

# PROTOCOL

## CANCERUL DE COL UTERIN

### EVALUARE SI DIAGNOSTIC

#### DIAGNOSTICUL LEZIUNILOR PREINVAZIVE

##### Examenul citologic Babeş-Papanicolaou (BP)

###### Recomandare

Pentru depistarea cancerului de col uterin se recomandă medicului să indice pacientelor efectuarea examenului citologic Babeş-Papanicolaou (BP) de la vârsta de 18 ani până la vârsta de 65 ani.

###### Argumentare

Depistarea precoce, în faza preinvazivă a leziunilor colului uterin și tratamentul lor adecvat contribuie la reducerea prevalenței cancerului invaziv și la scăderea mortalității. Pacientele cu vârsta de peste 65 de ani au un risc scăzut de a dezvolta cancer de col.

###### Recomandare

După 3 examinări citologice BP consecutive anuale normale, se recomandă medicului să indice ca examinările citologice BP să fie efectuate la un interval de 2-3 ani.

###### Argumentare

Studiile efectuate arată că beneficiul screeningului anual prin examen citologic Babeş-Papanicolaou (BP) nu este mai mare.

###### Standard

Medicul trebuie să indice urmărirea anuală prin examen citologic BP pentru pacientele care au în antecedente CIN II/III.

###### Argumentare

Pacientele cu CINII/CIN III sunt încadrate în categoria cu risc crescut de a dezvolta cancer de col.

###### Standard

Medicul trebuie să indice urmărirea anuală prin examen citologic BP pentru pacientele care sunt imunodeprimate.

###### Argumentare

Imnosupresia reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea cancerului de col.

**Standard**

Medicul trebuie să indice urmărirea bianuală prin examen citologic BP pentru pacientele HIV - pozitive, în primul an de la depistare și apoi anual.

**Argumentare**

Infecția HIV repezintă un factor de risc pentru dezvoltarea cancerului de col.

**Standard**

În cazul pacientelor la care s-a practicat histerectomie subtotală, medicul trebuie să indice examenul citologic BP anual.

**Argumentare**

Persistența bontului cervical implică aceleași riscuri de a dezvolta cancer de col.

**Recomandare**

După 3 examinări citologice consecutive anuale normale, în cazul pacientelor la care s-a practicat histerectomie subtotală, se recomandă medicului să indice ca examinările citologice BP să fie efectuate la interval de 2-3 ani.

**Argumentare**

Riscul de a dezvolta cancer de col scade semnificativ după 3 examinări citologice BP consecutive normale.

**Standard**

În cazul pacientelor la care s-a practicat histerectomie totală pentru afecțiuni benigne (leiomiom, hiperplazie endometrială), medicul trebuie să nu mai indice examenul citologic BP.

**Argumentare**

Riscul de a dezvolta cancer de col la aceste paciente este absent.

**Standard**

În cazul pacientelor diagnosticate cu CIN II/III la care s-a practicat histerectomie totală medicul trebuie să indice urmărirea anuală prin examen citologic BP.

**Argumentare**

Pacientele cu CIN II/CIN III sunt încadrate în categoria cu risc crescut, existând posibilitatea dezvoltării leziunilor preinvazive la nivelul vaginului.

**Opțiune**

După vârsta de 65 ani, dacă mai multe examinări consecutive anuale sunt normale, medicul poate indica întreruperea screeningului de depistare a cancerului cervical prin examen citologic BP.

**Argumentare**

Pacientele cu vârsta peste 65 de ani au risc scăzut de a dezvolta cancer de col.

**Standard**

Medicul trebuie să solicite ca descrierea citologică BP să specifice:

- prezența sau absența anomaliilor celulare epiteliale;

- originea celulelor (scuamoasă sau glandulară);
- prezența sau absența unor microorganisme ce sugerează un potențial infecțios (Trichomonas, Candida, Actinomyces, Gardnerella vaginalis).

### **Argumentare**

Atitudinea terapeutică variază în funcție de tipul celulelor prezente pe frotiu, uneori rezultatul putând fi modificat prin prezența unei infecții sau de prezența sângelui.

### **Screeningul HPV**

#### **Standard**

Pentru depistarea cancerului de col uterin se recomandă medicului să indice pacientelor efectuarea screeningului HPV la intervale de 3 ani, de la vârsta de 25 ani până la vârsta de 65 ani.

### **Argumentare**

Depistarea precoce, în faza preinvazivă a leziunilor colului uterin și tratamentul lor adecvat contribuie la reducerea prevalenței cancerului invaziv și la scăderea mortalității. Pacientele cu vârsta de peste 65 de ani au un risc scăzut de a dezvolta cancer de col. Screeningul HPV are o specificitate și sensibilitate mai mare pentru cancerul de col uterin decât examenul citologic BP.

### **Colposcopia**

#### **Standard**

În cazul pacientelor cu citologie BP anormală și/ sau prezența infecției HPV, fără leziune macroscopică cervicală, medicul trebuie să indice:

- examinarea colposcopică
- și
- biopsia cervicală

### **Argumentare**

Acestea completează informația furnizată de citologia BP.

#### **Standard**

Medicul trebuie să considere ca nesatisfăcătoare examinarea colposcopică dacă:

- zona de tranziție nu se vizualizează complet;
- leziunea vizibilă se extinde în canalul endocervical;
- chiuretajul endocervical evidențiază fragmente de displazie cervicală;
- există discordanță între diversele metode de diagnostic.

### **Argumentare**

Vizualizarea în întregime a zonei de tranziție este importantă pentru a putea diagnostica sau exclude o leziune cervicală. Când leziunea se extinde către canalul cervical, curetajul endocervical devine necesar.

### **Chiuretajul endocervical**

#### **Standard**

Dacă la examenul colposcopic nu se evidențiază modificări patologice și pacienta prezintă citologie BP anormală, medicul trebuie să practice chiuretajul endocervical.

### **Argumentare**

Practicarea curetajul endocervical poate contribui la stabilirea originii celulelor atipice.

### **Standard**

Dacă la examenul colposcopic nu se vizualizează întreaga joncțiune scuamocilindrică și pacienta prezintă citologie BP anormală, medicul trebuie să practice chiuretajul endocervical.

### **Argumentare**

Majoritatea leziunilor își au originea la nivelul joncțiunii scuamo-cilindrice, vizualizarea acesteia în timpul colposcopiei fiind obligatorie.

### **ERAD**

#### **Recomandare**

Dacă testarea HPV este pozitivă, se recomandă medicului să practice ERAD.

### **Argumentare**

ERAD este o metodă de tratament a leziunilor precursorale ale cancerului de col uterin și a infecției HPV.

### **Conizația cervicală**

#### **Standard**

Medicul trebuie să indice conizația în următoarele situații:

- nici chiuretajul endocervical nu evidențiază o leziune care să explice citologia BP anormală;
- în toate cazurile în care colposcopia este nesatisfăcătoare și citologia BP este anormală;
- citologia exfoliativă evidențiază o leziune displazică persistentă (LG-SIL, ASCUS, ASC-H), dar colposcopia nu poate evidenția întreaga leziune
- în orice leziune de tip HG-SIL;
- în orice leziune de tip ASC-H;
- biopsia cervicală evidențiază carcinom cervical in situ;
- biopsia cervicală evidențiază carcinom microinvaziv;
- discordanța între chiuretajul endocervical, citologia BP și colposcopie;
- citologic se suspectează adenocarcinom cervical in situ.

### **Argumentare**

Conizația are acuratețe superioară chiuretajului endocervical în diagnosticarea leziunilor cervicale. Întrucât cancerul colului uterin are o lungă perioadă de evoluție sub forma unor leziuni precursorale, depistarea și tratarea acestora reprezintă o măsură extrem de eficientă de prevenire a cancerului de col invaziv.

## **DIAGNOSTICUL CARCINOMULUI INVAZIV**

### **Standard**

Medicul trebuie să efectueze examenul ginecologic cu parcurgerea următoarelor etape obligatorii, în diagnosticul cancerului cervical invaziv:

- examen cu valvele;
- tușeu vaginal;
- tușeu rectal.

### **Argumentare**

Examenul cu valve permite vizualizarea colului uterin, iar tușeul vaginal și cel rectal aduc informații despre invazia țesuturilor vecine.

### **Standard**

Medicul trebuie să indice biopsierea oricărei leziuni macroscopice suspecte de la nivelul colului pentru confirmarea histologică a diagnosticului.

### **Argumentare**

Cel mai frecvent, la nivelul colului uterin apar leziuni exofitice, ulcerative sau polipoide, care ridică suspiciunea de carcinom invaziv.

### **Opțiune**

Medicul poate indica chiuretajul biopsic fracționat de la nivelul canalului endocervical și al endometrului.

### **Argumentare**

Deoarece există posibilitatea extensiei cervicale a unui eventual neoplasm de endometru, ceea ce ar modifica planul terapeutic.

## **EVALUAREA PRETERAPEUTICĂ ÎN CANCERUL INVAZIV AL COLULUI UTERIN**

### **Recomandare**

Se recomandă medicului să indice ca examenul clinic, constând în examenul vaginal și rectal, să fie efectuat de către doi examinatori.

### **Argumentare**

Pentru a diminua erorile de stadializare ce pot rezulta din evaluarea subiectivă a dimensiunii tumorii, dar mai ales din aprecierea afectării parametrilor.

### **Recomandare**

Se recomandă medicului să indice ca pacientele candidate pentru radioterapie să fie examinate clinic de către un ginecolog și un radioterapeut.

### **Argumentare**

Examinarea de către radioterapeut este necesară acestuia pentru alegerea protocolului radioterapeutic optim.

### **Opțiune**

Medicul poate solicita efectuarea examinării clinice a pacientei sub anestezie generală.

### **Argumentare**

Anestezia generală oferă avantajul examinării clinice de către mai mulți examinatori și beneficiul adus de relaxarea musculară.

### **Standard**

Medicul trebuie să indice cistoscopia în stadiile IIB, III și IVA ca examinări complementare.

### **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.

### **Opțiune**

Medicul poate solicita cistoscopia în stadiile IB și IIA cu tumoră voluminoasă (cu diametrul mai mare de 4 cm).

### **Argumentare**

Tumorile voluminoase pot determina afectarea vezicii urinare datorită vecinătății anatomice.

### **Opțiune**

Medicul poate solicita rectoscopia în prezența simptomatologiei rectale, indiferent de stadiul bolii.

### **Argumentare**

Prezența simptomatologiei rectale poate sugera fie o afectare rectală precoce, fie poate orienta către un diagnostic diferențial cu un neoplasm rectal.

### **Opțiune**

Medicul poate solicita rectoscopia în stadiul IVA.

### **Argumentare**

În stadiul IVA afectarea rectală este posibilă și rectoscopia este necesară pentru încadrarea stadială corectă a cancerului invaziv al colului uterin.

### **Standard**

În cadrul evaluării preterapeutice a cancerului invaziv al colului uterin, medicul trebuie să indice următoarele examinări de laborator:

- hemoleucogramă;
- uree;
- creatinină serică;
- glicemie;
- transaminaze hepatice;
- examen sumar de urină.

### **Argumentare**

Este obligatorie o minimă evaluare a funcției hematologice, hepatice și renale.

### **Standard**

În cancerul invaziv al colului uterin, medicul trebuie să indice următoarele examinări imagistice:

- radiografia pulmonară
- urografia i.v.

### **Argumentare**

Radiografia pulmonară este indicată pentru depistarea eventualelor metastaze pulmonare. Urografia este indicată pentru evidențierea modificărilor renale: staza, hidronefroza, rinichi nefuncțional.

### **Opțiune**

În cancerul invaziv al colului uterin, medicul poate solicita tomografia computerizată cu substanță de contrast i.v.

### **Argumentare**

Tomografia computerizată evidențiază modificările aparatului urinar (poate înlocui urografia), precum și adenopatiile pelvine (are o specificitate de 97% și sensibilitate de 25%) și lomboaortice (sensibilitate de 75% și specificitate de 91%).

### **Opțiune**

Medicul poate să indice în evaluarea preterapeutică a cancerului invaziv al colului uterin:

- imagistica prin rezonanță magnetică;
- ecografia abdominală sau intravaginală;
- limfografia.

### **Argumentare**

Aceste investigații nu sunt considerate standard în evaluarea preterapeutică a cancerului invaziv al colului uterin, neavând acuratete în depistarea adenopatiilor și nu trebuie recomandate ca investigații de rutină.

### **Standard**

Pentru stadializarea cancerului de col uterin, medicul trebuie să utilizeze stadializarea FIGO.

### **Argumentare**

Stadializarea FIGO are avantajul unei largi răspândiri și întrebuițări.

### **Opțiune**

Pentru stadializarea cancerului de col uterin, medicul poate utiliza și stadializarea FIGO modificată de MD Anderson Cancer Center (MDACC).

### **Argumentare**

Aceasta stadializare permite evaluarea mai precisă a extinderii bolii, respectiv a invaziei parametricale în Std. II (1/3 mediala sau 2/3 mediale) și invazia uni- sau bilaterală a parametrelor în Std. III.

### **Standard**

Când există o incertitudine în stadializarea cancerului de col uterin, medicul trebuie să includă bolnava în stadiul mai puțin avansat.

### **Argumentare**

Excesul terapeutic este dăunător. Supratratamentul nu este întotdeauna folositor, generând mai ales complicații.

### **Standard**

Medicul trebuie să indice ca suspiciunea de invazie vezicală sau rectală să fie confirmate biopsic.

### **Argumentare**

Confirmarea biopsică este necesară pentru includerea pacientelor în stadiul IV și adaptarea strategiei terapeutice.

### **Standard**

Edemul bulos de la nivelul vezicii urinare și îngroșarea mucoasei rectale trebuie să nu fie considerate de către medic drept criterii definitorii pentru stadializarea cancerului de col.

### **Argumentare**

Edemul bulos de la nivelul vezicii urinare și îngroșarea mucoasei rectale pot avea și alte cauze decât invazia neoplazică.

### **Standard**

Medicul trebuie să includă pacientele cu hidronefroza sau rinichi nefuncțional, determinat de extinderea tumorii în stadiul IIIB, indiferent de constatările de la nivelul pelvisului.

### **Argumentare**

Exceptând cazurile de hidronefroză/rinichi nefuncțional de cauză cunoscută, acestea trebuie interpretate ca o extensie a tumorii cervicale la peretele pelvin și incluse în stadiul IIIB.

## **Tratamentul chirurgical al cancerului de col uterin**

**Diagnosticul este stabilit în urma conizației.**

**Parametrii histopatologici necesari pentru stabilirea conduitei terapeutice:**

- profunzimea invaziei tumorale;
- suprafața extensiei tumorale;
- prezența invaziei în spațiul limfovacular;
- marginile de rezecție tumorală;
- gradul de diferențiere tumorală.

### **Stadiul 0:**

#### **Standard**

- conizație cu verificarea HP a marginilor țesutului extirpat;  
Margini negative: tratamentul este considerat curativ;  
Margini pozitive: **Standard:** histerectomie totală interanexială;  
**Opțional:** dacă se dorește păstrarea fertilității: amputație col/trachelectomie simplă.

### **Stadiul I**

#### **IA1 Standard**

- tratament de elecție:
  - conizația pentru pacientele care doresc păstrarea fertilității sau
  - histerectomie totală interanexială (pe cale vaginală, lps sau abdominală) (riscul de extensie limfatică 1- 3%);
- dacă marginile conizației nu sunt în țesut sănătos sau dacă examenul histopatologic indică invazie limfovaculară;

- dacă se dorește păstrarea fertilității trachelectomia radicală+limfadenectomie;
- histerectomie radicală modificată tip B.

### **IA2 Standard**

- histerectomie radicală modificată tip B, cu conservarea anexelor la pacientele în premenopauză;

### **Opțiuni**

- trachelectomia radicală cu limfadenectomie pelvină Ips (op. Schauta), pentru pacientele care doresc păstrarea fertilității;
- histerectomie radicală modificată tip B dacă invazia tumorală este între 3-5mm (riscul metastazelor limfoganglionare >10 %);
- brachiterapie, dacă intervenția chirurgicală este contraindicată din motive medicale.

### **IB1 Standard**

- histerectomie radicală modificată tip C 1, fără iradiere pelvină preoperatorie, radioterapie postoperatorie (46 Gy/23 fr) asociată cu chimioterapie bazată pe cisplatin în caz de ganglioni pelvini pozitivi, margini chirurgicale pozitive, parametre invadate;
- tratament asociat radio-chirurgical: brahiterapie 60 Gy (doză echivalentă ) în punctul A, urmată la 6 - 8 săptămâni de intervenție chirurgicală (histerectomie radicală cu limfadenectomie pelvină modificată tip C1); iradiere pelvină postoperatorie asociată cu chimioterapie bazată pe cisplatin în caz de ganglioni pelvini pozitivi, margini chirurgicale pozitive, parametre invadate, emboli limfatici prezenți;
- radioterapie: iradiere externă pe pelvis asociată cu 2 sau mai multe aplicații de brahiterapie intracavitară.

### **IB2**

- radioterapie: iradiere externă pe pelvis (45 - 46 Gy) + concomitent cu chimioterapie bazată pe cisplatin, asociată cu 2 sau mai multe aplicații de brahiterapie intracavitară (10 Gy); reevaluare la doza de 46 + 10 Gy, în vederea deciderii conduitei în continuare: radioterapie exclusivă sau intervenție chirurgicală (histerectomie radicală cu limfadenectomie pelvină modificată tip C2).

## **Stadiul II**

### **IIA Standard**

- radioterapie: iradiere externă pe pelvis concomitent cu chimioterapie bazată pe cisplatin asociată cu 2 sau mai multe aplicații de brahiterapie intracavitară, cu reevaluare la doza de 46 + 10 Gy, în vederea deciderii conduitei în continuare: radioterapie exclusivă sau intervenție chirurgicală (histerectomie radicală cu limfadenectomie pelviană modificată tip C2) (idem St IB2 standard)

**II B Standard:** conduita standard în stadiul IIB este radioterapia;

- chirurgia (histerectomie radicală tip C2) va fi utilizată numai în cazuri bine selecționate, evaluate după radioterapie.

## **Stadiile III- IV**

**Standard:** radioterapie + chimioterapie

În cazurile cu fistulă vezico-vaginală și fără metastaze la distanță este indicată exenterația pelvină.

### **Cancerul de col uterin asociat sarcinii**

Conduita depinde de vârsta gestațională în momentul stabilirii diagnosticului

#### **Trimestrul I de sarcină**

##### **St I și IIA:**

- Histerectomie radicală cu limfadenectomie pelvină sau
- Radioterapie externă pelvis, tehnica "box" + brahiterapie. Are caracter adjuvant și se aplică doar în cazurile cu invazie ganglionară sau parametrială.

##### **St IIB - III:**

- Radioterapie (RTE + intracavitară ) + chimioterapie;

**Opțional:** evacuarea uterului înaintea inițierii tratamentului.

#### **Trimestrul II de sarcină**

Conduita depinde de opțiunea mamei de a păstra sau nu sarcina.

Dacă se optează pentru supraviețuirea fătului, se va efectua operația cezariană între 32 - 34 săptămâni, iar terapia va fi adaptată stadiului bolii, în caz contrar se va efectua tratament corespunzător stadiului bolii ca și la negravidă.

**Opțional:** evacuarea uterului (folosind prostaglandine pentru declanșarea travaliului) înainte inițierii tratamentului.

#### **Trimestrul III de sarcină**

Se practică operația cezariană începând cu 32 - 34 săptămâni, iar tratamentul se adaptează stadiului bolii.

Pentru stadiile IB - IIA, histerectomia radicală se va efectua în continuarea operației cezariene. Se practică operația cezariană începând cu 32 - 34 săptămâni, iar tratamentul se adaptează stadiului bolii.

Nașterea naturală nu este contraindicată în stadiile operabile, exceptând tumorile exofitice care pot determina hemoragii importante postpartum. Prognosticul nu este influențat de calea de naștere ci de stadiul bolii.

În stadiile IIB - IIIB se preferă operația cezariană urmată de terapia obișnuită acestor stadii.

## **CANCERUL DE COL DESCOPERIT ACCIDENTAL DUPĂ HISTERECTOMIA TOTALĂ SIMPLĂ**

Dacă examenul histopatologic definitiv arată doar un carcinom în stadiul 0 sau IA1, nu este necesară o terapie adjuvantă

În cazul unei leziuni invazive se indică radioterapie externă + chimioterapie concomitentă +/- brahiterapie.