguće provesti intrakavitarnu terapiju lokalni boost na cerviks se daje na visokovoltažnim aparatima ekternalno.

### *1.5.2 Tretman lokalnog recidiva raka grlića materice*

Recidiv lokalno u maloj zdjelici nakon iradijacije uvijek mora biti tretiran sa posebnim oprezom. Ako se odlučimo provoditi reiradijaciju u obzir treba uzeti vremenski period od prethodne iradijacije, jer je poznato da dolazi do oporavaka primarnih oštećenja nakon dužeg vremenskog perioda. Generalno ekternalna iradijacija se daje na ograničen volumen, do 40-45Gy uz dnevnu frakcionaciju 1.8Gy. Izuzetno se može provesti intrakavitarna iradijacija za male recidive. Hemoterapija se može kombinirati sa iradijacijom, uz očekivanje boljih rezultata, ali i većih

nus efekata. Izuzetno kod bolesnica sa malim zdjelničnim recidivom koji nije vezan za zidove zdjelice može se učiniti i radikalna hirurgija.

### *1.5.3 Tretman metastatske bolesti*

Kod prisustva metastatske bolesti treba djelovati palijativno, i u ovisnosti od mjesta metastaziranja primjenjivati hemoterapiju (pluća, jetra, meka tkiva) ili radioterapiju (kosti, mozak, meka tkiva) u smislu poboljšanja kvaliteta života.

### *1.5.4 Rak grlića materice i trudnoća*

Incidencija raka grlića materice u toku trudnoće je oko 5 na 100.000 trudnoća. Ako se radi o ranom stadiju bolesti i trećem trimestru trudnoće, onda trudnoću treba izvesti do kraja, porod završiti carskim rezom i istovremeno učiniti radikalni hirurški zahvat. O eventualnoj daljnjoj terapiji odluka se donosi na osnovu histološkog nalaza preparata, kao i kad trudnoća nije prisutna. Ako se radi o lokalno uznapredovaloj bolesti, odmah treba početi sa liječenjem majke žrtvujući dijete.

### *1.5.5 Tretman bataljka grlića materice*

Liječenje karcinoma bataljka cerviksa počiva na istim preporukama kao i liječenje kada je prisutan uterus. Hirurško liječenje ranog karcinoma bataljka može biti kompromitirano prethodnim operativnim zahvatom i stvorenim priraslicama u zdjelici, dok je intrakavitarna radioterapija otežana pošto nema šupljine uterusa. Doze zračenja su identične onima kod intaktnog uterusa. Uznapredovalu bolest na bataljku tretiramo identično kao kada je maternica prisutna.

## **1.6 PRAĆENJE (follow-up)**

Cilj praćenja bolesnica sa rakom grlića materice nakon tretmana je otkrivanje drugog primarnog tumora, lokoregionalnog recidiva i udaljenih metastaza.

Drugi primarni tumor nakon liječenja raka grlića materice je predmet mnogih kontroverzi. Ipak, primjećena je blago učestalija pojava drugih malignih tumora u grupi bolesnica liječenih radikalnom radioterapijom i to sarkoma mekih tkiva, drugih dijelova genitalnog trakta, mokraćne bešike i debelog crijeva, dok je s druge strane primjećena snižena incidenca pojave raka dojke, vjerovatno vezana za ranu ablaciju jajnika radioterapijom.

Lokalni recidiv se javlja u 3-15% slučajeva nakon hirurškog liječenja kod ranog stadija bolesti, i u 25-30% slučajeva nakon provedene radio- i hemoterapije, kod uznapredovale bolesti i ovisi o prognostičkim faktorima. U preko 70% slučajeva relaps se javlja u prve dvije godine nakon liječenja. Udaljene metastaze nisu česte kod raka grlića materice i javljaju se u oko 5-7% slučajeva, ovisno o prognostičkim faktorima.

Praćenje bolesnica podrazumijeva kontrole svaka 3-4 mjeseca u prve dvije godine, potom 2 puta godišnje do 5 godina, a zatim jednom godišnje doživotno, uz kontrole PAP brisa i loko-regionalni pregled u spekulima, bimanuelni i rektalni, UZ abdomena, TVS, hemodinamske parametre, zatim biohemijske parametre bubrežne i jetrene funkcije, inspekciju i palpaciju dojki, te jednom godišnje radiografiju pluća i kompjuteriziranu tomografiju abdomena i zdjelice.

## **1.7 MINIMUM PREPORUKA**

### *1.7.1 Dijagnostika*

Standardne pretrage za određivanje stadija bolesti su: pregled u spekulima, rektalni pregled, laboratorijske analize krvne slike i funkcija bubrega i jetre, radiografija pluća, intravenozna urografija, ultrazvučni pregled abdomena, za uznapredovali stadij kompjuterizirana tomografija ili magnetna rezonansa zdjelice, uz cistoskopiju i rektoskopiju.

Histopatološki tip tumora treba odrediti prema klasifikaciji WHO. Za svaki invazivni karcinom treba izmjeriti dubinu inva-



zije u mm, površinu lezije u mm, stepen diferencijacije, mitotski indeks i eventualnu invaziju limfnih ili vaskularnih prostora.

### *1.7.2 Liječenje*

Nakon klasifikacije prema FIGO klasifikaciji i određivanja stadija bolesti, odluku i slijed terapijskih procedura za svakog pacijenta individualno, donosi multidisciplinarni tim sastavljen od radiologa, patologa, ginekologa, radijacijskog onkologa i medicinskog onkologa.

Samo multidisciplinarni pristup u liječenju može za posljedicu imati pravilno i uspješno liječenje, i dovesti do ukupnog poboljšanja preživljavanja.

Hirurška terapija treba da se provodi u ustanovama koje imaju uvjete za navedenu dijagnostiku, i multidisciplinarno planiranje terapije. Ona treba da teži totalnom odstranjenju zahvaćenog organa, te limfadenektomiji (minimalno po 10 limfnih čvorova iz lanca ilijakalnih krvnih sudova, obostrano).

Adjuvantna terapija treba da započne u periodu od 3 do 6 nedjelja nakon hirurgije ili kod uznapredovale bolesti odmah nakon postavljanja dijagnoze i određivanja stadija bolesti.

Konkomitantna hemo- i radioterapija treba da se sprovodi u ustanovi koja ima mašine za visokovoltaznu radioterapiju, mašine za intrakavitarnu radioterapiju, radioterapijski simulator i kompjuterski sistem za planiranje zračenja.



## **2. RAK TRUPA MATERICE (CARCINOMA CORPORIS UTERI)**

### **2.1. EPIDEMIOLOGIJA, ETIOLOGIJA I PREVENCIJA**

#### *2.1.1 Epidemiološki podaci*

Incidenca: Rak trupa materice je najčešći ginekološki maligni tumor i na njega otpada 6% svih tumora kod žena. Na 100 000 žena oboli 22.7, a povećanu incidencu nalazimo udruženu sa korištenjem estrogenih preparata kod postmenopauzalnih žena bez progestina, kao i kod bolesnica sa policističnim oboljenjem jajnika ili estrogen lučećim tumorima jajnika. Povećana incidenca od ove bolesti je zapažena i kod bolesnica sa rakom dojke na tretmanu sa tamoxifenom.

Mortalitet: Rak tijela materice je visoko kurabilna bolest sa 3.4 umrle bolesnice na 100 000, odnosno petogodišnjim relativnim preživljavanjem za sve stadije od 75% (Stadij I 72%-82%, Stadij II 56%- 78%, Stadij III 32%- 67% i Stadij IV 11%- 58% ).

#### *2.1.2 Etiologija*

Adenokarcinom tijela materice je češće zastupljen u peri- i postmenopauzalnoj dobi, pa se smatra da je dob jedan od najznačajnijih faktora rizika. Jednako važan riziko faktor jeste egzogeni unos estrogena, odnosno nadomjesna estrogena terapija koja nije balansirana sa progesteronom. Među faktorima koji su povezani sa estrogenim efektima su i: gojaznost, striktno visokomasne dijetete, dijabetes, hipertenzija, nuliparitet, rana menarha i kasna menopauza, upotreba tamoksifena, policistični jajnici i tumori koji proizvode estrogen. Žene sa hereditarnim nepolipoznim kolorektalnim kancer (HNPCC) sindromom imaju izrazito povećan rizik od endometrijalnog karcinoma, sa kumulativnom incidencom za endometrijalni karcinom između 20-60%.

### 2.1.3. Skrining

Da bi se detektirao rak endometrija potrebni su direktni uzorci tkiva endometrija, te zato cervikalni bris nije metoda skrininga za rak tijela maternice. Ehosonografija materice (TVCD) je metoda koja se može koristiti u skriningu kod rizičnih grupa žena. Hiperplazija endometrija, te česta postmenopauzalna krvarenja zahtijevaju detaljno histološko ispitivanje endometrija.

## 2.2 DIJAGNOSTIKA

**2.2.1. Anamneza** (opšta, ginekološka, porodična, ciljana porodična)

**2.2.2. Klinički pregled** (opšte stanje pacijentice - performance status i ginekološki pregled - u spekulima, bimanuelni i rektalni).

**2.2.3 Patohistološki pregled:** treba se uraditi frakcionirana eksplorativna kiretaža radi dobijanja tkiva endometrija i utvrđivanja eventualnog prisustva tumora u cervikalnom kanalu.

**2.2.4. Dodatne pretrage potrebne za određivanje stadija bolesti** su: cistoskopija, rektoskopija, IVP i Rtg pluća. UZ, CT, MRI abdomena i limfografija.

Histeroskopija sa biopsijom endometrija ima senzitivnost do 90% i može eliminisati potrebu za frakcioniranom kiretažom.

## 2.3 KLASIFIKACIJA (KLINIČKA I PATOHISTOLOŠKA)

### 2.3.1 Klinička FIGO klasifikacija

Stadij oboljenja se određuje pomoću FIGO klasifikacije koju još nazivaju morfološkom klasifikacijom, jer se bazira na veličini tumora i histološkim podacima, za rane stadije bolesti, te na širenju tumora u maloj zdjelici kod uznapredovale bolesti.

<b>Stadij 0</b>	Ca in situ (CIS)
<b>Stadij I</b>	Tm ograničen na tijelo materice

<b>Ia</b>	Tm ograničen na endometrijum
<b>Ib</b>	Tm zahvata manje od 50% debljine miometriju- ma
<b>Ic</b>	Tm zahvata 50% i više debljine miometrijuma
<b>Stadij II</b>	širenje tumora na grliću materice
<b>IIa</b>	zahvaćena endocervikalna sluznica
<b>IIb</b>	Tm prodire u endocervikalnu stromu
<b>Stadij III</b>	Tm je raširen van materice, a unutar male zdje- lice i/ili retroperitonealno
<b>IIIa</b>	Tm zahvata serozu materice i/ili adneksa i/ili pozitivan peritonealni ispirak
<b>IIIb</b>	Metastaza vagine
<b>IIIc</b>	Metastaze u pelvične i/ili paraaortalne limfne čvorove
<b>Stadij IV</b>	udaljene metastaze
<b>IVa</b>	zahvaćena sluznica mokraćne bešike ili rektu- ma
<b>IVb</b>	širenje bolesti u abdomen van male zdjelice i/ ili u ingvinalne limfne čvorove ili udaljene me- tastaze

### 2.3.2 Patohistološka klasifikacija

- a. Endometroidni adneocarcinom 75%-80%
  - (ciliarni, sekretoni, papillarni ili viloglandularni, sa squamosnom diferencijacijom- adenoacanthoma ili adenosquamous)
- b. Uterino papillarni serozni – manje od 10%
- c. Mucinozni- 1%
- d. Clear cell- 4%
- e. squamous cell – manje od 1%
- f. miješani – 10%
- g. nediferencirani

## 2.4 PROGNOŠTIČKI FAKTORI

**2.4.1 Prognoštički faktori rane bolesti** (stadiji I i II ) su: procenat invazije miometrija, stepen diferencijacije tumorskih ćelija, broj patoloških mitoza u vidnom polju, te postojanje ili nepostojanje progesteronskih receptora. Prisustvo tumorskih elemenata u limfnim i vaskularnim prostorima su znaci visokog malignog potencijala tumora, te se smatraju prognoštički lošim faktorima. Nivo progesteronskih receptora je pojedinačno jedan od najvažnijih prognoštičkih faktora za I i II stadij bolesti.

**2.4.2 Prognoštički faktori kod uznapredovale bolesti** (stadiji III i IV) veličina tumora, invazija regionalnih limfnih čvorova, stepen diferencijacije ćelija, te stepen infiltracije miometrija i okoline su najvažniji prognoštički faktori.

Značajni za lošiju prognozu bolesti su i loše opće stanje bolesnice, visoki nivo frakcija ćelija u S fazi, overekspresija HER 2/ neu onkogen

**Napomena:** Do sada se koristilo procentualno određivanje dubine invazije miometrija. Nove studije su pokazale da određivanje dubine invazije mjerenjem nezahvaćenog miometrija i izražavanja u mm, je mnogo bolji prognoštički parametar. Mjeri se od seroze do mjesta najdublje invazije miometrija.

## 2.5 TRETMAN

Nakon dijagnosticiranja i klasifikacija bolesti odluku o vrsti tretmana donosi multidisciplinarni tim koji se sastoji od ginekologa, radiologa, patologa, radijacijskog onkologa i medicinskog onkologa. Samo timski rad i individualan pristup tretmanu pojedine bolesnice može dovesti do poboljšanja u ukupnom preživljavanju oboljelih.

### 2.5.1 Hirurški tretman

Histerektomija je neophodna da bi se odredio stepen miometralne invazije.

Tip operacije	Klinički stadij	Opseg zahvata
1.	stadij Ia	Histerektomija i obostrana adneksektomija sa biopsijom limfonda i peritonealnim ispirkom
2.	stadij IIa	Histerektomija i obostrana adneksektomija sa biopsijom limfonda ili selektivnom limfadenektomijom i peritonealnim ispirkom
3.	stadij IIb	Histerektomija i obostrana adneksektomija sa biopsijom limfonda ili selektivnom limfadenektomijom i peritonealnim ispirkom
4.	stadij III	Histerektomija i obostrana adneksektomija sa limfadenektomijom i peritonealnim ispirkom
5.	stadij IV	Maksimalna redukcija tumora

**Napomena:** potrebno je izvaditi što veći broj limfnih čvorova iz ilijakalnog lanca (idealno bi bilo između 10-20 limfnih čvorova i to obostrano, te eventualno i sve signifikantno uvećane limfne čvorove - 2cm i veće iz paraaortalnog lanca).

### *2.5.2 Radioterapija ranog stadija karcinoma corpora uterusa (Stadij I i II)*

Ako je tumor dobro ili srednje diferenciran, ima manje od 50% infiltracije miometrija, nema invazije vaskularnih prostora, i negativnu peritonealnu citologiju nikakav tretman poslije hirur-gije nije potreban.

U svim drugim slučajevima provodi se postoperativna radioterapija kombinacijom eksternalnog zračenja male zdjelice i endokavitarnog zračenja vagine.

Preoperativna radioterapija je preporučena u slučajevima bulky bolesti u stadiju II zbog smanjenja lokalne bolesti i sterilizacije operativnog polja, ali se danas ovaj pristup sve više napušta.

### *2.5.3 Radioterapija uznapredovale bolesti (stadij III i IV)*

Bolesnice sa uznapredovalom bolešću se tretiraju postoperativnom radioterapijom, i to kombinacijom eksternalne radioterapije male zdjelice i endokavitarnog zračenja vagine. Ako su pozitivne paraaortalne limfne žlijezde provodi se i radioterapija paraaortalne regije.

### *2.5.4 Hormonalna terapija raka trupa materice*

Bolesnice koje imaju kontraindikacije za hirurški i radioterapijski tretman, a pozitivne estrogene i progesteronske receptore tretiraju se hormonalnom terapijom – progestinima. Ovaj tretman daje dobar antitumorski odgovor u oko 15%-30% pacijenata, sa značajnim poboljšanjem u preživljenju. Najčešće se koriste hidroksiprogesterone (Delalutin), medroxyprogesterone (Provera) i megestrol (Megace).

### *2.5.5 Tretman recidiva raka trupa materice*

Za lokalne recidive ili selektirana mjesta kod udaljenih metastaza (vagina, kosti, mozak) radioterapija može biti efektan palijativni tretman. Rijetko se kod recidiva ili metastaza u va-



gini kod bolesnica koje nisu prethodno tretirane radioterapijom može postići kurativan tretman. Pacijenti sa pozitivnim estrogenskim i progesteronskim receptorima su kandidati za hormonalnu terapiju sa dobrim odgovorom, dok negativni hormonalni receptori znače lošiju prognozu i bolji odgovor na hemoterapiju. Doxorubicin je najaktivniji citostatik sa dobrim, ali privremenim odgovorom u oko 30% pacijenata sa recidivirajućom metastatskom bolešću.

## **2.6 PRAĆENJE (follow-up)**

Cilj praćenja bolesnica s rakom trupa materice nakon tretmana je otkrivanje drugog primarnog tumora, lokoregionalnog recidiva i udaljenih metastaza.

Drugi primarni tumor nakon liječenja karcinoma endometrija je predmet mnogih kontroverzi. Ipak, primjećena je blago učestalija pojava drugih malignih tumora u grupi bolesnica liječenih radikalnom radioterapijom i to sarkoma mekih tkiva, drugih dijelova genitalnog trakta, mokraćne bešike i debelog crijeva.

**Praćenje bolesnica podrazumijeva kontrole svaka 3-4 mjeseca u prve dvije godine, potom 2 puta godišnje do 5 godina, a zatim jednom godišnje doživotno, uz kontrole PAP brisa i lokoregionalni pregled u spekulima, bimanuelni i rektalni, UZ abdomena, TVS, hemodinamske parametre, zatim biohemijske parametre bubrežne i jetrene funkcije, inspekciju i palpaciju dojki, te jednom godišnje radiografiju pluća i kompjuteriziranu tomografiju abdomena i zdjelice.**

## **2.7 MINIMUM PREPORUKA**

### *2.7.1 Dijagnostika*

Standardne pretrage za određivanje stadija bolesti su: pregled u spekulima, rektalni pregled, laboratorijske analize krvi

slike i funkcija bubrega i jetre, radiografija pluća, ultrazvučni pregled abdomena, kompjuterizirana tomografija ili MRI zdjelice, uz cistoskopiju i rektoskopiju.

Histopatološki tip tumora treba odrediti prema klasifikaciji WHO. Za svaki invazivni karcinom treba izmjeriti dubinu invazije u miometriju, stepen diferencijacije, mitotski indeks i eventualnu invaziju limfnih ili vaskularnih prostora.

### 2.7.2 Liječenje

**Histerektomija je neophodna za određivanje stadija prema FIGO klasifikaciji, a odluku i slijed daljnjih terapijskih procedura za svakog pacijenta individualno, donosi multidisciplinarni tim sastavljen od ginekologa, radiologa, patologa, radijacijskog onkologa i medicinskog onkologa.**

Samo multidisciplinarni pristup u liječenju može za posljedicu imati pravilno i uspješno liječenje i dovesti do ukupnog poboljšanja preživljavanja.

Hirurška terapija treba da se provodi u ustanovama koje imaju uvjete za navedenu dijagnostiku, i multidisciplinarno planiranje terapije. Ona treba da teži totalnom odstranjenju zahvaćenog organa, te ovisno o stadiju bolesti biopsiji limfonoda ili limfadenektomiji (minimalno po 10 limfnih čvorova iz lanca ili jakalnih krvnih sudova obostrano), uzimanju peritonealnog ispirka za citologiju te biopsiji paraaortalnih limfonoda.

Adjuvantna terapija treba da započne u periodu od 3-6 nedjelja nakon hirurgije, ili kod inoperabilnih pacijentica, odmah nakon postavljanja dijagnoze.

Radioterapija treba da se provodi u ustanovi koja ima mašine za visokovoltažnu radioterapiju, mašine za intrakavitarnu radioterapiju, radioterapijski simulator i kompjuterski sistem za planiranje zračenja.

### 3. RAK JAJNIKA I JAJOVODA (CARCINOMA OVARIII ET TUBAE UTERINE)

#### 3.1 EPIDEMIOLOGIJA, ETIOLOGIJA I PREVENCIJA

##### 3.1.1 *Epidemiološki podaci*

**Incidenca:** Maligni epitelni tumori jajnika čine oko 4% svih malignih tumora koji se javljaju kod žena, ali se kao uzrok smrti u istoj populaciji nalaze na četvrtom mjestu. Polovina novootkrivenih karcinoma pojavljuje se kod žena starijih od 65 godina. Rak jajovoda je rijetka bolest i čini oko 0,3% svih ginekoloških malignoma. Prosječna dob u kojoj se javlja je 57 godina. 2/3 bolesnica su u postmenopauzi.

**Mortalitet:** Usljed činjenice da je rak jajnika često asimptomatičan u ranim stadijima bolesti većina pacijentica ima proširenu bolest prilikom postavljanja dijagnoze. Dijelom zbog toga godišnji je mortalitet uzrokovan rakom jajnika oko 65% od vrijednosti ukupne incidence. Uprkos agresivnom tretmanu (polihemoterapija bazirana na platini) koji se primjenjuje zadnjih godina stopa petogodišnjeg preživljavanja se kreće oko 38%. S druge strane, rani stadij oboljenja je izlječiv u visokom procentu. Retrospektivne studije sa bolesnicama kod kojih su verificirane mutacije na BRCA1 sugeriraju da je preživljenje kod njih bolje u odnosu na BRCA1 negativne žene. Za razliku od raka jajnika rak jajovoda se u većem procentu otkriva u ranim stadijima (preko 60% za I i II stadij).

##### 3.1.2 *Etiologija*

Dva najvažnija etiološka faktora koji povećavaju rizik za nastanak raka jajnika su: postojanje maligniteta u porodici - prva liniji srodstva (majka, kćerka ili sestra) i reproduktivna historija. Otprilike 5% do 10% malignoma jajnika pojavljuju se unutar familija i identificirana su tri različita hereditarna uzorka pojavljivanja: rak jajnika sam 10-15%, rak jajnika i dojke (65-75%) i Lynch II sindrom (10-15%: nasljedni nepolipozni kolorektalni,

endometrijalni i rak jajnika). Veći je rizik prisutan kod žena kod kojih je rak već registiran kod dvije ili više osoba u prvoj liniji srodstva. Kod većine porodica kod čijih je članova dijagnosticiran rak jajnika i/ili dojke verificirane su promjene na BRCA1 genu locirane na kromozomima 17q21. BRCA2 gen, također u nekoj mjeri povezan sa nastankom pomenutih karcinoma, kromozomske promjene nosi na 13q12. Osim herediteta i nuliparitet doprinosi povećanju relativnog rizika, te stanja u kojima je ovulacija suprimirana (dojenje, trudnoća, multigraviditet, upotreba hormonske kontracepcije) smanjuju rizik za nastanak raka jajnika. Zato što je rak jajovoda jako rijetka bolest ne postoje veće studije o etiološkim faktorima nastanka.

### 3.1.3 Skrining

Danas ne postoji siguran metod skrininga za rak jajnika i jajovoda. Ipak, praćenje članova porodica gdje postoje već dijagnosticirani ovi malignomi, kontrola BCRA1 i BCRA2 gena, česta kontrola kod ginekologa, ultrazvučni pregledi (TVCD) i kod sumnjivih masa CA 125 tumor marker mogu pomoći u skriningu.

## 3.2 DIJAGNOSTIKA KARCINOMA OVARIJA

3.2.1. **Anamneza** (opšta, ginekološka, porodična, ciljana porodična)

3.2.2. **Klinički pregled** (opšte stanje pacijentice - performanse status i ginekološki pregled - u spekulima, bimanuelni i rektalni).

3.2.3. **Dodatne pretrage** su: tumor markeri (najspeficičniji je CA 125), vaginalni UZ, UZ abdomena, CT i MRI abdomena, laparoskopija i Rtg pluća.

**3.2.4. Citomorfološki pregled** (ascita ili peritoneanog ispir-ka) i **Patohistološki pregled**: podrazumijeva detaljan pregled odstranjenih adneksa, materice, omentuma, reseciranih tumorskih masa u abdomenu i retroperitoneumu, odnosno imunohistochemijom potkrijepiti PH dijagnozu kod tumora nesigurnog porijekla ili kada je jedino moguće intraoperativno uraditi biopsiju tumora. Biološki potencijal tumora se razmatra unutar pojedinih histomorfoloških tipova uz sljedeće kriterije: epitelijalna proliferacija, slojevitost epitela, mitotska aktivnost, nuklearna atipija.

### 3.3 KLASIFIKACIJA (KLINIČKA I PATOHISTOLOŠKA)

#### 3.3.1. Klinička klasifikacija

FIGO klasifikacija za rak jajnika i jajovoda je isključivo hirurška uz eksploraciju abdomena i praktično je identična jer je razlika samo u primarnom tumoru.

- Stadij I** Tm ograničen na jajnike (jajovode)
- Ia** zahvaćen jedan jajnik (jajovod), kapsula (seroza) intaktna, nema malignih ćelija u ascitu ili peritonealnom ispirku
  - Ib** oba jajnika (jajovoda) zahvaćena, kapsula (seroza) intaktna, nema malignih ćelija u ascitu ili peritonealnom ispirku
  - Ic** kapsula (seroza) probijena, tumor na vanjskoj površini, prisutne maligne ćelije u ascitu ili peritonealnom ispirku
- Stadij II** širenje u okolne organe male zdjelice
- II a** širenje ili metastaziranje u uterus i/ili tube uterine (jajnik), nema malignih ćelija u ascitu ili peritonealnom ispirku
  - II b** širenje ili metastaziranje u druge organe male zdjelice, nema malignih ćelija u ascitu ili peritonealnom ispirku
  - II c** Tm IIa i IIb stadija sa malignim ćelijama u ascitesu ili peritonealnom ispirku

- Stadij III** peritonealne metastaze izvan zdjelice i/ili metastaze u regionalnim limfnim čvorovima
- III a** mikroskopske peritonealne metastaze izvan zdjelice
  - III b** makroskopske peritonealne metastaze < 2 cm
  - III c** peritonealne metastaze > 2 cm i/ili regionalni meta limfonodi  
**(prisustvo površnih metastaza u kapsuli jetre je IIIc stadij a u parenhimu jetre IV stadij)**
- Stadij IV** udaljene metastaze (isključujući peritonealne) u jetrenom parenhimu ili prisustvo malignih ćelija u pleuralnoj efuziji

### 3.3.2. Patohistološka klasifikacija

Oko 80% tumora jajnika su epitelnog porijekla. Najbrojniji po tipu su serozni tumori koji u ukupnoj zastupljenosti tumora jajnika čine 50%. 10-20% epitelnih tumora jajnika su graničnog stepena malignosti –borderline.

#### A. Epitelni Tm jajnika

- Serozni
- mucinozni
- endometrioidni
- clear-cell
- papillary-serozni
- Brenner-cell
- nediferencirani adenokarcinomi

#### B. Neepitelni Tm jajnika

##### I Germinalni Tm

- teratom
- disgerminom
- endodermalni sinusni
- embrionalni Ca
- horiokarcinom
- miješani germinalni Tm

## *II Stromalni Tm (sex-cord)*

granulosa ćelijski Tm  
androblastomi  
ginandroblastomi  
neklasificirani

## *III Metastatski Tm jajnika*

### **3.4 PROGNOСТИČKI FAKTORI**

#### *3.4.1 Prognostički faktori za ranu bolest*

Za pacijentice sa I stadijem bolesti najznačajniji prognostički faktor je stepen diferenciranosti ćelija (G1, G2 i G3), nakon čega slijedi adherentnost primarnog tumora, te postojanje velikog ascitesa. Kod raka jajovoda važan prognostički faktor je i dubina prodora tumora u mišićni sloj jajovoda. DNA flow citometrijska analiza pacijenata sa stadijem bolesti I i IIA može identificirati grupu visoko rizičnih pacijentica. Pacijenti sa PH nalazom clear cell karcinoma imaju lošiju prognozu. Pacijenti sa signifikantnom komponentom transitional cell karcinoma imaju bolju prognozu.

#### *3.4.2 Prognostički faktori za uznapredovalu bolest*

Prognoza je kod uznapredovalog ovarijskog kancera uvjetovana sa nekoliko faktora ali multivarijabilne analize sugeriraju kao prognostički najpovoljnije: mlađe životno doba, dobar performance status, histološki tipovi osim mucinoznog i clear cell karcinoma, dobro diferencirani tumori, manji volumen tumora prije hirurške resekcije, nepostojanje ascitesa, te konačno, manji rezidualni tumor, nakon primarne citoreduktivne hirurgije. Iako tumorski marker CA 125, koji je karakterističan za ovarijski kancer, nema prognostičku vrijednost u vrijeme postavljanja dijagnoze, njegove vrijednosti jako dobro koreliraju sa preživljenjem ako se određuju mjesec dana nakon trećeg ciklusa po-

likemoterapije, a kod pacijentica sa III ili IV stadijem bolesti. Za pacijentice kod kojih se povišene vrijednosti CA 125 normaliziraju davanjem kemoterapije, svako naknadno povišenje markera je visoko prediktivno za ponovnu aktivaciju bolesti. Osim CA 125 mogu se kao dodatni markeri praćenja uspjeha hemoterapije održivati i CEA te noviji uPAR i suPAR. Važno je istaći da samo uvećanje CA 125 ne zahtijeva trenutnu terapiju. Ploidija i indeks proliferacije su novi prognostički faktori i imaju svoj značaj, kao i fiziološke vrijednosti željeza u krvi. Što se tiče prognostičke važnosti CA 125 za rak jajovoda ona je manja nego za rak jajnika.

### *3.4.3 Prognostički faktori germinativno ćelijskih tumora jajnika*

Pored stadija bolesti i veličine primarnog tumora važni za prognozu bolesti su i jasna malignost tumora, sadržaj imaturnih komponenti sa malignim potencijalom i kada jedna od komponenti zrelog teratoma postane maligna.

## **3.5 TRETMAN**

Primarni tretman bolesnica sa rakom jajnika i jajovoda je hirurški sa što radikalnijim odstranjenjem tumorskih masa (maksimalna citoredukcija), tako da maksimalna veličina rezidualnog tumora nije veća od 1 cm. Operativni nalaz mora biti detaljan sa što kvalitetnijim opisom stanja u abdomenu. Nakon određivanja stadija bolesti prema FIGO klasifikaciji slijedi odluka o vrsti tretmana koju donosi multidisciplinarni tim sastavljen od ginekologa, radiologa, patologa, radijacijskog onkologa i medicinskog onkologa. Samo timski rad i tretman svake pojedine bolesnice može dovesti do poboljšanja u ukupnom preživljavanju oboljelih.



### 3.5.1 Hirurški tretman:

Tip operacije	Klinički stadij	Opseg zahvata
1.	stadij I	Histerektomija i obostrana adneksektomija i resekcija omentuma sa biopsijom ilijakalnih i paraaortalnih limfonoda i peritonealnim ispirkom, biopsija donje površine dijafragme
2.	stadij II	Histerektomija i obostrana adneksektomija i resekcija omentuma sa biopsijom ilijakalnih i paraaortalnih limfonoda i peritonealnim ispirkom i biopsijom donje površine dijafragme
3.	stadij III	Histerektomija i obostrana adneksektomija sa omentektomijom i sa limfadenektomijom i peritonealnim ispirkom, maksimalna redukcija tumorske mase
4.	stadij IV	Maksimalna redukcija tumora
5.	Rezidualni tumor nakon primarnog tretmana	Sec.look operacija sa maksimalnom redukcijom - ekscizijom tumora

**Rak jajovoda češće metastazira limfogeno te stoga treba kod I stadija uraditi i pelvičnu limfadenektomiju i eksploraciju paraaortalnih limfnih čvorova.**

**Napomena:** potrebno je izvaditi što veći broj limfnih čvorova iz ilijakalnog lanca, idealno bi bilo između 10-20 limfnih čvorova i to obostrano, te eventualno, i sve signifikantno uvećane limfne čvorove (2cm i veće) iz paraaortalnog lanca. Incidenca pozitivnih limfonoda kod primarne hirurgije je i do 24% kod pacijentica sa stadijem I bolesti, 50% kod pacijentica sa stadijem II bolesti, 74% kod pacijentica sa stadijem III bolesti, te 73% kod pacijentica sa stadijem IV bolesti.

Kod primarno inoperabilnih tumora određuje se stadij bolesti laparoskopijom pri čemu se uzme biopsija iz tumora i implantata. Nakon toga započinje se sa hemoterapijom.

### 3.5.2 Adjuvantna terapija ranog stadija karcinoma jajnika:

#### **Stadij I**

Ako je tumor dobro ili umjereno diferenciran nakon hirurškog tretmana nije potrebna adjuvantna terapija.

Kod stadija Ic ili Ia i Ib SHD G3 i adherentnog tumora potrebno je provesti neki od adjuvantnih tretmana:

- intraperitonealna aplikacija radioaktivnog P 32 ili zračenje (98, 99, 100)
- **sistemska hemoterapija**
- zračenje cijelog abdomena i zdjelice
- kod selektiranih bolesnica pažljivo praćenje bez neposrednog tretmana.

#### **Stadij II**

Ako je tumor odstranjen u cijelosti ili je rezidualna bolest manja od 1 cm treba provesti adjuvantnu sistemsku hemoterapiju sa nekim od sljedećih protokola TP ( paclitaxel i cisplatin ili carboplatin), CP ( cyclophosphamide i cisplatin ili carboplatin). Radioterapija je indicirana ako nema makroskopski vidljive bolesti u abdomenu, a ona u maloj zdjelici je ispod 0.5 cm. Intraperitonealno P32 se rijetko koristi zbog velikog procenta kasnih komplikacija.

- Ako je makroskopska rezidualna bolest nakon resekcije veća u promjeru od 1 cm, polihemoterapija je opcija izbora. Sljedeći polihemoterapijski protokoli trebaju biti korišteni: TP (paclitaxel i cisplatin ili carboplatin) i CP (cyclophosphamide + cisplatin ili carboplatin).

#### **Stadij III**

Maksimalno hirurško smanjenje tumora je optimalni primarni pristup. Ako je postoperativna prisutna rezidualna bolest bez obzira na njenu veličinu ordinira se polihemoterapija. Najčešće se koriste intravenski paclitaxel (Taxol) u kombinaciji sa intra-

venski ordiniranim cisplatinom ili carboplatinom. Kombinacije hemoterapije koje sadrže derivate platine produciraju bolji odgovor na terapiju sa statistički signifikantnim produženjem preživljavanja u poređenju sa protokolima koji ne sadrže platinu.

Intraperitonealno davanje cisplatina može značajno popraviti preživljenje u grupi bolesnica koje imaju mikroskopsku ili minimalnu bolest na peritoneumu i nemaju priraslice.

Second - look operacija kod dobrog odgovora na prvu liniju hemoterapije poboljšava prognozu pacijenta.

### ***Stadij IV***

Takođe je primarna terapija hirurška. Sa hemoterapijom moramo početi najkasnije 28 dana od operacije. Ako nije bila moguća maksimalna citoredukcija, nakon ciklusa hemoterapije vrši se kod remisije ili stagnacije bolesti intervalna citoreduktivna hirurgija sa nastavkom hemoterapije nakon operativnog zahvata.

Intravenski paclitaxel (Taxol) sa intravenskim cisplatinom ili carboplatinom je najčešće korištena kombinacija. Ipak danas su u upotrebi i druge sheme hemoterapije sa cyclophosphamidom i cisplatinom ili carboplatinom.

#### ***3.5.3 Rekurentni Tm:***

Vrlo je važno odrediti vremenski interval između kraja primarne hemoterapije sa derivatima platine i razvoja rekurentne bolesti. Pacijentice koje su imale verificiran odgovor na cisplatin ili carboplatin mogu odgovoriti na ponovni tretman sa ovim lijekovima; vjerovatnoća da će pacijentica odgovoriti na ovu terapiju raste sa dužinom vremena od kada je pacijentica zadnji put tretirana. Intraperitonealna terapija treba biti rezervirana za bolesnice sa manjim obimom bolesti kod kojih niti jedan tumorski čvor ne prelazi 1 centimetar.

Za bolesnice sa tzv. "platinum refraktornom" bolešću (tj. one pacijentice kod kojih je bolest progredirala u toku ili do 6 mje-

seci nakon završetka primarne terapije sa derivatima platine), može biti razmotren treman sa paclitaxelom (Taxol). Objektivni odgovor na paclitaxel kod žena sa rekurentnim rakom jajnika je od 21% do 48%.

Uloga sekundarne citoreduktivne hirurgije kod rekurentnog raka jajnika je kontroverzna. Palijativne hirurške intervencije u svrhu poboljšanja kvalitete života (resekcije kod opstrukcije tanog ili debelog crijeva i sl) su važne.

“Salvage” hemoterapija treba da uključi Ifosfamide (pokazao je umjerenu aktivnost), Hexamethylmelamine (HMM) - RR za bilježeni “platinum-resistentnih” pacijentica je od 12% do 14%, Tamoxifen (oko 18% odgovora posebno kod pozitivnih estrogenih receptora), 5-FU i leucovorin (obim odgovora 10-17%), Etoposide (Oralne niske doze ovog lijeka postižu objektivni odgovor kod 6% do 26% žena), Liposomalni doxorubicin, Gemcitabine i Topotecan: također pokazuju značajnu stopu odgovora kod rekurentnog raka jajnika.

Neki izvještaji sugeriraju moguću ulogu za intraperitonealnu hemoterapiju kod liječenja bolesnica sa uznapredovalom bolešću. Hirurški potvrđeni kompletni odgovori se pojavljuju kod oko 30% bolesnica koje su imale mali obim bolesti na početku liječenja (bez tumorskih čvorova >0.5 centimetara).

### **3.6 PRAĆENJE ( follow-up)**

Cilj praćenja bolesnica sa rakom jajnika i jajovoda nakon tretmana je otkrivanje rezidue ili recidiva, drugog primarnog tumora, udaljenih metastaza.

Praćenje bolesnica podrazumijeva kontrole svaka 3-4 mjeseca u prve dvije godine, potom 2 puta godišnje do 5 godina, a zatim jednom godišnje doživotno, uz kontrole CA 125 tumorskog markera i lokoregionalni pregled u spekulumima, bimanuelni i rektalni, UZ abdomena, vaginalni UZ, hemodinamske parametre, zatim biohemijske parametre bubrežne i jetrene funkcije, inspekciju i palpaciju dojki, te jednom godišnje radiografiju pluća i kompjuteriziranu tomografiju abdomena i zdjelice.

## 3.7 MINIMUM PREPORUKA

### 3.7.1 Dijagnostika

Standardne pretrage za određivanje stadija bolesti su: pregled u spekulima, rektalni pregled, laboratorijske analize krvne slike i funkcija bubrega i jetre, radiografija pluća, ultrazvučni pregled abdomena i male zdjelice, za uznapredovali stadij kompjuterizirana tomografija ili magnetna rezonansa zdjelice uz cistoskopiju i rektoskopiju.

Histopatološki tip tumora treba odrediti prema klasifikaciji WHO. Za svaki invazivni malignom treba, odrediti stepen diferencijacije, mitotski indeks i eventualnu prisutnost malignih ćelija u ascitu ili peritonealnom ispirku.

### 3.7.2 Liječenje

**Maksimalna hirurška redukcija tumorske mase resekcijom omentuma, uzimanjem peritonealnog ispirka, biopsiom donje površine dijafragme, ilijakalnih i paraaortalnih limfonoda je neophodna za određivanje stadija bolesti, odluku i slijed daljnjih terapijskih procedura koju za svakog pacijenta individualno donosi multidisciplinarni tim sastavljen od ginekologa, radiologa, patologa, radijacijskog onkologa i medicinskog onkologa.**

Samo multidisciplinarni pristup u liječenju može za posljedicu imati pravilno i uspješno liječenje i dovesti do ukupnog poboljšanja preživljavanja.

Hirurška terapija treba da se provodi u ustanovama koje imaju uslove za navedenu dijagnostiku, i multidisciplinarno planiranje terapije. Ona treba da teži totalnom odstranjenju zahvaćenog organa, te biopsiji limfonoda ili limfadenektomiji limfnih čvorova iz lanca ilijakalnih krvnih sudova obostrano, paraaortalno, uzimanju peritonealnog ispirka za citologiju, biopsiju donje površine dijafragme i resekciju omentuma.

Adjuvantna terapija treba da započne u periodu od 3-4 nedelja nakon hirurgije, ili kod inoperabilnih pacijentica odmah nakon postavljanja dijagnoze u ustanovama specijaliziranim za ovaj vid liječenja.

Radioterapija treba da se provodi u ustanovi koja ima mašine za visokovoltažnu radioterapiju, mašine za intrakavitarnu radioterapiju, radioterapijski simulator i kompjuterski sistem za planiranje zračenja.

## **4. RAK VULVE (CARCINOMA VULVAE)**

### **4.1 EPIDEMIOLOGIJA, ETIOLOGIJA I PREVENCIJA**

#### *4.1.1 Epidemiološki podaci*

Incidenca: rak vulve je rijedak tumor i javlja se u 4-6% svih ginekoloških malignoma. Većinom obolijevaju žene u postmenopauzalnom periodu (85%) i to iznad 65 godina starosti. Blago povećanje incidence u posljednjoj deceniji veže se za produženje životnog vijeka, bolje mogućnosti dijagnostike i pristupačniju i bolje organizovanu zdravstvenu službu.

Mortalitet: rak vulve se sa uspjehom liječi u ranim stadijima gdje se preživljavanje kreće oko 80%, ali kod uznapredovalog stadija oko 60% pacijentica umire unutar 5 godina od bolesti.

#### *4.1.2 Etiologija*

Nastanak raka vulve se veže za upalne procese na vagini i vulvi, infekcije HPV virusom, posebno tipovima I6 i I8, te intraepitelnom neoplazijom, hipertrofičnim leukoplakijama, i spolnim bolestima. Bolest češće pogađa adipozne žene, dijabetičarke, te osobe koje su ranije liječene od raka vrata materice. Najznačajnija karakteristika raka vulve jeste premaligna faza.

#### *4.1.3 Skrining*

PAP bris je visoko senzibilna metoda skrininga za rak vulve. Ipak skrining se standardno ne radi jer je bolest izuzetno rijetka. Preporučuje se učiniti citološki pregled u slučajevima rizične grupe žena sa simptomima pruritusa.

## 4.2 DIJAGNOSTIKA

**4.2.1. Anamneza** (opšta, ginekološka, porodična, ciljana porodična)

**4.2.2. Klinički pregled** (opšte stanje pacijentice - performance status i ginekološki pregled - u spekulima, bimanuelni i rektalni).

**4.2.3. Citomorfološki pregled** (dijagnostika VIN-a) i patohistološki pregled biopsije promjene na vulvi.

**4.2.4. Dodatne pretrage potrebne za određivanje stadija bolesti** su: cistoskopija, rektoskopija, IVP i Rtg pluća, UZ, CT, MRI abdomena i limfografija.

## 4.3 KLASIFIKACIJA (KLINIČKA I PATOHISTOLOŠKA)

### 4.3.1 Klinička klasifikacija

Klinički stadij bolesti se određuje pomoću FIGO ili TNM klasifikacije.

FIGO	TNM	
0	Tis	- Carcinoma in situ
I	T1 N0 M0	- tumor ograničen na vulvu ili perineum manji od 2cm - Limfonodi negativni
II	T2 N0 M0	- Tumor ograničen na vulvu ili perineum veći od 2 cm - Limfonodi negativni
III	T3 N0 M0	- Tumor bilo koje veličine sa širenjem na donji dio uretre/vagine
	T1, 2, 3 N1 M0	- anusa i/ ili pozitivni unilateralni limfni čvorovi ingvinuma



<b>IVA</b>	<b>T1,2,3, N2 M0</b>	- Tumor invadira gornji dio uretre, mokraćnu bešiku, rektum ili zdjelične limfonode
	<b>T4, Nx M0</b>	- kosti i /ili pozitivni ingvinalni limfonodi obostrano
<b>IVB</b>	<b>Tx Nx M1</b>	- pozitivni pelvični limfonodi
	<b>Tx Nx M2</b>	- udaljene metastaze

#### 4.3.2 Patohistološka klasifikacija

Tumorske ćelije mogu biti dobro, umjereno i slabo diferencirane.

Karcinom pločastih ćelija čini 90% karcinoma vulve, a preostalih 10% čine:

- verukozni karcinom – bazalno ćelijski karcinom
- basoskvamozni karcinom
- adenobazalni karcinom
- sebacealni karcinom
- melanom i
- rijetki raznovrsni sarkomi

#### 4.4 PROGNOŠTIČKI FAKTORI

Najvažniji prognostički faktor je veličina primarne lezije i limfogeno diseminacija. Od značaja za prognozu bolesti mogu biti i histološki oblik tumora, diferencijacija tumorskih ćelija, opće stanje bolesnice. Pozitivni limfni čvorovi se mogu naći i kod bolesnica sa dubinom invazije tumora do 1 mm.

#### 4.5. TRETMAN

Primarni tretman raka vulve je hirurški ukoliko je rak operabilan i ukoliko opšte stanje bolesnice to dozvoljava.

Nakon određivanja stadija bolesti prema FIGO ili TNM klasifikaciji slijedi odluka o vrsti tretmana koju donosi multidiscipli-

narni tim koji se sastoji od ginekologa, radiologa, patologa, radijacijskog onkologa i medicinskog onkologa. Samo timski rad i individualan pristup tretmanu svake bolesnice ponaosob može dovesti do poboljšanja u ukupnom preživljavanju oboljelih.

#### 4.5.1 Hirurški tretman

Tip operacije	Klinički stadij	Opseg hirurškog zahvata
1	Stadij 0 – jedna lezija difuzne lezije-	Ekscisija tumora ili laser terapija Vulvektomia simplex
2	Stadij I	Radikalna vulvektomia i unilateralna limfadenektomia
3	Stadij II	Radikalna vulvektomia sa bilateralnom ingvinalno-femoralnom limfadenektomiom
4	Stadij III- lokalno manji tumori Lokalno veliki tumor	Radikalna vulvektomia sa bilateralnom ingvinalno-femoralnom limfadenektomiom Preoperativna radioterapije, potom radikalna vulvektomia sa bilateralnom ingvino-femoralnom limfadenektomiom
5	Stadij IV	Izuzetno vulvektomia ili egzenteracija pelvisa

**Napomena:** potrebno je izvaditi što veći broj limfnih čvorova iz obje ingvinalne jame, idealno bi bilo između 5-10 limfnih čvorova i to obostrano.

#### 4.5.2 Radioterapija ranog stadija raka vulve (Stadij I i II)

Adjuvantna radioterapija raka vulve u ranom stadiju se provodi u slučaju ako su resekcione margine udaljene za manje od 8 mm, dubina invazije veća od 5 mm, eksternalnom iradijacijom pelvisa sa 45- 50 Gy ili intersticijalnom terapijom lokalno. Ako su limfni čvorovi pozitivni, iradira se područje ingvinalnih jama eksternalnom radioterapijom sa TD 45 Gy.

#### *4.5.3 Radioterapija uznapredovale bolesti (Stadij III i IV)*

Kod uznapredovale bolesti obavezno se provodi adjuvantna radioterapija eksternalnom iradijacijom pelvisa i ingvinofemoralnih regija sa TD 50-55 Gy. U slučaju da je tumor inoperabilan ili se radi o preklitoralnim lezijama liječenje se provodi kombinovanom radioterapijom i hemoterapijom, eksternalnom iradijacijom pelvisa i ingvino-femoralnih regija sa TD 60-65Gy i konkomitantno 5 FU i cisplatin.

#### *4.5.5 Tretman recidiva raka vulve*

Kod lokalnog recidiva učini se ekscisija recidiva i ako bolesnik nije prethodno imao radioterapiju provede se kompletna radioterapija pelvisa i ingvinofemoralne regije. Kod udaljenih recidiva primjenjuje se palijativna radioterapija (kosti, mozak) ili hemoterapija (pluća, jetra).

### **4.6 PRAĆENJE (follow-up)**

Cilj praćenja bolesnica sa rakom vulve nakon tretmana je otkrivanje lokoregionalnog recidiva, udaljenih metastaza i posljedica prethodne terapije.

Lokalni recidiv se javlja u 1-5% slučajeva nakon hirurškog liječenja kod ranog stadija bolesti i u 10-15% slučajeva nakon provedene radio- i hemoterapije kod uznapredovale bolesti i ovisi o prognostičkim faktorima. U preko 70% slučajeva relaps se javlja u prve dvije godine nakon liječenja. Udaljene metastaze nisu česte kod raka vulve i javljaju se u oko 5% slučajeva, ovisno o prognostičkim faktorima

Praćenje bolesnica podrazumijeva kontrole svaka 3-4 mjeseca u prve dvije godine, potom 2 puta godišnje do 5 godina, a zatim jednom godišnje doživotno uz kontrole PAPA brisa i lokoregionalni pregled, palpatorni pregled ingvinuma, te jednom godišnje Rtg pluća i CT abdomena i zdjelice.

## 4.7 MINIMUM PREPORUKA

### 4.7.1 Dijagnostika

Standardne pretrage za određivanje stadija bolesti su: inspekcija, bimanuelni i rektalni pregled, radiografija pluća, UZ abdomena, kompjuterizirana tomografija ili magnetna rezonansa zdjelice uz cistoskopiju i rektoskopiju.

Histopatološki tip tumora treba odrediti prema klasifikaciji WHO. Za svaki invazivni karcinom treba izmjeriti dubinu invazije u stromu, stepen diferencijacije, mitotski indeks i eventualnu invaziju limfnih ili vaskularnih prostora.

### 4.7.2 Liječenje

**Biopsija sa histološkom dijagnozom je neophodna za odluku i slijed daljnjih terapijskih procedura, a nju za svakog pacijenta individualno donosi multidisciplinarni tim sastavljen od ginekologa, radiologa, patologa, radijacijskog onkologa i medicinskog onkologa.**

Samo multidisciplinarni pristup u liječenju može za posljedicu imati pravilno i uspješno liječenje i dovesti do ukupnog poboljšanja preživljenja.

Hirurška terapija treba da se provodi u ustanovama koje imaju uslove za navedenu dijagnostiku i multidisciplinarno planiranje terapije. Ona treba da teži totalnom odstranjenju zahvaćenog organa, te ovisno o stadiju bolesti biopsiji limfonoda ili limfadenektomiji (minimalno 5-10 limfnih čvorova iz ingvinalno-femoralnih regija obostrano).

Adjuvantna terapija treba da započne u periodu od 3-6 nedjelja nakon hirurgije, ili kod inoperabilnih pacijentica odmah nakon postavljanja dijagnoze.

Radioterapija treba da se provodi u ustanovi koja ima mašine za visokovoltažnu radioterapiju, radioterapijski simulator i kompjuterski sistem za planiranje zračenja.

## **5. RAK RODNICE (CARCINOMA VAGINAE)**

### **5.1 EPIDEMIOLOGIJA, ETIOLOGIJA I PREVENCIJA**

#### *5.1.1 Epidemiološki podaci*

Incidenca: rak rodnice je izuzetno rijedak tumor i javlja se u 1-2% svih ginekoloških malignoma. Većinom obolijevaju žene u postmenopauzalnom periodu (2/3 bolesnica su starije od 50 godina).

Mortalitet: rak rodnice ima veliku sklonost ranom limfogenom širenju što značajno pogoršava prognozu. Ipak u ranom stadiju bolest se sa uspjehom liječi a preživljavanje se kreće oko 80% (prema FIGO-u preživljavanje je kraće i kreće se između 43 i 53%), dok kod uznapredovalog stadija veliki broj bolesnica umire unutar 5 godina od dijagnostikovanja bolesti.

#### *5.1.2 Etiologija*

Nastanak raka rodnice se veže za upalne procese na vagini, infekcije HPV virusom i druge spolno prenosive bolesti, zatim ranija histerektomija i radioterapija zbog raka vrata ili tijela materice. Česte su metastaze raka grlića ili tijela materice u rodnici.

#### *5.1.3 Skrining*

Citološki pregled PAP brisa sa sluznice rodnice može u izvjesnom broju slučajeva otkriti prekancerozu. Ipak skrining se standardno ne radi jer je bolest izuzetno rijetka. Preporučuje se učiniti citološki pregled u slučajevima rizične grupe žena sa simptomima upornog iscjeljka ili krvarenja.

## 5.2 DIJAGNOSTIKA

**5.2.1. Anamneza** (opšta, ginekološka, porodična, ciljana porodična)

**5.2.2. Klinički pregled** (opšte stanje pacijentice - performance status i ginekološki pregled - u spekulima, bimanuelni i rektalni).

**5.2.3. Citomorfološki pregled** vaginalnog razmaza i određivanje VAIN - LGSIL i HGSIL te invazivnog procesa) i **patohistološki pregled** biopsije promjene na rodnici.

**5.2.4. Dodatne pretrage potrebne za određivanje stadija bolesti** su: cistoskopija, rektoskopija, IVP i Rtg pluća. UZ, CT, MRI abdomena, limfografija.

## 5.3 KLASIFIKACIJA (KLINIČKA I PATOHISTOLOŠKA)

### 5.3.1 Klinička FIGO klasifikacija

- 0** Carcinoma in situ
- I** Tumor ograničen na zid vagine
- II** Tumor se širi subvaginalno ali ne zahvata zid zdjelice
- III** Tumor se širi do zidova zdjelice
- IV** Tumor infiltrira mokraćnu bešiku, rektum ili postoje udaljene metastaze

### 5.3.2 Patohistološka klasifikacija

**Invazivni karcinomi skvamoznog epitela:** karcinom pločastih ćelija (85% malignoma rodnice) verukozni karcinom i karcinom malih ćelija

**Adenokarcinomi:** adenokarcinom svijetlih ćelija, mucin secernirajući adenokarcinom

**Drugi primarni tumori:** melanom, leiomiosarkom ostali

**Tumori dječije dobi:** embrionalni, rabdomiosarkom, Yolk sac tumor

## 5.5 PROGNOŠTIČKI FAKTORI

Najvažniji prognostički faktor je veličina primarne lezije i limfogeno diseminacija. Od značaja za prognozu bolesti mogu biti i histološki oblik tumora, diferencijacija tumorskih ćelija, opće stanje bolesnice.

### 5.5 TRETMAN

Nakon određivanja stadija bolesti slijedi odluka o vrsti tretmana koju donosi multidisciplinarni tim koji se sastoji od ginekologa, radiologa, patologa, radijacijskog onkologa i medicinskog onkologa. Samo timski rad i tretman svake pojedine bolesnice može dovesti do poboljšanja u ukupnom preživljavanju oboljelih.

#### 5.5.1 Hirurški tretman

Vrlo malo je indikacija za hirurški tretman bolesnica sa rakom rodnice. Kod nultog stadija radi se ekscizija tumora ili laserska vaporizacija (ukoliko su promjene multifokalne i bolesnica mlađa potrebno je uraditi potpunu vaginektomiju sa rekonstrukcijom rodnice, dok je kod starijih radioterapija metoda izbora).

Hirurgija kod raka rodnice primjenjuje se samo u slučaju da se radi o malim lezijama gornje trećine rodnice kada se učini parcijalna vaginektomija sa histerektomijom, adneksektomijom i pelvičnom limfadenektomijom.

### **5.5.2 Radioterapija ranog stadija ( Stadij I i II )**

Radioterapija je metoda izbora u tretmanu raka rodnice u svim stadijima bolesti. U ranom stadiju se provodi intracavitarnom ili intersticijalnom brahiterapijom sa visokim dozama od 60-70Gy na 0.5 mm dubine. Ako su limfni čvorovi pozitivni, iradiira se područje ingvinalnih jama ekternalnom radioterapijom sa TD 45 Gy.

### **5.5.3 Radioterapija uznapredovale bolesti (stadij III i IV)**

Kod uznapredovale bolesti obavezno se provodi radioterapija ekternalnom iradijacijom pelvisa i ingvinofemoralnih regija sa TD 45-5 Gy. Lokalno se provodi intrakavitarna radioterapija sa TD 75-85Gy na površinu vagine.

### **5.5.4 Tretman recidiva raka rodnice**

Lokalni recidiv se javlja unutar dvije godine od tretmana. Tretman je palijativni (hirurgija, reiradijacija ili hemoterapija sa Cisplatin ili Mitoksantron).

## **5.6 PRAĆENJE (follow-up)**

U preko 90% slučajeva relaps se javlja u prve dvije godine nakon liječenja. Udaljene metastaza najčešće se javljaju u plućima i jetri.

Bolesnice nakon tretmana treba kontrolisati svaka 3-4 mjeseca u prve dvije godine, potom 2 puta godišnje do 5 godina i onda jednom godišnje doživotno uz kontrole vaginalnog brisa, bimanuelni i rektalni pregled, UZ abdomena, te jednom godišnje Rtg pluća i kompjuteriziranu tomografiju abdomena i zdjelice.



## 5.7 MINIMUM PREPORUKA

### 5.7.1 Dijagnostika

Standardne pretrage za određivanje stadija bolesti su: bi-manuelni i rektalni pregled, ultrazvučni pregled abdomena, Rtg pluća, laboratorijske analize krvne slike i funkcija bubrega i jetre, kompjuterizirana tomografija ili magnetna rezonansa zdjelice uz cistoskopiju i rektoskopiju.

Histopatološki tip tumora treba odrediti prema klasifikaciji WHO. Za svaki invazivni karcinom treba izmjeriti dubinu invazije u stromu, stepen diferencijacije, mitotski indeks i eventualnu invaziju limfnih ili vaskularnih prostora.

### 5.7.2 Liječenje

**Biopsija sa histološkom dijagnozom je neophodna za odluku i slijed daljnjih terapijskih procedura koje za svakog pacijenta individualno donosi multidisciplinarni tim sastavljen od ginekologa, radiologa, patologa, radijacijskog onkologa i medicinskog onkologa.**

Samo multidisciplinarni pristup u liječenju može za posljedicu imati pravilno i uspješno liječenje i dovesti do ukupnog poboljšanja preživljavanja.

Radioterapiju treba započeti odmah nakon postavljanja dijagnoze. Ona treba da se provodi u ustanovi koja ima mašine za visokovoltaznu radioterapiju, mašine za intracavitarnu brahiterapiju, radioterapijski simulator i kompjuterski sistem za planiranje zračenja.

## 6. LITERATURA

1. Elkas J, Farias-Eisner R. Cancer of the uterine cervix. *Cur Opin Obstet Gynecol* 1998; 10(1): 47-50.
2. De Sanjose S, Bosch FX, Munoz N, Shah K. Social differences in sexual behaviour and cervical. *Cancer IARC Sci Publ* 1997; 138:309-317.
3. Seffrin JR. An engame for cancer. *Cancer J for Cancer Statistics* 2000; (50)1: 4-5.
4. Di Saisa PJ, Cresman WT. *Clinical Gynecologic oncology*. St Louis: Mosby, 1997; 19-21.
5. Perz CA, Brady LW. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott- Raven publishers, 1997; chapter 62:1733-1834.
6. Walbooners JM. Human papilloma virus is a necessary cause of invasive cervical cancer world wide. *J Pathol* 1999; 7(5):189: 12-19.
7. Smith RA, Curtis J, Mettlin K, et al. American Cancer Society Guidelines for the early detection of cervical cancer. *CA a Cancer Journal for Clinicians* 2000; (50)1: 34-45.
8. Burghart E, Pickel H, Girardi F. *Colposcopi - Cervical Pathology*. 3rd Ed. New York : Thiems, 1998: 262-279.
9. Anonymus. Mini Tutorial. The PAP Smear - on line tutorial last modified Saturday. 1999 Sept. 0-4.
10. Nguyen HN, Nordqvist SR. The Bethesda System and evaluation of abnormal pap smears. *Semin Surg Oncol* 1999; 16(3): 217-21.
11. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Staging announcement FIGO staging of gynecologic cancers: cervical and vulva. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5: 319.
12. Barillot I, Horiot JC, Pigneux J, et al. Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone: a French cooperative study: update and multivariate analysis of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 969-978.
13. Scott JR, Disaia P, Hammond C, Spellacy W. *Danfort's Obstetrics and gynecology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Raven, 1997; 257-267.
14. Minucci D, Cinel A, Insaco E. Diathermic loop treatment for CIN and HPV lesions. *Eur J Gynecol Oncol* 1991; 12: 385-386.
15. Šimunić V. i sur. *Ginekologija*. Zagreb: Naklada Ljevak, 2001; 83-84.
16. Kurjak A. i sur. *Ginekologija i perinatologija*. 2 izd. Varaždinske Toplice: Golden Time, 1995.
17. Corn BW, Hernandez E, Anderson L, et al. Phase I-II study of concomitant irradiation and carboplatin for locally advanced carcinoma of the uterine cervix: an interim report. *Am J Clin Oncol* 1996; 19(3): 317-321.
18. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340(15): 1154-1155.
19. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 40(15): 1137-1138.

20. Rose PG, Blessing JA, Gershenson DM, et al. Paclitaxel and cisplatin as first line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999; 17(9): 2676-80.
21. Saracino B, Arcangeli G, Giovanazzo G, et al. Concurrent RT and CT in the treatment
22. Of locally advanced uterine cervical cancer. *Radiotherapy Oncology* Vol. 56 ( Supp. 1 ); 2000 Sep. S 65-66.
24. Rodrigus P, De Winter K, Leers Wh, Kock HC. Late radiotherapeutic morbidity in patients with carcinoma of uterine cervix: the application of the French- Italian glossary. *Radiother Oncol* 1996; 40(2): 153-157.
25. Rich WM. Carcinoma of the uterus. *Cancer Link* 1996; 2: 1-4.
26. Corpus uteri in: American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: pp 195-200.
27. Van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JW, et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 31994; 43(8895): 448-452.
28. Takeshima N, Hirai Y, Tanaka N, et al. Pelvic lymph node metastasis in endometrial cancer with no myometrial invasion. *Obstet Gynecol* 1996; 88(2 ): 280-282.
29. Hogan J, Doyle CT. Human papillomavirus and mixed epithelial tumors of the endometrium. *Hum Pathol* 1998; 29(4): 383-389.
30. Silvestrone AC. Cancers of the endometrium and fallopian tube: In: *Oxford Textbook of Oncology*. 2nd ed. Oxford; NeW York: Oxford University Press, 2002: 1855-1863
31. Lungu O, Wright Jr. T, Silverstein S. Typing of human papillomaviruses by polymerase chain reaction amplification with L1 consensus primers and RFLP analysis. *Molecular and cellular Probes* 1999; 6: 145-152.
32. Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, et al. Excellent long-term survival and absence of vaginal recurrences in 332 patients with low-risk stage I endometrial adenocarcinoma treated with hysterectomy and vaginal brachytherapy without formal staging lymph node sampling: report of a prospective trial. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38(2): 373-380.
33. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PROTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet* 2000; 355(9213): 1404-1411.
34. Stokes S, Bedwinek J, Kao MS, et al. Treatment of stage I adneocarcinoma of the endometrium by hysterectomy and adjuvant irradiation: a retrospective analysis of 304 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 12(3): 339-344.
35. Ball HG, Blessing JA, Lentz SS, et al. A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996; 62(2): 278-279.

36. Piver MS, Goldberg JM, Tsukada Y, et al. Characteristics of familial ovarian cancer: a report of the first 1,000 families in the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Eur J Gynaecol Oncol* 1996; 17(3): 169-76.
37. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336 (20): 1401-8.
38. Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K, et al.: Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. *N Engl J Med* 1996; 335 (19): 1413-6.
39. Aida H, Takakuwa K, Nagata H, et al.: Clinical features of ovarian cancer in Japanese women with germ-line mutations of BRCA1. *Clin Cancer Res* 1998; 4(1): 235-40.
40. Mogensen O. Prognostic value of CA 125 in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 44(3): 207-12.
41. Ahmed FY, Wiltshaw E, A'Hern RP, et al. Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1996; 14(11): 2968-75.
42. Neijt JP, Allen DG, Vermorken JB (2002): Epithelial carcinoma of the ovary: In: *Oxford Textbook of Oncology*, 2nd ed. Oxford University Press, New York, p1791-1801
43. Newlands ES, Paradinas F. Ovarian germ-cell tumours and other rare ovarian tumours: In: *Oxford Textbook of Oncology*, 2nd ed. Oxford; New York: University Press, 2002: p1811-1827.
44. Zanetta G, Chiari S, Rota S, et al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;1030-5.
45. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995; 2(10): 629-34.
46. Nicoletto MO, Tumolo S, Talamini R, et al. Surgical second look in ovarian cancer: a randomized study in patients with laparoscopic complete remission—a Northeastern Oncology Cooperative Group-Ovarian Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 1997:994-9.
47. Bolis G, Colombo N, Pecorelli S, et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chronic phosphate (32P). G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. *Ann Oncol* 1995; 6(9): 887-93.
48. McGuire WP. Early ovarian cancer: treat now, later, or never?. *Ann Oncol* 1995; 6(9): 865-866.
49. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 335 (26): 1950-5.

50. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2000; 18(1): 106-15.
51. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(9): 699-708.
52. Aabo K, Adams M, Adnitt P, et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. *Br J Cancer* 1998; 78 (11): 1479-87.
53. Look KY, Muss HB, Blessing JA, et al. A phase II trial of 5-fluorouracil and high-dose leucovorin in recurrent epithelial ovarian carcinoma. A Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Clin Oncol* 1995; 18(1): 19-22.
54. Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, et al. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16(2): 405-10.
55. Muggia FM, Hainsworth JD, Jeffers S, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol* 1997; 15(3): 987-93.
56. Friedlander M, Millward MJ, Bell D, et al. A phase II study of gemcitabine in platinum pre-treated patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 1998; 9(12): 1343-5.
57. Bookman MA, Malmström H, Bolis G, et al. Topotecan for the treatment of advanced epithelial ovarian cancer: an open-label phase II study in patients treated after prior chemotherapy that contained cisplatin or carboplatin and paclitaxel. *J Clin Oncol* 1998; 16(10): 3345-52.
58. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19(14): 3312-22.
59. Connelly E, Markman M, Kennedy A, et al. Paclitaxel delivered as a 3-hr infusion with cisplatin in patients with gynecologic cancers: unexpected incidence of neurotoxicity. *Gynecol Oncol* 1996; 62(2): 166-8.
60. Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, et al. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 1996; 7(4): 361-4.
61. Anderson JM, Cassady JR, Shimm DS, et al. Vulvar carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32(5): 1351-7.
62. Vulva. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002: pp 243-249.
63. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, et al. Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a Gynecologic Oncology Group study) *Gynecol Oncol* 1993; 49(3): 279-83.

64. Souter WP, Thomas H. Carcinoma of the Vulva: In: Oxford Textbook of Oncology, 2nd ed. Oxford; New York: University Press, 2002: pp 1899-1903.
65. Shea CR, Stevens A, Dalziel KL, Robboy SJ. The vulva: cysts, neoplasms and related lesions. In: Pathology of the female reproductive tract. Philadelphia: Churchill-Livingstone, 2002: pp 32-72.
66. Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, et al. Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24(2): 389-96.
67. Faul CM, Mirmow D, Huang Q, et al. Adjuvant radiation for vulvar carcinoma: improved local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38(2): 381-9.
68. Boronow RC, Hickman BT, Reagan MT, et al. Combined therapy as an alternative to exenteration for locally advanced vulvovaginal cancer. II. Results, complications, and dosimetric and surgical considerations. *Am J Clin Oncol* 1987; 10(2): 171-81.
69. Koh WJ, Wallace HJ, Greer BE, et al. Combined radiotherapy and chemotherapy in the management of local-regionally advanced vulvar cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26(5): 809-16.
70. Piura B, Masotina A, Murdoch J, et al. Recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: a study of 73 cases. *Gynecol Oncol* 1993; 48(2): 189-95.
71. Perez CA, Garipagaoglu M: Vagina. In: Perez CA, Brady LW, eds. Principles and Practice of Radiation Oncology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998: pp 1891-1914.
72. Blake P. Cancers of the vagina: In: Oxford Textbook of Oncology, 2nd ed. Oxford; New York : University Press, 2002: pp1891-1898.
73. Pisani P, Parkin DM, Munoz N and Ferlay J. Cancer and infection: estimates of the attribute fraction in 1990. *Cancer Epidemiol Biomarkers prevent* 1997; 6: 387-400.
74. Anonymus. Mini Tutorial. The PAP Smear- on line tutorial last modified Saturday, 1999: Sept.04: 1-5.
75. Vagina. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. Berlin; New York: Springer, 2002: pp 251-257.
76. Stock RG, Chen AS, Seski J. A 30-year experience in the management of primary carcinoma of the vagina: analysis of prognostic factors and treatment modalities. *Gynecol Oncol* 1995; 56(1): 45-52.
77. Perez CA, Gersell DJ, McGuire WP, et al. Vagina. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. Principles and practice of gynecologic oncology, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott; Williams & Wilkins, 2000: 811-840.
78. Solomon D. The Bethesda System for Cervicovaginal Cytopathology:in: *Female Genital Tract Oncol* 1991; 16(3): 217-21; *Gynaecol* 1999; 98: 797-802.
79. Perez CA, Grigsby PW, Garipagaoglu M, et al. Factors affecting long- term outcome of irradiation in carcinoma of the vagina *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 37-45.



## DIJAGNOSTIČKO TERAPIJSKI VODIČ ZA GINEKOLOŠKI KARCINOM

### **Autori:**

Dr. sc. Nermina Kantardžić, Prof. dr. Idriz Bukvić,  
Mr. sc. Sejfulah Perva, Doc. dr. Dženita Ljuca,  
Doc. dr. Ermina Iljazović, Mr. sc. Semir Bešlija,  
Prim. dr. sc. Jasmina Gutić, Prim. dr. Gordana Kecman,  
Dr. Senad Sarić, Dr. Naila Mahić

### **Recenzenti:**

Prof. dr. sc. Zehra Dizdarević  
Doc. dr. sc. Sebija Izetbegović  
Prim. dr. Mišhat Kurtović  
Mr. ph. Edina Stević

### **Lektor:**

Biljana Jandrić

### **Izdavač:**

Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo  
Institut za naučnoistraživački rad i razvoj  
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu

### **za izdavača:**

Prof. dr. sc. Zehra Dizdarević

### **Štampa:**

**BII**cdruk  
DIZAJN, IZDAVAŠTVO I GRAFIČKA PROIZVODNJA

### **za štampariju:**

graf. ing. Muhamed Hrlović

**Tiraž: 1 000 primjeraka**

CIP - Katalogizacija u publikaciji  
Nacionalna i univerzitetska biblioteka  
Bosne i Hercegovine, Sarajevo

618.1-006.6-072-085 (036)

**VODIČ za ginekološki karcinom** / Nermina Kantardžić  
... et al. - Sarajevo : Ministarstvo zdravstva Kantona  
Sarajevo : Institut za naučnoistraživački rad i razvoj  
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu, 2005. - 54 str. ;  
19 cm.

Bibliografija: str. 50-54

ISBN 9958-631-33-4  
1. Kantardžić, Nermina

COBISS.BH-ID 14533638