



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA**

Cancerul cervical

Protocol clinic național

PCN - 142

Chișinău, 2020

Aprobat la ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale din 21.09.2020, proces verbal nr. 3
Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale nr.1242 din 23.12.2020 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Cancerul cervical”

CUPRINS

PREFAȚĂ	
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	4
A.1. Diagnostic	4
A.2. Codul bolii (CIM 10)	4
A.3. Utilizatorii	4
A.4. Obiectivele protocolului	5
A.5. Data elaborării protocolului	5
A.6. Data următoarei revizuirii	5
A.7. Lista autorilor	5
A.8. Definițiile folosite în document	5
A.9. Informația epidemiologică și etiologică	6
B. PARTEA GENERALĂ	8
B.1. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară	8
B.2. Nivelul consultativ specializat (Oncoginecolog la CCD al Institutului Oncologic)	9
B.3. Nivelul de staționar	9
C. ALGORITMI DE CONDUITĂ	11
C. 1. Algoritmul general de conduită al pacientei cu cancer cervical	11
C. 2. Descrierea metodelor, tehnicilor și procedurilor	12
C.2.1. Clasificarea cancerului cervical	12
C.2.2. Profilaxia	14
C.2.3. Factorii de risc	14
C.2.4. Screeningul și Diagnosticul Citologic	15
C.2.5. Colposcopia și Biopsia	16
C.2.6. Conduita pacientei cu Cancer Cervical	16
C.2.6.1. Anamneza	16
C.2.6.2 Examenul fizic	16
C.2.6.3. Investigațiile paraclinice și de laborator	17
C.2.6.4. Diagnosticul diferențial	17
C.2.6.5. Criteriile de spitalizare	17
C.2.7. Tratamentul Cancerului Cervical	18
C.2.7.1. Tratamentul cancerului preinvaziv	18
C.2.7.2. Tratamentul cancerului invaziv	18
C.2.8. Metodele și tehnicile tratamentului chirurgical	19
C.2.9. Complicațiile postoperatorii și reabilitarea pacientelor după intervenția chirurgicală	21
C.2.10. Tratamentul Cancerului Recurent (Recidivant)	21
C.2.11. Tratamentul Cancerului Cervical la femeile gravide	22
C.2.12 Radioterapie	22
C.2.12.1. Realizarea practică a planului de tratament radiant	23
C.2.12.2. Tratamentul radioterapic al Cancerului Cervical conform stadiilor	23
C.2.12.3. Reacții postradiante	24
C.2.12.4. Reacții postradiante tardive	25
C.2.13.1. Chimioterapia. Principiile de selectare a remediilor chimioterapice	25
C.2.13.2. Particularități de administrare ale unor medicamente citostatice	26
C.2.13.3. Evaluarea eficienței tratamentului anticanceros	26
C.2.13.4. Evaluarea toxicității tratamentului anticanceros	27
C.2.13.5. Contraindicații generale pentru tratamentul specific	27
C.2.13.6. Aspecte tactice ale tratamentului medicamentos	27
C.2.14. Evoluție și Prognostic	27
C.2.15. Supravegherea pacientelor	28
D. Resurse umane și materiale necesare pentru respectarea prevederilor protocolului	30
E. Indicatori de monitorizare a implementării protocolului	32
ANEXE	34
Anexa Nr.1 Ghidul pacientei Cancerul Cervical	34

Anexa Nr.2 Nivelurile de evidență științifică și gradele de recomandare	35
Sumarul recomandărilor	36
BIBLIOGRAFIE	38

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

1. Cancerul cervical este o maladie oncologică a colului uterin care, de obicei, se dezvoltă în termeni lenți, pe fundalul unor anormalități precanceroase ale cervixului; progresează treptat și gradual, fiind una dintre cele mai prevenibile neoplazii de tip malign care poate fi tratată efectiv în stadiile precoce.
2. CIN este o stare precanceroasă a stratului de tapetare a cervixului divizată conform severității modificărilor: CIN I, CIN II și CIN III.
3. Cancerul cervical este diagnosticat în 50% cazuri la femeile cu vârsta de 33-35 ani, iar circa 20% se depistează la o vârstă mai mare de 65 ani. Aproape 15% femei fac un cancer cervical până la vârsta de 20 ani, ratele depistării acestei maladii la femeile tinere fiind în continuă creștere datorită infectării cu mai multe tipuri ale papilomavirusului uman.
4. Virusul Papiloma uman (HPV) este incriminat drept factorul etiologic principal în apariția cancerului de col uterin și al precursorilor săi.
5. Stadializarea FIGO este paralelă stadiilor AJCC, reflectă prognosticul și este folosită la nivel mondial pentru documentarea statutului pacienților și rezultatelor tratamentului.
6. Profilaxie primară ar constitui vaccinarea anti-HPV. Profilaxia secundară presupune screening (citologic, testarea la HPV), detectarea și tratamentul stărilor precanceroase (displaziile colului uterin).
7. Pentru confirmarea diagnosticului este necesară obținerea analizei histologice (sub controlul colposcopic). Nu există proceduri instrumentale de diagnostic care ar putea substitui stadializarea chirurgicală.
8. Femeile cu HSIL, ASC-H, AGC, orice anormalități citologice după tratamentul CIN, cazuri discrepante, CIN II, CIN III și Cancer Cervical necesită tratament în condițiile Institutului Oncologic.
9. Examenul clinic va include examinarea colului uterin în specule, examen bimanual, examen rectal și examen fizical
10. Conduita depinde de rezultatele citologice, histologice, preum și datele clinice atestate
11. Diagnosticul diferențial se efectuează cu: cancer endometrial, patologii inflamatorii pelviene, sarcomul colului uterin, vaginite, cancerul vaginului, tuberculoza organelor genitale interne, endometrioza organelor genitale interne
12. Tratamentul cancerului cervical este unul complex și, în dependență de stadiul procesului oncologic, include tratament chirurgical (inclusiv și organomenajant), radio-și/sau chimioterapeutic, fiecare pacienta fiind discutată în cadrul consiliului multidisciplinar.
13. Tratamentul radioterapeutic (telegama- și brahiterapie) este o opțiune importantă de tratament al cancerul cervical. Radioterapia este administrată de sinestător sau în diferite combinații cu chimioterapia conform deciziei radioterapeutului.
14. Evaluarea eficacității tratamentului aplicat se efectuează prin următoarele metode: subiective, fizicale (vizuală, palpate, percuție), radiologice, endoscopice, sonografice, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, radionucleide, biochimice.
15. Capacitatea de reabilitare constă, în primul rând, din prezența unei motivări pozitive ale pacientei și existența unor programe de reabilitare ce ar viza necesitatea individuală a ficărei femei care a fost tratată de acest tip de cancer în funcție de scopurile curative: somatice, funcționale, sociale și psihooncologice.
16. Supravegherea pacientelor se efectuează în mod planic, cu intervale în dependența de lungimea perioadei fără recidive maladii cu aplicarea metodelor de investigații necesare în fiecare caz în mod individualizat.

PREFAȚĂ

Protocolul a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, constituit din reprezentanți ai IMSP Institutul Oncologic din RM.

Protocolul național este realizat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale în problema cancerului cervical și va servi drept bază pentru realizarea protocoalelor instituționale. La recomandarea Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale a RM, pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în Protocolul Clinic Național.

ABREVIERI UTILIZATE ÎN DOCUMENT

ASC	celule scuamoase atipice
ASCUS	celule scuamoase atipice de o importanță nedeterminată
CIN	neoplazie intraepitelială cervicală
CIS	carcinom în situ
CT	tomografie computerizată
GAC	celule glandulare atipice și adenocarcinom
HPV	Human papiloma virus (eng.), virusul Papiloma uman
LEEP	excizia electrochirurgicală în ansă (<i>Loop Electrosurgical Excision Procedure</i>)
COC	contraceptive orale
SIL	leziuni intrepiteliale scuamoase
RMN	rezonanță magnetică nucleară

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnostic:

Cancerul cervical este o maladie oncologică a colului uterin care, de obicei, se dezvoltă în termeni lenți, pe fundalul unor anormalități precanceroase ale cervixului; progresează treptat și gradual, fiind una dintre cele mai prevenibile neoplazii de tip malign care poate fi tratată efectiv în stadiile precoce. Examenul citologic Babeș-Papanicolau și testul HPV pot facilita depistarea maladii în faza de debut. Ratele ridicate de mortalitate prin cancer de col uterin pot fi reduse la nivel mondial printr-o abordare integrată care include prevenirea, diagnosticul precoce, screeningul eficient și programele de tratament.

A.2. Codul bolii (CIM 10):

C53 – Tumoră malignă a colului uterin

C 53.0 – Endocolul

C53.1 – Exocolul

C53.8 – Leziune depășind colul uterin

C53.9 – Tumoră malignă a colului uterin, fără precizare

A.3. Utilizatorii:

- prestatorii serviciilor de asistență medicală primară (medici de familie, asistentele medicale de familie).
- prestatorii serviciilor de asistență specializată de ambulator (medici ginecologi, oncologi raionali);
- secțiile de ginecologie ale spitalelor raionale, regionale și republicane (medici ginecologi);
- secțiile de ginecologie ale spitalelor regionale, republicane și Institutul Oncologic (medici ginecologi, oncologi, radiologi, chimioterapeuți).

A.4. Obiectivele protocolului:

1. Îmbunătățirea calității examinării clinice și paraclinice a pacienților cu cancer cervical;
2. Implementarea obligatorie a screening-ului cancerului cervical;
3. Sporirea ratei depistării la timp a precancerului și cancerului cervical;
4. Reducerea deceselor prin cancer cervical.

A.5. Data elaborării protocolului: 2011; Data ultimei actualizări 2020**A.6. Data revizuirii următoare: 2025****A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului:**

Numele	Funcția
Sofroni Dumitru	d.h.ș.m., profesor universitar, Șef Catedra de oncologie USMF „Nicolae Testemițanu”
Gudima Alexandru	d.h.ș.m., Șef secție Ginecologie II, IMSP Institutul Oncologic
Bulat Iurie	d.h.ș.m., Șef secție Oncologie Medicală II, IMSP Institutul Oncologic
Casian Neonila	d.ș.m., conferențiar cercetător, IMSP Institutul Oncologic
Ciobanu Veronica	d.ș.m., conferențiar cercetător, Vicedirector Asistență Consultativă a IMSP Institutul Oncologic
Rotaru Tudor	d.ș.m., conferențiar universitar USMF „Nicolae Testemițanu”
Stratulat Angela	Medic oncolog-ginecolog secția Ginecologie II, IMSP Institutul Oncologic
Bucinski Vladimir	Cercetător științific stagiar, Laboratorul Tumorile Organelor Reproductive la Femei, IMSP Institutul Oncologic
Guțu Lilian	Cercetător științific, Laboratorul Tumorile Organelor Reproductive la Femei, IMSP Institutul Oncologic
Sameț Nina	Medic oncolog-radiolog, secția Oncologie Radiologică IV, IMSP Institutul Oncologic
Urechi Vergiliu	Medic oncolog-radiolog, Șef secție Oncologie Radiologică IV, IMSP Institutul Oncologic
Cucieru Cristina	Asistent universitar, Catedra de oncologie USMF „Nicolae Testemițanu”

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat:

Denumirea/instituitia	Numele si semnatura
Seminarul științifico-metodic de profil la specialitatea 321.20-Oncologie și radioterapie, 321.10-Hematologie și hemotransfuzie	Vasile Jovmir, d.h.ș.m., profesor cercetător, președinte
Laboratorul științific Tumorile organelor reproductive	Larisa Sofroni, d.h.ș.m., profesor universitar, șef laborator
Catedra de medicină de laborator USMF „Nicolae Testemițanu”	Valentin Gudumac, d.h.ș.m., profesor universitar
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”	Nicolae Bacinski, d.h.ș.m., profesor universitar, șef catedră
Catedra de medicină de familie USMF „Nicolae Testemițanu”	Ghenadie Curocichin, d.h.ș.m., profesor universitar, șef catedră
Agencia Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	Silvia Cibotari, director general
Compania Națională de Asigurări în	Valentina Buliga, director general

Medicină	
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	Aurel Grosu, d.h.ș.m., profesor universitar, președinte

A.8. Definițiile folosite în document

Cancerul Cervical – este una dintre cele mai prevenibile neoplazii de tip malign, originară la nivelul colului uterin.

Neoplazia Intraepitelială Cervicală (CIN) este definită în mod tradițional ca o stare asociată cu anomalii scuamoase intraepiteliale care prezintă atipie nucleară în toate straturile epiteliale și posedă un potențial de progresie către carcinom invaziv.

CIN este o stare precanceroasă a stratului de tapetare a cervixului divizată conform severității modificărilor: CIN I, CIN II și CIN III.

Cancerul Cervical microinvaziv (IA1 și IA2) este caracterizat prin penetrarea membranei bazale și invadarea stromei cervixului de către celulele tumorale la o adâncime de până la 5mm și lățime nu mai mare de 7mm.

Cancerul Cervical Invaziv (IB1 și IVB) este caracterizat prin invadarea stromei cervixului de către celulele tumorale la o adâncime mai mare de 5 mm și lățime mai mare de 7 mm.

A.9. Informația epidemiologică și etiologică

Epidemiologie

În pofida progreselor importante realizate în prevenția, diagnosticul și tratamentul acestei patologii, la nivel mondial, actualmente, cancerul de col uterin este a patra cea mai frecventă neoplazie malignă la femei și provoacă 530.000 de cazuri noi anual cu 270.000 de decese. Aproximativ 85% din decesele la nivel mondial cauzate de cancer de col uterin apar în țările subdezvoltate sau în curs de dezvoltare, în care această afecțiune este una din cauzele principale de deces survenit în urma bolilor oncologice la populația feminină. Morbiditatea prin cancer de col uterin în Republica Moldova în anul 2018 a reprezentat 18,3 la 100000 de populație iar indicele mortalității a constituit 8,6 la 100000 populație – 158 cazuri de cancer de col uterin.

Cancerul cervical este diagnosticat în 50% cazuri la femeile cu vârsta de 33-35 ani, iar circa 20% se depistează la o vârstă mai mare de 65 ani. Aproape 15% femei fac un cancer cervical până la vârsta de 20 ani, ratele depistării acestei maladii la femeile tinere fiind în continuă creștere datorită infectării cu mai multe tipuri ale papilomavirusului uman.

Programele de screening efectuate regulat permit declinul cazurilor noi de cancer cervical în ultimele decenii.

Etiologie

Virusul Papiloma uman (HPV) este incriminat drept factorul etiologic principal în apariția cancerului de col uterin și al precursorilor săi.

Majoritatea cazurilor de cancer de col uterin rezultă din infecția cu papilomavirusul uman (HPV), care face parte din familia Papova-viridae. În funcție de riscul oncogenic pe care îl prezintă, diverse tipuri de HPV pot fi divizate în grupul cu risc oncogenic scăzut și grupul cu risc oncogenic înalt. Asocierea dintre anumite tulpini oncogene (cu risc înalt) de HPV și cancerul de col uterin este bine stabilită.

Cum este transmis HPV? Infecția cu HPV este transmisibilă și este contractată prin contact sexual cu un partener infectat. Fiecare a patra femeie cu vârsta cuprinsă între 14-59 ani este infectată cu HPV, însă doar 10% rămân infectate pentru o perioadă mai mare de 10 ani. În majoritatea cazurilor infecția HPV este tranzitorie și dispare spontan. Riscul de a face un cancer cervical este sporit (cu circa 50% mai mare decât în populația generală) la o femeie infectată în cazul în care HPV are o persistență îndelungată, pentru o perioadă ce depășește 5 ani.

Cum HPV contribuie la apariția cancerului cervical? HPV, detectat prin tehnologie

moleculară, este prezent în aproximativ 90% din cancerele invazive ale colului uterin și leziunile lor precursorare. Pentru a putea progresa către o leziune neoplazică, infecția HPV trebuie să prezinte un caracter persistent. Investigațiile contemporane constată că în mare parte cancerul cervical se dezvoltă când lanțurile a diverși HPV activează anumite oncogene. Aceste oncogene interferează cu proteinele protective care în mod normal limitează creșterea celulară. Odată blocate, proliferarea celulară crește rampant conducând spre apariția cancerului.

Tipurile genetice de HPV. Sunt cunoscute mai mult de 30 tipuri HPV care se transmit pe cale sexuală, severitatea leziunilor variind larg în funcție de tipul genetic al acestuia. (Femeile infectate cu un tip HPV oricum rămân supuse riscului de a fi infectate cu alte tipuri.)

Unele tipuri HPV cu un risc oncogenic minor pot cauza CIN (6 și 11), condiloame genitale la nivelul vulvei sau vaginului (40,42,43,44,54,61,70,72 și 81). Tipurile virale enumerate mai sus, rar conduc la apariția neoplaziei de tip malign.

Dintre tipurile cu risc înalt, HPV 16 și 18 sunt de mult timp recunoscute ca deosebit de periculoase (Nivel de evidență AJCC: I). Aceste două tipuri genetice cât și alte șase (31, 33, 35, 45, 52 și 58) reprezintă 95% din HPV corelate cu cancerul cervical. Alte tipuri de risc înalt sunt 39, 51, 56, 59, 68, 73 și 82 fiind asociate cu CIN II și III. Tipurile 26, 53 și 33 de asemenea sunt considerate drept HPV cu risc înalt.

B.PARTEA GENERALĂ

Descriere	Motive	Pași
B.1. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară		
1.Profilaxia primară	<p>-Una dintre marile realizări ale medicinei moderne a fost stabilirea corelației HPV cu cancerul cervical. Majoritatea cazurilor de cancer de col uterin rezultă din infecția cu papilomavirusul uman (HPV), care face parte din familia Papova-viridae.</p> <p>-Sex protejat, limitarea numărului partenerilor sexuali. Este bine stabilit că femeile cu parteneri sexuali multipli și vârste fragede (până la 16 ani) la primul contact sexual sunt expuse unui risc ridicat susținând ipotezele referitoare la o perioadă vulnerabilă a colului uterin.</p> <p>- Componente ai tutunului cu un înalt nivel de mutagenitate au fost determinate în mucusul cervical, sugerând un eventual mecanism biologic în apariția acestui tip de cancer;</p> <p>-Femeile supraponderale sunt mai susceptibile să dezvolte adenocarcinomul colului uterin.</p> <p>-Sistemul imunitar compromis. La femeile infectate cu HIV (virusul imunodeficienței umane), un pre-cancer de col uterin s-ar putea transforma într-un cancer invaziv mai rapid decât ar face în mod normal iar pacientele cu cancer cervical, infectate cu virusul HIV, sunt incluse în grupul cu un prognostic rezervat, progresarea derulând mult mai rapid;</p>	<p>Recomandare:</p> <p>Vaccinare anti HPV–Nivel de evidență [II,A] Vaccinarea fetelor de 9 – 14 ani, în 2 doze, cu a 2-a doză administrată între 2 și 6 luni mai târziu decât prima. Vaccinul HPV poate fi administrat concomitent cu alte vaccinuri. Femeile nu se vaccinează în timpul gravidității.</p> <p>Informații privind sănătatea și avertismente privind utilizarea tutunului, menținerea unei diete echilibrate, educație sexuală adaptată vârstei și culturii.</p>
Profilaxie secundară	<p>Depistarea și tratamentul leziunilor precanceroase. 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. Dacă este lăsat netratat, CIN2 sau CIN3 (denumite în mod colectiv CIN2 +) pot progresa spre cancerul de col uterin.</p>	<p>Examen citologic Babeș-Papanicolau Testarea HPV [II,A] “Testează și Tratează”-abordare unică a vizitei, testarea HPV pentru tipurile cu risc oncogenic înalt, alături de Pap-test;</p>

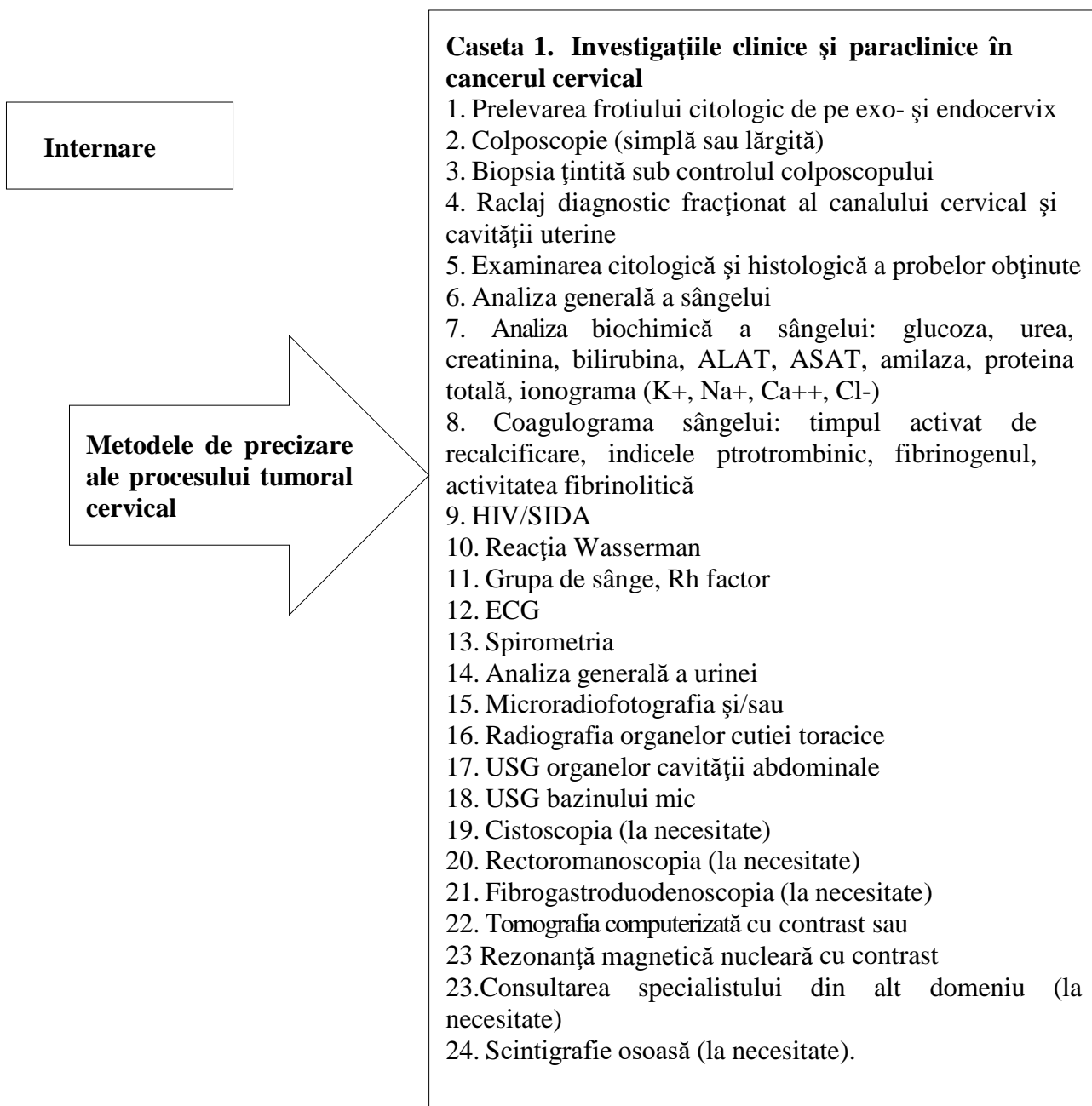
2.Diagnostic		
2.1. Confirmarea diagnosticului de cancer cervical	Stabilirea prezenței sau absenței cancerului cervical	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (caseta7) • Examenul fizic (caseta8) • Investigații clinice și de laborator (caseta9) • Diagnosticul diferențial (caseta10)
2.2. Decizia consultului specialistului și/sau a spitalizării		
3.Tratamentul la domiciliu în cazul patologiei avansate (paliativ-simptomatic)		
3.1.Tratament nemedicamentos	Ameliorarea stării generale a pacientei	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> • Regim liber • Consumarea lichidelor pentru corecția deshidratării și menținerea unui debit urinar adecvat • Regim alimentar echilibrat cu alimente bogate în vitamine, ușor asimilabile și cu potențial alergizant redus
3.2.Tratamentul medicamentos		
Tratamentul simptomatic	Ameliorarea stării generale a pacientei	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> -Vezi tratamentul altor nozologii în protocoalele naționale a patologiilor concomitente procesului oncologic -Tratamentul sindromului algic, inclusiv preparate opioide.
4.Supravegherea și dispensarizarea	Depistarea la timp a progresării și recidivelor maladiiei	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> Evidența în comun cu medicul oncolog raional (caseta 18).
5.Fizioterapie recuperare medicală	Ameliorarea stării generale a pacientei	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> -Vezi tratamentul altor nozologii în protocoalele naționale a patologiilor concomitente procesului oncologic. -tratamentul sindromului algic, inclusiv narcotice
B.2. Nivelul consultativ specializat (Oncoginecolog la CCD Institutului Oncologic)		
Descriere	Motive	Pași
1.Diagnostic		
1.1.Confirmarea diagnosticului de Cancer cervical	- Stabilirea prezenței sau absenței cancerului cervical - Determinarea tacticii de tratament, de către consiliul multidisciplinar format din 3 sau mai mulți specialiști. * O a doua comisie multidisciplinară se întrunește la necesitate.	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (caseta 7) • Examenul fizic (caseta 8) • Investigații clinice și de laborator (caseta 9) • Diagnosticul diferențial (caseta 10)
1.2.Aprecierea răspândirii procesului tumoral		
1.3.Consiliul multidisciplinar:		

chirurg, chimioterapeut, etc.	radiolog,		Investigații recomandate (la necesitate): Cistoscopie, Rectoromanoscopie, Fibrogastroduodenoscopie, Tomografie Computerizată, Rezonanță magnetică nucleară.
3. Dispansarizarea (caseta 18)	Monitorizarea eficacității tratamentului administrat, monitorizarea stării locale și generale pentru determinarea necesității tratamentului de recuperare		Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (caseta 7) • Examenul fizic (caseta 8) • Investigații clinice și de laborator (caseta 9) • Diagnosticul diferențial (caseta 10)
			Investigații recomandate (la necesitate): Cistoscopie Rectoromanoscopie, Fibrogastroduodenoscopie, Tomografie Computerizată, Rezonanță magnetică nucleară.
B.3. Nivelul de staționar			
Descriere	Motive	Pași	
1. Spitalizare (caseta 11)	Tratament conform stadiilor de răspândire a procesului tumoral (caseta 12,13)	(caseta 11)	
2. Diagnostic			
2.1 Confirmarea Diagnosticului de cancer cervical (casetele)	Tactica de conduită a pacientei cu cancer cervical și selectarea tratamentului sunt în dependență de stadiul afecțiunii, starea generală a pacientei (vârstă și comorbidități), aprecierea căroră, în unele cazuri, este posibilă numai în condiții de staționar, doleanțele pacientei.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (caseta 7) • Examenul fizic (caseta 8) • Investigații clinice și de laborator (caseta 9) • Diagnosticul diferențial (caseta 10) 	
2.2 Diagnosticul diferențial (caseta 10)		Investigații recomandate (la necesitate): Cistoscopie, Rectoromanoscopie, Fibrogastroduodenoscopie, Tomografie Computerizată, Rezonanță magnetică nucleară.	
3. Tratamentul Cancerului Cervical			
3.1. Tratamentul chirurgical, radiant, combinat, complex	Vindecarea pacientei	Tratament conform stadiilor de răspândire a procesului tumoral (caseta 12, 13, 14, 15, 16)	

3.2. Tratamentul simptomatic	Ameliorarea stării generale a pacientei	Recomandare: - Vezi tratamentul altor nozologii în protocoalele naționale a patologiilor concomitente procesului canceros - Tratamentul sindromului algic, inclusiv preparate opioide.
4.Externarea		Finalizarea tratamentului conform protocolului
5.Externarea cu referire la nivelul primar pentru tratament și supraveghere	Monitorizarea în dinamică a pacientei	Extrasul obligatoriu va conține: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul exact detaliat • Rezultatele investigațiilor efectuate • Recomandări explicite pentru pacientă • Recomandări pentru medicul de familie, oncolog

C.1.ALGORITME DE CONDUITĂ

C.1.1 Algoritm general de conduită al pacientei cu cancer cervical



C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea Cancerului Cervical

Caseta 2. Clasificarea Cancerului Cervical

Rezultatele investigațiilor citologice a frotiului ginecologic colectat cu scop profilactic

Sistemul Bethesda de clasificare a citologiei cervicale (2014)

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

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/neprosesat (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.

COMENTARIII 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).

Clasificarea histologică a proceselor de fond, precancerului ce col uterin

Procese de fond ale cervixului:	Procese precanceroase
I. Procese hiperplastice cauzate de dereglări hormonale: Edocervicoză	I. CIN I, CIN II, CIN III
Simplă	II Neoplazia intraepitelială de grad scăzut de malignitate (CIN I)
Proliferativă	Neoplazia intraepitelială de grad înalt de malignitate (CIN III, Cais)
Regenerativă	III. Leucoplazie cu atipie
Polip	III. Eritroplakie
Simplu	IV. Hiperplazie glandulară atipică (adenomatoză)
Proliferativ	
Epidermizant	
Papiloame	
Leucoplakie simplă endometrioză	
II. Procese inflamatorii Eroziune vera Cervicite de diversă etiologie: Acută Cronică	

Clasificarea OMS a tumorilor maligne cervicale (2013)

➤ *Carcinomul scuamos (spino celular) invaziv*

Reprezintă 80-90% din cancerele de col uterin.

Sistemul cel mai frecvent utilizat împarte carcinomul scuamos în:

- Keratinizant
- Nekeratinizant
- Bazaloid
- Verucos
- Papilar
- Lymphoepithelioma-like
- Scuamotranzițional

➤ *Adenocarcinomul invaziv*

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

următoarele forme histopatologice:

- adenocarcinom
- endocervical de tip comun
- endometrioid
- cu celule clare
- mucinos de tip gastric, intestinal, inel cu pecete
- carcinom seros
- carcinom viloglandular
- carcinom mezonefroid
- adenocarcinom asociat cu carcinom neuroendocrin.

- *Alte tumori epiteliale*
- Carcinom adenoscuamos
- Carcinom cu celule Glassy
- Carcinom adenoid bazal
- Carcinom adenoid chistic
- Carcinom nediferențiat
- *Tumori neuroendocrine*
- *Tumori mezenchimale maligne*
- Leiomiosarcom
- Rabdomiosarcom
- Sarcom alveolar de părți moi
- Angiosarcom
- Tumori maligne de nervi periferici
- Alte sarcoame
- Liposarcom
- Sarcom endocervical
- Sarcom Ewing
- *Tumori mixte epiteliale și mezenchimale*
- Adenosarcom
- Carcinosarcom
- Tumori melanocitare
- *Melanom malign*
- Tumori cu celule germinale
- Tumori limfoide
- Tumori secundare

Clasificări (FIGO și TNM, 2017)

La momentul actual stadializarea cancerului colului uterin se efectuează în baza FIGO și TNM. Este obligatorie confirmarea histologică a diagnosticului.

Deoarece numeroase paciente urmează radioterapie, fără a fi supuse tratamentului chirurgical, la pacientele cu localizarea respectivă a procesului tumoral este aplicată stadializarea clinică. La aprecierea stadiilor se ține cont de examenul fizic, metodele de vizualizare și cercetare morfologică a țesutului obținut în urma biopsiei, conizării.

Zonele anatomice

Colul uterin C53.9

Endocervix C53.0

Exocervix C53.1

Afecțiunile colului uterin ce se răspândesc în afara localizărilor sus-numite C53.8

Ganglionii limfatici regionali

Drenajul limfatic al colului uterin este asigurat prin căile parametriale, cardinale, și ligamentele uterosacrale, în următorarele grupuri de **ganglionii limfatici regionali**: gg. parametriali, obturatori, hipogastrali (iliaci interni), iliaci externi, sacrali, presacrali, iliaci comuni și paraaortali.

Stadializarea TNM/FIGO pentru carcinomul colului uterin, AJCC, ediția a 8-a, 2017

TNM	FIGO	
Tx		Tumoarea primară nu poate fi apreciată
T0		Fără evidența tumorii primare
T1	I	Cancer al colului uterin în limitele cervixului

T1a	IA	tumora invazivă se determină numai microscopic <i>Invazie stromală, cu adâncimea maximă de 5 mm, măsurată de la baza epiteliului și extindere orizontală de ≤ 7 mm. Implicarea spațiului vascular, venos sau limfatic nu afectează clasificarea.</i>
T1a1	IA1	invazia stromală măsurată ≤ 3mm în adâncime și ≤ 7mm în lățime
T1a2	IA2	invazia stromală măsurată > 3mm, dar ≤ 5mm în adâncime și ≤ 7mm în lățime
T1b	IB	leziune clinic vizibilă limitată la cervix sau leziune microscopică mai mare de T1A/ IA2, inclusiv toate leziunile macroscopice, chiar și cele cu invazie superficială.
T1b1	IB1	leziune clinică ≤ 4cm în diametru
T1b2	IB2	leziune clinică > 4 cm în diametru
T2	II	carcinom extins dincolo de colul uterin, dar care nu s-a extins spre peretele pelvin sau 1/3 inferioară a vaginului
T2a	IIA	tumoare fără invazia parametrelor
T2a1	IIA1	leziune clinică ≤ 4 cm în diametru
T2a2	IIA2	leziune clinică > 4 cm în diametru
T2b	IIB	tumoare cu invazia parametrelor
T3	III	tumoarea se extinde la peretele pelvin* și/sau implică 1/3 inferioară a vaginului și/sau cauzează hidronefroză sau rinichi afuncțional
T3a	IIIA	tumoarea implică 1/3 inferioară a vaginului, fără extensie la peretele pelvin
T3b	IIIB	tumoarea se extinde spre peretele pelvin, și/sau cauzează hidronefroză sau rinichi afuncțional
T4	IVA	tumoarea invadează mucoasa vezicii urinare sau rectului și/sau se extinde în afara pelvisului

*Peretele pelvin este definit de mușchii, fasciile, structurile neurovasculare și porțiunile scheletale ale pelvisului osos.

La examinarea rectală, nu există spațiu ”fără cancer” între tumoare și peretele pelvin.

N – Ganglioni limfatici regionali

Nx Gl. limfatici regionali nu pot fi apreciați

N0 Nu sunt metastaze în ganglionii limfatici regionali

N0(i+) Celule tumorale izolate în ggl. limfatici ≤ 0,2mm.

N1 Metastaze în ganglionii limfatici regionali

M – Metastaze la distanță

Mo Nu sunt metastaze la distanță

M1 IVB Sunt metastaze la distanță (inclusiv diseminare peritoneală; implicarea ganglionilor limfatici supraclaviculari, mediastinali sau alți ggl. limfatici aflați la distanță; plămâni, ficat sau oase).

*Rezumat privind modificările clasificării curente (ediția a 8-a, 2017)

Modificarea	Detaliile modificării	Nivelul de evidență
Stadiul FIGO	N1 a fost înlăturat din stadiul IIIB	Nu se aplică
Definiția metastazeor la distanță	Ggl. paraaortali nu mai constituie M1 în stadiul AJCC	I

Grupurile de stadii prognostice AJCC

T	N	M	Stadiul
T1	orice N	M0	I
T1a	orice N	M0	IA
T1a1	orice N	M0	IA1
T1a2	orice N	M0	IA2
T1b	orice N	M0	IB
T1b1	orice N	M0	IB1
T1b2	orice N	M0	IB2
T2	orice N	M0	II
T2a	orice N	M0	IIA
T2a1	orice N	M0	IIA1
T2a2	orice N	M0	IIA2
T2b	orice N	M0	IIB
T3	orice N	M0	III
T3a	orice N	M0	IIIA
T3b	orice N	M0	IIIB
T4	orice N	M0	IVA
Orice T	orice N	M1	IVB

Stadializarea și evaluarea riscului:

Evaluarea riscului tumorii include volumul acesteia, stadiul, adâncimea invaziei tumorale, statutul ggl. limfatici, invazia spațiului limfovacular (LVSI) și subtipul histologic. Statutul ggl. limfatici și numărul de ggl. implicați reprezintă factori de prognostic primordiali.

C.2.2. Profilaxia

Caseta 3. Profilaxia.

HPV vaccinarea. Recomandările curente de imunizare sunt:

Vaccinarea fetițelor cu vârsta între 9 și 14 ani. Femeile nu se vaccinează în timpul gravidității.

Prezervativele asigură o anumită protecție împotriva infectării cu HPV, precum și a altor maladii sexual-transmisibile.

Pap-testul + testarea la HPV este cea mai efektivă metodă de depistare a cancerului cervical în stadiile precoce.

C.2.3. Factorii de risc

Caseta 4. Factorii de risc

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

- contractarea HPV cu risc oncogenic înalt
- statut socio-economic scăzut (pătura social-vulnerabilă, lipsa asigurărilor medicale includ femeia în grupul de risc)
- debut precoce a vieții sexuale (pînă la 16 ani)
- număr crescut de parteneri sexuali
- istoric de boli cu transmitere sexuală
- multiparitatea (trei sau mai multe sarcini pe termen complet)
- fumătoare
- utilizatoare de contraceptive orale
- anumite boli autoimune (riscul este crescut numai în cazul tratamentului cu azatioprină)
- cu imunosupresie cronică (HIV, transplant renal). Femeile cu cancer cervical, infectate cu virusul HIV, sunt incluse în grupul cu un prognostic rezervat, cu un cancer ce va progresa rapid. (Nivel de evidență AJCC: I).

C.2.4. Screeningul și Diagnosticul Citologic

Caseta 5.

Medicul trebuie să recomande pacientelor realizarea testului de screening pentru cancerul de col uterin și anume:

Metoda de screening este testul citologic Babeș-Papanicolau exfoliativ și în mediu lichid.

Grupul țintă (eligibil) – femei asimptomatice cu vârsta cuprinsă între 25 și 61 de ani, care nu au efectuat un test Papanicolau în ultimii 3 ani.

Criterii de eligibilitate pentru screening-ul cervical gratuit		
Interval de vârstă	Eligibile	Nu sunt eligibile
25-61 ani	Femeile asimptomatice care: <ul style="list-style-type: none">• Au vârsta de 25-61 de ani;• Au avut o histerectomie sub-totală ;• Au avut o histerectomie totală rezultată dintr-un diagnostic de CIN/cancer de col uterin sau au prezentat CIN/cancer cervical în specimenul de histerectomie.• NB! În cazul histerectomiei totale, testul se va preleva din bolta vaginală	Femeile care: <ul style="list-style-type: none">• Au avut o histerectomie totală fără rezultate anormale ale testelor Papanicolau în decurs de 10 ani și nu a fost depistat CIN în speciimenele de histerectomie;• Au fost diagnosticate cu cancer de col uterin;• Se află în stadiul terminal al bolilor incurabile;• Au confirmat o boală psihică severă;• Au renunțat la screening-ul cervical.
de la 20 ani	Femeile asimptomatice diagnosticate cu HIV/SIDA sau care se află în terapie imunosupresoare.	Femeile care: <ul style="list-style-type: none">• Se află în stadiul terminal al bolilor incurabile.
Cu vârsta mai mare de 61 ani	Femeile asimptomatice care: <ul style="list-style-type: none">• Nu au rezultate documentate ale testelor Papanicolau anterioare;• Au avut un rezultat anormal al testului Papanicolau în decurs de 10 ani;• Sunt diagnosticate cu HIV/SIDA sau se află în terapie imunosupresoare.	Femeile care: <ul style="list-style-type: none">• Au avut 3 rezultate normale ale testului Papanicolau în decurs de 10 ani.

Înainte de colectare este recomandat să nu fie utilizate spray-uri, creme, ovule, spermicide sau tampoane vaginale cu 48 de ore înainte de recoltarea frotiului. Pentru evitarea unor dificultăți în analiza și stabilirea rezultatului, se recomandă și abținerea sexuală pentru aceeași perioadă.

C.2.5. Colposcopia și Biopsia

Caseta 6. Colposcopia și Biopsia sunt indicate în cazurile:

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. În cazul vizualizării leziunilor colposcopice se impune biopsia ghidată colposcopic. Depistarea în cadrul screening-ului a celulelor atipice ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, CIN I, CIN II, CIN III, carcinomului in situ sau invaziv.

Colposcopia și Biopsia este efectuată în sălile ginecologice amenajate, fără anestezie, timp de 10-15 minute și constau în: vizualizarea colului uterin și îndreptarea fascicolului de lumină spre cervix. Examinarea prin colposcop a colului uterin.

Prelucrarea cervixului cu soluție de bicarbonat de Na (colposcopia simplă), prelucrarea cu Acid Acetic de 5% (colposcopia compusă) și vizualizarea colposcopică cu sol. Lugol (proba Schiller)

pentru determinarea zonelor suspecte ale exo- și endocervixului. Prelevarea biopsiei.

Tactica medicului în funcție de rezultatele depistate:

Femeile cu HSIL, ASC-H, AGC, orice anormalități citologice după tratamentul CIN, cazuri discrepante, CIN II, CIN III și Cancer Cervical necesită tratament în condițiile Institutului Oncologic.

Femeile care au prezentat la biopsie anormalități celulare de grad scăzut, dar al căror cervix arată macroscopic normal, sunt planificate pentru colposcopie de supraveghere la ginecolog la centrele de referință.

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 gulerăș
- 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

C.2.6. Conduita pacientei cu Cancer Cervical

V-a fi corelată cu rezultatele citologice, histopatologice, preum și datele clinice atestate la pacientele afectate de cancer cervical.

C.2.6.1. Anamneza

Caseta 7. Anamneza

Prezența leucoreei vaginale sau altor eliminări sangvinolente. Stabilirea în anamneză a hemoragiilor neobișnuite care se pot instala și stopa intermenstrual, fie în menopauză; o hemoragie neașteptată poate apărea după un act sexual sau o examinare a bazinului mic; durere pelvină sau postcoitală; edem al picioarelor și uropatie (în caz de afectare a parametrelor), precum și stabilirea prezenței factorilor de risc (caseta 4.).

De menționat că majoritatea femeilor cu displazie sau cancer pre-invaziv nu prezintă manifestări clinice, de aceea screening-testările sunt foarte importante.

C.2.6.2 Examenul fizic

Caseta 8. Examenul fizic

- examenul colului uterin în specule – pot fi identificate hiperemii, eroziuni sau mase tumorale mari cu ulceratie, distrucție și miros fetid;
- examinarea bimanuală (tușeul vaginal) – a organelor genitale interne ar putea constata un col uterin bombat, dur, mărit în dimensiuni”col în formă de butoi”, parametrele afectate devin mai rigide, mai dureroase; se scurtează fornixurile vaginale. În cazul metastazării în anexe se palpează mase tumorale ale anexelor.
- examinarea rectală a organelor genitale interne și a septului rectovaginal sporesc informațiile

obținute, completând datele examinării bimanuale și ar putea depista alte metastaze pelvine și/sau concreșterea tumorii cervixului în intestin, erodând septul rectovaginal.
- la examenul fizic mai pot fi depistate edeme ale picioarelor (din cauza afectării parametrelor), hepatomegalie (metastaze în ficat), exudat pleural (metastaze pulmonare).
Se palpează, de asemenea, glandele mamare, ganglionii limfatici supra- și subclaviculari, inghinali.

C.2.6.3. Investigațiile paraclinice și de laborator

Caseta 9. Investigațiile paraclinice și de laborator

1. Prelevarea frotiului citologic de pe exo- și endocervix
2. Colposcopie (simplă sau lărgită)
3. Biopsia țintită sub controlul colposcopului
4. Raclaj diagnostic fracționat al canalului cervical și cavității uterine
5. Examinarea citologică și histologică a probelor obținute
6. Analiza generală a sângelui
7. Analiza biochimică a sângelui: glucoza, urea, creatinina, bilirubina, ALAT, ASAT, amilaza, proteina totală
8. Coagulograma sângelui: timpul activat de recalcificare, indicele protrombinic, fibrinogenul, activitatea fibrinolitică
9. HIV/SIDA
10. Reacția Wasserman
11. Grupa de sânge, Rh factor
12. ECG
13. Spirometria
14. Analiza generală a urinei
15. Microradiografia și/sau
16. Radiografia organelor cutiei toracice
17. USG organelor cavității abdominale, în special a spațiului retroperitoneal
18. USG bazinului mic
19. Cistoscopia (la necesitate)
20. Rectoromanoscopia (la necesitate)
21. Fibrogastroduodenoscopia (la necesitate)
22. Tomografia Computerizată cu contrast sau
23. Rezonanță magnetică nucleară
23. La necesitate se solicită consultațiile: anesteziolog, terapeut, cardiolog, alți specialiști.

C.2.6.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 10. Diagnosticul diferențial

Endocervicoză
Cancer endometrial
Patologii inflamatorii pelvine
Sarcomul uterin
Vaginite
Cancerul vaginului
Tuberculoza organelor genitale interne

C.2.6.5. Criteriile de spitalizare

Caseta 11. Criteriile de spitalizare

- Constatarea diagnosticului de cancer cervical confirmat citologic și/sau histopatologic și clinic, sau citologic și clinic în instituțiile nivelului medical primar, ce necesită definitivarea diagnosticului pentru aprecierea tacticii de tratament: chirurgie (electrocoagulare, laser

chirurgie, conizarea chirurgicală cu bisturiul, criochirurgie, histerectomie totală), radioterapie, chimioterapie, tratament combinat sau complex.

- Piometra postradiantă cu sindrom algic și intoxicație endogenă.
- Progresarea cancerului cervical, hemoragie din tumoră.

C.2.7. Tratamentul Cancerului Cervical

C.2.7.1. Tratamentul cancerului preinvaziv

Caseta 12. Tratamentul cancerului preinvaziv

Tratamentul neoplaziei cervicale intraepiteliale (CIN), inclusiv a cancerului preinvaziv depinde de tipul și extinderea schimbărilor anormale.

CIN I frecvent se recurge la ***Diatermoelectrocoagularea (DEC)*** colului uterin. O supraveghere fiecăre 3 luni cu 3 rezultate negative (îndeplinind Pap-testul și colposcopia regulat vor stabili în timp revenirea la normal) se include în programul de screening cu evaluare peste 1 an.

CIN II sau III se poate transforma în carcinom invaziv dacă aria suspectă nu este înlăturată prin ***Diatermoelectroexcizia (DEE, con-biopsia)*** colului uterin.

C.2.7.2. Tratamentul cancerului invaziv

Caseta 13. Tratamentul cancerului invaziv

Spre deosebire de CIN, cancerul cervical reprezintă o adevărată invazie a celulelor maligne din epiteliu în țesutul subiacent. Cancerul cervical poate fi detectat în cadrul unei biopsii efectuate sub ghidaj colposcopic după obținerea unui Pap-frotiu anormal, sau acesta poate fi văzut cu ochiul liber în momentul plasării colului uterin în specule.

După stabilirea diagnosticului de cancer cervical, medicul stabilește stadiul afecțiunii în raport cu gradul de invazie a procesului în membrana bazală a colului uterin sau înafara lui, ceea ce va determina tratamentul ulterior și prognosticul.

Volumul tumorii la etapa diagnostică și regresia tumorii pe parcursul radioterapiei, sunt factori de prognostic esențiali, chiar din primele săptămâni ale tratamentului. (Nivel de evidență AJCC: I)

Opțiunile tratamentului chirurgical conform stadiilor

Excizia elctrochirurgicală în ansă (LEEP)

Laser chirurgie. Conizare. Criodistrucție.

Histerectomie totală cu sau fără salpingo-ooforectomie se va îndeplini în cazul localizării procesului în canalul cervical, asocierii cu un miom al uterului sau un chist ovarian (când nu se dorește păstrarea funcției de procreare).

Radioterapie (patologie somatică gravă)

Stadiul IA1 Tratamentul include:

-fără LVSI (invadarea spațiului limfovascular)

Conizare

Trahelectomie radicală (înlăturarea cervixului) – când se dorește păstrarea funcției de procreare

Histerectomie totală cu sau fără salpingo-ooforectomie

Histerectomie totală cu salpingo-ooforectomie, evidarea ganglionilor limfatici pelvini (operația Wertheim).

} [I,B]

cu LVSI

Trahelectomie + Limfadenectomia pelvină este recomandată, împreună cu biopsia ggl. santinelă* [II,B]

**Înlăturarea ganglionului santinelă – deși încă neelucidată până la capăt, ar trebui luată în considerare în st.I FIGO, tumori ≤ 4 cm. Trasorul este injectat direct în cervix (colorant albastru, tehnexiu radiocoloid, etc). Disecția ggl. santinelă trebuie efectuată doar în centrele cu suficientă experiență. Ggl. santinelă e necesar să fie detectați*

bilateral .[II,B]

Stadiul IA2 Tratamentul include:

Histerectomie totală cu sau fără salpingo-ooforectomie

Histerectomie totală cu salpingo-ooforectomie, evidarea ganglionilor limfatici pelvini ± ggl.santină (operația Wertheim) [I,B]

Radioterapie

Conizare/Trahelectomie radicală (înlăturarea cervixului) + limfadenectomie pelvină ± ggl.santină [II, B] – când se dorește păstrarea funcției de procreare.

Stadiul IB1 Tratamentul include:

Histerectomie totală cu salpingo-ooforectomie, înlăturarea ganglionilor limfatici pelvini (operația Wertheim). Radioterapie asociată

Trahelectomie radicală + limfadenectomie pelvină, în tumori < 2cm [II,B], când se dorește păstrarea funcției reproductive.

*Conizare ± Chimioterapie neoadjuvantă, în tumori <2cm, fara LVSI [II,C]

Terapia antineoplazică cu scheme ce conțin compuși de platină.

Stadiul IB2 Tratamentul include:

Tratament combinat din chimioterapie și radioterapie

Histerectomie totală cu salpingo-ooforectomie, înlăturarea ganglionilor limfatici pelvini (operația Wertheim), urmată de radioterapie, chimioterapie.

Radioterapie asociată, concomitent cu monochimioterapie (în lipsa contraindicațiilor).

Stadiul IIA Tratamentul include: Radioterapie asociată

Radioterapie asociată, concomitent cu monochimioterapie (în lipsa contraindicațiilor)

Histerectomie totală cu salpingo-ooforectomie, înlăturarea ganglionilor limfatici pelvini (operația Wertheim), urmată de radioterapie, chimioterapie.

Chimioterapia cu scheme ce conțin compuși de platină.

Stadiul IIB Tratamentul include:

Radioterapie asociată concomitent cu monochimioterapie (în lipsa contraindicațiilor).

Polichimioterapie în concomitență cu Cisplatin.

Stadiul IIIA Tratamentul pentru Stadiul IIIA și Stadiul IIIB include:

Radioterapie asociată, concomitent cu monochimioterapie (în lipsa contraindicațiilor)

Stadiul IVA Tratamentul include:

Radioterapie concomitent cu chimioterapie, conform planului individual de tratament

Stadiul IVB – cancer avansat (metastatic) în general, este considerat incurabil, include:

Radioterapie pentru ameliorarea simptomelor (dolor, hemoragic) și îmbunătățirea calității vieții

Chimioterapia cu scheme ce conțin compuși de platină sau carboplatin.

Polichimioterapie: platină în combinație cu alte citostatice (paclitaxel, gemcitabină, topotecan,

vinorelbină ș.a.)

Notă! Toate pacientele pot fi incluse în trialuri clinice.

Notă! În caz de epuizare a posibilităților tratamentului specific pacientele vor primi tratament simptomatic ambulator sau staționar la locul de trai.

C.2.8. Metodele și tehnicile tratamentului chirurgical

Caseta 14. Intervenții chirurgicale

În stadiile precoce ale cancerului cervical, intervenția chirurgicală este metoda preferabilă de tratament primar. Nu toate pacientele sunt candidate pentru intervenție chirurgicală (patologie somatică gravă, imposibilitatea de a efectua intervenția din cauza inaccesibilității colului uterin);

Excizia electrochirurgicală în ansă (LEEP) și chirurgia LASER – în cancerul pre-invaziv, inclusiv CIN II-III și stadiul 0,IA1.

Conizarea LLETZ – în CIN II-III, Ca is.

Histerectomie totală – pentru stadiul 0 și IA1.

Histerectomie radicală cu limfadenectomie radical de ganglioni limfatici pelvini (**operația**

Wertheim) – pentru **IA2, IB1, IB2 și IIA.**

Trahelectomie Radicală – operație pentru pacientele ce doresc păstrarea funcției de procreare și este efectuată în cazul **IA1-2 și IB1.**

Chirurgia LASER

Prevede utilizarea unui fascicul de laser prin acces vaginal, substituind un bisturiu, pentru a distruge celulele tumorale sau a obține bioptatul.

Conizarea

Conizarea este o procedură chirurgicală prin care se înlătură o porțiune sub formă de conus a cervixului. În cadrul conizării poate fi folosită o ansă de fir metalic (ca în Excizia electrochirurgicală în ansă) sau un bisturiu (caz în care procedura e numită „con-bioptat în cuțit”). Chirurgia este efectuată în sălile special-amenajate pentru proceduri și cu anestezie generală.

Histerectomia

Histerectomia totală sau Histerectomia radicală cu linfadenectomie pelvină (Wertheim) reprezintă tratamentul de elective pentru marea majoritate a pacientelor diagnosticate cu cancer de col uterin. Anexele vor fi conservate la femeile în premenopauză, exceptând situații de patologie anexială asociată sau cele în care pacientele nu doresc păstrarea anexelor, caz în care se înlătură ambele trompe falope și ovarele (Salpingo-ooforectomie bilaterală). Pacientele cu cancer cervical sunt supuse Histerectomiei totale simple sau Histerectomiei totale radicale cu linfadenectomie pelvină (Wertheim):

Histerectomie totală – înlăturarea uterului și cervixului fără a înlătura țesutul din jurul colului uterin (vaginul și ganglionii limfatici pelvini).

Histerectomie radicală cu linfadenectomie pelvină (Wertheim) – înlăturarea uterului, cervixului, parametriului, treimii superioare a vaginului, ganglionilor limfatici regionali (linfadenectomie). În cadrul Histerectomiei radicale, uneori, în caz de hidrosalpinx sau chisturi ovariene, se înlătură ambele trompe falope și ovarele (**Salpingo-ooforectomie bilaterală**).

Dacă celulele canceroase generează recurențe în bazinul mic după tratamentul primar, pacienta ar putea fi supusă exenterării pelvice care combină Histerectomia cu înlăturarea vezicii urinare și a rectului.

Deși majoritatea Histerectomiilor sunt efectuate prin incizii abdominale largi, este posibilă și utilizarea unei tehnici mai puțin invazive și cu un termen de recuperare mai scurt – Histerectomie prin **Laparoscopie**, care se efectuează în cazurile stadiilor precoce ale cancerului cervical de o echipă de chirurghi specializați. Histerectomia laparoscopică, desigur, necesită o experiență specializată a chirurgului, iar una din laturile dezavantajoase ale acestei tehnici, deloc de neglijat în operațiile oncologice, este limitarea câmpului operator.

Trahelectomia Radicală

Pentru unele femei cu stadiul IA2 și IB, trahelectomia radicală (efectuată din 1995), necesitând atât o calificare foarte înaltă a chirurgului, cât și o selecție minuțioasă a pacientei, ar putea fi o operație de păstrare a fertilității, alternativă a histerectomiei. Trahelectomia radicală include înlăturarea cervixului, ganglionilor limfatici și a treimei superioare a vaginului. Uterul este ulterior reatașat părții restante a vaginului. Această operație implică un risc înalt în vederea unei gravidități, totuși în circa 40-50% cazuri, femeile supuse acestor tipuri de intervenții au fost în stare să nască la termen prin operație cezariană.

Tratamentul chirurgical trebuie luat în considerare numai la pacientele cu stadii incipiente ale bolii (pînă la st.IIA FIGO), fără factori de risc ce necesită terapie suplimentară, ceea ce ar conduce la un tratament multimodal, fără ameliorarea supraviețuirii, dar cu toxicitate crescută [I,A].

Studii curente demonstrează faptul că chimioterapia adjuvantă oferă un beneficiu față de tratamentul chirurgical de sine stătător la pacientele cu cancer cervical, reducând necesitatea radioterapiei adjuvante. [I,C].

C.2.9. Complicațiile postoperatorii și reabilitarea pacientelor după intervenția chirurgicală

Caseta 15. Complicațiile postoperatorii și reabilitarea pacientelor după operație

Complicațiile post-chirurgicale. Se pot înregistra dereglări funcționale: disurii, constipație/diaree; procese infecțioase (cistite, proctite, parametrite); fistule postoperatorii rectovaginale; chisturi limfatice, care vor fi tratate conform protocoalelor nozologiilor respective.

Activitatea normală, inclusiv coitusul, poate fi începută în termen de 4-8 săptămâni. Odată cu înlăturarea uterului, funcția menstruală dispare, iar cu înlăturarea ovarelor, la femeie se instalează menopauza indusă chirurgical care ar putea fi ceva mai exprimată decât cea fiziologică. Urmează ca pacienta să discute cu medicul beneficiile și contraindicațiile tratamentului hormonal de substituție.

Patogenia **morbidității postoperatorii** este predominant determinată de răspunsul la agresiunea chirurgicală. Pentru ameliorarea rezultatelor și accelerarea recuperării trebuie luați în considerare mai mulți factori, care întârzie recuperarea postoperatorie:

Durerea postoperatorie (DPO), constant întâlnită în perioada postoperatorie, poate amplifica răspunsul neuro-endocrin la agresiune, reflexele vegetative, greață, ileus și spasmul muscular, contribuind la întârzierea restabilirii funcționale. DPO este frecventă, cicatrizarea producând o durere de tip inflamator, cu o durată medie de 5-7 zile. Analgezia multi-modală și „balansată” poate oferi suficientă analgezie pentru a permite mobilizarea precoce și reabilitare. Integrată într-un program activ de reabilitare analgezia postoperatorie poate reduce răspunsul la agresiune și disfuncțiile organice, ameliora motilitatea gastrointestinală, permițând nutriția enterală precoce și ușurând mobilizarea precoce.

Imunosupresia. Acțiunea globală a intervenției chirurgicale asupra imunității este depresoare. Consecința clinică a imunosupresiei este creșterea susceptibilității la infecții după chirurgia oncologică. Transfuzia de sânge amplifică imunosupresia postoperatorie. La momentul actual, reducerea extensiei traumei chirurgicale prin intervenții minim invazive este singura măsură terapeutică considerată eficientă în reducerea imunosupresiei și a riscului de infecții.

Greața, vărsăturile și ileusul sunt printre cele mai comune fenomene postoperatorii. Pe lângă neplăcerea pe care o provoacă, reprezintă factori determinanți ai recuperării postoperatorii, deoarece împiedică alimentarea enterală precoce, care reduce complicațiile infecțioase postoperatorii și reduce în același timp caolismul. Patogenia acestor tulburări este multifactorială, fiind în relație cu tipul de chirurgie, cu tehnica anestezică și cu utilizarea opioidelor. Tratamentul recomandat pentru greață și vărsăturile postoperatorii include utilizarea anti-emetice: Droperidol, Propofol, dexametazona și cu efectul cel mai eficient, antagoniștii receptorilor de tip 3 ai serotoninei (Ondansetron, Dolasetron) în asociere cu tratamentul analgic eficient cu anestezicele locale și NSAID și evitarea folosirii opioidelor.

Orice formă de histerectomie este o chirurgie majoră și necesită cel puțin 8-9 zile de recuperare post intervenție. Măsurile de reabilitare ale pacientelor cu cancer cervical debutează imediat după finisarea tratamentului specific. În timpul tratamentului chimioterapic se aplică preparate pentru menținerea funcționării sistemelor de importanță vitală: hematopoetic, cardiovascular, respirator.

În timpul radioterapiei se întreprind măsuri de menținere a sistemului respirator: inhalații, antibiotice în cazul apariției simptomelor inflamatorii. Totodată, se aplică unguente pe plăgile postoperatorii, revitalizarea epitelului (ung. Cu Chloramphenicol 750 mg și Methyluracilum 4 gl; extract deproteinizat din sânge de vițel, reghesan, metiluracil, Spirulina platensis ș.a.).

Necesitatea curelor de tratament recuperator va fi stabilită individual.

C.2.10. Tratamentul Cancerului Recurent (Recidivant)

Caseta 16. Tratamentul Cancerului Recurent (Recidivant) Cancerul Cervical poate genera recurențe:

Locale (recidivă – este revenirea maladiei într-o perioadă ce depășește 6 luni după tratament) în ganglionii limfatici parametriali, peretele bazinului mic, bontul vaginal;

La distanță - plămâni, oase sau ambele.

Opțiunile de tratament vor fi în funcție de sediul recurenței și ar putea include: Exenterarea pelvină, dacă cancerul are răspândire totală, prevede înlăturarea chirurgicală a cervixului, uterului, vaginului (exenterare parțială) și posibil, a vezicii urinare, colonului sau rectului (exenterare totală); operații citoreductive paliative conform indicațiilor vitale.

Chimioterapie și / sau radioterapie.

C.2.11. Tratamentul Cancerului Cervical la femeile gravide

Caseta 17. Tratamentul Cancerului Cervical la femeile gravide

Cancerul de col uterin apare în 1-12 cazuri la 10.000 de sarcini și este cea mai frecventă maladie oncologică depistată la femeile gravide. Pentru a diagnostica această maladie este necesar a efectua o citologie și biopsie cervicală în orice perioadă a sarcinii. Privitor la biopsia în con, însă, care prevede înlăturarea unei porțiuni de țesut, aceasta este amânată după I trimestru al sarcinii din cauza riscului provocării avortului spontan. Excizia electrochirurgicală în ansă (LEEP/LLETZ) poate fi efectuată în centrele specializate în cazul unei suspectări certe a invaziei, dar cu un risc înalt de a provoca avortul spontan.

Tratamentul cancerului cervical la femeile gravide depinde parțial și de două aspecte: dorința femeii de a păstra sarcina și dorința de a păstra funcția de procreare. În cazul când pacienta alege această opțiune, tratamentul va include:

Dacă anormalitatea este displazie sau cancer preinvaziv, tratamentul este, de obicei, amânat pentru postpartum. Copilul este născut prin căile vaginale. Este foarte rară situația în care cancerul cervical evoluează din preinvaziv în invaziv în trimestrele I-II de sarcină.

Pentru **stadiul IA1**, operația cezariană este efectuată la termen sau dacă fătul este viabil. După naștere este efectuată LEEP/LLETZ sau conizarea.

Pentru **stadiul IA2 și IB1**, operația cezariană și ulterior Histerectomia totală cu salpingo-ooforectomie, înlăturarea ganglionilor limfatici pelvini (operația Wertheim) este efectuată când fătul este viabil. După delivrare, vitalizarea plăgii- este efectuată radioterapia și chimioterapia.

Pentru **stadiul IB2 - IVA**, operația cezariană este efectuată cât mai curând posibil. Tratamentul nu trebuie amânat dacă sarcina este la termenul de 32-34 săptămâni. După delivrare, pacienta este tratată radio- și chimioterapic.

Pentru **stadiul IVB**, graviditatea este întreruptă la un termen mai mic de 20 săptămâni și pacienta va fi tratată chimioterapic. Pentru sarcini ce depășesc 20 săptămâni, operația cezariană ar putea fi amânată, perioadă în care femeia va urma tratament antineoplazic.

C.2.12 Radioterapie

Caseta 18. Radioterapia

Radioterapia este o opțiune importantă de tratament al cancerului cervical. Radioterapia este administrată de sinestatător sau în diferite combinații cu chimioterapia conform deciziei radioterapeutului.

Există 2 tipuri de radioterapie:

Radioterapia externă (Telegamaterapie sau la distanță) este o formă de terapie radiantă, care acționează pe area bazinului mic inclusiv pe focarul primar, căile de metastazare (ganglionii retroperitoneali și țesutul parametrial) cu utilizarea aparatului special „Terabalt”, „Teragam” cu surse radioactive Co-60, foton cu energia 1,25mV Accelerator „Clinac” DHX, foton cu o energie de 6-15 mV.

Pentru tratamentul cancerului colului uterin se utilizează tehnologia de iradiere a 2 câmpuri

opuse (anterior AP și posterior PA) sau tehnologia cu 4 câmpuri (tehnologia „box”) ant.AP+post.PA și 2 câmpuri laterale.

Radioterapia internă (intracavitară sau brahiterapia, BT) delimitează energia înaltă către tumoră. Sursele radioactive sunt introduse direct în tumora cervixului, cavitatea uterului și vagin cu utilizarea metodei “remote afterloading” cu utilizarea aparatului special: Aparat GammaMed cu surse radioactive Ir-192, cu energie înaltă-HDR (high dose rate).

BT este o formă de terapie radiantă, care acționează asupra tumorii colului uterin prin contact închis. Sursele radioactive în timpul procedurii sunt plasate în aplicatoare speciale: intrauterine și vaginale și sunt în contact cu tumora.

Tipurile de tratament radiant

- Radioterapie definitivă *
- Radioterapie paliativă *
- Radioterapie simptomatică **
- Radioterapie postoperatorie

* depinde de factorii de prognostic (stadiu, dimensiunile tumorii, tipul histologic, vârsta, nivelul hemoglobinei); poate fi efectuată uneori în 2 etape, cu întreruperi de 2 săptămâni, în caz de reacții adverse și altele, în timpul terapiei radiante după indicele Karnovsky <60%

** efect antalgic, hemostatic.

C.2.12.1. Realizarea practică a planului de tratament radiant

Caseta 19. Aranjamente preterapeutice ale tratamentului radiant

Simularea este necesară pentru elaborarea procesului tratamentului radiant. Se realizează cu utilizarea aparatului special “SIMULEX” și include:

- Poziționarea corespunzătoare a pacientei
- Informația despre direcționarea fasciculelor surselor radioactive în timpul tratamentului și aprecierea dimensiunilor câmpurilor de iradiere în baza volumului tumorii.
- Marcarea organelor critice pentru protejarea lor
- Delimitarea câmpurilor iradierii
- Tatuarea centrului de iradiere

Planificarea computerizată a planului de tratament cu utilizarea programului computerizat în regimul 3D “Eclipse”, 3D “PlanW-2000” și 2D bazate pe simulare.

C.2.12.2. Tratamentul radioterapeutic al Cancerului Cervical conform stadiilor

Caseta 20. Tratamentul radioterapeutic al cancerului cervical conform stadiilor (management general)

Doza pe fracții de la radioterapia externă în radioterapia curativă poate fi de: 1,8Gy, 2Gy, 2,5 Gy, 3 Gy. Doza per fracție de brahiterapie poate fi de 5 Gy, 7Gy, 8Gy, 10 Gy (în dependență de prezența maladiilor concomitente, forma histologică a tumorii, vârsta pacientei, ș.a.)

Carcinom in situ:

Brahiterapia (BT) la pacientele cu contraindicații pentru tratamentul chirurgical din cauza patologiei extragenitale sau în cazul creșterii multicentrice a focarelor de carcinom in situ pe colul uterin și vagin sau refuzul pacientei la tratament chirurgical. Se efectuează cu doza sumară de 42 Gy în punctul A (la doza fracției 7 Gy). Doza sumară depinde de doza pe fracție administrată (se iau în considerare unitățile: timp –doză- fracție (TDF)).

Stadiul IA

Brahiterapie (BT) – 42Gy (la doza fracției de 7 Gy) în punctul A. Doza sumară depinde de doza fracției de administrare (se iau în considerare unitățile: timp –doză- fracție (TDF)).

Contraindicații majore pentru tratamentul chirurgical din cauza patologiei extragenitale sau refuzul pacientei. Tratamentul radiant la distanță **nu este indicat** (incidența metastazării în ganglionii limfatici retroperitoneali este mai mică).

Stadiile IB și IIA

Selectarea metodei tratamentului (chirurgical + radiant postoperator, fie radiant de sinestătător, fie radiant preoperator + chirurgical) pentru stadiile IB, IIA depinde de starea generală a pacientei și de caracteristicile leziunilor tumorale (decizia se definitivează prin consiliu multidisciplinar: medicul ginecolog-oncolog-chirurg, medic oncolog-radiolog și medic oncolog-chimioterapeut).

Varianta 1.

Etapa I – terapia radiantă la distanță preoperatorie – iradierea spațiului parametrial și a căilor de metastazare în doze sumare pînă la 44 Gy în punctul B și TRI pînă la 42 Gy în punctul A.

Etapa II – tratament chirurgical

** În caz de prognostic nefavorabil (adenocarcinom seros papilar și cu celule clare; dimensiunile tumorii primare > 4 cm).

Varianta 2. Terapie radiantă de sinestătătoare

Tratament radiant la distanță 40-50 Gy cu blocuri centrale sau prin metoda "box" (4 câmpuri - 2 opuse AP+PA și 2 laterale)

Tratament BT cu doze sumare 42 Gy (DF=7 Gy) în punctul A.

Varianta 3

Etapa I – tratament chirurgical

Etapa II – tratament radiant postoperator. Terapie la distanță – iradierea căilor de metastazare (ganglionilor limfatici retroperitoneali și spațiului parametrial) în doze de 40 – 46 Gy asociată cu BT – iradierea bontului vaginului (de asemenea, potențialele căi de metastazare regională limfogenă) pînă la dozele sumare de 15 Gy.

Stadiile IIB, III

Tratament radiant de sinestătător sau tratament radiant concomitent cu monochimioterapie (Cisplatinum 40 mg/m²).

Tratament radiant la distanță pînă la 40 – 50 Gy cu blocuri centrale sau prin metoda "box" (4 câmpuri - 2 opuse AP+PA și 2 laterale), în timpul terapiei externe, o dată pe săptămână – perfuzie de cisplatin 40g/m².

Brahiterapie – cu dozele radicale în punctul A.

În cazul utilizării metodei concomitente cu monochimioterapie, brahiterapia se aplică după finalizarea terapiei externe.

Stadiul IVA și recidivele

Individualizată:

Radioterapie conform planului individual

Polichimioterapie

**Chimioradioterapia (CRT) în tratamentul cancerului cervical avansat IB2-IVA constituie tratamentul standart timp de două decenii. Publicarea aproape simultană a 5 trialuri randomizate, a demonstrat ameliorarea atât a perioadei fără recurențe, cât și a supraviețuirii totale în cazul aplicării CRT, comparative cu tratamentul radiant de sine stătător. [I,A]*

***Cel mai des utilizat regim este Cisplatinum 40 mg/m², deși meta-analizele au raportat un beneficiu semnificativ și cu agenții non-platină. [I,A]*

C.2.12.3. Reacții postradiante

Caseta 21. Reacții postradiante acute

Sindromul gastrointestinal acut include:

Diaree, meteorism, disconfort rectal, în cazuri rare hemoragie din rect, provocate de enterocolită.

Diareea și meteorismul pot fi controlate cu Loperamidum.

Proctitele și disconfortul rectal pot fi atenuate cu supozitoare antiinflamatorii ce au în componență benzil-benzoat, oxid de zinc, unele supozitoare ce conțin cortizon, microclisme cu ulei.

Dieta ce nu conține grăsimi, excluderea produselor picante și reducerea consumului de produse ce conțin fibre (ex. legume și fructe proaspete) care duce la micșorarea sindromului

gastrointestinal.

Simptomele genitourinare:

Cistitele, uretritele se manifestă prin apariția simptomelor disurice, micțiuni frecvente ce se atenuază cu preparate antispastice, uroantiseptice.

Cantitatea de lichid folosit – 2000 -2500 ml.

Factorul bacterian se determină prin cercetarea bacteriologică a urinei și determinarea antibioticogramei.

Reacții cutanate:

Eritemo-dermatită uscată și umedă. Este necesară igiena generală și deasemenea prelucrări uleioase a tegumentelor cu utilizarea lanolinei. În cazuri mai avansate se utilizează unguente de prednizolon, unguent de zinc, liniment.

Epitelile vaginale postradiante:

Pentru epitelizare rapidă se utilizează spălături zilnice locale, sau de 3 ori pe săptămână cu substanțe antibacteriene.

Procedurile de spălare continuă pînă la epitelizare completă.

C.2.12.4. Reacții postradiante tardive

Caseta 22. Complicații postradiante tardive

Frecvența complicațiilor postradiante tardive (conform datelor internaționale și Institutului Oncologic al Republicii Moldova).

Cistite și rectite de la 3% pînă la 5% în stadiile I și IIA, 10-15% în stadiile IIB- III.

Fistulele rectovaginale și vezicovaginale de la 1% pînă la 2%.

Afectarea sistemului gastrointestinal, de obicei, apare pe parcursul primilor 2 ani după tratamentul radiant. Complicațiile din partea tractului urinar apar mai frecvent la 3-4 ani după tratamentul radiant.

Conform datelor de specialitate pe plan mondial, riscul apariției hematuriei este determinat în 1,4% la 10 ani și 2,3% la 20 ani după tratament radiant. Cistoscopia este indicată, în cazul prezenței acuzelor, cu scopul de evacuare a conținutului vezicii urinare, irigare a vezicii urinare și la necesitate pentru coagularea vaselor sîngerânde.

C.2.13.1. Chimioterapie. Principiile de selectare a remediilor chimioterapice

- **CF:** Cisplatinum 100 mg/m² i.v. 1 zi, 5-Fluorouracilum 1000 mg/m²/zi i.v. perfuzie continuă 1-5 zi sau 425 mg/m² i.v. 1-5 zi; fiecare 3-4 săptămâni.
- **PC:** Paclitaxelum 135-175 mg/m² i.v. 1 zi; Cisplatinum 75 mg/m² (sau Carboplatinum AUC5-6) i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **CT:** Cisplatinum 50 mg/m² i.v. 1 zi; Topotecanum 0,75 mg/m² i.v. 1-3 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **GC:** Gemcitabine 1000 mg/m² i.v. 1, 8 zi; Cisplatinum 50-80 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3-4 săptămâni.
- **CV:** Cisplatinum 80-100 mg/m² i.v. 1 zi; Vinorelbinum 25 mg/m² i.v. 1, 8 zi; fiecare 3-4 săptămâni.
- **CI:** Cisplatinum 100 mg/m² i.v. 1 zi; Ifosfamidum* 5000 mg/m² + Mesna* 5000 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **AI:** Doxorubicinum 60 mg/m² i.v. 1 zi; Ifosfamidum* 5000 mg/m² + Mesna* 5000 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **IP:** Irinotecanum 250-300 mg/m² i.v. 1 zi; Cisplatinum 60 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3-4 săptămâni.
- **BIP:** Bleomycinum 15 mg/m² i.v. 1 zi; Cisplatinum 50 mg/m² i.v. 1 zi (sau Carboplatinum 300 mg/m²); Ifosfamidum 1000 mg/m² i.v. + Mesna* 1000 mg/m² i.v. 1-5 zi; fiecare 3 săptămâni.

- **TIP:** Paclitaxelum 135 mg/m² i.v. 1 zi; Cisplatinum 75 mg/m² i.v. 2 zi; Ifosfamidum 5000 mg/m² + Mesna*5000 mg/m² i.v. 2 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **PVB:** Vinblastinum 6 mg/m² i.v. 1, 2 zi; Bleomycinum 15 mg/m² i.v. 1-5 zi; Cisplatinum 100 mg/m² i.v. 5 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **CAP:** Cyclophosphamidum 600 mg/m² i.v. 1 zi; Doxorubicinum 50 mg/m² i.v. 1 zi; Cisplatinum 100 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **PM:** Cisplatinum 100 mg/m² i.v. 1 zi; Methotrexatum 40 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3-4 săptămâni.
- **MAP:** Methotrexatum 40 mg/m² i.v. 1 zi; Doxorubicinum 50 mg/m² i.v. 1 zi; Cisplatinum 50 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **FAP:** 5-Fluorouracilum 600 mg/m² i.v. 1-3 zi; Doxorubicinum 40 mg/m² i.v. 1 zi; Cisplatinum 50 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3-4 săptămâni.
- **DC:** Docetaxelum 75 mg/m² i.v. 1 zi; Cisplatinum 75 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **EP:** Etoposidum 40 mg/m² i.v. 1-5 zi; Cisplatinum 25 mg/m² i.v. 1-5 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **PT:** Paclitaxelum 175 mg/m² i.v. 1 zi; Topotecanum 0,75 mg/m² i.v. 1-3 zi; fiecare 3 săptămâni.

Monochimioterapie:

- **Cisplatinum** 50-100 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **Ifosfamidum** 1500 mg/m² i.v. + Uromitexan 1500 mg/m² i.v. 1-5 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **Paclitaxelum** 175 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **5-Fluorouracilum** 1000 mg/m²/zi i.v. perfuzie continuă 1-5 zi sau 425 mg/m² i.v. 1-5 zi; fiecare 3-4 săptămâni.
- **Mitomycinum C** 10 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 5-6 săptămâni.
- **Gemcitabinum** 1000 mg/m² i.v. 1, 8, 15 zi; fiecare 4 săptămâni.
- **Docetaxelum** 100 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **Irinotecanum** 250-300 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **Topotecanum** 1,5 mg/m² i.v. 1-5 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **Vinorelbinum** 30 mg/m² i.v. 1, 8 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **Capecitabinum** 825 mg/m² p.o. 1-5 zi/săpt. concomitent cu radioterapia, 4 săptămâni; apoi 2000 mg/m² p.o. 1-14 zi fiecare 3 săptămâni (6 cicluri).

C.2.13.2. Particularități de administrare ale unor medicamente citostatice

Caseta 24. Particularități de administrare ale unor medicamente citostatice

Cisplatinum – se va administra pe fon de hiperhidratare (prehidratare – până la 1l de ser fiziologic de clorură de natriu, posthidratare – până la 1l de ser fiziologic de clorură de natriu) cu aplicarea prealabilă de antiemetice specifice (inhibitori de receptori 5HT₃) și corticosteroizi.

Paclitaxelum – se va administra după premedicare: dexametazonum 20 mg i.m. cu 12 ore și 6 ore prealabil, apoi dimedrol 1%-5ml i.v., ranitidin 150 mg p.o. – cu o oră prealabil; de asemenea prealabil se vor administra antiemetice specifice (inhibitori de receptori 5HT₃).

Docetaxelum – se va administra după premedicare: dexametazon 8 mg i.m. cu 13 ore, 7 ore și o oră prealabil, apoi în aceeași doză 2 ori pe zi timp de 3-5 zile; de asemenea prealabil se vor administra antiemetice specifice (inhibitori de receptori 5HT₃).

Topotecanum - se va administra în 250 ml ser fiziologic de clorură de natriu timp de 30 min. cu aplicarea prealabilă de antiemetice specifice (inhibitori de receptori 5HT₃) și corticosteroizi.

Vinorelbinum - se va administra în ser fiziologic de clorură de natriu timp de 10 min. cu aplicarea prealabilă de antiemetice specifice (inhibitori de receptori 5HT₃) și corticosteroizi.

C.2.13.3. Evaluarea eficienței tratamentului anticanceros

Caseta 25. Evaluarea eficienței tratamentului anticanceros

• Metodele de evaluare: subiective, fizice (inspecție, palpate, percuție), radiologice, endoscopice, sonografice, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, radionucleide, biochimice.

• Criteriile de evaluare: Eficacitatea nemijlocită:

1. Criterii recomandate de OMS (Remisiune completă, Remisiune parțială, Stabilizare, Avansare).
2. Conform sistemului RECIST (Remisiune completă, Remisiune parțială, Stabilizare, Avansare).

Rezultatele la distanță (Durata remisiunilor, Supraviețuirea fără semne de boală, Timpul până la avansare, Supraviețuirea medie).

C.2.13.4. Evaluarea toxicității tratamentului anticanceros

Caseta 26. Evaluarea toxicității tratamentului anticanceros

Se va efectua conform recomandărilor OMS (gradele 0-IV). Pentru evaluare se vor efectua următoarele metode de diagnostic: analiza generală a sângelui + trombocite (o dată pe săptămână), analiza biochimică a sângelui ((glicemia, urea, creatinina, bilirubina, transaminazele ș.a. în funcție de necesitate) înainte fiecărui ciclu de tratament), analiza generală a urinei (înaintea fiecărui ciclu de tratament), ECG ș.a. în funcție de necesitate.

C.2.13.5. Contraindicații generale pentru tratamentul specific

Caseta 27. Contraindicații generale pentru tratamentul specific

Lipsa confirmării morfologice a maladii.

Starea generală, ce nu permite efectuarea tratamentului specific din cauza prezenței patologiilor concomitente pronunțate (decompensate).

Indicii de laborator – în afara limitelor admisibile pentru efectuarea tratamentului specific.

Lipsa acordului pacientei pentru efectuarea tratamentului specific antitumoral.

C.2.13.6. Aspecte tactice ale tratamentului medicamentos

Caseta 28. Aspecte tactice ale tratamentului medicamentos:

În boala recidivantă și metastatică inițial vor fi efectuate cel puțin 2-3 cicluri de tratament polichimioterapic cu includerea compușilor de platină.

Tratamentul medical va fi întrerupt după primul ciclu numai în caz de apariție a simptomelor evidente de avansare a maladii.

În caz de control al procesului, confirmat subiectiv și obiectiv (Remisiune completă, Remisiune parțială, Stabilizare), tratamentul va fi continuat cu aplicarea aceluiași regim până la 6 cicluri.

Tratamentul de menținere (consolidare) după 6 cicluri chimioterapie nu va fi recomandat.

În caz de avansare a procesului după aplicarea preparatelor de linia I de tratament, în prezența indicațiilor respective vor fi recomandate scheme de tratament de linia II, III.

În cazul înregistrării simptomelor de toxicitate insuportabilă se va recurge la optimizarea tratamentului de suport și/sau corecția dozelor preparatelor aplicate conform principiilor contemporane acceptate. Dacă aceste măsuri vor fi ineficiente, în cazul prezenței indicațiilor respective, programul tratamentului va fi modificat.

Imunoterapia este utilizarea medicamentelor pentru a stimula propriul sistem imunitar în recunoașterea și distrugerea celulele canceroase. O sarcină importantă a sistemului imunitar este capacitatea sa de a nu ataca celulele normale ale corpului. Pentru a face acest lucru, folosește „puncte de control” - molecule de pe celulele imune care trebuie să fie activate (sau dezactivate) pentru a începe un răspuns imun. Celulele canceroase folosesc uneori aceste puncte de control

pentru a evita să fie atacate de către sistemul imunitar. Medicamentele care vizează aceste puncte de control reprezintă o nouă speranță în tratamentul neoplasmului malign al colului uterin. Pembrolizumab vizează PD-1, o proteină situată pe celulele sistemului imunitar. Deblocând PD-1, aceste medicamente stimulează răspunsul imunitar împotriva celulelor canceroase. Pembrolizumab poate fi utilizat la femeile cu cancer de col uterin recurent sau metastatic. Cele 2 principale oncogene asociate cu cancerul indus de HPV, E6 și E7, sunt considerate la fel a fi ținte excelente pentru imunoterapie.

C.2.14. Evoluție și Prognostic

Caseta 29. Evoluție și Prognostic

Evoluția și prognosticul cancerului cervical depind în primul rând de stadiul apreciat în momentul depistării patologiei maligne. Pe parcursul ultimilor 30 ani mortalitatea prin cancer cervical a scăzut semnificativ. În general, circa 71% paciente cu cancer cervical invaziv supraviețuiesc 5 ani și mai mult.

Aproximativ jumătate din cazurile de cancer cervical se depistează în Stadiul I (local). Circa 35% cazuri sînt diagnosticate la momentul în care cancerul are o răspîndire către țesuturile adiacente sau ganglionii limfatici – Stadiile I, II (regional) și în 10% cazuri cancerul are o extindere la distanță – Stadiul IV (metastatic).

Ratele supraviețuirii la 5 ani reprezintă: I – 80-90%; II– 50-65%; III– 25-35%; IV– 0-15%.

Circa 80% din recurențe apar în primii 2 ani după stabilirea diagnosticului. Factorii nefavorabili de prognostic sunt: implicarea în proces a ganglionilor limfatici, invazie cervicală stromală adîncă, diametrul și volumul mare al tumorii, extindere parametrială marcată, tip histologic scuamos nediferențiat sau non-scuamos.

C.2.15. Supravegherea pacientelor

Caseta 30. Supravegherea pacientelor

Supravegherea pacientelor tratate va fi efectuată în funcție de nivelul de invazie:

Caseta 30. Supravegherea pacientelor

Supravegherea pacientelor tratate va fi efectuată în funcție de nivelul de invazie:

Afecțiune cervicală	Primul an	După 2-3 ani	Ulterior
Neoplazie intraepitelială cervicală (CIN),			
Anamneză, examen ginecologic, colposcopie, citologie. La necesitate, CT și/sau RMN.	odată la 3 luni	odată la 6 luni	anual
! De menționat, pacientele supuse unui tratament prin conizare pentru un CIN au un risc de 5 ori mai mare de a se îmbolnăvi de un cancer cervical invaziv în următorii 10 ani			
Afecțiune cervicală	Anii 1-2	După 3-5 ani	Ulterior
Stadiile incipiente ale cancerului cervical			
Anamneză, examen ginecologic, colposcopie, citologie. La necesitate, CT și/sau RMN.	odată la 3-6 luni	odată la 6-12 luni	anual

Afecțiune cervicală	Anii 1-2	După 3-5 ani	Ulterior
Stadiile cancerului cervical IB1-			
Anamneză, examen ginecologic, colposcopie, citologie. La necesitate, CT și/sau RMN.	odată la 3-6 luni	odată la 6-12 luni	anual
	Alte metode de diagnostic (CEA, CA 125, cercetările statutului imun) nu sunt recomandabile.		

Nu există un consens referitor la cea mai bună metodă de supraveghere a pacientelor după tratamentul cancerului cervical. Minimal, follow-upul e necesar să includă examinarea fizică generală și examenul recto-vaginal, efectuate de către un medic experimentat în supravegherea pacienților oncologici. Examinări biologice sau imagistice de rutină la pacientele asimptomatice nu sunt indicate. CT/PET-CT se vor efectua la prezența indicațiilor clinice. Un orar de supraveghere rezonabilă este prezentat în tabelele de mai sus. Pacientele vor reveni la regimul general de supraveghere ginecologică, după 5 ani de supraveghere fără recurențe. [III,C].

***CLASIFICAREA REACȚIILOR POSTRADIANTE ACUTE ȘI TARDIVE DUPĂ GRAD.
RTOG (Radiation Therapy Oncology Group).**

RTOG/EORTC					
Organe critice	0	GRADUL 1	GRADUL 2	GRADUL 3	GRADUL 4
Pielea	Nu	Atrofie superficială, schimbarea pigmenției, căderea părului neînsemnată	Zone de atrofie, telangioectazie moderată, caderea părului totalmente.	Atrofie pronunțată, telangioectazie pronunțată.	Ulcerație
Țesuturi subcutanate moi	Nu	Indurație superficială (fibroză), pierderea grăsimilor subcutanate	Fibroză moderată, dar asimptomatic, arii de scleroză superficială;	Indurație severă și reducerea țesuturilor subcutanate	Necroză
Membranele Mucoase	Nu	Atrofie slabă, și uscăciune	Atrofie moderată și telangioectazie; reducerea mucusului	Atrofie pronunțată cu uscăciune completă; telangioectazie severă	Ulcerație
Intestinul gros/subțire	Nu	Diaree ușoară; crampe ușoare; golirea intestinului – de 5 ori pe zi; actul de golire – facil, sângerări rectale unice	Colici și diaree moderată; golirea intestinului > de 5 ori pe zi; secreție excesivă a mucusului rectal sau sângerare intermitentă	Obstrucție sau sângerări, care necesită intervenții chirurgicale	Necroză/ Perforație, fistulă
Vezi Urinară	Nu	Ușoară atrofie epitelială; telangioectazie minoră (hematurie microscopică)	Frecvență moderată de disurie; telangioectazie generalizată; hematurie intermitentă macroscopică	Frecvență sporită și disurie severă; telangioectazie generalizată(ades ea cu peteșii); hematurii frecvente; reducerea capacității vezicii urinare (<150 cc)	Necroză / contractarea vezicii urinare (capacitate <100 cc); cistite hemoragice severe (<150 cc)

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<p>D.1. Instituțiile de AMP</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie • asistenta medicului de familie <hr/> <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • set ginecologic de unica folosință pentru citologie • fotoliu ginecologic <hr/> <p>Medicamente: Preparate pentru tratament simptomatic</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ analgezice neopioide: (Metamizoli natrium, Acidum acetylsalicylicum, Paracetamol, Aminophenazonum*, Propyphenazonum*); ✓ analgezice opioide: (Morphină, Tramadol, Codeinum*, Pentazocinum*, Trimeperidinum, Omnopon); ✓ antispastice (Mebeverinum, Drotaverinum, Alverinum*, Pitofenonum*, Papaverinum) <ul style="list-style-type: none"> ✓ antiemetice (Metoclopramida, Ondansetronum, Granisetron*, Dolasetronum*, Palonosetronum*) etc.
<p>D.2. Secțiile și instituțiile consultativ-diagnostice</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic ginecolog • medic de laborator • medic anatomopatolog • medic citolog • medic endoscopist • medic imagist • asistente medicale • felcer laborant <hr/> <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • set ginecologic de unica folosință pentru citologie • fotoliu ginecologic • cabinet imagistic/USG • cabinet endoscopic (colposcop) <hr/> <p>Medicamente: Preparate pentru tratament simptomatic</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ analgezice ✓ spasmolitice ✓ antiemetice etc.
<p>D.3. Secțiile de profil general ale spitalelor raionale, municipale</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic ginecolog • medic imagist • medic endoscopist • medic anatomopatolog • medic citolog • medic de laborator • asistente medicale • felcer laborant <hr/> <p>Aparate, utilaj: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ginecologic de unica folosință pentru citologie • fotoliu ginecologic • cabinet imagistic/USG

	<ul style="list-style-type: none"> • cabinet endoscopic (colposcop) <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Set medicamentos pentru asistența perioperatorie în efectuarea intervențiilor chirurgicale paliative, urgente • Set pentru asistența perioperatorie în efectuarea intervențiilor chirurgicale urgente <p>Preparate pentru tratament simptomatic</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ analgezice ✓ spasmolitice ✓ antiemetice ✓ antibiotice etc.
<p>D.4. Secțiile specializate (nivel republican specializat):</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medici oncoginecologi • medici radioterapeuți • medici oncologi medicali (chimioterapeuți) • medici de laborator • medici anatomopatologi • medici imagiști • medici endoscopiști • asistente medicale • medici specialiști în diagnostic funcțional <p>Aparate, utilaj: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor: Set de aparate și utilaj pentru asistența perioperatorie în efectuarea intervențiilor chirurgicale radicale, paliative, combinate, urgente, seriate, reconstructive laparotomice/laparoscopice</p> <ul style="list-style-type: none"> • cabinet endoscopic (colposcop) • cabinet imagistic/USG și USG transrectală/TC a organelor cavității abdominale cu contrast, spațiului retroperitoneal/radiograma radionucleidă/urografia intravenoasă etc. • laborator anatomie patologică • tonometru • fonendoscop • electrocardiograf • spirometru <p>Medicamente: Set medicamentos pentru asistența perioperatorie în efectuarea intervențiilor chirurgicale radicale, paliative, combinate, urgente, seriate. Preparate pentru tratament simptomatic:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ analgezice ✓ spasmolitice ✓ antiemetice etc. <p>Preparate pentru PChT:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Cisplatinum ✓ Fluoruracilum

* Produsele medicamentoase nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor, dar recomandate de Ghidurile internaționale bazate pe dovezi.

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A spori depistarea maladiilor de fond/precanceroase prin implementarea screening-ului prin PAP-test la femei cu vârsta 25-65 ani.	1.1. Ponderea persoanelor cu vârsta 25-65 ani la care prin metoda screening-ului prin PAP - test au fost depistate maladii de fond/precanceroase. (în %)	Numărul persoanelor cu vârsta 25-65 ani la care prin metoda screening-ului prin PAP-test au fost depistate maladii de fond/precanceroase X 100	Numărul total de persoane cu vârsta 25-65 ani la care prin metoda screening-ului prin PAP - test pe parcursul ultimului an.
2.	A spori depistarea precoce a cancerului colului uterin.	2.1. Ponderea pacienților cu cancerul colului uterin depistat în stadiile neavansate/precoce (stadiile I și II). (în %)	Numărul pacienților cu cancer al colului uterin depistat în stadiile neavansate/precoce (stadiile I și II) pe parcursul ultimului an.	Numărul pacienților cu cancerul colului uterin depistat în stadiile III și IV pe parcursul ultimului an.
3.	A majora operabilitatea tumorilor maligne ale colului uterin.	3.1. Ponderea pacientelor cu cancer al colului uterin la care au fost efectuate intervenții chirurgicale radicale. (în %)	Numărul pacientelor cu cancer al colului uterin la care au fost efectuate intervenții chirurgicale radicale pe parcursul ultimului an.	Numărul pacientelor cu cancer al colului uterin la care au fost efectuate intervenții chirurgicale paliative pe parcursul ultimului an.
4.	A îmbunătăți rezultatele tratamentul radical al pacientelor cu cancerul colului uterin	4.1. Ponderea pacienetelor tratate radical de cancer al colului uterin ce supraviețuiesc cu și fără progresarea maladiei canceroase - perioada de 5 ani după tratament. (în %)	Numărul pacientelor tratate radical de cancer al colului uterin ce supraviețuiesc cu și fără progresarea maladiei canceroase perioada- de 5 ani după tratament.	Numărul pacientelor tratate radical de cancer al colului uterin ce au decedat din cauza progresării maladiei canceroase în primii 5 ani după tratament.
5.	A îmbunătăți rezultatele tratamentul paliativ al pacientelor cu cancerul colului uterin.	5.1. Ponderea pacientelor tratate paliativ de cancer al colului uterin ce supraviețuiesc diferite perioade de timp după tratament. (în %)	Numărul pacientelor tratate paliativ de cancer al colului uterin ce supraviețuiesc diferite perioade de timp după tratament.	Numărul pacientelor tratate paliativ de cancer al colului uterin ce au decedat în diferite perioade de timp după tratament.
6.	A îmbunătăți rezultatele tratamentul radical și paliativ al pacientelor cu cancerul colului uterin.	4.1. Prevalența /Proporția pacientelor ce sunt în viață cu diagnosticul de cancer al colului uterin la 100 000 populație (în %)	Numărul pacientelor cu diagnosticul de cancer al colului uterin ce sunt în viață la sfârșitul anului de studiu.	Numărul populației Republicii Moldova.

***CLASIFICAREA REACȚIILOR POSTRADIANTE ACUTE ȘI TARDIVE DUPĂ GRAD.
RTOG (Radiation Therapy Oncology Group).**

RTOG/EORTC					
Organe critice	0	GRADUL 1	GRADUL 2	GRADUL 3	GRADUL 4
Pielea	Nu	Atrofie superficială, schimbarea pigmenției, căderea părului neînsemnată	Zone de atrofie, telangioectazie moderată, caderea părului totalmente.	Atrofie pronunțată, telangioectazie pronunțată.	Ulcerație
Țesuturi subcutanate moi	Nu	Indurație superficială (fibroză), pierderea grăsimilor subcutanate	Fibroză moderată, dar asimptomatic, arii de scleroză superficială;	Indurație severă și reducerea țesuturilor subcutanate	Necroză
Membranele Mucoase	Nu	Atrofie slabă, și uscăciune	Atrofie moderată și telangioectazie; reducerea mucusului	Atrofie pronunțată cu uscăciune completă; telangioectazie severă	Ulcerație
Intestinul gros/subțire	Nu	Diaree ușoară; crampe ușoare; golirea intestinului – de 5 ori pe zi; actul de golire – facil, sângerări rectale unice	Colici și diaree moderată; golirea intestinului > de 5 ori pe zi; secreție excesivă a mucusului rectal sau sângerare intermitentă	Obstrucție sau sângerări, care necesită intervenții chirurgicale	Necroză/ Perforație, fistulă
Vezica Urinară	Nu	Ușoară atrofie epitelială; telangioectazie minoră (hematurie microscopică)	Frecvență moderată de disurie; telangioectazie generalizată; hematurie intermitentă macroscopică	Frecvență sporită și dizurie severă; telangioectazie generalizată(ades ea cu peteșii); hematurii frecvente; reducerea capacității vezicii urinare (<150 cc)	Necroză / contractarea vezicii urinare (capacitate <100 cc); cistite hemoragice severe (<150 cc)

Ghidul pacientei Cancerul Cervical

Date statistice

La nivel mondial, actualmente, cancerul de col uterin este a patra cea mai frecventă neoplazie malignă la femei. Anual la nivel global cancerul cervical este depistat la 530.000 femei, marea majoritate a cărora locuiesc în țările în curs de dezvoltare. Morbiditatea prin cancer de col uterin în Republica Moldova în anul 2018 a reprezentat 18,3 la 100000 de populație iar indicele mortalității a constituit 8,6 la 100000 populație – 158 vieți curmate.

Cancerul de col uterin apare de obicei la vârsta mijlocie și este cel mai adesea este diagnosticat la femeile cu vârste cuprinse între 35 și 44 de ani. Se dezvoltă rar la femeile sub 20 de ani și doar în 15% cazuri este determinat la femeile cu o vârstă de peste 65 de ani.

Factorii de risc incriminați în apariția cancerului cervical sunt:

- Virusul Papiloma uman (HPV)
- Factorul socioeconomic
- Activitate sexuală înaltă
- Parteneri sexuali multipli
- Debut prematur al vieții sexuale (până la 16 ani)
- Contaminarea cu HIV
- Multiparitatea

Simptomatologie

Majoritatea cazurilor de cancer cervical incipient sunt asimptomatice, iată de ce screening-ul regulat este foarte important. Odată cu avansarea procesului se pot determina semne clinice precum:

- Hemoragie vaginală după contact sexual
- Leucoree cu amestec de sânge, însoțită de un miros neplăcut
- Dureri pelvine sau dureri în timpul actului sexual
- Pierderea în greutatea corporală
- Disurie, edeme a picioarelor.

Profilaxie

Cea mai bună profilaxie este preîntâmpinarea infectării cu HPV, care are un rol crucial în apariția cancerului cervical și anume: amânarea în timp a primului contact sexual, limitarea numărului partenerilor sexuali, utilizarea prezervativului, evitarea fumatului, vaccinarea contra HPV, efectuarea regulată a testului Papanicolau (frotiul citologic al cervixului).

Tratament

- Chirurgical
- Combinat

Prognostic

Supraviețuirea la 5 ani în cazul stadiilor precoce ale cancerului cervical este de 92%, iar supraviețuirea generală pentru toate stadiile e de circa 71%. Prognosticul fiecărui caz însă este stabilit strict individual, în corelare cu stadiul și particularitățile maladii date.

Cui ne adresăm?

Adresarea pe trepte: medic de familie → ginecolog de sector (sau raional) → policlinica oncologică.

De sine stătător – direct la policlinica oncologică.

Nivelurile de evidență științifică și gradele de recomandare

Nivelurile de evidență	
I	Date ale cel puțin unui studiu (trial) mare randomizat controlat (RCT), de calitate metodologică bună sau meta-analiza unor studii randomizate bine organizate, fără heterogenitate
II	Trialuri randomizate mici sau mari cu suspecție pentru bias (calitate metodologica redusă) sau meta-analiza unor asemenea trialuri sau a altor studii cu heterogenitate demonstrată
III	Studii prospective de cohortă
IV	Studii retrospective de cohortă sau studii de caz-control
V	Studii fără grup de control, rapoarte de cazuri, opinia experților
Gradele de recomandare	
A	Dovezi clare de eficacitate, cu un beneficiu clinic substanțial, <i>foarte recomandat</i>
B	Dovezi clare sau moderate de eficacitate, cu beneficiu clinic limitat, <i>în general recomandabil</i>
C	Dovezi insuficiente pentru eficacitate sau beneficiu clinic, care nu depășesc riscul dezavantajelor (efecte adverse, costuri, etc.), <i>opționale</i>
D	Dovezi moderate contra eficacității sau ale efectului advers, <i>în general nerecomandate</i>
E	Dovezi clare contra eficacității sau ale efectului advers, <i>niciodată recomandat</i>

ANEXA NR 3

**FIȘA STANDARDIZATĂ
pentru auditul medical bazat pe criterii în cancerul de col uterin**

DATE GENERALE COLECTATE PENTRU PACIENTELE CU CANCER CERVICAL		
1	Numărul fișei pacientului	
2	Data nașterii pacientului	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște
3	Sexul pacientului	1 Femeie
4	Mediul de reședință	1 Urban 2 Rural 9 Nu se cunoaște
INTERNARE		
5	Data debutului simptomelor	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște
6	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	1 AMP 2 AMU 3 Secția consultativă 4 Staționar 5 Instituție medicală privată 9 Nu se cunoaște
7.	Data adresării primare după ajutor medical	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște
8.	Timpul adresării primare după ajutor medical	OO:MM sau 9 = nu se cunoaște
9.	Data sosirii la spital	ZZ/LL/AAAA
10.		OO:MM sau 9 = nu se cunoaște
11.	Departamentul în care s-a făcut internarea	1 Secția Ginecologie nr 1

		2	Secția Radioterapie nr 4
		3	Secția Oncologie Medicală
		4	Alte
DIAGNOSTIC			
12.	Locul stabilirii diagnosticului	1	AMP
		2	AMU
		3	Secția consultativă-diagnostică
		4	IMSP IO
		5	Instituție medicală privată
13.	Investigații endoscopice și laparoscopic cu/fără biopsie	1	Nu
		2	Da
		9	Nu se cunoaște
14.	Examen histopatologic cu verificarea diagnosticului de CO	1	Nu
		2	Da
		9	Nu se cunoaște
15.	Investigații imagistice	1	Nu
		2	Da
		9	Nu se cunoaște
TRATAMENTUL			
16.	Tratament chimioterapeutic	1	Neoadjuvant
		2	Adjuvant
		3	Paliativ
17.	Tratament chirurgical	1	Radical
		2	Paliativ
		9	Nu se cunoaște
18.	Tratament radioterapic	1	Asociat
		2	Brahiterapie
		3	Paleativ
		4	Radical
PREGĂTIRE PREOPERATORIE			
19.	Pregătirea preoperatorie a fost efectuată în spital	1	Nu
		2	Da
20.	Timpul efectuării pregătirii preoperatorii	OO:MM sau 9 = nu se cunoaște	
INTERVENȚIA CHIRURGICALĂ			
21.	Intervenția chirurgicală a fost efectuată în spital	1	Nu
		2	Da
22.	Data efectuării intervenției chirurgicale	ZZ/LL/AAAA	
23.	Timpul efectuării intervenției chirurgicale	OO:MM	
24.	Timpul efectuării intervenției chirurgicale de la debutul maladiei	OO:MM	
25.	Timpul efectuării intervenției chirurgicale de la momentul internării	OO:MM	
26.	Operația efectuată în mod	Programat	
		Urgent-amânat	
		Urgent	
27.	Tipul anesteziei	Generală	
EXTERNARE ȘI TRATAMENT			
28.	Data externării	(ZZ/LL/AAAA)	
29.	Data transferului interspitalicesc	(ZZ/LL/AAAA)	

30.	Data decesului	(ZZ/LL/AAAA)	
31.	Deces în spital	1	Nu
		2	Din cauzele atribuite CC
		3	Deces survenit ca urmare a patologiilor asociate
		4	Alte cauze neatribuite CC
		9	Nu se cunoaște

Bibliografie

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 157: Cervical Cancer Screening and Prevention. *Obstet Gynecol.* Jan-2016, Vol. 127 (1), p.2-20.
2. ASCCP. Updated Consensus Guidelines for managing abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. August 2014.
3. Arbyn M, Castellsague X, de Sanjose S et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol* 2011; 22: 2675–2686.
4. Brockbank E, Kokka F, Bryant A et al. Pre-treatment surgical paraaortic lymph node assessment in locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 4: CD008217.
5. Barillot I, Horiot JC, Pigneux J et al. Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone: a French cooperative study: update and multivariate analysis of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 969–978.
6. Chen A.A., Heideman D.A., Boon D., Gheit T. et al. Human papillomavirus 45 genetic variation and cervical cancer risk worldwide. *Journal of Virology.* Vol. 88(8), 2014, pag.4514-4521.
7. Cova C. Luque R. Advances in mechanochemical processes for biomass valorization. *BMC Chem Eng.* Vol.1, 2019, p.16.
8. Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F et al. A phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1678–1685.
9. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. GLOBOCAN 2008, cancer incidence and mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [on-line] 2010; [http:// globocan.iarc.fr](http://globocan.iarc.fr)
10. Khan MJ, Werner CJ, Darragh TM et al. ASCCP Colposcopy Standards. *J Low Genit Tract Dis.* Vol.21, 2017, pag.223– 229.
11. 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.* Vol.33, 2015, pag.2129-2135.
12. 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.
13. Landoni F, Maneo A, Colombo A et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer. *Lancet* 1997; 350: 535–540.
14. Maneo A, Sideri M, Scambia G et al. Simple conization and lymphadenectomy for the conservative treatment of stage IB1 cervical cancer. An Italian experience *Gynecol Oncol.* *Gynecol Oncol* 2011; 123(3): 557–560.
15. Mark AK. Preventing cancer with vaccines: progress in the global control of cancer. *Cancer Prev Res* 2012; 5: 24–29.
16. Patel CN, Nazir SA, Khan Z et al. 18F-FDG PET/CT of cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 1225–1233

17. Pearcey R, Brundage M, Drouin P. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002; 20: 966–972.
18. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med*. Vol.379, 2018, pag.1895-1904.
19. 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*, Vol.146, 2017, pag.3-10.
20. Screening for cervical cancer. US Preventive Services Task Force Recommendation Statements. US Preventive Task Force. Vol.320(7), 2018, pag.674-686.
21. Schneider A, Erdemoglu E, Chiantera V et al. Clinical recommendation radical trachelectomy for fertility preservation in patients with early stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22(4): 659–666.