

Cancerul de col uterin

Cuprins

- 1** **Introducere**
- 2** **Scop**
- 3** **Metodologie de elaborare**
 - 3.1 Etapele procesului de elaborare
 - 3.2 Principii
 - 3.3 Data reviziei
- 4** **Structură**
- 5** **Evaluare și diagnostic**
 - 5.1 Diagnosticul leziunilor preinvazive
 - 5.1.1 *Examenul citologic Babeș-Papanicolaou (BP)*
 - 5.1.2 *Screeningul HPV*
 - 5.1.3 *Colposcopia*
 - 5.1.4 *Curetajul endocervical*
 - 5.1.5 *ERAD*
 - 5.1.6 *Conizația cervicală*
 - 5.2 Diagnosticul carcinomului invaziv
 - 5.3 Evaluarea preterapeutică în cancerul invaziv al colului uterin
- 6** **Conduită**
 - 6.1 Carcinomul in situ (carcinomul intraepitelial, CIN III): Stadiul 0
 - 6.2 Stadiul IA
 - 6.2.1 *Stadiul IA1*
 - 6.2.2 *Stadiul IA2*
 - 6.3 Stadiul IB
 - 6.3.1 *Stadiul IB1*
 - 6.3.2 *Stadiul IB2*
 - 6.4 Stadiul II
 - 6.4.1 *Stadiul IIA*
 - 6.4.1.1 Stadiul IIA cu Tumoră cervicală de dimensiuni < 4 cm
 - 6.4.1.2 Stadiul IIA cu Tumoră cervicală de dimensiuni > 4 cm
 - 6.4.2 *Stadiul IIB*
 - 6.5 Stadiul III
 - 6.6 Stadiul IV
 - 6.6.1 *Stadiul IVA*
 - 6.6.2 *Stadiul IV B*
 - 6.7 Situații particulare
 - 6.7.1 *Cancerul colului uterin restant*
 - 6.7.2 *Cancerul de col uterin asociat sarcinii*
 - 6.7.2.1 Carcinomul cervical in situ
 - 6.7.2.2 Stadiul IA1
 - 6.7.2.3 Trimestrul I de sarcină
 - 6.7.2.4 Trimestrul II de sarcină
 - 6.7.2.5 Trimestrul III de sarcină
 - 6.7.3 *Cancerul de col descoperit accidental după histerectomia totală simplă*
 - 6.7.4 *Cancer de col uterin recidivat sau metastazat*
 - 6.7.5 *Cancer de col uterin cu complicații hemoragice*
- 7** **Urmărire și monitorizare**
- 8** **Aspecte administrative**

9 Bibliografie

Anexe

- 14.1 Grade de recomandare și nivele ale dovezilor
- 14.2 Sistemul Bethesda 2001 de clasificare a citologiei cervicale
- 14.3 Stadializarea FIGO a cancerului de col uterin
- 14.4 Stadializarea FIGO modificată de MDAnderson Cancer Center (MDACC)
- 14.5 Stadializarea TNM a cancerului de col
- 14.6 Clasificarea histologică a cancerului de col
- 14.7 Medicamente menționate în ghid și utilizate în tratamentul cancerului de col

Precizări

Ghidurile clinice pentru Obstetrică și Ginecologie sunt elaborate cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacientelor cu afecțiuni ginecologice și obstetricale. Ele prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii obstetricieni/ginecologi și de alte specialități, precum și de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea pacientelor cu afecțiuni ginecologice și obstetricale.

Deși ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenționează să înlocuiască raționamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanțele individuale și opțiunea pacientei, precum și resursele, caracterile specifice și limitările instituțiilor de practică medicală. Se așteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raționament medical independent în contextul circumstanțial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientei în funcție de particularitățile acesteia, opțiunile diagnostice și curative disponibile.

Instituțiile și persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informația conținută în ghid să fie corectă, redată cu acuratețe și susținută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane și/sau progresele cunoștințelor medicale, ele nu pot și nu garantează că informația conținută în ghid este în totalitate corectă și completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absența dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experților din cadrul specialității. Totuși, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere și opiniile tuturor clinicienilor și nu le reflecta în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice, spre diferență de protocoale, nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientei. Variații ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanțelor individuale și opțiunii pacientului, precum și resurselor și limitărilor specifice instituției sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale și documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituțiile și persoanele care au elaborat acest ghid își declină responsabilitatea legală pentru orice inacuratețe, informație percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu își asumă responsabilitatea nici pentru informațiile referitoare la produsele farmaceutice menționate în acest ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente și să confirme că informația conținută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului față de altele similare care nu sunt menționate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Opiniile susținute în această publicație sunt ale autorilor și nu reprezintă în mod necesar opiniile Fondului ONU pentru Populație sau ale Agenției Elvețiene pentru Cooperare și Dezvoltare.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire și actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin Internet la adresa www.ghiduriclinice.ro.

Ghidurile clinice pentru obstetrică și ginecologie au fost realizate cu sprijinul tehnic și financiar al UNFPA, Fondul ONU pentru Populație și al Agenției Elvețiene pentru Cooperare și Dezvoltare, în cadrul proiectului RoNeoNat.

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor

Comisia Consultativă de Obstetrică și Ginecologie a Ministerului Sănătății Publice

Profesor Dr. Gh. Peltecu, președinte

Profesor Dr. R. Vlădăreanu, secretar

Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiului Medicilor din România

Profesor Dr. V. Tica, președinte

Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România

Profesor Dr. F. Stamatian, președinte

Casa Națională de Asigurări de Sănătate

Dr. Roxana Radu, reprezentant

Președinte – Profesor Dr. Florin Stamatian

Co-președinte – Profesor Dr. Gheorghe Peltecu

Secretar – Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului

Coordonator

Profesor Dr. Gheorghe Peltecu

Scriitor

Dr. Laura Giurcăneanu

Membri

Profesor Dr. Dimitrie Nanu

Profesor Dr. Bogdan Marinescu

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Integrator

Dr. Alex Epure

Evaluatori externi

Profesor Dr. Viorica Nagy

Profesor Dr. Nicolae Ghilezan

Abrevieri

ADN	acid dezoxiribonucleic
ACE	antigen carcinoembrionar
AGC	Atypical Glandular Cells (celule glandulare atipice)
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (Revizia Ghidurilor pentru Cercetare & Evaluare)
ASC	Atypical Scumous Cells (celule scuamoase atipice)
ASC-H	atypical scumous cells - High grade lesions
ASC-US	atypical scumous cells - undetermined significance (celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată)
BP	Babeș-Papanicolaou
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia (NIC neoplazie intraepitelială cervicală)
cm	centimetri
DT	doza totală
ERAD	Electrorezeecție cu ansa diatermică
extended-field	Câmp extins (tehnica)
FIGO	Federatia Internațională de Ginecologie și Obstetrică (Federation Internationale de Gynécologie et Obstétrique / The International Federation of Gynecology and Obstetrics)
ggl	ganglioni
Gy	Gray
HCL	Histero-colpectomie lărgită cu limfadenectomie pelvină
HG-SIL	High grade-scuamous intraepithelial lesion (leziune spinocelulară intraepitelială de grad înalt)
HRLP	histerectomie radicală cu limfadenectomie pelvină
i.v.	intravenos
LG-SIL	Low grade-scuamous intraepithelial lesion (leziune spinocelulară intraepitelială de grad redus)
MDACC	MD Anderson Cancer Center
mg	miligrame
mm	milimetri
m ²	metru pătrat
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
ONU	Organizația Națiunilor Unite

RTE	radioterapie externă
Std	stadiul
UNFPA	United Nations Population Fund (Fondul ONU pentru Populație)

1 INTRODUCERE

Pe plan mondial cancerul de col uterin ocupă locul doi (după cancerul mamar) în cadrul tumorilor maligne la femei, reprezentând 6% din totalul cancerelor la femei. ⁽¹⁾

Introducerea în SUA și țările din vestul Europei a programului de screening, constând în examen clinic și citologie cervicală, a determinat reducerea considerabilă a morbidității și mortalității prin cancer de col uterin.

În România cancerul de col uterin reprezintă 15% din totalul tumorilor maligne, fiind pe primul loc în cadrul cancerelor genitale feminine (aproximativ 67% din canceretele sferei genitale) și a doua cauză de deces prin cancer la femei. ⁽¹⁾

Incidența cancerului de col uterin este semnificativ mai crescută la femeile cu:

- status socio-economic scăzut
- debut precoce a vieții sexuale
- promiscuitate sexuală
- sarcini - nașteri multiple
- fumătoare

Principalul factor etiologic al cancerului de col uterin și al precursorilor săi este virusul Papilloma uman-Human Papilloma Virus (HPV).

HPV, detectat prin tehnologie moleculară, este prezent în aproximativ 90% din canceretele invazive ale colului uterin și leziunile lor precursore ⁽²⁾

Pentru a putea progresa către o leziune neoplazică, infecția HPV trebuie să aibă un caracter persistent.

Prognosticul cancerului de col uterin este strâns corelat cu extinderea bolii în momentul stabilirii diagnosticului.

Principalii factori de prognostic sunt:

- stadiul și volumul tumorii
- invazia ganglionară pelvină și para-aortică
- tipul histologic și gradul de malignitate
- invazia vasculară și limfatică

Întrucât cancerul colului uterin are o lungă perioadă de evoluție sub forma unor leziuni precursore, depistarea și tratarea acestora reprezintă o măsură extrem de eficientă de prevenire a cancerului de col invaziv.

Ghidul clinic pentru obstetrică și ginecologie pe tema cancerului de col uterin este conceput la nivel național.

Ghidul clinic pentru obstetrică și ginecologie pe tema cancerului de col uterin precizează standardele, principiile și aspectele fundamentale ale conduitei particularizate unui caz concret clinic, care trebuie respectate de practicieni indiferent de nivelul unității sanitare în care activează.

Ghidurile clinice pentru obstetrică și ginecologie sunt mai rigide decât protocoalele clinice, ele fiind realizate de grupuri tehnice de elaborare cu respectarea nivelelor de dovezi științifice, de tărie a afirmațiilor, și a gradelor de recomandare.

Protocoalele permit un grad mai mare de flexibilitate.

2 SCOP

Scopul acestui ghid este de a standardiza diagnosticul și tratamentul cancerului de col uterin pentru scăderea mortalității și a morbidității.

Prezentul Ghid clinic pentru cancerul de col uterin se adresează personalului de specialitate obstetrică-ginecologie, dar și personalului medical din alte specialități (medicina de familie, oncologie, chirurgie, radiologie) ce se confruntă cu problematica cancerului de col uterin.

Prezentul Ghid clinic pentru obstetrică și ginecologie este elaborat pentru satisfacerea următoarelor deziderate:

- creșterea calității unui serviciu medical, a unei proceduri medicale
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate sau pentru un indicator specific
- reducerea variațiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice
- aplicarea evidențelor în practica medicală; diseminarea unor noutăți științifice
- integrarea unor servicii sau proceduri (chiar interdisciplinare)
- creșterea încrederii personalului medical în rezultatul unui act medical
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni
- ghidul protejează practicianul din punctul de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitatea între serviciile oferite de medici și de asistente
- ghidul permite structurarea documentației medicale

- ghidul permite oferirea unei baze de informație pentru analize și comparații
- armonizarea practicii medicale românești cu principiile medicale internațional acceptate

Se prevede ca acest ghid să fie adaptat la nivel local sau regional.

3 METODOLOGIE DE ELABORARE

3.1 Etapele procesului de elaborare

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătății Publice de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie, Fondul ONU pentru Populație (UNFPA) a organizat în 8 septembrie 2006 la Casa ONU o întâlnire a instituțiilor implicate în elaborarea ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie.

A fost prezentat contextul general în care se desfășoară procesul de redactare a ghidurilor și implicarea diferitelor instituții. În cadrul întâlnirii s-a decis constituirea Grupului de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor. A fost de asemenea prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, a fost prezentat un plan de lucru și au fost agreate responsabilitățile pentru fiecare instituție implicată. A fost aprobată lista de subiecte ale ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie și pentru fiecare ghid au fost aprobați coordonatorii Grupurilor Tehnic de Elaborare (GTE) pentru fiecare subiect.

În data de 14 octombrie 2006, în cadrul Congresului Societății de Obstetrică și Ginecologie din România a avut loc o sesiune în cadrul căreia au fost prezentate, discutate în plen și agreate principiile, metodologia de elaborare și formatul ghidurilor.

Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componența Grupului Tehnic de Elaborare, incluzând un scriitor și o echipă de redactare, precum și un număr de experți evaluatori externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea și integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor a fost contractat un integrator. Toate persoanele implicate în redactarea sau evaluarea ghidurilor au semnat Declarații de Interese.

Scriitorii ghidurilor au fost contractați și instruiți asupra metodologiei redactării ghidurilor, după care au elaborat prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE și sub conducerea coordonatorului ghidului.

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic(ul) se va înțelege medicul de specialitate Obstetrică - Ginecologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunțată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilității actului medical.

După verificarea ei din punctul de vedere al principiilor, structurii și formatului acceptat pentru ghiduri și formatarea ei a rezultat versiunea 2 a ghidului, care a fost trimisă pentru evaluarea externă la experții selectați. Coordonatorul și Grupul Tehnic de Elaborare au luat în considerare și încorporat după caz comentariile și propunerile de modificare făcute de evaluatorii externi și au redactat versiunea 3 a ghidului.

Această versiune a fost prezentată și supusă discuției detaliate punct cu punct în cadrul unei Întâlniri de Consens care a avut loc la Sibiu în perioada 30 noiembrie – 2 decembrie 2007, cu sprijinul Agenției pentru Cooperare și Dezvoltare a Guvernului Elvețian (SDC) și a Fondului ONU pentru Populație (UNFPA). Participanții la Întâlnirea de Consens sunt prezentați în Anexa 1. Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct și au fost agreate prin consens din punct de vedere al conținutului tehnic, gradării recomandărilor și formulării.

Evaluarea finală a ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul Agree elaborat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS). Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia Consultativă de Obstetrică și Ginecologie a Ministerului Sănătății Publice, Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiul Medicilor din România și Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătății Publice prin Ordinul 1524 din 4 decembrie 2009 și de Colegiul Medicilor prin documentul nr. 171 din 15 ianuarie 2009 și de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România în data de 2 decembrie 2007.

3.2 Principii

Ghidul clinic pe tema „Cancerul de col uterin” a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a Ghidurilor clinice pentru obstetrică și ginecologie aprobate de Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor și de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi științifice, iar pentru fiecare afirmație a fost furnizată o explicație bazată pe nivelul dovezilor și a fost precizată puterea științifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmație a fost precizată alăturat tăria afirmației (Standard, Recomandare sau Opțiune) conform definițiilor din Anexa 2.

3.3 Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2011 sau în momentul în care apar dovezi științifice noi care modifică recomandările făcute.

4 STRUCTURĂ

Acest ghid clinic pentru obstetrică și ginecologie este structurat în 4 capitole specifice temei abordate:

- Evaluare și diagnostic
- Conduită
- Urmărire și monitorizare
- Aspecte administrative

5 EVALUARE ȘI DIAGNOSTIC

5.1 Diagnosticul leziunilor preinvazive

5.1.1 Examenul citologic Babeș-Papanicolaou (BP)

Recomandare	Pentru depistarea cancerului de col uterin se recomandă medicului să indice pacientelor efectuarea examenului citologic Babeș-Papanicolaou (BP) de la vârsta de 18 ani până la vârsta de 65 ani.	A
Argumentare	Depistarea precoce, în fază preinvazivă a leziunilor colului uterin și tratamentul lor adecvat contribuie la reducerea prevalenței cancerului invaziv și la scăderea mortalității. Pacientele cu vârsta de peste 65 de ani au un risc scăzut de a dezvolta cancer de col. ⁽¹⁻⁴⁾	Ia
>Recomandare	După 3 examinări citologice BP consecutive anuale normale, se recomandă medicului să indice ca examinările citologice BP să fie efectuate la un interval de 2-3 ani.	B
Argumentare	Studiile efectuate arată că beneficiul screeninului anual prin examen citologic Babeș-Papanicolaou (BP) nu este mai mare. ^(9-12, 24, 26)	III
>Standard	Medicul trebuie să indice urmărirea anuală prin examen citologic BP pentru pacientele care au în antecedente CIN II/III.	B
Argumentare	Pacientele cu CINII/CIN III sunt încadrate în categoria cu risc crescut de a dezvolta cancer de col. ^(13, 14, 24)	III
>Standard	Medicul trebuie să indice urmărirea anuală prin examen citologic BP pentru pacientele care sunt imunodeprimare.	B
Argumentare	Imnosupresia reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea cancerului de col. ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾	III
>Standard	Medicul trebuie să indice urmărirea bianuală prin examen citologic BP pentru pacientele HIV - pozitive, în primul an de la depistare și apoi anual.	B
Argumentare	Infecția HIV reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea cancerului de col. ⁽¹⁸⁻²³⁾	IIb
>Standard	În cazul pacientelor la care s-a practicat histerectomie subtotală, medicul trebuie să indice examenul citologic BP anual.	B
Argumentare	Persistența bontului cervical implică aceleași riscuri de a dezvolta cancer de col. ⁽⁵⁻¹¹⁾	III
>>Recomandare	După 3 examinări citologice consecutive anuale normale, în cazul pacientelor la care s-a practicat histerectomie subtotală, se recomandă medicului să indice ca examinările citologice BP să fie efectuate la interval de 2-3 ani.	B
Argumentare	Riscul de a dezvolta cancer de col scade semnificativ după 3 examinări citologice BP consecutive normale. ^(9-12, 24-26)	III
>Standard	În cazul pacientelor la care s-a practicat histerectomie totală pentru afecțiuni benigne (leiomiom, hiperplazie endometrială), medicul trebuie să nu mai indice examenul	B

Argumentare	citologic BP. Riscul de a dezvolta cancer de col la aceste paciente este absent. ⁽²⁷⁻³⁰⁾	III
>Standard	În cazul pacientelor diagnosticate cu CIN II/III la care s-a practicat histerectomie totală medicul trebuie să indice urmărirea anuală prin examen citologic BP.	C
Argumentare	Pacientele cu CIN II/CIN III sunt încadrate în categoria cu risc crescut, existând posibilitatea dezvoltării leziunilor preinvazive la nivelul vaginului. ⁽³¹⁻³⁴⁾	IV
Opțiune	După vârsta de 65 ani, dacă mai multe examinări consecutive anuale sunt normale, medicul poate indica întreruperea screeningului de depistare a cancerului cervical prin examen citologic BP.	B
Argumentare	Pacientele cu vârsta peste 65 de ani au risc scăzut de a dezvolta cancer de col. ^(5-8, 25)	III
Standard	Medicul trebuie să solicite ca descrierea citologică BP să specifice: <ul style="list-style-type: none"> – prezența sau absența anomaliilor celulare epiteliale – originea celulelor (scuamoasă sau glandulară) – prezența sau absența unor microorganisme ce sugerează un potențial infecțios (Trichomonas, Candida, Actinomyces, Gardnerella vaginalis) 	B
Argumentare	Atitudinea terapeutică variază în funcție de tipul celulelor prezente pe frotiu, uneori rezultatul putând fi modificat prin prezența unei infecții sau de prezența sângelui. ⁽⁹⁻¹¹⁾	III
5.1.2 Screeningul HPV		
Standard	Pentru depistarea cancerului de col uterin se recomandă medicului să indice pacientelor efectuarea screeningului HPV la intervale de 3 ani, de la vârsta de 25 ani până la vârsta de 65 ani.	B
Argumentare	Depistarea precoce, în fază preinvazivă a leziunilor colului uterin și tratamentul lor adecvat contribuie la reducerea prevalenței cancerului invaziv și la scăderea mortalității. Pacientele cu vârsta de peste 65 de ani au un risc scăzut de a dezvolta cancer de col. Screeningul HPV are o specificitate și sensibilitate mai mare pentru cancerul de col uterin decât examenul citologic BP. ⁽³⁵⁾	III
5.1.3 Colposcopia		
Standard	În cazul pacientelor cu citologie BP anormală și sau prezența infecției HPV, fără leziune macroscopică cervicală, medicul trebuie să indice: <ul style="list-style-type: none"> – examinarea colposcopică și – biopsia cervicală 	B
Argumentare	Acestea completează informația furnizată de citologia BP. ^(36, 37)	III
Standard	Medicul trebuie să considere ca nesatisfăcătoare examinarea colposcopică dacă: <ul style="list-style-type: none"> – zona de tranziție nu se vizualizează complet – leziunea vizibilă se extinde în canalul endocervical – chiuretajul endocervical evidențiază fragmente de displazie cervicală – există discordanță între diversele metode de diagnostic 	B
Argumentare	Vizualizarea în întregime a zonei de tranziție este importantă pentru a putea diagnostica sau exclude o leziune cervicală. Când leziunea se extinde către canalul cervical curetajul endocervical devine necesar. ⁽³⁷⁻³⁹⁾	III
5.1.4 Curetajul endocervical		
Standard	Dacă la examenul colposcopic nu se evidențiază modificări patologice și pacienta prezintă citologie BP anormală, medicul trebuie să practice chiuretajul endocervical.	C
Argumentare	Practicarea curetajul endocervical poate contribui la stabilirea originii celulelor	IV

	atipice. ⁽³⁷⁾	
Standard	Dacă la examenul colposcopic nu se vizualizează întreaga joncțiune scuamo-cilindrică, și pacienta prezintă citologie BP anormală, medicul trebuie să practice chiuretajul endocervical.	B
Argumentare	Majoritatea leziunilor fși au originea la nivelul joncțiunii scuamo-cilindrice, vizualizarea acestora în timpul colposcopiei fiind obligatorie. ⁽³⁷⁻³⁹⁾	III
	5.1.5 ERAD	
Recomandare	Dacă testarea HPV este pozitivă, se recomanda medicului să practice ERAD.	B
Argumentare	ERAD este o metodă de tratament a leziunilor precursore ale cancerului de col uterin și a infecției HPV. ⁽⁴⁰⁾	III
	5.1.6 Conizația cervicală	
Standard	Medicul trebuie să indice conizația în următoarele situații: <ul style="list-style-type: none"> – nici chiuretajul endocervical nu evidențiază o leziune care să explice citologia BP anormală – în toate cazurile în care colposcopia este nesatisfăcătoare și citologia BP este anormală – Citologia exfoliativă evidențiază o leziune displazică persistentă (LG-SIL, ASC-US, ASC-H), dar colposcopia nu poate evidenția întreaga leziune – în orice leziune de tip HG-SIL – în orice leziune de tip ASC-H – biopsia cervicală evidențiază carcinom cervical in situ – biopsia cervicală evidențiază carcinom microinvaziv – discordanță între chiuretajul endocervical, citologia BP și colposcopie – citologic se suspectează adenocarcinom cervical in situ 	B
Argumentare	Conizația are acuratețe superioară chiuretajului endocervical în diagnosticarea leziunilor cervicale. Întrucât cancerul colului uterin are o lungă perioadă de evoluție sub forma unor leziuni precursore, depistarea și tratarea acestora reprezintă o măsură extrem de eficientă de prevenire a cancerului de col invaziv. ^(38,39,41-43)	III
	5.2 Diagnosticul carcinomului invaziv	
Standard	Medicul trebuie efectueze examenul ginecologic cu parcurgerea următoarelor etape obligatorii, în diagnosticul cancerului cervical invaziv: <ul style="list-style-type: none"> – examen cu valvele – tușeu vaginal – tușeu rectal 	B
Argumentare	Examenul cu valve permite vizualizarea colului uterin iar tușeu vaginal și cel rectal aduc informații despre invazia țesuturilor vecine. ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾	III
Standard	Medicul trebuie să indice biopsierea oricărei leziuni macroscopice suspecte de la nivelul colului pentru confirmarea histologică a diagnosticului.	B
Argumentare	Cel mai frecvent la nivelul colului uterin apar leziuni exofitice, ulcerative sau polipoide, care ridică suspiciunea de carcinom invaziv. ⁽³⁷⁻⁴⁹⁾	IIb
>Opțiune	Medicul poate indica chiuretajul biopsic fracționat de la nivelul canalului endocervical și a endometrului.	B
Argumentare	Deoarece există posibilitatea extensiei cervicale a unui eventual neoplasm de endometru ceea ce ar modifica planul terapeutic. ⁽³⁷⁾	IIb
	5.3 Evaluarea preterapeutică în cancerul invaziv al colului uterin	
Recomandare	Se recomandă medicului să indice ca examenul clinic, constând în examenul vaginal	B

Argumentare	și rectal, să fi efectuat de către doi examinatori. Pentru a diminua erorile de stadializare ce pot rezulta din evaluarea subiectivă a dimensiunii tumorii dar mai ales din aprecierea afectării parametrilor. ^(44, 45)	III
Recomandare	Se recomandă medicului să indice ca pacientele candidate pentru radioterapie să fie examinate clinic de către un ginecolog și un radioterapeut.	E
Argumentare	Examinarea de către radioterapeut este necesară acestuia pentru alegerea protocolului radioterapeutic optim. ⁽⁴⁵⁾	
>Opțiune	Medicul poate solicita efectuarea examinării clinice a pacientei sub anestezie generală.	B
Argumentare	Anestezia generală are avantajul examinării clinice de către mai mulți examinatori și beneficiul adus de relaxarea musculară. ^(47, 48)	III
Standard	Medicul trebuie să indice cistoscopia în stadiile IIB, III și IVA ca examinare complementare.	B
Argumentare	În stadiile IIB, III și IVA afectarea vezicii urinare este posibilă și cistoscopia este necesară pentru încadrarea stadială corectă a cancerului invaziv al colului uterin. ^(46, 47)	III
Opțiune	Medicul poate solicita cistoscopia în stadiile IB și IIA cu tumoră voluminoasă (cu diametrul mai mare de 4 cm).	B
Argumentare	Tumorile voluminoase pot determina afectarea vezicii urinare datorită vecinătății anatomice. ^(46, 47)	III
Opțiune	Medicul poate solicita rectoscopia în prezenta simptomatologiei rectale indiferent de stadiul bolii.	B
Argumentare	Prezența simptomatologiei rectale poate sugera fie o afectare rectală precoce fie poate orienta către un diagnostic diferențial cu un neoplasm rectal. ⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾	III
Opțiune	Medicul poate solicita rectoscopia în stadiul IVA.	B
Argumentare	În stadiul IVA afectarea rectală este posibilă și rectoscopia este necesară pentru încadrarea stadială corectă a cancerului invaziv al colului uterin. ⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾	III
Standard	În cadrul evaluării preterapeutice a cancerului invaziv al colului uterin medicul trebuie să indice următoarele examinări de laborator:	E
	<ul style="list-style-type: none"> – hemoleucogramă – uree – creatinină serică – glicemie – transaminaze hepatice – examen sumar de urină 	
Argumentare	Este obligatorie o minimă evaluare a funcției hematologice, hepatice și renale. ⁽⁴⁸⁾	
Standard	În cancerul invaziv al colului uterin medicul trebuie să indice următoarele examinări imagistice:	B
	<ul style="list-style-type: none"> – radiografia pulmonară – urografia i.v. 	
Argumentare	Radiografia pulmonară este indicată pentru depistarea eventualelor metastaze pulmonare. Urografia este indicată pentru evidențierea modificărilor renale: stază, hidronefroză, rinichi nefuncțional. ⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾	III
Opțiune	În cancerul invaziv al colului uterin medicul poate solicita tomografia computerizată cu substanță de contrast i.v.	B
Argumentare	Tomografia computerizată evidențiază modificările aparatului urinar (poate înlocui	III

	urografia), precum și adenopatiile pelvine (are o specificitate de 97% și sensibilitate de 25%) și lomboaortice (sensibilitate de 75% și specificitate de 91%). ^(49, 50)	
Opțiune	Medicul poate să indice în evaluarea preterapeutică a cancerului invaziv al colului uterin: <ul style="list-style-type: none"> – imagistica prin rezonanță magnetică – ecografia abdominală sau intravaginală – limfografia 	B
Argumentare	Aceste investigații nu sunt considerate standard în evaluarea preterapeutică a cancerului invaziv al colului uterin, neavând acuratețe în depistarea adenopatiilor și nu trebuie recomandate ca investigații de rutină. ^(49, 50)	III
Standard	Pentru stadializarea cancerului de col uterin medicul trebuie să utilizeze stadializarea FIGO.	B
Argumentare	Stadializarea FIGO are avantajul unei largi răspândiri și întrebuițări. ^(44, 46)	III
Opțiune	Pentru stadializarea cancerului de col uterin medicul poate utiliza și stadializarea FIGO modificată de MD Anderson Cancer Center (MDACC).	B
Argumentare	Această stadializare permite evaluarea mai precisă a extinderii bolii, respectiv a invaziei parametricale în Std. II (1/3 medială sau 2/3 mediale) și invazia uni- sau bilaterală a parametrului în Std. III. ^(44, 46, 47)	III
Standard	Când există o incertitudine în stadializarea cancerului de col uterin, medicul trebuie să includă bolnava în stadiul mai puțin avansat.	B
Argumentare	Excesul terapeutic este dăunător. Supratratamentul nu este întotdeauna folositor, generând mai ales complicații. ⁽⁴⁵⁾	III
Standard	Medicul trebuie să indice ca suspiciunea de invazie vezicală sau rectală să fie confirmate biopsic.	B
Argumentare	Confirmarea biopsică este necesară pentru includerea pacientelor în stadiul IV și adaptarea strategiei terapeutice. ⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾	III
>Standard	Edemul bulos de la nivelul vezicii urinare și îngroșarea mucoasei rectale trebuie să nu fie considerate de către medic drept criterii definitorii pentru stadializarea cancerului de col.	B
Argumentare	Edemul bulos de la nivelul vezicii urinare și îngroșarea mucoasei rectale pot avea și alte cauze decât invazia neoplazică. ⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾	III
Standard	Medicul trebuie să includă pacientele cu hidronefroză sau rinichi nefuncțional, determinat de extinderea tumorii în stadiul IIIB, indiferent de constatările de la nivelul pelvisului.	B
Argumentare	Exceptând cazurile de hidronefroză/rinichi nefuncțional de cauză cunoscută, acestea trebuie interpretate ca o extensie a tumorii cervicale la peretele pelvin și incluse în stadiul IIIB. ^(46, 47)	III

6 CONDUITĂ

6.1 Carcinomul in situ (carcinomul intraepitelial, CIN III): Stadiul 0

Standard	Înainte de începerea tratamentului, medicul trebuie să cunoască rezultatul examenului histologic al piesei obținute prin biopsia dirijată colposcopic sau al piesei de conizație.	B
Argumentare	Rezultatul histopatologic este necesar pentru a exclude o leziune invazivă. ⁽¹⁾	III
Standard	Pentru tratamentul carcinomului in situ medicul trebuie să indice conizația.	B

Argumentare	In cazul carcinomului in situ, conizatia este considerată în același timp diagnostică și terapeutică. ^(2,4)	III
>Opțiune	Medicul poate realiza conizația cu acul diatermic, ansa diatermică sau cu bisturiul clasic.	B
Argumentare	Nu s-a putut stabili superioritatea unei metode față de alta, conizația cu bisturiul clasic având avantajul unui examen histopatologic mai clar (margini clare), dar și dezavantajul unei sângerări mai abundente. ^(3, 8)	III
>Standard	Medicul trebuie să solicite în mod obligatoriu medicului anatomopatolog verificarea histopatologică a marginilor fragmentului excizat.	B
Argumentare	Examinarea atentă a marginilor piesei operatorii este extrem de importantă pentru stabilirea conduitei terapeutice definitive și a urmăririi postoperatorii. ^(2, 4)	IIa
>>Standard	Dacă marginile fragmentului excizat sunt negative, medicul trebuie să considere că intervenția are un caracter curativ.	B
Argumentare	Incidența recurențelor postconizație cu margini negative este foarte redusă. ⁽⁴⁾	IIa
>>Opțiune	Dacă marginile fragmentului excizat sunt pozitive și pacienta nu dorește conservarea fertilității sau preferă histerectomia medicul poate să indice histerectomie totală simplă, cu sau fără conservarea anexelor.	B
Argumentare	Existența marginilor pozitive implică un risc crescut de recurență a leziunii invazive. În cazul în care pacienta nu dorește păstrarea fertilității, sau în cazurile în care urmărirea postoperatorie este incertă histerectomia poate fi considerată o soluție terapeutică mai sigură. ^(2, 9, 10)	III
>>Standard	Dacă marginile fragmentului excizat sunt pozitive și pacienta dorește conservarea fertilității sau refuză histerectomia, medicul trebuie să indice o intervenție mai largă și un nou examen histopatologic.	B
Argumentare	Există cazuri în care zona de transformare este extinsă și nu se pot obține margini negative după conizație, dar acestea se pot obține prin reintervenție. ^(7, 9, 10)	IIb
6.2 Stadiul IA		
6.2.1 <u>Stadiul IA1</u>		
Standard	Medicul trebuie să considere conizația ca tratament de elecție pentru femeile care doresc păstrarea fertilității.	B
Argumentare	Riscul diseminării metastatice în stadiul IA1 este <1%, iar riscul de recidivă locală invazivă de 2%. ^(11-14, 17)	IIa
>Standard	Medicul trebuie să solicite în mod obligatoriu medicului anatomopatolog verificarea histopatologică a marginilor fragmentului excizat.	A
Argumentare	Examinarea marginilor piesei operatorii permite stabilirea conduitei terapeutice definitive și a urmăririi postoperatorii. ⁽¹⁵⁾	Ia
>>Standard	Dacă marginile fragmentului excizat sunt negative, medicul trebuie să considere că intervenția efectuată are un caracter curativ.	B
Argumentare	În cazul pacientelor cu margini negative ale fragmentului excizat și curetaj endocervical negativ riscul recidivei unei leziuni invazive este 4%. ⁽¹³⁻¹⁷⁾	IIb
Recomandare	Pentru pacientele care nu doresc păstrarea fertilității se recomandă ca medicul să indice histerectomia totală simplă.	B
Argumentare	Îndepărtarea în totalitate a colului uterin reduce la maxim riscul apariției metastazelor ganglionare/recidivei locale. ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾	III

>Recomandare	Pentru femeile aflate în premenopauză se recomandă ca medicul să indice conservarea anexelor.	B
Argumentare	Beneficiile păstrării funcției ovariene depășesc posibilele riscuri de apariție a metastazelor ovariene. ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾	III
>Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice anexectomia bilaterală în următoarele situații: <ul style="list-style-type: none"> – pacienta aflată la menopauză – existența unei patologii anexiale asociate – pacienta nu dorește păstrarea anexelor 	B
Argumentare	Conduita chirurgicală trebuie adaptată și situației intraoperatorii (prezența patologiei asociate anexiale), vârsta pacientei, dorința acesteia. ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾	III
Standard	În cazul pacienților inoperabile din motive medicale, medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic (pentru brahiterapie intracavitară).	B
Argumentare	În lipsa unui tratament adecvat evoluția către un stadiu mai avansat este certă, radioterapia putând împiedica acest lucru. ^(5, 17)	III
6.2.2 Stadiul IA2		
Standard	Medicul trebuie să considere histerectomia radicală cu limfadenectomie pelvină (HRLP) ca fiind tratamentul de elecție.	B
Argumentare	În cazul cancerului de col uterin stadiul IA2, riscul metastazelor ganglionare este > 5% și riscul de recidivă invazivă local este de 3,6%. ⁽¹⁸⁻²¹⁾	IIa
>Standard	În cadrul histerectomiei radicale medicul trebuie să aibă ca obiectiv rezecția jumătății interne a parametrelor.	B
Argumentare	Extinderea cancerului cervical la parametre se produce din aproape în aproape. Invazia parametrială în stadiile operabile se corelează cu riscul de recidivă locală. ⁽²⁰⁾	III
>Opțiune	În cazul femeilor aflate în premenopauză și care nu au patologie anexială asociată, medicul poate indica conservarea anexelor.	B
Argumentare	Beneficiile păstrării funcției ovariene depășesc posibilele riscuri de apariție a metastazelor ovariene. ^(17, 18)	III
>>Standard	În cazul conservării anexelor, medicul trebuie să efectueze transpoziția anexelor la nivelul șanțurilor parietocolice și marcarea lor cu clipuri radioopace.	B
Argumentare	În cazul în care se decide radioterapia postoperatorie, transpoziția ovarelor și marcarea lor cu clipuri radioopace contribuie la excluderea lor din câmpul de iradiere și deci la conservarea funcției ovariene. ⁽¹¹⁻¹⁴⁾	III
Standard	În cazul invaziei tumorale între 3-5 mm medicul trebuie să indice histerectomie radicală cu limfadenectomie pelvină (HRLP).	B
Argumentare	În cazul cancerului de col uterin stadiul IA2 cu invazie tumorală între 3-5 mm, riscul metastazelor ganglionare este > 10 %. ⁽¹⁴⁾	III
Standard	În cazul pacienților inoperabile din motive medicale, medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic (pentru brahiterapie intracavitară).	B
Argumentare	Radioterapia (brahiterapia intracavitară) reprezintă o alternativă de tratament în lipsa posibilității aplicării tratamentului chirurgical. ^(22, 23)	IIb
Opțiune	În cazul pacienților tinere care doresc păstrarea fertilității, medicul poate practica trahectomie radicală și limfadenectomie pelvină bilaterală.	B

Argumentare	Trahelectomia radicală s-a dovedit a fi o alternativă posibilă în cazul pacienților tinere ce doresc păstrarea fertilității, rezultatele din punctul de vedere al supraviețuirii fiind similare cu cele în care s-a practicat histerectomia. ⁽²⁴⁻³⁰⁾	IIa
6.3 Stadiul IB		
6.3.1 <u>Stadiul IB1</u>		
Standard	Medicul trebuie să considere histerectomia radicală cu limfadenectomie pelvină (HRLP), fără iradiere preoperatorie, ca fiind tratamentul de elecție.	B
Argumentare	Pacienta aflată în stadiul IB1 este considerată a fi candidata ideală pentru HRLP, chirurgia având avantajul unei stadializări postchirurgicale de mare acuratețe, care se va reflecta într-o terapie adecvată. ^(33, 34)	IIa
Opțiune	În cazul pacienților tinere care doresc păstrarea fertilității, medicul poate practica trahelectomia radicală și limfadenectomie pelvină bilaterală.	B
Argumentare	Trahelectomia radicală s-a dovedit a fi o alternativă posibilă în cazul pacienților tinere ce doresc păstrarea fertilității, rezultatele din punctul de vedere al supraviețuirii fiind similare cu cele în care s-a practicat histerectomia. ⁽²⁴⁻³⁰⁾	IIa
Standard	În cazul în care rezultatul examenului histopatologic indică: <ul style="list-style-type: none"> – ganglioni pelvini pozitivi – margini chirurgicale pozitive – parametre invadate medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic (iradiere pelvină externă postoperatorie (DT = 50 Gy) asociată cu chimioterapie bazată pe cisplatinum).	B
Argumentare	Radioterapia este eficientă pe zone mai greu accesibile chirurgiei (zona externă a pediculiilor subureterali, paracolpos) și sterilizează oncologic ganglionii limfatici. ⁽³⁵⁻³⁸⁾	IIa
Opțiune	Medicul poate să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru iradierea postoperatorie a ganglionilor paraaortici (DT = 44-46 Gy), în cazul: <ul style="list-style-type: none"> – tumorii cervicale > 4 cm sau <ul style="list-style-type: none"> – în prezența ganglionilor pelvini pozitivi în piesa de HRLP 	B
Argumentare	Prezența ganglionilor pelvini pozitivi și dimensiunea crescută a tumorii încadrează pacienta în grupul de risc intermediar iar asocierea radioterapiei postoperatorii determină creșterea semnificativă a intervalului liber de boală și scăderea mortalității. ⁽³⁵⁻³⁸⁾	IIb
6.3.2 <u>Stadiul IB2</u>		
Standard	Medicul trebuie să indice histerectomia radicală cu limfadenectomie pelvină (HRLP), fără iradiere preoperatorie, ca fiind tratamentul de elecție.	B
Argumentare	Incidența complicațiilor post-radioterapie este mai redusă datorită utilizării unor doze mai mici de radiații, iar incidența recidivei centrale pelvine este de asemenea redusă datorită chirurgiei. ⁽³⁹⁻⁴²⁾	IIa
Standard	Medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru iradierea postoperatorie a ganglionilor paraaortici (DT = 44-46 Gy), dacă la intervenția chirurgicală se evidențiază ganglioni paraaortici pozitivi (extirpabili sau nu) și tumora pelvină este controlabilă.	B
Argumentare	Pacientele cu ganglioni paraaortici pozitivi au prognostic mai rezervat. ^(43, 44, 46)	IIb
>Opțiune	În cazul în care intervenția este contraindicată sau refuzată, medicul poate îndruma pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapie (iradiere externă, brahiterapie	B

Argumentare	intracavitară). Radioterapia poate avea aceeași rata de vindecare ca și chirurgia primară și poate fi indicată în cazurile inoperabile din motive medicale sau în cazul pacienților care acceptă mai ușor radioterapia decât intervenția chirurgicală. ⁽⁴⁰⁻⁴²⁾	IIb
>>Standard	Medicul trebuie să reevalueze pacienta la doza de 46+10 Gy.	B
Argumentare	Doza de 46+10 Gy, este considerată ca fiind suficientă pentru sancțiunea terapeutică în majoritatea cazurilor (46 Gy radioterapie externă, 10 Gy brahiterapie intracavitară). ⁽⁴⁵⁾	III
6.4 Stadiul II		
6.4.1 <u>Stadiul IIA</u>		
6.4.1.1 <i>Stadiul IIA cu Tumoră cervicală de dimensiuni < 4 cm</i>		
Standard	Medicul trebuie să considere histerectomia radicală cu limfadenectomie pelvină (HRLP), fără iradiere preoperatorie, ca fiind tratamentul de elecție.	B
Argumentare	Deși clasificarea FIGO nu face referire la dimensiunea tumorii cervicale, aceasta este un factor prognostic important și conduita terapeutică va fi stabilită similar stadiului IB. În cazul pacienților tinere tratamentul chirurgical prezintă mai multe avantaje: conservarea funcției ovariene și vaginale, rezecția ganglionilor limfatici și o stadializare corectă. ^(47, 50)	IIb
Standard	În cazul în care rezultatul examenului histopatologic indică: – ganglioni pelvini pozitivi sau – margini chirurgicale pozitive sau – parametre invadate	A
Argumentare	medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru iradiere pelvină postoperatorie (DT = 50 Gy) asociată cu chimioterapie bazată pe cisplatinum. Aceste caracteristici histopatologice încadrează pacientele în grupul cu risc crescut de recurență a cancerului cervical. ^(47, 48)	Ia
>Standard	În cazul în care rezultatul examenului histopatologic indică: – ganglioni pelvini pozitivi sau – ganglioni paraaortici cu invazie confirmată histologic și tumora pelvină este controlabilă	B
Argumentare	medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru iradiere pelvină postoperatorie a ganglionilor paraaortici (DT = 44-46 Gy) Iradierea ganglionilor paraaortici scade riscul recidivei și a metastazelor la distanță. ^(46, 49)	III
6.4.1.2 <i>Stadiul IIA cu Tumoră cervicală de dimensiuni > 4 cm</i>		
Standard	Medicul trebuie să indice ca tratament inițial chimioradioterapia.	B
Argumentare	Dimensiunea tumorii este un factor prognostic important și intervenția chirurgicală pentru tumori cu dimensiuni peste 4 cm. poate fi dificilă. ⁽⁵⁰⁾	III
>Standard	Medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic (radioterapie externă pelvină asociată cu chimioterapie pe bază de cisplatinum și supraimpresiune pe colul tumoral prin brahiterapie utero-vaginală).	B
Argumentare	Terapia combinată are ca scop scăderea dimensiunii tumorale. ^(51, 53-55)	IIb
Standard	Medicul trebuie să practice histerectomia radicală cu limfadenectomie pelvină	B

Argumentare	(HRLP) la interval de 4-6 săptămâni de la încheierea radioterapiei. Intervalul de 4-6 săptămâni este necesar pentru refacerea țesuturilor iradiate. ^(52, 56)	III
>Standard	În cazul în care rezultatul examenului histopatologic indică: – ganglioni pelvini pozitivi sau – ganglioni paraaortici cu invazie confirmată histologic și tumora pelvină este controlabilă medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru iradiere pelvină postoperatorie a ganglionilor paraaortici (DT = 44-46 Gy)	B
Argumentare	Iradierea ganglionilor paraaortici scade riscul recidivei și a metastazelor la distanță. ^(46, 49, 50)	IIIb
6.4.2 Stadiul IIB		
Standard	Medicul trebuie să indice radiochimioterapia ca și conduită standard în stadiul IIB.	B
Argumentare	Stadiul IIB este considerat un stadiu avansat de boală, necesitând radiochimioterapie ca prima secvență terapeutică. ^(55, 56)	IIa
Standard	Medicul trebuie să indice intervenția chirurgicală (HRLP) numai în cazuri bine selecționate, evaluate după radioterapie.	B
Argumentare	În cazurile cu răspuns bun la radioterapie (scăderea dimensiunii tumorale, scăderea invaziei parametricale) intervenția chirurgicală este următorul pas terapeutic. ⁽⁵⁰⁻⁵²⁾	III
Opțiune	Medicul poate să indice iradiere paraaortică profilactică și chimioterapie bazată pe cisplatinum la bolnavele operate, dacă examenul histologic al piesei operatorii evidențiază > 3 ganglioni pelvini pozitivi.	B
Argumentare	Prezența a mai mult de 3 ganglioni pelvini pozitivi include pacienta în grupul cu risc crescut. ^(59, 60)	III
Opțiune	În cazul în care la examenul computer tomografic se constată ganglioni paraaortici măriți (>1 cm) medicul poate să indice iradierea profilactică a ganglionilor paraaortici (44-50 Gy).	B
Argumentare	Afectarea ganglionilor paraaortici reprezintă un factor prognostic negativ. Dacă există șansa obținerii controlului tumorii primare prin radio-chimioterapie se aplică tehnica „extended-field” asociată cu chimioterapie cu cisplatinum. ⁽⁶¹⁾	IIIb
6.5 Stadiul III		
Standard	Medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapie asociată cu chimioterapie cu cisplatinum.	B
Argumentare	Stadiul III este un stadiu avansat de boală, tratamentul chirurgical primar fiind exclus. ⁽⁶²⁻⁶⁴⁾	III
>Opțiune	Medicul poate să reevalueze pacienta la doza de 46+10 Gy (46 Gy radioterapie externă, 10 Gy brahiterapie intracavitară).	B
Argumentare	Prin radioterapie, tumorile cu răspuns favorabil pot deveni operabile în cazuri bine selecționate. ⁽⁶⁵⁾	III
>>Recomandare	Se recomandă medicului ca intervenția chirurgicală să fie practică după un interval de 4-6 săptămâni de la încheierea radioterapiei.	E
Argumentare	Intervalul de 4-6 săptămâni este necesar pentru refacerea țesuturilor iradiate. ⁽⁶⁴⁾	

Opțiune	În cazul în care la examenul computer tomografic se constată ganglioni paraaortici măriți (>1 cm) medicul poate să indice iradierea profilactică a ganglionilor paraaortici (44-50 Gy).	B
Argumentare	Iradierea ganglionilor paraaortici scade riscul recidivei și a metastazelor la distanță. Dacă există șansa obținerii controlului tumorii primare prin radio-chimioterapie se aplică tehnica „extended-field” asociată cu chimioterapie cu cisplatinum. ^(67, 68)	IIb
6.6 Stadiul IV		
6.6.1 <u>Stadiul IVA</u>		
Standard	Medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapie și chimioterapie bazată pe cisplatinum.	B
Argumentare	Stadiul IV este stadiul cel mai avansat al cancerului de col. ^(65, 66)	IIa
6.6.2 <u>Stadiul IV B</u>		
Standard	Medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapie paliativă - pentru tumora primară sau metastaze la distanță (osoase, cerebrale etc.) și chimioterapie bazată pe cisplatinum.	B
Argumentare	În stadiul IVB tratamentul vizează doar îmbunătățirea calității vieții. ^(69, 70)	III
6.7 Situații particulare		
6.7.1 <u>Cancerul colului uterin restant</u>		
Standard	Medicul trebuie să utilizeze aceeași stadializare și aceleași indicații terapeutice ca cele ale cancerului de col uterin pe uter intact.	B
Argumentare	Absența corpului uterin nu modifică planul terapeutic. ^(5, 6)	III
6.7.2 <u>Cancerul de col uterin asociat sarcinii</u>		
Standard	Medicul trebuie să stabilească indicația terapeutică în funcție de stadiul bolii și de vârsta sarcinii, precum și de dorința pacientei.	B
Argumentare	Tratamentul va fi individualizat în funcție de stadiul bolii și de vârsta sarcinii în momentul precizării diagnosticului, după obținerea consimțământului informat al gravidei. ^(71, 72)	IIb
Standard	Pentru diagnosticul cancerului de col la femeia gravidă medicul trebuie să indice practicarea biopsiei cervicale.	B
Argumentare	Biopsierea unei leziuni suspecte cervicale nu crește semnificativ riscul de avort și de aceea este recomandată ca metodă de elecție în stabilirea diagnosticului de cancer cervical. ^(72, 79)	IIa
Standard	Medicul trebuie să nu indice practicarea curetajului endocervical la gravide pentru stabilirea diagnosticului cancerului de col.	B
Argumentare	Curetajul endocervical poate determina avort sau naștere prematură prin hemoragie, ruptură prematură de membrane, infecție. ^(72, 79)	IIa
6.7.2.1 <u>Carcinomul cervical in situ</u>		
Opțiune	În cazul gravidelor cu carcinom cervical in situ, diagnosticat histopatologic prin biopsie cervicală, și care doresc păstrarea sarcinii, medicul poate amâna tratamentul până după naștere.	B
Argumentare	Amânarea terapiei cu câteva luni nu modifică semnificativ prognosticul bolii, evoluția	IIb

	carcinomului in situ fiind lentă. ⁽⁷⁷⁾	
>Opțiune	În cazul pacientelor cu carcinom in situ, medicul poate indica nașterea pe cale vaginală, în lipsa unor indicații obstetricale pentru operația cezariană.	B
Argumentare	Prezența carcinomului cervical in situ nu prezintă riscuri suplimentare pentru mamă/făt pe parcursul nașterii. ⁽⁷⁷⁻⁸⁰⁾	III
Standard	Medicul trebuie să realizeze reevaluarea pacientelor cu carcinom cervical in situ la 6 săptămâni postpartum.	B
Argumentare	După terminarea perioadei de lehuție eventualul tratament poate fi aplicat cu riscuri mai mici de apariție a complicațiilor. ^(77, 78)	III
	6.7.2.2 Stadiul IA1	
Standard	În cazul pacientelor cu cancer de col uterin stadiul IA1, diagnosticat histopatologic prin practicarea unei conizații cervicale în urma căreia s-au obținut margini negative, medicul trebuie să indice doar urmărirea sarcinii până la termen.	B
Argumentare	Conizația poate fi efectuată și pe parcursul sarcinii, având același efect terapeutic ca și la pacientele negravidă. ^(73, 74)	IIb
Opțiune	În cazul pacientelor gravide la care s-a practicat conizația cervicală, medicul poate indica și practicarea cerclajului colului uterin.	B
Argumentare	Practicarea cerclajului poate preveni incontinența cervico-istmică. ^(75, 76)	III
	6.7.2.3 Trimestrul I de sarcină	
	6.7.2.3.1 Stadiul IA2 și IIA	
Standard	Medicul trebuie să indice tratamentul chirurgical: Histerectomie radicală (cu produsul de concepție in utero) cu limfadenectomie pelvină.	B
Argumentare	Dimensiunea uterului gravid din trimestrul I nu îngreunează practicarea histerectomiei. ^(73, 79, 84)	IIb
Standard	În cazurile în care intraoperator se constată invazie ganglionară sau parametrială, medicul trebuie să îndrume postoperator pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapie.	B
Argumentare	Radioterapia postoperatorie (radioterapie externă pelvis, tehnica „box“ + brahiterapie) are caracter adjuvant și reduce riscul de recidivă pelvină și de metastaze la distanță. ⁽⁸⁸⁾	IIa
	6.7.2.3.2 Stadiu IIB și III	
Standard	Medicul trebuie să indice ca etapă inițială a tratamentului avortul terapeutic medical.	B
Argumentare	În stadiile IIB și III tratamentul constă în radioterapie (RTE + intracavitară) și chimioterapie. Radioterapia induce moartea produsului de concepție și se consideră neetică aplicarea acesteia cu produsul de concepție in utero. ^(73, 79)	IIb
>Recomandare	Pentru avortul terapeutic medical se recomandă medicului utilizarea prostaglandinelor.	B
Argumentare	Efectuarea curetajului în lipsa unei pregătiri prealabile a colului uterin poate fi dificil da efectuat datorită modificărilor induse de procesul neoplazic. ^(83, 84, 88, 93)	III
>Standard	După avortul terapeutic medical, medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapie (RTE + intracavitară) + chimioterapie.	B

Argumentare	Se va aplica aceeași conduită ca și în cazul pacientelor negravidе. ^(91, 92)	IIIb
6.7.2.4 Trimestrul II de sarcină		
Standard	Medicul trebuie să țină cont de dorința mamei în asumarea deciziei terapeutice.	B
Argumentare	Trimestrul al II-lea de sarcină este perioada cea mai dificilă din punctul de vedere al asumării unei decizii terapeutice. Riscurile prematurității iatrogene sunt mari. ^(71, 77, 78, 84)	III
Standard	Medicul trebuie să obțină consimțământul informat al pacientei înaintea aplicării tratamentului.	E
Argumentare	Amânarea cu câteva săptămâni a finalizării sarcinii (până la viabilitatea fetală) și implicit a terapiei nu pare să afecteze prognosticul bolii. Amânarea finalizării sarcinii trebuie decisă de medic doar cu consimțământul informat al gravidei. Pacienta este aceea care, pe deplin informată, trebuie să ia o decizie în legătură cu sarcina. ⁽⁸⁴⁾	
Recomandare	În cazul în care pacienta optează pentru întreruperea cursului sarcinii, se recomandă medicului utilizarea de prostaglandine pentru evacuarea fătului.	B
Argumentare	În trimestrul al II-lea de sarcină este necesară maturarea colului pentru a face posibilă evacuarea fătului. ⁽⁹³⁾	III
Standard	În stadiile IA2-IIA în care pacienta optează pentru întreruperea cursului sarcinii medicul trebuie să indice HRLP și radiochimioterapie ulterioară.	B
Argumentare	Se va aplica astfel același tratament ca și în cazul pacientelor negravidе aflate în stadiul IA2-IIA. ^(73, 79, 84)	III
Standard	În stadiile IA2-IIA în care pacienta optează pentru menținerea sarcinii până la atingerea viabilității fetale, medicul trebuie să indice finalizarea sarcinii prin operație cezariană la 32-34 săptămâni de amenoree urmată de HRLP.	B
Argumentare	Operația cezariană este recomandată atât în interes fetal cât și pentru că terapia în acest stadiu va fi practicarea HRLP. ^(73, 79, 84, 94-99)	III
Standard	În stadiile IIB-III în care pacienta optează pentru întreruperea cursului sarcinii medicul trebuie să indice evacuarea fetală, urmată de radiochimioterapie.	B
Argumentare	Radioterapia induce moartea produsului de concepție și se consideră neetică aplicarea acesteia cu produsul de concepție in utero. ^(83, 84-89, 90)	III
Standard	În stadiile IIB-III în care pacienta optează pentru menținerea cursului sarcinii până la atingerea viabilității fetale, medicul trebuie să indice finalizarea sarcinii prin operație cezariană la 32-34 săptămâni de amenoree urmată de radiochimioterapie.	B
Argumentare	Operația cezariană este recomandată atât în interes fetal cât și pentru reducerea riscurilor de diseminare a celulelor tumorale în timpul travaliului și a hemoragiei abundente ce poate apărea în cazul tumorilor voluminoase. ^(88-92, 94-99)	IIIb
Standard	După finalizarea sarcinii, medicul trebuie să indice strategia terapeutică în funcție de stadiul bolii.	B
Argumentare	După naștere radioterapi și chimioterapia pot fi folosite conform aceluiași recomandări ca și în cazul pacientelor negravidе. ⁽⁸⁷⁻⁹²⁾	III

6.7.2.5 Trimestrul III de sarcină

Recomandare	În std IA1 medicului i se recomandă practicarea unei conizații cervicale la 6 săptămâni: – după nașterea naturală (la termen) sau – după operația cezariană (impusă de condiții obstetricale)	B
Argumentare	Diagnosticul de cancer per se nu este o indicație de operație cezariană. În postpartumul tardiv, când uterul a involuat și riscul de hemoragie este mult redus, se va face conizația. Aceasta va fi diagnostică, iar dacă marginile rezecției sunt negative, poate avea și valoare terapeutică în cazul unei leziuni IA1. ^(73, 74, 77-82)	IIb
Standard	Pentru stadiile IA2, IB-IIA, medicul trebuie să practice HRLP în continuarea operației cezariene.	B
Argumentare	Operația cezariană este recomandată atât în interes fetal cât și pentru reducerea riscurilor de diseminare a celulelor tumorale în timpul travaliului și a hemoragiei abundente ce poate apărea în cazul tumorilor voluminoase. Se va aplica același tratament corespunzător stadiului ca și în cazul pacientelor negravidă. ^(73,79, 84)	IIb
Standard	În stadiile IIB-IIIB medicul trebuie să practice operația cezariană și apoi trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapie și chimioterapie.	B
Argumentare	Se va aplica același tratament corespunzător stadiului ca și în cazul pacientelor negravidă. ^(73, 879, 84, 89, 90)	IIb
>Standard	Medicul trebuie să practice operația cezariană începând cu 32-34 săptămâni de amenoree.	B
Argumentare	Operația cezariană este recomandată atât în interes fetal (prematuritate) cât și pentru reducerea riscurilor de diseminare a celulelor tumorale în timpul travaliului și a hemoragiei abundente ce poate apărea în cazul tumorilor voluminoase. ⁽⁹⁴⁻⁹⁹⁾	IIa
6.7.3 Cancerul de col descoperit accidental după histerectomia totală simplă		
Standard	În cazul în care examenul histopatologic definitiv al piesei de histerectomie arată doar un carcinom în stadiul 0 sau IA1, medicul trebuie să nu indice terapie adjuvantă.	B
Argumentare	Histerectomia este considerată ca fiind suficientă în stadiile 0 și IA1. ⁽¹¹⁻¹⁴⁾	III
Standard	În cazul unei leziuni invazive medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic (radioterapie externă + chimioterapie concomitentă ± brahiterapie).	B
Argumentare	Tratamentul chirurgical constă într-o reintervenție pentru radicalizarea histerectomiei, incluzând limfadenectomie pelvină, extirparea parametrelor și a treimii superioare a vaginului și este dificilă și grevată de complicații (fistule, sângerare). ^(11, 17-19)	III
6.7.4 Cancer de col uterin recidivat sau metastazat		
Standard	Medicul trebuie să indice conduita în funcție de localizarea recidivei și de tratamentul anterior.	B
Argumentare	Localizarea recidivei poate fi accesibilă chirurgiei în unele cazuri. În situația în care nu se poate practica tratamentul chirurgical, se poate aplica radioterapie externă sau brahiterapie intracavitară cu condiția ca doza totală să nu o depășească pe cea maxim admisă. ⁽¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾	III
>Recomandare	În cazul unei recidive pelvine, dacă pacienta a fost tratată prin brahiterapie sau chirurgie, se recomanda ca medicul să indice radioterapie externă + chimioterapie.	B
Argumentare	Prin alternarea metodelor terapeutice se încearcă obținerea unui efect terapeutic mai bun. ^(102, 103)	III

>Opțiune	În cazul unei recidive pelvine, dacă pacienta a fost tratată prin radioterapie externă ± brahiterapie, medicul poate să indice secvența chirurgicală, dacă este posibilă tehnic.	B
Argumentare	Secvența chirurgicală este indicată deoarece dozele mari de radiații determină complicații importante (fistule intestinale sau vezicale, cancere post-iradiere). ^(101, 102)	III
>Opțiune	În cazul metastazelor la distanță, medicul poate indica chimioterapie sau iradiere antialgică.	B
Argumentare	Chimioterapia sau iradierea antialgică poate ameliora simptomatologia și evoluția clinică a pacienților cu metastaze osoase). ^(100, 102)	IIb
6.7.5 Cancer de col uterin cu complicații hemoragice		
Standard	În cazul hemoragiei datorate cancerului de col uterin, medicul trebuie să indice radioterapia ca primă intenție de tratament.	B
Argumentare	Radioterapia controlează hemoragia și progresia tumorală, iar tumorile cu răspuns favorabil pot deveni operabile în cazuri bine selecționate. ⁽¹⁰⁴⁾	IIb
Standard	În cazul hemoragiei datorate cancerului de col uterin, medicul trebuie să controleze sângerarea prin meșaj, ligatura extraperitoneală a arterelor hipogastrice sau embolizari selective a vaselor interesate.	B
Argumentare	Aceste metode oferă timpul necesar apariției efectului hemostatic al radioterapiei. ⁽¹⁰⁵⁾	IIb

7 URMĂRIRE ȘI MONITORIZARE

Standard	Medicul trebuie să urmărească pacientele tratate pentru cancer de col astfel: <ul style="list-style-type: none"> – o dată la 3 luni în primii doi ani – la fiecare 4 luni în al treilea an – la fiecare 6 luni în următorii doi ani – anual după cinci ani 	B
Argumentare	Riscul de recidivă locală și la distanță este maxim în primii doi ani după tratament și apoi scade în timp. ^(1, 2)	IIa
>Standard	Medicul trebuie să efectueze la fiecare control un examen ginecologic și un examen clinic care să includă palparea ggl. supraclaviculari și inghinali.	B
Argumentare	Recidiva apare cel mai frecvent la nivelul vaginului și la nivelul ganglionilor inghinali. ^(1, 3, 4)	III
>Standard	Medicul trebuie să indice efectuarea examenului citologic la fiecare control pentru diagnosticarea unor posibile recidive vaginale.	B
Argumentare	Depistarea recurențelor vaginale în stadii incipiente prin examen citologic va permite tratament prompt, cu rezultate mai bune. ^(1, 3, 4)	IIb
>Standard	Medicul trebuie să indice cistoscopia sau rectoscopia în cazurile cu simptomatologie sugestivă pentru afectarea vezicală/rectală.	B
Argumentare	Datorită situației anatomice, invazia neoplazică vezicală sau rectală este frecventă și uneori nedagnosticată inițial. Deasemenea, fistulele vezicale sau rectale pot să apară ca urmare a radioterapiei. ^(3, 4)	III
Opțiune	Medicul poate indica și dozarea de ACE în cazul pacienților tratate pentru cancer de col.	B
Argumentare	Creșterea nivelului de ACE poate precede apariția recidivei cu 4-6 luni. ⁽⁵⁻⁸⁾	III

8 ASPECTE ADMINISTRATIVE

Recomandare	Se recomandă ca fiecare unitate medicală în care se efectuează tratamentul cancerului de col uterin, să își redacteze protocoale proprii bazate pe prezentele standarde.	E
Standard	Pentru tratamentul cancerului de col uterin medicul trebuie să colaboreze interdisciplinar cu medicul oncolog chimioterapeut, radiolog și anatomopatolog.	E
Opțiune	Medicul poate îndruma pre sau post-tratament către consiliere psihologică paciențele diagnosticate cu cancer de col uterin, în cadrul spitalului sau extern.	E
Standard	Medicul/chirurgul generalist cu supraspecializare în oncologie trebuie să trateze chirurgical paciențele diagnosticate cu cancer de col uterin.	E
Standard	Spitalele în care se realizează tratamentul pacienților diagnosticate cu cancer de sân trebuie să aibă un laborator anatomo - patologic funcțional	E
>Standard	Laboratorul de anatomie patologică trebuie să asigure: <ul style="list-style-type: none"> - examen extemporaneu al piesei tumorale - examinarea la parafină a piesei tumorale și a ganglionilor - imunohistochimie 	E
>Standard	În cazul în care în spitalul în care s-a practicat tratamentul chirurgical nu există posibilitatea radioterapiei/chimioterapiei postoperatorii, medicul trebuie să îndrume pacienta cu cancer de col către un alt spital cu dotarea necesară, cu care spitalul are contract.	E
Standard	Spitalele în care se realizează tratamentul pacienților diagnosticate cu cancer de col trebuie să aibă posibilități financiare pentru spitalizare mai îndelungată.	E

9 BIBLIOGRAFIE

Introducere

1. Centrul de Calcul, Statistică Sanitară și Documentare Medicală: *Registrul Național de Cancer*, MS, București.
2. Viorica Nagy, A.C. Rancea, G.Peltecu, R. Anghel, N. Ghilezan : Cancerul de col uterin: ghid de diagnostic și tratament. *Radioterapie și Oncologie Medicală*.2006, 1:7-15

Evaluare și diagnostic

1. ACOG Committee Opinion #300: Cervical cancer screening in adolescents. *Obstet Gynecol* 2004; 104:885.
2. Kahn, JA, Hillard, PJ. Cervical cytology screening and management of abnormal cytology in adolescent girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003; 16:167
3. Szarewski, A, Sasieni, P. Cervical screening in adolescents--at least do no harm. *Lancet* 2004; 364:1642.
4. Kurman, R.J, Henson, DE, Herbst, AL, et al. Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. *JAMA* 1994; 271:1866.
5. Mandelblatt, J, Schechter, C, Fahs, M, Muller, C. Clinical implications of screening for cervical cancer under Medicare. The natural history of cervical cancer in the elderly: what do we know? What do we need to know?. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:644.
6. Weinrich, S, Coker, AL, Weinrich, M, et al. Predictors of Pap smear screening in socioeconomically disadvantaged elderly women. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43:267
7. Gluck, ME, Wagner, JL, Duffy, BM. The use of preventive services by the elderly. *Preventive Health Services under Medicare series, Paper 2*. Office of Technology Assessment, Washington, DC 1989.
8. ACOG Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 45, August 2003. Cervical cytology screening (replaces committee opinion 152, March 1995). *Obstet Gynecol* 2003; 102:417.
9. Saslow, D, Runowicz, CD, Solomon, D, et al. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:342.
10. US Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: recommendations and rationale. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD 2003. Available at: www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/cervcan/cervcanrr.pdf (Accessed September 20, 2007).
11. Sawaya, GF, Kerlikowske, K, Lee, NC, et al. Frequency of cervical smear abnormalities within 3 years of normal cytology. *Obstet Gynecol* 2000; 96:219.
12. Wright, TC Jr, Cox, JT, Massad, LS, et al. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:295.
13. Cox, JT, Schiffman, M, Solomon, D. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1406
14. Ognenovski, VM, Marder, W, Somers, EC, et al. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol* 2004; 31:1763.
15. Malouf, MA, Hopkins, PM, Singleton, L, et al. Sexual health issues after lung transplantation: importance of cervical screening. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23:894.
16. Ozsaran, AA, Ates, T, Dikmen, Y, et al. Evaluation of the risk of cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection in renal transplant patients receiving immunosuppressive therapy. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999; 20:127.
17. Maiman, M, Fruchter, RG, Serur, E, et al. Human immunodeficiency virus infection and cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 1990; 38:377.
18. From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *JAMA* 1993; 269:729.
19. Maiman, M, Fruchter, RG, Clark, M, et al. Cervical cancer as an AIDS defining illness. *Obstet Gynecol* 1997; 89:76.
20. Wright, TC Jr, Ellerbrock, TV, Chiasson, MA, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: Prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. *New York Cervical Disease Study*. *Obstet Gynecol* 1994; 84:591.
21. Moscicki, AB, Ellenberg, JH, Crowley-Nowick, P, et al. Risk of high-grade squamous intraepithelial lesion in HIV-infected adolescents. *J Infect Dis* 2004; 190:1413.
22. Ellerbrock, TV. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA* 2000; 283:1031.
23. Miller, MG, Sung, HY, Sawaya, GF, et al. Screening interval and risk of invasive squamous cell cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2003; 101:29.

24. Sasieni, P, Adams, J, Cuzick, J. Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Br J Cancer* 2003; 89:88.
25. Sawaya, GF, McConnell, J, Kulasingam, SL, et al. Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. *N Engl J Med* 2003; 349:1501.
26. Fox, J, Remington, P, Layde, P, Klein, G. The effect of hysterectomy on the risk of an abnormal screening Papanicolaou test result. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1104.
27. Pearce, KF, Haefner, HK, Sarwar, SF, et al. Cytopathological findings on vaginal Papanicolaou smears after hysterectomy for benign gynecologic disease. *N Engl J Med* 1996; 335:1559.
28. Piscitelli, JT, Bastian, LA, Wilkes, A, Simel, DL. Cytologic screening after hysterectomy for benign disease. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:424.
29. Videlefsky, A, Grossl, N, Denniston, M, et al. Routine vaginal cuff smear testing in post-hysterectomy patients with benign uterine conditions: when is it indicated?. *J Am*
30. Kalogirou, D, Antoniou, G, Karakitsos, P, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) following hysterectomy in patients treated for carcinoma in situ of the cervix. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997; 18:188.
31. Sillman, FH, Fruchter, RG, Chen, YS, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia: risk factors for persistence, recurrence, and invasion and its management. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:93.
32. Wiener, JJ, Sweetnam, PM, Jones, JM. Long term follow up of women after hysterectomy with a history of pre-invasive cancer of the cervix. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:907.
33. Gemmell, J, Holmes, DM, Duncan, ID. How frequently need vaginal smears be taken after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia?. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:58.
34. Mitchell, MF, Schottenfeld, D, Tortolero-Luna G, Cantor, SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 91:626.
35. EUROGIN 2007 New Strategies of Cervical Cancer Prevention - The Reality of HPV Vaccines SS6-2,SS6-3,SS6-5:45-46.
36. Pretorius, RG, Zhang, WH, Belinson, JL, et al. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:430.
37. Gage, JC, Hanson, VW, Abbey, K, et al. Number of Cervical Biopsies and Sensitivity of Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2006; 108:264.
38. Massad, LS, Collins, YC. Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology. *Gynecol Oncol* 2003; 89:424.
39. Onuma, K, Saad, RS, Kanbour-Shakir, A, et al. Clinical implications of the diagnosis atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion in pregnant women. *Cancer* 2006; 108:282.
40. EUROGIN 2007 New Strategies of Cervical Cancer Prevention - The Reality of HPV Vaccines SS9-5:51.
41. Wright, TC Jr, Cox, JT, Massad, LS, et al. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002; 287:2120.
42. ACOG Practice Bulletin #66: Management of Abnormal Cervical Cytology and Histology. *Obstet Gynecol* 2005; 106:645.
43. International Federation of Gynecology and Oncology: Staging announcement. FIGO staging of gynecologic cancers; cervical and vulva. *Int J Gynecol Cancer*, 1995, 5: 319.
44. Eifel PJ: Problems with the clinical staging of carcinoma of the cervix. *Semin Oncol*, 1994, 4(1): 1.
45. Benedet, JL, Bender, H, Jones H, 3rd, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 70:209.
46. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology available at www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp (Accessed November 3, 8, 2006).
47. ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. Number 35, May 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 78:79.
48. Mitchell, DG, Snyder, B, Coakley, F, et al. Early invasive cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging, computed tomography, and clinical examination, verified by pathologic results, in the ACRIN 6651/GOG 183 Intergroup Study. *J Clin Oncol* 2006; 24:5687.
49. Bipat, S, Glas, AS, Velden, J, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2003; 91:59.

Conduită

1. Paterson-Brown, S, Chappatte, OA, Clark, SK, et al. The significance of cone biopsy resection margins. *Gynecol Oncol* 1992; 46:182.
2. Husseinzadeh, N, Shbaro, I, Wesseler, T. Predictive value of cone margins and post-cone endocervical curettage with residual disease in subsequent hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1989; 33:198.
3. Mathevet, P, Chemali, E, Roy, M, Dargent, D. Long-term outcome of a randomized study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 106:214.
4. Reich, O, Lahousen, M, Pickel, H, et al. Cervical intraepithelial neoplasia III: Long-term follow-up after cold-knife conization with involved margins. *Obstet Gynecol* 2002; 99:193.

5. Viorica Nagy, A.C. Rancea, G.Peltecu, R. Anghel, N. Ghilezan : Cancerul de col uterin: ghid de diagnostic și tratament. Radioterapie și Oncologie Medicală.2006, 1:7-15
6. ACOG Practice Bulletin #66: Management of Abnormal Cervical Cytology and Histology. *Obstet Gynecol* 2005; 106:645.
7. McIndoe, WA, McLean, MR, Jones, RW, Mullins, PR. The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 1984; 64:451.
8. Duggan, BD, Felix, JC, Muderspach, LI, et al. Cold-knife conization versus conization by the loop electrosurgical excision procedure: a randomized, prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:276.
9. Cox, JT Management of cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1999; 353:857. 27 Martin-Hirsch, PL, Paraskevaidis, E, Kitchener, H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001318.
10. Ferenczy, A, Choukroun, D, Arseneau, J. Loop electrosurgical excision procedure for squamous intraepithelial lesions of the cervix: advantages and potential pitfalls. *Obstet Gynecol* 1996; 87:332
11. Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas, number 35, May 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 99:855.
12. Schorge, JO, Lee, KR, Sheets, EE. Prospective management of stage IA1 cervical adenocarcinoma by conization alone to preserve fertility: a preliminary report. *Gynecol Oncol* 2000; 78:217.
13. Sevin, BU, Nadj, M, Averette, HE, et al. Microinvasive carcinoma of the cervix. *Cancer* 1992; 70:2121.
14. Benedet, JL, Anderson, MC, Buckley, CH, et al. Stage 1A carcinoma of the cervix revisited. *Obstet Gynecol* 1996; 87:1052.
15. Roman, LD, Felix, JC, Muderspach, LI, et al. Risk of residual invasive disease in women with microinvasive squamous cancer in a conization specimen. *Obstet Gynecol* 1997; 90:759.
16. Sevin, BU, Nadj, M, Averette, HE, et al. Microinvasive carcinoma of the cervix. *Cancer* 1992; 70:2121.
17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp (Accessed March 8, 2005).
18. Hacker NF. Cervical cancer. In: Berek JS, Hacker NF. *Practical Gynecologic Oncology*, Lippicott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, pp. 337-395.
19. Takeshima N, Yanoh K, Tabata T, Nagai K, Hirai Y, Hasumi K. Assessment of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics staging for early invasive squamous cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1999;74:165-169.
20. Piver MS, Rutledge FN, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974;44:265.
21. Burghardt E, Balzer J, Tulusan AH, Haas J. Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry. *Cancer* 1992;70:648-655.
22. Landoni, F, Maneo, A, Colombo, A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer. *Lancet* 1997; 350:535.
23. Yamashita, H, Nakagawa, K, Tago, M, et al. Comparison between conventional surgery and radiotherapy for FIGO stage I-II cervical carcinoma: a retrospective Japanese study. *Gynecol Oncol* 2005; 97:834.
24. Covens, A, Shaw, P, Murphy, J, et al. Is radical trachelectomy a safe alternative to radical hysterectomy for patients with stage IA-B carcinoma of the cervix?. *Cancer* 1999; 86:2273.
25. Roy, M, Plante, M. Pregnancies after radical vaginal trachelectomy for early-stage cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1491.
26. Shepherd, JH, Mould, T, Oram, DH. Radical trachelectomy in early stage carcinoma of the cervix: outcome as judged by recurrence and fertility rates. *BJOG* 2001; 108:882.
27. Burnett, AF, Roman, LD, O'Meara, AT, Morrow, CP. Radical vaginal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy for preservation of fertility in early cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003; 88:419.
28. Morice, P, Dargent, D, Haie-Meder, C, et al. First case of a centropelvic recurrence after radical trachelectomy: literature review and implications for the preoperative selection of patients. *Gynecol Oncol* 2004; 92:1002.
29. Abu-Rustum, NR, Sonoda, Y, Black, D, et al. Fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for cervical carcinoma: Technique and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2006; 103:807.
30. Beiner, ME, Covens, A. Surgery insight: radical vaginal trachelectomy as a method of fertility preservation for cervical cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4:353.
31. Plante, M, Renaud, MC, Francois, H, Roy, M. Vaginal radical trachelectomy: an oncologically safe fertility-preserving surgery. An updated series of 72 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2004; 94:614. 21. Roman, LD. Pregnancy after radical vaginal trachelectomy: Maybe not such a risky undertaking after all. *Gynecol Oncol* 2005; 98:1.
32. Hertel, H, Kohler, C, Grund, D, et al. Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: Prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103:506.
33. Rotman, M, Sedlis, A, Piedmonte, MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:169.

34. 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.
35. Van de Putte G, Lie, AK, Vach, W, et al. Risk grouping in stage IB squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005; 99:106.
36. Grigsby, PW. Primary radiotherapy for stage IB or IIA cervical cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996; :61.
37. Nag, S, Chao, C, Erickson, B, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for low-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:33.
38. Nag, S, Erickson, B, Thomadsen, B, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:201.
39. Newton, M. Radical hysterectomy or radiotherapy for stage I cervical cancer. A prospective comparison with 5 and 10 years follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123:535.
40. Morley, GW, Seski, JC. Radical pelvic surgery versus radiation therapy for stage I carcinoma of the cervix (exclusive of microinvasion). *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126:785.
41. Landoni, F, Maneo, A, Columbo, A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer. *Lancet* 1997; 350:535.
42. Yamashita, H, Nakagawa, K, Tago, M, et al. Comparison between conventional surgery and radiotherapy for FIGO stage I-II cervical carcinoma: a retrospective Japanese study. *Gynecol Oncol* 2005; 97:834.
43. Lovecchio, JL, Averette, HE, Donato, D, Bell, J. 5-year survival of patients with periaortic nodal metastases in clinical stage IB and IIA cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989; 34:43.
44. Tinga, DJ, Timmer, PR, Bouma, J, Aalders, JG. Prognostic significance of single versus multiple lymph node metastases in cervical carcinoma stage IB. *Gynecol Oncol* 1990; 39:175.
45. Grigsby, PW, Lu, JD, Mutch, DG, et al. Twice-daily fractionation of external irradiation with brachytherapy and chemotherapy in carcinoma of the cervix with positive para-aortic lymph nodes: Phase II study of the Radiation Therapy Oncology Group 92-10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:817.
46. Grigsby, PW, Vest, ML, Perez, CA. Recurrent carcinoma of the cervix exclusively in the paraaortic nodes following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28:451.
47. Peters, WA III, Liu, PY, Barrett, RJ II, 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.
48. Green, J, Kirwan, J, Tierney, J, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD002225.
49. Lovecchio, JL, Averette, HE, Donato, D, Bell, J. 5-year survival of patients with periaortic nodal metastases in clinical stage IB and IIA cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989; 34:43.
50. Classe, JM, Rauch, P, Rodier, JF, et al. Surgery after concurrent chemoradiotherapy and brachytherapy for the treatment of advanced cervical cancer: morbidity and outcome: results of a multicenter study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer). *Gynecol Oncol* 2006; 102:523.
51. Perez, CA, Grigsby, PW, Camel, HM, et al. Irradiation alone or combined with surgery in stage IB, IIA, and IIB carcinoma of uterine cervix: update of a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:703.
52. Decker, MA, Burke JJ, 2nd, Gallup, DG, et al. Completion hysterectomy after radiation therapy for bulky cervical cancer stages IB, IIA, and IIB: complications and survival rates. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:654.
53. Eifel, PJ, Thoms, WW Jr, Smith, TL, et al. The relationship between brachytherapy dose and outcome in patients with bulky endocervical tumors treated with radiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28:113.
54. Thoms, WW Jr, Eifel, PJ, Smith, TL, et al. Bulky endocervical carcinoma: a 23-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:491.
55. Keys, HM, Bundy, BN, Stehman, FB, et al. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group small star, filled. *Gynecol Oncol* 2003; 89:343.
56. Nijhuis, ER, van der Zee AG, in 't, Hout BA, et al. Gynecologic examination and cervical biopsies after (chemo) radiation for cervical cancer to identify patients eligible for salvage surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:699.
57. Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas, number 35, May 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 99:855.

58. Grigsby, PW, Lu, JD, Mutch, DG, et al. Twice-daily fractionation of external irradiation with brachytherapy and chemotherapy in carcinoma of the cervix with positive para-aortic lymph nodes: Phase II study of the Radiation Therapy Oncology Group 92-10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:817.
59. Grigsby, PW, Vest, ML, Perez, CA. Recurrent carcinoma of the cervix exclusively in the paraaortic nodes following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28:451.
60. Varia, MA, Bundy, BN, Deppe, G, et al. Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes: extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:1015.
61. Small, W Jr, Winter, K, Levenback, C, et al. Extended-field irradiation and intracavitary brachytherapy combined with cisplatin chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic or high common iliac lymph nodes: results of Arm 1 of RTOG 0116. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:1081.
62. Dottino, PR, Plaxe, SC, Beddoe, AM, et al. Induction chemotherapy followed by radical surgery in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 40:7.
63. Meden, H, Fattahi-Meibodi, A, Osmer, R, et al. Wertheim's hysterectomy after neoadjuvant carboplatin-based chemotherapy in patients with cervical cancer stage IIB and IIIB. *Anticancer Res* 1998; 18:4575.
64. Minagawa, Y, Kigawa, J, Irie, T, et al. Radical surgery following neoadjuvant chemotherapy for patients with stage IIIB cervical cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5:539.
65. Rose, PG. Combined-modality therapy of locally advanced cervical cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:211.
66. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* 2003; 39:2470.
67. Kim, PY, Monk, BJ, Chabra, S, et al. Cervical cancer with para-aortic metastases: Significance of residual para-aortic disease after surgical staging. *Gynecol Oncol* 1998; 69:243.
68. Houvenaeghel, G, Lelievre, L, Rigouard, AL, et al. Residual pelvic lymph node involvement after concomitant chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 102:74.
69. McQuay, HJ, Carroll, D, Moore, RA. Radiotherapy for painful bone metastases: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997; 9:150.
70. Omura, GA. Chemotherapy for stage IVB or recurrent cancer of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996; :123.
71. van der Vange N, Weverling, GJ, Ketting, BW, et al. The prognosis of cervical cancer associated with pregnancy: a matched cohort study. *Obstet Gynecol* 1995; 85:1022.
72. Economos, K, Veridiano, NP, Delke, I, et al. Abnormal cervical cytology in pregnancy: A 17-year experience. *Obstet Gynecol* 1993; 81:915.
73. Sood, AK, Sorosky, JI, Krogman, S, et al. Surgical management of cervical cancer complicating pregnancy: a case-control study. *Gynecol Oncol* 1996; 63:294.
74. Hannigan, EV, Whitehouse HH, 3rd, Atkinson, WD, Becker, SN. Cone biopsy during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982; 60:450.
75. Goldberg, GL, Altaras, MM, Block, B. Cone cerclage in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 77:315.
76. Dunn, TS, Ginsburg, V, Wolf, D. Loop-cone cerclage in pregnancy: a 5-year review. *Gynecol Oncol* 2003; 90:577.
77. Takushi, M, Moromizato, H, Sakumoto, K, Kanazawa, K. Management of invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: outcome of intentional delay in treatment. *Gynecol Oncol* 2002; 87:185.
78. Duggan, B, Muderspach, LI, Roman, LD, et al. Cervical cancer in pregnancy: reporting on planned delay in therapy. *Obstet Gynecol* 1993; 82:598.
79. Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas, number 35, May 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 99:855.
80. Sevin, BU, Nadji, M, Averette, HE, et al. Microinvasive carcinoma of the cervix. *Cancer* 1992; 70:2121.
81. Benedet, JL, Anderson, MC, Buckley, CH, et al. Stage 1A carcinoma of the cervix revisited. *Obstet Gynecol* 1996; 87:1052.
82. Schorge, JO, Lee, KR, Sheets, EE. Prospective management of stage IA1 cervical adenocarcinoma by conization alone to preserve fertility: a preliminary report. *Gynecol Oncol* 2000; 78:217.
83. Karam, A, Feldman, N, Holschneider, CH. Neoadjuvant cisplatin and radical cesarean hysterectomy for cervical cancer in pregnancy. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4:375.
84. Hopkins, MP, Lavin, JP. Cervical cancer in pregnancy. *Gynecol Oncol* 1996; 63:293.
85. Gordon, AN, Jensen, R, Jones HW, 3rd. Squamous carcinoma of the cervix complicating pregnancy: recurrence in episiotomy after vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 1989; 73:850.
86. Copeland, LJ, Saul, PB, Sneige, N. Cervical adenocarcinoma: tumor implantation in the episiotomy sites of two patients. *Gynecol Oncol* 1987; 28:230.

87. Sood, AK, Sorosky, JI, Mayr, N, et al. Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: Prognostic variables and delivery routes. *Obstet Gynecol* 2000; 95:832.
88. Kal, HB, Struikmans, H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6:328.
89. Tewari, K, Cappuccini, F, Gambino, A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical carcinoma in pregnancy: a report of two cases and review of issues specific to the management of cervical carcinoma in pregnancy including planned delay of therapy. *Cancer* 1998; 82:1529.
90. Giacalone, PL, Laffargue, F. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical carcinoma in pregnancy. A report of two cases and review of issues specific to the management of cervical carcinoma in pregnancy including planned delay of therapy. *Cancer* 1999; 85:1203.
91. van der Vange N, Weverling, GJ, Ketting, BW, et al. The prognosis of cervical cancer associated with pregnancy: a matched cohort study. *Obstet Gynecol* 1995; 85:1022.
92. Sood, AK, Sorosky, JI, Krogman, S, et al. Surgical management of cervical cancer complicating pregnancy: a case-control study. *Gynecol Oncol* 1996; 63:294.
93. Khazardoost, S, Hantoushzadeh, S, Madani, MM. A randomised trial of two regimens of vaginal misoprostol to manage termination of pregnancy of up to 16 weeks. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47:226.
94. Penn, Z, Ghaem-Maghami, S. Indications for caesarean section. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15:1.
95. Walker, SP, McCarthy, EA, Ugoni, A, et al. Cesarean delivery or vaginal birth: a survey of patient and clinician thresholds. *Obstet Gynecol* 2007; 109:67.
96. Lyerly, AD, Mitchell, LM, Armstrong, EM, et al. Risks, values, and decision making surrounding pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 109:979.
97. American College of Obstetricians and Gynecologists and American Academy of Pediatrics. *Guidelines For Perinatal Care*. 5th Ed, 2002.
98. Stutchfield, P, Whitaker, R, Russell, I. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *BMJ* 2005; 331:662.
99. Zanardo, V, Padovani, E, Pittini, C, et al. The influence of timing of elective cesarean section on risk of neonatal pneumothorax. *J Pediatr* 2007; 150:252.
100. Fagundes, H, Perez, CA, Grigsby, PW, Lockett, MA. Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24:197.
101. van Nagell, JR Jr, Rayburn, W, Donaldson, ES, et al. Therapeutic implications of patterns of recurrence in cancer of the uterine cervix. *Cancer* 1979; 44:2354.
102. Friedlander, M. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist* 2002; 7:342.
103. Sommers, GM, Grigsby, PW, Perez, CA, et al. Outcome of recurrent cervical carcinoma following definitive irradiation. *Gynecol Oncol* 1989; 35:150.
104. Fletcher GH, Wharton JT. Principles of irradiation therapy for gynecologic malignancy. *Curr Probl Obstet Gynecol* 1978;2:2-44
105. Thomas C. Krivak, John W. McBroom, John C. Elkas. *Cervical and Vaginal Cancer*. Novak's Gynecology 2002;31

Urmărire și monitorizare

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology available at www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp (Accessed November 3, 8, 2006).
2. ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. Number 35, May 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 78:79.
3. Bodurka-Bervers, D, Morris, M, Eifel, PJ, et al. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol* 2000; 78:187.
4. Soisson, AP, Geszler, G, Soper, JT, et al. A comparison of symptomatology, physical examination, and vaginal cytology in the detection of recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1990; 76:106.
5. Maiman, M. The clinical application of serum squamous cell carcinoma antigen level monitoring in invasive cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2002; 84:4.
6. Chan, YM, Ng, TY, Ngan, HY, Wong, LC. Monitoring of serum squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical cancer: is it cost-effective?. *Gynecol Oncol* 2002; 84:7.
7. Esajas, MD, Duk, HW, de Bruijn, HW, et al. Clinical value of routine serum squamous cell carcinoma antigen in follow-up of patients with early-stage cervical cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:3960.
8. Micke, O, Prott, FJ, Schafer, U, et al. The impact of squamous cell carcinoma (SCC) antigen in the follow-up after radiotherapy in patients with cervical cancer. *Anticancer Res* 2000; 20:5113.

Anexe**Anexa 2**

1. Solomon, D, Davey, D, Kurman, R, et al. The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002; 287:2114.

Anexa 3

1. Benedet, JL, Bender, H, Jones H, 3rd, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Int J Gynaecol Obstet 2000; 70:209.

Anexa 4

1. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 6th ed, Greene, FL, Page, DL, Fleming, ID, et al (Eds), Springer-Verlag, New York 2002.

Anexa 5

1. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 6th ed, Greene, FL, Page, DL, Fleming, ID, et al (Eds), Springer-Verlag, New York 2002.

Anexa 6

1. Ngan, HYS, Benedet, JL, Jones III, et al. Histopathology of cervical cancer Int J Gynecol Obstet 2000; 70:207.

Anexa 7

1. Cisplatin: Drug information Copyright 1978-2006 Lexi-Comp, Inc.

ANEXE

- 14.1 Grade de recomandare și nivele ale dovezilor
- 14.2. Sistemul Bethesda 2001 de clasificare a citologiei cervicale
- 14.3. Stadializarea FIGO a cancerului de col uterin
- 14.4. Stadializarea FIGO modificată de MDAnderson Cancer Center (MDACC)
- 14.5. Stadializarea TNM a cancerului de col
- 14.6. Clasificarea histologică a cancerului de col
- 14.7. Medicamente menționate în ghid și utilizate în tratamentul cancerului de col

14.1 Grade de recomandare și nivele ale dovezilor**Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare**

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.
Opțiuni	Opțiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenții sunt posibile și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii științifice a gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puțin un studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existența unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obținute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experți sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obținute din meta-analiza unor studii randomizate și controlate.
Nivel Ib	Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput.
Nivel IIa	Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.
Nivel IIb	Dovezi obținute din cel puțin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obținute de la studii descriptive, bine concepute.
Nivel IV	Dovezi obținute de la comitete de experți sau experiență clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu.

14.2 Sistemul Bethesda 2001 de clasificare a citologiei cervicale

Sistemul Bethesda(TBS)*	Sistemul Displazie/CIN	Sistemul Papanicolau
Negativ pentru leziuni intraepiteliale sau malignitate		Clasa I-II
Anomalii celulare epiteliale		
Celule scuamoase		
ASC		
ASC-US		
ASC-H	Displazie moderată sau severă (CIN I, CIN II)	
LGSIL	Displazie ușoară (CIN I și Atipia condilomatoasă)	Clasa III
HGSIL	Displazie moderată (CIN II)	Clasa III
	Displazie severă (CIN III)	Clasa IV
Carcinom scuamos invaziv	Carcinom scuamos invaziv	Clasa V
Celule glandulare		
AGC		
Adenocarcinom	Adenocarcinom	Clasa V

* New Bethesda 2001 Classification System

Legenda:

AGC: Atypical Glandular Cells (celule glandulare atipice)

ASC: Atypical Scumous Cells (celule scuamoase atipice)

ASC-US: Atypical Scumous Cells of Undetermined Significance (celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată)

ASC-H: High grade lesions must be excluded (leziunile de grad ridicat trebuie excluse)

LGSIL: Low Grade Scumous Intraepithelial Lesion (leziune spinocelulară intraepitelială de grad redus)

HGSIL: High Grade Scumous Intraepithelial Lesion (leziune spinocelulară intraepitelială de grad ridicat)

14.3 Stadializarea FIGO a cancerului de col uterin

Stadiu 0: Carcinom *in situ*, carcinom intraepitelial.

Stadiu I: Carcinom localizat strict la nivelul colului

Stadiu IA: carcinom de col preclinic, diagnosticat numai prin examen microscopic

IA1: invazie stromală < 3 mm în profunzime și < 7 mm în suprafață

IA2: invazie stromală > 3 mm, dar nu > 5 mm în profunzime, și < 7 mm în suprafață

Stadiu IB: leziune evidentă clinic, localizată la nivelul colului sau leziune preclinică mai mare decât St IA

IB1: leziune cu dimensiune < 4 cm

IB2: leziune cu dimensiune > 4 cm

Stadiu II: carcinom extins în afara colului, dar nu până la peretele pelvin. Tumora invadează vaginul, dar nu până la 1/3 inferioară

IIA: fără invazie parametrială evidentă, invazia celor 2/3 superioare ale vaginului.

IIB: invazie parametrială, dar nu până la peretele pelvin

Stadiu III: tumora se extinde până la peretele pelvin sau invadează 1/3 inferioară a vaginului. Se includ toate cazurile cu hidronefroză sau rinichi nefuncțional.

IIIA: invazia 1/3 inferioare a vaginului, fără extensie la peretele pelvin

IIIB: extensie până la peretele pelvin sau hidronefroză sau rinichi nefuncțional

Stadiu IV: tumora extinsă înafara pelvisului sau invadează mucoasa vezicală sau rectală. Edemul bulos al vezicii urinare nu se include în St IV.

IVA: invazia organelor învecinate (biopsie pozitivă de la nivelul vezicii sau rectului)

IVB: propagare la organe la distanță

14.4 Stadializarea FIGO modificată de MDAnderson Cancer Center (MDACC)

Stadiu 0: Carcinom *in situ*, carcinom intraepitelial

Stadiu I: Carcinom localizat strict la nivelul colului

IA: carcinom de col preclinic, diagnosticat numai prin examen microscopic

IA1: invazie stromală < 3 mm în profunzime și < 7 mm în suprafață

IA2: invazie stromală > 3 mm , dar nu > 5 mm în profunzime, și < 7 mm în suprafață

IB: leziune evidentă clinic, localizată la nivelul colului sau leziune preclinică mai mare decât St. IA

IB1: leziune cu dimensiunea < 4 cm

IB2: leziune cu dimensiunea > 4 cm

Stadiu II

IIA: tumora infiltrază cele 2/3 superioare ale vaginului sau porțiunea medială a parametrului

IIB: tumora infiltrază parametrul mai mult decât jumătatea distanței până la peretele pelvin sau carcinom endocervical (col „în butoiș“ > 6 cm)

Stadiu III

IIIA: tumora infiltrază un parametru până la peretele pelvin sau treimea inferioară a vaginului

IIIB: infiltrarea ambelor parametre până la peretele pelvin sau a unui parametru până la perete și a treimii inferioare a vaginului

Stadiu IV: tumora extinsă înafara pelvisului sau invadează mucoasa vezicală sau rectală. Edemul bulos al vezicii urinare nu se include în St. IV.

IVA: invazia organelor învecinate (biopsie pozitivă de la nivelul vezicii sau rectului)

IVB: propagare la organe situate la distanță

14.5 Stadializarea TNM a cancerului de col

- Tumora primară (T)

Tis: Carcinom *in situ*; carcinom intraepitelial

T1: Carcinom limitat strict la nivelul colului

T1a: Carcinom microinvaziv (invazie stromală incipientă)

T1a1: invazie stromală < 3 mm în profunzime și < 7 mm în suprafață

T1a2: invazie stromală > 3 mm, dar nu > 5 mm în profunzime și < 7 mm în suprafață

T1b: Toate celelalte cazuri T1; cancerul ocult se notează „occ“

T2: Carcinom extins înafara colului, dar nu până la peretele pelvin

T2a: Fără invazie parametrială

T2b: Invazie parametrială

T3: Tumora extinsă până la peretele pelvin. La tușeul rectal nu există spațiu liber între tumoră și peretele pelvin. Tumora invadează 1/3 inferioară a vaginului. Se includ toate cazurile cu hidronefroză sau rinichi nefuncțional, cu excepția celor cunoscute a avea altă cauză

T3a: Fără extensie la peretele pelvin

T3b: Extensie la peretele pelvin sau hidronefroză sau rinichi nefuncțional

T4: Tumora extinsă înafara pelvisului sau invazia mucoasei vezicale sau rectale. Edemul bulos nu se consideră T4.

T4a: Invazia organelor vecine

- Ganglioni limfatici (N)

Nx: Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați

N0: Fără invazia ganglionilor regionali

N1: Invazia ganglionilor limfatici regionali

Notă: Ganglionii limfatici regionali includ: grupele ganglionare paracervical, parametrial, iliac extern, obturator, hipogastric, iliac comun și presacrat.

- Metastaze la distanță (M)

M0: fără metastaze la distanță

M1: Metastaze la distanță prezente.

Notă: Adenopatia lombo-aortică are semnificație de metastază.

Evaluarea chirurgicală a extinderii regionale

Nu se utilizează de rutină, decât în cadrul unor trialuri clinice.

Categoriile pT, pN, pM corespund categoriilor T, N, M.

Clasificarea TNM a tumorilor maligne specifică pentru **pN0**, necesitatea examinării a minimum 10 ganglioni limfatici pelvini extirpați cu ocazia limfadenectomiei pelvine.

Tot aici sunt precizate categoriile:

N1:

N1a: metastaze în 1-2 ganglioni limfatici situați sub artera iliacă comună

N1b: metastaze în 3 sau mai mulți ganglioni situați sub artera iliacă comună

N1c: metastaze în oricare ganglion limfatic situat de-a lungul arterei iliace comune

14.6 Clasificarea histologică a cancerului de col

Carcinomul scuamos (spinocelular) invaziv

Reprezintă 80-90% din cancerele de col uterin.

Standard

Sistemul cel mai frecvent utilizat împarte carcinomul scuamos în:

- keratinizant cu celule mari
- nekeratinizant cu celule mari
- cu celule mici

Opțiuni

Carcinomul scuamos poate fi clasificat:

- bine diferențiat
- moderat diferențiat
- slab diferențiat

Adenocarcinomul invaziv

Reprezintă aproximativ 15-20 % din totalul cancerelor invazive ale colului uterin. Poate prezenta următoarele forme histopatologice:

- adenocarcinom pur
- carcinom adenoscuamos (mixt: adenocarcinom + carcinom spinocelular)
- endometrioid
- cu celule clare
- adenocarcinom mucinos
- adenocarcinom seros

14.7 Medicamente menționate în ghid și utilizate în tratamentul cancerului de col

Numele medicamentului	CISPLATINUM
Indicații	Interferă link-ajul încrucișat al ADN și inhibă precursorii ADN. Utilizat în combinație cu radioterapia
Doza pentru adulți	50-100 mg/m ² I.V. la câte 3 săptămâni 40 mg/m ² I.V. săptămânal, timp de 5 săptămâni
Contraindicații	Hipersensibilitate documentată; insuficiență renală; neuropatie; mielosupresie medulară
Interacțiuni	Diminuează eliminarea Bleomycinum Sulfas. Când se administrează concomitent cu antibiotice aminoglicozidice poate potența efectele nefrotoxice.
Reacții adverse	Nefrotoxicitate, ototoxicitate, neurotoxicitate, leucopenie, trombopenie, anemie, anorexie, greață, vărsături, hipomagnezemie, hipocalcemie, hipofosfatemie, hiperuricemie.
Sarcină	D - nesigur în sarcină
Atenție!	Posibilă neuropatie periferică și mielosupresie; hidratarea i.v. scade riscul de nefrotoxicitate; antagoniștii selectivi serotoninici și steroizii pot fi utilizați pentru profilaxia grețurilor și vărsăturilor