

## **GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL CANCERULUI DE COL UTERIN**

RESPONSABIL: Prof. Dr. Rodica Anghel, Președinte Comisia de Oncologie a Ministerului Sănătății

Grupul de lucru pentru elaborarea acestui ghid a fost alcătuit din: Prof. Dr. Viorica Nagy [1, 2], Conf. Dr. Alin Rancea [1, 2], Dr. Ovidiu Coza [1, 2], Dr. Gabriel Kacso [1, 2], Dr. Brândușa Aldea, Dr. Alexandru Eniu (UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Institutul Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca)

Revizia a fost realizată de doi experți: Prof. Dr. Rodica Anghel - medic oncolog medical și radioterapeut, Conf. Dr. Lucian Miron - medic oncolog medical

### **1. INTRODUCERE**

Pe plan mondial cancerul de col uterin ocupă locul doi (după cancerul mamar) în cadrul tumorilor maligne la femei, reprezentând 6% din totalul cancerelor la femei. Introducerea în SUA și țările din vestul Europei a programului de screening, constând în examenul clinic și citologia cervicală, a determinat reducerea considerabilă a morbidității și mortalității prin cancer de col uterin. Continuă însă să reprezinte una din principalele cauze de deces prin cancer la femei în țările din America Latină, Africa, India și estul Europei.

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

Studii epidemiologice au demonstrat, că incidența cancerului de col uterin este semnificativ mai crescută la femeile cu status socio-economic scăzut, cu debut precoce a vieții sexuale, promiscuitate sexuală, sarcini, nașteri multiple și la fumătoare.

Principalul factor etiologic al cancerului de col uterin și al precursorilor săi este virusul Papilloma uman (HPV). HPV, detectat prin tehnologie moleculară, este prezent în aprox. 90% a cancerelor invazive ale colului uterin și a leziunilor sale precursorare. Pe baza diferențelor structurale ADN sunt descrise peste 70 tipuri virale. Tipurile 6, 11, 42, 43, 44 au un risc oncogen scăzut și sunt asociate cu condyloma acuminatum și unele cazuri de LGSIL, dar foarte rar cu cancerul invaziv. Tipurile 16, 18, 31, 45, 56 au un risc oncogen crescut și sunt obișnuit detectate în HGSIL și cancerul invaziv. Tipurile 33, 35, 39, 51, 52 au un risc oncogen intermediar și sunt asociate cu HGSIL, dar neobișnuit cu cancerul invaziv.

Infecția HPV este contactată la debutul vieții sexuale. Aproximativ 80% din femei vor face o infecție HPV tranzitorie fără a dezvolta o displazie (CIN) și vor elimina virusul. La aproximativ 20% din femeile infectate vor apare leziuni displazice (CIN). Marea majoritate a acestor femei vor epura virusul și leziunile CIN vor regresa. Pentru a putea progresa către o leziune neoplazică infecția HPV trebuie să aibă un caracter persistent.

Originea carcinomului spinocelular al colului uterin în majoritatea cazurilor este la nivelul joncțiunii scuamo-cilindrice. Evoluția naturală este de lungă durată, 10 - 15 ani, de la displazia ușoară spre carcinomul in situ și apoi carcinomul invaziv. Tumora poate invada fundurile de sac vaginale și vaginul, corpul uterin, țesuturile paracervicale și parametriale, iar în fazele avansate vezica urinară și rectul. Extinderea limfatică poate interesa limfaticile paracervicale și parametriale, ganglionii iliaci externi, obturatori, hipogastrici, iliaci comuni și paraaortici. Localizarea cea mai frecventă a metastazelor hematogene este plămânul, ficatul și scheletul. Incidența metastazelor la distanță crește cu stadiul: de la 3% în stadiul IA la 75% în stadiul IVA.

Prognosticul cancerului de col uterin este strâns corelat cu extinderea bolii în momentul stabilirii diagnosticului. Principalii factori de prognostic sunt: stadiul și volumul tumorii, invazia ganglionară pelvină și para-aortică, tipul histologic și gradul de

malignitate, invazia vasculară și limfatică. Alți factori prognostici sunt: vârsta, valoarea preterapeutică a hemoglobinei și comorbiditățile.

Cancerul de col uterin are în general un prognostic bun, supraviețuirea la 5 ani fiind de 100% în stadiul 0, 91% în stadiul I, 83% în stadiul IIA, 66% în stadiul IIB, 45% în IIIA, 36% în IIIB și 10 - 14% în stadiul IV. Din acest motiv obiectivul principal al tratamentului cancerului de col uterin este curativ (asigurarea controlului loco-regional), cu excepția stadiului IV, în care tratamentul este paliativ.

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

## 2. CRITERII DE DIAGNOSTIC ȘI STADIALIZARE BILANȚ PRETERAPEUTIC

### 2.1. DIAGNOSTICUL LEZIUNILOR PREINVAZIVE

Depistarea precoce, în fază preinvazivă a leziunilor colului uterin și tratarea adecvată contribuie la reducerea prevalenței cancerului invaziv și scăderea mortalității.

#### 2.1.1. Screening

Se recomandă efectuarea examenului citologic de la vârsta de 18 ani până la 65 ani. După 3 examinări citologice consecutive anuale normale, examinările citologice se recomandă a fi efectuate la interval de 2 - 3 ani. După vârsta de 65 ani, dacă mai multe examinări consecutive anuale sunt normale, screeningul poate fi întrerupt.

#### 2.1.2. Examenul citologic

Există mai multe sisteme de clasificare a citologiei cervicale.

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

\* New Bethesda 2001 Classification System

\* Legenda:

ASC: Atypical Squamous Cells (celule scuamoase atipice)

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

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

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

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

AGC: Atypical Glandular Cells (celule glandulare atipice)

Comentarii la Sistemul Bethesda, 2001.

1. Formularea "Negativ pentru leziuni intraepiteliale sau malignitate" a înlocuit vechile formulări: "în limite normale" și "modificări celulare benigne". Descrierea citologică trebuie să specifice prezența sau absența anomaliilor celulare epiteliale, originea lor (scuamoasă sau glandulară), precum și prezența unor microorganisme ce sugerează un potențial infecțios (Trichomonas, Candida, Actinomyces).

2. Categoria ASC (Atypical Squamous Cells) a fost divizată în două categorii: una cu semnificație necunoscută (ASC-US) și alta în care leziunile de grad înalt trebuie excluse (ASC-H). Valoarea predictivă pozitivă a ASC-H este mult mai mare decât a ASC-US, 24 - 40% din ASC-H fiind de fapt CIN III și CIN II.

3. Formularea AGUS a fost înlocuită cu AGC.

Standard

Sistemul Bethesda (TBS) și Papanicolau.

Opțiuni

Sistemul de clasificare Papanicolau a citologiei cervicale a fost înlocuit de sistemul Bethesda, introdus în 1988. La ora actuală acest sistem nu este încă unanim folosit de către citologi și ginecologi, dar are o largă acceptabilitate și o progresivă extindere.

Sistemul CIN/Displazie.

Pacientelor cu citologie anormală, fără leziune macroscopică cervicală li se recomandă examinare colposcopică și biopsie. Dacă examenul colposcopic nu evidențiază modificări patologice sau dacă nu se vizualizează întreaga joncțiune scuamo-cilindrică - pacienților cu citologie anormală li se efectuează un chiuretaj endocervical. Dacă nici chiuretajul endocervical nu evidențiază o leziune care să explice citologia anormală, se recurge la o conizație, care are acuratețe superioară chiuretajului.

#### 2.1.3. Colposcopia și biopsia

Colposcopia poate evalua în mod adecvat exocervixul și porțiunea endocervicală adiacentă zonei de tranziție scuamo-cilindrice. Biopsia ghidată colposcopic și chiuretajul endocervical oferă un diagnostic sigur la majoritatea pacienților.

La unele paciente colposcopia nu este suficientă. Se consideră inadecvată, dacă:

1. zona de tranziție nu se vizualizează complet
2. leziunea vizibilă se extinde în canalul endocervical
3. chiuretajul endocervical evidențiază fragmente de displazie
4. există discordanță între diversele metode de diagnostic.

În toate aceste cazuri se indică conizația.

#### 2.1.4. Conizația

Conizația este indicată în următoarele situații:

4. Citologia exfoliativă evidențiază o leziune displazică persistentă (LG-SIL, ASC-US, ASC-H), dar colposcopia nu poate evidenția întreaga leziune sau joncțiunea scuamo-cilindrică;

5. În orice leziune de tip HGSIL, ASC-H;

6. Biopsia ghidată evidențiază carcinom in situ sau microinvaziv;

7. Discordanța între chiuretajul endocervical, citologie și colposcopie;

8. Citologic se suspectează adenocarcinom in situ.

Conizația poate constitui în același timp un act diagnostic și terapeutic pentru pacientele cu HGSIL și carcinom in situ.

## 2.2. DIAGNOSTICUL CARCINOMULUI INVAZIV

### 2.2.1. Examenul clinic

Examenul ginecologic constă din inspecția și palparea organelor pelvine, incluzând ca etape obligatorii examenul cu valvele, tușeul vaginal și rectal.

### 2.2.2. Biopsia diagnostică

#### Standard

Orice leziune macroscopică de la nivelul colului trebuie biopsiată pentru confirmarea histologică a diagnosticului. Se biopsiază fiecare zonă suspectă a colului și vaginului.

#### Opțiuni

Deoarece posibilitatea extensiei craniale a tumorii modifică planul terapeutic - se poate recomanda chiuretajul biopsic de la nivelul canalului endocervical și a endometrului.

## 2.3. BILANȚUL PRETERAPEUTIC ÎN CANCERUL INVAZIV AL COLULUI UTERIN

### 2.3.1. Examenul clinic

#### Standard

Examenul clinic, constând din examenul vaginal și rectal - este recomandat a fi efectuat de către doi examinatori. Pacientele candidate pentru radioterapie sunt examinate de către un ginecolog și un radioterapeut.

#### Opțiuni

Având în vedere avantajul examinării clinice de către mai mulți examinatori și a beneficiului adus de relaxarea musculaturii, se recomandă efectuarea examinării sub anestezie generală.

### 2.3.2. Examinări complementare

#### Standard

cistoscopie - în stadiile IIB, III și IVA

#### Opțiuni

- cistoscopie - în stadiile IB și IIA cu tumoră voluminoasă
- rectoscopie - în prezența simptomatologiei rectale
- în stadiul IVA

### 2.3.3. Examinări de laborator

#### Standard

- hemoleucogramă
- uree, creatinină serică
- glicemie
- probe hepatice
- examen sumar de urină

Opțional:

- în tumorile epidermoide: markerul tumoral SCC

#### 2.3.4. Examinări imagistice

Standard

- radiografie pulmonară

- urografie i.v. - pentru evidențierea modificărilor renale: stază, hidronefroză, rinichi nefuncțional

Opțiuni

- Tomografie computerizată (CT) cu substanță de contrast i.v. - evidențiază modificările aparatului urinar (poate înlocui urografia), precum și ganglionii pelvini (are o specificitate de 97% și sensibilitate de 25%) și lombo-aortici (sensibilitate de 75% și specificitate de 91%).

- Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), ecografia abdominală sau intravaginală și limfografia, nu sunt investigații recomandate de rutină în evaluarea preterapeutică a cancerului invaziv al colului uterin, însă pot fi folosite opțional. IRM este considerat superior tomografiei computerizate în evaluarea extensiei tumorale și comparabil cu aceasta în ce privește aprecierea interesării ganglionare.

- CT de torace se indică în cazul prezenței metastazelor pulmonare.

- Aprecierea chirurgicală a invaziei ganglionilor pelvini și lombo-aortici este opțională, iar utilizarea PET este încă în studiu.

#### 2.4. STADIALIZARE

Standard

##### 2.4.1. Clasificarea FIGO

St 0: Carcinom in situ, carcinom intraepitelial

St I: Carcinom localizat strict la nivelul colului

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

St IA1: invazie stromală  $\leq 3$  mm în profunzime și  $\leq 7$  mm în suprafață

St IA2: invazie stromală  $> 3$  mm, dar nu  $> 5$  mm în profunzime, și  $\leq 7$  mm în suprafață

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

St IB1: leziune cu dimensiune  $\leq 4$  cm

St IB2: leziune cu dimensiune  $> 4$  cm

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

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

St IIB: invazie parametrială, dar nu până la peretele pelvin

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

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

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

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

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

St IVB: propagare la organe la distanță

## Opțiuni

### 2.4.2. Stadializarea FIGO modificată de MDAnderson Cancer Center (MDACC)

Un sistem de stadializare similar cu FIGO este cel introdus de Universitatea din Texas - MDAnderson Cancer Center, care are avantajul definirii cu mai mare precizie a invaziei parametriale. Această stadializare are importanță în primul rând pentru radioterapeuți, în stabilirea cu mai mare precizie a tehnicii de iradiere, având totodată și valoare prognostică. Permite evaluarea mai precisă a extinderii bolii, respectiv a invaziei parametriale în St II (1/3 medială sau 2/3 mediale) și infiltrația uni- sau bilaterală a parametrului în St III.

#### Stadiu II

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

IIB: tumora infiltrează parametrul mai mult decât jumătatea distanței până la peretele pelvin sau carcinom endocervical (col "în butoiaș"  $\geq 6$  cm)

#### Stadiu III

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

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

Pentru stadiile I și IV clasificarea se suprapune cu stadializarea FIGO.

### 2.4.3. Stadializarea TNM

Stadializarea TNM este mai puțin utilizată, din cauza dificultății stabilirii categoriei N prin examinările paraclinice neinvazive.

#### Tumora primară (T)

Tis: Carcinom in situ; carcinom intraepitelial

T1: Carcinom limitat strict la nivelul colului

T1a: Carcinom microinvaziv (invazie stromală incipientă)

T1a1: invazie stromală  $\leq 3$  mm în profunzime și  $\leq 7$  mm în suprafață

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

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

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

T2a: Fără invazie parametrială

T2b: Invazie parametrială

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

T3a: Fără extensie la peretele pelvin

T3b: Extensie la peretele pelvin sau hidronefroză sau rinichi nefuncțional

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

T4a: Invazia organelor vecine

#### Ganglioni limfatici (N)

Nx: Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați

N0: Fără invazia ganglionilor regionali

N1: Invazia ganglionilor limfatici regionali

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

Metastaze la distanță (M)

M0: fără metastaze la distanță

M1: Metastaze la distanță prezente.

Adenopatia lombo-aortică are semnificație de metastază.

Precizări

În aceste sisteme de stadializare se includ toate tipurile histologice. Când există o incertitudine în stadializare, bolnava se include în stadiul mai puțin avansat.

Sistemele de stadializare clinice se bazează pe evaluarea clinică (inspecție, palpate), colposcopie, biopsie, conizație, chiuretaj endocervical, histeroscopie, cistoscopie, rectoscopie și examinări radiologice (evaluare toracică, renală, scheletică). Limfografia, arteriografia, tomografia computerizată, rezonanța magnetică și examinarea laparoscopică sau laparotomia nu sunt utilizate pentru stabilirea stadiului clinic.

Invazia vezicală sau rectală trebuie confirmată biopsic. Edemul bulos la nivelul vezicii urinare și îngroșarea mucoasei rectale nu sunt criteriile definitorii pentru stadializare. Pacientele cu hidronefroză sau rinichi nefuncțional, determinat de extinderea tumorii se includ în stadiul IIIB, indiferent de constatările de la nivelul pelvisului.

#### 2.4.4. Evaluarea chirurgicală a extinderii regionale

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

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

Clasificarea TNM a tumorilor maligne specifică pentru pN0 necesită examinarea a minimum 10 ganglioni limfatici pelvini extirpați cu ocazia limfadenectomiei pelvine. Tot aici sunt precizate categoriile N1:

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

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

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

### 2.5. CLASIFICARE HISTOLOGICĂ

Carcinomul scuamos (spinocelular) invaziv

Reprezintă 80 - 90% din cancerele de col uterin.

Standard

Sistemul cel mai frecvent utilizat împarte carcinomul scuamos în:

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

Opțiuni

Carcinomul scuamos poate fi clasificat:

- bine diferențiat
- moderat diferențiat
- slab diferențiat

Adenocarcinomul invaziv

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

Poate prezenta următoarele forme histopatologice:

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

- adenocarcinom mucinos
- adenocarcinom seros

### 3. INDICAȚII TERAPEUTICE STANDARD ȘI ALTERNATIVE

#### 3.1. CARCINOMUL IN SITU (CARCINOMUL INTRAEPITELIAL, CIN III):

##### STADIUL 0

Înainte de începerea tratamentului este obligatoriu examenul histologic al piesei obținute prin biopsia dirijată colposcopic sau al piesei de conizație pentru a exclude o leziune invazivă.

##### Standard

Tratamentul recomandat este reprezentat de conizație, realizată cu acul diatermic, ansa diatermică sau cu bisturiul clasic. Verificarea histopatologică a marginilor fragmentului excizat este obligatorie. Dacă acestea sunt negative, intervenția are un caracter curativ. Dacă acestea sunt pozitive, se poate recurge la două atitudini: fie o nouă reexcizie cu examen histopatologic, când pacienta dorește conservarea fertilității sau refuză histerectomia, fie o histerectomie totală simplă, cu sau fără conservarea anexelor. Histerectomia poate fi efectuată pe cale abdominală sau vaginală, în funcție de experiența operatorului sau anatomia locală a pacientei.

##### Stadiul IA

##### Stadiul IA1

##### Standard

1. Histerectomia totală este tratamentul de elecție pentru marea majoritate a pacientelor. Anexele vor fi conservate la femeile în premenopauză, exceptând situații de patologie anexială asociată sau cele în care pacientele nu doresc păstrarea anexelor.

2. În cazul prezenței invaziei vasculo-limfatice crește riscul metastazelor ganglionare (3%) și impune limfadenectomia pelvină (clasică sau laparoscopică). În cazul pacientelor cu interesare a ganglionilor pelvini tratamentul standard constă în asocierea radio-chimioterapiei concomitente.

##### Opțiuni

1. Conizația poate reprezenta o opțiune rezonabilă pentru femeile care doresc păstrarea fertilității. Pentru această categorie de paciente, conizația este posibilă dacă marginile de rezecție ale piesei operatorii sunt negative și dacă nu există invazie vasculo-limfatică.

2. Brahiterapia intracavitară este indicată în cazul pacientelor inoperabile din motive medicale.

##### Stadiul IA2

##### Standard

1. Histerectomia radicală cu limfadenectomie pelvină (HRLP) este tratamentul de elecție, având în vedere riscul metastazelor ganglionare > 5%. În cadrul histerectomiei radicale rezecția trebuie să cuprindă 1/2 internă a parametrelor (clasa Piver II).

La femeile în premenopauză anexele pot fi conservate, cu condiția ca ele să fie normale. Pentru a evita iradierea lor, în cazul în care examenul histopatologic



postoperator ar indica această terapie, se recomandă transpoziția lor la nivelul șanțurilor parietocolice și marcarea lor cu clipuri radioopace.

2. În cazul invaziei ganglionare pelvine se indică radio-chimioterapie concomitentă.

#### Opțiuni

1. În cazul pacientelor tinere se poate opta pentru conizație sau trahelectomie.

2. Histero-colpectomie lărgită cu limfadenectomie pelvină (HCL). - în cazul invaziei tumorale între 3 - 5 mm (riscul metastazelor ganglionare este > 10%)

3. Brahiterapie intracavitară - în caz de contraindicație chirurgicală din motive medicale, dacă nu există invazia spațiului limfatic.

#### Stadiul IB

##### Stadiul IB1

#### Standard

1. Histerectomie radicală cu limfadenectomie pelvină fără iradiere preoperatorie. Iradiere pelvină postoperatorie (46 Gy/23 fr) asociată cu chimioterapie bazată pe cisplatin în caz de ganglioni pelvini pozitivi, margini chirurgicale pozitive, parametre invadate.

2. Radioterapie: iradiere externă pe pelvis asociată cu 2 sau mai multe aplicații de brahiterapie intracavitară.

3. Tratament asociat radio-chirurgical: brahiterapie 60 Gy (doză echivalentă) în punctul A, urmată la 6 - 8 săptămâni de intervenție chirurgicală. Iradiere pelvină postoperatorie asociată cu chimioterapie bazată pe cisplatin în caz de ganglioni pelvini pozitivi, margini chirurgicale pozitive, parametre invadate, emboli limfatici prezenți.

4. Radioterapie ca primă etapă terapeutică pentru pacientele cu adenocarcinom de dimensiuni peste 3 cm.

5. Iradierea ganglionilor paraaortici - dacă la intervenția chirurgicală se evidențiază ganglioni paraaortici pozitivi (extirpabili sau nu) și tumora pelvină este controlabilă. Postoperator se indică radioterapie "extended-field" (iradiere pelvină și paraaortică) asociată cu chimioterapie bazată pe cisplatin.

#### Opțiuni

Iradierea profilactică a ganglionilor paraaortici (44 - 45 Gy/22 - 25 fr) în cazul: tumorii cervicale  $\geq 4$  cm

în prezența ganglionilor pelvini pozitivi în piesa de HRLP.

#### Stadiul IB2

#### Standard

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

2. Iradierea ganglionilor paraaortici concomitent cu chimioterapie, dacă la intervenția chirurgicală se evidențiază ganglioni paraaortici pozitivi (extirpabili sau nu).

#### Opțiuni

Iradiere paraaortică profilactică și chimioterapie bazată pe cisplatin: la bolnavele operate, dacă examenul histologic al piesei operatorii evidențiază ganglioni pelvini pozitivi.

## Stadiul IIA

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

2. Iradierea ganglionilor paraaortici concomitent cu chimioterapie, dacă la intervenția chirurgicală se evidențiază ganglioni paraaortici pozitivi (extirpabili sau nu) și tumora pelvină este controlabilă.

## Opțiuni

1. Iradiere paraaortică profilactică (DT = 44 - 45 Gy) și chimioterapie bazată pe cisplatin: la bolnavele operate, dacă examenul histologic al piesei operatorii evidențiază ganglioni pelvini pozitivi.

2. Radioterapie "extended-field" (iradiere pelvină și paraaortică) asociată cu chimioterapie bazată pe cisplatin - dacă bilanțul preterapeutic evidențiază ganglioni paraaortici măriți de volum.

## Stadiul IIB

### Standard

1. Conduita standard în stadiul IIB este radioterapia. Radioterapie: iradiere externă pe pelvis concomitent cu chimioterapie bazată pe cisplatin asociată cu 2 sau mai multe aplicații de brahiterapie intracavitară. Chirurgia (HRLP) va fi utilizată numai în cazuri bine selecționate, evaluate după radioterapie.

2. Radioterapie: externă: DT = 54 - 56 Gy/pelvis, tehnica "box" + supraimpresiune pe volumul tumoral central prin brahiterapie intracavitară (până la DT = 85 Gy în punctul A) + chimioterapie concomitentă (cu cisplatin).

### Opțiuni

1. Supraimpresiune pe volumul tumoral central: prin iradiere externă tehnica "pendulară" (DT = 10 - 14 Gy).

2. Iradiere paraaortică profilactică + chimioterapie bazată pe cisplatin: la bolnavele operate, dacă examenul histologic al piesei operatorii evidențiază  $\geq 3$  ganglioni pelvini pozitivi.

3. Iradierea ganglionilor paraaortici (44 - 50 Gy) măriți ( $> 1$  cm) la examenul computer tomografic: tehnica "extended-field" asociat cu chimioterapie cu cisplatin - dacă există șansa obținerii controlului tumorii primare prin radio-chimioterapie.

## Stadiul III

### Standard

Radioterapie: externă (DT = 60 Gy/pelvis, tehnica "box") + supraimpresiune pe volumul tumoral central (brahiterapie intracavitară până la DT = 85 Gy în punctul A) + Chimioterapie concomitentă (bazată pe cisplatin).

### Opțiuni

1. Supraimpresiune pe volumul tumoral central: prin iradiere externă tehnica "pendulară" (DT = 10 - 14 Gy).

2. Reevaluare la doza de iradiere de 44 - 46 Gy/pelvis + supraimpresiune pe tumora centrală (10 - 14 Gy): în cazul răspunsului favorabil la nivelul parametrilor (= operabilitate) dar cu relicvat tumoral central care nu poate fi controlat cu radioterapie

exclusivă - intervenție chirurgicală cu intenție de radicalitate (HCL cu biopsie ganglionară para-aortică) după un interval de 4 - 6 săptămâni. Dacă se confirmă histologic invazia ganglionilor para-aortici: postoperator iradierea ganglionilor para-aortici + chimioterapie.

3. Iradierea ganglionilor paraaortici (44 - 50 Gy) măriți (> 1 cm) la examenul computer tomografic: tehnica "extended-field" asociat cu chimioterapie bazată pe cisplatin - dacă există șansa obținerii controlului tumorii primare prin radio-chimioterapie.

Stadiul IV

Stadiul IVA

Standard

Radioterapie + chimioterapie bazată pe cisplatin.

Stadiul IVB

Standard

Radioterapie paliativă - pentru tumora primară sau metastaze la distanță (osoase, cerebrale etc.).

Chimioterapie

Opțiuni pentru chimioterapie (de preferat în cadrul unor trialuri clinice)

- Taxol/Cisplatin (rată de răspuns RR: 46%)

- Cisplatin/Gemcitabină (RR: 41%)

- Topotecan/Cisplatin (RR: 30 - 40%)

- Ifosfamidă (RR: 15% - 30%)

- Irinotecan (RR 21% la paciente tratate anterior cu chimioterapie)

- Cisplatin (RR: 15% - 25%)

- Taxol (RR: 17%)

### 3.2. CANCERUL COLULUI UTERIN RESTANT

Stadializarea și indicațiile terapeutice sunt identice cu cele ale cancerului de col uterin pe uter intact.

### 3.3. CANCERUL DE COL UTERIN ASOCIAT SARCINII

Indicația terapeutică depinde de stadiul bolii și de vârsta sarcinii, precum și dorința pacientei.

Cancerul in situ diagnosticat histologic, prin biopsie, în timpul sarcinii, poate fi urmărit până la termen, iar după naștere se poate aplica terapia definitivă.

Trimestrul I de sarcină

St I și IIA:

1. Chirurgie: Histerectomie radicală cu limfadenectomie pelvină

2. Radioterapie externă pelvis, tehnica "box" + brahiterapie. Are caracter adjuvant și se aplică doar în cazurile cu invazie ganglionară sau parametrială (a se vedea terapia stadiilor I și IIA)

St IIB - III:

1. Evacuarea fătului (se recomandă folosirea prostaglandinelor în acest scop).
2. Radioterapie (RTE + intracavitară) + chimioterapie

#### Trimestrul II de sarcină

Maturitatea fetală este atinsă între 32 - 34 săptămâni, fătul putându-se adapta, de obicei, fără probleme la viața extrauterină. Decizia depinde foarte mult de dorința mamei și este obligatorie obținerea consimțământului informat al acesteia.

Dacă se optează pentru întreruperea cursului sarcinii, aceasta se va face cu prostaglandine administrate intravaginal. După evacuarea fetală, tratamentul se va face în funcție de stadiul bolii.

Dacă se optează pentru supraviețuirea fătului, se va efectua operația cezariană între 32 - 34 săptămâni, iar terapia va fi adaptată stadiului bolii.

#### Trimestrul III de sarcină

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

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

Pentru stadiile IB - IIA, histerectomia radicală se va efectua în continuarea operației cezariene.

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

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

Morbiditatea legată de chirurgia radicală practică în timpul sarcinii este similară celei constatate la pacientele negravidă. Supraviețuirea la distanță este identică cu cea a pacientelor negravidă.

### 3.4. CANCERUL DE COL DESCOPERIT ACCIDENTAL DUPĂ HISTERECTOMIA TOTALĂ SIMPLĂ

De cele mai multe ori diagnosticul nu este suspectat preoperator, iar alteori histerectomia simplă se efectuează pentru o leziune in situ, dar examenul patologic descoperă o leziune invazivă.

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

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

### 3.5. CANCER DE COL UTERIN RECIDIVAT SAU METASTAZAT

Nu există un tratament standard, opțiunea depinde de localizarea recidivei și de tratamentul anterior.

#### Recidivă pelvină:

după brahiterapie sau chirurgie: radioterapie externă + chimioterapie.

după radioterapie externă +/- brahiterapie: chirurgie, dacă este posibil tehnic.

#### Metastaze la distanță

- chimioterapie - opțional

- iradiere antialgică

Opțiuni pentru chimioterapia paliativă:

- Taxol/Cisplatin (rată de remisie RR: 46%)
- Cisplatin/Gemcitabină (RR: 41%)
- Topotecn/Cisplatin (RR: 25 - 30%)
- Ifosfamidă (RR: 15% - 30%)
- Irinotecan (RR 21% la paciente tratate anterior cu chimioterapie)
- Cisplatin (RR: 15% - 25%)
- Taxol (RR: 17%)

#### 4. EVALUAREA RĂSPUNSULUI TERAPEUTIC

Primul control: la 2 luni de la terminarea radioterapiei sau chirurgiei, când se apreciază situația locală:

- remisie completă (RC) respectiv ToNoMo
- remisie parțială (RP) cu specificarea statusului actual în raport cu situația inițială
- boală staționară (ST) sau în evoluție (EV) cu specificarea statusului actual în raport cu situația inițială

#### 5. URMĂRIRE POST-TERAPEUTICĂ

Periodicitate:

- în primul an post-terapeutic: la 3 luni interval
- în al doilea an: la 6 luni interval
- după doi ani: o dată pe an

Anamneză: durere pelvină și/sau sciatică, edem al membrelor inferioare, hemoragie, slăbire în greutate, tulburări micționale, constipație, grețuri, vărsături (subocluzie, insuficiență renală)

Examen ginecologic: - cu valvele, tușeu vaginal și rectal.

Examen citologic vaginal: în cazul unei leziuni la nivelul vaginului.

Ecografie sau CT abdominală: în prezența simptomatologiei pentru recidivă tumorală, hidronefroză. Opțional: IRM abdomino-pelvin.

Radiografie toracică: o dată/an

Examinări de laborator: hemo-leucogramă, uree, creatinină serică: la cazurile simptomatice.

Opțional: marker tumoral SCC.

-----