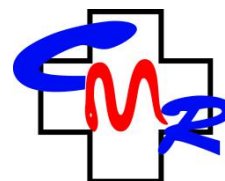




Ministerul Sănătății
Comisia de Obstetrică
și Ginecologie



SOCIETATEA DE
OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE
DIN ROMANIA



Colegiul Medicilor din
România
Comisia de Obstetrică
și Ginecologie

Cancerul de col uterin

Publicat de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România și Colegiul Medicilor din România

Editor: Prof. Dr. Gheoghe Peltecu

© Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România; Colegiul Medicilor din România, 2019.

Grupul de Coordonare al procesului de elaborare a ghidurilor încurajează schimbul liber și punerea la dispoziție în comun a informațiilor și dovezilor cuprinse în acest ghid, precum și adaptarea lor la condițiile locale.

Orice parte din acest ghid poate fi copiată, reproducă sau distribuită, fără permisiunea autorilor sau editorilor, cu respectarea următoarelor condiții: (a) materialul să nu fie copiat, produs, distribuit sau adaptat în scopuri comerciale; (b) persoanele sau instituțiile care doresc să copieze, reproducă sau distribuie materialul, să informeze Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România și Colegiul Medicilor din România; și (c) Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România și Colegiul Medicilor din România să fie menționate ca sursă a acestor informații în toate copiile, reproducerile sau distribuțiile materialului.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătății prin Ordinul cu modificările și completările ulterioare și avizat favorabil de Colegiul Medicilor din România și de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România.

PRECIZĂRI

Ghidurile clinice pentru Obstetrică și Ginecologie sunt elaborate sistematic la nivel național 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 cadrele medicale auxiliare 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. Este de așteptat 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 reflectă în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice 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 pacientei, 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.

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.sogr.ro.

CUPRINS

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Introducere..... | 9 |
| 2 | Scop..... | 9 |
| 3 | Metodologie de elaborare și revizie..... | 10 |
| | 3.1 Etapele procesului de elaborare..... | 10 |
| | 3.2 Principii..... | 11 |
| | 3.3 Etapele procesului de revizie..... | 11 |
| | 3.4 Data reviziei..... | 11 |
| 5 | Evaluare și diagnostic..... | 12 |
| | 5.1 Diagnosticul leziunilor preinvazive..... | 12 |
| | 5.1.1 Screening..... | 12 |
| | 5.1.2 Colposcopia..... | 12 |
| | 5.1.3 Metode de diagnostic ale leziunilor precursore ale cancerului de col uterin..... | 13 |
| | 5.2 Diagnosticul carcinomului invaziv..... | 13 |
| | 5.3 Evaluarea preterapeutică în cancerul invaziv al colului uterin..... | 14 |
| 6 | Conduită..... | 15 |
| | 6.1 Leziunile in situ..... | 15 |
| | 6.1.1 Conduita în cazul carcinomului in situ de col uterin/CIN III..... | 15 |
| | 6.1.2 Adenocarcinomul in situ..... | 15 |
| | 6.2 Stadiul T1a (IA)..... | 15 |
| | 6.2.1 Stadiul T1a1 (IA1)..... | 15 |
| | 6.2.2 Stadiul T1a2 (IA2)..... | 17 |
| | 6.3 Stadiul T1b (IB)..... | 17 |
| | 6.3.1 Stadiul T1b1 (IB1)..... | 17 |
| | 6.3.2 Stadiul T1b2 (IB2), (IB3)..... | 18 |
| | 6.4 Stadiul II (T2)..... | 19 |
| | 6.4.1 Stadiul IIA..... | 19 |
| | 6.4.1.1 Stadiul IIA1 (T2a1)..... | 19 |
| | 6.4.1.2 Stadiul IIA2 (T2a2)..... | 20 |
| | 6.4.2 Stadiul IIB (T2b)..... | 20 |
| | 6.5 Stadiul III (T3)..... | 20 |
| | 6.5.1 Stadiul T3a/b (IIIA, IIIB), IIIC..... | 20 |
| | 6.6 Stadiul IV (T4)..... | 21 |
| | 6.6.1 Stadiul IVA..... | 21 |
| | 6.6.2 Stadiul IVB..... | 21 |
| | 6.7 Situații particulare..... | 21 |
| | 6.7.1 Cancerul colului uterin restant..... | 21 |
| | 6.7.2 Cancerul de col uterin asociat sarcinii..... | 22 |
| | 6.7.2.1 Carcinomul cervical in situ..... | 22 |
| | 6.7.2.2 Stadiul IA1 (T1a1)..... | 22 |
| | 6.7.2.3 Trimestrul I de sarcină..... | 23 |
| | 6.7.2.3.1 Stadiul IA2 (T1a2) și IIA (T2a1-2)..... | 23 |
| | 6.7.2.3.2 Stadiu IIB (T2b) și III (T3a-b, IIIC)..... | 23 |
| | 6.7.2.4 Trimestrul II de sarcină..... | 23 |
| | 6.7.2.5 Trimestrul III de sarcină..... | 24 |

| | |
|--|-----------|
| 6.7.3 Cancerul de col descoperit accidental după histerectomia totală simplă..... | 25 |
| 6.7.4 Cancer de col uterin recidivat sau metastazat..... | 25 |
| 6.7.5 Cancer de col uterin cu complicații hemoragice..... | 26 |
| 7 Urmărire și monitorizare..... | 26 |
| 8 Aspecte administrative..... | 27 |
| 9 Bibliografie..... | 28 |
| 10 Anexe..... | 33 |
| Anexa 1. Lista participanților la Reuniunea de Consens de la București, 29 – 30 Martie 2019..... | 34 |
| Anexa 2. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor..... | 35 |
| Anexa 3. Screening-ul leziunilor precursoare..... | 36 |
| Anexa 4. Sistemul Bethesda de clasificare a citologiei cervicale (2014)..... | 37 |
| Anexa 5. Conduita în leziunile precursoare..... | 39 |
| Anexa 6. Colposcopia..... | 41 |
| Anexa 7. Principiile de evaluare ale examenului morfopatologic..... | 42 |
| Anexa 8. Clasificarea histologică a cancerului de col..... | 43 |
| Anexa 9. Stadializarea clinică și chirurgicală a cancerului de col uterin..... | 44 |
| Anexa 10. Principii de evaluare imagistică..... | 45 |
| Anexa 11. Principii de evaluare și stadializare chirurgicală..... | 47 |
| Anexa 12. Principii de radioterapie..... | 49 |
| Anexa 13. Clasificarea tipurilor de histerectomii radicale ^(1,2) | 51 |
| Anexa 14. Principiile chimioterapiei în cancerul de col uterin..... | 53 |
| Anexa 15. Exenterația pelvină..... | 55 |

Grupul de Coordonare a Elaborării ghidurilor (2009)

Comisia Consultativă de Obstetrică și Ginecologie a Ministerului Sănătății

Profesor Dr. Gheorghe Peltecu, președinte

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, secretar

Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiului Medicilor din România

Profesor Dr. Vlad Tica, președinte

Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România

Profesor Dr. Florin 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 (2009)

Coordonator

Profesor Dr. Gheorghe Peltecu

Scriitor

Dr. Laura Giurcăneanu

Membri

Profesor Dr. Dimitrie Nanu

Profesor Dr. Bogdan Marinescu

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Integrator

Dr. Alexandru Epure

Evaluatori externi

Profesor Dr. Viorica Nagy

Profesor Dr. Nicolae Ghilezan

Grupul de Coordonare a Reviziei ghidurilor (2019)

Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, președinte

Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Ministerului Sănătății

Profesor Dr. Nicolae Suciu, președinte

Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiului Medicilor din România

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, președinte

Membrii Grupului Tehnic de Revizie a ghidului (2019)

Coordonator

Profesor Dr. Gheorghe Peltecu

Membri

Dr. Eugen Căne

Dr. Ruxandra Gabriela Cigăran

Dr. Nicolae Gică

Asist. Univ. Dr. George Iancu

Dr. Mioara Ionescu - Anatomie Patologică
Dr. Dragoș Mircea Median - Oncologie Medicală
Dr. Loredana Tuinea - Oncologie Medicală
Dr. Ștefănel Vlad - Radioterapie

Integrator

Dr. Alina-Gabriela Marin

Evaluatori externi

Profesor Dr. Elvira Brătilă
Conferențiar Dr. Alexandru-George Filipescu

ABREVIERI

| | |
|---------|--|
| ACOG | American College of Obstetricians and Gynecologists |
| ADN | Acid dezoxiribonucleic |
| AGC-NOS | Celule glandulare atipice cu semnificație neprecizată |
| AGREE | Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (Revizia Ghidurilor pentru Cercetare & Evaluare) |
| AIS | Adenocarcinom in situ |
| ASC | Atypical Scumous Cells (celule scuamoase atipice) |
| ASCCP | American Society for Colposcopy and Cervical Pathology |
| ASC-H | Atypical scumous cells, cannot exclude High grade-scumous intraepithelial lesion (celule scuamoase atipice, nu se poate exclude o leziune intraepitelială de grad înalt) |
| 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 |
| CT | Tomografie computerizată |
| DT | Doza totală |
| ERAD | Electrorezeecție cu ansa diatermică |
| FIGO | Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică |
| Ggl | Ganglion |
| GOG | Gynecology Oncology Group |
| GTE | Grup Tehnic de Elaborare |
| GOG | Grup Tehnic de Revizie |
| HDR | High dose rate (Brahiterapie cu doză mare) |
| HIV | Virusul imunodeficienței umane |
| HPV | Virusul Papiloma Uman (Human Papilloma Virus) |
| HRLP | Histerectomie radicală modificată cu limfadenectomie pelvină |
| H-SIL | High grade-scumous intraepithelial lesion (leziune scuamoasă intraepitelială de grad înalt) |
| HT | Histerectomie totală |
| IMRT | Radioterapie cu intensitate modulată |
| IRM | Imagistică prin rezonanță magnetică |
| i.v. | Intravenos |
| L-SIL | Low grade-scumous intraepithelial lesion (leziune scuamoasă intraepitelială de grad scăzut) |
| LVSI | Invazia spațiului vasculo-limfatic |
| mg | Miligrame |

| | |
|----------------|--|
| mm | Milimetri |
| m ² | Metru pătrat |
| OMS | Organizația Mondială a Sănătății |
| ONU | Organizația Națiunilor Unite |
| PET-CT | Tomografie cu emisie de pozitroni |
| PDR | Pulse dose rate (Brahiterapie cu doză pulse) |
| pTNM | Stadializare histopatologică (postterapeutică) TNM |
| RTE | Radioterapie externă |
| Std | Stadiu |
| TNM | Stadializare Tumoră, Nodul, Metastază |
| 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 cancerele 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 al vieții sexuale,
- număr crescut de parteneri sexuali,
- istoric de boli cu transmitere sexuală,
- sarcini – nașteri multiple,
- fumătoare,
- utilizatoare de contraceptive orale,
- anumite boli autoimune (riscul este crescut numai în cazul tratamentului cu azatioprină), ^(2, 3)
- cu imunosupresie cronică (HIV, transplant renal).

Principalul factor etiologic al cancerului de col uterin și al precursorilor săi este infecția persistentă cu tulpini de risc înalt ale virusul Papilloma uman (HPV - Human Papilloma Virus).

HPV, detectat prin tehnologie moleculară, este prezent în aproximativ 90% din cancerele invazive ale colului uterin și leziunile lor precursorare. ⁽⁴⁾

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

În țările cu incidență crescută a cancerului de col uterin, prevalența infecției cronice cu HPV este între 10-20%, pe când în țările cu incidență scăzută doar 5-10%. Imunizarea împotriva HPV previne infecția cu anumite genotipuri cu risc crescut, ceea ce duce la o scădere a riscului de cancer de col uterin prin vaccinare. ⁽⁵⁾

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. ⁽⁶⁾

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

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.

Acest ghid clinic pentru obstetrică și ginecologie este conceput pentru aplicare la nivel național. Ghidul clinic precizează standardele, principiile și aspectele fundamentale ale managementului particularizat unui caz concret clinic, care trebuie respectate de practicieni, indiferent de nivelul unității sanitare în care activează.

Se prevede ca acest ghid să fie adaptat la nivelul secțiilor de obstetrică și ginecologie sub forma unor protocoale. Ghidurile clinice sunt mai rigide decât protocoalele, ele fiind realizate la nivel național de grupuri tehnice de elaborare respectând nivele de dovezi științifice, tărie a afirmațiilor, grade de recomandare. Protocoalele reprezintă modalitatea de aplicare a ghidurilor clinice naționale în context local și specifică exact într-o situație clinică anume ce anume trebuie făcut, de către cine și când. Ele permit un grad mai mare de flexibilitate și reflectă circumstanțele și variațiile locale datorate diferitelor tipuri de îngrijire clinică la un anumit nivel.

3 METODOLOGIE DE ELABORARE ȘI REVIZIE

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 agreeate 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 agreeate 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, sau, în cazul capitolelor 5-7, 9-10 medicul de specialitate Boli Infecțioase - cărora le 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 principiilor, structurii și formatului acceptat pentru ghiduri și formatare 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 Reuniuni 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). 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. 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 Etapele procesului de revizie

În luna Februarie 2018, conducerea Societății de Obstetrică și Ginecologie (SOGR) a inițiat primii pași pentru revizia ghidurilor clinice pentru obstetrică și ginecologie, stabilindu-se o listă a revizorilor. În cadrul celui de-al 17-lea Congres Național de Obstetrică-Ginecologie, din 20-22 Septembrie 2018, s-a luat decizia ca noua conducere să aibă ca prioritate revizia imediată a ghidurilor clinice.

Astfel, noua conducere a SOGR a definitivat și aprobat coordonatorii Grupului Tehnic de Revizie (GTR) pentru fiecare subiect. Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componenta GTR, incluzând un scriitor și o echipă de redactare, precum și un număr de experți externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea și integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor, SOGR a contractat un integrator.

Ghidul revizuit, odată finalizat de coordonator, a fost trimis pentru revizia externă la 2 experți selectați. De asemenea, forma revizuită a fost postată pentru transparență, propuneri și comentarii pe site-ul SOGR: <https://sogr.ro/ghiduri-clinice>. Coordonatorul și GTR au luat în considerare și au încorporat după caz comentariile și propunerile de modificare făcute de către evaluatorii externi și de pe site, redactând versiunea finală a ghidului.

Această versiune a fost prezentată și supusă discuției în cadrul unei Reuniuni de Consens care a avut loc la București, 29-30 martie 2019, organizată și finanțată de SOGR. Revizia ghidului a fost dezbătută și agreată prin consens din punct de vedere al conținutului tehnic, gradării recomandărilor și formulării. Participanții la Reuniunea de Consens sunt prezentați în Anexa 1.

Evaluarea finală a reviziei ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul AGREE. Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Ministerului Sănătății, Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiul Medicilor din România și Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România, inițiatorul.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătății Publice prin Ordinulși de Colegiul Medicilor prin documentul și de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România în data de 30 Martie 2019.

3.4 Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2022 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 Screening

| | | |
|--------------------------|---|------------|
| Standard | <p>Medicul trebuie să recomande pacientelor realizarea de teste de screening pentru cancerul de col uterin și anume:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Genotipare virală (validată clinic): prin testare ADN-HPV cu risc oncogenic înalt la intervale de 5 ani, după vârsta de 30 de ani. – Cotestare: prin testare ADN-HPV și prin examen citologic Babeș-Papanicolaou, în intervalul de vârstă 30-65 de ani la intervale de 5 ani. – Citologie: prin test Babeș Papanicolaou în sistem convențional sau în mediul lichid, în intervalul de vârstă 21- 65 de ani, la un interval de 3 ani, dacă două teste consecutive au fost negative pentru leziuni intraepiteliale. | A |
| Argumentare | <p>Screening-ul leziunilor precursorale ale cancerului de col uterin poate detecta leziunile de risc înalt precum și cancerul de col. Examenul citologic clasic și cel în mediu lichid au acuratețe similară. Diagnosticul și tratamentul adecvat al leziunilor precursorale de risc înalt scad incidența cancerului invaziv al colului uterin și mortalitatea generată de acesta (vezi Anexa 3). ^(1,2,3,4)</p> | Ia |
| >Standard | <p>Medicul trebuie să cunoască conduita în cazul unor categorii speciale de paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> – la pacientele cu histerectomie subtotală screeningul continuă ca și în cazul femeilor fără histerectomie; – pacientele care aparțin unor grupe speciale de risc crescut (istoric de cancer cervical, pacientele imunodeprimare cu infecție HIV, tuberculoză sau alte boli imunosupresoare) necesită screening la intervale mai mici comparativ cu populația generală, respectiv anual; – pacientele care au efectuat vaccin anti HPV au același interval de screening ca și populația generală; – pacientele cu histerectomie totală efectuată pentru cauze benigne nu necesită screening. | B |
| Argumentare | <p>Imunosupresia reprezintă un factor de risc pentru carcinogeneza. ⁽¹⁾</p> | III |
| >Standard | <p>Medicul trebuie să recomande și să efectueze toate investigațiile (citologice, virale, colposcopice, anatomo-patologice) care să identifice cu acuratețe leziunile precursorale ale cancerului de col uterin (vezi Anexa 4).</p> | B |
| Argumentare | <p>Pacientele cu leziuni displazice de risc înalt (ASC-H, HSIL) au risc crescut de a dezvolta cancer de col uterin și necesită urmărire citologică/virală pentru a preveni agravarea leziunii. ^(1,5,6)</p> | Ila |
| >Standard | <p>Medicul trebuie să recomande și să aplice conduita cea mai adecvată fiecărei situații particulare identificate în procesul de screening al leziunilor precursorale ale cancerului de col uterin. (vezi Anexa 5).</p> | B |
| Argumentare | <p>Leziunile ASC-H și HSIL au risc crescut de a evolua spre cancer invaziv, iar recidiva acestora necesită evaluare histologică. ⁽⁷⁾</p> | Ila |
| 5.1.2 Colposcopia | | |
| Recomandare | <p>Vor avea indicație de examinare colposcopică pacientele cu citologie anormală sau neconcludentă, în scopul alegerii metodei de tratament adecvate, în funcție de caracteristicile leziunilor, extensia endocervicală sau vaginală a acestora și vizualizarea joncțiunii scuamocilindrice. Indicațiile, semnele colposcopice minore și majore precum și colposcopia nesatisfăcătoare sunt prezentate în Anexa 6.</p> | B |

| | | |
|--|---|------------|
| Argumentare | În cazul vizualizării leziunilor colposcopice se impune biopsia ghidată colposcopic. Când leziunea se extinde în canalul cervical, curetajul endocervical poate fi necesar. ⁽⁵⁾ | III |
| 5.1.3 Metode de diagnostic ale leziunilor precursore ale cancerului de col uterin | | |
| Recomandare | Leziunile suspecte colposcopic se vor biopsia țintit. | B |
| Argumentare | Practicarea biopsiei sub controlul colposcopic are avantajul de a evalua precis zona cea mai suspectă. ⁽⁶⁾ | IIa |
| Opțiune | Curetajul endocervical poate reprezenta o metodă de diagnostic în cazul leziunilor care se extind în canalul endocervical sau în cazul AGC-NOS. | C |
| Argumentare | Se indică în situații rare, la pacientele cu colposcopie normală, fără leziuni vizibile dar cu citologie anormală. ⁽⁶⁾ | IV |
| Standard | Conizația cervicală Se indică la pacientele cu: colposcopie suspectă și citologie anormală (ASC-H, H-SIL, ASC-US și HPV+), persistența leziunilor L-SIL cu modificări colposcopice, leziune colposcopică cu extensie în canalul endocervical, leziuni microinvazive sau invazive pe specimenul de biopsie (vezi Anexa 7). | B |
| Argumentare | Leziunile suspecte colposcopic, displazia severă sau cancerul microinvaziv la biopsie necesită realizarea conizației în vederea evaluării corecte a invaziei și a dimensiunilor leziunii. Piesa de conizație trebuie să fie marcată intraoperator, în vederea orientării corecte de către anatomopatolog. ^(6,7) | IIb |
| 5.2 Diagnosticul cancerului invaziv | | |
| Standard | Medicul trebuie efectueze examenul ginecologic cu parcurgerea următoarelor etape obligatorii, în diagnosticul cancerului cervical invaziv: – anamneza și examenul fizic – 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. ^(8,9) | III |
| Standard | Medicul trebuie să indice biopsierea oricărei leziuni macroscopice suspecte de la nivelul colului pentru confirmarea histologică a diagnosticului. (vezi Anexa 8) | B |
| Argumentare | Cel mai frecvent la nivelul colului uterin apar leziuni exofitice, ulcerative sau polipoide, care ridică suspiciunea de cancer invaziv. ^(10,11) | IIb |
| >Opțiune | Medicul poate indica chiuretajul biopsic fracționat de la nivelul canalului endocervical și a endometriului sau conizația, în cazuri dificile. | B |
| Argumentare | Există posibilitatea extensiei cervicale a unui eventual neoplasm de endometru ceea ce ar modifica planul terapeutic sau neoplasm de endocol cu exocol normal. ^(12,13) | IIb |

5.3 Evaluarea preterapeutică în cancerul invaziv al colului uterin

| | | |
|--------------------|---|------------|
| Recomandare | Se recomandă medicului să indice ca examenul clinic, constând în examenul vaginal și rectal, să fie efectuat de către doi examinatori (vezi Anexa 9). | C |
| Argumentare | Pentru a diminua erorile de stadializare ce pot rezulta din evaluarea subiectivă a dimensiunii tumorii, dar mai ales din aprecierea afectării parametrilor. ⁽¹⁴⁾ | IV |
| Recomandare | Se recomandă medicului să indice ca pacientele candidate pentru radioterapie să fie examinate clinic de către un ginecolog și un radioterapeut pentru alegerea planului terapeutic. | E |
| >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. ^(10,15) | III |
| Recomandare | Se indică cistoscopia/rectoscopia în stadiile IIB, III și IVA ca examinări complementare când există o suspiciune clinică și/sau imagistică. | 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. ^(9,10) | III |
| Standard | Se indică o evaluare minimă a funcției hematologice, hepatice și renale la pacienta diagnosticată cu cancer de col. | C |
| Argumentare | Cancerul de col în stadii avansate poate afecta funcția hepatică, renală sau hematologică. ^(9,11) | IV |
| Standard | În cancerul invaziv al colului uterin, medicul trebuie să indice următoarele examinări imagistice (vezi Anexele 10 și 11): – ecografia transvaginală – radiografia pulmonară/CT torace – CT/IRM torace, abdomen și pelvis, începând cu stadiul IB. | B |
| Argumentare | Radiografia pulmonară este indicată pentru depistarea eventualelor metastaze pulmonare. Evaluarea ecografică, CT și IRM sunt necesare pentru stabilirea diagnosticului de stadiu de boală. ^(9,11) | III |
| Opțiune | În cancerul invaziv al colului uterin medicul poate solicita tomografia computerizată cu substanță de contrast i.v. PET CT. | B |
| Argumentare | Utilizarea PET CT poate crește rata de detecție a determinărilor secundare ganglionare în cancerul de col uterin. ^(16,17) | III |
| Standard | Stadializarea este indicat să fie făcută după clasificarea TNM și a stadializării clinice FIGO (2018) (vezi Anexa 9). | C |
| Argumentare | Stadializarea TNM include evaluarea clinică și imagistică. Stadializarea FIGO este eminent clinică și nu este întotdeauna exactă; are însă avantajul unei largi răspândiri și utilizări facile. ^(8,9,11,18) | IV |
| Standard | Medicul trebuie să indice ca suspiciunea de invazie vezicală sau rectală să fie confirmată biopsic. | C |
| Argumentare | Confirmarea biopsică este necesară pentru includerea pacientelor în stadiul IV și adaptarea strategiei terapeutice. ^(9,10,11) | IV |

6 CONDUITĂ

6.1 Leziunile *in situ*

6.1.1 Conduita în cazul carcinomului *in situ* de col uterin/CIN III

| | | |
|-----------------|---|------------|
| Standard | În cazul pacientelor cu biopsie CIN III sau carcinom <i>in situ</i> se indică conizația în scop diagnostic și terapeutic, cu examinarea obligatorie a marginilor de rezecție, exceptând gravidele (vezi Anexa 5). | A |
| Argumentare | Urmărirea prin colposcopie a leziunilor CIN III, carcinom <i>in situ</i> este inacceptabilă. ^(6,7) | Ib |
| Standard | Urmărirea post excizie se poate realiza prin coteștare la 12 și 24 de luni, iar dacă aceste evaluări sunt negative se indică coteștare la 3 ani. | B |
| Argumentare | În cazul pacientelor care au fost tratate pentru CIN III urmărirea are ca scop depistarea precoce a apariției altor leziuni, cu risc de progresie către cancer. ⁽⁷⁾ | IIb |
| Standard | Carcinomul <i>in situ</i> cu margini pozitive la conizație, impune histerectomia în cazul pacientelor care nu doresc conservarea fertilității și reexcizie la cele care doresc conservarea fertilității. | B |
| Argumentare | Pacientele care doresc conservarea fertilității, cu carcinom <i>in situ</i> sau CIN III și care prezintă margini pozitive la conizație vor fi candidate pentru reconizație/reexcizie. ⁽⁷⁾ | III |
| Standard | Pacientele cu carcinom <i>in situ</i> tratate conservator vor fi reevaluate peste 6 luni prin colposcopie și coteștare. | B |
| Argumentare | Pacientele care au fost tratate de carcinom <i>in situ</i> necesită urmărire atentă, pentru depistarea precoce a unor noi leziuni apărute. ⁽⁷⁾ | III |

6.1.2 Adenocarcinomul *in situ*

| | | |
|-----------------|---|------------|
| Standard | Adenocarcinomul <i>in situ</i> al colului uterin, poate fi o leziune multicentrică. Adenocarcinomul <i>in situ</i> al colului uterin pe piesa de conizație necesită histerectomie la pacientele care nu mai doresc o sarcină și conizație în cazul pacientelor care doresc conservarea fertilității (vezi Anexa 5). | B |
| Argumentare | <ul style="list-style-type: none"> - conizația cu margini de rezecție negative necesită urmărire prin coteștare, colposcopie și curetaj endocervical la 6 luni, timp îndelungat. - marginile de rezecție pozitive impun histerectomia sau trahiectomie, în cazul în care pacientele doresc conservarea fertilității Pacientele care nu sunt histerectomizate necesită urmărire atentă datorită riscului crescut de recidivă sau al prezenței leziunilor multicentrice. ⁽⁷⁾ | III |
| Standard | Conduita terapeutică trebuie să fie stabilită în comisie multidisciplinară, care ar trebui să cuprindă ginecolog oncolog, oncolog medical, radioterapeut, anatomopatolog, imagist. | E |

6.2 Stadiul T1a (IA)

6.2.1 Stadiul T1a1 (IA1)

| | | |
|-----------------|---|----------|
| Standard | Conduita terapeutică depinde de dorința pacientei de a-și conserva fertilitatea, de vârstă și de factorii de agresivitate tumorală prezenți (vezi Anexa 11). | E |
| Standard | Diagnosticul anatomopatologic corect privind extensia pe orizontală și în profunzime a tumorii, invazia limfovaculară și statusul marginilor piesei de excizie/biopsie sunt | B |

| | | |
|------------------------|--|------------|
| | cruciale în stabilirea conduitei. Conizația reprezintă tratamentul de elecție pentru pacientele care doresc păstrarea fertilității. | |
| Argumentare | Riscul diseminării metastatice ganglionare în stadiul IA1 este <1%, iar riscul de recidivă locală invazivă de 2%. (9,10,19-21) | IIa |
| Recomandare | Piesa chirurgicală este recomandat să fie unică, marcată pentru a putea fi orientată corect de anatomopatolog. | E |
| Standard | Buletinul anatomopatologic va menționa obligatoriu statusul marginilor fragmentului excizat (vezi Anexa 7). Acestea vor avea margini de rezecție negative de 3 mm. | A |
| Argumentare | Examinarea marginilor piesei operatorii permite stabilirea conduitei terapeutice definitive și a urmării postoperatorii. (10, 20, 22-24) | Ia |
| Standard | Dacă marginile fragmentului excizat sunt negative pentru cancer invaziv și/sau displazie severă CIN III, se consideră că intervenția efectuată are caracter curativ. | E |
| Recomandare | Dacă marginile sunt pozitive, repetarea conizației în aceleași condiții sau efectuarea trahectomiei este necesară pentru excluderea unui stadiu mai avansat și pentru îndepărtarea țesutului tumoral rezidual. Evaluarea ganglionară nu este indicată în stadiul T1a1 fără invazie limfovasculară, dar poate fi luată în considerare pentru cazurile cu invazie limfovasculară prezentă. Identificarea și excizia ganglionului santinelă pot fi luate în considerare pentru stadializare. Metastazele ganglionare confirmate histopatologic intraoperator contraindică continuarea intervenției chirurgicale conservatoare (trahectomie radicala) | B |
| Argumentare | În cazul pacientelor cu margini negative ale fragmentului excizat și curetaj endocervical negativ, riscul recidivei unei leziuni invazive este 4%. (9,10,20-22) Prezența metastazelor ganglionare indică un stadiu mai avansat de boală la care se recomandă terapie sistemică și radioterapie. (11,25,26) | IIb |
| Recomandare | Pentru pacientele care nu doresc păstrarea fertilității, diagnosticate ca stadiul IA1 fără invazia spațiului limfovascular, se poate indica histerectomia totală simplă. | B |
| Argumentare | Îndepărtarea în totalitate a colului uterin reduce riscul apariției metastazelor ganglionare/recidivei locale. (9,10,20-24) | III |
| Recomandare | Pentru stadiul IA1 cu invazia spațiului limfovascular la pacientele care nu doresc păstrarea fertilității se recomandă histerectomie cu limfadenectomie pelvină (se poate efectua tehnica ganglionului santinelă). Pentru pacientele cu stadiul IA1 și margini pozitive la conizație care nu doresc păstrarea fertilității se recomandă histerectomie cu limfadenectomie pelvină. | B |
| Argumentare | Prezența metastazelor ganglionare indică un stadiu mai avansat de boala la care se indica terapie sistemică și radioterapie. (10,20,22,25,26) | III |
| >Recomandare | Pentru pacientele aflate în premenopauză, se recomandă să se indice conservarea ovarelor. | B |
| Argumentare | Beneficiile păstrării funcției ovariene depășesc posibilele riscuri de apariție a metastazelor ovariene. Salpingectomia bilaterală reduce riscul de cancer de ovar. (8,20-21, 23-24, 27) | III |
| >Recomandare | Se recomandă anexectomia bilaterală în următoarele situații: – pacientă aflată la menopauză – existența unei patologii anexiale asociate | B |

| | | |
|---------------------------------|---|------------|
| Argumentare | – pacienta nu dorește păstrarea anexelor. Conduita chirurgicală trebuie adaptată și situației intraoperatorii (prezența patologiei asociate anexiale), vârsta pacientei, dorința acesteia. ^(9,20-21, 23-24) | III |
| Standard | În cazul pacientelor inoperabile din motive medicale, medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul de radioterapie (vezi Anexa 12). | B |
| Argumentare | În lipsa unui tratament adecvat, evoluția către un stadiu mai avansat este certă, radioterapia putând împiedica acest lucru. ^(28,29) | III |
| 6.2.2 Stadiul T1a2 (IA2) | | |
| Standard | Histerectomia radicală modificată cu limfadenectomie pelvină (HRLP) reprezintă tratamentul de elecție în acest stadiu (vezi Anexa 13). | 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%. ^(9,11,30-33) | IIa |
| >Opțiune | În cazul pacientelor aflate în premenopauză și care nu au patologie anexială asociată, se poate indica conservarea ovarelor. | B |
| Argumentare | Beneficiile păstrării funcției ovariene depășesc posibilele riscuri de apariție a metastazelor ovariene. ^(9,11,30-33) | III |
| Standard | În cazul pacientelor inoperabile din motive medicale sau care refuză intervenția chirurgicală, medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul de radioterapie. | B |
| Argumentare | Radioterapia reprezintă o alternativă de tratament în lipsa posibilității aplicării tratamentului chirurgical. ^(28,29,34,35) | IIb |
| Recomandare | În cazul pacientelor tinere care doresc păstrarea fertilității, medicul poate practica trahelectomie radicală și limfadenectomie pelvină bilaterală. | B |
| Argumentare | Trahelectomia radicală s-a dovedit a fi o alternativă posibilă în cazul pacientelor tinere ce doresc păstrarea fertilității, rezultatele din punctul de vedere al supraviețuirii fiind similare cu cele în care s-a practicat histerectomia. ⁽³⁶⁻³⁹⁾ | IIa |
| Recomandare | Cerclajul intraoperator permanent este necesar după trahelectomie. Completarea chirurgiei cu histerectomie după încheierea planului familial nu e necesară. | E |
| 6.3 Stadiul T1b (IB) | | |
| 6.3.1 Stadiul T1b1 (IB1) | | |
| Standard | Tratamentul de elecție este reprezentat de HRLP (vezi Anexa 13). Limfadenectomia para-aortică este opțională. | B |
| Argumentare | Pacienta aflată în stadiul T1b1 (IB1) este considerată a fi candidata ideală pentru HRLP, chirurgia având avantajul unei stadializări postchirurgicale corecte, care se va reflecta într-o terapie adjuvantă adecvată. ^(9,11,45) Limfadenectomia para-aortica se efectueaza in scop de stadializare si se face pana la originea arterei mezenterice inferioare. ^(9,10, 40, 41, 42, 43, 44) | IIa |
| Opțiune | Pacientele care nu sunt candidate pentru intervenție chirurgicală sau o refuză pot fi tratate cu radiochimioterapie (vezi Anexa 14). | C |
| Argumentare | Chimioterapia neoadjuvantă urmată de intervenție chirurgicală nu este recomandată. ^(9,11,45) | IV |

| | | |
|--|--|------------|
| Standard | În cazul pacientelor 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 pacientelor tinere ce doresc păstrarea fertilității, rezultatele din punctul de vedere al supraviețuirii fiind similare cu cele la care s-a practicat histerectomia. (36-39, 45-49) Tratamentul de păstrare a fertilității este validat în cazul stadiului IB1 în principal pentru tumorile sub 2 cm (nu se recomandă la pacientele cu tumori voluminoase sau agresive, de exemplu neuroendocrine sau carcinom cu celule clare). (11,46-48) | IIa |
| Standard | În cazul în care rezultatul examenului histopatologic indică: – ganglioni pelvini pozitivi – margini chirurgicale pozitive (vagin/parametre) – parametre invadate – invazie limfovasculară pacienta se îndrumă către serviciul oncologic (iradiere pelvină externă postoperatorie, asociată cu chimioterapie bazată pe cisplatin). | B |
| Argumentare | Radioterapia este eficientă pe zone mai greu accesibile chirurgiei (zona externă a pediculilor subureterali, paracolpos) și acționează și pe ganglionii limfatici. (50-53) | IIa |
| Opțiune | Medicul poate să îndrume pacienta către serviciul de radioterapie pentru iradierea postoperatorie a ganglionilor paraaortici, în cazul: – tumorilor cervicale > 4 cm SAU – 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. (50-53) | IIb |
| 6.3.2 Stadiul T1b2 (IB2), (IB3) | | |
| Standard | Echipe multidisciplinară poate propune pacientei în stadiul T1b2 (IB2), (B3) trei opțiuni terapeutice: – chimioterapie (cisplatin) asociată cu radioterapie definitivă (externă și brahiterapie) SAU – HRLP, cu sau fără limfadenectomie para-aortică, SAU – radioterapie externă, chimioterapie de radiosensibilizare (cisplatin) și brahiterapie, urmate de histerectomie adjuvantă. | B |
| Argumentare | Strategia terapeutică trebuie să evite combinarea chimioradioterapiei cu chirurgia radicală. (9-11,34,35, 55,56) Histerectomia după radiochimioterapie asigra un control local mai bun al bolii dar nu influențează rata globală de supraviețuire și se asociază cu creșterea marcată a morbidității. (10, 40-44, 54) | IIa |
| Opțiune | În cazul în care intervenția este contraindicată sau refuzată, medicul poate îndruma pacienta către radiochimioterapie. | B |
| Argumentare | Radiochimioterapia poate avea aceeași rata de vindecare ca și chirurgia primară și poate fi indicată în cazurile inoperabile din motive medicale sau în cazul pacientelor care acceptă mai ușor radioterapia decât intervenția chirurgicală. | IIb |

6.4 Stadiul II (T2)

6.4.1 Stadiul IIA

6.4.1.1 Stadiul IIA1 (T2a1)

| | | |
|---------------------|---|--------------------------|
| Standard | Tratamentul chirurgical este de elecție și este reprezentat de HRLP. | B |
| Argumentare | Chirurgia are avantajul unei stadializări postchirurgicale corecte, care se va reflecta într-o terapie adjuvantă adecvată. ^(9,10,11,37) | IIa |
| Standard | Se recomandă evitarea asocierii chirurgiei radicale cu radioterapia. | B |
| Argumentare | Combinarea chirurgiei radicale și a radioterapiei duce la creșterea morbidității. ⁽¹⁰⁾ | IIa |
| Opțiune | Intervenția chirurgicală poate debuta cu evaluarea ganglionilor pelvini. Invazia ganglionară poate fi stabilită intraoperator prin examen extemporaneu al ganglionului santinelă sau al ganglionilor suspecti. Metastazele ganglionare confirmate histopatologic intraoperator contraindică continuarea intervenției chirurgicale. | C |
| Argumentare | Prezența metastazelor ganglionare indică un stadiu avansat de boală pentru care se recomandă terapia sistemică și radioterapie. ^(9,55) | IV |
| Opțiune | Echipa multidisciplinară va recomanda conduită terapeutică în funcție de stadializarea imagistică (IRM, CT și PET-CT cu substanță de contrast) sau chirurgicală (evaluare chirurgicală extraperitoneală sau laparoscopică) astfel: – Histerectomie radicală modificată și limfadenectomie pelvină, în caz de ganglioni negativi SAU – Chimioterapie (cisplatin) asociată cu radioterapie externă și brahiterapie, în caz de ganglioni pozitivi. | B |
| Argumentare | Studiul GOG sugerează un prognostic mai bun la pacientele la care s-a practicat stadializarea chirurgicală comparativ cu cele stadializate imagistic. ^(11, 59) Tehnica ganglionului santinelă are cea mai bună acuratețe pentru tumori cervicale mai mici de 2 cm. ^(40,57,58) Limfadenectomia pelvină extensivă poate fi evitată într-o proporție mare a cancerelor aflate în stadii precoce. ^(25,26, 60) | IIb III |
| >Standard | În cazul pacientelor operate fără evaluare ganglionară în care rezultatul examenului histopatologic indică: – ganglioni pelvini pozitivi – margini chirurgicale pozitive (vagin/parametre) – parametre invadate – invazie limfovasculară pacienta se îndrumă către serviciul oncologic (iradiere pelvină externă postoperatorie, asociată cu chimioterapie bazată pe cisplatin). | B |
| Argumentare | Radioterapia este eficientă pe zone mai greu accesibile chirurgiei (zona externă a pediculilor subureterali, paracolpos) și acționează și pe ganglionii limfatici. ^(39,45,46,47) | IIa |
| Opțiune | Echipa multidisciplinară poate să îndrume pacienta către serviciul de radioterapie pentru iradierea postoperatorie a ganglionilor paraaortici, în cazul: – tumorilor cervicale > 4 cm SAU – 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. ^(39,45,46,47) | IIb |

| | | |
|---|---|------------|
| 6.4.1.2 Stadiul IIA2 (T2a2) | | |
| Standard | Echipe multidisciplinare pot recomanda în stadiul local avansat T2a2 una din următoarele opțiuni: <ul style="list-style-type: none"> - chimioterapie (cisplatin) asociată cu radioterapie definitivă (externă și brahiterapie) SAU - HRLP cu sau fără limfadenectomie para-aortică SAU - radioterapie externă, chimioterapie de radiosensibilizare (cisplatin) și brahiterapie, urmate de histerectomie adjuvantă. | B |
| Argumentare | Radioterapia poate avea aceeași rată de vindecare ca și chirurgia primară și poate fi indicată în cazurile inoperabile din motive medicale sau în cazul pacientelor care acceptă mai ușor radioterapia decât intervenția chirurgicală. Strategia terapeutică trebuie să evite combinarea chimioradioterapiei cu chirurgia radicală deoarece crește morbiditatea în mod semnificativ și nu are impact asupra supraviețuirii. ^(9,10,11,34,35,48) În cazul tumorilor mai mari de 4 cm, rata de invazie ganglionară asociată este mare, de aceea se recomandă radioterapia. ^(10, 11, 34, 40-44, 48, 54) | IIb |
| Opțiune | Strategia chirurgicală este de preferat la pacientele fără factori de prognostic negativ (dimensiune tumorală, invazie spațiu limfovacular, profunzimea invaziei stromale). | E |
| Opțiune | Disecția ganglionilor paraaortici, cel puțin până la nivelul arterei mezenterice inferioare poate fi luată în calcul pentru stadializare înaintea chimioradioterapiei și brahiterapiei dacă nu este evidentă imagistic invazia acestora. | C |
| Argumentare | Studiul GOG sugerează un prognostic mai bun la pacientele la care s-a practicat stadializarea chirurgicală comparativ cu cele stadializate imagistic. ^(11,59) | IV |
| 6.4.2 Stadiul IIB (T2b) | | |
| Standard | În stadiul IIB se recomandă: <ul style="list-style-type: none"> - chimioterapie asociată cu radioterapie externă și brahiterapie - radioterapie, chimioterapie de radiosensibilizare cu agenți de Platină și brahiterapie, urmate de histerectomie adjuvantă în cazuri individualizate. | B |
| Argumentare | Stadiul IIB este considerat un stadiu avansat de boală, necesitând radiochimioterapie ca primă secvență terapeutică. ^(9, 47, 61,62, 244) | IIa |
| Opțiune | În cazul în care la examenul CT se constată ganglioni paraaortici măriți (>1 cm) medicul radioterapeut poate să indice iradierea profilactică a ganglionilor paraaortici. | B |
| Argumentare | Afectarea ganglionilor paraaortici reprezintă un factor de prognostic negativ. Dacă există șansa obținerii controlului tumorii primare prin radiochimioterapie se aplică tehnica „câmp extins” asociată cu chimioterapie cu cisplatin. ⁽⁶³⁾ | IIb |
| 6.5 Stadiul III (T3) | | |
| 6.5.1 Stadiul T3a/b (IIIA, IIIB), IIIC | | |
| Standard | Radioterapia concomitentă (radioterapia externă și brahiterapia endocavitară utero-vaginală, asociate cu chimioterapia bazată pe cisplatin) reprezintă tratamentul de elecție. | B |
| Argumentare | Stadiul III este un stadiu avansat de boală, tratamentul chirurgical primar fiind exclus. ⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾ | III |

| | | |
|----------------|--|-----------|
| Opțiune | O opțiune de tratament chirurgical în stadiul III poate fi reprezentată de histerectomie adjuvantă sau pelvectomie (vezi Anexa 15). | C |
| Argumentare | Exenterația pelvină reprezintă un procedeu chirurgical ultraradical care poate fi oferit unui număr foarte redus de pacienți cu boală recidivată după terapia primară a cancerului de col uterin. Selecția pacienților trebuie să fie foarte riguroasă, fără adenopatie paraaortică, iar intervenția trebuie efectuată numai în clinici care au experiență în tratarea și îngrijirea complexă a acestor cazuri. ^(10,70-74) Prezența ganglionilor paraaortici pozitivi (stadiul IIIC2) contraindică pelvectomia. | IV |

| | | |
|----------------|---|------------|
| Opțiune | În cazul în care investigațiile imagistice de stadializare indică probabilitate de invazie ganglionară regională, pelvină sau lomboortică, se poate administra o suplimentare de radioterapie externă (boost) la nivelul ganglionilor limfatici invadați. | B |
| Argumentare | Iradierea ganglionilor paraaortici scade riscul recidivei și a metastazelor la distanță. ^(11, 64, 65, 66) | IIb |

6.6 Stadiul IV (T4)

6.6.1 Stadiul IVA

| | | |
|-----------------|--|-----------|
| Standard | Radiochimioterapia concomitentă (radioterapia externă plus brahiterapia endocavitară utero-vaginală, asociate cu chimioterapia bazată pe cisplatin) reprezintă tratamentul de elecție. | A |
| Argumentare | Stadiul IV este un stadiu avansat de boală, tratamentul chirurgical primar fiind exclus. ⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾ | Ia |

6.6.2 Stadiul IVB

| | | |
|-----------------|---|-----------|
| Standard | Se recomandă evaluarea preterapeutică (în scopul stabilirii extensiei bolii, a comorbidităților) și discutarea beneficiilor și riscurilor asociate oricărei variante terapeutice propuse în cadrul comisiei multidisciplinare. | A |
| Argumentare | Chimioterapia pe bază de săruri de platină, asociată sau nu cu tratament antiangiogenic (Bevacizumab), este tratamentul de elecție în acest stadiu. ⁽⁷⁷⁾ | Ib |
| Opțiune | Radioterapia paliativă - pentru tumora primară sau metastaze la distanță (osoase, cerebrale etc.) sau radiochimioterapia sunt utile în unele cazuri selecționate. Chimioradioterapia cu câmpuri extinse, definitivă, cu intenție curativă, poate fi recomandată pacienților cu boală metastatică limitată la nivelul ganglionilor para-aortici sau supraclaviculari. Tratamentul chirurgical și/sau chimioterapic ulterior poate fi recomandat cazurilor atent selecționate. Radioterapia cu rol hemostatic poate fi recomandată. | C |
| Argumentare | În stadiul IVB tratamentul vizează, în majoritatea cazurilor, doar îmbunătățirea calității vieții ^(11,75, 76) , fără a exclude posibilitatea creșterii supraviețuirii ⁽⁷⁷⁾ (vezi Anexele 12 și 14). | IV |

6.7 Situații particulare

6.7.1 Cancerul colului uterin restant

| | | |
|-----------------|---|------------|
| Standard | Medicul trebuie să utilizeze aceeași stadializare și aceleași indicații terapeutice ca cele ale cancerului de col uterin pe uter intact. Adaptarea brahiterapiei poate fi necesară. | B |
| Argumentare | Absența corpului uterin nu modifică planul terapeutic. ^(78,79) | III |

6.7.2 **Cancerul de col uterin asociat sarcinii**

| | | |
|--|---|------------|
| Standard | Fiecare caz trebuie discutat în echipă multidisciplinară. Aceasta va stabili indicația terapeutică în funcție de stadiul bolii, vârsta sarcinii și dorința pacientei față de sarcina actuală și conservarea fertilității. Scopul principal al tratamentului recomandat va fi siguranța oncologică a femeii gravide, alături de supraviețuirea fără morbiditate adițională pentru făt. | B |
| Argumentare | Tratamentul va fi individualizat în funcție de stadiul bolii și de vârsta sarcinii în momentul precizării diagnosticului. ⁽⁸⁰⁻⁸⁴⁾ Gravida trebuie implicată în decizia terapeutică, optând pentru tratament imediat sau întârzierea terapiei până la maturitatea fetală documentată. ⁽⁸⁵⁻⁸⁸⁾ | IIb |
| Standard | Pentru diagnosticul cancerului de col la femeia gravidă medicul trebuie să indice practicarea biopsiei cervicale. Biopsia poate fi efectuată cu biotomul, bisturiul, ansa sau acul diatermic, laserul. În afară de diagnosticul clinic și histopatologic, metodele imagistice preferate pentru stadializare clinică sunt IRM-ul și ecografia. | 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. ^(10,11,84) | 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. ^(10,84) | IIa |
| 6.7.2.1 Carcinomul cervical in situ | | |
| Opțiune | În cazul gravidelor cu carcinom cervical <i>in situ</i> , 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 carcinomului in situ fiind lentă. ⁽⁸⁹⁾ | IIb |
| >Opțiune | În cazul pacientelor cu carcinom <i>in situ</i> , 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. ^(10,20,89-90) | III |
| Standard | Medicul trebuie să realizeze reevaluarea pacientelor cu carcinom cervical in situ la 6 săptămâni postpartum. | B |
| Argumentare | După terminarea perioadei de lehuzie eventualul tratament poate fi aplicat cu riscuri mai mici de apariție a complicațiilor. ^(89,90) | III |
| 6.7.2.2 Stadiul IA1 (T1a1) | | |
| 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 negravidе. ^(91,92) | 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. ^(93,94) | III |

6.7.2.3 Trimestrul I de sarcină

6.7.2.3.1 Stadiul IA2 (T1a2) și IIA (T2a1-2)

| | | |
|-----------------|--|------------|
| 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. ^(10,91,95,96) Pacientele tinere cu cancer cervical incipient pot opta pentru HRLP și evitarea radioterapiei. Este evitată astfel fibroza postradioterapie și se conservă funcția ovariană. ⁽⁹⁾ | IIb |
| Opțiune | Trahelectomia radicală vaginală cu limfadenectomie pelvină, cu conservarea sarcinii, poate fi considerată o opțiune în cazuri atent foarte selecționate. Invazia ganglionilor suspecti imagistic poate fi verificată histopatologic înainte de 24 de săptămâni de sarcină, de preferat printr-o metodă minim invazivă. | B |
| Argumentare | În literatură au fost raportate câteva cazuri tratate cu succes. ^(11,82, 97-98) | IIb |
| Standard | În cazurile în care intraoperator se constată invazie ganglionară sau parametrială, medicul trebuie să îndrume postoperator pacienta către serviciul oncologic pentru chimioradioterapie adjuvantă. | B |
| Argumentare | Chimioradioterapia are caracter adjuvant și reduce riscul de recidivă pelvină și de metastaze la distanță. ⁽⁹⁹⁾ | IIa |

6.7.2.3.2 Stadiu IIB (T2b) și III (T3a-b, IIIC)

| | | |
|------------------------|--|------------|
| 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. ^(10, 100) | IIb |
| >Recomandare | Pentru avortul terapeutic medical se recomandă medicului utilizarea prostaglandinelor. În lipsa răspunsului se poate recurge la dilatarea mecanice (laminaria). | B |
| Argumentare | Efectuarea curetajului în lipsa unei pregătiri prealabile a colului uterin poate fi dificil de efectuat datorită modificărilor induse de procesul neoplazic. ^(95, 96, 99, 101) | III |
| >Standard | După avortul terapeutic medical, medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru chimioradioterapie. | B |
| Argumentare | Se va aplica aceeași conduită ca și în cazul pacientelor negravidă. ^(83, 91) | IIb |

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. ^(83, 89, 90, 96) | III |
| Standard | Medicul trebuie să obțină consimțământul informat al pacientei înainte 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. ⁽⁹⁶⁾ | |
| Recomandare | În cazul în care pacienta optează pentru întreruperea cursului sarcinii, se recomandă medicului utilizarea de metode medicale (prostaglandine, sonda Foley) pentru evacuarea fătului. | B |
| Argumentare | În trimestrul al II-lea de sarcină este necesară maturarea colului pentru a face posibilă evacuarea fătului. ⁽¹⁰¹⁾ | III |
| Standard | În stadiile IA2-IIA (T1a2 - T2a1-2) în care pacienta optează pentru întreruperea cursului sarcinii medicul trebuie să indice HRLP. | B |
| Argumentare | Se va aplica astfel același tratament ca și în cazul pacientelor negravidă aflate în stadiul IA2-IIA (T1a2-T2a1-2). ^(10,91,96) | III |
| Standard | În stadiile IA2-IIA (T1a2 - T2a1-2) 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 (documentarea ecografică a vârstei sarcinii este superioară) 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. ^(10,87-88, 91,96,102-107,108-109) | III |
| Standard | În stadiile IIB-III (T2b - T3a-b) în care pacienta optează pentru întreruperea cursului sarcinii medicul trebuie să indice evacuarea fetală, urmată de chimioradioterapie. | B |
| Argumentare | Radioterapia induce moartea produsului de concepție și se consideră neetică aplicarea acesteia cu produsul de concepție in utero. ^(95, 96,99-100,110-111) | III |
| Standard | În stadiile IIB-III (T2b – T3a-b) 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 chimioradioterapie. | 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. ^(83, 91, 99, 102-107,110-111) | IIb |
| Standard | După finalizarea sarcinii, medicul trebuie să indice strategia terapeutică în funcție de stadiul bolii. | B |
| Argumentare | După naștere, radioterapia și chimioterapia pot fi folosite conform aceluiași recomandări ca și în cazul pacientelor negravidă. ^(83, 91,99-100, 101-107, 110-111) | III |
| 6.7.2.5 Trimestrul III de sarcină | | |
| Recomandare | În stadiul IA1 (T1a1) medicului i se recomandă practicarea unei conizații cervicale la 6 săptămâni: | B |
| | – după nașterea naturală (la termen) SAU | |
| | – după operația cezariană (impusă de condiții obstetricale). | |
| 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. ^(10, 20,89,90,91,92) | IIb |
| Standard | Pentru stadiile IA2, IB-IIA (T1a2, T1b-T2a), 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. ^(10, 91, 96) | IIb |

| | | |
|-----------------|--|------------|
| Standard | În stadiile IIB-IIIB, IIIC medicul trebuie să practice operația cezariană și apoi trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru chimioradioterapie. | B |
| Argumentare | Se va aplica același tratament corespunzător stadiului ca și în cazul pacientelor negravidе. ^(10, 91, 96, 110-111) | 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. ⁽¹⁰²⁻¹⁰⁷⁾ | 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 un carcinom în stadiul IA1 (T1a1), fără invazie vasculolinfatică (LVSI) medicul trebuie să nu indice terapie adjuvantă. | B |
| Argumentare | Histerectomia este considerată ca fiind suficientă în stadiile 0 și IA1. ^(9, 10, 11, 19, 20, 21) | III |

| | | |
|-----------------|--|------------|
| Standard | În cazul unei leziuni invazive în stadiul IA1 (T1a1), dar cu LVSI sau în stadiile IA2 sau IB, medicul trebuie să adopte o conduită bazată pe statusul marginilor chirurgicale. | B |
| | Dacă marginile chirurgicale sunt negative în stadiile IA1-IB (T1a1 - T2b) sunt posibile două opțiuni: | |
| | <ul style="list-style-type: none"> - RT pelvină asociată sau nu cu CMT și brahiterapie; opțiunea este indicată în caz de factori de risc (LVSI, tumoră mare); - Reintervenție chirurgicală constând în parametrectomie, vaginectomie superioară, limfadenectomie pelvină cu/fără biopsii ganglionare para-aortice. | |
| | Dacă marginile chirurgicale sunt pozitive iar investigațiile imagistice sunt negative pentru invazie ganglionară echipa multidisciplinară va recomanda: | |
| | <ul style="list-style-type: none"> - Chimioterapie și radioterapie pelvisului. Brahiterapia va fi individualizată (statusul marginilor vaginale) <p>SAU</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reintervenția chirurgicală constând în parametrectomie, vaginectomie superioară, limfadenectomie pelvină cu/fără biopsii ganglionare para-aortice. | |
| 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). ^(9, 10, 80,81) | III |

6.7.4 **Cancer de col uterin recidivat sau metastazat**

| | | |
|-----------------|--|------------|
| Standard | Se recomandă discutarea tuturor acestor cazuri în cadrul echipei multidisciplinare, pentru a stabili evaluările necesare, tratamentul, obiectivele propuse și urmărirea pacientelor. | B |
| | Recomandările vor ține cont de localizarea recidivei și de tratamentele administrate anterior. | |
| | Orice recidivă trebuie confirmată histo-patologic, cu excepția situațiilor în care acesta presupune manevre/proceduri care asociază riscuri considerate inacceptabile. | |
| | Participarea acestor paciente în studiile clinice trebuie încurajată. | |
| 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 maximă admisă (toxicitate la nivelul organelor sănătoase din jur). ⁽¹¹²⁻¹¹⁴⁾ | III |
| | Obținerea de probe histologice poate permite identificarea unor biomarkeri predictivi | |

| | | |
|---|---|------------|
| | <p>pentru tratament.</p> <p>Participarea la studii clinice este singura modalitate de acumulare de dovezi clinice privind efectele tratamentelor administrate.</p> | |
| >Opțiune | În cazul unei recidive pelvine, dacă pacienta a fost tratată prin radioterapie externă ± brahiterapie, se poate indica secvența chirurgicală, dacă este posibilă tehnic. | B |
| Argumentare | Secvența chirurgicală este indicată deoarece reiradierea determină complicații importante (fistule intestinale sau vezicale, cancere post-iradiere). ⁽¹¹³⁻¹¹⁴⁾ | III |
| Opțiune | În cazul metastazelor la distanță, se poate indica chimioterapie sau iradiere paliativă. | B |
| Argumentare | Chimioterapia sau iradierea paliativă pot ameliora simptomatologia și evoluția clinică a pacienților cu metastaze la distanță. ^(112, 114) | IIb |
| Opțiune | Tratamentul paliativ trebuie stabilit în cadrul echipei multidisciplinare; prezența unui specialist în paliative este recomandată. | B |
| Argumentare | Chimioterapia cu taxani și săruri de platină, cu sau fără Bevacizumab, este recomandarea de primă intenție. Nu există standard de tratament pentru linia de II-a și ulterior. Chimioterapia paliativă poate ameliora simptomatologia și evoluția clinică a pacienților cu metastaze la distanță. ^(112, 114) | IIb |
| 6.7.5 Cancer de col uterin cu complicații hemoragice | | |
| Standard | În cazul hemoragiei datorate cancerului de col uterin, se poate indica 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. ⁽¹¹⁵⁾ | IIb |
| Standard | În cazul hemoragiei datorate cancerului de col uterin, medicul trebuie să controleze sângerarea prin meșaj, ligatura extraperitoneală a arterelor hipogastrice sau embolizări selective a vaselor interesate. | B |
| Argumentare | Aceste metode oferă timpul necesar apariției efectului hemostatic al radioterapiei. ⁽¹¹⁶⁾ | 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 poate să indice efectuarea examenului citologic la fiecare 6 luni 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. De asemenea, fistulele vezicale sau rectale pot să apară ca urmare a radioterapiei. ^(3, 4, 5) | III |
| Opțiune | Testele imagistice și de laborator vor fi recomandate pe baza simptomatologiei și rezultatelor examenului clinic. Se recomandă utilizarea aceleiasi metode imagistice de urmarire ca cea utilizată inițial. Se recomandă utilizarea PET/CT în cazurile cu suspiciune de recidivă pentru care se poate indica tratament curativ. | E |

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 specialistul oncolog medical, radioterapeut și anatomopatolog. | E |
| Opțiune | Medicul poate îndruma pre sau post-tratament către consiliere psihologică pacientele diagnosticate cu cancer de col uterin, în cadrul spitalului sau extern. | E |
| Standard | Ginecologul/chirurgul cu supraspecializare în ginecologie oncologica trebuie să trateze chirurgical pacientele diagnosticate cu cancer de col uterin. | E |
| Standard | Spitalele în care se realizează tratamentul pacientelor 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 |

9 BIBLIOGRAFIE

Introducere

1. Centrul de Calcul, Statistică Sanitară și Documentare Medicală: *Registrul Național de Cancer*, MS, București.
2. Dugué PA1, Rebolj M, Hallas J, Garred P, Lyng E . Risk of cervical cancer in women with autoimmune diseases, in relation with their use of immunosuppressants and screening: population-based cohort study. *Int J Cancer*. 2015 Mar 15;136(6):E711-9. doi: 10.1002/ijc.29209. Epub 2014 Sep 24.
3. Hjalmar Wadström, Elizabeth V. Arkema, Christopher Sjöwall, et al. Cervical neoplasia in systemic lupus erythematosus: a nationwide study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Apr; 56(4): 613–619.
4. 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.
5. Colombo N., Carinelli S, Colombo A, Marini C, Rollo D, Sessa C, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group, Clinical Practice Guidelines, Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23(Supplement 7): vii27-vii32, 2012, doi:10.1093/annonc/mds268.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Cervical Cancer Version 2.2019 — October 12, 2018.

Evaluare și diagnostic

1. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Womens Health Care Physicians. Cervical cancer screening guidelines. FAQ085, September 2017 <https://www.acog.org/Patients/FAQs/Cervical-Cancer-Screening>
2. Warner K. Huh, Kevin A. Ault, David Chelmow et al. Use of Primary High-Risk Human Papillomavirus Testing for Cervical Cancer Screening: Interim Clinical Guidance. *J Lower Gen Tract Dis* 2015;19:91–96
3. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383:524–32.
4. Screening for Cervical Cancer. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement *JAMA*. 2018;320(7):674-686. doi:10.1001/jama.2018.10897
5. Nicolae Gică, Anca Panaitescu, Botezatu Radu, Gheorghe Peltecu, Conduita în cazul leziunilor precursore ale cancerului de col uterin, în Leziuni precursore ale cancerului de col uterin. *Editura Universitară Carol Davila*. 2018, 8:107-132.
6. Michelle J. Khan, Claudia L. Werner, Teresa M. Darragh et al. ASCCP Colposcopy Standards: Role of Colposcopy, Benefits, Potential Harms, and Terminology. *J Low Genit Tract Dis* 2017;21: 223–229
7. L. Stewart Massad, Mark H. Einstein, Warner K. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, Volume 17, Number 5, 2013, S1YS27
8. Congress of Gynecology and Obstetrics. Rio de Janeiro, Brazil, October 14-19, 2018. *Int J Gynecol Obstet* 2018;143(Suppl.3);
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Cervical Cancer Version 2.2019 — October 12, 2018,
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. 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.
11. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer. *Virchows Arch*. 2018 Jun;472(6):919-936.
12. Bijen CB, de Bock GH, ten Hoor KA, Nijman HW, Hollema H, Mourits MJ. Role of endocervical curettage in the preoperative staging of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2009 Mar;112(3):521-5.
13. Gage, JC, Hanson, VW, Abbey, K, et al. Number of Cervical Biopsies and Sensitivity of Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2006; 108:264.
14. Qin Y, Peng Z, Lou J, Liu H, Deng F, Zheng Y. (2009), Discrepancies between clinical staging and pathological findings of operable cervical carcinoma with stage IB–IIB: A retrospective analysis of 818 patients. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 49: 542-544.
15. 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.
16. Perry W. Grigsby. The prognostic value of PET and PET/CT in cervical cancer. *Cancer Imaging*. 2008; 8(1): 146–155.

17. Mirpour S, Mhlanga JC, Logeswaran P, Russo G, Mercier G, Subramaniam RM. The Role of PET/CT in the Management of Cervical Cancer. *American Journal of Roentgenology* 2013 201:2, W192-W205.
18. American Joint Committee on Cancer. Part XII Female Reproductive Organs. – 52.Cervix Uteri. *Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017)* published by Springer International Publishing.
19. 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.
20. Sevin, BU, Nadji, M, Averette, HE, et al. Microinvasive carcinoma of the cervix. *Cancer* 1992; 70:2121.
21. Benedet, JL, Anderson, MC, Buckley, CH, et al. Stage 1A carcinoma of the cervix revisited. *Obstet Gynecol* 1996; 87:1052.
22. Mileskin LR, Narayan K, Moore KN, et al. A phase III trial of adjuvant chemotherapy following chemoradiation as primary treatment for locally advanced cervical cancer compared to chemoradiation alone: Outback (ANZGOG0902/GOG0274/RTOG1174) [abstract]. *Journal of Clinical Oncology* 2014 32:abstract TPS5632. Available at: http://abstracts.asco.org/144/AbstView_144_132544.html.
23. Mota F. Microinvasive squamous carcinoma of the cervix: treatment modalities. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003 Jun;82(6):505-9.
24. 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.
25. Wu Y, Li Z, Wu H, Yu J. Sentinel lymph node biopsy in cervical cancer: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol.* 2013 1(6):1025-1030.
26. Kadkhodayan S, Hasanzadeh M, Treglia G, Azad A, Yousefi Z, Zarifmahmoudi L, Sadeghi R. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: a systematic review and meta-analysis of the pertinent literature. *Eur J Surg Oncol.* 2015 ;41(1):1-20.
27. Salpingectomy for ovarian cancer prevention. Committee Opinion No. 620. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015;125:279–81.
28. Grigsby PW, Perez CA. Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: stage IA and carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991 Jul;21(2):375-8.
29. Amarnath SR. The role of image-guided brachytherapy in the treatment of gynecologic malignancies. *Appl Rad Oncol.* 2015;4(4):4-10.
30. Berek and Hacker's Gynecologic Oncology. Hacker NF, Vermorken JB. Chapter 8. Cervical Cancer. 326-390. LWW; Sixth edition, 2015.
31. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974; 44(2): 265–272.
32. Mota F, Vergote I, Trimbos JB et al. Classification of radical hysterectomy adopted by the Gynecological Cancer Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18(5):1136–1138.
33. Burghardt E, Balzer J, Tulusan AH, Haas J. Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry. *Cancer* 1992;70:648-655.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Sakuragi N1, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R, Fujimoto T, Oikawa M, Fujino T, Fujimoto S. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer.* 1999 1;85(7):1547-54.
41. Nam JH, Park JY, Kim DY, et al. Laparoscopic versus open radical hysterectomy in early-stage cervical cancer: long-term survival outcomes in a matched cohort study. *Ann Oncol* 2012;23:903-911. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21841155>.
42. Kohler C, Mustea A, Marnitz S, et al. Perioperative morbidity and rate of upstaging after laparoscopic staging for patients with locally advanced cervical cancer: results of a prospective randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:503 e501-507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25986030>.
43. Rose PG. Combination therapy: New treatment paradigm for locally advanced cervical cancer? *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:388-390. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21629215>.

44. Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007406. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091632>.
45. 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.
46. Li J, Wu X, Li X, Ju X. Abdominal radical trachelectomy: Is it safe for IB1 cervical cancer with tumors ≥ 2 cm? *Gynecol Oncol*. 2013 Oct;131(1):87-92.
47. Hertel H, Köhler C, Grund D, Hillemanns P, Possover M, Michels W, Schneider A; German Association of Gynecologic Oncologists (AGO). Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: prospectivemulticenter study of 100 patients with early cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2006 Nov;103(2):506-11.
48. Beiner ME, Hauspy J, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, Nofech-Mozes S, Ismiil N, Rasty G, Khalifa MA, Covens A. Radical vaginal trachelectomy vs. radical hysterectomy for small early stage cervical cancer: a matched case-control study. *Gynecol Oncol*. 2008 Aug;110(2):168-71.
49. 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
50. Van de, Putte G, Lie, AK, Vach, W, et al. Risk grouping in stage IB squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005; 99:106.
51. Grigsby, PW. Primary radiotherapy for stage IB or IIA cervical cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996; 61-4.
52. 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.
53. 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.
54. Kim HS, Sardi JE, Katsumata N, et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:115-124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23084091>.
55. Colombo N., Carinelli S, Colombo A, Marini C, Rollo D, Sessa C, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group, Clinical Practice Guidelines, Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23(Supplement 7): vii27-vii32, 2012, doi:10.1093/annonc/mds268.
56. Zivanovic O, Alektiar KM, Sonoda Y, Zhou Q, Iasonos A, Tew WP, Diaz JP, Chi DS, Barakat RR, Abu-Rustum NR. Treatment patterns of FIGO Stage IB2 cervical cancer: a single-institution experience of radical hysterectomy with individualized postoperative therapy and definitive radiation therapy. *Gynecol Oncol*. 2008 Nov;111(2):265-70.
57. Huang H1, Liu J, Li Y, Wan T, Feng Y, Li Z, Huang Q. Metastasis to deep obturator and para-aortic lymph nodes in 649 patients with cervical carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2011 37(11):978-83. doi: 10.1016/j.ejso.2011.08.128.
58. Darlin L1, Persson J, Bossmar T, Lindahl B, Kannisto P, Måsbäck A, Borgfeldt C. The sentinel node concept in early cervical cancer performs well in tumors smaller than 2 cm. *Gynecol Oncol*. 2010 117(2):266-9.
59. Gold MA1, Tian C, Whitney CW, Rose PG, Lanciano R. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 2008 ;112(9):1954-63.
60. Bats AS, Mathevet P, Buenerd A, Orliaguet I, Mery E, Zerdoud S, Le Frère-Belda MA, Froissart M, Querleu D, Martinez A, Leblanc E, Morice P, Daraï E, Marret H, Gillaizeau F, Lécuru F. The sentinel node technique detects unexpected drainage pathways and allows nodal ultrastaging in early cervical cancer: insights from the multicenter prospective SENTICOL study. *Ann Surg Oncol*. 2013 20(2):413-22
61. 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
62. 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
63. 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
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Dottino, PR, Plaxe, SC, Beddoe, AM, et al. Induction chemotherapy followed by radical surgery in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 40:7.
 68. Meden, H, Fattahi-Meibodi, A, Osmers, 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.
 69. 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.
 70. Gizzo S, Ancona E, Saccardi C, et al. Radical trachelectomy: the first step of fertility preservation in young women with cervical cancer (Review). *Oncol Rep* 2013;30:2545-2554. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24065029>.
 71. Altgassen C, Hertel H, Brandstadt A, et al. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26:2943-2951. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18565880>.
 72. Höckel M, Dornhöfer N. Pelvic exenteration for gynaecological tumours: achievements and unanswered questions. *Lancet Oncol*. 2006;7(10):837;
 73. Berek JS, Howe C, Lagasse LD, Hacker NF. Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA. *Gynecol Oncol* 2005; 99:153;
 74. Schneider A, Köhler C, Erdemoglu E. Current developments for pelvic exenteration in gynecologic oncology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21:4
 75. McQuay, HJ, Carroll, D, Moore, RA. Radiotherapy for painful bone metastases: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997; 9:150.
 76. Omura, GA. Chemotherapy for stage IVB or recurrent cancer of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996; :123.
 77. Tewari, K. S., Sill, M. W., Penson, R. T., Huang, H., Ramondetta, L. M., Landrum, L. M., Oaknin, A., Reid, T. J., Leitao, M. M., Michael, H. E., DiSaia, P. J., Copeland, L. J., Creasman, W. T., Stehman, F. B., Brady, M. F., Burger, R. A., Thigpen, J. T., Birrer, M. J., Waggoner, S. E., Moore, D. H., Look, K. Y., Koh, W. J., ... Monk, B. J. (2017). Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet (London, England)*, 390(10103), 1654-1663.
 78. 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
 79. ACOG Practice Bulletin #66: Management of Abnormal Cervical Cytology and Histology. *Obstet Gynecol* 2005; 106:645.
 80. Hacker NF. Cervical cancer. In: Berek JS, Hacker NF. *Practical Gynecologic Oncology*, Lippicott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, pp. 337-395.
 81. 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.
 82. 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.
 83. Economos, K, Veridiano, NP, Delke, I, et al. Abnormal cervical cytology in pregnancy: A 17-year experience. *Obstet Gynecol* 1993; 81:915.
 84. Sood, AK, Sorosky, JI, Krogman, S, et al. Surgical management of cervical cancer complicating pregnancy: a case-control study. *Gynecol Oncol* 1996; 63:294.
 85. Smith LH1, Danielsen B, Allen ME, Cress R. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Oct;189(4):1128-35.
 86. Swenson RE, Goff BA, Koh WJ, et al. Cancer in pregnant patient. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 4th ed, Philadelphia, LWW, 2004, 1279-1311
 87. Sadler L, Sykes P. How little is known about cervical cancer in pregnancy? *Ann Oncol*. 2005 Mar;16(3):341-3.
 88. Morice P1, Narducci F, Mathevet P, Marret H, Darai E, Querleu D; French Working Group on Gynecological Cancers in Pregnancy; Société Française d'Oncologie Gynécologique (SFOG); Société Française de Chirurgie Pelvienne (SFCP); Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF). French recommendations on the management of invasive cervical cancer during pregnancy. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Dec;19(9):1638-41.
 89. Duggan, B, Munderspach, LI, Roman, LD, et al. Cervical cancer in pregnancy: reporting on planned delay in therapy. *Obstet Gynecol* 1993; 82:598
 90. Karam, A, Feldman, N, Holschneider, CH. Neoadjuvant cisplatin and radical cesarean hysterectomy for cervical cancer in pregnancy. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4:375.
 91. Hannigan, EV, Whitehouse HH, 3rd, Atkinson, WD, Becker, SN. Cone biopsy during pregnancy. *Obstet Gynecol*

- 1982; 60:450.
92. Goldberg, GL, Altaras, MM, Block, B. Cone cerclage in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 77:315.
 93. Dunn, TS, Ginsburg, V, Wolf, D. Loop-cone cerclage in pregnancy: a 5-year review. *Gynecol Oncol* 2003; 90:577.
 94. 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.
 95. Hopkins, MP, Lavin, JP. Cervical cancer in pregnancy. *Gynecol Oncol* 1996; 63:293
 96. Sood, AK, Sorosky, JI, Mayr, N, et al. Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: Prognostic variables and delivery routes. *Obstet Gynecol* 2000; 95:832.
 97. Ben-Arie A1, Levy R, Lavie O, Edwards C, Kaplan A. Conservative treatment of stage IA2 squamous cell carcinoma of the cervix during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004 Nov;104(5 Pt 2):1129-31.
 98. Gurney EP1, Blank SV. Postpartum radical trachelectomy for IB1 squamous cell carcinoma of the cervix diagnosed in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Oct;201(4):e8-e10.
 99. 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.
 100. Kal, HB, Struikmans, H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6:328.
 101. Penn, Z, Ghaem-Maghami, S. Indications for caesarean section. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15:1.
 102. 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.
 103. Lyerly, AD, Mitchell, LM, Armstrong, EM, et al. Risks, values, and decision making surrounding pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 109:979.
 104. American College of Obstetricians and Gynecologists and American Academy of Pediatrics. *Guidelines For Perinatal Care*. 5th Ed, 2002.
 105. 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
 106. 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.
 107. 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.
 108. Sood AK1, Sorosky JI. Invasive cervical cancer complicating pregnancy. How to manage the dilemma. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1998 Jun;25(2):343-52.
 109. Van de Nieuwenhof HP1, van Ham MA, Lotgering FK, Massuger LF. First case of vaginal radical trachelectomy in a pregnant patient. *Int J Gynecol Cancer*. 2008 Nov-Dec;18(6):1381-5.
 110. 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.
 111. 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.
 112. 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.
 113. Friedlander, M. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist* 2002; 7:342.
 114. Sommers, GM, Grigsby, PW, Perez, CA, et al. Outcome of recurrent cervical carcinoma following definitive irradiation. *Gynecol Oncol* 1989; 35:150.
 115. Thomas C. Krivak, John W. McBroom, John C. Elkas. *Cervical and Vaginal Cancer*. *Novak's Gynecology* 2002;31
 116. Abu-Rustum NR1, Tal MN, DeLair D, Shih K, Sonoda Y. Radical abdominal trachelectomy for stage IB1 cervical cancer at 15-week gestation. *Gynecol Oncol*. 2010 Jan;116(1):151-2.
 117. Fletcher GH, Wharton JT. Principles of irradiation therapy for gynecologic malignancy. *Curr Probl Obstet Gynecol* 1978;2:2-44
 118. Fukushima K1, Ogawa S, Tsukimori K, Kobayashi H, Wake N. Can we diagnose invasive cervical cancer during pregnancy as precise as in nonpregnant women?: maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with cervical cancers. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Nov;19(8):1439-45.

Urmărire și monitorizare

1. Colombo N., Carinelli S, Colombo A, Marini C, Rollo D, Sessa C, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group, Clinical Practice Guidelines, Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23(Supplement 7): vii27-vii32, 2012, doi:10.1093/annonc/mds268.
2. National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Cervical Cancer, Version 3.2019 — December 17, 2018, available at https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf.
3. 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.
4. Bodurka-Bevers, D, Morris, M, Eifel, PJ, et al. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol* 2000; 78:187.
5. 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.

10 ANEXE

Anexa 1. Lista participanților la Reuniunea de Consens de la București, 29 – 30 Martie 2019

Anexa 2. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor

Anexa 3. Screening-ul leziunilor precursoare

Anexa 4. Sistemul Bethesda de clasificare a citologiei cervicale (2014)

Anexa 5. Conduita în leziunile precursoare

Anexa 6. Colposcopia

Anexa 7. Principiile de evaluare ale examenului morfopatologic

Anexa 8. Clasificarea histologică a cancerului de col

Anexa 9. Stadializarea clinică și chirurgicală a cancerului de col uterin

Anexa 10. Principii de evaluare imagistică

Anexa 11. Principii de evaluare și stadializare chirurgicală

Anexa 12. Principii de radioterapie

Anexa 13. Clasificarea tipurilor de histerectomii radicale

Anexa 14. Principiile chimioterapiei în cancerul de col uterin

Anexa 15. Exenterația pelvină

Anexa 1. Lista participanților la Reuniunea de Consens de la București, 29 – 30 Martie 2019

| | |
|--|--|
| Prof. Dr. Radu Vlădăreanu, București | Prof. Dr. Răzvan Socolov, Iași |
| Prof. Dr. Daniel Mureșan, Cluj-Napoca | Prof. Dr. Florin Stamatian, Cluj-Napoca |
| Prof. Dr. Nicolae Suciu, București | Prof. Dr. Anca Stănescu, București |
| Prof. Dr. Gabriel Bănceanu, București | Prof. Dr. Vlad Tica, Constanța |
| Prof. Dr. Elvira Bratilă, București | Conf. Dr. Costin Berceanu, Craiova |
| Prof. Dr. Ștefan Buțureanu, Iași | Conf. Dr. Elena Bernad, Timișoara |
| Prof. Dr. Crîngu Ionescu, București | Conf. Dr. Iuliana Ceaușu, București |
| Prof. Dr. Claudiu Mărginean, Târgu Mureș | Conf. Dr. Radu Chicea, Sibiu |
| Prof. Dr. Claudia Mehedințu, București | Conf. Dr. Alexandru Filipescu, București |
| Prof. Dr. Dan Mihu, Cluj-Napoca | Conf. Dr. Gheorghe Furău, Arad |
| Prof. Dr. Marius Moga, Brașov | Conf. Dr. Dominic Iliescu, Craiova |
| Prof. Dr. Mircea Onofriescu, Iași | Conf. Dr. Laurentiu Pirtea, Timișoara |
| Prof. Dr. Gheorghe Peltecu, București | Conf. Dr. Ștefania Tudorache, Craiova |
| Prof. Dr. Lucian Pușcașiu, Târgu-Mureș | ȘL Dr. Șerban Nastasia, București |
| Prof. Dr. Liana Pleș, București | Dr. Marius Calomfirescu, București |
| Prof. Dr. Manuela Russu, București | Asist. Univ. Dr. Mihaela Boț, București |
| Prof. Dr. Demetra Socolov, Iași | Dr. Alina Marin, București |

Anexa 2. 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 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 un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine concepute |
| 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 |

Anexa 3. Screening-ul leziunilor precursoare

Screening-ul leziunilor precursoare ale cancerului de col uterin poate detecta leziunile de risc înalt precum și cancerul de col. Diagnosticul și tratamentul adecvat al leziunilor precursoare de risc înalt scade incidența cancerului invaziv al colului uterin și mortalitatea generată de acesta. ⁽¹⁾

Rezultatele citologice vor fi raportate în sistem Bethesda 2014.

Screening-ul se poate efectua numai prin citologie cervicală, numai prin genotipare virală a tulpinilor de risc înalt sau prin cotestare.

Studiile clinice au arătat că numai screening-ul realizat între 21 și 65 ani reduce substanțial incidența cancerului uterin și mortalitatea. În afara acestor limite de vârstă nu se remarcă beneficii ale screening-ului.

Studiile clinice au mai arătat că screening-ul citologic efectuat solitar este benefic pentru femeile care au între 21 și 29 ani, dacă se efectuează la fiecare 3 ani.

Beneficiile screening-ului prin genotiparea tulpinilor HPV de risc înalt este mare pentru categoria de vârstă 30-65 ani, dacă testarea se efectuează la fiecare 5 ani.

Pentru cotestare, beneficiile screening-ului sunt mari dacă aceasta se efectuează pentru grupa de vârstă 30-65 ani la fiecare 5 ani.

Nu se recomandă screening femeilor cu histerectomie efectuată pentru o patologie benignă.

Recomandarea de screening nu se referă la pacientele cu factori de risc precum HIV, sistem imun compromis prin tratamente imunosupresive (transplant renal), sau leziuni precanceroase de risc înalt sau cancer tratate anterior.⁽¹⁾

Nu există diferențe importante clinic între citologia convențională și cea în mediu lichid.

Screening-ul primar viral prin ADN-HPV reprezintă o variantă optimă deoarece are o valoare predictivă ridicată.^(3,4)

- Valoare predictivă negativă ridicată: o femeie cu ADN-HPV negativ are risc aproape nul de a dezvolta cancer de col în cei 4 ani succesivi efectuării testării;
- Valoare predictivă pozitivă mare: peste 90% dintre cancerule de col uterin sunt asociate unei infecții HPV persistente (definită ca și continuitatea prezenței HPV peste 12 luni).

Doar femeile cu test ADN-HPV pozitiv pentru tulpini cu risc oncogen înalt vor fi urmărite complex, prin citologie, colposcopie și eventual biopsie. Testarea pentru HPV cu risc oncogen scăzut nu are relevanță pentru screening-ul de cancer de col uterin și de aceea nu este necesară. Screening-ul viral singur nu va fi folosit pentru decizii terapeutice deoarece există riscul de tratament excesiv.

Testarea ADN-HPV nu se recomandă femeilor cu vârsta sub 30 de ani, deoarece rata de epurare spontană a virusului cu risc oncogen înalt într-un interval de 8-13 luni este peste 80%, la această categorie de vârstă.

Cotestarea prin asocierea screening-ului viral cu cel citologic crește acuratețea evaluării și reduce incidența intervențiilor chirurgicale inutile, femeile putând fi evaluate la interval de timp mai mare. ^(1,2,3,4) Cotestarea reprezintă varianta optimă de screening pentru pacientele cu antecedente de leziuni cervicale intraepiteliale.

Screening-ul prin genotipare virală sau prin testare combinată este mai eficient în detectarea leziunilor CIN 2-3. Dezavantajul este că aceste depistări cresc numărul de colposcopii diagnostice.

Screening-ul primar citologic rămâne varianta optimă pentru sistemele de sănătate din țările în curs de dezvoltare, datorită costului redus comparativ cu testarea HPV. ^(1,2,3,4)

Bibliografie:

1. Screening for cervical cancer. US Preventive Services Task Force Recommendation Statements. US Preventive Task Force. JAMA 2018;320(7):674-686.
2. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Womens Health Care Physicians. Cervical cancer screening guidelines. FAQ085, September 2017 <http://www.acog.org/Patients/FAQs/Cervical-Cancer-Screening>
3. Warner K, Huh, Kevin A. Ault, David Chelmow et al. Use of Primary High-Risk Human Papillomavirus Testing for Cervical Cancer Screening: Interim Clinical Guidance. J Lower Gen Tract Dis 2015;19:91–96
4. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet 2014;383:524–32.

Anexa 4. Sistemul Bethesda de clasificare a citologiei cervicale (2014)

TIPUL PROBEI:

Indicați citologie în sistem convențional/ în mediul lichid/altele

CALITATEA PROBEI:

- Satisfăcător pentru evaluare (*descrieți prezența sau absența componentelor endocervicale/zonei de transformare sau a altor indicatori, de exemplu prezența de sânge, inflamație etc*)
- Nesatisfăcător pentru evaluare ... (*specificați motivul*)
 - Specimen refuzat/neprocesat (*specificați motivul*)
 - Specimen procesat și examinat, dar nesatisfăcător pentru evaluarea anomaliilor epiteliale datorită (*specificați motivul*)

CLASIFICAREA GENERALĂ (opțional)

- Negativ pentru leziuni intraepiteliale sau maligne
- Altele: vezi Interpretare/Rezultat (*exemplu, celule endometriale la femei > 45 de ani*)
- Anomalii ale celulelor epiteliale: vezi Interpretare/Rezultat (*specificați "scuamos" sau "glandular"*)

INTERPRETARE/REZULTAT

NEGATIV PENTRU LEZIUNE INTRAEPITELIALĂ SAU MALIGNĂ

(*Când nu există evidențe de neoplazie, clasificați această situație în Clasificarea Generală sau/și în secțiunea Interpretare/Rezultat a raportului - indiferent dacă există sau nu organisme sau alte constatări non-neoplazice*).

Constatări non-neoplazice (raportare opțională)

- Variații celulare non-neoplazice
 - Metaplazia scuamoasă
 - Modificări cheratotice
 - Metaplazia tubară
 - Atrofia
 - Modificări asociate sarcinii
- Modificări celulare reactive asociate cu:
 - Inflamația
 - Cervicita limfocitică (foliculară)
 - Radiația
 - Dispozitiv intrauterin (DIU)
- Celule glandulare - status post histerectomie

Organisme

- *Trichomonas vaginalis*
- Organisme fungice morfologic corespunzătoare *Candida spp.*
- Modificări ale florei sugestive pentru vaginoză bacteriană
- Morfologie bacteriană corespunzătoare pentru *Actinomyces spp.*
- Modificări celulare corespunzătoare infecției cu virusul herpes simplex
- Modificări celulare corespunzătoare infecției cu cytomegalovirus

ALTELE

- Celule endometriale (*la femei > 45 de ani*) (*Specificați dacă "negativ pentru leziuni intraepiteliale"*)

ANOMALII ALE CELULELOR EPITELIALE

CELULE SCUAMOASE

- Celule scuamoase atipice
 - cu semnificație nedeterminată (ASC-US)
 - care nu exclud o leziune intraepiteliale de grad înalt HSIL (ASC-H)

- Leziune scuamoasă intraepitelială de grad scăzut (LSIL) (care cuprinde: HPV/displazie ușoară/CIN1)
- Leziune scuamoasă intraepitelială de grad înalt (HSIL) (care cuprinde: displazie moderată și severă, CIS, CIN2 și CIN3)
 - cu caracteristici suspecte pentru invazie (dacă invazia este suspectată)
- Carcinomul celulelor scuamoase

CELULE GLANDULARE

- Atipice
 - celule endocervicale (NOS sau specificați în comentarii)
 - celule endometriale (NOS sau specificați în comentarii)
 - celule glandulare (NOS sau specificați în comentarii)
- Atipice
 - celule endocervicale, în favoarea neoplaziei
 - celule glandulare, în favoarea neoplaziei
- Adenocarcinom endocervical in situ
- Adenocarcinom
 - endocervical
 - endometrial
 - extrauterin
 - nespecificat altfel (NOS)

ALTE NEOPLASME: (specificați)

TESTARE COMPLEMENTARĂ

Faceți o scurtă descriere a metodei de testare și raportați rezultatul ușor de interpretat de către clinician.

INTERPRETARE COMPUTERIZATĂ A CITOLOGIEI CERVICALE

Dacă proba a fost examinată de dispozitive automate, specificați dispozitivul și rezultatul.

COMENTARII ȘI NOTE EXPLICATIVE LA RAPOARTELE

CITOLOGICE

Sugestiile trebuie să fie concise și în concordanță cu ghidurile clinice de urmărire publicate de organizațiile profesionale de profil (referințe către publicații relevante pot fi incluse).

Bibliografie:

Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda System. Acta Cytologica 2015;59:121-132.

Anexa 5. Conduita în leziunile precursoare

A. Clasificarea histopatologică

Pentru stabilirea conduitei leziunilor precursoare ale cancerului de col uterin clasificarea histopatologică poate avea echivalențe citologice. Astfel, diagnosticul histopatologic CIN 1 poate fi echivalentul modificării citologice LSIL, iar CIN 2 și 3, echivalente modificărilor citologice HSIL.

Testarea HPV va fi limitată doar pentru genotipurile de risc înalt (oncogene). Testarea tulpinilor de risc scăzut (non-oncogene) nu are valoare în evaluarea femeilor cu anomalii citologice. ⁽¹⁾

B. Recomandările Colegiului American al Obstetricienilor și Ginecologilor (ACOG, 2016): ⁽²⁾

1. Pentru femeile cu ASC-US se preferă testarea HPV;
2. Pentru femeile cu ASC-US, HPV pozitive se recomandă colposcopia;
3. Pentru femeile cu LSIL și fără testare HPV sau cu testare HPV pozitivă, se recomandă colposcopia;
4. Pentru femeile cu diagnostic histologic CIN 2, CIN 3 sau CIN 2-CIN 3 și colposcopie adecvată, excizia sau ablația sunt metode de tratament acceptate, cu excepția gravidelor și a femeilor tinere.

C. ASCCP (American Society of Colposcopy and Cervical Pathology) recomandă următoarea conduită în funcție de situațiile întâlnite în practica screening-ului: ⁽³⁾

1. Citologie nesatisfăcătoare:
 - a. Repetă citologia după 2-4 luni
 - b. Dacă HPV +, se recomandă colposcopie
 - c. Dacă HPV-, colposcopia negativă: decizie conform ghidului ASCCP
2. Citologie negativă, HPV +, vârsta >30 ani
 - a. Repetă coteștarea după 1 an
 - b. Dacă HPV + pentru tulpinile 16 și 18: colposcopie
 - c. Dacă HPV este negativ: conduită conform ghidului ASCCP.
3. Citologie ASC-US
 - a. Repetă citologia după 1 an
 - b. Testare HPV (preferabil)
 - i. HPV +: colposcopie
 - ii. HPV -: repetă coteștarea peste 3 ani
4. Citologie ASC-US (femei între 21-24 ani) și LSIL
 - a. Testare HPV: HPV +: repetă citologia peste 1 an
 - i. ASC-US sau LSIL: control
 - ii. Dacă ASC-H, HSIL, AGC: colposcopie.
5. Citologie LSIL
 - a. Netestat HPV: colposcopie
 - b. HPV +: colposcopie
 - c. HPV -: repetă coteștarea peste 1 an
În caz de colposcopie sugestivă pentru CIN 2,3: conduită conform ghidului ASCCP.
6. Citologie ASC-H
 - a. Colposcopie indiferent de statusul HPV. Conduita se va stabili în funcție de modificările colposcopice și ghidul ASCCP.
7. Citologie ASC-H sau HSIL la femeii de 21-24 ani
 - a. Se recomandă colposcopie
 - i. Fără modificări CIN 2,3: citologie și colposcopie la 6 luni; în caz de citologie și colposcopie HSIL: biopsie;
 - ii. În caz de CIN 2,3: conduită conform ghidului ASCCP.
 - iii. În caz de 2 citologii și colposcopii negative după 6 luni: screening de rutină.
8. Citologie HSIL
 - a. Excizie directă (ansa sau acul diatermic)
 - b. Colposcopie: conduită în funcție de ghidul ASCCP.
9. AGC
 - a. Colposcopie și prelevări endocervicale și/sau endometriale
 - i. În caz de AGC-NOS: coteștarea la 6 luni
 - ii. În caz de AGC favour neoplasia sau AIS: Excizie chirurgicală.
10. AIS confirmat histologic
 - a. De preferat, histerectomie totală (HT)
 - b. Conduită conservatoare: în caz de dorință de fertilitate.
 - i. Excizie cu margini negative; Control la 6 luni, timp îndelungat.

11. Gravidă cu citologie LSIL
 - a. Colposcopie: preferabil
 - i. Fără modificări CIN 2,3: urmărire postpartum
 - ii. Cu modificări CIN 2,3: conduită conform ghidului ASCCP
 - b. Examinarea colposcopică poate fi amânată postpartum.

D. Conduită adjuvantă la femeile cu infecție HPV genitală persistentă

Sunt studii care atestă rolul Inosin acedoben dimepranol în inhibarea replicării virale a HPV la femeile cu leziuni cervicale și vulvo-vaginale precursora neoplaziei genitale la femeile cu infecție HPV persistentă. ^(4,5) Au fost constatate efecte pozitive ale monoterapiei orale cu 1.000 mg de 3 ori pe zi de inosin acedoben dimepranol în 3 cicluri de câte 10 zile la intervale de 10 zile, după al 2-lea ciclu de tratament observându-se rezoluția spontană a leziunilor papilomatoase în 29,41% din cazuri, respectiv reducerea încărcăturii virale la 58,82% dintre paciente în timp ce la 29,41% dintre pacientele incluse ADN HPV era nedetectabil. ⁽⁵⁾

Bibliografie

1. ASCCP. Updated Consensus Guidelines for managing abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. August 2014.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 157: Cervical Cancer Screening and Prevention. *Obstet Gynecol.* 2016 Jan. 127 (1):e1-e20.
3. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2013 Apr. 17(5 Suppl 1):S1-S27.
4. Dolgushina V.F., Ahmatova AN., Berenda MA. The effectiveness of isoprinosine in the treatment of chronic cervicitis associated with papillomavirus infection. *Farmateka.* 2009; 14: 75-8.
5. T.V. Bibicheva. Experience of including inosine probenex into the therapy of genital papillomavirus infection, *Scientific journal. Series of Medicine. Pharmacy.* 2012. Issue 4(123). Edition 17/1, p38-41.

Anexa 6. Colposcopia

Indicație: pacientele cu citologie anormală sau neconcludentă, în scopul alegerii metodei de tratament adecvat

Examenul colposcopic normal cuprinde:

- Epiteliul scuamos și epiteliul columnar, joncțiunea scuamocilindrică
- Ectopie/ectropion
- Metaplazia epiteliului scuamos
- Chiste Naboth
- Cripte glandulare
- Decidualizare în sarcină

Semne colposcopice minore:

- Epiteliul acetoalb fin
- Mozaic fin
- Punctații fine

Semne colposcopice majore:

- Epiteliul aceto-alb grosier
- Glande cu guleraș
- Mozaic grosier
- Vase atipice

Colposcopie nesatisfăcătoare:

- Leziunea nu se vizualizează în totalitate și are extensie în canalul endocervical
- Lipsa vizualizării zonei de tranziție
- Discordanță între diferite metode de diagnostic

Bibliografie

Khan MJ, Werner CJ, Darragh TM et al. ASCCP Colposcopy Standards. J Low Genit Tract Dis 2017;21: 223–229

Anexa 7. Principiile de evaluare ale examenului morfopatologic

- A. Examenul citopatologic
- B. Examenul histopatologic

- A. Examenul citopatologic (citologie exfoliativă) se poate efectua: clasic (pe frotiu) sau în mediu lichid. Examinatorul va preciza prezența celulelor epiteliale normale sau anormale, de tip scuamos sau glandular, iar rezultatul va fi redactat în sistemul Bethesda.
- B. Examenul histopatologic

Pentru fragmentele tisulare de tip: biopsie, chiuretaj biopsic endocervical, ERAD (electrorezeecție cu ansă diatermică), conizație, eșantioanele vor fi trimise către laborator în fixator universal (formol 10%), fragmentate sau complete în funcție de tipul intervenției. Se recomandă ca piesa de conizație să fie marcată cu fir la ora 12. Anatomopatologul va efectua examinarea macroscopică și microscopică cu mențiuni diferite în funcție de tipul specimenului chirurgical: biopsie, chiuretaj endocervical, ERAD, conizație, histerectomii de diverse tipuri și extensii, coleret vaginal și ganglioni pelvici. Evaluarea raportului histopatologic trebuie obligatoriu să cuprindă: date macroscopice, microscopice și, în anumite cazuri selectate, aspecte de imunohistochimie.

Aspectele macroscopice vor cuprinde măsurători separate pentru: col, uter, ovare, trompe, coleret vaginal și ganglioni limfatici. Dacă nu se decelează aspecte tumorale, colul va fi orientat desprins de uter, ca și o piesă de conizație (în sensul acelor de ceasornic).

În situația în care se remarcă aspecte sugestive pentru un proces tumoral, se vor executa măsurători tridimensionale (două în plan orizontal, una în plan vertical/în profunzime).

Se vor menționa caracterul: solid, vegetant, necrotic, ulcerovegetant, etc., precum și absența sau prezența extensiei către: uter, parametre, coleret vaginal, anexe.

Se va menționa și limita în țesutul sănătos. Din masele de țesut adipos se vor selecta ganglionii limfatici pelvini. În eventualitatea solicitării unui examen extemporaneu pentru ganglionul sentinelă, acesta va fi trimis în laborator fără fixator (proaspăt), recomandându-se asocierea cu examenul amprente citologice.

Examenul microscopic va cuprinde date legate de:

- Tipul histopatologic
- Gradul histopatologic de diferențiere
- Nivelul invaziei stromale cervicale
- Statusul marginilor
- Prezența sau absența invaziei intravasculare limfatice și venoase
- Coexistența cu alte tipuri de patologii preinvazive
- Statusul ganglionilor limfatici afectați sau nu, localizarea și numărul acestora
- Prezența unor metastaze la distanță

Factorii de prognostic sunt reprezentați de:

- Stadiul exprimat în PTNM și FIGO, indicând date despre tumoră, ca dimensiuni și extensie, și despre afectarea sau nu a ganglionilor limfatici
- Tipul histopatologic
- Gradul histopatologic de diferențiere
- Statusul marginilor
- Statusul ganglionilor limfatici
- Metastazele la distanță, confirmate din punct de vedere histopatologic

Bibliografie

1. Krishnamurti U, Movahedi-Lankarani S, Bell DA, et al. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Primary Carcinoma of the Uterine Cervix. College of American Pathologists 2017.
2. Minion LE, Tewari KS. Cervical cancer - State of science: From angiogenesis blockade to checkpoint inhibition. Gynecol Oncol 2018; Mar;148(3):609-621.
3. Chung HC, Schellens JH, Delord J-P, et al. Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: Updated results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol 2018;36; (suppl; abstr 5522).

Anexa 8. 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

Clasificarea OMS a tumorilor maligne cervicale (2013)

| Tumori epiteliale | | Alte tumori epiteliale | |
|---|--------|--|--------|
| Tumori epiteliale scuamoase și precursori | | Carcinom adenoscuamos | 8560/3 |
| Leziuni intraepiteliale scuamoase | | Carcinom cu celule Glassy | 8015/3 |
| Leziuni scuamoase intraepiteliale de grad jos | 8077/0 | Carcinom adenoid bazal | 8098/3 |
| Leziuni scuamoase intraepiteliale de grad înalt | 8077/2 | Carcinom adenoid chistic | 8200/3 |
| Carcinoame scuamoase NOS | 8070/3 | Carcinom nediferențiat | 8020/3 |
| Cheratinizant | 8071/3 | Tumori neuroendocrine | |
| Necheratinizant | 8072/3 | Tumori neuroendocrine de grad jos | |
| Papilar | 8052/3 | Tumori carcinoide | 8240/3 |
| Bazaloid | 8083/3 | Tumori carcinoide atipice | 8249/3 |
| Warty | 8051/3 | Tumori neuroendocrine de grad înalt | |
| Verucos | 8051/3 | Carcinom neuroendocrin cu celule mici | 8041/3 |
| Scuamotranzițional | 8120/3 | Carcinom neuroendocrin cu celule mari | 8013/3 |
| Lymphoepithelioma-like | 8082/3 | Tumori mezenchimale maligne | |
| Tumori glandulare și precursori | | Leiomiom sarcom | 8890/3 |
| Adenocarcinom in-situ | 8140/2 | Rabdomiosarcom | 8910/3 |
| Adenocarcinom | 8140/3 | Sarcom alveolar de părți moi | 9581/3 |
| Adenocarcinom endocervical de tip comun | 8140/3 | Angiosarcom | 9120/3 |
| Carcinom mucinos NOS | 8480/3 | Tumori maligne de nervi periferici | 9540/3 |
| De tip gastric | 8482/3 | Alte sarcoame | |
| De tip intestinal | 8144/3 | Liposarcom | 8850/3 |
| Cu celule cu inel în pecete | 8490/3 | Sarcom endocervical nediferențiat | 8805/3 |
| Carcinom viloglandular | 8263/3 | Sarcom Ewing | 9364/3 |
| Carcinom endometrioid | 8380/3 | Tumori mixte epiteliale și mezenchimale maligne | |
| Carcinom cu celule clare | 8310/3 | Adenosarcom | 8933/3 |
| Carcinom seros | 8441/3 | Carcinosarcom | 8980/3 |
| Carcinom mezonefroid | 9110/3 | Tumori melanocitare | |
| Adenocarcinom asociat cu carcinom neuroendocrin | 8574/3 | Melanom malign | 8720/3 |
| | | Tumori cu celule germinale | |
| | | Tumori limfoide | |
| | | Tumori secundare | |

Anexa 9. Stadializarea clinică și chirurgicală a cancerului de col uterin

AJCC (Tumor Node Metastases) și FIGO

| T | Stadiul FIGO | Tumora primară |
|-----------|-------------------------|---|
| TX | | Tumora primară nu poate fi evaluată |
| T0 | | Tumora primară nu este evidențiable |
| T1 | I | Carcinom localizat strict la nivelul colului (extensia la nivelul corpului uterin va fi ignorată) |
| T1a | IA | Carcinom de col invaziv, diagnosticat numai prin examen microscopic. Invazie stromală cu o penetranță maximă de 5 mm măsurată de la baza epitelului. |
| T1a1 | IA1 | Invazie stromală <3 mm în profunzime |
| T1a2 | IA2 | Invazie stromală ≥ 3 mm , dar <5 mm în profunzime |
| T1b | IB | Leziune evidentă clinic, limitată la col sau leziune microscopică mai mare decât T1a/IA2. Include toate leziunile vizibile macroscopic, chiar și cele cu invazie superficială. Invazia spațiului vasculolimfatic nu afectează clasificarea. |
| T1b1 | IB1 | Leziune cu invazie >5mm în profunzime, dar <2cm în cel mai mare diametru |
| T1b2 | IB2 | Leziune vizibilă clinic ≥ 2 dar mai <4cm în cel mai mare diametru |
| | IB3 | Leziune vizibilă clinic ≥ 4cm în cel mai mare diametru |
| T2 | II | Carcinom cervical a cărui invazie depășește uterul dar nu ajunge la peretele pelvin sau la 1/3 inferioară a vaginului. |
| T2a | IIA | Tumoră fără invazie parametrială evidentă |
| T2a1 | IIA1 | Leziune vizibilă clinic cu diametrul < 4 cm în cel mai mare diametru |
| T2a2 | IIA2 | Leziune vizibilă clinic ≥ 4 cm în cel mai mare diametru |
| T2b | IIB | Tumoră cu invazie parametrială |
| T3 | III | Tumora se extinde până la peretele pelvin* și/sau invadează 1/3 inferioară a vaginului și/sau determină hidronefroză sau rinichi nefuncțional si/sau invazia ganglionilor pelvici/paraaortici |
| T3a | IIIA | Tumora invadează 1/3 inferioară a vaginului, dar nu se extinde până la peretele pelvin |
| T3b | IIIB | Tumora se extinde până la peretele pelvin și/sau determină hidronefroză sau rinichi nefuncțional (edemul nu este suficient) |
| | IIIC | Metastaze la nivelul ganglionilor pelvici si/sau paraaortici indiferent de dimensiunea sau extensia tumorii (adăugarea notării r sau p)** |
| | IIIC1 | Metastaze la nivelul ganglionilor pelvici |
| | IIIC2 | Metastaze la nivelul ganglionilor paraaortici |
| T4 | IV | Tumora invadează mucoasa vezicală sau rectală și/sau se extinde în afara limitelor pelvisului (edemul bulos nu este suficient pentru a clasifica tumora drept T4). |
| T4a | IVA | Invazia organelor din vecinătate |
| T4b | IVB | Metastaze în organe în afara limitelor pelvisului |

*Peretele pelvin este definit drept structurile musculare, fasciale și neurovasculare precum și structura scheletică a pelvisului osos. La examinarea rectală nu există spațiul liber între tumora și peretele pelvin.

** Adăugarea notării r (imaging) și p (patologie) pentru a indica constatările care sunt utilizate pentru alocarea cazului la etapa IIIC. De exemplu, dacă imagistica indică metastazarea ganglionilor limfatici pelvieni, alocarea în etape ar fi etapa IIIC1r și, dacă este confirmată de constatările patologice, ar fi stadiul IIIC1p. Tipul demodalitatea imagistică sau tehnica de patologie utilizată ar trebui să fie întotdeauna documentată. În cazul în care nu se confirmă invazia ganglionară, se realizează stadializarea în funcție de caracteristicile tumorii.

Anexa 10. Principii de evaluare imagistică

Evaluare preterapeutică

Stadiul I

- *Fără conservarea fertilității*
 - Luați în considerare imagistica toracică prin radiografie simplă. Dacă se observă o anomalie, se poate efectua CT toracic nativ. (IIa)
 - Luați în considerare IRM pelvin cu substanță de contrast pentru a evalua extensia locală a bolii (preferată pentru stadiul IB2). (IIa)
 - Considerați PET-CT “whole body” sau CT toraco-abdomino-pelvin în stadiul IB1. (IIa)
 - PET-CT “whole body” sau CT toraco-abdomino-pelvin în stadiul IB2. (IIa)
 - La pacientele post-HT cu descoperirea accidentală a cancerului de col uterin se recomandă PET-CT “whole body” sau CT toraco-abdomino-pelvin pentru evaluarea bolii metastatice și IRM pelvin pentru a evalua boala pelvină reziduală. (IIa)
- *Cu conservarea fertilității*
 - Luați în considerare imagistica toracică prin radiografie simplă. Dacă se observă o anomalie, se poate efectua CT toracic nativ (IIa).
 - IRM pelvin (de preferat) pentru a evalua extensia bolii locale și proximitatea tumorii față de orificiul cervical intern; efectuați ecografia pelvină transvaginală dacă IRM este contraindicată. (IIa)
 - Considerați PET-CT “whole body” sau CT toraco-abdomino-pelvin în stadiul IB1. (IIa)
 - Alte tipuri de imagistică trebuie să se bazeze pe simptomatologie și suspiciunea clinică de boală metastatică. (IIa)

Stadiile II-IV

- Efectuați PET-CT “whole body” sau CT toraco-abdomino-pelvin pentru a evalua boala metastatică. (IIa)
- Considerați IRM pelvin cu substanță de contrast pentru a evalua extensia bolii locale. (IIa)
- Alte tipuri de imagistică trebuie să se bazeze pe simptomatologie și suspiciunea clinică de boală metastatică. (IIa)
- La pacientele post-HT cu descoperirea accidentală a cancerului de col uterin se recomandă PET-CT “whole body” sau CT toraco-abdomino-pelvin pentru evaluarea bolii metastatice și IRM pelvin pentru a evalua boala pelvină reziduală. (IIa)

Urmărire post-terapeutică

Stadiul I

- *Fără conservarea fertilității*
 - Imagistica trebuie să se bazeze pe simptomatologie și suspiciune clinică pentru boală recurentă / metastatică. (IIa)
 - Pentru pacientele cu stadiul IB2 sau pacientele care au necesitat radioterapie adjuvantă postoperatorie sau chimio-radioterapi datorită factorilor cu risc crescut, se poate efectua un PET-CT “whole body” la 3-6 luni de la terminarea tratamentului. (IIa)
- *Cu conservarea fertilității*
 - Luați în considerare RMN pelvin cu substanță de contrast la 6 luni după intervenția chirurgicală și apoi aial timp de 2-3 ani. (IIa)

- Alte tipuri de imagistică ar trebui să se bazeze pe simptomatologie și suspiciunea clinică pentru boala recurentă / metastatică. (IIa)

Stadiile II-IV

- PET-CT (de preferat) "whole body" sau CT toraco-abdomino-pelvin cu substanță de contrast în decurs de 3-6 luni de la terminarea tratamentului. (IIa)
- Considerați RMN pelvin cu substanță de contrast la 3-6 luni de la terminarea tratamentului. (IIa)
- Alte tipuri de imagistică ar trebui să se bazeze pe simptomatologie și suspiciunea clinică pentru boala recurentă / metastatică. (IIa)

Suspiciune de recurență sau metastază

- Luați în considerare PET / CT "whole body". (IIa)

Bibliografie

1. Salani R, Khanna N, Frimer M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:3-10.
2. Atri M, Zhang Z, Dehdashti F, et al. Utility of PET-CT to evaluate retroperitoneal lymph node metastasis in advanced cervical cancer: Results of ACRIN6671/GOG0233 trial. *Gynecol Oncol* 2016;142:413-419.
3. Rajendran JG, Greer BE. Expanding role of positron emission tomography in cancer of the uterine cervix. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4:463-469.
4. Lakhman Y, Akin O, Park KJ, et al. Stage IB1 cervical cancer: role of preoperative MR imaging in selection of patients for fertility-sparing radical trachelectomy. *Radiology* 2013;269:149-158.
5. Elit L, Reade CJ. Recommendations for follow-up care for gynecologic cancer survivors. *Obstet Gynecol* 2015;126:1207-1214.
6. Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, et al. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know. *Radiology* 2013;266:717-740.
7. Balleyguier C, Sala E, Da Cunha T, et al. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol* 2011;21:1102-1110.
8. Sala E, Micco M, Burger IA, et al. Complementary prognostic value of pelvic MRI and whole-body FDG PET/CT in the pretreatment assessment of patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:1461-1467.

Anexa 11. Principii de evaluare și stadializare chirurgicală

- **Stadiul T1a1 (IA1)**, fără invazie limfovasculară riscul de metastazare limfatică este mai mic de 1% și se poate opta pentru conduită conservatoare:

- conizație (cu margini de rezecție negative) cu conservarea fertilității;
- histerectomie simplă, dacă nu se dorește conservarea fertilității.

Conizația constă în excizia cu bisturiul a unui fragment de col ce cuprinde atât exocol cât și endocol. Pentru a facilita evaluarea marginilor de rezecție de către anatomopatolog, piesa excizată trebuie să fie intactă, nefragmentată și marcată intraoperator, iar marginile piesei nu trebuie să conțină zone de artefacte (ex. electrocauter).

Dacă se optează pentru excizie cu ansa electrică, piesa excizată trebuie să fie intactă, nefragmentată iar marginile piesei nu trebuie să conțină artefacte de la electrocauter. Forma și profunzimea exciziei la conizație se realizează în funcție de mărimea, tipul și localizarea leziunii neoplazice. De exemplu, în cazul unui adenocarcinom invaziv la nivelul canalului cervical, se recomandă excizia pe o zona restrânsă în suprafața dar înaltă în profunzime pentru a nu omite invazia la nivelul canalului endocervical. Conizația se recomandă atunci când există leziuni neoplazice limitate.

În stadiul T1a1 (IA1) cu invazie limfovasculară se poate opta pentru conizație cu margini de siguranță oncologică cu evaluarea laparoscopică a ganglionului santinelă sau limfadenectomie laparoscopică.

- **Stadiile T1a2 (IA2), T1b1 (IB1)** și în anumite cazuri selectate pentru intervenție chirurgicală **T1b2 (IB2, IB3)/ T2a1 (IIA1)**, se recomandă histerectomia radicală tip II cu limfadenectomie pelvină bilaterală (cu sau fără evaluarea ganglionului santinelă), dacă nu se dorește conservarea fertilității. Histerectomie radicală constă în excizia ligamentelor cardinale și uterosacrate și 1-2 cm din vaginul superior; în plus, se practică limfadenectomie pelvină bilaterală și uneori limfadenectomie lomboaortică. Intervenția se poate realiza clasic sau laparoscopic/robotic, consiliind pacienta preoperator cu privire la avantaje, riscuri, complicații în cazul fiecărui tip de intervenție.

- **Disecția limfatică lomboaortică** pentru stadializare se realizează până la nivelul arterei mezenterice inferioare. Se poate extinde disecția în funcție de rezultatul imagistic și evidențierea adenopatiilor intraoperator.

- **Trahelectomia radicală pe cale vaginală cu limfadenectomie pelvină laparoscopică** (cu utilizarea a tehnicii ganglionului santinelă) este o opțiune pentru conservarea fertilității la pacientele atent selectate cu neoplasm col stadiile T1a2 (IA2) sau T1b1 (IB1), cu leziuni ≤ 2cm. Colul uterin, 1-2 cm vagin superior și ligamentele de susținere sunt excizate ca într-o histerectomie radicală tip II, doar corpul uterin este conservat.

- **Trahelectomia radicală abdominală, laparoscopică sau robotică** este o opțiune, asigurând o rezecție mai bună a parametrelor, comparativ cu abordul vaginal. Această abordare poate fi utilizată pentru stadiul T1b1 (IB1).

- **Stadiile avansate, incluzând stadiul IIB și mai mult:** tratamentul standard recomandat este radiochimioterapia.

- Pentru **recidiva sau persistența leziunii la nivel central pelvin** după radioterapie se poate opta pentru exenterație pelvină. Este necesară evaluarea preoperatorie pentru identificarea sau excluderea metastazelor la distanță. Dacă recurența este limitată se poate opta pentru explorare chirurgicală. În funcție de localizarea tumorii, rezecția ar putea consta în exenterație anterioară/posterioară sau exenterație pelvină totală. În cazul în care localizarea tumorii permite excizia în limite de siguranță oncologică, planșeul pelvin și sfincterul anal ar trebui conservate. Exenterația pelvină este o procedură complexă și trebuie realizată în centre specializate. Exenterația pelvină per-primam (fără radioterapie în antecedente) este restricționată în cazuri rare când radioterapia este contraindicată sau în cazul în care pacienta a efectuat radioterapie în antecedente pentru altă cauză.

- **Identificarea ganglionului santinelă** face parte din conduita neoplasmului de col stadiul I; chiar dacă această metodă a fost folosită și în cazul tumorilor mai mari de 4 cm, cea mai bună rată de detecție este dovedită în cazul tumorilor mai mici de 2 cm.

- Tehnica identificării ganglionului santinelă constă în injectarea directă la nivel cervical a unui colorant sau coloid radioactiv (technetium-99) în 2 sau 4 puncte (orele 3 și 9 sau orele 3, 6, 12, 9 sau orele 1, 11, 8, 5). Identificarea ganglionului se va face intraoperator prin vizualizare directă în cazul utilizării colorantului sau reperarea cu ajutorul sondei Gamma în caz de coloid radioactiv. Frecvent, ganglionul santinelă se identifică medial de vasele iliace externe, anterior de vasele hipogastrice sau în partea superioară a fosei obturatorii.
- Recomandări în cazul folosirii tehnicii ganglionului santinelă în stadiile incipiente de neoplasm de col:
 1. Excizia tuturor ganglionilor cartografiați intraoperator (se recomandă "sampling" ganglionar dacă evaluarea H&E este negativă);
 2. Orice ganglion suspect trebuie excizat, chiar dacă nu este identificat ca ganglion santinelă;
 3. Dacă nu sunt identificați ganglioni santinelă la nivelul unui hemipelvis, se recomandă efectuarea limfadenectomiei pe acea parte;
 4. Parametrectomia se efectuează în bloc cu tumora primară.

Bibliografie

1. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008;9:297.
2. Cibula D, Abu-Rustum NR, Benedetti-Panici P, et al. New classification system of radical hysterectomy: emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection. *Gynecol Oncol* 2011;122:264-268.
3. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med* 2018;379:1895-1904.
4. Margul DJ, Yang J, Seagle BL, et al. Outcomes and costs of open, robotic, and laparoscopic radical hysterectomy for stage IB1 cervical cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:Abstract 5502.
5. Melamed A, Margul DJ, Chen L, et al. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *N Engl J Med* 2018;379:1905-1914.
6. Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol* 2011;121:290-297.
7. Einstein MH, Park KJ, Sonoda Y, et al. Radical vaginal versus abdominal trachelectomy for stage IB1 cervical cancer: a comparison of surgical and pathologic outcomes. *Gynecol Oncol* 2009;112:73-77.
8. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974;44:265-272.
9. Wethington SL, Sonoda Y, Park KJ, et al. Expanding the indications for radical trachelectomy: a report on 29 patients with stage IB1 tumors measuring 2 to 4 centimeters. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1092-1098.
10. Wethington SL, Cibula D, Duska LR, et al. An international series on abdominal radical trachelectomy: 101 patients and 28 pregnancies. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:1251-1257.
11. Lintner B, Saso S, Tarnai L, et al. Use of abdominal radical trachelectomy to treat cervical cancer greater than 2 cm in diameter. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1065-1070.
12. Bats AS, Mathevet P, Buenerd A, et al. The sentinel node technique detects unexpected drainage pathways and allows nodal ultrastaging in early cervical cancer: insights from the multicenter prospective SENTICOL study. *Ann Surg Oncol* 2013;20:413-422.
13. Eiriksson LR, Covens A. Sentinel lymph node mapping in cervical cancer: the future? *BJOG*. 2012 Jan;119:129-133.
14. Cormier B, Diaz JP, Shih K, et al. Establishing a 12/17/18 lymph node mapping algorithm for the treatment of early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2011;122:275-280.
15. Altgassen C, Hertel H, Brandstädt A, et al. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *Clin Oncol* 2008;26:2943-2951.
16. Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, et al. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;124:496-501.

Anexa 12. Principii de radioterapie

Tratamentul nechirurgical al cancerului de col uterin include radioterapie externă (cu sau fără chimioterapie concomitentă bazată pe platina) și brahiterapie.

Radioterapia externă recomandată necesită o planificare a tratamentului bazată pe CT, ca urmare radioterapia 3D conformațională este un minim recomandat. Dacă este disponibilă, radioterapia cu intensitate modulată (IMRT) poate aduce beneficii suplimentare în ceea ce privește distribuția dozei și protejarea organelor la risc.

Brahiterapia este o parte importantă a radioterapiei în cancerul de col uterin. Se folosește brahiterapia endocavitară, asociată sau nu cu cea interstițială.

Rezultate optime se obțin dacă tratamentul cu radioterapie este administrat în maxim 8 săptămâni. Se recomandă evitarea întreruperilor în cursul tratamentului.

Radioterapia externă definitivă (cu sau fără chimioterapie)

Radioterapia externă se administrează folosind tehnica conformațională 3D sau tehnici de radioterapie cu intensitate modulată (IMRT), inclusiv arcterapie modulată volumetric sau tomoterapie.

Tumora și ganglionii limfatici regionali reprezintă volumele țintă pentru radioterapia externă: tumora col uterin primară și țesuturile adiacente, parametre, corpul uterin, vaginul superior, ganglionii limfatici pelvini (obturatori, iliaci interni, externi, comuni și presacrați). În cazul în care ganglionii limfatici pelvini sunt invadați radioterapia externă se poate extinde și în regiunea ganglionară paraaortică, până la nivelul vaselor renale (45 Gy). În cazul invaziei ganglionare paraaortice, radioterapia externă se poate extinde și în zona ganglionară de deasupra vaselor renale.

Radioterapia externă pelvină se poate administra ca tratament exclusiv sau, mai ales, ca tratament combinat sub formă de radiochimioterapie (preferabil chimioterapie de sensibilizare cu Cisplatin 40 mg/m² săptămânal, alternativă Carboplatin sau 5FU) cu o doză totală de 45-50 Gy (1,8-2 Gy pe fracție, 1 fracție pe zi, 5 zile pe săptămână). O doză suplimentară ("boost") se poate considera la nivelul parametrelor, în cazuri selectate (5-10 Gy). Suplimentarea iradierii ("boost") la nivelul ganglionilor limfatici regionali invadați tumoral se poate avea în vedere, până la o doză totală, incluzând contribuția brahiterapiei, de 54-60 Gy (EQD2 - doză echivalentă pentru 2 Gy pe fracție).

Durata totală a radioterapiei externe este recomandat să nu depășească 5-6 săptămâni.

Brahiterapia

Brahiterapia este parte esențială a radioterapiei cancerului de col uterin. Se administrează după completarea radioterapiei externe sau poate începe în cursul acesteia.

Se utilizează brahiterapie endocavitară (uterină și vaginală), asociată sau nu cu brahiterapie interstițială. Se folosește brahiterapie 2D cu plan de tratament bazat pe radiografiile sau, preferabil, bazată pe IRM sau CT/ecografie (brahiterapie ghidată imagistic).

Brahiterapia se administrează fracționat folosind tehnici HDR (high dose rate) sau PDR (pulse dose rate). Durata totală a brahiterapiei este de 1-3 săptămâni.

Prescrierea brahiterapiei după radioterapia externă trebuie să țină cont de restricțiile de doză pentru organele la risc (rect, vezică urinară, intestin, sigmoid, vagin), conform datelor publicate în literatură.

Dozele planificate pentru brahiterapie țin cont de dimensiunile tumorii primare și de tipul de radioterapie (definitivă sau adjuvantă).

În radioterapia definitivă, brahiterapia ghidată imagistic este recomandat să administreze o doză de 40-45 Gy (EQD2 - doză echivalentă pentru 2 Gy pe fracție) pentru a se obține o doză totală (radioterapie externă plus brahiterapie) de minim 85 Gy la nivelul volumului țintă de risc înalt (care include tumora reziduală, întregul col

uterin și țesuturile adiacente cu invazie tumorală). Brahiterapia 2D (cu plan de tratament bazat pe radiografii) este recomandat să administreze o doză de minim 75 Gy la punctele A (EQD2 - doză echivalentă pentru 2 Gy pe fracție).

Radioterapia adjuvantă

Radioterapia sau radiochimioterapia adjuvantă urmează regulile de definire a volumelor țintă și doze similare radioterapiei definitive.

Radioterapia externă pelvină adjuvantă (ca și cea preoperatorie) administrează o doză totală de 45-50 Gy (1,8-2 Gy pe fracție, 1 fracție pe zi, 5 zile pe săptămână). Se poate administra ca tratament combinat sub formă de radiochimioterapie (preferabil chimioterapie de sensibilizare cu Cisplatin 40 mg/m² săptămânal, alternative Carboplatin sau 5FU).

Brahiterapia adjuvantă se asociază radioterapiei externe adjuvante dacă există zone limitate cu risc înalt de recidivă locală și care sunt accesibile brahiterapiei (ex: vaginul).

Bibliografie:

1. Klopp, AH, Yeung AR, Deshmukh S, et al. A phase III randomized trial comparing patient-reported toxicity and quality of life (QOL) during pelvic intensity modulated radiation therapy as compared to conventional radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:S3.
2. Choi CW, Cho CK, Yoo SY, et al. Image-guided stereotactic body radiation therapy in patients with isolated para-aortic lymph node metastases from uterine cervical and corpus cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:147-153.
3. Higgison DS, Morris DE, Jones EL, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT): Technological innovation and application in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol* 2011;120:404-412.
4. Haie-Meder C, R Potter, E Van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005;74:235-245.
5. Pötter R, Georg P, Dimopoulos JC, et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 2011;100:116-123.
6. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image- based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006;78:67-77.
7. Viswanathan AN, Erickson BA. Three-dimensional imaging in gynecologic brachytherapy: a survey of the American Brachytherapy Society. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:104-109.
8. del Carmen MG, McIntyre JF, Goodman A. The role of radiation therapy (IORT) in the treatment of locally advanced gynecologic malignancies. *Oncologist* 2000;5:18-
9. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a gynecologic oncology study group. *Gynecol Oncol* 1999;73:177-183.
10. Delgado G, Bundy B, Zaino R, et al. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990;38:352-357.
11. Rotman M, Sedlis A, Piedmont MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:169-176.

Anexa 13. Clasificarea tipurilor de histerectomii radicale ^(1,2)

A. Piver-Rutledge-Smith (1974)

Tipuri de histerectomie radicala. Clasificarea Piver-Rutledge-Smith (1974)

1. **Clasa I:** Histerectomia extrafascială
2. **Clasa II:** Histerectomia radicală modificată:
 - Arterele uterine sunt ligaturate și secționate la nivelul încrucișării cu ureterul;
 - Ligamentele uterosacrate și cele cardinale, sectionate și ligaturate la jumătatea distanței între uter și inserția lor pe sacru, respectiv peretele pelvin;
 - Treimea superioară a vaginului este rezecată.
3. **Clasa III:** Histerectomia radicală.
 - Arterele uterine sunt ligaturate la originea lor din artera vezicală superioară (ombilico-vezicală) sau artera iliaca internă;
 - Ligamentele uterosacrate și cardinale sunt rezecate la inserția lor pe sacru și respectiv peretele pelvin;
 - Jumătatea superioară a vaginului este rezecată.
4. **Clasa IV:** Histerectomia radicală.
 - Ureterele sunt complet disecate de ligamentul vezico-uterin;
 - Artera vezicală superioară este ligaturată;
 - ¼ din vagin sunt rezecate.
5. **Clasa V:** Histerectomia radicală. Se rezecă suplimentar o porțiune a vezicii urinare și a ureterului distal urmată de reimplantarea ureterelor în vezică.

B. Querleu-Morrow (2008)

În clasificarea Querleu Morrow se ia în considerare nu numai efectul terapeutic al tehnicilor, ci și complicațiile postoperatorii. Pentru a simplifica, există 4 tipuri de histerectomii radicale care sunt descrise (A-D), dar atunci când este necesar, se adaugă subtipuri care iau în considerare limfadenectomia paracervicală și conservarea nervilor. Disecția ganglionilor limfatici pe patru stații este separată. Histerectomiile radicale din această clasificare pot fi adaptate pentru operații conservatoare (trahelectomie) sau în cazul intervențiilor chirurgicale vaginale sau abdominale, chirurgiei laparoscopice sau robotice.

| Clasificarea Querleu Morrow - clasa | | Clasificarea Querleu Morrow - descriere |
|-------------------------------------|-----------------|---|
| Clasa A | | Histerectomie extrafascială <ul style="list-style-type: none">- Identificarea și palparea ureterelor fără disecția acestora- Arterele uterine, ligamentele utero-sacrate și ligamentele cardinale sunt rezecate cât mai aproape de uter posibil- Rezecția unei porțiuni cât mai mică de vagin posibil (<10 mm) |
| Clasa B | Clasa B1 | <ul style="list-style-type: none">- Ureterele sunt deperitonizate și împinse lateral- Rezecția parțială a ligamentelor utero-sacrate și vezico-uterine- Rezecția țesutului paracervical la nivelul tunelului ureteral- Rezecția a cel puțin 10 mm de vagin măsurat de la nivelul colului sau tumorii- Fără disecția ganglionilor paracervicali laterali |
| | Clasa B2 | <ul style="list-style-type: none">- Ureterele sunt deperitonizate și împinse lateral- Rezecția parțială a ligamentelor utero-sacrate și vezico-uterine- Rezecția țesutului paracervical la nivelul tunelului ureteral- Rezecția a cel puțin 10 mm de vagin măsurat de la nivelul colului sau tumorii- Disecția ganglionilor paracervicali laterali |
| | Clasa C1 | <ul style="list-style-type: none">- Ureterele sunt mobilizate complet- Secționarea ligamentelor utero-sacrate la nivelul rectului- Secționarea ligamentelor vezico-uterine la nivelul vezicii urinare- Rezecția completă a țesutului paracervical- Rezecția a 15-20 mm de vagin măsurat de la nivelul colului sau |

| | | |
|----------------|-----------------|--|
| Clasa C | | tumorii și a paracolposului corespondent – Prezervarea inertvației autonome |
| | Clasa C2 | – Ureterele sunt mobilizate complet – Secționarea ligamentelor utero-sacrate la nivelul rectului – Secționarea ligamentelor vezico-uterine la nivelul vezicii urinare – Rezeecția completă a țesutului paracevical – Rezeecția a 15-20 mm de vagin măsurat de la nivelul colului sau tumorii și a paracolposului corespondent – Fără prezervarea inertvației autonome |
| Clasa D | Clasa D1 | – Rezeecția completă a țesutului paracervical până la nivelul peretelui pelvic, împreună cu vasele hipogastrice, cu expunerea rădăcinilor nervilor sciatici – Ureterele complet disecate, mobile |
| | Clasa D2 | – Rezeecția completă a țesutului paracervical până la nivelul peretelui pelvic, împreună cu vasele hipogastrice, cu expunerea rădăcinilor nervilor sciatici – Ureterele complet disecate, mobile – Rezeecția mușchilor și a fasciilor adiacente |

Echivalențe:

- 1. HR clasa III din clasificarea Piver este echivalent cu clasa C2 din clasificarea Querleu**
- 2. HR clasa II din clasificarea Piver este echivalent cu clasa B din clasificarea Querleu.**

Bibliografie

1. Piver MS, Rutledge F. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 1974;44:265–272.
2. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy.. *Lancet Oncol.* 2008 Mar;9(3):297-303. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70074-3.

Anexa 14. Principiile chimioterapiei în cancerul de col uterin

Chimioradioterapie:

- Cisplatin: 40 mg/m², (max 70 mg)/săpt, i.v. ⁽¹⁾
- Carboplatin: AUC 2/săpt, i.v. (în cazul intoleranței la Cisplatin)
- Cisplatin / 5-Fluorouracil ⁽²⁾
 - o Cisplatin: 75 mg/m², Z1 / 3 săpt, i.v.
 - o 5-Fluoruracil: 1.000 mg/m², Z2-5 / 3 săpt, i.v.

Prima linie de tratament în stadiul local-avansat/metastatic/recidivate/persistent:

- Cisplatin / Paclitaxel / Bevacizumab ⁽³⁾
 - o Cisplatin: 50 mg/m² Z1 sau 2/ 3 săpt, i.v.
 - o Paclitaxel: 135-175 mg/m², Z1 / 3 săpt, i.v.
 - o Bevacizumab: 15 mg/kg Z1, /3 săpt, i.v.
- Carboplatin / Paclitaxel / Bevacizumab
 - o Carboplatin: AUC 5-6 Z1/3 săpt, i.v.
 - o Paclitaxel: 135-175 mg/m², Z1 / 3 săpt, i.v.
 - o Bevacizumab: 15 mg/kg Z1, /3 săpt, i.v.
- Topotecan / Paclitaxel / Bevacizumab ⁽³⁾
 - o Topotecan: 0,75 mg/m², Z1-3/3 săpt i.v.
 - o Paclitaxel: 175 mg/m², Z1 / 3 săpt, i.v.
 - o Bevacizumab: 15 mg/kg Z1, /3 săpt, i.v.
- Cisplatin / Paclitaxel ⁽⁴⁾
- Carboplatin / Paclitaxel ⁽⁵⁾
- Topotecan / Paclitaxel ⁽³⁾
- Cisplatin / Gemcitabină ⁽⁵⁾
 - o Cisplatin: 50 mg/m², Z1 / 3 săpt, i.v
 - o Gemcitabin: 1.000 mg/m², Z1+8/ 3săpt, i.v
- Cisplatin / Vinorelbin ⁽⁵⁾
 - o Cisplatin: 50 mg/m², Z1 / 3săpt, i.v.
 - o Vinorelbin: 30 mg/m², Z1+8 / 3 săpt, i.v.
- Monoterapie: Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel

Bibliografie:

1. Tewari KS1, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med 2014 Feb 20;370:734-43.
2. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2009;27:4649-4655.
3. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol 2004;22:3113-3119.
4. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. Gynecol Oncol 2007;105:299-303.

5. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: the open-label randomized phase III trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 2015;33:2129-2135.
6. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr., et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23:4626-4633.
7. Weiss GR, Green S, Hannigan EV, et al. A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990;39:332-336.
8. Tinker AV, Bhagat K, Swenerton KD, Hoskins PJ. Carboplatin and paclitaxel for advanced and recurrent cervical carcinoma: the British Columbia Cancer Agency experience. *Gynecol Oncol* 2005;98:54-58.
9. WP, Blessing JA, Moore D, et al. Paclitaxel has moderate activity in squamous cervix cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1996;14:792-795.

Anexa 15. Exenterația pelvină

Definiție

Exenterația pelvină este un procedeu chirurgical ultraradical care definește extirparea tuturor organelor pelvine: vezica, uter și anexe, rectosigmoid. Este extrem de rar indicată, trebuind să fie bine justificată, este asociată cu o rată mare de complicații severe și oferă șanse reduse de vindecare și o modificare profundă a calității vieții.

Se descriu trei tipuri de exenterație:

- Totală: se rezecă vezica urinară și uretra, uterul și anexele, parametrele, rectul, vaginul și o parte din mușchii levator ani;
- Anterioară: se rezecă vezica urinară, uterul și anexele și parametrele, conservându-se rectul;
- Posterioară: se conservă vezica urinară și uretra.

Indicație

- Recidiva central pelvină, fără extensie la pereții pelvisului și fără hidronefroză, după:
 - Chirurgie radical primară și radioterapie
 - Radioterapie primară
- **NB:**
 - Pacientele care fac recidivă după chirurgia primară asociată cu radioterapie au șanse mai bune de evoluție favorabilă (recidivă la 5 și 10 ani: 43 și 33% vs. 69 și 62%);
 - Folosirea brahiterapiei și un interval liber de boală lung sunt factori predictivi favorabili.

Contraindicații

- Existența metastazelor la distanță
- Stare fizică neadecvată (cașexie, comorbidități severe)
- Absența radioterapiei în planul terapeutic inițial

Selecția pacienților

- Psihologică
 - Pacientele trebuie informate despre: mortalitatea operatorie 3-5%; complicații operatorii 50%; risc de abandonare a intervenției după evaluarea intraoperatorie;
- Medicală
 - Diagnosticul preoperator histopatologic din recidivă: obligatoriu;
 - Examen clinic:
 - Adenopatie supraclaviculară;
 - Triada edem membru inferior unilateral, durere sciatică ipsilaterală și hidronefroză ipsilaterală: contraindică exenterația. Suspiciune de extensie la peretele pelvin;
 - Examen imagistic:
 - IRM superior CT
 - PET-CT: superior IRM

NB

- O treime din pacientele evaluate preoperator și considerate eligibile pentru exenterație vor fi considerate inoperabile intraoperator;
- Dintre cele operabile rezecția *in sano* va fi realizată în 75-97% din cazuri;
- Rata de mortalitate operatorie este de 3-5%;
- Pacientele operate cu succes au o șansa de vindecare de 50%.

Bibliografie

1. Berek JS, Howe C, Lagasse LD, Hacker NF. Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA. *Gynecol Oncol* 2005; 99:153.
2. Höckel M, Dornhöfer N. Pelvic exenteration for gynaecological tumours: achievements and unanswered questions. *Lancet Oncol*. 2006;7(10):837;
3. Höckel M, Dornhöfer N. Pelvic exenteration for gynaecological tumours: achievements and unanswered questions. *Lancet Oncol* 2006; 7:837;
4. Schneider A, Köhler C, Erdemoglu E. Current developments for pelvic exenteration in gynecologic oncology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21:4.