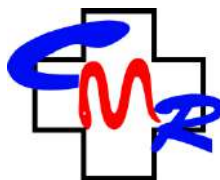




SOCIETATEA DE  
OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE  
DIN ROMANIA



Colegiul Medicilor din  
România  
Comisia de Obstetrică  
și Ginecologie



Ministerul Sănătății  
Comisia de Obstetrică  
și Ginecologie

# **Cancerul de col uterin**

**Revizuit 2022**

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

Editor Ghid revizuit 2022: Prof. Dr. Elvira Brătilă

Editor Ghid 2019: Prof. Dr. Gheorghe Peltecu

© Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România; Colegiul Medicilor din România, 2022.

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, reprodușă sau distribuită, fără permisiunea autorilor sau editorilor, cu respectarea următoarelor condiții: (a) materialul să nu fie copiat, reproduș, 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 Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România, Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiul Medicilor din România și Ministerul Sănătății.

## 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 pacienților 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 pacienților 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, caracterele 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, proces sau serviciu specific nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea grupului de elaborare față de altele similare care nu sunt menționate în document.

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](http://www.sogr.ro).

## CUPRINS

<b>1</b>	<b>Introducere</b> .....	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>Scop</b> .....	<b>8</b>
<b>3</b>	<b>Metodologie de revizie</b> .....	<b>9</b>
3.1	Etapile procesului de revizie .....	9
3.2	Principii .....	10
3.3	Data reviziei .....	10
<b>5</b>	<b>Evaluare și diagnostic</b> .....	<b>10</b>
5.1	Diagnosticul leziunilor preinvazive .....	10
5.1.1	Screening .....	10
5.1.2	Colposcopia .....	11
5.1.3	Metode de diagnostic ale leziunilor precursoare ale cancerului de col uterin .....	11
5.2	Diagnosticul carcinomului invaziv .....	11
5.3	Evaluarea preterapeutică în cancerul invaziv al colului uterin .....	12
<b>6</b>	<b>Conduită</b> .....	<b>13</b>
6.1	Leziunile in situ .....	13
6.1.1	Conduita în cazul carcinomului <i>in situ</i> de col uterin/CIN III .....	13
6.1.2	Adenocarcinomul <i>in situ</i> .....	14
6.2	Stadiul T1a (IA) .....	14
6.2.1	Stadiul T1a1 (IA1) .....	14
6.2.2	Stadiul T1a2 (IA2) .....	16
6.3	Stadiul T1b (IB) .....	17
6.3.1	Stadiul T1b1 (IB1) .....	18
6.3.2	Stadiul T1b2 (IB2), (IB3) .....	20
6.4	Stadiul II (T2) .....	20
6.4.1	Stadiul IIA .....	20
6.4.1.1	Stadiul IIA1 (T2a1) .....	20
6.4.1.2	Stadiul IIA2 (T2a2) .....	21
6.4.2	Stadiul IIB (T2b) .....	22
6.5	Stadiul III (T3) .....	22
6.5.1	Stadiul T3a/b (IIIA, IIIB), IIIC .....	22
6.6	Stadiul IV (T4) .....	23
6.6.1	Stadiul IVA .....	23

6.6.2	Stadiul IVB .....	23
6.7	Situații particulare .....	23
6.7.1	Cancerul colului uterin restant .....	23
6.7.2	Cancerul de col uterin asociat sarcinii .....	24
6.7.2.1	Carcinomul cervical in situ .....	24
6.7.2.2	Stadiul IA1 (T1a1) .....	24
6.7.2.3	Trimestrul I de sarcină.....	25
6.7.2.3.1	Stadiul IA2 (T1a2) și IIA (T2a1-2) .....	25
6.7.2.3.2	Stadiu IIB (T2b) și III (T3a-b, IIIC).....	25
6.7.2.4	Trimestrul II de sarcină.....	25
6.7.2.5	Trimestrul III de sarcină.....	27
6.7.3	Cancerul de col descoperit accidental după histerectomia totală simplă .....	27
6.7.4	Cancer de col uterin recidivat sau metastazat .....	28
6.7.5	Cancer de col uterin cu complicații hemoragice .....	28
<b>7</b>	<b>Urmărire și monitorizare .....</b>	<b>29</b>
<b>8</b>	<b>Aspecte administrative .....</b>	<b>29</b>
<b>9</b>	<b>Bibliografie .....</b>	<b>31</b>
<b>10</b>	<b>Anexe .....</b>	<b>48</b>
	Anexa 1. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor .....	49
	Anexa 2. Screening-ul leziunilor precursoare .....	50
	Anexa 3. Sistemul Bethesda de clasificare a citologiei cervicale (2014) .....	51
	Anexa 4. Conduita în leziunile precursoare .....	53
	Anexa 5. Colposcopia .....	55
	Anexa 6. Principiile de evaluare ale examenului morfopatologic.....	56
	Anexa 7. Clasificarea histologică a cancerului de col .....	58
	Anexa 8. Stadializarea clinică și chirurgicală a cancerului de col uterin .....	60
	Anexa 9. Principii de evaluare imagistică.....	61
	Anexa 10. Principii de evaluare și stadializare chirurgicală .....	63
	Anexa 11. Principii de radioterapie.....	66
	Anexa 12. Clasificarea tipurilor de histerectomii radicale <sup>(1,2)</sup> .....	69
	Anexa 13. Principiile chimioterapiei în cancerul de col uterin .....	71
	Anexa 14. Exenterația pelvină.....	73
	Anexa 15. Grupe de risc în concordanță cu factorii de prognostic pentru alegerea tipului de histerectomie radicală (clasificarea Querleu-Morrow histerectomie radicală).....	75

## **Grupul de Coordonare a Reviziei ghidurilor (2022)**

### **Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România**

Profesor Dr. Daniel Mureșan, Președinte

### **Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiului Medicilor din România**

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, Președinte

### **Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Ministerului Sănătății**

Profesor Dr. Daniel Mureșan, Președinte

## **Membrii Grupului Tehnic de Revizie a ghidului (2022)**

### **Coordonator**

Profesor Dr. Elvira Brătilă

### **Membri**

Dr. Cătălin Bogdan Coroleucă

### **Integrator**

Asist. Univ. Dr. Alina-Gabriela Marin

### **Evaluatori externi**

Profesor Dr. Daniel Mureșan

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Profesor Dr. Claudiu Mărginean

Profesor Dr. Răzvan Socolov

Profesor Dr. Vlad Tica

Conferențiar Dr. Ștefania Tudorache

## 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 <sup>2</sup>	Metru pătrat
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
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

# 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. <sup>(1)</sup>

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. <sup>(1)</sup>

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), <sup>(2, 3)</sup>
- cu imunopresie 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. <sup>(4)</sup>

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. <sup>(5)</sup>

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. <sup>(6)</sup>

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 REVIZIE

#### 3.1 Etapele procesului de revizie

Comitetul executiv al Societății de Obstetrică și Ginecologie din România a organizat o întâlnire pentru desemnarea unor responsabili în revizia ghidurilor clinice cu privire la afecțiuni cu puternic impact în specialitatea obstetrică-ginecologie. A fost prezentat contextul general în care se desfășoară procesul de redactare. În cadrul întâlnirii, s-a decis constituirea Grupului de Coordonare a procesului de revizie a ghidurilor.

A fost de asemenea prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, a fost prezentat un plan de lucru și au fost agreate responsabilitățile. A fost aprobată lista de subiecte ale ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie și pentru fiecare ghid au fost aprobați experți coordonatori ai grupurilor tehnice de revizie pentru fiecare subiect. Au fost prezentate, discutate în plen și agreate principiile, metodologia de revizie și formatul ghidurilor. Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componența Grupului Tehnic de Revizie (GTR).

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

Această versiune a ghidului „Cancerul de endometru” este rezultatul revizuirii ghidului „Cancerul de col” supus, în 2019, primului proces de revizie de către GTR coordonat de către Profesorul Dr. Gheorghe Peltecu: <https://sogr.ro/wp-content/uploads/2019/06/27.-Cancerul-de-col-uterin.pdf>

Această versiune a fost prezentată și supusă discuției detaliate în cadrul Reuniunilor de Consens care au avut loc prin întâlniri directe și online ale Consiliului Director al SOGR, în perioada 8 aprilie – 28 noiembrie 2022. 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 Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România, inițiatorul, Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiului Medicilor din România și Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Ministerului Sănătății.

### 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 alături de afirmație (Standard, Recomandare sau Opțiune) conform definițiilor din Anexa 1.

### 3.3 Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit 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

<b>Standard</b>	Medicul trebuie să recomande pacientelor realizarea de teste de screening pentru cancerul de col uterin și anume: <ul style="list-style-type: none"><li>– Genotipare virală (validată clinic): prin testare ADN-HPV cu risc oncogenic înalt la intervale de 5 ani, după vârsta de 30 de ani.</li><li>– Cotestare: prin testare ADN-HPV și prin examen citologic Babeș-Papanicolaou, în intervalul de vârstă 30-65 de ani la intervale de 5 ani.</li><li>– 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.</li></ul>	<b>A</b>
Argumentare	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). <sup>(1,2,3,4)</sup>	<b>Ia</b>
<b>&gt;Standard</b>	Medicul trebuie să cunoască conduita în cazul unor categorii speciale de paciente: <ul style="list-style-type: none"><li>– la pacientele cu histerectomie subtotală screeningul continuă ca și în cazul femeilor fără histerectomie;</li><li>– pacientele care aparțin unor grupe speciale de risc crescut (istoric de cancer cervical, pacientele imunodeprimare cu infecție HIV, tuberculoză sau alte boli imunopresoare) necesită screening la intervale mai mici comparativ cu populația generală, respectiv anual;</li><li>– pacientele care au efectuat vaccin anti HPV au același interval de screening ca și populația generală;</li><li>– pacientele cu histerectomie totală efectuată pentru cauze benigne nu necesită screening.</li></ul>	<b>B</b>
Argumentare	Imunosupresia reprezintă un factor de risc pentru carcinogeneză. <sup>(1)</sup>	<b>III</b>

<b>&gt;Standard</b>	Medicul trebuie să recomande și să efectueze toate investigațiile (citologice, virale, colposcopice, anatomo-patologice) care să identifice cu acuratețe leziunile precursore ale cancerului de col uterin (vezi Anexa 4).	<b>B</b>
Argumentare	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. <sup>(1,5,6)</sup>	<b>IIa</b>
<b>&gt;Standard</b>	Medicul trebuie să recomande și să aplice conduita cea mai adecvată fiecărei situații particulare identificate în procesul de screening al leziunilor precursore ale cancerului de col uterin. (vezi Anexa 5).	<b>B</b>
Argumentare	Leziunile ASC-H și HSIL au risc crescut de a evolua spre cancer invaziv, iar recidiva acestora necesită evaluare histologică. <sup>(7)</sup>	<b>IIa</b>
5.1.2 <u>Colposcopia</u>		
<b>Recomandare</b>	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.	<b>B</b>
Argumentare	În cazul vizualizării leziunilor colposcopice se impune biopsia ghidată colposcopic. Când leziunea se extinde în canalul cervical, curetajul endocervical poate fi necesar. <sup>(5)</sup>	<b>III</b>
5.1.3 <u>Metode de diagnostic ale leziunilor precursore ale cancerului de col uterin</u>		
<b>Recomandare</b>	Leziunile suspecte colposcopic se vor biopsia țintit.	<b>B</b>
Argumentare	Practicarea biopsiei sub controlul colposcopic are avantajul de a evalua precis zona cea mai suspectă. <sup>(6)</sup>	<b>IIa</b>
<b>Opțiune</b>	<b>Curetajul endocervical</b> poate reprezenta o metodă de diagnostic în cazul leziunilor care se extind în canalul endocervical sau în cazul AGC-NOS.	<b>C</b>
Argumentare	Se indică în situații rare, la pacientele cu colposcopie normală, fără leziuni vizibile dar cu citologie anormală. <sup>(6)</sup>	<b>IV</b>
<b>Standard</b>	<b>Conizația cervicală</b> 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>B</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. <sup>(6,7)</sup>	<b>IIb</b>

## 5.2 Diagnosticul carcinomului invaziv

<b>Standard</b>	Medicul trebuie efectueze examenul ginecologic cu parcurgerea următoarelor etape obligatorii, în diagnosticul cancerului cervical invaziv: <ul style="list-style-type: none"> <li>- anamneza și examenul fizic</li> <li>- examen cu valvele</li> <li>- tușeu vaginal</li> <li>- tușeu rectal.</li> </ul>	<b>B</b>
Argumentare	Examenul cu valve permite vizualizarea colului uterin iar tușeul vaginal și cel rectal aduc informații despre invazia țesuturilor vecine. <sup>(8,9)</sup>	<b>III</b>
<b>Standard</b>	Medicul trebuie să indice biopsierea oricărei leziuni macroscopice suspecte de la nivelul colului pentru confirmarea histologică a diagnosticului. (vezi Anexa 8)	<b>B</b>
Argumentare	Cel mai frecvent la nivelul colului uterin apar leziuni exofitice, ulcerative sau polipoide, care ridică suspiciunea de carcinom invaziv. <sup>(10,11)</sup>	<b>IIb</b>
<b>&gt;Opțiune</b>	Medicul poate indica chiuretajul biopsic fracționat de la nivelul canalului endocervical și a endometrului sau conizația, în cazuri dificile.	<b>B</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. <sup>(12,13)</sup>	<b>IIb</b>
<b>5.3 Evaluarea preterapeutică în cancerul invaziv al colului uterin</b>		
<b>Recomandare</b>	Se recomandă medicului să indice ca examenul clinic, constând în examenul vaginal și rectal, să fie efectuat de către doi examinatori (vezi Anexa 9).	<b>C</b>
Argumentare	Pentru a diminua erorile de stadializare ce pot rezulta din evaluarea subiectivă a dimensiunii tumorii, dar mai ales din aprecierea afectării parametrilor. <sup>(14)</sup>	<b>IV</b>
<b>Recomandare</b>	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.	<b>E</b>
<b>&gt;Opțiune</b>	Medicul poate solicita efectuarea examinării clinice a pacientei sub anestezie generală.	<b>B</b>
Argumentare	Anestezia generală are avantajul examinării clinice de către mai mulți examinatori și beneficiul adus de relaxarea musculară. <sup>(10,15)</sup>	<b>III</b>
<b>Recomandare</b>	Se indică cistoscopia/rectoscopia în stadiile IIB, III și IVA ca examinări complementare când există o suspiciune clinică și/sau imagistică.	<b>B</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. <sup>(9,10)</sup>	<b>III</b>
<b>Standard</b>	Se indică o evaluare minimă a funcției hematologice, hepatice și renale la pacienta diagnosticată cu cancer de col.	<b>C</b>
Argumentare	Cancerul de col în stadii avansate poate afecta funcția hepatică, renală sau hematologică. <sup>(9,11)</sup>	<b>IV</b>
<b>Standard</b>	În cancerul invaziv al colului uterin, medicul trebuie să indice următoarele examinări imagistice (vezi Anexele 10 și 11): <ul style="list-style-type: none"> <li>- ecografia transvaginală</li> </ul>	<b>B</b>

Argumentare	- radiografia pulmonară/CT torace CT/IRM torace, abdomen și pelvis, începând cu stadiul IB. Radiografia pulmonară este indicată pentru depistarea eventualelor metastaze pulmonare. Evaluarea ecografică, CT și IRM sunt necesare pentru stabilirea diagnosticului de stadiu de boală. <sup>(9,11)</sup>	III
<b>Opțiune</b>	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. <sup>(16,17)</sup>	III
<b>Standard</b>	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. <sup>(8,9,11,18)</sup>	IV
<b>Standard</b>	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. <sup>(9,10,11)</sup>	IV

## 6 CONDUITĂ

### Recomandări generale

<b>Standard</b>	Planificarea tratamentului trebuie să se facă pe o bază multidisciplinară ( în general, discutate în comisie oncologică) și pe baza cunoștințelor cuprinzătoare și precise a factorilor de prognostic și predictivi pentru rezultatul oncologic, morbiditate și calitatea vieții.  Pacienții trebuie să fie atenți consiliați pe planul de tratament propus și a alternativelor potențiale, inclusiv a riscurilor și beneficiile tuturor opțiunilor.  Tratamentul trebuie să fie realizat de o echipă dedicată de profesioniști din domeniul medical care sunt specializați în diagnosticul și gestionarea cancerelor ginecologice.	E
-----------------	---	---

#### 6.1 Leziunile *in situ*

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

<b>Standard</b>	În cazul pacientelor cu bipsie 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. <sup>(6,7)</sup>	Ib
<b>Standard</b>	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. <sup>(7)</sup>	<b>IIb</b>
<b>Standard</b>	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>B</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. <sup>(7)</sup>	<b>III</b>
<b>Standard</b>	Pacientele cu carcinom <i>in situ</i> tratate conservator vor fi reevaluate peste 6 luni prin colposcopie și cotestare.	<b>B</b>
Argumentare	Pacientele care au fost tratate de carcinom <i>in situ</i> necesită urmărire atentă, pentru depistarea precoce a unor noi leziuni apărute. <sup>(7)</sup>	<b>III</b>
<b>6.1.2 Adenocarcinomul <i>in situ</i></b>		
<b>Standard</b>	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). <ul style="list-style-type: none"> <li>- conizația cu margini de rezecție negative necesită urmărire prin cotestare, colposcopie și curetaj endocervical la 6 luni, timp îndelungat.</li> <li>- marginile de rezecție pozitive impun histerectomia sau trahelectomie, în cazul în care pacientele doresc conservarea fertilității</li> </ul>	<b>B</b>
Argumentare	Pacientele care nu sunt histerectomizate necesită urmărire atentă datorită riscului crescut de recidivă sau al prezenței leziunilor multicentrice. <sup>(7)</sup>	<b>III</b>
<b>Standard</b>	Conduita terapeutică trebuie să fie stabilită în comisie multidisciplinară, care ar trebui să cuprindă ginecolog oncolog, oncolog medical, radioterapeut, anatomopatolog, imagist.	<b>E</b>
<b>6.2 Stadiul T1a (IA)</b>		
<b>6.2.1 Stadiul T1a1 (IA1)</b>		
<b>Standard</b>	Conduita terapeutică depinde de dorința pacientei de a-și conserva fertilitatea, de vârstă și de factorii de agresivitate tumorală prezenți (vezi Anexa 11).	<b>E</b>
<b>Standard</b>	Diagnosticul anatomopatologic corect privind extensia pe orizontală și în profunzime a tumorii, invazia limfovasculară și statusul marginilor piesei de excizie/biopsie sunt cruciale în stabilirea conduitei. Conizația reprezintă tratamentul de elecție pentru pacientele care doresc păstrarea fertilității.	<b>B</b>
Argumentare	Riscul diseminării metastatice ganglionare în stadiul IA1 este <1%, iar riscul de recidivă locală invazivă de 2%. <sup>(9,10,19-21)</sup>	<b>IIa</b>
<b>Recomandare</b>	Piesa chirurgicală este recomandat să fie unică, marcată pentru a putea fi orientată corect de anatomopatolog.	<b>E</b>
<b>Standard</b>	Buletinul anatomopatologic va menționa obligatoriu statusul marginilor fragmentului excizat (vezi Anexa 7). Acestea vor avea margini de rezecție negative de 3 mm.	<b>A</b>

Argumentare	Examinarea marginilor piesei operatorii permite stabilirea conduitei terapeutice definitive și a urmării postoperatorii. <sup>(10, 20, 22-24)</sup>	<b>Ia</b>
<b>Standard</b>	Dacă marginile fragmentului excizat sunt negative pentru cancer invaziv și/sau displazie severă CIN III, se consideră că intervenția efectuată are caracter curativ.	<b>B</b>
Argumentare	Într-o analiză <sup>(25)</sup> care a înrolat 962 de pacienți cu boală FIGO în stadiul IA1 <sup>(25-28)</sup> , 88,5% din pacienții cu o marjă clară de rezecție după conizare nu au prezentat displazie la o conizație ulterioară sau pe piesa de histerectomie; 45,2% și 10,9% dintre pacienții cu CIN I-III la marginea piese de rezecție (conizației) au avut CIN I-III rezidual și cancer invaziv în specimenul de conizare repetată/histerectomie. Douăzeci și șase de studii identificate <sup>(29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40-52,414)</sup> au raportat o relație între statutul marginilor de rezecție la conizație și prezența bolii reziduale în speciamele de histerectomie după un LEEP sau CKC. Frecvențele bolii reziduale au fost raportate a fi clar mai mare la pacienții cu marje pozitive decât la cei cu marje negative. Ar trebui notat că datele disponibile nu permit să se cunoască dacă procentul relativ mare de reziduu boala în cazul marjelor libere în unele studii se datorează eșantionării inadecvate.	<b>Ila</b>
<b>Recomandare</b>	Dacă marginile sunt pozitive, repetarea conizației în aceleași condiții sau efectuarea trahelectomiei este necesară pentru excluderea unui stadiu mai avansat și pentru îndepărtarea țesutului tumoral rezidual. Evaluarea ganglionară nu este indicată în stadiul T1a1 fără invazie limfovaculară, dar poate fi luată în considerare pentru cazurile cu invazie limfovaculară prezentă. Identificarea și excizia ganglionului santinelă pot fi luate în considerare pentru stadializare. Metastazele ganglionare confirmate histopatologic intraoperator contraindică continuarea intervenției chirurgicale conservatoare (trahelectomie radicala)	<b>B</b>
Argumentare	În cazul pacientelor cu margini negative ale fragmentului excizat și curetaj endocervical negativ, riscul recidivei unei leziuni invazive este 4%. <sup>(9,10,20-22)</sup> Prezența metastazelor ganglionare indică un stadiu mai avansat de boală la care se recomandă terapie sistemică și radioterapie. <sup>(11,53,54)</sup> Ca parte a unei analize comune <sup>(55)</sup> , care include 40 de rapoarte <sup>(56,57-95)</sup> , LVSI a fost identificat doar în 8 cazuri (IA1) microinvazive (2,1%) în care a fost efectuată histerectomie radicală ± disecție ganglionilor pelvine, trahelectomie sau parametrectomie. Deși niciunul dintre ei nu a avut implicare ganglionară, ar trebui să fie a remarcat că doi pacienți au recidivat. Bisseling et al. <sup>(83)</sup> au revizuit literatura de specialitate pentru statusul LVSI în legătură cu implicarea ganglionilor limfatici (16 studii <sup>60,62,71,74,76,83,89-95</sup> inclusiv propriile lor date originale). LVSI a fost prezent în 25 din 458 (5,5%) cazuri IA1-IA2, însă nu a existat afectarea ganglionilor limfatici în niciun caz; (șapte cazuri cu o adâncime de invazie ≤ 3,0 mm, cinci cazuri cu o adâncime de invazie ≤ 5 mm, zece cazuri cu o adâncime de invazie între 3,1 și 5,0 mm și trei cazuri cu o adâncime de invazie bazată pe volumul tumorii). Ar trebui să fie remarcat că absența LVSI nu exclude implicarea ganglionilor limfatici, așa cum este ilustrat de cele 4 cazuri (0,9%) fără LVSI dar cu implicare ganglionară; două cazuri cu o adâncime de invazie ≤ 3 mm și două cazuri cu o adâncime de invazie bazată pe volumul tumorii. O meta-analiză publicată de Reynolds et al. <sup>(96)</sup> (13 studii <sup>63,71,73,74,77,78,82,88,89,92-96,97, 414</sup> inclusiv propriile lor date originale) a fost identificată și prezintă date concordante cu cele menționate anterior (de remarcat că 10 studii <sup>63,71,74,77,78,82,88,89,92,93</sup> au fost incluse de asemenea în studiul publicat de Bisseling et al. <sup>82</sup> ). Din cele 279 de cazuri de IA în care a fost raportată LVSI, doar 12 au avut LVSI pozitiv (proporție combinată 5,1% (95% CI = 2,9-7,9)).	<b>Iib</b>
<b>Recomandare</b>	Pentru pacientele care nu doresc păstrarea fertilității, diagnosticate ca stadiul IA1 fără invazia spațiului limfovacular, se poate indica histerectomia totală simplă.	<b>B</b>

Argumentare	Îndepărtarea în totalitate a colului uterin reduce riscul apariției metastazelor ganglionare/recidivei locale. <sup>(9,10,20-24)</sup>	III
<b>Recomandare</b>	Pentru stadiul IA1 cu invazia spațiului limfovacular la pacientele care nu doresc păstrarea fertilității se recomandă histerectomie cu limfadenectomie pelvină (se poate efectua tehnica ganglionului santinelă).	<b>B</b>
Argumentare	Pentru pacientele cu stadiul IA1 și margini pozitive la conizație care nu doresc păstrarea fertilității se recomandă histerectomie cu limfadenectomie pelvină.	III
Argumentare	Prezența metastazelor ganglionare indică un stadiu mai avansat de boala la care se indică terapie sistemică și radioterapie. <sup>(10,20,22,98,99)</sup>	III
<b>&gt;Recomandare</b>	Pentru pacientele aflate în premenopauză, se recomandă să se indice conservarea ovarelor.	<b>B</b>
Argumentare	Beneficiile păstrării funcției ovariene depășesc posibilele riscuri de apariție a metastazelor ovariene. Salpingectomia bilaterală reduce riscul de cancer de ovar. <sup>(8,20-21, 23-24, 100)</sup>	III
<b>&gt;Recomandare</b>	Se recomandă anexectomia bilaterală în următoarele situații: <ul style="list-style-type: none"> <li>– pacientă aflată la menopauză</li> <li>– existența unei patologii anexiale asociate</li> <li>– pacienta nu dorește păstrarea anexelor.</li> </ul>	<b>B</b>
Argumentare	Conduita chirurgicală trebuie adaptată și situației intraoperatorii (prezența patologiei asociate anexiale), vârsta pacientei, dorința acesteia. <sup>(9,20-21, 23-24)</sup>	III
<b>Standard</b>	În cazul pacientelor inoperabile din motive medicale, medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul de radioterapie (vezi Anexa 12).	<b>B</b>
Argumentare	În lipsa unui tratament adecvat, evoluția către un stadiu mai avansat este certă, radioterapia putând împiedica acest lucru. <sup>(101,102)</sup>	III
<b>6.2.2 Stadiul T1a2 (IA2)</b>		
<b>Standard</b>	Conduita terapeutică în cazul pacientelor cu stadiul T1a2 este reprezentat de conizație sau histerectomia simplă.	<b>C</b>
Argumentare	Patru studii identificate <sup>(103,104,66,105)</sup> au sugerat că rezultatele oncologice sunt echivalente pentru conizație și histerectomie. Ca parte a unui studiu pe scară largă <sup>(103)</sup> (3.987 de pacienți din Baza de date de supraveghere, epidemiologie și rezultate finale (SEER)), supraviețuirea a fost similară pentru conizație și histerectomie pentru adenocarcinom în stadiile FIGO IA1 și IA2 (stadiul FIGO IA1: HR = 1,84 (95% CI = 0,66-5,17) și stadiul FIGO IA2: HR = 0,87 (95% CI = 0,33-2,26)). Supraviețuirea a fost examinată, de asemenea, într-un model de riscuri proporționale Cox într-un al doilea studiu la scară largă (1.409 femei cu vârsta de 40 de ani sau mai mici cu cancer de col uterin stadiul FIGO IA1) <sup>(105)</sup> . Ținând cont și de variabile de prognostic, nu a existat nicio diferență în supraviețuire între conizare și histerectomie (HR = 0,65, 95% CI = 0,23-1,47). La 5 ani, 98% (95% CI = 96-99) dintre pacienții care au suferit histerectomia și 99% (95% CI = 97-99) dintre cei care au suferit conizare erau în viață.	<b>IV</b>
<b>Standard</b>	Rezecția parametrială nu este indicată	<b>C</b>
Argumentare	Hou et al. <sup>(106)</sup> au identificat 373 de cazuri (IA1 și IA2, invazie < 5 mm) pentru care evaluarea parametrilor a fost efectuată în mod special. Dintre acestea, invazia parametrilor a fost în mod specific identificat doar la unul (0,27%), un pacient cu adenocarcinom FIGO stadiul IB1 diagnosticat la un an după conizare pentru adenocarcinom in situ.	<b>IV</b>



Ca parte a unui review al literaturii,<sup>(66,67,74,76,78-83,82,89-95,107)</sup> Bisseling et al.<sup>(82)</sup> au identificat o excizare a parametrilor în 713 cazuri în timpul chirurgiei radicale cu date privind implicarea doar în jumătate din aceste cazuri. Autorii nu au constatat afectarea parametrilor în niciun caz.

Șaptesprezece studii originale<sup>(104,109,108,113,114,118,120,121,128,132-139,414)</sup> au fost de asemenea identificate menționate mai sus și toate au arătat că mai puțin de 1,5% dintre pacienți a avut implicare parametrială.

<b>Standard</b>	Evaluarea ganglionară poate fi luată în considerare la pacientele fără invazie limfovasculară, dar trebuie efectuată pentru cazurile cu invazie limfovasculară prezentă.	<b>B</b>
Argumentare	<p>Identificarea și excizia ganglionului santinelă pot fi luate în considerare pentru stadializare. Combinația de colorant albastru cu radiocoloid sau utilizarea verdelui de indocianină este tehnica recomandată.</p> <p>Patru meta-analize, publicate de Kadkhodayan et al<sup>(184)</sup>, van de Lande et al.<sup>(185)</sup>, Wang et al.<sup>(276)</sup> și Tax et al.<sup>(187)</sup> (inclusiv șaiszeci și șapte de studii<sup>(141,142,144,145,148,155,156,159,161,164,167-169,188-241)</sup>, douăzeci și patru de studii<sup>(141,144-146,148,149,152,154-156,159-162,164,165,167-179,197,143,242-244,414)</sup>, patruzeci și nouă de studii<sup>(145,146,148,149,153-156,159-162,164,165,167,168,169,190,194,197,198,201,202,207,208,212,217,220,221,226,228,232,243,236-241,243,245-253,414)</sup> și patruzeci și șapte de studii<sup>(146,153,167-169,188,190,194,196,198,201,207,208,210-212,216,217,219,221,226,227,230,232,238,243,245,247-250,252,254-268)</sup>) au revizuit performanța diagnosticului de detecție a ganglionului santinelă pentru evaluarea ganglionilor limatici au fost identificate și au confirmat succesul ridicat din punct de vedere al ratei de detectare și al sensibilității. Detectarea ganglionului santinelă și sensibilitatea au fost legate de materialul de cartografiere, fiind mai mic doar cu colorant albastru intravital și cel mai ridicat în combinație cu trasor/albastru intravital</p> <p>Un review sistematic<sup>(272)</sup> care evaluează dovezile privind tehnica și eficacitatea verdelui de indocianină (ICG) în timpul biopsiei ganglionului santinelă prezintă date pentru cancerul de col uterin în patru articole<sup>(218,235,236,273)</sup>. Date în termeni de sensibilitate și specificitate au fost disponibile în trei studii<sup>(218,235,236)</sup>. Sensibilitatea a variat de la 83% la 100%. Toate cele trei studii au raportat o specificitate de 100%. Nu au existat complicații legate de administrarea ICG.</p>	<b>IIa</b>
<b>Standard</b>	În cazul pacientelor inoperabile din motive medicale sau care refuză intervenția chirurgicală, medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul de radioterapie.	<b>B</b>
Argumentare	Radioterapia reprezintă o alternativă de tratament în lipsa posibilității aplicării tratamentului chirurgical. <sup>(101,102,274,275)</sup>	<b>IIb</b>
<b>Recomandare</b>	În cazul pacientelor tinere care doresc păstrarea fertilității, medicul poate practica trahelectomie radicală și limfadenectomie pelvină bilaterală.	<b>B</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. <sup>(276-279)</sup>	<b>IIa</b>
<b>Recomandare</b>	<p>Cerclajul intraoperator permanent este necesar după trahelectomie.</p> <p>Completarea chirurgiei cu histerectomie după încheierea planului familial nu e necesară.</p>	<b>E</b>

### 6.3 Stadiul T1b (IB)

Recomandare	Strategia de tratament ar trebui să vizeze evitarea asocierii dintre chirurgia radicală cu radioterapia din cauza ratei mai mare morbiditate după tratamentul combinat	<b>E</b>
6.3.1 <u>Stadiul T1b1 (IB1)</u>		
<b>Standard</b>	Tratamentul de elecție este reprezentat de histerectomia radicală cu limfadenectomie pelvină (vezi Anexa 13). Limfadenectomia para-aortică este opțională.	<b>B</b>
Argumentare	Pacienta aflată în stadiul T1b1 (IB1) este considerată a fi candidata ideală pentru histerectomie radicală cu limfadenectomie pelvină, chirurgia având avantajul unei stadializări postchirurgicale corecte, care se va reflecta într-o terapie adjuvantă adecvată. <sup>(9,11,485)</sup>  Limfadenectomia para-aortica se efectueaza in scop de stadializare si se face pana la originea arterei mezenterice inferioare. <sup>(9,10, 281, 282, 283, 284)</sup>	<b>IIa</b>
<b>Standard</b>	Procedura standard de stadializare a ganglionilor limfatici este limfadenectomia pelvină sistematică. Biopsia de ganglion santinelă înainte de limfadenectomia pelvină este recomandată.  Evaluarea ganglionilor limfatici ar trebui efectuată ca prim pas al managementului chirurgical. Evaluarea intraoperatorie a ganglionilor limfatici se recomandă prin examen extemporaneu. Ganglionii santinelă de pe ambele părți ale pelvisului și/sau oricare ganglionii limfatici suspecti ar trebui trimisi pentru examen extemporaneu.  Dacă ganglionul santinelă nu este detectat, evaluarea intraoperatorie a ganglionilor limfatici pelvini trebuie luată în considerare.	<b>B</b>
Argumentare	Date consistente sunt furnizate cu privire la durata spitalizării, durata intervenției chirurgicale, pierderea de sânge, rata de transfuzie și numărul de ganglioni limfatici excizați prin meta-analiză publicată de Shazly et al. <sup>(299)</sup> . De remarcat că unsprezece <sup>(286,288,289,301,302,316,321,323,327,330,332)</sup> din cele treisprezece studii <sup>(286,288,289,291,291,294,316,321,323,327,330,332,333,414)</sup> pe care se bazează aceste analize au, de asemenea, fost luate în considerare de Park et al. <sup>(287)</sup> .	<b>IIa</b>
<b>Standard</b>	Dacă evaluarea intraoperatorie a ganglionilor este negativă sau nu este efectuată (examen extemporaneu), ar trebui să fie efectuată diseția sistematică a ganglionilor limfatici pelvini. În prezent, biopsia ganglionului santinelă singură nu poate să fie recomandată în afara studiilor clinice prospective (pentru stadiul IB). Limfadenectomia pelvină sistematică trebuie să includă îndepărtarea țesutului limfatic din regiunile cu cea mai frecventă localizarea a ganglionilor limfatici pozitivi (ganglioni santinelă) inclusiv fosa obturatorie, regiunile iliace externe, comune și presacrat. Ganglionii iliaci externi distali (ganglionii iliaci circumflexi) pot să fie evitați în cazul în care nu există suspiciune macroscopică de invazie.	<b>B</b>
Argumentare	Sunt furnizate și date complet consecvente cu privire la spitalizare, pierderea de sânge în timpul intervenției chirurgicale, nevoia de transfuzie de sânge, durata operației și numărul de ganglioni limfatici rezecați printr-o altă meta-analiză identificată <sup>(298)</sup> . Ar trebui notat că au fost, de asemenea, toate studiile <sup>(288,295,316,321,323,414)</sup> pe care se bazează aceste meta-analize au fost luate în considerare de Shazly et al. <sup>(299)</sup> și patru <sup>(288,316,321,323)</sup> dintre aceste cinci studii <sup>(288,606,627,633,635)</sup> au fost luate în considerare și de Park și colab. <sup>(287)</sup>	<b>IIa</b>
<b>Standard</b>	Tipul de histerectomie radicală efectuată (extinderea parametrială de rezecție, tip A-C2) ar trebui să se bazeze pe prezența factori de risc prognostici identificați preoperator (Anexa 16).	<b>B</b>
Argumentare	Factori de prognostic majori pentru rezultatul oncologic sunt dimensiunea tumorală, invazia stromală maximă și LVSI. Acești factori sunt folosiți pentru a clasifica pacienții cu risc ridicat, mediu și scăzut de răspuns la tratament. Descrierea completă a șablonului folosit pentru histerectomia radicală ar trebui să fie prezentă în raportul	<b>IIa</b>

chirurgical. Clasificarea modificată din 2017 după Querleu-Morrow este recomandată (Anexa 13) <sup>(414)</sup>.

<b>Standard</b>	Dacă intraoperator este detectată afectare ganglionilor limfatici (inclusiv macrometastaze sau micrometastaze), disecția ganglionilor pelvini și histerectomia radicală ar trebui evitată. Pacienții ar trebui îndrumați pentru chimioradioterapie definitivă. Disecția ganglionilor limfatici para-aortici, cel puțin până la artera mezenterică inferioară, poate fi luată în considerare în scop de stadializare.	<b>C</b>
Argumentare	Derks et al. <sup>(338,414)</sup> au comparat supraviețuirea și toxicitatea după histerectomia abandonată și tratament cu chimioradioterapie versus histerectomie completată urmată de (chimio)radioterapie adjuvantă pentru pacienții cu cancer de col uterin cu ganglioni limfatici pozitivi în stadiul FIGO IB/IIA. Recidivele par să fie mai frecvent la nivel pelvin în grupul de chimioradioterapie comparativ cu grupul de histerectomie radicală cu limfadenectomie pelvină (16% versus 2%, p = 0,014). Timpul de recurență a fost mai lung după histerectomia radicală cu limfadenectomie pelviană (18 luni versus 11 luni, p = 0,011). Ca parte a unei analize multivariate, modalitatea de tratament, ajustat pentru caracteristicile ganglionilor limfatici, nu a fost asociat cu un interval de supraviețuire mai mare. În lotul cu histerectomie abandonată tratat cu chimioradioterapie primară, toxicitatea de gradul 3 și 4 au fost mai mari (59% față de 30%, p = 0,006). Trebuie remarcat faptul că (1) grupurile sunt semnificativ dezechilibrate din punct de vedere al administrării chimioterapiei și/sau brahiterapiei, al numărului de ganglioni excizați și al numărului de ganglioni pozitivi și (2) tehnicile utilizate pentru aplicarea radioterapiei ar putea fi oarecum depășite.	<b>IV</b>
<b>Opțiune</b>	Pacientele care nu sunt candidate pentru intervenție chirurgicală sau o refuză pot fi tratate cu radiochimioterapie (vezi Anexa 14).	<b>C</b>
Argumentare	Chimioterapia neoadjuvantă urmată de intervenție chirurgicală nu este recomandată. <sup>(9,11,285)</sup>	<b>IV</b>
<b>Standard</b>	În cazul pacientelor tinere care doresc păstrarea fertilității, medicul poate practica trahelectomia radicală și limfadenectomie pelvină bilaterală.	<b>B</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. <sup>(339-342, 285-346)</sup> 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). <sup>(11,343-345)</sup>	<b>Ila</b>
<b>Standard</b>	În cazul în care rezultatul examenului histopatologic indică: – ganglioni pelvini pozitivi – margini chirurgicale pozitive (vagin/parametre) – parametre invadate – invazie limfovasculară	<b>B</b>
Argumentare	pacienta se îndrumă către serviciul oncologic (iradiere pelvină externă postoperatorie, asociată cu chimioterapie bazată pe cisplatin). Radioterapia este eficientă pe zone mai greu accesibile chirurgiei (zona externă a pedicuilor subureterali, paracolpos) și acționează și pe ganglionii limfatici. <sup>(347-350)</sup>	<b>Ila</b>
<b>Opțiune</b>	Medicul poate să îndrume pacienta către serviciul de radioterapie pentru iradierea postoperatorie a ganglionilor paraaortici, în cazul: – tumorilor cervicale > 4 cm	<b>B</b>

	<b>SAU</b>	
Argumentare	<ul style="list-style-type: none"> <li>– în prezența ganglionilor pelvini pozitivi în piesa de HRLP.</li> </ul> <p>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. (347-350)</p>	<b>IIb</b>
<b>Standard</b>	<p>6.3.2 <u>Stadiul T1b2 (IB2), (IB3)</u></p> <p>Echipa multidisciplinară poate propune pacientei în stadiul T1b2 (IB2), (B3) trei opțiuni terapeutice (în funcție de prezența sau absența afectării ganglionilor limfatici la investigațiile imagistice):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– chimioterapie (cisplatin) asociată cu radioterapie definitivă (externă și brahiterapie)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>SAU</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Histerectomie radicală cu limfadenectomie pelvină, cu sau fără limfadenectomie para-aortică,</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>SAU</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– radioterapie externă, chimioterapie de radiosensibilizare (cisplatin) și brahiterapie, urmate de histerectomie adjuvantă.</li> </ul>	<b>B</b>
Argumentare	<p>Strategia terapeutică trebuie să evite combinarea chimioradioterapiei cu chirurgia radicală. (9-11,274,275, 352,353)</p> <p>Histerectomia după radiochimioterapie asigură un control local mai bun al bolii dar nu influențează rata globală de supraviețuire și se asociază cu creșterea marcată a morbidității. (10, 181-185, 351)</p>	<b>IIa</b>
<b>Opțiune</b>	<p>În cazul în care intervenția este contraindicată sau refuzată, medicul poate îndruma pacienta către radiochimioterapie.</p>	<b>B</b>
Argumentare	<p>Radiochimioterapia 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.</p>	<b>IIb</b>
<b>6.4 Stadiul II (T2)</b>		
<b>6.4.1 Stadiul IIA</b>		
<b>6.4.1.1 Stadiul IIA1 (T2a1)</b>		
<b>Standard</b>	<p>Tratamentul chirurgical este de elecție și este reprezentat de histerectomie radicală cu limfadenectomie pelvină.</p>	<b>B</b>
Argumentare	<p>Chirurgia are avantajul unei stadializări postchirurgicale corecte, care se va reflecta într-o terapie adjuvantă adecvată. (9,10,11,340)</p>	<b>IIa</b>
<b>Standard</b>	<p>Se recomandă evitarea asocierii chirurgiei radicale cu radioterapia.</p>	<b>B</b>
Argumentare	<p>Combinarea chirurgiei radicale și a radioterapiei duce la creșterea morbidității. (10)</p>	<b>IIa</b>
<b>Opțiune</b>	<p>Intervenția chirurgicală poate debuta cu evaluarea ganglionilor pelvini.</p> <p>Invasia ganglionară poate fi stabilită intraoperator prin examen extemporaneu al ganglionului sentinela sau al ganglionilor suspecti. Metastazele ganglionare</p>	<b>C</b>

Argumentare	<p>confirmate histopatologic intraoperator contraindică continuarea intervenției chirurgicale radicale.</p> <p>Prezența metastazelor ganglionare indică un stadiu avansat de boală pentru care se recomandă terapia sistemică și radioterapie. <sup>(9,352)</sup></p>	<b>IV</b>
<b>Opțiuni</b>	<p>Echipe multidisciplinare va recomanda conduită terapeutică în funcție de stadializarea imagistică (IRM, CT și PET-CT cu substanță de contrast) sau chirurgicală (evaluare chirurgicală extraperitoneală) astfel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Histerectomie radicală modificată și limfadenectomie pelvină, în caz de ganglioni negativi</li> </ul> <p><b>SAU</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chimioterapie (cisplatin) asociată cu radioterapie externă și brahiterapie, în caz de ganglioni pozitivi.</li> </ul>	<b>B</b>
Argumentare	<p>Studiul GOG sugerează un prognostic mai bun la pacientele la care s-a practicat stadializarea chirurgicală comparativ cu cele stadializate imagistic. <sup>(11, 356)</sup></p> <p>Tehnica ganglionului santinelă are cea mai bună acuratețe pentru tumori cervicale mai mici de 2 cm. <sup>(181,354,355)</sup> Limfadenectomia pelvină extensivă poate fi evitată într-o porțiune mare a cancerelor aflate în stadii precoce. <sup>(53,54, 357)</sup></p>	<b>IIb</b> <b>III</b>
<b>&gt;Standard</b>	<p>În cazul pacientelor operate fără evaluare ganglionară în care rezultatul examenului histopatologic indică:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ganglioni pelvini pozitivi</li> <li>- margini chirurgicale pozitive (vagin/parametre)</li> <li>- parametre invadate</li> <li>- invazie limfovasculară</li> </ul> <p>pacienta se îndrumă către serviciul oncologic (iradiere pelvină externă postoperatorie, asociată cu chimioterapie bazată pe cisplatin).</p>	<b>B</b>
Argumentare	<p>Radioterapia este eficientă pe zone mai greu accesibile chirurgiei (zona externă a pediculilor subureterali, paracolpos) și acționează și pe ganglionii limfatici. <sup>(342,285,343,344)</sup></p>	<b>IIa</b>
<b>Opțiuni</b>	<p>Echipe multidisciplinare poate să îndrume pacienta către serviciul de radioterapie pentru iradierea postoperatorie a ganglionilor paraaortici, în cazul:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tumorilor cervicale &gt; 4 cm</li> </ul> <p><b>SAU</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- în prezența ganglionilor pelvini pozitivi în piesa de histerectomie radicală cu limfadenectomie pelvină.</li> </ul>	<b>B</b>
Argumentare	<p>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. <sup>(342,285,343,344)</sup></p>	<b>IIb</b>
<b>Standard</b>	<p><b>6.4.1.2 Stadiul IIA2 (T2a2)</b></p> <p>Echipe multidisciplinare poate recomanda în stadiul local avansat T2a2 una din următoarele opțiuni (în funcție de prezența sau absența afectării ganglionilor limfatici la investigațiile imagistice):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chimioterapie (cisplatin) asociată cu radioterapie definitivă (externă și brahiterapie)</li> </ul> <p><b>SAU</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Histerectomie radicală cu limfadenectomie pelvină cu sau fără limfadenectomie para-aortică</li> </ul>	<b>B</b>

	<b>SAU</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- radioterapie externă, chimioterapie de radiosensibilizare (cisplatin) și brahiterapie, urmate de histerectomie adjuvantă.</li> </ul>	
Argumentare	<p>Radiochimioterapia poate avea aceeași rată de vindecare ca și chirurgia primară și poate fi indicată în cazurile inoperabile din motive medicale sau în cazul pacienților care acceptă mai ușor radioterapia decât intervenția chirurgicală.</p> <p>Strategia terapeutică trebuie să evite combinarea chimioradioterapiei cu chirurgia radicală deoarece crește morbiditatea în mod semnificativ și nu are impact asupra supraviețuirii. <sup>(9,10,11,274,275,345)</sup></p> <p>În cazul tumorilor mai mari de 4 cm, rata de invazie ganglionară asociată este mare, de aceea se recomandă radioterapia. <sup>(10, 11, 274, 181-186, 345, 351)</sup></p>	<b>IIb</b>
<b>Opțiune</b>	Strategia chirurgicală este de preferat la pacientele fără factori de prognostic negativ (dimensiune tumorală, invazie spațiu limfovacular, profunzimea invaziei stromale).	<b>E</b>
<b>Opțiune</b>	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.	<b>C</b>
Argumentare	Studiul GOG sugerează un prognostic mai bun la pacientele la care s-a practicat stadializarea chirurgicală comparativ cu cele stadializate imagistic. <sup>(11,356)</sup>	<b>IV</b>
	<b>6.4.2 Stadiul IIB (T2b)</b>	
<b>Standard</b>	În stadiul IIB se recomandă: <ul style="list-style-type: none"> <li>- chimioterapie asociată cu radioterapie externă și brahiterapie</li> <li>- radioterapie, chimioterapie de radiosensibilizare cu agenți de Platină și brahiterapie, urmate de histerectomie adjuvantă în cazuri individualizate.</li> </ul>	<b>B</b>
Argumentare	Stadiul IIB este considerat un stadiu avansat de boală, necesitând radiochimioterapie ca primă secvență terapeutică. <sup>(9,344,358,359)</sup> . Evaluarea PET-CT după finalizarea chimioradioterapiei stabilește dacă există necesitatea de intervenție chirurgicală.	<b>IIa</b>
<b>Opțiune</b>	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>B</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. <sup>(360)</sup>	<b>IIb</b>
	<b>6.5 Stadiul III (T3)</b>	
	<b>6.5.1 Stadiul T3a/b (IIIA, IIIB), IIIC</b>	
<b>Standard</b>	Radiochimioterapia concomitentă (radioterapia externă și brahiterapia endocavitară utero-vaginală, asociate cu chimioterapia bazată pe cisplatin) reprezintă tratamentul de elecție.	<b>B</b>
Argumentare	Stadiul III este un stadiu avansat de boală, tratamentul chirurgical primar fiind exclus. <sup>(364-366)</sup>	<b>III</b>
<b>Opțiune</b>	O opțiune de tratament chirurgical în stadiul III poate fi reprezentată de histerectomie adjuvantă sau pelvectomie (vezi Anexa 15).	<b>C</b>

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 îngrirea complexă a acestor cazuri. <sup>(10,367-371)</sup> Prezența ganglionilor paraaortici pozitivi (stadiul IIIC2) contraindică pelvectomia.	<b>IV</b>
-------------	--	-----------

<b>Opțiuni</b>	În cazul în care investigațiile imagistice de stadializare indică probabilitate de invazie ganglionară regională, pelvină sau lomboaortică, se poate administra o suplimentare de radioterapie externă (boost) la nivelul ganglionilor limfatici invadați.	<b>B</b>
----------------	--	----------

Argumentare	Iradierea ganglionilor paraaortici scade riscul recidivei și a metastazelor la distanță. <sup>(11, 361, 362, 363)</sup>	<b>IIb</b>
-------------	---	------------

## **6.6 Stadiul IV (T4)**

### 6.6.1 Stadiul IVA

<b>Standard</b>	Radiochimioterapia concomitentă (radioterapia externă plus brahiterapia endocavitară utero-vaginală, asociate cu chimioterapia bazată pe cisplatin) reprezintă tratamentul de elecție.	<b>A</b>
-----------------	--	----------

Argumentare	Stadiul IV este un stadiu avansat de boală, tratamentul chirurgical primar fiind exclus. <sup>(364-366)</sup>	<b>Ia</b>
-------------	---	-----------

### 6.6.2 Stadiul IVB

<b>Standard</b>	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.	<b>A</b>
-----------------	--	----------

Argumentare	Chimioterapia pe bază de săruri de platină, asociată sau nu cu tratament antiangiogenic (Bevacizumab), este tratamentul de elecție în acest stadiu. <sup>(374)</sup>	<b>Ib</b>
-------------	--	-----------

<b>Opțiuni</b>	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 paraaortici sau supraclaviculari. Tratamentul chirurgical și/sau chimioterapic ulterior poate fi recomandat cazurilor atent selecționate.	<b>C</b>
----------------	--	----------

Argumentare	Radioterapia cu rol hemostatic poate fi recomandată. În stadiul IVB tratamentul vizează, în majoritatea cazurilor, doar îmbunătățirea calității vieții <sup>(11,372,373)</sup> , fără a exclude posibilitatea creșterii supraviețuirii <sup>(374)</sup> (vezi Anexele 12 și 14).	<b>IV</b>
-------------	---	-----------

## **6.7 Situații particulare**

### 6.7.1 Cancerul colului uterin restant

<b>Standard</b>	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>B</b>
-----------------	---	----------

Argumentare	Absența corpului uterin nu modifică planul terapeutic. <sup>(375,376)</sup>	<b>III</b>
-------------	---	------------

### 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. <sup>(377-381)</sup> Gravida trebuie implicată în decizia terapeutică, optând pentru tratament imediat sau întârzierea terapiei până la maturitatea fetală documentată. <sup>(382-386)</sup> **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. **B**

Argumentare | În afară de diagnosticul clinic și histopatologic, metodele imagistice preferate pentru stadializare clinică sunt IRM-ul și ecografia. 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. <sup>(10,11, 381)</sup> **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. <sup>(10, 381)</sup> **IIa**

#### 6.7.2.1 **Carcinomul cervical in situ**

**Opțiune** | În cazul gravidelor cu carcinom cervical *in situ*, diagnosticat histopatologic prin biopsie cervicală, și care doresc păstrarea sarcinii, medicul poate amâna tratamentul până după naștere. **B**

Argumentare | Amânarea terapiei cu câteva luni nu modifică semnificativ prognosticul bolii, evoluția carcinomului in situ fiind lentă. <sup>(386)</sup> **IIb**

**>Opțiune** | În cazul pacientelor cu carcinom *in situ*, medicul poate indica nașterea pe cale vaginală, în lipsa unor indicații obstetricale pentru operația cezariană. **B**

Argumentare | Prezența carcinomului cervical in situ nu prezintă riscuri suplimentare pentru mamă/făt pe parcursul nașterii. <sup>(10,20,386,387)</sup> **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. <sup>(386,387)</sup> **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. <sup>(388, 389)</sup> **IIb**



<b>Opțiune</b>	În cazul pacientelor gravide la care s-a practicat conizația cervicală, medicul poate indica și practicarea cerclajului colului uterin.	<b>B</b>
Argumentare	Practicarea cerclajului poate preveni incontinența cervico-istmică. <sup>(390,391)</sup>	<b>III</b>

### 6.7.2.3 Trimestrul I de sarcină

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

<b>Standard</b>	Medicul trebuie să indice tratamentul chirurgical: Histerectomie radicală (cu produsul de concepție in utero) cu limfadenectomie pelvină.	<b>B</b>
Argumentare	Dimensiunea uterului gravid din trimestrul I nu îngreunează practicarea histerectomiei. <sup>(10,388,392,393)</sup> Pacientele tinere cu cancer cervical incipient pot opta pentru HRLP și evitarea radioterapiei. Este evitată astfel fibroza postradioterapie și se conservă funcția ovariană. <sup>(9)</sup>	<b>IIb</b>

<b>Opțiune</b>	Trahelectomia radicală vaginală cu limfadenectomie pelvină, cu conservarea sarcinii, poate fi considerată o opțiune în cazuri atent foarte selecționate. Invazia ganglionilor suspecți imagistic poate fi verificată histopatologic înainte de 24 de săptămâni de sarcină, de preferat printr-o metodă minim invazivă.	<b>B</b>
Argumentare	În literatură au fost raportate câteva cazuri tratate cu succes. <sup>(11,379, 394,395)</sup>	<b>IIb</b>

<b>Standard</b>	În cazurile în care intraoperator se constată invazie ganglionară sau parametrială, medicul trebuie să îndrume postoperator pacienta către serviciul oncologic pentru chimioradioterapie adjuvantă.	<b>B</b>
Argumentare	Chimioradioterapia are caracter adjuvant și reduce riscul de recidivă pelvină și de metastaze la distanță. <sup>(396)</sup>	<b>IIa</b>

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

<b>Standard</b>	Medicul trebuie să indice ca etapă inițială a tratamentului avortul terapeutic medical.	<b>B</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. <sup>(10, 397)</sup>	<b>IIb</b>

<b>&gt;Recomandare</b>	Pentru avortul terapeutic medical se recomandă medicului utilizarea prostaglandinelor. În lipsa răspunsului se poate recurge la dilatatoarelor mecanice (laminaria).	<b>B</b>
Argumentare	Efectuarea curetajului în lipsa unei pregătiri prealabile a colului uterin poate fi dificil de efectuat datorită modificărilor induse de procesul neoplazic. <sup>(392, 3923, 196, 398)</sup>	<b>III</b>

<b>&gt;Standard</b>	După avortul terapeutic medical, medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru chimioradioterapie.	<b>B</b>
Argumentare	Se va aplica aceeași conduită ca și în cazul pacientelor negravide. <sup>(380, 388)</sup>	<b>IIb</b>

### 6.7.2.4 Trimestrul II de sarcină

<b>Standard</b>	Medicul trebuie să țină cont de dorința mamei în asumarea deciziei terapeutice.	<b>B</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. (380, 386, 387, 393)	III
<b>Standard</b>	Medicul trebuie să obțină consimțământul informat al pacientei înaintea aplicării tratamentului.	<b>E</b>
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. (393)	
<b>Recomandare</b>	În cazul în care pacienta optează pentru întreruperea cursului sarcinii, se recomandă medicului utilizarea de metode medicale (prostaglandine, sonda Foley) pentru evacuarea fătului.	<b>B</b>
Argumentare	În trimestrul al II-lea de sarcină este necesară maturarea colului pentru a face posibilă evacuarea fătului. (398)	III
<b>Standard</b>	În stadiile IA2-IIA (T1a2 - T2a1-2) în care pacienta optează pentru întreruperea cursului sarcinii medicul trebuie să indice HRLP.	<b>B</b>
Argumentare	Se va aplica astfel același tratament ca și în cazul pacientelor negravidе aflate în stadiul IA2-IIA (T1a2-T2a1-2). (10,388,393)	III
<b>Standard</b>	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>B</b>
Argumentare	Operația cezariană este recomandată atât în interes fetal cât și pentru că terapia în acest stadiu va fi practicarea HRLP. (10,384,385, 388,393,399-405, 406,407)	III
<b>Standard</b>	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>B</b>
Argumentare	Radioterapia induce moartea produsului de concepție și se consideră neetică aplicarea acesteia cu produsul de concepție in utero. (392, 393,396-397,407-408)	III
<b>Standard</b>	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>B</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. (380, 388, 396, 399-404,407-408)	<b>IIIb</b>
<b>Standard</b>	După finalizarea sarcinii, medicul trebuie să indice strategia terapeutică în funcție de stadiul bolii.	<b>B</b>
Argumentare	După naștere, radioterapia și chimioterapia pot fi folosite conform acelorăși recomandări ca și în cazul pacientelor negravidе. (380, 388,396-397, 398-404, 407,408)	III

### 6.7.2.5 Trimestrul III de sarcină

<b>Recomandare</b>	În stadiul IA1 (T1a1) medicului i se recomandă practicarea unei conizații cervicale la 6 săptămâni: <ul style="list-style-type: none"><li>– după nașterea naturală (la termen)</li></ul> <b>SAU</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– după operația cezariană (impusă de condiții obstetricale).</li></ul>	<b>B</b>
Argumentare	Diagnosticul de cancer per se nu este o indicație de operație cezariană. În postpartumul tardiv, când uterul a involuat și riscul de hemoragie este mult redus, se va face conizația. Aceasta va fi diagnostică, iar dacă marginile rezecției sunt negative, poate avea și valoare terapeutică în cazul unei leziuni IA1. (10, 20, 386, 387, 388, 389)	<b>IIb</b>
<b>Standard</b>	Pentru stadiile IA2, IB-IIA (T1a2, T1b-T2a), medicul trebuie să practice HRLP în continuarea operației cezariene.	<b>B</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, 388, 393)	<b>IIb</b>
<b>Standard</b>	În stadiile IIB-IIIB, IIIC medicul trebuie să practice operația cezariană și apoi trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru chimioradioterapie.	<b>B</b>
Argumentare	Se va aplica același tratament corespunzător stadiului ca și în cazul pacientelor negravidă. (10, 388, 393, 407, 408)	<b>IIb</b>
<b>&gt;Standard</b>	Medicul trebuie să practice operația cezariană începând cu 32-34 săptămâni de amenoree.	<b>B</b>
Argumentare	Operația cezariană este recomandată atât în interes fetal (prematunitate) cât și pentru reducerea riscurilor de diseminare a celulelor tumorale în timpul travaliului și a hemoragiei abundente ce poate apărea în cazul tumorilor voluminoase. (399-406)	<b>IIa</b>

### 6.7.3 Cancerul de col descoperit accidental după histerectomia totală simplă

<b>Standard</b>	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>B</b>
Argumentare	Histerectomia este considerată ca fiind suficientă în stadiile 0 și IA1. (9, 10, 11, 19, 20, 21)	<b>III</b>
<b>Standard</b>	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.  Dacă marginile chirurgicale sunt negative în stadiile IA1-IB (T1a1 - T2b) sunt posibile două opțiuni: <ul style="list-style-type: none"><li>– RT pelvină asociată sau nu cu CMT și brahiterapie; opțiunea este indicată în caz de factori de risc (LVSI, tumoră mare);</li><li>– Reintervenție chirurgicală constând în parametrectomie, vaginectomie superioară, limfadenectomie pelvină cu/fără biopsii ganglionare para-aortice.</li></ul> Dacă marginile chirurgicale sunt pozitive iar investigațiile imagistice sunt negative pentru invazie ganglionară echipa multidisciplinară va recomanda: <ul style="list-style-type: none"><li>– Chimioterapie și radioterapia pelvisului. Brahiterapia va fi individualizată (statusul marginilor vaginale)</li></ul> <b>SAU</b>	<b>B</b>

Argumentare	<p>- Reintervenția chirurgicală constând în parametrectomie, vaginectomie superioară, limfadenectomie pelvină cu/fără biopsii ganglionare para-aortice.</p> <p>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). <sup>(9, 10, 377,378)</sup></p>	<b>III</b>
<p><b>6.7.4 <u>Cancer de col uterin recidivat sau metastazat</u></b></p>		
Standard	<p>Se recomandă discutarea tuturor acestor cazuri în cadrul echipei multidisciplinare, pentru a stabili evaluările necesare, tratamentul, obiectivele propuse și urmărirea pacientelor.</p> <p>Recomandările vor ține cont de localizarea recidivei și de tratamentele administrate anterior.</p> <p>Orice recidivă trebuie confirmată histo-patologic, cu excepția situațiilor în care acesta presupune manevre/proceduri care asociază riscuri considerate inacceptabile.</p> <p>Participarea acestor pacienți în studiile clinice trebuie încurajată.</p>	<b>B</b>
Argumentare	<p>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). <sup>(409-411)</sup></p> <p>Obținerea de probe histologice poate permite identificarea unor biomarkeri predictivi pentru tratament.</p> <p>Participarea la studii clinice este singura modalitate de acumulare de dovezi clinice privind efectele tratamentelor administrate.</p>	<b>III</b>
>Opțiune	<p>În cazul unei recidive pelvine, dacă pacienta a fost tratată prin radioterapie externă ± brahiterapie, se poate indica secvența chirurgicală, dacă este posibilă tehnic.</p>	<b>B</b>
Argumentare	<p>Secvența chirurgicală este indicată deoarece reiradierea determină complicații importante (fistule intestinale sau vezicale, cancere post-iradiere). <sup>(410-412)</sup></p>	<b>III</b>
Opțiune	<p>În cazul metastazelor la distanță, se poate indica chimioterapie sau iradiere paliativă.</p>	<b>B</b>
Argumentare	<p>Chimioterapia sau iradierea paliativă pot ameliora simptomatologia și evoluția clinică a pacientelor cu metastaze la distanță. <sup>(409, 411)</sup></p>	<b>IIb</b>
Opțiune	<p>Tratamentul paliativ trebuie stabilit în cadrul echipei multidisciplinare; prezența unui specialist în paliativ este recomandată.</p> <p>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.</p>	<b>B</b>
Argumentare	<p>Chimioterapia paliativă poate ameliora simptomatologia și evoluția clinică a pacientelor cu metastaze la distanță. <sup>(409, 411)</sup></p>	<b>IIb</b>
<p><b>6.7.5 <u>Cancer de col uterin cu complicații hemoragice</u></b></p>		
Standard	<p>În cazul hemoragiei datorate cancerului de col uterin, se poate indica radioterapia ca primă intenție de tratament.</p>	<b>B</b>
Argumentare	<p>Radioterapia controlează hemoragia și progresia tumorală, iar tumorile cu răspuns favorabil pot deveni operabile în cazuri bine selecționate. <sup>(412)</sup></p>	<b>IIb</b>

<b>Standard</b>	În cazul hemoragiei datorate cancerului de col uterin, medicul trebuie să controleze sângerarea prin meșaj, ligatura extraperitoneală a arterelor hipogastrice sau embolizari selective a vaselor interesate.	<b>B</b>
Argumentare	Aceste metode oferă timpul necesar apariției efectului hemostatic al radioterapiei. <sup>(413)</sup>	<b>IIb</b>

## 7 URMĂRIRE ȘI MONITORIZARE

<b>Standard</b>	Medicul trebuie să urmărească pacientele tratate pentru cancer de col astfel: <ul style="list-style-type: none"> <li>– o dată la 3 luni în primii doi ani</li> <li>– la fiecare 4 luni în al treilea an</li> <li>– la fiecare 6 luni în următorii doi ani</li> <li>– anual după cinci ani.</li> </ul>	<b>B</b>
Argumentare	Riscul de recidivă locală și la distanță este maxim în primii doi ani după tratament și apoi scade în timp. <sup>(1, 2)</sup>	<b>IIa</b>
<b>&gt;Standard</b>	Medicul trebuie să efectueze la fiecare control un examen ginecologic și un examen clinic care să includă palparea ggl. supraclaviculari și inghinali.	<b>B</b>
Argumentare	Recidiva apare cel mai frecvent la nivelul vaginului și la nivelul ganglionilor inghinali. <sup>(1, 3, 4)</sup>	<b>III</b>
<b>&gt;Standard</b>	Medicul poate să indice efectuarea examenului citologic la fiecare 6 luni pentru diagnosticarea unor posibile recidive vaginale.	<b>B</b>
Argumentare	Depistarea recurențelor vaginale în stadii incipiente prin examen citologic va permite tratament prompt, cu rezultate mai bune. <sup>(1, 3, 4)</sup>	<b>IIb</b>
<b>&gt;Standard</b>	Medicul trebuie să indice cistoscopia sau rectoscopia în cazurile cu simptomatologie sugestivă pentru afectarea vezicală/rectală.	<b>B</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. <sup>(3, 4, 5)</sup>	<b>III</b>
<b>Opțiune</b>	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.	<b>B</b>

## 8 ASPECTE ADMINISTRATIVE

<b>Recomandare</b>	Se recomandă ca fiecare unitate medicală în care se efectuează tratamentul cancerului de col uterin, să își redacteze protocoale proprii bazate pe prezentele standarde.	<b>E</b>
<b>Standard</b>	Pentru tratamentul cancerului de col uterin medicul trebuie să colaboreze interdisciplinar cu specialistul oncolog medical, radioterapeut și anatomopatolog.	<b>E</b>
<b>Opțiune</b>	Medicul poate îndruma pre sau post-tratament către consiliere psihologică pacientele diagnosticate cu cancer de col uterin, în cadrul spitalului sau extern.	<b>E</b>

<b>Standard</b>	Ginecologul/chirurgul cu supraspecializare în ginecologie oncologica trebuie să trateze chirurgical pacientele diagnosticate cu cancer de col uterin.	<b>E</b>
<b>Standard</b>	Spitalele în care se realizează tratamentul pacientelor diagnosticate cu cancer de sân trebuie să aibă un laborator anatomo - patologic funcțional	<b>E</b>
<b>&gt;Standard</b>	Laboratorul de anatomie patologică trebuie să asigure: <ul style="list-style-type: none"> <li>- examen extemporaneu al piesei tumorale</li> <li>- examinarea la parafină a piesei tumorale și a ganglionilor</li> <li>- Imunohistochimie.</li> </ul>	<b>E</b>
<b>&gt;Standard</b>	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.	<b>E</b>

## 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 precursoare ale cancerului de col uterin, în Leziuni precursoare 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](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; 90:75.
25. Hefler, L.A., et al. Repeat surgery in patients with cervical cancer stage FIGO IA1: a series of 156 cases and a review of the literature. *Anticancer Res* 30, 565- 568 (2010).
26. Mota, F. Microinvasive squamous carcinoma of the cervix: treatment modalities. *Acta Obstet Gynecol Scand* 82, 505-509 (2003).
27. Chang, D.Y., Cheng, W.F., Torng, P.L., Chen, R.J. & Huang, S.C. Prediction of residual neoplasia based on histopathology and margin status of conization specimens. *Gynecol Oncol* 63, 53-56 (1996).
28. Phongnarisorn, C., et al. The risk of residual neoplasia in women with microinvasive squamous cervical carcinoma and positive cone margins. *Int J Gynecol Cancer* 16, 655-659 (2006).
29. Qian, Q., et al. Analysis of treatment modalities and prognosis on microinvasive cervical cancer: a 10-year cohort study in China. *J Gynecol Oncol* 25, 293-300 (2014).
30. Ostor, A., Rome, R. & Quinn, M. Microinvasive adenocarcinoma of the cervix: a clinicopathologic study of 77 women. *Obstet Gynecol* 89, 88-93 (1997).
31. Ostor, A.G. Early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 19, 29-38 (2000).
32. Schorge, J.O., Lee, K.R., Flynn, C.E., Goodman, A. & Sheets, E.E. Stage IA1 cervical adenocarcinoma: definition and treatment. *Obstet Gynecol* 93, 219-222 (1999).
33. Poynor, E.A., et al. Clinicopathologic features of early adenocarcinoma of the cervix initially managed with cervical conization. *Gynecol Oncol* 103, 960-965 (2006).
34. McHale, M.T., et al. Fertility sparing treatment for in situ and early invasive adenocarcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 98, 726-731 (2001).
35. Yoneda, J.Y., et al. Surgical treatment of microinvasive cervical cancer: analysis of pathologic features with implications on radicality. *Int J Gynecol Cancer* 25, 694-698 (2015).
36. Yahata, T., et al. Conservative treatment of stage IA1 adenocarcinoma of the uterine cervix with a long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 20, 1063-1066 (2010).
37. Haller, H., et al. Treatment and outcome of stage Ia1 squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 113, 72-75 (2011)
38. Sopracordevole, F., et al. Conservative treatment of microinvasive adenocarcinoma of uterine cervix: long-term follow-up. *J Low Genit Tract Dis* 16, 381-386 (2012).
39. Andersen, E.S., Nielsen, K. & Pedersen, B. Combination laser conization as treatment of microinvasive carcinoma of the uterine cervix. *Eur J Gynaecol Oncol* 19, 352-355 (1998).



40. Bertelsen, B., Tande, T., Sandvei, R. & Hartveit, F. Laser conization of cervical intraepithelial neoplasia grade 3: free resection margins indicative of lesion- free survival. *Acta Obstet Gynecol Scand* 78, 54-59 (1999).
41. Murdoch, J.B., Morgan, P.R., Lopes, A. & Monaghan, J.M. Histological incomplete excision of CIN after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) merits careful follow up, not retreatment. *Br J Obstet Gynaecol* 99, 990-993 (1992).
42. Paraskevaidis, E., et al. Delivery outcomes following loop electrosurgical excision procedure for microinvasive (FIGO stage IA1) cervical cancer. *Gynecol Oncol* 86, 10-13 (2002).
43. Greer, B.E., Figge, D.C., Tamimi, H.K., Cain, J.M. & Lee, R.B. Stage IA2 squamous carcinoma of the cervix: difficult diagnosis and therapeutic dilemma. *Am J Obstet Gynecol* 162, 1406-1409; discussion 1409-1411 (1990).
44. Andikyan, V., et al. Cervical conization and sentinel lymph node mapping in the treatment of stage I cervical cancer: is less enough? *Int J Gynecol Cancer* 24, 113-117 (2014).
45. Bai, H., et al. Accuracy of conization procedure for predicting pathological parameters of radical hysterectomy in stage Ia2-Ib1 (
46. Paterson-Brown, S., et al. The significance of cone biopsy resection margins. *Gynecol Oncol* 46, 182-185 (1992).
47. Kim, W.Y., Chang, S.J., Chang, K.H., Yoo, S.C. & Ryu, H.S. Conservative management of stage IA1 squamous cell carcinoma of the cervix with positive resection margins after conization. *Int J Gynaecol Obstet* 109, 110-112 (2010).
48. Creasman, W.T., Fetter, B.F., Clarke- Pearson, D.L., Kaufmann, L. & Parker, R.T. Management of stage IA carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 153, 164-172 (1985).
49. Felix, J.C., Muderspach, L.I., Duggan, B.D. & Roman, L.D. The significance of positive margins in loop electrosurgical cone biopsies. *Obstet Gynecol* 84, 996- 1000 (1994).
50. Suri, A., Frumovitz, M., Milam, M.R., dos Reis, R. & Ramirez, P.T. Preoperative pathologic findings associated with residual disease at radical hysterectomy in women with stage IA2 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 112, 110-113 (2009).
51. Tamauchi, S., et al. Oncologic and obstetric outcomes of early stage cervical cancer with abdominal radical trachelectomy: Single-institution experience. *J Obstet Gynaecol Res* 42, 1796-1801 (2016).
51. Wong, A.S., Li, W.H. & Cheung, T.H. Predictive factors for residual disease in hysterectomy specimens after conization in early-stage cervical cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 199, 21-26 (2016).
52. Costa, S., et al. Outcome of conservatively treated microinvasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix during a 10-year follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 19, 33-38 (2009).
53. [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.
54. [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.
55. Hou, J., et al. Risk factors for poor prognosis in microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix (IA1 and IA2): a pooled analysis. *Gynecol Oncol* 121, 135-142 (2011).
56. Matthews, C.M., et al. Stage I cervical adenocarcinoma: prognostic evaluation of surgically treated patients. *Gynecol Oncol* 49, 19-23 (1993).
57. Singh, P., Scurry, J. & Proietto, A. Lethal endometrial recurrence after cone biopsy for microinvasive cervical adenocarcinoma. *J Obstet Gynaecol Res* 34, 413-417 (2008).
58. Wolf, J.K., et al. Adenocarcinoma in situ of the cervix: significance of cone biopsy margins. *Obstet Gynecol* 88, 82-86 (1996).
59. Berek, J.S., et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix: histologic variables associated with lymph node metastasis and survival. *Obstet Gynecol* 65, 46-52 (1985).

60. Fu, Y.S., Berek, J.S. & Hilborne, L.H. Diagnostic problems of in situ and invasive adenocarcinomas of the uterine cervix. *Appl Pathol* 5, 47-56 (1987).
61. Ostor, A., Rome, R. & Quinn, M. Microinvasive adenocarcinoma of the cervix: a clinicopathologic study of 77 women. *Obstet Gynecol* 89, 88-93 (1997).
62. Ostor, A.G. Early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 19, 29-38 (2000).
63. Teshima, S., et al. Early stage adenocarcinoma of the uterine cervix. Histopathologic analysis with consideration of histogenesis. *Cancer* 56, 167-172 (1985).
64. Kaku, T., et al. Early adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 65, 281-285 (1997).
65. Van den Broek, N.R., Lopes, A.D., Ansink, A. & Monaghan, J.M. "Microinvasive" adenocarcinoma of the cervix implanting in an episiotomy scar. *Gynecol Oncol* 59, 297-299 (1995).
66. Kurian, K. & al-Nafussi, A. Relation of cervical glandular intraepithelial neoplasia to microinvasive and invasive adenocarcinoma of the uterine cervix: a study of 121 cases. *J Clin Pathol* 52, 112- 117 (1999).
67. Smith, H.O., et al. Is there a difference in survival for IA1 and IA2 adenocarcinoma of the uterine cervix? *Gynecol Oncol* 85, 229-241 (2002).
68. Webb, J.C., Key, C.R., Qualls, C.R. & Smith, H.O. Population-based study of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 97, 701- 706 (2001).
69. Jones, W.B., Mercer, G.O., Lewis, J.L., Jr., Rubin, S.C. & Hoskins, W.J. Early invasive carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 51, 26-32 (1993).
70. Sachs, H., Ikeda, J. & Brachetti, A.K. [Microinvasive adenocarcinoma and adenocarcinoma in situ of the cervix uteri]. *Med Welt* 26, 1181-1183 (1975).
71. Burghardt, E. Pathology of preclinical invasive carcinoma of cervix. (Microinvasive and occult invasive carcinoma). In Fu, Y., Reagan, J.W., Bennington, J.L., editors. *Pathology of the Uterine Cervix, Vagina, and Vulva*. Philadelphia: Saunders. 447-449 (1989).
72. Nicklin, J.L., Perrin, L.C., Crandon, A.J. & Ward, B.G. Microinvasive adenocarcinoma of the cervix. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 39, 411-413 (1999).
73. Nakajima, H. Clinicopathological study on early adenocarcinoma. *Nagasaki Med J* 58, 218-233 (1983).
74. Matsukuma, K., et al. Early adenocarcinoma of the uterine cervix-- its histologic and immunohistologic study. *Gynecol Oncol* 35, 38-43 (1989).
75. Ceballos, K.M., Shaw, D. & Daya, D. Microinvasive cervical adenocarcinoma (FIGO stage 1A tumors): results of surgical staging and outcome analysis. *Am J Surg Pathol* 30, 370-374 (2006).
76. Kennedy, A.W., elTabbakh, G.H., Biscotti, C.V. & Wirth, S. Invasive adenocarcinoma of the cervix following LLETZ (large loop excision of the transformation zone) for adenocarcinoma in situ. *Gynecol Oncol* 58, 274-277 (1995).
77. Nagarsheth, N.P., Maxwell, G.L., Bentley, R.C. & Rodriguez, G. Bilateral pelvic lymph node metastases in a case of FIGO stage IA(1) adenocarcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 77, 467-470 (2000).
78. Elliott, P., et al. Early invasive (FIGO stage IA) carcinoma of the cervix: a clinico-pathologic study of 476 cases. *Int J Gynecol Cancer* 10, 42-52 (2000).
79. Kasamatsu, T., et al. Early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix: criteria for nonradical surgical treatment. *Gynecol Oncol* 85, 327-332 (2002).
80. Covens, A., Kirby, J., Shaw, P., Chapman, W. & Franseen, E. Prognostic factors for relapse and pelvic lymph node metastases in early stage I adenocarcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 74, 423-427 (1999).
81. Utsugi, K., Shimizu, Y., Akiyama, F. & Hasumi, K. Is the invasion depth in millimeters valid to determine the prognosis of early invasive cervical adenocarcinoma? A case of recurrent FIGO stage IA1 cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 82, 205- 207 (2001).
82. Erzen, M., Mozina, A., Bertole, J. & Syrjanen, K. Factors predicting disease outcome in early stage adenocarcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 101, 185-191 (2002).
83. Bisseling, K.C., Bekkers, R.L., Rome, R.M. & Quinn, M.A. Treatment of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix: a retrospective study and review of the literature. *Gynecol Oncol* 107, 424-430 (2007).
84. Simon, N.L., et al. Study of superficially invasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 68, 19-24 (1986).
85. Andersen, E.S. & Arffmann, E. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a clinico-pathologic study of 36 cases. *Gynecol Oncol* 35, 1-7 (1989).
86. Rollason, T.P., Cullimore, J. & Bradgate, M.G. A suggested columnar cell morphological equivalent of squamous carcinoma in situ with early stromal invasion. *Int J Gynecol Pathol* 8, 230-236 (1989).
87. Angel, C., DuBeshter, B. & Lin, J.Y. Clinical presentation and management of stage I cervical adenocarcinoma: a 25 year experience. *Gynecol Oncol* 44, 71- 78 (1992).
88. Kaspar, H.G., Dinh, T.V., Doherty, M.G., Hannigan, E.V. & Kumar, D. Clinical implications of tumor volume measurement in stage I adenocarcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 81, 296-300 (1993).

89. Schorge, J.O., Lee, K.R., Flynn, C.E., Goodman, A. & Sheets, E.E. Stage IA1 cervical adenocarcinoma: definition and treatment. *Obstet Gynecol* 93, 219-222 (1999).
90. Schorge, J.O., Lee, K.R. & Sheets, E.E. Prospective management of stage IA(1) cervical adenocarcinoma by conization alone to preserve fertility: a preliminary report. *Gynecol Oncol* 78, 217-220 (2000).
91. Lee, K.R. & Flynn, C.E. Early invasive adenocarcinoma of the cervix. *Cancer* 89, 1048-1055 (2000).
92. Balega, J., et al. The risk of nodal metastasis in early adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 14, 104-109 (2004).
93. Hirai, Y., et al. Early invasive cervical adenocarcinoma: its potential for nodal metastasis or recurrence. *BJOG* 110, 241-246 (2003).
94. Poynor, E.A., et al. Clinicopathologic features of early adenocarcinoma of the cervix initially managed with cervical conization. *Gynecol Oncol* 103, 960-965 (2006).
95. Yahata, T., et al. Conservative treatment of stage IA1 adenocarcinoma of the cervix during pregnancy. *Gynecol Oncol* 109, 49-52 (2008).
96. Reynolds, E.A., et al. Analysis of outcomes of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix by treatment type. *Obstet Gynecol* 116, 1150-1157 (2010).
97. McHale, M.T., et al. Fertility sparing treatment for in situ and early invasive adenocarcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 98, 726-731 (2001).
98. 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.
99. 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>.
100. Salpingectomy for ovarian cancer prevention. Committee Opinion No. 620. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015;125:279–81.
101. [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.
102. Amarnath SR. The role of image-guided brachytherapy in the treatment of gynecologic malignancies. *Appl Rad Oncol*. 2015;4(4):4-10.
103. Spoozak, L., et al. Microinvasive adenocarcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 206, 80 e81-86 (2012).
104. Qian, Q., et al. Analysis of treatment modalities and prognosis on microinvasive cervical cancer: a 10-year cohort study in China. *J Gynecol Oncol* 25, 293-300 (2014).
105. Wright, J.D., et al. Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. *Obstet Gynecol* 115, 585-590 (2010).
106. Hou, J., et al. Risk factors for poor prognosis in microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix (IA1 and IA2): a pooled analysis. *Gynecol Oncol* 121, 135-142 (2011).
107. McHale, M.T., et al. Fertility sparing treatment for in situ and early invasive adenocarcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 98, 726-731 (2001).
108. Yoneda, J.Y., et al. Surgical treatment of microinvasive cervical cancer: analysis of pathologic features with implications on radicality. *Int J Gynecol Cancer* 25, 694-698 (2015).
109. Lee, J.Y., et al. Safety of less aggressive surgery for stage IA1 squamous cell carcinoma of the cervix. *J Obstet Gynaecol Res* 40, 1382-1388 (2014).
110. Yahata, T., et al. Conservative treatment of stage IA1 adenocarcinoma of the uterine cervix with a long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 20, 1063-1066 (2010).
111. Lee, K.B., Lee, J.M., Park, C.Y., Cho, H.Y. & Ha, S.Y. Lymph node metastasis and lymph vascular space invasion in microinvasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 16, 1184-1187 (2006).
112. Baalbergen, A., Smedts, F. & Helmerhorst, T.J. Conservative therapy in microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix is justified: an analysis of 59 cases and a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 21, 1640-1645 (2011).
113. Haller, H., et al. Treatment and outcome of stage Ia1 squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 113, 72-75 (2011).
113. Al-Kalbani, M., McVeigh, G., Nagar, H. & McCluggage, W.G. Do FIGO stage IA and small IB1 cervical adenocarcinomas have a good prognosis and warrant less radical surgery? *Int J Gynecol Cancer* 22, 291-295 (2012).
115. He, Y., et al. Clinical value of cold knife conization as conservative management in patients with microinvasive cervical squamous cell cancer (stage IA1). *Int J Gynecol Cancer* 24, 1306-1311 (2014).

116. Schlaerth, J.B., Spirtos, N.M. & Schlaerth, A.C. Radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine preservation in the treatment of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 188, 29-34 (2003).
117. Buckley, S.L., et al. Lymph node metastases and prognosis in patients with stage IA2 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 63, 4-9 (1996).
118. van Meurs, H., Visser, O., Buist, M.R., Ten Kate, F.J. & van der Velden, J. Frequency of pelvic lymph node metastases and parametrial involvement in stage IA2 cervical cancer: a population-based study and literature review. *Int J Gynecol Cancer* 19, 21-26 (2009).
119. Smrkolj, S., Pogacnik, R.K., Slabe, N. & Rakar, S. Clinical outcome of patients with FIGO stage IA2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 124, 68-71 (2012).
120. Mahawerawat, S., et al. Surgical outcomes of patients with stage IA2 cervical cancer treated with radical hysterectomy. *Asian Pac J Cancer Prev* 14, 5375-5378 (2013).
121. Ostor, A.G. & Rome, R.M. Micro-invasive squamous cell carcinoma of the cervix: a clinico-pathologic study of 200 cases with long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 4, 257-264 (1994).
122. Raspagliesi, F., et al. Prognostic factors in microinvasive cervical squamous cell cancer: long-term results. *Int J Gynecol Cancer* 15, 88-93 (2005).
123. Lee, S.W., et al. The efficacy of conservative management after conization in patients with stage IA1 microinvasive cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 88, 209-215 (2009).
124. Lee, S.J., et al. Conization using electrosurgical conization and cold coagulation for international federation of gynecology and obstetrics stage IA1 squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 19, 407-411 (2009).
125. Yoshinaga, M., et al. Clinical outcome of stage Ia1 squamous cell carcinoma of the uterine cervix and pathological findings of initial conization. *J Obstet Gynaecol Res* 37, 1645-1649 (2011).
126. Sopracordevole, F., et al. Conservative treatment of microinvasive adenocarcinoma of uterine cervix: long-term follow-up. *J Low Genit Tract Dis* 16, 381-386 (2012).
127. Sopracordevole, F., et al. Surgical approach and long-term clinical outcome in women with Anticancer Res 34, 4345-4349 (2014).
128. Chen, J.R., et al. Is conization once following by simple hysterectomy sufficient for all clinical stage IA1 cervical squamous cell carcinoma? *Taiwan J Obstet Gynecol* 52, 385-388 (2013).
129. Sevin, B.U., et al. Microinvasive carcinoma of the cervix. *Cancer* 70, 2121-2128 (1992).
130. Yaegashi, N., Sato, S., Inoue, Y., Noda, K. & Yajima, A. Conservative surgical treatment in cervical cancer with 3 to 5 mm stromal invasion in the absence of confluent invasion and lymph-vascular space involvement. *Gynecol Oncol* 54, 333-337 (1994).
131. Palaia, I., et al. Simple extrafascial trachelectomy and pelvic bilateral lymphadenectomy in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 126, 78- 81 (2012).
132. Covens, A., et al. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol* 84, 145-149 (2002).
133. Stegeman, M., et al. The incidence of parametrial tumor involvement in select patients with early cervix cancer is too low to justify parametrectomy. *Gynecol Oncol* 105, 475-480 (2007).
134. Wright, J.D., et al. Utility of parametrectomy for early stage cervical cancer treated with radical hysterectomy. *Cancer* 110, 1281-1286 (2007).
135. Frumovitz, M., et al. Parametrial involvement in radical hysterectomy specimens for women with early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol* 114, 93- 99 (2009).
136. Smith, A.L., et al. Conservative surgery in early-stage cervical cancer: what percentage of patients may be eligible for conization and lymphadenectomy? *Gynecol Oncol* 119, 183-186 (2010).
137. Steed, H., et al. Early cervical cancer and parametrial involvement: is it significant? *Gynecol Oncol* 103, 53-57 (2006).
138. Hasumi, K., Sakamoto, A. & Sugano, H. Microinvasive carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 45, 928-931 (1980).
139. Vranes, B., Milenkovic, S., Radojevic, M., Soldatovic, I. & Kesic, V. Risk of Parametrial Spread in Small Stage I Cervical Carcinoma: Pathology Review of 223 Cases With a Tumor Diameter of 20 mm or Less. *Int J Gynecol Cancer* 26, 416-421 (2016).
140. Selman, T.J., Mann, C., Zamora, J., Appleyard, T.L. & Khan, K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 178, 855-862 (2008).
141. Echt, M.L., et al. Detection of sentinel lymph nodes with lymphazurin in cervical, uterine, and vulvar malignancies. *South Med J* 92, 204-208 (1999).
142. Dargent, D., Martin, X. & Mathevet, P. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph node in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 79, 411-415 (2000).
143. Kamprath, S., Possover, M. & Schneider, A. Laparoscopic sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 182, 1648 (2000).

144. O'Boyle, J.D., et al. Intraoperative lymphatic mapping in cervix cancer patients undergoing radical hysterectomy: A pilot study. *Gynecol Oncol* 79, 238-243 (2000).
145. Lantzsch, T., et al. Sentinel node procedure in Ib cervical cancer: a preliminary series. *Br J Cancer* 85, 791-794 (2001).
146. Malur, S., Krause, N., Kohler, C. & Schneider, A. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 80, 254-257 (2001).
147. Altgassen, C., Gottschild, D. & Durst, M. Sentinel lymph node detection in women with cervical cancers, a prospective multicentre study, Uters III (AGO). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 62, 358-362 (2002).
148. Levenback, C., et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol* 20, 688- 693 (2002).
149. Rhim, C.C., Park, J.S., Bae, S.N. & Namkoong, S.E. Sentinel node biopsy as an indicator for pelvic nodes dissection in early stage cervical cancer. *J Korean Med Sci* 17, 507-511 (2002).
150. Barranger, E., et al. Laparoscopic sentinel lymph node procedure using a combination of patent blue and radioisotope in women with cervical carcinoma. *Cancer* 97, 3003-3009 (2003).
151. Buist, M.R., et al. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes followed by lymph node dissection in patients with early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 90, 290-296 (2003).
152. Chung, Y.A., et al. Usefulness of lymphoscintigraphy and intraoperative gamma probe detection in the identification of sentinel nodes in cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30, 1014-1017 (2003).
153. Dargent, D. & Enria, R. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph nodes in early cervical cancer. Technique-- preliminary results and future developments. *Crit Rev Oncol Hematol* 48, 305-310 (2003).
154. Hubalewska, A., et al. Use of Tc99m- nanocolloid for sentinel nodes identification in cervical cancer. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 6, 127-130 (2003).
155. Lambaudie, E., et al. Laparoscopic identification of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer: prospective study using a combination of patent blue dye injection and technetium radiocolloid injection. *Gynecol Oncol* 89, 84-87 (2003).
156. van Dam, P.A., et al. Intraoperative sentinel node identification with Technetium-99m-labeled nanocolloid in patients with cancer of the uterine cervix: a feasibility study. *Int J Gynecol Cancer* 13, 182-186 (2003).
157. Barranger, E., et al. Histopathological validation of the sentinel node concept in cervical cancer. *Ann Oncol* 15, 870- 874 (2004).
158. Li, B., Zhang, W.H., Liu, L. & Wu, L.Y. [A pilot study on the detection of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 39, 4-6 (2004).
159. Marchiole, P., Buenerd, A., Scoazec, J.Y., Dargent, D. & Mathevet, P. Sentinel lymph node biopsy is not accurate in predicting lymph node status for patients with cervical carcinoma. *Cancer* 100, 2154-2159 (2004).
160. Martinez-Palones, J.M., Gil-Moreno, A., Perez-Benavente, M.A., Roca, I. & Xercavins, J. Intraoperative sentinel node identification in early stage cervical cancer using a combination of radiolabeled albumin injection and isosulfan blue dye injection. *Gynecol Oncol* 92, 845-850 (2004).
161. Niikura, H., et al. Sentinel lymph node detection in early cervical cancer with combination 99mTc phytate and patent blue. *Gynecol Oncol* 94, 528-532 (2004).
162. Pijpers, R., et al. The sentinel node in cervical cancer: scintigraphy and laparoscopic gamma probe-guided biopsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31, 1479-1486 (2004).
163. Wang, H.Y., Sun, J.M. & Tang, J. [Sentinel lymph nodes detection in patients with cervical cancer undergoing radical hysterectomy]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 39, 7-9 (2004).
164. Angioli, R., et al. Role of sentinel lymph node biopsy procedure in cervical cancer: a critical point of view. *Gynecol Oncol* 96, 504-509 (2005).
165. Gil-Moreno, A., et al. Total laparoscopic radical hysterectomy with intraoperative sentinel node identification in patients with early invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 96, 187-193 (2005).
166. Yin, S.Y., Tzeng, C.C. & Huang, K. Sentinel node detection with radiocolloid lymphatic mapping in early invasive cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 15, 273-277 (2005).
167. Rob, L., et al. Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 98, 281-288 (2005).
168. Di Stefano, A.B., et al. Lymph node mapping and sentinel node detection in patients with cervical carcinoma: a 2- year experience. *Gynecol Oncol* 99, 671- 679 (2005).
169. Silva, L.B., et al. Sentinel node detection in cervical cancer with (99m)Tc- phytate. *Gynecol Oncol* 97, 588-595 (2005).
170. Jing, B., Wallace, S. & Zornoza, J. Metastases to retroperitoneal and pelvic lymph nodes: computed tomography and lymphangiography. *Radiol Clin North Am* 20, 511-530 (1982).
171. Marincek, B., Devaud, M.C., Triller, J. & Fuchs, W.A. Value of computed tomography and lymphography in staging carcinoma of the uterine cervix. *Eur J Radiol* 4, 118-121 (1984).

172. King, L.A., Talledo, O.E., Gallup, D.G. & el Gammal, T.A. Computed tomography in evaluation of gynecologic malignancies: a retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol* 155, 960-964 (1986).
173. Raber, G., Luning, M., Potzschke, B. & Natho, W. [The place of lymphography and computed tomography in the determination of lymph node status in primary cancer of the cervix]. *Radiol Diagn (Berl)* 27, 449-459 (1986).
174. Feigen, M., Crocker, E.F., Read, J. & Crandon, A.J. The value of lymphoscintigraphy, lymphangiography and computer tomography scanning in the preoperative assessment of lymph nodes involved by pelvic malignant conditions. *Surg Gynecol Obstet* 165, 107-110 (1987).
175. Oellinger, J.J., et al. Pre-operative staging of cervical cancer: comparison of magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT) with histologic results. *Zentralbl Gynakol* 122, 82-91 (2000).
176. Vorgias, G., et al. Preoperative imaging of primary intra-abdominal gynaecological malignancies. Diagnostic accuracy of CT-scan and MRI. A Greek cohort study. *Eur J Gynaecol Oncol* 23, 139-144 (2002).
177. Kokka, F., et al. Preoperative work-up of early cervical cancer (stages Ib-IIa). *Eur J Gynaecol Oncol* 24, 175-177 (2003).
178. Ozsarlak, O., et al. The correlation of preoperative CT, MR imaging, and clinical staging (FIGO) with histopathology findings in primary cervical carcinoma. *Eur Radiol* 13, 2338- 2345 (2003).
179. Heuck, A., et al. [Lymph node staging in cervix carcinomas: the results of high- resolution magnetic resonance tomography (MRT) with a phased-array body coil]. *Rofo* 166, 210-214 (1997).
180. Beyersdorff, D., Bahnsen, J. & Frischbier, H.J. Nodal involvement in cancer of the uterine cervix: value of lymphography and MRI. *Eur J Gynaecol Oncol* 16, 274- 277 (1995).
181. Sheu, M.H., Chang, C.Y., Wang, J.H. & Yen, M.S. Cervical carcinoma: assessment of parametrial invasion and lymph node metastasis with magnetic resonance imaging. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 63, 634-640 (2000).
182. Rose, P.G., et al. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathologic study. *J Clin Oncol* 17, 41-45 (1999).
183. Kuhnel, G., et al. [18F-FDG positron- emission-tomography in cervical carcinoma: preliminary findings]. *Zentralbl Gynakol* 123, 229-235 (2001).
184. Kadkhodayan, S., et al. 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* 41, 1-20 (2015).
185. van de Lande, J., et al. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 106, 604-613 (2007).
186. Wang, X.J., Fang, F. & Li, Y.F. Sentinel lymph-node procedures in early stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Med Oncol* 32, 385 (2015).
187. Tax, C., Rovers, M.M., de Graaf, C., Zusterzeel, P.L. & Bekkers, R.L. The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step; a diagnostic review. *Gynecol Oncol* 139, 559-567 (2015).
188. Schwendinger, V., Muller-Holzner, E., Zeimet, A.G. & Marth, C. Sentinel node detection with the blue dye technique in early cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 27, 359-362 (2006).
189. dos Reis, R., Tavares, E.B. & Amaral, B. Sentinel lymph node identification in patients with stage IB1 invasive cervical carcinoma. *Curr Cancer Ther Rev* 3, 209- 214 (2007).
190. Vieira, S.C., et al. Preoperative pelvic lymphoscintigraphy is of limited usefulness for sentinel lymph node detection in cervical cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 145, 96-99 (2009).
191. Vieira, S.C., et al. [Sentinel node study with patent blue in cervical cancer]. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 50, 302-304 (2004).
192. Khinkova, N., Gorchev, G., Tsvetkov, C. & Tomov, S. [Sentinel lymph dissection in cervical cancer--prognostic factors]. *Akush Ginekol (Sofia)* 44, 13-18 (2005).
193. Belhocine, T.Z., et al. Added-value of SPECT/CT to lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in gynaecological cancers. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 3, 182-193 (2013).
194. Roy, M., et al. Value of sentinel node mapping in cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 122, 269-274 (2011).
195. Plante, M., et al. Simple vaginal trachelectomy in early-stage low-risk cervical cancer: a pilot study of 16 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 23, 916-922 (2013).
196. Hauspy, J., et al. Sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 105, 285-290 (2007).
197. Li, B., et al. Sentinel lymph node identification in patients with early stage cervical cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Chin Med J (Engl)* 117, 867-870 (2004).
198. Yuan, S.H., et al. Sentinel lymph node detection using methylene blue in patients with early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 106, 147-152 (2007).
199. Zhu, T., Lou, H.M. & Yang, Z.Y. Sentinel lymph node detection in patients with early stage cervical cancer. *Chin J Cancer Prev Treat* 18, 805-807 (2011).
200. Sheng, X.G., et al. [Clinical significance of sentinel lymph nodes detection in patients with early stage cervical cancer]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 39, 10-13 (2004).

201. Du, X.L., et al. Sentinel lymph node biopsy as guidance for radical trachelectomy in young patients with early stage cervical cancer. *BMC Cancer* 11, 157 (2011).
202. Wang, H.Y., et al. Micrometastases detected by cytokeratin 19 expression in sentinel lymph nodes of patients with early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 16, 643-648 (2006).
203. Zhang, Z. & Chang, Q. Clinical analysis of sentinel lymph node identification in patients with cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 35, 26-31 (2014).
204. Liu, K.J., et al. [Application of carbon nanoparticles in the laparoscopic sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 35, 150-154 (2013).
205. Holub, Z., Jabor, A., Lukac, J. & Kliment, L. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes using blue dye in women with cervical and endometrial cancer. *Med Sci Monit* 10, CR587-591 (2004).
206. Bournaud, C., Le Bail-Carval, K., Scheiber, C., de Charry, C. & Mathevet, P. Value of SPECT/CT in lymphatic mapping in cervix and endometrial cancer. *Med Nucl* 37, 387-396 (2013).
207. Lecuru, F., et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol* 29, 1686- 1691 (2011).
208. Bats, A.S., et al. Limits of day-before lymphoscintigraphy to localize sentinel nodes in women with cervical cancer. *Ann Surg Oncol* 15, 2173-2179 (2008).
209. Lelievre, L., et al. Sentinel lymph node biopsy in cervix and corpus uteri cancers. *Int J Gynecol Cancer* 14, 271- 278 (2004).
210. Klapdor, R., et al. Value and advantages of preoperative sentinel lymph node imaging with SPECT/CT in cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 24, 295-302 (2014).
211. Altgassen, C., et al. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol* 26, 2943-2951 (2008).
212. Fotiou, S., et al. Clinical value of preoperative lymphoscintigraphy in patients with early cervical cancer considered for intraoperative lymphatic mapping. *Anticancer Res* 30, 183-188 (2010).
213. Somashekhar, S.P., Naikoo, Z.A., Zaveri, S.S., Parameswaran, R.V. & Jaka, R.C. Role of sentinel lymph node biopsy in early cervical cancer. *Indian J Surg Oncol* 3, 317-320 (2012).
214. Rajaram, S., et al. Mapping the extent of disease by multislice computed tomography, magnetic resonance imaging and sentinel node evaluation in stage I and II cervical carcinoma. *J Cancer Res Ther* 6, 267-271 (2010).
215. Shiravani, Z., Hasanzadeh, M. & Yousefi, Z. The value of lateral lymphoscintigraphy images of the pelvis for gynecological cancers: are they necessary. *Iran J Nucl Med* 22, 46-50 (2014).
216. Yamashita, T., et al. Management of pelvic lymph nodes by sentinel node navigation surgery in the treatment of invasive cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 19, 1113-1118 (2009).
217. Ogawa, S., et al. Sentinel node detection with (99m)Tc phytate alone is satisfactory for cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Int J Clin Oncol* 15, 52-58 (2010).
218. Furukawa, N., et al. The usefulness of photodynamic eye for sentinel lymph node identification in patients with cervical cancer. *Tumori* 96, 936-940 (2010).
219. Kato, H., et al. Previous coization on patient eligibility of sentinel lymph node detection for early invasive cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 21, 1491- 1494 (2011).
220. Seong, S.J., et al. Detection of sentinel lymph nodes in patients with early stage cervical cancer. *J Korean Med Sci* 22, 105-109 (2007).
221. Lee, Y.S., et al. HPV status in sentinel nodes might be a prognostic factor in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 105, 351- 357 (2007).
222. Maffuz, A., Quijano, F., Lopez, D. & Hernandez-Ramirez, D. [Laparoscopic radical hysterectomy with lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early cervical cancer]. *Ginecol Obstet Mex* 78, 345-351 (2010).
223. Cibula, D., et al. Bilateral ultrastaging of sentinel lymph node in cervical cancer: Lowering the false-negative rate and improving the detection of micrometastasis. *Gynecol Oncol* 127, 462-466 (2012).
224. Acharya, B.C. & Jihong, L. Sentinel lymph node detection in patients with early cervical cancer. *JNMA J Nepal Med Assoc* 48, 287-291 (2009).
225. Sniadecki, M., Sawicki, S., Wojtylak, S., Liro, M. & Wydra, D. Clinical feasibility and diagnostic accuracy of detecting micrometastatic lymph node disease in sentinel and non-sentinel lymph nodes in cervical cancer: outcomes and implications. *Ginekol Pol* 85, 10-13 (2014).
226. Wydra, D., Sawicki, S., Wojtylak, S., Bandurski, T. & Emerich, J. Sentinel node identification in cervical cancer patients undergoing transperitoneal radical hysterectomy: a study of 100 cases. *Int J Gynecol Cancer* 16, 649-654 (2006).
227. Basta, A., et al. Sentinel node in gynaecological oncology. *Pract Oncol Radiother* 10, 91-94 (2005).
228. Diaz-Feijoo, B., et al. Change in clinical management of sentinel lymph node location in early stage cervical cancer: the role of SPECT/CT. *Gynecol Oncol* 120, 353-357 (2011).

229. Fuste, P., et al. [Feasibility of the sentinel lymph node technique in cervical and vulvar cancers]. *Med Clin (Barc)* 128, 569-571 (2007).
230. Diaz-Feijoo, B., et al. Sentinel lymph node identification and radical hysterectomy with lymphadenectomy in early stage cervical cancer: laparoscopy versus laparotomy. *J Minim Invasive Gynecol* 15, 531-537 (2008).
231. Vidal-Sicart, S., et al. [Sentinel node in gynaecological cancers. Our experience]. *Rev Esp Med Nucl* 28, 221-228 (2009).
232. Darlin, L., et al. The sentinel node concept in early cervical cancer performs well in tumors smaller than 2 cm. *Gynecol Oncol* 117, 266-269 (2010).
233. Lin, Y.S., et al. Sentinel node detection with radiocolloid lymphatic mapping in early invasive cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 15, 273-277 (2005).
234. Crane, L.M., et al. Intraoperative multispectral fluorescence imaging for the detection of the sentinel lymph node in cervical cancer: a novel concept. *Mol Imaging Biol* 13, 1043-1049 (2011).
235. van der Vorst, J.R., et al. Optimization of near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping in cervical cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 21, 1472- 1478 (2011).
236. Schaafsma, B.E., et al. Randomized comparison of near-infrared fluorescence lymphatic tracers for sentinel lymph node mapping of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 127, 126-130 (2012).
237. Kara, P.P., et al. Sentinel lymph node detection in early stage cervical cancer: a prospective study comparing preoperative lymphoscintigraphy, intraoperative gamma probe, and blue dye. *Ann Nucl Med* 22, 487-494 (2008).
238. Devaja, O., et al. A prospective single- center study of sentinel lymph node detection in cervical carcinoma: is there a place in clinical practice? *Int J Gynecol Cancer* 22, 1044-1049 (2012).
239. Fader, A.N., et al. Sentinel lymph node biopsy in early-stage cervical cancer: utility of intraoperative versus postoperative assessment. *Gynecol Oncol* 111, 13-17 (2008).
240. Frumovitz, M., et al. "Triple injection" lymphatic mapping technique to determine if parametrial nodes are the true sentinel lymph nodes in women with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 127, 467-471 (2012).
241. Kushner, D.M., et al. Laparoscopic sentinel lymph node mapping for cervix cancer--a detailed evaluation and time analysis. *Gynecol Oncol* 106, 507-512 (2007).
242. Barranger, E., Cortez, A., Uzan, S., Callard, P. & Darai, E. Value of intraoperative imprint cytology of sentinel nodes in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 94, 175-180 (2004).
243. Roca, I., et al. Usefulness of sentinel lymph node detection in early stages of cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32, 1210-1216 (2005).
244. Yong, W.S., et al. Single institution's initial experience with sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *ANZ J Surg* 73, 416-421 (2003).
245. Altgassen, C., et al. Dilution of dye improves parametrial SLN detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 105, 329-334 (2007).
246. Bats, A.S., et al. Sentinel lymph node biopsy improves staging in early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 105, 189- 193 (2007). 337. Darai, E., et al. Contribution of the sentinel node procedure to tailoring the radicality of hysterectomy for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 106, 251-256 (2007).
248. Pluta, M., et al. Less radical surgery than radical hysterectomy in early stage cervical cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol* 113, 181-184 (2009).
249. Gortzak-Uzan, L., et al. Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: is it time to change the gold standard? *Gynecol Oncol* 116, 28- 32 (2010).
250. Cormier, B., et al. Establishing a sentinel lymph node mapping algorithm for the treatment of early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 122, 275-280 (2011).
251. Niikura, H., et al. Prospective study of sentinel lymph node biopsy without further pelvic lymphadenectomy in patients with sentinel lymph node- negative cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 22, 1244-1250 (2012).
252. Hoogendam, J.P., et al. Preoperative sentinel node mapping with (99m)Tc- nanocolloid SPECT-CT significantly reduces the intraoperative sentinel node retrieval time in robot assisted laparoscopic cervical cancer surgery. *Gynecol Oncol* 129, 389-394 (2013).
253. Verheijen, R.H., et al. Sentinel node detection in cervical cancer. *Obstet Gynecol* 96, 135-138 (2000). 344. de Freitas, R.R., et al. Can a sentinel node mapping algorithm detect all positive lymph nodes in cervical cancer? *Ann Surg Oncol* 22, 1564-1569 (2015).
255. Plante, M., Renaud, M.C., Tetu, B., Harel, F. & Roy, M. Laparoscopic sentinel node mapping in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 91, 494-503 (2003).
256. Frumovitz, M., et al. Usefulness of preoperative lymphoscintigraphy in patients who undergo radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 194, 1186-1193; discussion 1193-1185 (2006).
257. Marnitz, S., et al. Topographic distribution of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 103, 35-44 (2006).



258. Coutant, C., et al. Laparoscopic sentinel node biopsy in cervical cancer using a combined detection: 5-years experience. *Ann Surg Oncol* 14, 2392-2399 (2007).
259. Euscher, E.D., et al. Ultrastaging improves detection of metastases in sentinel lymph nodes of uterine cervix squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 32, 1336-1343 (2008).
260. Rob, L., et al. A less radical treatment option to the fertility-sparing radical trachelectomy in patients with stage I cervical cancer. *Gynecol Oncol* 111, S116-120 (2008). 351. Strnad, P., et al. A prospective study of sentinel lymph node status and parametrial involvement in patients with small tumour volume cervical cancer. *Gynecol Oncol* 109, 280-284 (2008).
262. Cibula, D., et al. Sentinel node (SLN) biopsy in the management of locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 115, 46-50 (2009).
263. Pazin, V., et al. The value of sentinel lymphadenectomy in radical operative treatment of cervical cancer. *Vojnosanit Pregl* 66, 539-543 (2009).
264. van de Lande, J., et al. SCC-Ag, lymph node metastases and sentinel node procedure in early stage squamous cell cervical cancer. *Gynecol Oncol* 112, 119- 125 (2009).
265. Zarganis, P., et al. The sentinel node in cervical cancer patients: role of tumor size and invasion of lymphatic vascular space. *In Vivo* 23, 469-473 (2009).
266. Diaz, J.P., et al. Sentinel lymph node biopsy in the management of early-stage cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 120, 347-352 (2011). 357. Bats, A.S., 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* 20, 413-422 (2013).
268. Klat, J., et al. What is the risk for parametrial involvement in women with early-stage cervical cancer with tumour 2 cm. *Oncotarget* (2016).
269. Slama, J., Dundr, P., Dusek, L. & Cibula, D. High false negative rate of frozen section examination of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 129, 384-388 (2013).
270. Bats, A.S., et al. Diagnostic value of intraoperative examination of sentinel lymph node in early cervical cancer: a prospective, multicenter study. *Gynecol Oncol* 123, 230-235 (2011).
271. Deng, X., et al. Abdominal radical trachelectomy guided by sentinel lymph node biopsy for stage IB1 cervical cancer with tumors >2 cm. *Oncotarget* (2016).
272. Rocha, A., Dominguez, A.M., Lecuru, F. & Bourdel, N. Indocyanine green and infrared fluorescence in detection of sentinel lymph nodes in endometrial and cervical cancer staging - a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 206, 213-219 (2016).
273. Crane, L.M., et al. Multispectral real-time fluorescence imaging for intraoperative detection of the sentinel lymph node in gynecologic oncology. *J Vis Exp*
274. 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.
275. 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.
276. 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.
277. 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.
278. 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.
279. 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.
280. [Sakuragi N1](#), [Sato 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.
281. 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>.
282. 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>.
283. 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>.
284. Ryzewska 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>.

285. 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.
286. Chen, C.H., et al. Comparing robotic surgery with conventional laparoscopy and laparotomy for cervical cancer management. *Int J Gynecol Cancer* 24, 1105-1111 (2014).
287. Park, D.A., Yun, J.E., Kim, S.W. & Lee, S.H. Surgical and clinical safety and effectiveness of robot-assisted laparoscopic hysterectomy compared to conventional laparoscopy and laparotomy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* (2016).488.
288. Estape, R., et al. A case matched analysis of robotic radical hysterectomy with lymphadenectomy compared with laparoscopy and laparotomy. *Gynecol Oncol* 113, 357-361 (2009).
289. Sert, M.B. & Abeler, V. Robot-assisted laparoscopic radical hysterectomy: comparison with total laparoscopic hysterectomy and abdominal radical hysterectomy; one surgeon's experience at the Norwegian Radium Hospital. *Gynecol Oncol* 121, 600-604 (2011).
290. Tinelli, R., et al. Robotics versus laparoscopic radical hysterectomy with lymphadenectomy in patients with early cervical cancer: a multicenter study. *Ann Surg Oncol* 18, 2622-2628 (2011).
291. Gortchev, G., Tomov, S., Tantchev, L., Velkova, A. & Radionova, Z. Robot- assisted radical hysterectomy-perioperative and survival outcomes in patients with cervical cancer compared to laparoscopic and radical surgery. *Gynecol Surg* 9, 81-88 (2012).
292. Soliman, P.T., et al. Radical hysterectomy: a comparison of surgical approaches after adoption of robotic surgery in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol* 123, 333-336 (2011).
293. Kim, T.H., et al. Robotic versus laparoscopic radical hysterectomy in cervical cancer patients: a matched-case comparative study. *Int J Gynecol Cancer* 24, 1466-1473 (2014).
294. Desille-Gbaguidi, H., et al. Overall care cost comparison between robotic and laparoscopic surgery for endometrial and cervical cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 171, 348-352 (2013).
295. Magrina, J.F., Kho, R.M., Weaver, A.L., Montero, R.P. & Magtibay, P.M. Robotic radical hysterectomy: comparison with laparoscopy and laparotomy. *Gynecol Oncol* 109, 86-91 (2008).
296. Nezhat, F.R., Datta, M.S., Liu, C., Chuang, L. & Zakashansky, K. Robotic radical hysterectomy versus total laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for treatment of early cervical cancer. *JLS* 12, 227-237 (2008).
297. Sert, B. & Abeler, V. Robotic radical hysterectomy in early-stage cervical carcinoma patients, comparing results with total laparoscopic radical hysterectomy cases. The future is now? *Int J Med Robot* 3, 224-228 (2007).
298. Reza, M., Maeso, S., Blasco, J.A. & Andradas, E. Meta-analysis of observational studies on the safety and effectiveness of robotic gynaecological surgery. *Br J Surg* 97, 1772-1783 (2010).
299. Shazly, S.A., Murad, M.H., Dowdy, S.C., Gostout, B.S. & Famuyide, A.O. Robotic radical hysterectomy in early stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 138, 457- 471 (2015).
300. Corrado, G., et al. Mini-laparoscopic versus robotic radical hysterectomy plus systematic pelvic lymphadenectomy in early cervical cancer patients. A multi-institutional study. *Eur J Surg Oncol* 41, 136-141 (2015).
301. Yim, G.W., et al. Surgical outcomes of robotic radical hysterectomy using three robotic arms versus conventional multiport laparoscopy in patients with cervical cancer. *Yonsei Med J* 55, 1222- 1230 (2014).
302. Vizza, E., et al. Laparoscopic versus robotic radical hysterectomy after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer: a case control study. *Eur J Surg Oncol* 41, 142-147 (2015).
303. Zhou, J., et al. Robotic vs laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer: a meta-analysis. *Int J Med Robot* 12, 145-154 (2016).
304. Goud, J.G., Gottapu, K. & Kumar, V.M.B. Robotic versus total laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for the treatment of early cervical cancer. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 3, 34-39 (2014).
305. Diaz-Feijoo, B., et al. Comparison of robotic-assisted vs conventional laparoscopy for extraperitoneal paraaortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 132, 98-101 (2014).
306. Wright, J.D., et al. Comparative effectiveness of minimally invasive and abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 127, 11- 17 (2012).
307. Lim, P.C. & Kang, E.Y. The learning curve and surgical outcome for robotic assisted radical hysterectomy with lymphadenectomy: a case-matched controlled comparison to laparoscopy and laparotomy for treatment of cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol* 18, S156-168 (2011).
308. Lambaudie, E., et al. Role of robot- assisted laparoscopy in adjuvant surgery for locally advanced cervical cancer. *Eur J Surg Oncol* 36, 409-413 (2010).
309. Stroup, D.F., et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 283, 2008-2012 (2000).

310. Kruijdenberg, C.B., van den Einden, L.C., Hendriks, J.C., Zusterzeel, P.L. & Bekkers, R.L. Robot-assisted versus total laparoscopic radical hysterectomy in early cervical cancer, a review. *Gynecol Oncol* 120, 334-339 (2011).
311. Abu-Rustum, N.R., et al. Total laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy using the argon-beam coagulator: pilot data and comparison to laparotomy. *Gynecol Oncol* 91, 402-409 (2003).
312. Chong, G.O., et al. Learning curve of laparoscopic radical hysterectomy with pelvic and/or para-aortic lymphadenectomy in the early and locally advanced cervical cancer: comparison of the first 50 and second 50 cases. *Int J Gynecol Cancer* 19, 1459- 1464 (2009).
313. Pellegrino, A., et al. Total laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in patients with Ib1 stage cervical cancer: analysis of surgical and oncological outcome. *Eur J Surg Oncol* 35, 98-103 (2009).
314. Pomel, C., et al. Laparoscopic radical hysterectomy for invasive cervical cancer: 8-year experience of a pilot study. *Gynecol Oncol* 91, 534-539 (2003). 626. Spirtos, N.M., Eisenkop, S.M., Schlaerth, J.B. & Ballon, S.C. Laparoscopic radical hysterectomy (type III) with aortic and pelvic lymphadenectomy in patients with stage I cervical cancer: surgical morbidity and intermediate follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 187, 340-348 (2002).
315. Boggess, J.F., et al. A case-control study of robot-assisted type III radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection compared with open radical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 199, 357 e351-357 (2008).
316. Puntambekar, S.P., et al. Laparoscopic total radical hysterectomy by the Pune technique: our experience of 248 cases. *J Minim Invasive Gynecol* 14, 682-689 (2007).
317. Persson, J., et al. Robot assisted laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy with short and long term morbidity data. *Gynecol Oncol* 113, 185-190 (2009).
318. Obermair, A., Ginbey, P. & McCartney, A.J. Feasibility and safety of total laparoscopic radical hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 10, 345-349 (2003).
319. Fanning, J., Fenton, B. & Purohit, M. Robotic radical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 198, 649 e641-644 (2008).
320. Kim, Y.T., et al. Robotic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for cervical carcinoma: a pilot study. *Gynecol Oncol* 108, 312-316 (2008).
321. Ko, E.M., Muto, M.G., Berkowitz, R.S. & Feltmate, C.M. Robotic versus open radical hysterectomy: a comparative study at a single institution. *Gynecol Oncol* 111, 425-430 (2008).
322. Lowe, M.P., Chamberlain, D.H., Kamelle, S.A., Johnson, P.R. & Tillmanns, T.D. A multi-institutional experience with robotic-assisted radical hysterectomy for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 113, 191-194 (2009).
323. Maggioni, A., et al. Robotic approach for cervical cancer: comparison with laparotomy: a case control study. *Gynecol Oncol* 115, 60-64 (2009)
324. Gil-Moreno, A., et al. Total laparoscopic radical hysterectomy (type II-III) with pelvic lymphadenectomy in early invasive cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol* 12, 113-120 (2005).
325. Kim, D.H. & Moon, J.S. Laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for early, invasive cervical carcinoma. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 5, 411-417 (1998).
326. Lee, C.L., Huang, K.G., Wang, C.J., Lee, P.S. & Hwang, L.L. Laparoscopic radical hysterectomy using pulsed bipolar system: comparison with conventional bipolar electrosurgery. *Gynecol Oncol* 105, 620-624 (2007).
327. Cantrell, L.A., Mendivil, A., Gehrig, P.A. & Boggess, J.F. Survival outcomes for women undergoing type III robotic radical hysterectomy for cervical cancer: a 3-year experience. *Gynecol Oncol* 117, 260-265 (2010).
328. Geisler, J.P., Orr, C.J., Khurshid, N., Phibbs, G. & Manahan, K.J. Robotically assisted laparoscopic radical hysterectomy compared with open radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 20, 438-442 (2010).
329. Gocmen, A., Sanlikan, F. & Ucar, M.G. Comparison of outcomes between laparotomy and robotic technique for cervical cancer. *J Robot Surg* 4, 123-128 (2010).
330. Halliday, D., et al. Robotic radical hysterectomy: comparison of outcomes and cost. *J Robot Surg* 4, 211-216 (2010).
331. Lowe, M.P., et al. A comparison of robot- assisted and traditional radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *J Robot Surg* 3, 19 (2009).
332. Nam, E.J., et al. A case-control study of robotic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy using 3 robotic arms compared with abdominal radical hysterectomy in cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 20, 1284-1289 (2010).
333. Schreuder, H.W., et al. From open radical hysterectomy to robot-assisted laparoscopic radical hysterectomy for early stage cervical cancer: aspects of a single institution learning curve. *Gynecol Surg* 7, 253-258 (2010).

334. Pilka, R., Marek, R., Dzvincuk, P., Kudela, M. & Neubert, D. ["Learning curve" robotic radical hysterectomy compared to standardized laparoscopy assisted radical vaginal and open radical hysterectomy]. *Ceska Gynekol* 78, 20-27 (2013).
335. Sert, B.M., et al. Robot-assisted versus open radical hysterectomy: A multiinstitutional experience for early-stage cervical cancer. *Eur J Surg Oncol* 42, 513-522 (2016).
336. Geetha, P. & Nair, M.K. Laparoscopic, robotic and open method of radical hysterectomy for cervical cancer: A systematic review. *J Minim Access Surg* 8, 67-73 (2012).
337. Medical Advisory Secretariat. Robotic- assisted minimally invasive surgery for gynecologic and urologic oncology: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 10, 1-118 (2010).
337. Kucukmetin, A., Biliatis, I., Naik, R. & Bryant, A. Laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy versus radical abdominal hysterectomy for the treatment of early cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006651 (2013)
338. Derks, M., et al. Completing or Abandoning Radical Hysterectomy in Early-Stage Lymph Node-Positive Cervical Cancer: Impact on Disease-Free Survival and Treatment-Related Toxicity. *Int J Gynecol Cancer* 27, 1015- 1020 (2017).
339. 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.
340. 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.
341. 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.
342. 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.
343. [Li J](#), [Wu X](#), [Li X](#), [Ju X](#). Abdominal radical trachelectomy: Is it safe for IB1 cervical cancer with tumors  $\geq 2$  cm? [Gynecol Oncol](#). 2013 Oct;131(1):87-92.
344. [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.
345. [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.
346. 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
347. Van de, Putte G, Lie, AK, Vach, W, et al. Risk grouping in stage IB squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005; 99:106.
348. Grigsby, PW. Primary radiotherapy for stage IB or IIA cervical cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996; 61-4.
349. 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.
350. 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.
351. 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>.
352. 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.
353. [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.
354. [Huang H](#), [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.
355. [Darlin L](#), [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.

356. [Gold MA](#), [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.
357. [Bats AS](#), [Mathevet P](#), [Buenerd A](#), [Orliquet 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](#), [Lécuro 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
358. 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
359. 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
360. 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
361. 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.
362. 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.
363. 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.
364. Dottino, PR, Plaxe, SC, Beddoe, AM, et al. Induction chemotherapy followed by radical surgery in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 40:7.
365. Meden, H, Fattahi-Meibodi, A, Osmer, R, et al. Wertheim's hysterectomy after neoadjuvant carboplatin-based chemotherapy in patients with cervical cancer stage IIB and IIIB. *Anticancer Res* 1998; 18:4575.
366. 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.
367. 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>.
368. 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>.
369. Höckel M, Dornhöfer N. Pelvic exenteration for gynaecological tumours: achievements and unanswered questions. *Lancet Oncol*. 2006;7(10):837;
370. 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;
371. Schneider A, Köhler C, Erdemoglu E. Current developments for pelvic exenteration in gynecologic oncology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21:4
372. McQuay, HJ, Carroll, D, Moore, RA. Radiotherapy for painful bone metastases: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997; 9:150.
373. Omura, GA. Chemotherapy for stage IVB or recurrent cancer of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996; :123.
374. 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.
375. 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
376. ACOG Practice Bulletin #66: Management of Abnormal Cervical Cytology and Histology. *Obstet Gynecol* 2005; 106:645.
377. Hacker NF. Cervical cancer. In: Berek JS, Hacker NF. *Practical Gynecologic Oncology*, Lippicott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, pp. 337-395.
378. 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.

379. 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.
380. Economos, K, Veridiano, NP, Delke, I, et al. Abnormal cervical cytology in pregnancy: A 17-year experience. *Obstet Gynecol* 1993; 81:915.
381. Sood, AK, Sorosky, JI, Krogman, S, et al. Surgical management of cervical cancer complicating pregnancy: a case-control study. *Gynecol Oncol* 1996; 63:294.
382. 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.
383. 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
384. Sadler L, Sykes P. How little is known about cervical cancer in pregnancy? *Ann Oncol*. 2005 Mar;16(3):341-3.
385. 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.
386. Duggan, B, Muderspach, LI, Roman, LD, et al. Cervical cancer in pregnancy: reporting on planned delay in therapy. *Obstet Gynecol* 1993; 82:598
388. Karam, A, Feldman, N, Holschneider, CH. Neoadjuvant cisplatin and radical cesarean hysterectomy for cervical cancer in pregnancy. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4:375.
389. Hannigan, EV, Whitehouse HH, 3rd, Atkinson, WD, Becker, SN. Cone biopsy during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982; 60:450.
390. Goldberg, GL, Altaras, MM, Block, B. Cone cerclage in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 77:315.
391. Dunn, TS, Ginsburg, V, Wolf, D. Loop-cone cerclage in pregnancy: a 5-year review. *Gynecol Oncol* 2003; 90:577.
392. 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.
393. Hopkins, MP, Lavin, JP. Cervical cancer in pregnancy. *Gynecol Oncol* 1996; 63:293
394. Sood, AK, Sorosky, JI, Mayr, N, et al. Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: Prognostic variables and delivery routes. *Obstet Gynecol* 2000; 95:832.
395. 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.
396. 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.
397. 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.
398. Kal, HB, Struikmans, H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6:328.
399. Penn, Z, Ghaem-Maghani, S. Indications for caesarean section. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15:1.
400. 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.
401. Lyerly, AD, Mitchell, LM, Armstrong, EM, et al. Risks, values, and decision making surrounding pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 109:979.
402. American College of Obstetricians and Gynecologists and American Academy of Pediatrics. *Guidelines For Perinatal Care*. 5th Ed, 2002.
403. 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
404. Zanoardo, V, Padovani, E, Pittini, C, et al. The influence of timing of elective cesarean section on risk of neonatal pneumothorax. *J Pediatr* 2007; 150:252.405. 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.
406. 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.
407. 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.

408. 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.
409. 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.
410. 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.
411. Friedlander, M. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist* 2002; 7:342.
412. Sommers, GM, Grigsby, PW, Perez, CA, et al. Outcome of recurrent cervical carcinoma following definitive irradiation. *Gynecol Oncol* 1989; 35:150.
413. Thomas C. Krivak, John W. McBroom, John C. Elkas. *Cervical and Vaginal Cancer*. Novak's Gynecology 2002;31
414. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, Köhler C, Landoni F, Lax S, Lindegaard JC, Mahantshetty U, Mathevet P, McCluggage WG, McCormack M, Naik R, Nout R, Pignata S, Ponce J, Querleu D, Raspagliesi F, Rodolakis A, Tamussino K, Wimberger P, Raspollini MR. 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. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 May;28(4):641-655. doi: 10.1097/IGC.0000000000001216. PMID: 29688967.

### 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](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. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor

**Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare**

<b>Standard</b>	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
<b>Recomandare</b>	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.
<b>Opțiuni</b>	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**

<b>Grad A</b>	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).
<b>Grad B</b>	Necesită existența unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
<b>Grad C</b>	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.
<b>Grad E</b>	Recomandări de bună practică bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

**Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi**

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

## **Anexa 2. 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. <sup>(1)</sup>

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. <sup>(1)</sup>

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: <sup>(3,4)</sup>

- 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 cancerurile 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. <sup>(1,2,3,4)</sup> 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. <sup>(1,2,3,4)</sup>

### **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 3. 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 intraepitelială 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 4. 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. <sup>(1)</sup>

### B. Recomandările Colegiului American al Obstetricienilor și Ginecologilor (ACOG, 2016): <sup>(2)</sup>

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: <sup>(3)</sup>

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 cotestarea 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 cotestarea 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 cotestarea 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 femei 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: cotestare 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 precursore neoplaziei genitale la femeile cu infecție HPV persistentă. <sup>(4,5)</sup> 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. <sup>(6)</sup>

#### **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 5. 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 6. 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 (electroresecție 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 ampretei 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 7. Clasificarea histologică a cancerului de col

### ➤ Carcinomul scuamos (spinocelelar) 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 spinocelelar)
- 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	<b>Tumori mezenchimale maligne</b>	
Tumori glandulare și precursori		Leiomiiosarcom	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	<b>Tumori mixte epiteliale și mezenhimale maligne</b>	
Carcinom cu celule clare	8310/3	Adenosarcom	8933/3
Carcinom seros	8441/3	Carcinosarcom	8980/3
Carcinom mezonefroid	9110/3	<b>Tumori melanocitare</b>	
Adenocarcinom asociat cu carcinom neuroendocrin	8574/3	Melanom malign	8720/3
		<b>Tumori cu celule germinale</b>	
		<b>Tumori limfoide</b>	
		<b>Tumori secundare</b>	

## Anexa 8. Stadializarea clinică și chirurgicală a cancerului de col uterin

AJCC (Tumor Node Metastases) și FIGO

<b>T</b>	<b>Stadiul FIGO</b>	<b>Tumora primară</b>
<b>TX</b>		Tumora primară nu poate fi evaluată
<b>T0</b>		Tumora primară nu este evidențiable
<b>T1</b>	<b>I</b>	Carcinom localizat strict la nivelul colului (extensia la nivelul corpului uterin va fi ignorată)
T1a	<b>IA</b>	Carcinom de col invaziv, diagnosticat numai prin examen microscopic. Invazie stromală cu o penetranță maximă de 5 mm măsurată de la baza epiteliului.
T1a1	<b>IA1</b>	Invazie stromală <3 mm în profunzime
T1a2	<b>IA2</b>	Invazie stromală ≥ 3 mm, dar <5 mm în profunzime
T1b	<b>IB</b>	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 vasculolinfatic nu afectează clasificarea.
T1b1	<b>IB1</b>	Leziune cu invazie >5mm în profunzime, dar <2cm în cel mai mare diametru
T1b2	<b>IB2</b>	Leziune vizibilă clinic ≥ 2 dar mai <4cm în cel mai mare diametru
	<b>IB3</b>	Leziune vizibilă clinic ≥ 4cm în cel mai mare diametru
<b>T2</b>	<b>II</b>	Carcinom cervical a cărui invazie depășește uterul dar nu ajunge la peretele pelvin sau la 1/3 inferioară a vaginului.
T2a	<b>IIA</b>	Tumoră fără invazie parametrială evidentă
T2a1	<b>IIA1</b>	Leziune vizibilă clinic cu diametrul < 4 cm în cel mai mare diametru
T2a2	<b>IIA2</b>	Leziune vizibilă clinic ≥ 4 cm în cel mai mare diametru
T2b	<b>IIB</b>	Tumoră cu invazie parametrială
<b>T3</b>	<b>III</b>	Tumora se extinde până la peretele pelvin* și/sau invadează 1/3 inferioară a vaginului și/sau determină hidronefroză sau rinichi nefuncțional și/sau invazia ganglionilor pelvici/paraortic
T3a	<b>IIIA</b>	Tumora invadează 1/3 inferioară a vaginului, dar nu se extinde până la peretele pelvin
T3b	<b>IIIB</b>	Tumora se extinde până la peretele pelvin și/sau determină hidronefroză sau rinichi nefuncțional (edemul nu este suficient)
	<b>IIIC</b>	Metastaze la nivelul ganglionilor pelvici și/sau paraortic indiferent de dimensiunea sau extensia tumorii (adăugarea adnotării r sau p)**
	<b>IIIC1</b>	Metastaze la nivelul ganglionilor pelvici
	<b>IIIC2</b>	Metastaze la nivelul ganglionilor paraortic
<b>T4</b>	<b>IV</b>	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	<b>IVA</b>	Invazia organelor din vecinătate
T4b	<b>IVB</b>	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 9. 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 paciențele 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 paciențele 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 paciențele cu stadiul IB2 sau paciențele 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 aual 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 10. 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 zonă 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 (**verde de indoacianină** 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 11. 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 intreruperilor 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/m<sup>2</sup> săptămânal, alternative 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 - doza 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 radiografii 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/m<sup>2</sup> 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. Higginson 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 12. Clasificarea tipurilor de histerectomii radicale <sup>(1,2)</sup>

### A. Piver-Rutledge-Smith (1974)

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

- Clasa I:** Histerectomia extrafascială
- Clasa II:** Histerectomia radicală modificată:
  - Arterele uterine sunt ligaturate și secționare 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.
- 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.
- Clasa IV:** Histerectomia radicală.
  - Ureterele sunt complet disecate de ligamentul vezico-uterin;
  - Artera vezicală superioară este ligaturată;
  - ¼ din vagin sunt rezecate.
- 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"><li>- Identificarea și palparea ureterelor fără disecția acestora</li><li>- Arterele uterine, ligamentele utero-sacrate și ligamentele cardinale sunt rezecate cât mai aproape de uter posibil</li><li>- Rezeccția unei porțiuni cât mai mică de vagin posibil (&lt;10 mm)</li></ul>
Clasa B	Clasa B1	<ul style="list-style-type: none"><li>- Ureterele sunt deperitonizate și împinse lateral</li><li>- Rezeccția parțială a ligamentelor utero-sacrate și vezico-uterine</li><li>- Rezeccția țesutului paracervical la nivelul tunelului ureteral</li><li>- Rezeccția a cel puțin 10 mm de vagin măsurat de la nivelul colului sau tumorii</li><li>- Fără disecția ganglionilor paracervicali laterali</li></ul>
	Clasa B2	<ul style="list-style-type: none"><li>- Ureterele sunt deperitonizate și împinse lateral</li><li>- Rezeccția parțială a ligamentelor utero-sacrate și vezico-uterine</li><li>- Rezeccția țesutului paracervical la nivelul tunelului ureteral</li><li>- Rezeccția a cel puțin 10 mm de vagin măsurat de la nivelul colului sau tumorii</li><li>- Disecția ganglionilor paracervicali laterali</li></ul>

<b>Clasa C</b>	<b>Clasa C1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ureterele sunt mobilizate complet</li> <li>- Secționarea ligamentelor utero-sacrate la nivelul rectului</li> <li>- Secționarea ligamentelor vezico-uterine la nivelul vezicii urinare</li> <li>- Rezecția completă a țesutului paracevical</li> <li>- Rezecția a 15-20 mm de vagin măsurat de la nivelulul colului sau tumorii și a paracolposului corespondent</li> <li>- Prezervarea inertvației autonome</li> </ul>
	<b>Clasa C2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ureterele sunt mobilizate complet</li> <li>- Secționarea ligamentelor utero-sacrate la nivelul rectului</li> <li>- Secționarea ligamentelor vezico-uterine la nivelul vezicii urinare</li> <li>- Rezecția completă a țesutului paracevical</li> <li>- Rezecția a 15-20 mm de vagin măsurat de la nivelulul colului sau tumorii și a paracolposului corespondent</li> <li>- Fără prezervarea inertvației autonome</li> </ul>
<b>Clasa D</b>	<b>Clasa D1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rezecția completă a țesutului paracervical până la nivelul peretelui pelvic, împreună cu vasele hipogastrice, cu expunerea rădăcinilor nervilor sciatici</li> <li>- Ureterele complet disecate, mobile</li> </ul>
	<b>Clasa D2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rezecția completă a țesutului paracervical până la nivelul peretelui pelvic, împreună cu vasele hipogastrice, cu expunerea rădăcinilor nervilor sciatici</li> <li>- Ureterele complet disecate, mobile</li> <li>- Rezecția mușchilor și a fasciilor adiacente</li> </ul>

**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 13. Principiile chimioterapiei în cancerul de col uterin**

#### **Chimioradioterapie:**

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

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

- Cisplatin / Paclitaxel / Bevacizumab <sup>(3)</sup>
  - o Cisplatin: 50 mg/m<sup>2</sup> Z1 sau 2/ 3 săpt, i.v.
  - o Paclitaxel: 135-175 mg/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup>, Z1 / 3 săpt, i.v.
  - o Bevacizumab: 15 mg/kg Z1, /3 săpt, i.v.
- Topotecan / Paclitaxel / Bevacizumab <sup>(3)</sup>
  - o Topotecan: 0,75 mg/m<sup>2</sup>, Z1-3/3 săpt i.v.
  - o Paclitaxel: 175 mg/m<sup>2</sup>, Z1 / 3 săpt, i.v.
  - o Bevacizumab: 15 mg/kg Z1, /3 săpt, i.v.
- Cisplatin / Paclitaxel <sup>(4)</sup>
- Carboplatin / Paclitaxel <sup>(5)</sup>
- Topotecan / Paclitaxel <sup>(3)</sup>
- Cisplatin / Gemcitabină <sup>(5)</sup>
  - o Cisplatin: 50 mg/m<sup>2</sup>, Z1 / 3 săpt, i.v
  - o Gemcitabin: 1.000 mg/m<sup>2</sup>, Z1+8/ 3săpt, i.v
- Cisplatin / Vinorelbin <sup>(5)</sup>
  - o Cisplatin: 50 mg/m<sup>2</sup>, Z1 / 3săpt, i.v.
  - o Vinorelbin: 30 mg/m<sup>2</sup>, 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 14. 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 si 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 success au o șansa de videcare 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.

**Anexa 15. Grupe de risc în concordanță cu factorii de prognostic pentru alegerea tipului de histerectomie radicală (clasificarea Querleu-Morrow histerectomie radicală)**

Grupă de risc	Dimensiune tumorală	Invazia spațiului limfo-vascular	Invazie stromală	Tipul de histerectomie radicală
Risc scăzut	< 2 cm	Negativ	Treimea internă	B1 (A)
Risc intermediar	≥ 2 cm	Negativ	Oricare	B2 (C1)
Risc crescut	< 2 cm	Pozitiv	Oricare	C1 (C2)
	≥ 2 cm	Pozitiv	Oricare	