



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA**

# **Cancerul Cervical**

**Protocol clinic național**

**PCN-142**

**Chișinău, 2015**

**Aprobat la ședința Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova din  
15 ianuarie 2015, proces verbal nr. 1**

**Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 390 din 26.05.2015 „Cu privire la  
aprobarea Protocolului clinic național „Cancerul cervical”**

**Elaborat de colectivul de autori**

Alexandru Gudima	doctor habilitat în medicină, șef secției Ginecologie II al IMSP Institutul Oncologic
Dumitru Sofroni	doctor habilitat în medicină, conducătorul științific al Laboratorului Ginecologie Oncologică
Lilian Guțu	doctor în medicină, colaborator științific superior al Departamentului Ginecologie Oncologică al IMSP Institutul Oncologic
Iurie Bulat	doctor habilitat în medicină șef secție Chimioterapie al IMSP Institutul Oncologic

**Recenzenți oficiali:**

Grigore Bivol	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Victor Ghicavii	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Valentin Gudumac	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Iurie Osoianu	Compania Națională de Asigurări în Medicină
Alexandru Coman	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
Maria Cumpănă	Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate

## CUPRINS

<b>Abrevierile folosite în document</b>	3
<b>PREFAȚĂ</b>	3
<b>A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ</b>	3
A.1. Diagnosticul	3
A.2. Codul bolii (CIM 10)	3
A.3. Utilizatorii	4
A.4. Obiectivele protocolului	4
A.5. Data elaborării protocolului	4
A.6. Data revizuirii următoare	4
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului	4
A.8. Definițiile folosite în document	5
A.9. Informația epidemiologică și etiologică	5
<b>B. PARTEA GENERALĂ</b>	6
B.1. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară	6
B.2. Nivelul consultativ specializat	7
B.3. Nivelul de staționar	8
<b>C.1. ALGORITMI DE CONDUIȚĂ</b>	9
C. 1.1 Algoritm general de conduită al pacientei cu Cancer Cervical	9
<b>C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR</b>	10
C.2.1. Clasificarea cancerului cervical: citologică, histologică, FIGO, TNM	10
C.2.2. Profilaxia	12
C.2.3. Factorii de risc	13
C.2.4. Screening-ul și diagnosticul citologic	13
C.2.5. Colposcopie și biopsie	13
C.2.6. Conduita pacientei cu cancer cervical	14
C.2.6.1. Anamneza	14
C.2.6.2. Examenul fizic	14
C.2.6.3. Investigațiile clinice și de laborator	14
C.2.6.4. Diagnosticul diferențiat	15
C.2.6.5. Criteriile de spitalizare	15
C.2.7. Tratamentul Cancerului Cervical	15
C.2.7.1. Tratamentul Cancerului Cervical preinvaziv	15
C.2.7.2. Tratamentul Cancerului Cervical Invaziv	16
C.2.8. Metodele și tehnicile tratamentului chirurgical	17
C.2.9. Complicațiile postoperatorii și reabilitarea după intervenție chirurgicală	18
C.2.10. Tratamentul cancerului recurent (recidivant)	18
C.2.11. Tratamentul cancerului cervical la gravide	19
C.2.12.1. Radioterapia	20
C.2.12.2. Realizarea practică a planului de tratament radiant	20
C.2.12.3. Tratamentul radioterapic al cancerului cervical conform stadiilor	21
C.2.12.4. Reacții postradiante acute	21
C.2.12.5. Reacții postradiante tardive	21
C.2.13.1. Chimioterapie. Principii de selectare a remediilor chimioterapice	22
C.2.13.2. Particularități de administrare ale unor medicamente citostatice	23
C.2.13.3. Evaluarea eficienței tratamentului anticanceros	
C.2.13.4. Evaluarea toxicității tratamentului anticanceros	
C.2.13.5. Contraindicații generale pentru tratamentul specific	
C.2.13.6. Aspecte tactice ale tratamentului medical	
C.2.14. Evoluție și pronostic	
C.2.14. Supravegherea pacienților cu cancer cervical	
<b>D.RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI</b>	<b>28</b>
D.1. Instituțiile de AMP	28
D.2. Instituțiile consultativ-diagnostice	28
D.3. Instituțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu (Policlinica Institutului Oncologic)	29
D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secțiile Oncoginecologie I și II ale Institutului Oncologic	30
<b>E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI</b>	<b>31</b>
<b>BIBLIOGRAFIE</b>	<b>4</b>

## Abrevieri utilizate în document

ASC	Celule Scuamoase Atipice
AGC	Celule Glandulare Atipice
ASC-US	Celule Scuamoase Atipice cu Semnificație Nedeterminată
ASC-H	Celule Scuamoase Atipice ce nu poate exclude HSIL
LSIL	Leziune Intraepitelială Scuamoasă de Grad Scăzut
LGIL	Leziuni Intraepiteliale Glandulare de Grad Scăzut
HSIL	Leziune Intraepitelială Scuamoasă de Grad Sport
HGIL	Leziuni Intraepiteliale Glandulare de Grad Sport
CIN	Neoplazia Intraepitelială Cervicală
CIS	Carcinomul in Situ
CT	Tomografia Computerizată
GAC	Celule Glandulare Atipice și Adenocarcinom
HPV	Human Papiloma Virus (eng.), Virusul Papilomei Umane
LEEP	Excizia Electrochirurgicală în Anșă (Loop Electrosurgical Excision Procedure)
DEE	Diatermo-Electro Excizia
OC	Contraceptive Orale
SIL	Leziuni Intraepiteliale Scuamoase
CT	Tomografie Computer
RMN	Rezonanță Magnetică Nucleară
AMP	Asistența Medicală Primară
AMSA	Asistența Medicală Specializată de Ambulatoriu

### A. PARTEA

#### INTRODUCTIVĂ A.1.

##### Diagnostic:

**Cancerul cervical** este o maladie oncologică a țesutului colului uterin care, de obicei, se dezvoltă în termeni lenți, pe fundalul unor anormalități precanceroase ale colului uterin, progresează treptat și gradual, fiind cel mai prevenibil tip de cancer care este tratat reușit în stadiile precoce. Examenul citologic Babeș-Papanicolau și testul la virusul papilomei umane facilitează depistarea maladii în debutul bolii.

#### A.2. Codul bolii (CIM 10):

C-53

#### A.3. Utilizatorii:

- cabinetele medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicilor de familie);
- centrele de sănătate (medici de familie);
- centrele medicilor de familie (medici de familie);
- secțiile asistență specializată de ambulatoriu al spitalului raional (medici ginecologi);
- asociațiile medicale teritoriale (medici de familie, oncologi raionali și medici ginecologi);
- 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.




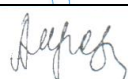


**A.5. Data elaborării protocolului:** 2011

Actualizat - 2013, 2015

**A.6. Data revizuirii următoare:** decembrie 2017**A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului:**

Numele	Funcția
Dr. Alexandru Gudima, doctor habilitat în medicină	Șef secției Ginecologie II al IMSP Institutul Oncologic
Prof. Dumitru Sofroni, doctor habilitat în medicină	Conducătorul științific al Laboratorului Ginecologie Oncologică
Dr. Lilian Guțu, doctor în medicină	Colaborator științific superior al Laboratorului Ginecologie Oncologică al IMSP Institutul Oncologic
Dr. Iurie Bulat, doctor habilitat în medicină	Șef secție Chimioterapie al IMSP Institutul Oncologic
Dr. Ludmila Manastîrli, doctor radiolog	Șefa secției Radioginecologie al IMPSP Institutul Oncologic
Dr. Diana Valuța, medic oncolog, ginecolog, radiolog	Șefa secție „Centrul monitorizare și evaluare Programe Screening”
Dr. Nina Sameț, doctor radiolog	Secția Radioginecologie al IMSP Institutul Oncologic

**Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat:**

Denumirea/instituția	Numele și semnătura
Comisia științifico-metodică de profil „Hematologie și Oncologie”	
Asociația medicilor de familie	
Agenția Medicamentului	
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

**A.8. Definițiile folosite în document**

**Cancerul Cervical** – tumoră malignă care se dezvoltă din epiteliul exo sau endocervical, are o evoluție lentă de 10-15 ani, fiind depistat precoce în cadrul screening-ului prin efectuarea testului citologic Babeș-Papanicolau se supune efectiv tratamentului.

**Displazia este** o definiție histologică a unei stări ce ar putea evalua într-un cancer de cervix, nu însă obligator și este caracterizată prin apariția unor abnormalități de dimensiune și formă în celulele epiteliale scuamoase și posedă semne de proliferare celulară.

**Neoplazia Intraepitelială Cervicală (CIN)** este o definiție citologică a unei stări precanceroase a stratului de tapetare a cervixului divizată conform severității modificărilor: CIN I, CIN II și CIN III.

**Carcinom in situ** este definit prin absența invaziei de celule tumorale în țesutul înconjurător, de obicei, înainte de penetrare prin membrana bazală. Celulele neoplazice proliferă în habitatul lor normal, de unde a apărut și numele "in situ" (în latină "în locul ei").

**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 7 mm.

**Cancerul Cervical Invaziv (IB- IVB)** este caracterizat 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

Anual pe plan mondial cancerul cervical se depistează ≈ 600 000 femei, marea majoritate al cărora locuiesc în țările în curs de dezvoltare. Din ≈ 300 000 cazuri de deces al pacientelor afectate de cancerul cervical în lume, circa 80% revin țărilor în curs de dezvoltare, în care cancerul cervical 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 2013 a alcătuit 16,8/100000 de populație - 312 cazuri. Indicele mortalității a constituit 8,9/100000 populație - 165 cazuri de cancer de col uterin.

### Etiologie

**Virusul papilomei umane (HPV)** este cauza principală și factorul primordial de risc al cancerului cervical. HPV a fost detectat în toate cazurile de cancer cervical invaziv, fiecare a patra femeie cu vârsta cuprinsă între 14-59 ani sunt infectate cu HPV.

**Cum este transmis HPV?** În primul rând, prin contact sexual cu un partener infectat. Majoritatea femeilor sexual active se infectează, dar doar 10% rămân infectate pe o perioadă mai mare de 10 ani. În majoritatea cazurilor HPV dispare de la sine. Riscul de a face un cancer cervical este major la o femeie infectată la care HPV are o persistență de lungă durată. În general, cele cu persistența virusului mai mare de 5 ani au un risc sporit (cu circa 50% mai mare decât norma).

**Cum HPV contribuie la apariția cancerului cervical?** Investigațiile contemporane constată că majoritatea cancerului cervical se dezvoltă când lanțurile a diverși HPV activează anumite oncogene. Aceste oncogene interferă cu anume proteine 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 de un tip HPV oricum rămân supuse riscului de a se infecta cu alte tipuri.)

Unele tipuri HPV posedă un risc minor. Acestea pot cauza CIN (6 și 11), sau condiloame genitale pe vulvă sau vagin (40,42,43,44,54,61,70,72 și 81). Aceste tipuri virale rar conduc la cancer.

Dintre tipurile cu risc înalt, HPV 16 și 18 sunt de mult timp recunoscute ca deosebit de periculoase. Aceste două tipuri genetice cât și alte șase (31, 33, 35, 45, 52 și 58) alcătuiesc 95% din HPV relatate cancerului. 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.

Programele de screening efectuate regulat permit declinul cazurilor noi de cancer cervical în ultimele decenii. Cancerul cervical în Republica Moldova este diagnosticat în 60% cazuri la femeile cu vârsta de 40-60 ani, iar circa 20% se depistează la o vârstă mai mare de 65 ani. Ratele cancerului la femeile tinere sunt în continuă creștere datorită infectării cu mai multe tipuri ai papilomavirusului uman.

<b>B. PARTEA GENERALĂ</b>		
<b>Descriere</b>	<b>Motive</b>	<b>Pași</b>
<b>B.1. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară</b>		
<b>1. Profilaxia</b>		
1.1. Profilaxia primară C.2.2.	Vaccinul anti HPV – Cervarix, Gardasil	Recomandabil: Vaccinarea asigură o protecție foarte eficientă împotriva a două tipuri frecvente de HPV: HPV 16 și HPV 18, care determină 2/3 din cancerele de col uterin și majoritatea rezultatelor anormale obținute la testul Babeș-Papanicolau. La fel se asigură protecția contra HPV6 și HPV 11 ce cauzează majoritatea cazurilor de apariție a negilor sau condiloamelor genitale. Vaccinarea însă nu oferă protecție împotriva tuturor tipurilor de HPV asociate cu dezvoltarea cancerului de col uterin. • Vaccinarea este eficientă, dacă aceasta precede infectarea. Din acest motiv, vaccinarea oferă cea mai bună protecție în cazul în care este administrată până la începerea vieții sexuale. Vaccinarea fetelor de 11-12 ani, în 3 doze, cu a 2-a și a 3-a doză administrată la 2 și 6 luni consecutiv de la prima vaccinare. La fel

		vaccinarea poate fi administrată și la o vârstă mai înaintată până la debutul vieții sexuale sau când testul HPV este negativ. Vaccina HPV poate fi administrată concomitent cu alte vaccinuri. Vaccinarea oferă o protecție împotriva tipurilor de HPV incluse în vaccin și împotriva bolii produse de aceștia timp de cel puțin 5 ani Fetele de 9 ani pot fi vaccinate la discreția medicului cu acordul părinților. <b>Femeile nu se vaccinează în timpul gravidității.</b> (Casetă 2)
1.2. Profilaxia secundară C.2.4.	Screening-ul cancerului de col uterin	<ul style="list-style-type: none"> <li>Screening-ul cancerului de col uterin urmărește să determine prezența sau absența celulelor anormale aflate în stadii inițiale, atunci când ele pot fi îndepărtate ușor, înainte de a se transforma în celule canceroase (maligne).</li> </ul> <p>Screening-ul cancerului de col uterin se efectuează prin recoltarea testului citologic Babeș-Papanicolau. Testul citologic Babeș-Papanicolau este inclus în pachetul asigurărilor medicale obligatorii de servicii medicale prestate la nivel de AMP gratis pentru toate femeile asimptomatice de vârstă cuprinsă de la 25 la 61 ani. Testul este indicat la fiecare 3 ani. (Casetă 4)</p>

## 2. Diagnosticul

2.1. Confirmarea diagnosticului de cancer cervical C.2.6.1., C.2.6.2., C.2.6.3., C.2.6.4.	Stabilirea prezenței sau absenței cancerului cervical	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza (casetă 6)</li> <li>Examenul fizic (casetă 7)</li> <li>Investigații clinice și de laborator (casetă 8)</li> <li>Diagnosticul diferențiat (casetă 9)</li> </ul>
2.2. Decizia consultului specialistului și/sau a spitalizării C.2.6.5.		<ul style="list-style-type: none"> <li>În caz testului citologic Babeș-Papanicolau anormal, pacienta este îndreptată la medic ginecolog pentru colposcopie și la indicații, biopsie țintită sub ghidajul colposcopic;</li> <li>În caz de suspiciune la cancer sau confirmare citologică, morfologică, pacienta este îndreptată la policlinica Institutului Oncologic.</li> </ul> <p>Extras-trimitere forma 027/e este completată de către medicul de familie și obligatoriu include toate investigațiile clinice și paraclinice de bază</p>

## 3. Tratamentul la domiciliu în cazul patologiei avansate (paliativ-simptomatic)

3.1. Tratamentul nemedicamentos	Ameliorarea stării generale a pacientei.	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Regim liber</li> <li>Consumarea lichidelor pentru corecția deshidratării și menținerea unui debit urinar adecvat</li> <li>Regim alimentar echilibrat cu alimente bogate în vitamine, ușor asimilabile și cu potențial alergizat redus</li> </ul>
3.2. Tratamentul medicamentos		
Tratamentul simptomatic	Ameliorarea stării generale a pacientei	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vezi tratamentul altor nozologii din protocoalele naționale a patologieilor concomitente procesului canceros</li> <li>Tratamentul sindromului algic, inclusiv opioide</li> </ul>

## 4. Supravegherea și dispensarizarea C.2.19.

	Depistarea la timp a apariției progresărilor și recidivelor maladiei	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evidență în comun cu oncologul raional (Casetă 28)</li> </ul>
--	--	--

## 5. Reabilitarea medicală și medicina fizică

	Ameliorarea stării generale a pacientei și tratamentul modificărilor survenite	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se recomandă doar pentru tratamentul modificărilor survenite și a patologieilor concomitente la paciente care au suportat tratamentul specific și fără seme de progresare sau recidivare a maladiei, în baza concluziei medicului oncoginecolog;</li> <li>În cazul patologiei avansate sau semnelor de progresarea procesului tratamentul fizioterapic nu se recomandă;</li> <li>Conform modificărilor survenite (climacteriul patologic indus la femei de vîrsta reproductivă)</li> </ul>
--	--	---

## B.2. Nivelul asistență medicală specializată de ambulatoriu (Oncoginecolog, Policlinica Institutului Oncologic)

Descriere	Motive	Pași
-----------	--------	------

<b>1. Diagnosticul</b>		
1.1. Confirmarea diagnosticului de Cancer cervical. 1.2. Aprecierea răspândiri procesului tumoral 1.3. Consiliu din 3 specialiști: chirurg, radiolog, chimioterapeut C.2.6.1., C.2.6.2., C.2.6.3., C.2.6.4.	- Stabilirea prezenței sau absenței cancerului cervical - Determinarea tacticii de tratament	<b>Obligatoriu:</b> • Anamneză (caseta 6) • Examenul fizic (caseta 7) • Investigații clinice și de laborator (caseta 8) • Diagnosticul diferențiat (caseta 9) <b>Investigații recomandate (la necesitate):</b> • Cistoscopie • Rectoromanoscopie • Fibrogastroduodenoscopie • Tomografie computerizată • Rezonanță magnetică nucleară • Scanarea oaselor scheletului
<b>3. Dispansarizarea (Caseta 28)</b>	Monitorizarea eficacității tratamentului administrat, monitorizarea stării locale și generale pentru determinarea necesității tratamentului de recuperare	<b>Obligatoriu:</b> • Anamneza (caseta 6) • Examenul fizic (caseta 7) • Investigații clinice și de laborator (caseta 8) • Diagnosticul diferențiat (caseta 9) <b>Investigații recomandate (la necesitate):</b> • Cistoscopie • Rectoromanoscopie • Fibrogastroduodenoscopie • Tomografie computerizată • Rezonanță magnetică nucleară • Scanarea oaselor scheletului
<b>B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească</b>		
<b>Descriere</b>	<b>Motive</b>	<b>Pași</b>
<b>1. Spitalizarea</b> C.2.6.5.	Tratamentul conform stadiilor de răspândire a procesului tumoral	<b>Obligatoriu:</b> • Evaluarea criteriilor de spitalizare (caseta 10)
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1 Confirmarea diagnosticului de cancer cervical 2.2 Diagnosticul diferențial  C.2.6.1.,	Tactica de conduită a pacientei cu cancer cervical și selectarea tratamentului sunt în dependență de stadiul afecțiunii, starea generală a pacientei (vârsta și comorbiditățile), doleanțele pacientei (vârsta și comorbiditățile) aprecierea cărora, în unele cazuri, este posibilă numai în condiții de staționar.	<b>Obligatoriu:</b> • Anamneza (caseta 6) • Examenul fizic (caseta 7) • Investigații clinice și de laborator (caseta 8) • Diagnosticul diferențiat (caseta 9) <b>Investigații recomandate (la necesitate):</b> • Cistoscopie • Rectoromanoscopie • Fibrogastroduodenoscopie • Tomografia computerizată • Rezonanță magnetică nucleară • Scanarea oaselor scheletului
<b>3. Tratamentul Cancerului Cervical</b>		
3.1. Tratamentul chirurgical combinat, complex C.2.8.	Vindecarea pacientei	Tratament conform stadiilor de răspândire a procesului tumoral (caseta 12)
3.2. Tratamentul simptomatic	Ameliorarea stării generale a pacientei	<b>Recomandare:</b> • Vezi tratamentul altor nozologii în protocoalele naționale a patologiilor concomitente procesului canceros • Tratamentul sindromului algic, inclusiv narcotice
<b>4. Externarea</b> Finisarea tratamentului conform protocolului		
Externarea cu referire la nivelul primar pentru	Monitorizarea în dinamică a pacientei	Extrasul <b>obligatoriu</b> va conține: • Diagnosticul final conform clasificării TNM

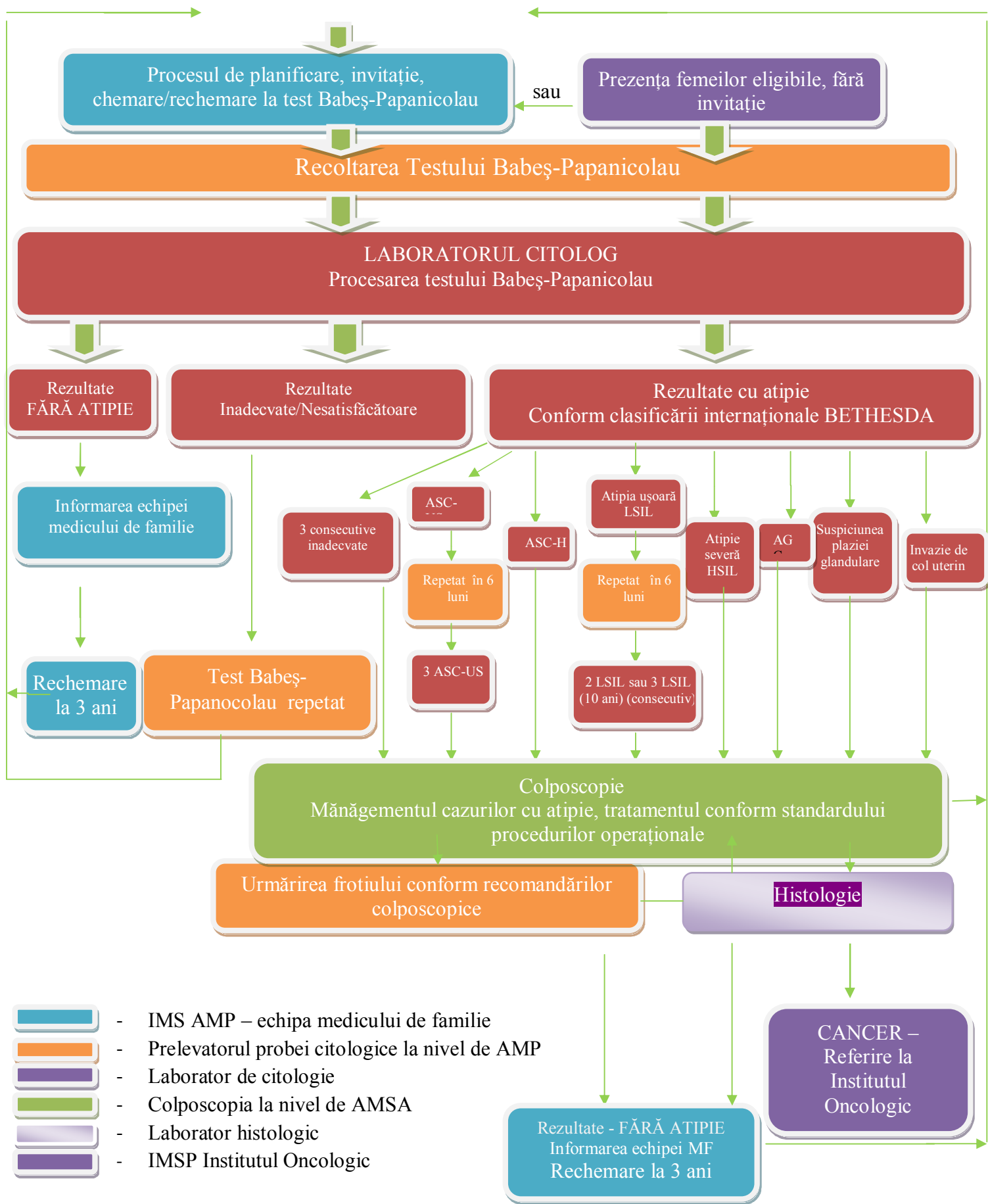


tratament și supraveghere		<ul style="list-style-type: none"><li>• Diagnosticul histologic</li><li>• Rezultatele investigațiilor efectuate</li><li>• Recomandări explicite pentru pacient</li><li>• Recomandări pentru medicul de familie, oncolog</li></ul>
---------------------------	--	---

## **C1. ALGORITMI DE CONDUITĂ**

### **C1.1 Program național de screening cervical**

#### **1.10. Algoritmul trasabilității probei citologice în Screeningul cervical**



- IMS AMP – echipa medicului de familie
- Prelevatorul probei citologice la nivel de AMP
- Laborator de citologie
- Colposcopia la nivel de AMSA
- Laborator histologic
- IMSP Institutul Oncologic

## C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

### C.2.1. Clasificarea Cancerului Cervical

#### Caseta 1. Clasificarea Cancerului Cervical

Rezultatele investigațiilor citologice a frotiului ginecologic colectat cu scop profilactic reflectate în concluziile standard.

1.1	Citograma fără particularități
1.2	Citograma corespunde modificărilor de vârstă
2.1	Hiperplazie a epiteliului glandular
2.2	Citograma corespunde hiperkeratozei epiteliului pavimentos
2.3	Proces inflamator <i>Notă! Identificarea microorganismelor nu este scopul principal al acestei investigații, nu înlocuiește identificarea bacteriologică a acestora și se referă la asistență ginecologică!</i>
2.4	Vaginoză bacteriană <i>Nota! La fel ca și punctul 2.3</i>
2.5	Colpită tip atrofic
2.6	Celule atipice scuamoase cu semnificație nedeterminată ASCUS
2.7	Celule scuamoase atipice ce nu poate exclude HSIL – ASC H
2.8	Leziune intraepitelială de grad redus LSIL (include: HPV + CIN I)
2.9	Leziune intraepitelială de grad sporit HSIL (include: CIN II + CIN III + Ca in situ)
2.10	Suspiciune la carcinom
2.11	Carcinom pavimentos
2.12	Celule glandulare cu atipie de grad ușor LGIL
2.13	Celule glandulare cu atipie de grad sever HGIL
2.12	Adenocarcinom
3.	Alte tipuri de concluzii descriptive și confirmative (endocervicoză, leucoplazie ...)
4.	Concretizări suplimentare

#### Clasificarea histologică a proceselor de fond, precancerului și cancerului cervical

Procese de fond ale cervixului:	Procese precanceroase	Carcinomul
<p><i>I. Procese hiperplastice cauzate de dereglări hormonale:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edocervicoză:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Simplă</li> <li>- Proliferativă</li> <li>- Regenerativă</li> </ul> </li> <li>• Polip :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Simplu</li> <li>- Proliferativ</li> <li>- Epidermizant</li> </ul> </li> <li>• Papiloame</li> <li>• Leucoplakie simplă</li> <li>• Endometrioză</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Displazie:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Moderată</li> <li>- Severă</li> </ul> </li> <li>• Leucopazie cu atipie</li> <li>• Eritroplakie</li> <li>• Hiperplazie glandulară (adenomatoză)</li> </ul>	<p><i>I. Forme preclinice:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ca in situ</li> <li>• Ca microinvaziv</li> </ul>
<p><i>II. Procese inflamatorii :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eroziune vera</li> <li>• Cervicite de diversă etiologie:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acută</li> <li>- Cronică</li> </ul> </li> </ul>		<p><i>II. Forme clinice:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ca pavimentos</li> <li>• Ca cu cheratinizare</li> <li>• Ca fără cheratinizare</li> <li>• Adenocarcinom cu diverse grade de diferențiere</li> <li>• Ca din celule clare</li> <li>• Ca slab-diferențiat</li> </ul>

#### Clasificarea comparativă cito/histologică a stărilor precanceroase a colului uterin

Investigațiile citologice (pentru screening)		Investigațiile histologice (pentru confirmarea diagnosticului)	
Sistema Papanicolau	Sistema Bethesda	CIN	Clasificarea OMS
Clasa I	Norma	Norma	Norma
Clasa II	ASC US	Atipia	Atipia
Clasa III	LSIL	CIN I, inclusiv și condilomatoză	Coilocitoză Displazia ușoară
Clasa III	HSIL ASC H	CIN II	Displazia moderată
Clasa III	HSIL ASC H	CIN III	Displazia severă

Clasa IV	HSIL/Carcinom in situ	CIN III/Carcinom in situ	Carcinom in situ
Clasa V	Carcinom invaziv	Carcinom invaziv	Carcinom invaziv

### Clasificări (FIGO și TNM, 2002)

La momentul actual stadializarea cancerului colului uterin se efectuează în baza FIGO și TNM. Este obligatorie confirmarea histologică a diagnosticului. Deoarece multe paciente urmează radioterapie, fără a fi supuse tratamentului chirurgical, la toate pacientele cu cancerul localizării respective se efectuează stadializarea clinică. La determinarea stadiilor se utilizează examenul fizic, metode de vizualizare și cercetare morfologică a țesutului obținut în urma biopsiei, conizării.

Zonele anatomice: Neoplaziile colului uterin (C 53)

Endocervix (C 53.0)

Exocervix (C 53.1)

Afecțiunile colului uterin ce se răspândesc în afara localizărilor sus-numite (53.8)

### Ganglionii limfatici regionali

Ganglionii limfatici regionali ai colului uterin sunt reprezentați de: gg. paracervicali, parametrali, hipogastrali (iliaci interni, obturatori), iliaci comuni, iliaci externi, presacrali, laterosacrali. Afectarea ganglionilor limfatici paraaortali este clasificată ca metastază la distanță.

### Stadializarea FIGO TNM/FIGO pentru carcinomul colului uterin AJCC, ediția a 7-a, 2010

#### Stadializarea FIGO TNM/FIGO pentru carcinomul colului uterin AJCC, ediția a 7-a, 2010

TNM	FIGO	
Tx		date insuficiente pentru aprecierea tumorii primare
T0		tumora primară nu se determină
Tis	*	carcinom in situ (carcinom preinvaziv)
T1	I	cancerul colului uterin în limitele uterului ( <i>extinderea la corpul uterin</i> ) <b>trebuie neglijată</b> )
T1A	IA	tumora invazivă se determină numai microscopic <i>Invazie stromală, cu adâncimea maxima de 5 mm, măsurată de la baza epiteliului și extindere orizontala de maximum 7 mm. Implicarea spațiului vascular, venos sau limfatic nu afectează clasificarea.</i>
T1A1	IA <sub>1</sub>	invazia stromala măsurată ≤ 3mm în adancime și ≤ 7mm în lățime
T1A2	IA <sub>2</sub>	invazia stromala măsurată > 3mm, dar ≤ 5mm în adâncime și ≤ 7mm în lățime
T1B	IB	leziune clinică evidentă limitată la cervix sau leziune microscopică mai mare de T1A/ IA2
T1B1	IB <sub>1</sub>	leziune clinică ≤ 4cm în diametru
T1B2	IB <sub>2</sub>	leziune clinică > 4 cm în diametru
T2	II	carcinom extins dincolo de uter, dar care nu s-a extins înspre peretele pelvin sal 1/3
T2A	IIA	tumoare fără invazia parametrelor
T2A1	IIA <sub>1</sub>	leziune clinică ≤ 4 cm în diametru
T2A2	IIA <sub>2</sub>	leziune clinică > 4 cm în diametru
T2B	IIB	tumoare cu invazia parametrelor
T3	III	tumoarea se extinde spre 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 spre 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 (edemul bulos al vezicii urinare nu este suficient pentru clasificarea tumorii drept T4)
T4	IVB	metastaze la distanță (inclusiv diseminare peritoneală; implicarea ganglionilor limfatici supraclaviculari, mediastinali sau paraaortali; plămâni, ficat sau oase)

### N - Ganglioni limfatici regionali

Nodulii limfatici regionali includ: nodulii paracervicali, parametrali, hipogastrici (obturatori), iliaci interni și externi, presacrali și sacrali

**Nx** Gl. limfatici regionali nu pot fi apreciați

**No** Nu sânt metastaze în ganglionii regionali

**N1 IIIB** Sânt metastaze în ganglionii regionali

### M - Metastaze la distanță

**Mo** Nu sânt metastaze la distanță

**M1 IVB** Sânt metastaze la distanță (inclusiv diseminare peritoneală; implicarea ganglionilor limfatici supraclaviculari, mediastinali sau paraaortali; plămâni, ficat sau oase)

### C.2.2. Profilaxia

#### Caseta 2. Profilaxia.

**HPV vaccinarea.** Recomandările curente de imunizare sânt:

Vaccinarea fetelor de 11-12 ani se face la discreția familiei (părinților), în 3 doze, cu a 2-a și a 3-a doză administrată cu 2 și 6 luni mai târziu decât prima. Vacina HPV poate fi administrată concomitent cu alte vaccine. Fetele de 9 ani pot fi vaccinate la discreția medicului și a părinților. Femeile nu se vaccinează în timpul gravidității. La fel vaccinarea poate fi administrată și la o vârstă mai înaintată până la debutul vieții sexuale sau când testul HPV este negativ.

Vaccinarea oferă o protecție împotriva tipurilor de HPV incluse în vaccin și împotriva bolii produse de aceștia timp de cel puțin 5 ani

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

**Testul Babeș-Papanicolau** este cea mai eficientă metodă de depistare a cancerului cervical în stadiile precoce.

### C.2.3. Factorii de risc

#### Caseta 3. Factorii de risc

- Infectarea cu virusul papilomei umane este riscul principal pentru a face cancerul cervical.
- Factorul socioeconomic. Fumatul
- Activitate sexuală înaltă cu schimbul frecvent de parteneri sexuali multipli și/sau debut prematur al vieții sexuale (până la 16 ani)
- Infectarea cu HIV/TBC.
- Transplant renal, dializa, stările imunosupresive.
- Multiparitatea. Acest factor argumentează riscul apariției cancerului cervical, în special la femeile infectate cu HPV.

### C.2.4. Screening-ul și Diagnosticul Citologic

#### Caseta 4. Screening-ul și Diagnosticul Citologic

Screening-ul CCU se efectuează **o dată la trei ani, femeilor de la 25 la 61 ani**, prin metoda simplă și eficientă cum este testul citologic Babeș-Papanicolau care poate fi convențional sau în mediul lichid.

**Notă! În cazul depistării în cadrul testărilor a leziunilor precanceroase și canceroase ale cervixului, pacientele vor fi îndreptate de către medicul de familie la medic ginecolog pentru colposcopie sau oncologul raional, sau direct la Institutul Oncologic!**

### C.2.5. Colposcopia și Biopsia

#### Caseta 5. Colposcopia și Biopsia sunt indicate în cazurile:

- Depistării în cadrul screening-ului a celulelor atipice
- Displaziilor severe (CIN II III)
- Carcinomului in situ sau invaziv

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

Prelucrarea cervixului cu soluție de acid acetic de 3% și vizualizarea colposcopică (proba Schiller).

Biopsia zonelor suspecte ale exo- și endocervixului.

**Tactica medicului** în funcție de rezultatele colposcopiei și/sau biopsiei depistate:

Femeile cu carcinomul in situ și Cancer Cervical necesită tratament în condițiile Institutului Oncologic.

Femeilor ce au prezentat la biopsie anormalități celulare de grad sporit (CIN II; III) se planifică la tratamentul microinvaziv prin LEEP sau DEE.

Femeile ce au prezentat la biopsie anormalități celulare de grad scăzut (CIN I), dar al căror cervix arată macroscopic normal, sânt planificate pentru colposcopie de supraveghere la ginecolog.

### C.2.6. Conduita pacientei cu Cancer Cervical

Va depinde de rezultatele, histologice, precum și datele clinice, rezultatele investigațiilor complexe, stadializarea procesului atestate la pacientele afectate de cancer cervical.

#### C.2.6.1. Anamneza

##### Caseta 6. Anamneza

Stabilirea prezenței 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; limforee vaginală sau alte eliminări sangvinolente; durere pelvină sau postcoitală; edem al picioarelor și uropatie (în caz de afectare a parametrilor), precum și stabilirea prezenței factorilor de risc (caseta 3.).

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

### C.2.6.2 Examenul fizic

#### Caseta 7. Examenul fizic

- **examenul colului uterin în specule** - pot fi identificate hiperemii, eroziuni mari sau mase tumorale mari cu ulcerăție, destrucție 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 parametrilor), hepatomegalie (metastaze în ficat), exsudat 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 8. Investigațiile paraclinice și de laborator

1. Preluarea 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. Biochimia sângelui: glucoza, ureea, creatinina, bilirubina, ALT, AST, amilaza, proteina totală
8. Coagulograma sângelui: timpul activat de recalcificare, indicele protrombinic, fibrinogenul, activitatea fibrinolică
9. HIV/SIDA
10. Reacția Wasserman
11. Grupa de sânge, Rh factor
12. ECG
13. Spirometria
14. Analiza generală a urinei
15. Microradiografieri 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 (la necesitate)
23. Rezonanță magnetică nucleară (la necesitate)
23. La necesitate se solicită consultațiile: anesteziolog, internist, cardiolog, alți specialiști.

### C.2.6.4. Diagnosticul diferențial

#### Caseta 9. Diagnosticul diferențial

- Endocervicoză
- Cancer endometrial
- Patologii inflamatorii pelviene
- Sarcomul uterin
- Vaginite
- Cancerul vaginului
- Cancerul ovarian
- Cancerul trompelor uterin
- Tumori metastatice a aparatului genital
- Tuberculoza organelor genitale interne

### C.2.6.5. Criteriile de spitalizare

#### Caseta 10. Criteriile de spitalizare

**Institutul Oncologic:**

- Cancerul de col uterin verificat și confirmat citologic, histologic;
- Cazuri de progresare a procesului pentru aplicarea tratamentului specific.

#### În spitalele rețelei generale:

- Necesitatea stabilirii unui diagnostic diferențial dificil, care nu poate fi definitivat în condiții de ambulatoriu;
- Piometra postradiantă cu sindrom algic și intoxicație endogenă;
- Progresarea cancerului cervical în cazuri când tratamentul specific nu poate fi aplicat;
- hemoragie din tumoare

### C.2.7. Tratamentul Cancerului Cervical

#### C.2.7.1. Tratamentul cancerului preinvaziv

##### Caseta 11. Tratamentul stărilor precanceroase și Ca in situ

Tratamentul neoplaziei cervicale intraepiteliale (CIN), inclusiv a Ca in situ, depinde de tipul și extinderea schimbărilor anormale.

CIN I frecvent dispare de la sine sau dacă leziunea nu cedează nici la tratament antibacterian se recurge la **Diatermoelectrocoagularea DEC sau Crioterapie** colului uterin. O supraveghere atentă îndeplinind testul Babeș-Papanicolau și colposcopia regulat vor stabili în timp revenirea la normal.

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

Carcinom in situ (Stadiul 0) fără tratament obligatoriu se transformă în carcinom invaziv dacă aria afectată nu este înlăturată. Aceasta se face prin LEEP (Exizia electrochirurgicală în ansă), DEE (Diatermoelectroexcizie sau conizare electrică), Criochirurgie și chirurgie LASER în scopurile păstrării funcției reproductive. În cazul femeilor de vârstă premenopauzală sau menopauzală, când funcția reproductivă poate fi stopată se decurge la tratament chirurgical în volum de Histerectomie totală.

#### C.2.7.2. Tratamentul cancerului invaziv

##### Caseta 12. 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 la colposcopie după obținerea unui testul Babeș-Papanicolau anormal, sau acesta poate fi văzut cu ochiul liber în momentul plasării oglinzilor în vagin.

După montarea diagnosticului de cancer cervical, medicul clasifică stadiul afecțiunii în corespundere cu cât a invadat procesul în membrana bazală a colului uterin sau înafara lui, ceea ce va determina tratamentul ulterior și pronosticul.

##### Opțiunile tratamentului chirurgical conform stadiilor:

- Excizia electrochirurgicală în ansă (LEEP).
- Laser chirurgie.
- Conizare.
- Criodistrucție..
- Histerectomie totală cu sau fără anexectomia ovarelor se va îndeplini în cazul localizării procesului în canalul cervical, asocierii cu un miom al uterului sau a unui chist ovarian (când nu se dorește păstrarea funcției de procreare).
- Radioterapie (patologie somatică gravă).

##### Stadiul IA1 Tratamentul include:

- Conizare.
- Histerectomie totală cu sau fără salpingo-ooforectomie.
- Trahelectomie radicală (înlăturarea cervixului) - când se dorește păstrarea funcției de procreare.
- Histerectomie totală cu salpingo-ooforectomie, înlăturarea ganglionilor limfatici pelvini (operația Wertheim).
- Radioterapie.

##### Stadiul IA2 Tratamentul include:

- Histerectomie totală cu sau fără salpingo-ooforectomie.
- Histerectomie totală cu salpingo-ooforectomie, înlăturarea ganglionilor limfatici pelvini (operația Wertheim).
- Radioterapie externă plus brahiterapie (implantarea surselor radioactive), în special la pacientele cu contraindicații pentru manopere chirurgicale.
- Trahelectomie radicală (înlăturarea cervixului) - când se dorește păstrarea funcției de procreare.

##### Stadiul IB1 Tratamentul include:

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

- Trahelectomie radicală (înlăturarea cervixului) - când nu se dorește păstrarea funcției de procreare.
- Chimioterapia cu scheme ce conțin 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 externă și internă.
- Chimioterapia cu scheme ce conțin platină.

**Stadiul IIA** Tratamentul include:

- Radioterapie internă și externă.
- Tratament combinat din radioterapie și chimioterapie.
- Histerectomie totală cu salpingo-ooforectomie, înlăturarea ganglionilor limfatici pelvini (operația Wertheim), urmată de radioterapie, chimioterapie.
- Chimioterapie cu scheme ce conțin platină.

**Stadiul IIB** Tratamentul include:

- Tratament combinat radioterapic intern și extern în doze mari asociat chimioterapiei cu scheme ce conțin platină.
- Polichimioterapie în concomitență cu cisplatin.

**Stadiul IIIA** Tratamentul pentru Stadiul IIIA și Stadiul IIIB include:

- Tratament combinat radioterapic intern și extern în doze mari asociat cu chimioterapie.

**Stadiul IVA** Tratamentul include:

- Tratament combinat radioterapic intern și extern în doze mari asociat cu chimioterapie.

**Stadiul IVB** - cancer avansat (metastatic) în genere, este considerat incurabil, include:

- Radioterapie pentru ameliorarea simptomelor (dolor, hemoragic) și îmbunătățirea calității vieții.
- Chimioterapia cu scheme ce conțin platină sau carboplatin.
- Polichimioterapie: platină în combinație cu alte citostatice (paclitaxel, gemcitabină, topotecan, vinorabină 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 ambulatoriu sau staționarul la locul de trai.

### C.2.8. Metodele și tehnicile tratamentului chirurgical

#### Caseta 13. Intervenții chirurgicale

În stadiile precoce ale cancerului cervical, intervenția chirurgicală este metoda preferabilă de tratament primar. Nu toate pacientele sânt candidate pentru intervenție chirurgicală (i.e. 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 și stadiul 0.

**Conizarea** - în stările precanceroase pre-invaziv (**CIN și stadiul 0**) și cancerul invaziv **IA1**.

**Criochirurgia** – pentru Carcinom in situ (**stadiul 0**).

**Histerectomie totală** - pentru Carcinom in situ (**stadiul 0**) și **IA1**.

**Histerectomie radicală** cu înlăturarea ganglionilor 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**.

**Excizia electrochirurgicală în ansă (LEEP)**

Procedură mai numită și **Excizia largă în ansă a zonei de transformare (LEETZ)** utilizează cauterul electric pentru înlăturarea țesutului afectat al colului uterin.

Un anesthetic local este introdus paracervical (Sol. Lidocaina 2%) și o ansă de fir metalic este inserat în vagin. O porțiune superficială a colului este înlăturată pentru examinarea cervicală. O porțiune mai adâncă este excizată pentru evaluarea canalului cervical. Procedura este efectuată în condiții de staționar sau ambulatoriu sub anestezie locală sau la indicații medicale anestezie generală. Maladia poate fi tratată într-o singură ședință.

**Chirurgia LASER**

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

**Conizarea**

Conizarea este o procedură chirurgicală prin care se înlătură o porțiune sub formă de conus a cervixului. În cadrul conizării



poate fi folosit 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 locală sau generală. În cazuri speciale, la indicații medicale procedura se efectuează în condițiile staționarului de zi, sub anestezie generală. Maladia poate fi tratată într-o singură ședință.

### **Histerectomia**

Prin Histerectomie se elimină țesutul canceros înlăturând uterul. În cazul femeilor perioadei reproductive ovarele sânt lăsate intacte, preîntâmpinând apariția unei menopauze premature. Pacientele cu cancer cervical sânt supuse Histerectomiei totale simple sau Histerectomiei totale radicale (Wertheim):

#### **Histerectomie totală**

Înlăturarea uterului și cervixului fără a înlătura parametrul (țesutul din jurul colului uterin), vaginul și ganglionii limfatici pelvini.

#### **Histerectomie radicală (Wertheim)**

Înlăturarea uterului, cervixului, parametrului, treimea superioară a vaginului ganglionii limfatici regionali (limfadenectomie). În cadrul Histerectomiei radicale, uneori, în caz de hidrosalpix sau chisturi ovariene, se înlătură ambele trompe fallope și ovare (**Salpingo-ooforectomia** 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 sânt 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**, ce se efectuează în cazurile stadiilor precoce ale cancerului cervical de o echipa de chirurși specializați. Histerectomia laparoscopică, desigur, necesită o experiență mai mare 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 1B, 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 treimii superioare a vaginului. Uterul este ulterior reatașat părții restante a vaginului. Această operație implică un risc înalt în vederea purtării unei sarcini, totuși în circa 40-50% cazuri, femeile supuse acestor operații au fost în stare să nască în termen prin secțiunea cezariană.

## **C.2.9. Complicațiile postoperatorii și reabilitarea pacienților după intervenția chirurgicală**

### **Caseta 14. Complicațiile postoperatorii și reabilitarea pacienților după operație**

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

Activitatea normală, inclusiv sexuală, 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, ileusul și spasmele musculare, contribuind la întârzierea restabilirii funcționale. DPO este frecventă, cicatrizarea producând o durere de tip inflamator cu o participare hiperalgia, cu o durată medie de 5-7 zile. Analgezia multi-modală și „balansată” poate oferi suficientă analgezie pentru a permite mobilizarea precoce și reabilitarea. Integrată într-un program activ de reabilitare analgezia postoperatorie poate reduce răspunsul la agresiune, reduce disfuncțiile organice, ameliorează 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 alimentația 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-emeticelelor: Droperidol, Propofol, dexametazona și cu efectul cel mai eficient, antagoniștii receptorilor de tip 3 ai serotoninei (Ondansteron, 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 după operație. Măsurile de reabilitare ale pacienților cu cancer cervical debutează imediat după finalizarea 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: inhalajii, antibiotice în cazul apariției simptomelor inflamatorii. Totodată, se aplică unguente pe plăgile postoperatorii pentru revitalizarea epitelului (ung. cu Chloramphenicolium 750 mg și Methyluracilum 4 g/l; extract deproteinizat din sânge de vițel, reghesan, metiluracil, Spirulina platensis ș.a.)

Necesitatea curelor de tratament recuperator va fi stabilit individual.

#### **C.2.10. Tratamentul Cancerului Recurent (Recidivant)**

##### **Caseta 15. 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 parametrali, peretele bazinului mic, bondul vaginal;

La distanță - plămâni, oase sau ambele.

Opțiunile de tratament vor fi în funcție de locul recurenței și ar putea include: Exenterare 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 16. Tratamentul Cancerului Cervical la femeile gravide**

Cancerul cervical este cea mai frecventă boală oncologică depistată la femeile gravide. Pentru a diagnostica această boală este necesar de a efectua o citologie și biopsie cervicală în orice perioadă a sarcinii. Privitor biopsiei în con, însă, care prevede înlăturarea unei fragment mare de țesut, aceasta este amânată până după I trimestru al sarcinii din cauza riscului provocării avortului. Excizia electrochirurgicală în ansă (LEEP/LLETZ) poate fi efectuată în centrele specializate în cazurile unei suspacții certe a invaziei, dar cu un risc înalt de a provoca avortul.

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 rar ca cancerul cervical să progreseze din preinvaziv în invaziv în spațiul de timp a 1-2 trimestre.

Pentru **stadiul IA1**, operația cezariană este efectuată la termen sau dacă fătul este viabil. După delivrare 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, vitalizare a plăgii este efectuată radioterapia și chimioterapia.

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

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

## C.2.12. Radioterapia

### Caseta 17. Radioterapie

Radioterapia este o opțiune importantă de tratament al cancerului cervical. Radioterapia este administrată de sine stătător sau în diferite combinații chimioterapie conform deciziei consiliului multidisciplinar (ginecolog-oncolog-chirurg, oncolog - radioterapeut, chimioterapeut)

Există 2 tipuri de radioterapie:

**Radioterapia externă** (Telegamaterapie sau la distanță) este o formă de terapie radiantă, care acționează pe aria bazinului mic inclusiv pe focarul primar, căile de metastazare (ganglionii retroperitoneali și țesutul parametral) 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 brahiterapie, BT) delimitează energia înaltă către tumoră. Sursele radioactive sânt introduse direct în tumora cervixului, cavitatea uterului și vagin cu utilizarea metodei „afterloading” cu utilizarea aparatului special: Aparat AGAT-V cu surse radioactive Co-60, Aparat GammaMed cu surse radioactive Ir-192, cu energie înalta-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 sânt plasate în aplicatoare speciale: intrauterine și vaginale, și sânt în contact cu tumora.

#### Tipurile de tratament radiant

- Tratament radiant radical \*
- Tratament radiant paliativ \*
- Tratament radiant simptomatic \*\*
- Tratament radiant postoperator

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

\*\* efect antalgic, hemostatic

### C.2.12.1. Realizarea practică a planului de tratament radiant

#### Caseta 18. 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" și 2D bazate pe simulație.

### C.2.12.2. Tratamentul radioterapie al Cancerului Cervical conform stadiilor

#### Caseta 19. Tratamentul radioterapie al cancerului cervical conform stadiilor (management general)

##### Carcinom in situ:

Tratament radiant intracavitar (TRI) la pacientele cu contraindicații pentru tratamentul chirurgical din cauza patologiei extragenitale sau în cazul creșterii multicentrice ale 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.

##### **Stadiul IA**

TRI - 42 Gy în punctul A

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 1%).

##### **Stadiile IB și IIA**

Selectarea metodei tratamentului (chirurgical + radiant postoperator, fie radiant de sine stătător, fie radiant preoperator + chirurgical) pentru stadiile IB, IIA depinde de starea generală a pacientului și de caracteristicile leziunilor tumorale (decizia se ia 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 parametral și a cailor de metastazare în doze sumare până la 44 Gy în punctul B și TRI până la 42 Gy în punctul A.

- Etapa II - tratament chirurgical

\*\* În caz de pronostic nefavorabil (histologia: adenocarcinom slab-diferențiat, seros papilar și cu celule clare; dimensiunile tumorii primare > 4 cm).

### **Varianta 2.** Terapie radiantă de sine stătătoare

- Tratament radiant la distanță 46 Gy cu blocuri centrale sau prin metoda "box" (4 câmpuri - 2 opuse AP+PA și 2 laterale)

- TRI - tratament radiant intracavitar cu doze sumare 42 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 parametral) în doze de 44 - 46 Gy asociată cu terapia intracavitară (TRI) -iradierea bontului vaginului (de asemenea, potențialele căi de metastazare regională limfogenă) până la dozele sumare de 12-15 Gy.

### **Stadiile IIB, III**

Tratament radiant de sinestătător sau tratament radiant concomitent cu monochimioterapie (cisplatin 30-40 mg/m<sup>2</sup>) conform deciziei consiliului multidisciplinar din: oncolog-radiolog și oncolog-chimioterapeut.

Tratament radiant la distanță până la 44 - 46 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 30-40g/m<sup>2</sup>. TRI (brachiterapia) - dozele sumare 42 - 49-50 Gy în punctul A. În cazul utilizării metodei concomitente cu monochimioterapie, brahiterapia se aplică după finisarea terapiei externe. Dozele sumare în punctul A 28 Gy (doza fracție 7 Gy) sau 35 Gy (doza fracție 5 Gy), doza sumară - 24 Gy (doza fracție în p. A - 8 Gy).

### **Stadiul IVA și recidivele**

Individualizată:

- Radioterapie externă paliativă
- Polichimioterapie

### **C.2.12.3. Reacții postradiante**

#### **Caseta 20. Reacții postradiante**

##### **Reacții postradiante acute**

##### **Sindromul gastrointestinal acut include:**

Diaree, meteorism, disconfort rectal, în cazuri rare hemoragie din rect, provocate de interocolită. Diareea și meteorism pot fi controlate cu Loperamid.

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

Dieta ce nu conține grăsimi, și 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 simptoamelor dizurice, 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 cutanee:**

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

##### **Epitelitele vaginale postradiante:**

Pentru epitelizare rapidă se utilizează spălături zilnice locale, sau de 3 ori pe săptămână cu substanțe antibacteriene. Procedurile de spălare continuă până la epitelizare completă.

##### **Complicațiile postradiante tardive**

Frecvența complicațiilor postradiante tardive (după datele internaționale și Institutului Oncologic al Republicii Moldova)

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

Fistule rectovaginale și vezicovaginale de la 1% până 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 mondiale riscul apariției hematuriei se observă 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 sângerânde.

### C.2.13. Chimioterapia. Principiile de selectare a remediilor chimioterapice

#### Caseta 21. Principiile selectării schemelor chimioterapice:

##### Protocoale de chimioterapie combinată:

**CF:** Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> i.v. 1zi, 5-Fluorouracil 1000mg/m<sup>2</sup>/zi i.v. perfuzie continuă 1-5zi sau 425mg/m<sup>2</sup> i.v. 1-5zi; fiecare 3-4 săptăm.

**PC:** Paclitaxel 135mg/m<sup>2</sup> i.v. 1zi; Cisplatin 75mg/m<sup>2</sup> i.v. 2zi; fiecare 3săpt.

**CT:** Cisplatin 50mg/m<sup>2</sup> i.v. 1zi; Topotecan 0,75mg/m<sup>2</sup> i.v. 1-3zi; fiecare 3 săptăm.

**GC:** Gemcitabine 1000mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8 zi; Cisplatin 50-80mg/m<sup>2</sup> i.v. 1zi; fiecare 3-4 săptăm.

**CV:** Cisplatin 80-100mg/m<sup>2</sup> i.v. 1zi; Vinorelbine 25mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8zi; fiecare 3-4 săptăm.

**CI:** Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> i.v. 1zi; Ifosfamide 5000mg/m<sup>2</sup> + Uromitexan 5000mg/m<sup>2</sup> i.v. 1zi; fiecare 3 săptăm.

**AI:** Doxorubicin 60mg/m<sup>2</sup> i.v. 1zi; Ifosfamide 5000mg/m<sup>2</sup> + Uromitexan 5000mg/m<sup>2</sup> i.v. 1zi; fiecare 3 săptăm.

**IP:** Irinotecan 250-300mg/m<sup>2</sup> i.v. 1zi; Cisplatin 60mg/m<sup>2</sup> i.v. 1 zi; fiecare 3-4 săptăm.

**BIP:** Bleomycin 15mg/m<sup>2</sup> i.v. 1zi; Cisplatin 50mg/m<sup>2</sup> i.v. 1zi (sau Carboplatin 300mg/m<sup>2</sup>); Ifosfamide 1000mg/m<sup>2</sup> i.v. + Uromitexan 1000mg/m<sup>2</sup> i.v. 1-5zi; fiecare 3 săptăm.

**TIP:** Paclitaxel 135mg/m<sup>2</sup> i.v. 1zi; Cisplatin 75mg/m<sup>2</sup> i.v. 2zi; Ifosfamide 5000mg/m<sup>2</sup> + Uromitexan 5000mg/m<sup>2</sup> i.v. 2zi; fiecare 3 săptăm.

**PVB:** Vinblastine 6mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 2zi; Bleomycin 15mg/m<sup>2</sup> i.v. 1-5zi; Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> i.v. 5zi; fiecare 3 săptăm.

**CAP:** Cyclophosphamide 600mg/m<sup>2</sup> i.v.; Doxorubicin 50mg/m<sup>2</sup> i.v.; Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> i.v. perf. 1zi; fiecare 3 săptăm.

**PM:** Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> i.v. 1zi; Methotrexate 40mg/m<sup>2</sup> i.v. 1zi; fiecare 3-4 săptăm.

**MAP:** Methotrexate 40mg/m<sup>2</sup> i.v. 1zi; Doxorubicin 50mg/m<sup>2</sup> i.v. 1zi; Cisplatin 50mg/m<sup>2</sup> i.v. 1zi; fiecare 3 săptăm.

**FAP:** 5-Fluorouracil 600mg/m<sup>2</sup> i.v. 1-3zi; Doxorubicin 40mg/m<sup>2</sup> i.v. 1zi; Cisplatin 50mg/m<sup>2</sup> i.v. 1zi; fiecare 3-4săpt.

**DC:** Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> i.v. 1zi; Cisplatin 75mg/m<sup>2</sup> i.v. perf. 1zi; fiecare 3săpt.

**EP:** Etoposide 40mg/m<sup>2</sup> i.v. 1-5zi; Cisplatin 25mg/m<sup>2</sup> i.v. 1-5zi; fiecare 3 săptăm.

##### Monochimioterapie:

**Cisplatin** 50-100mg/m<sup>2</sup> i.v. 1zi; fiecare 3 săptăm.

**Ifosfamide** 1500mg/m<sup>2</sup> i.v. + Uromitexan 1500mg/m<sup>2</sup> i.v. 1-5zi; fiecare 3 săptăm.

**Paclitaxel** 175mg/m<sup>2</sup> i.v. 1zi; fiecare 3 săptăm.

**5-Fluorouracil** 1000mg/m<sup>2</sup>/zi i.v. perfuzie continuă 1-5zi sau 425mg/m<sup>2</sup> i.v. 1-5zi; fiecare 3-4 săptăm.

**Mitomycin C** 10mg/m<sup>2</sup> i.v. 1zi, fiecare 5-6săpt.

**Gemcitabine** 1000mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8, 15zi; fiecare 4 săptăm.

**Docetaxel** 100mg/m<sup>2</sup> i.v. 1zi; i; fiecare 3 săptăm.

**Irinotecan** 250-300mg/m<sup>2</sup> i.v.1zi; fiecare 3săpt.

**Topotecan** 1,5 mg/mm i.v. 1-5 zi; fiecare 3 săptăm.

**Vinorelbine** 30mg/m<sup>2</sup> i.v. 1, 8zi; fiecare 3săpt.

**Capecitabine** 825mg/m<sup>2</sup> p.o. 1-5 zi/săpt. concomitent cu radioterapia, 4 săptăm. ; apoi 2000mg/m<sup>2</sup> p.o 1-4zi fiecare 3 săptăm. (6 cicluri)

### C.2.13.2. Particularități de administrare ale unor medicamente citostatice

#### Caseta 22. Particularități de administrare ale unor medicamente citostatice

Cisplatin - 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 5HT<sub>3</sub>) și corticosteroizi.

Paclitaxel - se va administra după premedicație: dexametazon 20mg i.m. cu 12 ore și 6 ore, apoi dimedrol 1%-5ml i.v., ranitidin 150mg p.o. - cu o oră prealabil; de asemenea prealabil se vor administra antiemetice specifice (inhibitori de receptori 5HT<sub>3</sub>).

Docetaxel - se va administra după premedicație: dexametazon 8mg 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 5HT<sub>3</sub>).

Topotecan - se va administra în 250ml ser fiziologic de clorură de natriu timp de 30min. cu aplicarea prealabilă de antiemetice specifice (inhibitori de receptori 5HT<sub>3</sub>) și corticosteroizi.

Vinorelbine - se va administra în ser fiziologic de clorură de natriu timp de 10min. cu aplicarea prealabilă de antiemetice specifice (inhibitori de receptori 5HT<sub>3</sub>) și corticosteroizi.

### C.2.14. Evaluarea eficienței tratamentului anticanceros

#### Caseta 23. Evaluarea eficienței tratamentului anticanceros

• Metodele de evaluare: subiective, fizice (vizuală, 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.2.15. Evaluarea toxicității tratamentului anticanceros.**

##### **Caseta 24. 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) înaintea fiecărui ciclu de tratament), analiza generală a urinei (înaintea fiecărui ciclu de tratament), ECG ș.a. în funcție de necesitate.

#### **C.2.16. Contraindicații generale pentru tratamentul specific**

##### **Caseta 25. Contraindicații generale pentru tratamentul specific**

Lipsa verificării morfologice a maladiei

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

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

Lipsa acordului pacientului pentru efectuarea tratamentului specific anti tumoral

#### **C.2.17. Aspecte tactice ale tratamentului medicamentos**

##### **Caseta 26. Aspecte tactice ale tratamentului medicamentos:**

În boala recidivantă și metastatică inițial vor fi evaluate 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 maladiei.

În caz de control al procesului, confirmat subiectiv și obiectiv (Remisiune completă, Remisiune parțială, Stabilizare), tratamentul va fi continuat cu aplicarea aceleuia și 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.

#### **C.2.18. Evoluție și Pronostic**

##### **Caseta 27. Evoluție și Pronostic**

Evoluția și pronosticul 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% pacienți 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 sânt diagnosticate la momentul în care cancerul are o răspândire 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 alcătuiesc:

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 adverși de pronostic sânt: implicarea în proces a ganglionilor limfatici, invazie cervicală stromală adâncă, diametru și volum mare al tumorii, extindere parametrală marcată, tip histologic scuamos nediferențiat sau non-scuamos.

### C.2.19. Supravegherea pacientelor

#### Caseta 28. Supravegherea pacientelor

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

<i>Afecțiune cervicală</i>	Primul an	După 2-3 ani	Ulterior
<b>Neoplazie intraepitelială cervicală (CIN), Carcinom in situ ( Stadiul 0)</b>	odată la 3 luni	odată la 6 luni	anual până la 9 ani
Anamneză, examen ginecologic, colposcopie, citologie. La necesitate, CT și/sau MRI.			

! 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

<i>Afecțiune cervicală</i>	Primul an	După 2-3 ani	Ulterior
<b>Stadiile incipiente ale cancerului cervical (IA1 și IA2)</b>	odată la 3 luni	odată la 6 luni	anual pe viață
Anamneză, examen ginecologic, colposcopie, citologie. La necesitate,CT și/sau MRI.			

! De menționat, pacientele supuse unui tratament prin conizare pentru **IA1** și **IA2** în 0,5-6% cazuri pot dezvolta o recidivă.

<i>Afecțiune cervicală</i>	Primul an	După 2-3 ani	Ulterior
<b>Stadiile cancerului cervical IB1-IVB</b>	odată la 3 luni	odată la 6 luni	anual pe viață
Anamneză, examen ginecologic, colposcopie, citologie. La necesitate,CT și/sau MRI.			

Alte metode de diagnostic (CEA, CA 125, cercetările statutului imun) nu sânt recomandabile.

**D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA  
PREVEDERILOR PROTOCOLULUI**

<b>D.1. Instituțiile de AMP</b>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic de familie</li> <li>• asistentă medicală de familie</li> <li>• medic de laborator</li> </ul> <p><b>Dispozitive medicale:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• material ilustrativ pentru informarea femeilor despre importanța controlului profilactic ginecologic regulat</li> <li>• cabinet de manopere și examinări profilactice ginecologice.</li> </ul> <p><b>Medicamente și consumabile.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fotoliu ginecologic, seturi ginecologice de unică folosință (oglinzi, mănuși, pensulă cervicală (cervix-Brush) pentru recoltarea frotiului Babeș-Papanicolau), lamele pentru citologie, spirt, iodonat, tifon de bumbac, emplastru.</li> </ul>
<b>D.2. Secțiile de asistență medicală specializată de ambulator (oncolog, ginecolog raional)</b>	<p><b>Personal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic ginecolog</li> <li>• medic oncolog</li> <li>• asistentă medicală</li> <li>• moașa</li> <li>• medic funcționist</li> <li>• medic imagist-radiolog</li> <li>• medic imagist-ecografist</li> <li>• medic de laborator</li> </ul> <p><b>Medicamente și consumabile.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fotoliu ginecologic, seturi ginecologice de unică folosință (specule vaginale, mănuși, pensulă cervicală (cervix-Brush) pentru recoltarea frotiului Babeș-Papanicolau), lamele pentru citologie, spirt, iodonat, tifon de bumbac, emplastru.</li> </ul> <p><b>Dispozitive medicale:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cabinet ginecologic cu fotoliu ginecologic</li> <li>• laborator citologic</li> <li>• laborator histopatologic</li> <li>• electrocardiograf</li> <li>• cabinetul pentru USG, dotat cu ultrasonograf transvaginal</li> <li>• cabinetul radiologic</li> <li>• colposcop</li> <li>• conhotom, seringi pentru biopsie</li> <li>• laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sângelui + trombocitele, analizei generale a urinei, biochimiei sângelui (proteinele, bilirubina, ureea, ALT, AST, creatinina, ionograma (K, Ca, Mg), glucoza sângelui), indicilor coagulogramei.</li> <li>• aparatul de USG</li> <li>• flurograf</li> </ul>
<b>D.3. Secția de asistență medicală specializată de ambulator (Policlinica Institutului Oncologic)</b>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic oncolog-ginecolog</li> <li>• asistente medicale</li> <li>• medic de laborator</li> <li>• medic funcționist</li> <li>• medic imagist-radiolog</li> <li>• medic imagist-ecografist</li> <li>• medic citolog</li> </ul> <p><b>Medicamente și consumabile.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• seturi ginecologice de unică folosință (oglinzi, mănuși, pensulă cervicală (cervix-Brush) pentru recoltarea frotiului Babeș-Papanicolau), conhotom, seringi pentru biopsie, lamele pentru citologie, spirt, iodonat, tifon de bumbac, emplastru.</li> </ul>



	<p><b>Dispozitive medicale:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cabinet ginecologic cu fotoliu ginecologic, dotat cu seturi ginecologice de unică folosință (oglinzi, mănuși, pensulă cervicală (cervix-Brush) pentru recoltarea frotiului Babeș-Papanicolau), conhotom, seringi pentru biopsie, lamele pentru citologie, spirt, iodonat, tifon de bumbac, emplastru.</li> <li>• colposcop cu monitor și cameră.</li> <li>• aspirator electric</li> <li>• laborator citologic</li> <li>• laborator morfopatologic dotat cu utilaj ce permite efectuarea investigației morfopatologice de urgență</li> <li>• electrocardiograf</li> <li>• cabinetul pentru USG, dotat cu ultrasonograf transvaginal</li> <li>• cabinetul radiologic</li> <li>• laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sângelui + trombocitele, analizei generale a urinei, biochimiei sângelui (proteinele, bilirubina, ureea, ALT, AST, creatinina, ionograma (K, Ca, Mg), glucoza sângelui), indicilor coagulogramei.</li> </ul>
<p><b>D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secțiile Oncoginecologie al Institutului Oncologic</b></p>	<p><b>Departamente: secții specializate</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ginecologie</li> <li>• Anestezie și Terapie Intensivă</li> <li>• Bloc chirurgical</li> <li>• Radioimagică</li> <li>• Chimioterapie</li> <li>• Radioginecologie</li> </ul> <p><b>Laboratoare:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Citologic</li> <li>• Histopatologic</li> <li>• Clinico-biochimic</li> <li>• Funcțional</li> <li>• Bacteriologic</li> </ul>
	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic oncolog-ginecolog chirurg</li> <li>• medic anesteziolog</li> <li>• medic chimioterapeut</li> <li>• medic radioterapeut</li> <li>• medic reanimatolog</li> <li>• asistente medicale</li> <li>• medic de laborator</li> <li>• medic funcționalist</li> <li>• radioimagist</li> <li>• medic imagist-ecografist</li> <li>• medic bacteriolog</li> <li>• medic citolog</li> <li>• medic morfolog</li> </ul>
	<p><b>Dispozitive medicale:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cabinete ginecologice cu fotoliu ginecologic, dotate cu seturi ginecologice de unică folosință (oglinzi, mănuși, pensulă cervicală (cervix-Brush) pentru recoltarea frotiului Babeș-Papanicolau), conhotom,</li> <li>• seringi pentru biopsie, lamele pentru citologie, spirt, iodonat, tifon de bumbac, emplastru.</li> <li>• colposcop cu monitor și cameră.</li> <li>• aspirator electric</li> <li>• electrocardiograf</li> <li>• laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sângelui + trombocitele, analizei generale a urinei, biochimiei sângelui (proteinele, bilirubina, ureea, ALT, AST, creatinina, ionograma (K, Ca, Mg), glucoza sângelui), indicilor coagulogramei.</li> <li>• seturi de instrumente pentru operație</li> <li>• cautere electrice</li> <li>• cauter cu raze infraroșii</li> <li>• seturi instrumentale laparoscopice</li> <li>• aparate pentru anestezie generală</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilajul „Terabalt” și „Teragam” cu surse radioactive Co-60, foton cu energia 1,25mV</li> <li>• Accelerator „Clinac” DHX, foton cu energia de 6-15 mV</li> <li>• Aparat AGAT-V cu surse radioactive Co-60,</li> <li>• Aparat GammaMed cu surse radioactive Ir-192</li> <li>• Aparat "SIMULEX"</li> <li>• <b>Agenți chimioterapici:</b></li> <li>• Ifosfamid, Uromitexan, Irinotecan, Vinorelbine, Topotecan, Paclitaxel, Cisplatin,</li> <li>• Carboplatin, 5 Fluoruracil, Bleomicin*, Docetaxel, Vinblastin, Metotrexat, Doxorubicin ș.a.</li> </ul>
	<b>* Preparatul nu este inclus în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor</b>

#### E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Obiectivele protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Ameliorarea calității examinării clinice și paraclinice a pacienților cu Cancer Cervical	1.1. Proporția pacienților cu diagnosticul de Cancer Cervical cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu conform recomandărilor „Protocolului clinic național CC”	Numărul pacienților cu diagnosticul de Cancer Cervical cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu conform recomandărilor „Protocolului clinic național CC” pe parcursul ultimelor 6 luni x 100	Numărul total al pacienților cu diagnosticul de CC în ultimele 12 luni
2.	A implementa screening-ul Cervical populațional la femeile între 25-61 ani	Proporția femeilor (25-61 ani) supuse screening-ului cervical trebuie să alcătuiască circa 80% a femeilor din grupul țintă	Numărul pacienților cu vârsta între 25-61 ani care au fost supuse screening-ului cervical pe parcursul 1 an (o dată la 3 ani) x 100	Numărul total al pacienților cu diagnosticul de CC în ultimele 12 luni
3.	A spori depistarea pacienților cu leziuni de fond și precanceroase ale Cancerului Cervical forme precoce ale CGM	Proporția femeilor (25-61 ani) depistate cu leziuni de fond și precanceroase ale Cancerului Cervical	Numărul pacienților cu leziuni de fond și precanceroase ale Cancerului Cervical	Numărul total al pacienților cu leziuni de fond și precanceroase ale Cancerului Cervical
4.	A scădea proporția pacienților cu st. III- IV prin îndeplinirea prevederilor PCN „Cancerul Cervical”	Proporția pacienților cu st. III- IV prin îndeplinirea prevederilor PCN „Cancerul Cervical” pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu st. III-IV prin îndeplinirea prevederilor PCN „Cancerul Cervical” pe parcursul unui an x 100	Numărul total pacienților cu st. III- IV prin îndeplinirea prevederilor PCN „Cancerul Cervical” pe parcursul unui an

\*Clasificarea reacțiilor postradiante acute și tardive după grad. **RTOG** (*Radiation Therapy Oncology Group*).

<b>RTOG/EORTC</b>					
<b>Organe critice</b>	<b>0</b>	<b>GRADUL 1</b>	<b>GRADUL 2</b>	<b>GRADUL 3</b>	<b>GRADUL 4</b>
<b>Pielea</b>	Nu	Atrofie superficială, schimbarea pigmenției, căderea parului neînsemnată	Zone de atrofie, teleangioectazie moderată, căderea părului totalmente.	Atrofie pronunțată, teleangioectazie pronunțată.	Ulcerație
<b>Țesuturi subcutanate moi</b>	Nu	Indurație superficială (fibroză), pierderea grăsimilor subcutanate	Fibroză moderată, dar asimptomatic, arii de scleroză superficială;	Indurație severă și reducerea a țesuturilor subcutanate	Necroză
<b>Membranele Mucoase</b>	Nu	Atrofie slabă, și uscăciune	Atrofie moderată și teleangioectazie; reducerea mucusului	Atrofie pronunțată cu uscăciune completă; teleangioectazie severă	Ulcerație
<b>Intestinul gros/subțire</b>	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
<b>Vezica Urinară</b>	Nu	Ușoară atrofie epitelială; teleangioectazie minoră (hematurie microscopică)	Frecvență moderată de disurie; teleangioectazie generalizată; hematurie intermitentă macroscopică	Frecvență sporită și dizurie severă; teleangioectazie generalizată (adesea cu peteșii); hematurii frecvente; reducerea capacității vezicii urinare (<150 cc)	Necroză / contractarea vezicii urinare (capacitate <100 cc); cistite hemoragice severe (<150 cc)

## Ghidul pacientei cu Cancerul Cervical

### Date statistice

În Republica Moldova morbiditatea prin cancer cervical în 2013 a alcătuit 16,3‰ (302 cazuri), mortalitatea fiind de 10,7‰ (198 cazuri). Prevalența a constituit 220,0‰ (4081 cazuri).

Patologia afectează femeile de vârstă medie, sub 50 ani. Aproximativ 20% cazuri sunt depistate la femei cu vârsta peste 61 ani. Cancerul cervical rar se depistează la femeile de 20 ani.

### Simptomatologie

Majoritatea cazurilor de cancer cervical incipient nu prezintă anumite simptome, iată de ce screening-ul regulat este foarte important. Odată cu avansarea procesului se pot înregistra simptome:

- Hemoragie vaginală după contact sexual
- Leucoree cu amestec de sânge, însoțită cu un miros neplăcut
- Dureri pelviene sau dureri în timpul actului sexual
- Pierderea în greutatea corpului
- Disurie, edeme la picioare.

### Profilaxie

Cea mai bună profilaxie este preîntâmpinarea infectării cu infecției HPV, care are un rol crucial în apariția cancerului cervical și anume: vaccinarea contra HPV, amânarea în timp a primului contact sexual, limitarea numărului partenerilor sexuali, evitarea fumatului, efectuarea regulată a testului screening (testul Babeș-Papanicolau, frotiul citologic al cervixului) odată la 3 ani începând cu vârsta de 25 ani.

### Tratament

- Chirurgical
- Combinat (radioterapie)
- Complex (chimio-, radioterapie)

### Pronostic

Supraviețuirea la 5 ani în cazul stadiilor precoce al cancerului cervical este de 92%, iar supraviețuirea generală pentru toate stadiile e de circa 71%. Oricum, pronosticul fiecărui caz este strict individual în dependență de stadiul și particularitățile maladiei date.

### Cui ne adresăm?

Adresarea pe trepte: medic de familie pentru testul screening — ginecolog de sector (sau raional) pentru colposcopie la necesitate în baza referii de la medic de familie — policlinica oncologică în cazul suspiciunii la un proces invaziv.

1. Eifel, PJ, Winter, K, Morris, M, et al. Pelvic Irradiation With Concurrent Chemotherapy Versus Pelvic and Para-Aortic Irradiation for High-Risk Cervical Cancer: An Update of Radiation Therapy Oncology Group Trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004; 22:872.
2. Gadducci, A, Fanucchi, A, Cosio, S, Genazzani, AR. Hormone replacement therapy and gynecological cancer. *Anticancer Res* 1997; 17:3793.
3. Green, J, Kirwan, J, Tierney, J, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; :CD002225.
4. ICRU Report 50 (1993)  
Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy.
5. ICRU Report 62 (1999)  
Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). International Commission on Radiation Units and Measurements International Commission on Radiation Units and Measurement (1995)
6. Immobilizing and positioning patients for radiotherapy. *Semin. Radiat. Oncol.* 5(2):100--114
7. Maiman, M. The clinical application of serum squamous cell carcinoma antigen level monitoring in invasive cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2002; 84:4.
8. Micke, O, Prott, FJ, Schafer, U, et al. The impact of squamous cell carcinoma (SCC) antigen in the follow-up after radiotherapy in patients with cervical cancer. *Anticancer Res* 2000;
9. Nag, S, Erickson, B, Thomadsen, B, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:201.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology available at [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp) (Accessed November 3, 8, 2006).
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available at: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp) (Accessed March 8, 2005)
12. Perez, CA, Grigsby, PW, Camel, HM, et al. Irradiation alone or combined with surgery in stage IB, IIA, and IIB carcinoma of uterine cervix: update of a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:703.
13. Ploch, E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol* 1987; 26:169.
14. Radiation Oncology: management Decisions K.S Clifford Chao, Carlos A. Perez Ed. Lippincott-Raven, 2006
15. Rose, PG, Bundy, BN, Watkins, EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:1144
16. The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy Ed. A. Gerbaulet, R. Potter, J.J Mazon 2002
17. UICC. TNM Classification of Malignant Tumours, 6th edition
18. Comprehensive cervical cancer control A guide to essential practice, WHO, Department of Reproductive Health and Research and Department of Chronic Diseases and Health Promotion, 2006.
19. Я.В Бохман, Метастазы рака шейки матки, Медицина, Ленинград 1976