



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

**Metodologia de finalizare a cazurilor  
depistate  
în programul de screening pentru  
cancerul de col uterin**



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

## Contents

<b>Abrevieri.....</b>	<b>4</b>
<b>1. Introducere</b>	<b>5</b>
<b>2. Traseul femeii în cadrul programului de screening pentru cancerul de col uterin</b>	<b>6</b>
<b>3. Etapa de testarea inițială</b>	<b>8</b>
<b>4. Etapa de finalizare a cazului</b>	<b>9</b>
<b>4.1. Triaajul .....</b>	<b>9</b>
<b>4.1.1. Indicațiile triajului .....</b>	<b>10</b>
<b>4.1.2. Femei cu vârsta între 25 și 29 de ani .....</b>	<b>10</b>
<b>4.1.3. Femei care au vârsta între 30 și 64 de ani.....</b>	<b>14</b>
<b>4.2. Colposcopia .....</b>	<b>16</b>
<b>4.2.1. Ce este colposcopia.....</b>	<b>16</b>
<b>4.2.2. Indicațiile colposcopiei.....</b>	<b>17</b>
<b>4.2.3. Informarea, consilierea, programarea femeilor cu indicație de colposcopie .....</b>	<b>17</b>
<b>4.2.4. Efectuarea colposcopiei .....</b>	<b>18</b>
<b>4.2.5. Terminologia colposcopiei .....</b>	<b>20</b>
<b>4.2.6. Clasificarea zonei de transformare (ZT).....</b>	<b>21</b>
<b>4.2.7. Examinarea colposcopică a vulvei și a vaginului .....</b>	<b>22</b>
<b>4.2.8. Colposcopia la femeia în postmenopauză .....</b>	<b>23</b>
<b>4.2.9. Colposcopia la gravidă și în postpartum.....</b>	<b>23</b>
<b>4.2.10. Infecțiile, citologia și colposcopia.....</b>	<b>25</b>
<b>4.2.11. Acuratețea diagnostică a colposcopiei.....</b>	<b>26</b>
<b>4.2.12. Standarde de practică pentru colposcopia de screening.....</b>	<b>27</b>
<b>4.2.13. Centre medicale certificate pentru efectuarea de colposcopii.....</b>	<b>28</b>
<b>4.2.14. Resurse umane certificate pentru efectuarea de colposcopii în cadrul programului</b>	<b>28</b>
<b>4.2.15. Raportarea rezultatului colposcopiei .....</b>	<b>28</b>
<b>4.2.16. Colposcopia: concluzii .....</b>	<b>28</b>
<b>4.3. Biopsia și chiuretajul endocervical .....</b>	<b>29</b>
<b>4.3.1. Biopsia cervicală.....</b>	<b>29</b>
<b>4.3.2. Chiuretajul endo-cervical (CEC).....</b>	<b>30</b>
<b>4.4. Tratament .....</b>	<b>31</b>
<b>4.4.1. Proceduri terapeutice .....</b>	<b>33</b>
<b>4.4.2. Managementul pacientelor în funcție de severitatea anomaliilor citologice.....</b>	<b>35</b>



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

4.4.3. Colectarea datelor despre tratament și urmărirea leziunilor depistate la screening	
44	
4.5. Măsuri de îmbunătățire a urmăririi (follow up) .....	45
<b>Bibliografie</b>	46
Anexe	59
Clasificarea Bethesda 2014 .....	59
Citologia în mediu lichid.....	61

## Abrevieri

PNS	Programul național de screening
ASCUS	Atipii scuamoase de semnificație nedeterminată
ASCH	Atipii scuamoase care nu pot exclude o displazie severă HSIL
LSIL	Leziune intraepitelială scuamoasă de grad scăzut (displazie ușoară)(CIN I)
HSIL	Leziune intraepitelială scuamoasă de grad înalt (displazie moderată sau severă)(CIN II,III)
CIS	Carcinom in situ
AGC-NOS	Atipii ale celulelor glandular a căror semnificație nu poate fi precizată
AGC-FN	Atipii ale celulelor glandular cu suspiciuni privind existența unei leziuni neoplazice
AIS	Adenocarcinom in situ
DES	Diethylstilbestrol
ECC	Chiuretaj endocervical
HPV	Papilloma virus uman
HRT	Terapie de substituție hormonală
HSV	Virus herpes simplex
HR-HPV	Virus papillomauman de grad înalt
DIU	Dispozitiv intrauterin
FIGO	Federatia Internațională de Ginecologie și Obstetrică
HC2	Hybrid Capture 2
LBC	Citologie în mediu lichid
LEEP	Procedura electrică de excizie loop
LLETZ	Procedura electrică de excizie largă loop
MDT	Echipa multi disciplinară
COC	Contraceptive orale combinate
ZT	Zona de transformare
VAIN	Neoplazie intraepitelială vaginală
PCR	Polymerase chain reaction
NICE	Institutul național pentru excelență și sănătate

## Preambul

Metodologia finalizării cazurilor a fost elaborată în cadrul proiectului "Integrarea screeningului primar HPV în programul național de screening pentru cancerul de col uterin" contract de finanțare nr. POCU/257/4//9/120798 Cod SMIS: 120799 finanțat în cadrul Fondului Social European, Programul Operațional Capital Uman 2014-2020, Axa prioritară 4: Incluziunea socială și combaterea sărăciei, Prioritatea de investiții: Creșterea accesului la servicii accesibile, durabile și de înaltă calitate, inclusiv asistență medicală și servicii sociale de interes general implementat de Institutul Oncologic "Prof Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca în parteneriat cu Institutul Național de Sănătate Publică.

Metodologia urmărește stabilirea unor proceduri unitare în cele 4 Regiuni vizate care în Etapa II vor integra screeningul primar HPV.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

## 1. Introducere

Începând din anul 2012 Ministerul Sănătății implementează Programul național de screening pentru cancerul de col uterin. Scopul programului este prevenirea și combaterea cancerului de col uterin, obiectivul principal fiind cel de reducere a incidenței formelor invazive de boală și a mortalității datorate acestora.

Evoluția cunoștințelor privind cancerul de col uterin a permis formularea de noi strategii destinate screeningului populației în vederea reducerii mortalității prin cancer de col uterin. Strategia care s-a dovedit cea mai eficientă este cea a testării prezenței infecției cu HPV la nivelul colului uterin. Această modalitate de testare a început să înlocuiască tradiționala testare Babeș-Papanicolau. Unele țări cu tradiție în domeniul screeningului pentru cancerul de col uterin au înlocuit integral testarea citologică cu cea de depistare a HPV (de ex. Australia) altele sunt în curs de implementare de programe pilot sau de extindere progresivă de la programe loco-regionale înspre programe naționale.

Protocolul epidemiologic dezvoltat pentru actuala etapă a Programului național de screening pentru cancerul de col uterin (PNSCCU) prevede introducerea etapizată a testării HPV în programul național de screening. În perioada 2020 – 2023 testarea HPV va fi introdusă ca metodă inițială de testare în patru din regiunile de dezvoltare ale României (Nord vest, Est, Centru și Sud Muntenia) în timp ce în celelalte 4 regiuni se va utiliza în continuare ca metodă inițială de testare testul Babeș-Papanicolau (BP). Din anul 2024 va fi continuată introducerea testării HPV prin includerea celorlalte regiuni de dezvoltare în vederea utilizării acestei modalități de testare la nivelul întregii țări. În cele 4 regiuni în care se introduce testarea HPV, protocolul de screening va fi diferit în funcție de vârsta beneficiarei. Pentru femeile din grupa de vârstă 25 – 29 ani se va folosi în continuare testarea prin testul BP iar la grupa de vârstă 30 – 64 de ani, se va utiliza testarea HPV. Pentru descrierea detaliată a protocolului epidemiologic ce va utilizat în următoarea perioadă, vă rugăm consultați Protocol epidemiologic , disponibil la [---de introdus hyperlink---](#)

Prezenta metodologie este aplicabilă în regiunile în care se implementează screeningul pentru cancer de col uterin prin testare HPV.

Metodologia urmărește obiectivele definite în cadrul Metodologiei de screening fundamentat și a urmat în totalitate procesul de elaborare descris în documentul anterior menționat. Pentru detalii, vezi Metodologia de screening fundamentat ---de introdus hyperlink ---

## 2. Traseul femeii în cadrul programului de screening pentru cancerul de col uterin

Traseul beneficiarei în cadrul screeningului pentru cancerul de col uterin în regiunile în care se implementează testarea HPV este diferențiat în funcție de vârsta femeii și de rezultatele metodelor de investigare utilizate pe parcursul procesului de screening.

Din punct de vedere terminologic se impun următoarele precizări:

- În cazul cancerului de col uterin, datorită evoluției naturale a afecțiunii care presupune o durată lungă de timp, boala neoplazică este precedată de o fază de existență de stări precursore (infecții cu tulpini HPV cu oncogenitate crescută), de leziuni precanceroase care, dacă sunt tratate corect și la timp, întrerup evoluția către un cancer invaziv. Din acest motiv, la nivel internațional se consideră că în cadrul procesului de screening este necesar ca să se efectueze nu doar testarea inițială ci și toate investigațiile necesare stabilirii unui diagnostic pentru cazurile identificate drept pozitive în cadrul testului inițial de screening și toate tratamentele afecțiunilor identificate, în vederea stopării evoluției către un cancer invaziv de col uterin. Pentru situațiile cu prognostic de evoluție incert se stabilesc scheme de urmărire care să asigure o monitorizare riguroasă pentru a surprinde momentul în care se poate stabili un diagnostic cert și se poate aplica tratamentul subsecvent necesar precum și o schemă de urmărire individualizată pentru fiecare caz. Pentru cazurile diagnosticate cu cancer, procesul de screening se finalizează în momentul în care pacienta a fost trimisă către programul național de oncologie (PNO).
- Perioada cuprinsă între momentul stabilirii rezultatului pozitiv la testul inițial de screening și cel al finalizării tratamentului pentru diagnosticul stabilit prin investigațiile suplimentare efectuate sau al momentului referirii către programul național de oncologie este numită generic "finalizarea cazului".
- Pe durata vieții, femeia participă la screeningul pentru cancerul de col în runde succesive de screening, conform protocolului epidemiologic din cadrul programului de screening valabil pentru vârsta femeii. În momentul de față, pentru femeile cu domiciliul în regiunile de dezvoltare în care se implementează testarea HPV, screeningul se face o dată la 5 ani, indiferent de vârstă. Diferă însă metoda utilizată pentru testul inițial de screening (test inițial prin citologie BP la grupa de vârstă 25 – 29 ani și testare HPV la grupa de vârstă 30-64 de ani) și algoritmul urmat la cazurile care au un rezultat pozitiv la oricare dintre pașii parcurși în cadrul procesului de screening. În celelalte regiuni, screeningul se face tot o dată la 5 ani dar, la toate



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

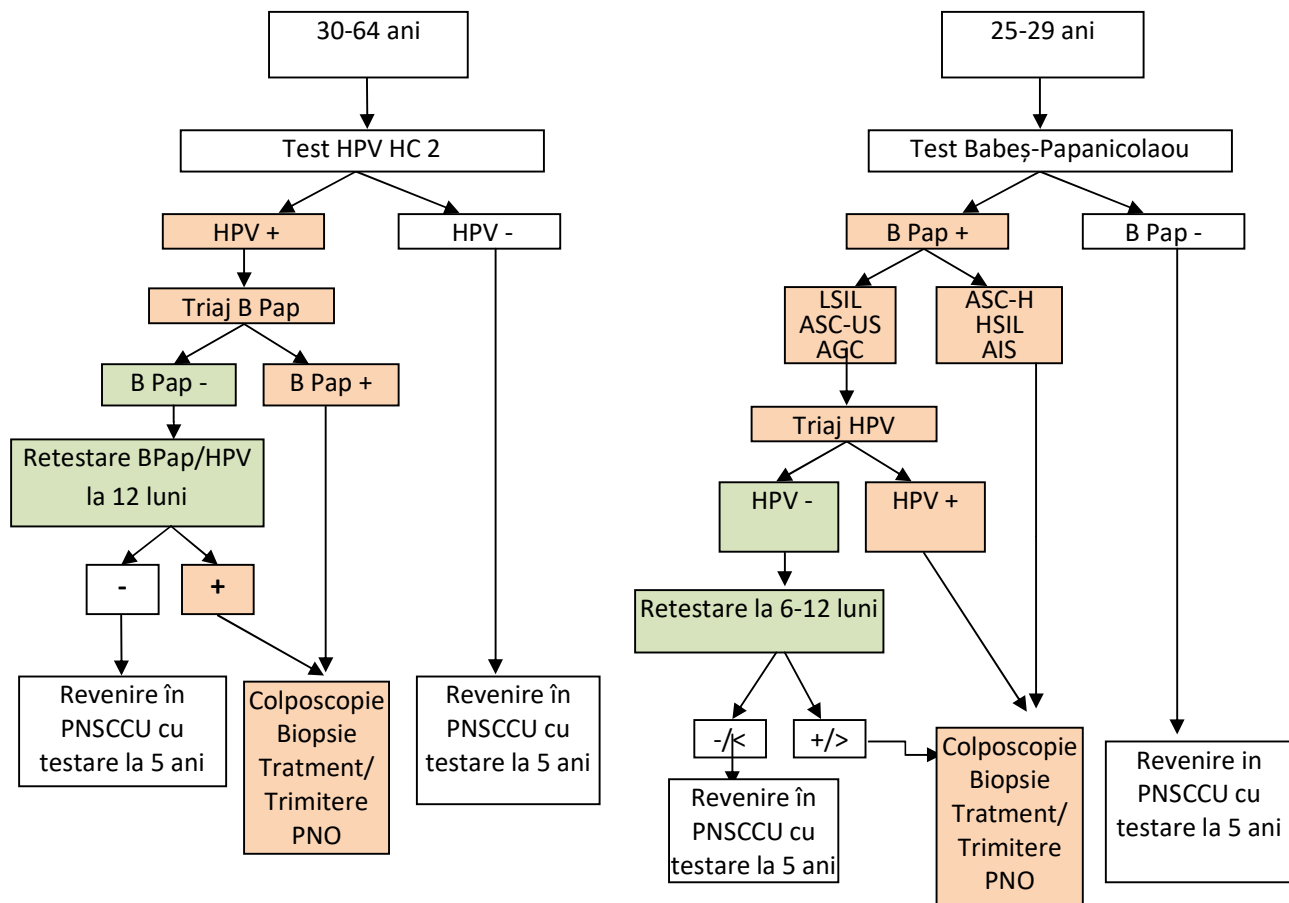
grupele de vârstă, se utilizează testarea inițială citologia BP. În cadrul unei runde de screening, în funcție de rezultatul testului inițial, femeia poate parcurge doar etapa de testare inițială (test inițial negativ) sau etapa de testare inițială și etapa de finalizare a cazului (test inițial pozitiv). Etapa de finalizare a cazului include subetapa de triaj și, în funcție de rezultatul triajului, subetapa de urmărire activă sau cea de investigații suplimentare +/- tratament.

- Pe parcursul procesului de screening (testare inițială, triaj, investigații suplimentare), rapoartele specifice fiecărei examinări vor respecta cerințele specifice modul de formulare a raportărilor dar vor include și o rezoluție finală în privința etapelor ulterioare pe care trebuie să le parcurgă femeia în cadrul screeningului. Rezoluțiile vor fi de tip "Negativ" sau "Pozitiv".
- Rezoluția "Negativ" înseamnă că la investigarea efectuată în etapa/subetapa respectivă de screening nu au fost decelate anomalii care să impună necesitatea efectuării de investigații suplimentare în vederea clarificării unui diagnostic cu semnificație prognostică pentru caz.
  - o Dacă rezoluția "Negativ" este concluzia testării inițiale femeia, până la împlinirea vârstei de 64 de ani va continua participarea la rundele următoare de screening o dată la 5 ani (în conformitate cu protocolul epidemiologic valabil în cadrul PNSCCU în momentul împlinirii vârstei).
  - o Dacă rezoluția "Negativ" este concluzia oricărei investigații din etapa de finalizare a cazului, femeia va fi urmărită în mod activ prin rechemare la testare. Traseul urmat de femeie în etapa de finalizare a cazului este în funcție de vârsta împlinită de femeie în momentul efectuării testului inițial și de rezultatul investigației efectuate, după cum este prezentat în Figura 1 de mai jos.
- Rezoluția "Pozitiv" nu are semnificația de diagnostic pozitiv de cancer ci indică faptul că pentru clarificarea cazului este nevoie de continuarea efectuării de investigații, în conformitate cu algoritmul prezentat în Figura 1 de mai jos.
- În cadrul procesului de screening există situații speciale pentru care se aplică algoritmi specifici ce vor fi menționați diferențiat. Aceste situații speciale includ dificultăți de acces (domiciliul femeii într-o zonă depărtată de unitățile medicale incluse în rețelele locale de screening precum anumite zone rurale), complianță redusă a femeilor la schemele de investigații și tratament menționate în algoritmul de bază (probabilitate mică pentru ca femeia să se adrese unei unități medicale din cadrul rețelei locale de screening pentru efectuarea de investigații suplimentare precum colposcopia, biopsie, tratament etc.). Pentru fiecare situație specială sunt menționate criteriile clare de includere și algoritmi particulari.

- Modul de finanțare a serviciilor medicale din cadrul procesului de screening este diferențiat în funcție de statusul femeii în relație cu sistemul de asigurări medicale. Acest aspect este prezentat în detaliu în Metodologia de screening fundamentat, secțiunea [...., hyperlink](#). Prezenta metodologie nu face mențiuni la modul de finanțare deoarece acestea suferă modificări în funcție de Contractul cadru și normele de aplicare precum și al finanțărilor programelor susținute din fonduri internaționale și ar implica modificarea prezentului document oricâteori ar interveni modificări ale acestor reglementări.
- Prezenta metodologie este dezvoltată pe baza aspectelor anterior menționate.

Traseul femeii din momentul în care la testul inițial a fost stabilit un rezultat pozitiv este prezentat schematic în Figura 1.

**Figura1.**



### 3. Etapa de testarea inițială

Aspectele privitoare la invitarea femeilor și informarea lor sunt prezentate în Metodologia de strategie fundamentată [hyperlink](#) și Protocolul de invitare, informare [hyperlink](#).





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Metoda utilizată pentru testarea inițială este diferită în funcție de vârsta femeii. La femeile cu vârsta cuprinsă între 25 și 29 de ani testarea inițială se face prin testare citologică Babeș-Papanicolaou, în timp ce la femeile din grupa de vârstă 30-64 de ani, testarea inițială se face prin test HPV.

Aspectele privitoare la recoltarea eșantioanelor pentru testarea inițială sunt prezentate în Protocolul de recoltare [hyperlink](#), iar cele privind prelucrarea probelor, citire și raportare rezultate în Protocolul de testare citologică și HPV -- [hyperlink](#). În Anexa sunt prezentate Formularele de raportare rezultat testare inițială pentru testarea HPV și testarea BP.

#### 4. Etapa de finalizare a cazului

Finalizarea cazului include subetapa de triaj, cea de investigații suplimentare și cea de tratament și supraveghere ulterioară, în funcție de caz. Dacă în oricare dintre aceste subetape se pune diagnostic de cancer invaziv de col, cazul se trimite imediat către Programul național de oncologie (PNO), fără a mai fi necesară parcurgerea celorlalte subetape din algoritmi.

Finalizarea cazului parcurge etape diferite la diferite grupe de femei. Diferențierea în finalizarea cazului este determinată de nevoia de a face sau nu o subetapă de triaj. Triaajul este și el diferențiat prin metoda folosită, în funcție de vârstă femeii, respectiv metoda folosită pentru testarea inițială (vezi Figura 1).

Informarea și consilierea femeilor cu rezultate pozitive la testul inițial fac parte din etapa de finalizare a cazului. Informarea și consilierea femeilor cu rezultate pozitive la testul inițial începe odată cu comunicarea rezultatului pozitiv al testării inițiale. Femeia va primi noi informații privitoare la semnificația acestui rezultat și a pașilor următori pe care este recomandat să îi parcurgă în vederea stabilirii unui diagnostic și opțiunile terapeutice subsecvente disponibile. Informarea, rechemarea și programarea femeilor care au nevoie de triaj este descrisă în detaliu în Protocolul de invitare, informare, programare a beneficiarelor [hyperlink](#). Comunicarea rezultatului pozitiv al testului inițial este asigurată de medicul de familie și call center. Cu această ocazie se asigură informarea femeii în privința semnificației rezultatului pozitiv și ai pașilor ulterior pe care va trebui să îi parcurgă în cadrul etapei de finalizare a cazului. Femeia la care se face triaj va fi informată în privința testului de triaj, a unității medicale unde poate face testul de triaj HPV și va fi sprintată pentru programarea testării. Tot cu această ocazie va fi informată în privința disponibilității serviciilor de suport, așa cum este descris în Protocolul pentru serviciile de sprijin/suport pentru paciente cu teste pozitive [hyperlink](#).

##### 4.1. Triaajul

Dezvoltarea cunoștințelor și dovezilor științifice privitoare la evoluția leziunilor colului uterin către neoplazii a permis formularea unor noi standarde și protocoale practice aplicabile în screeningul pentru cancerul de col uterin și managementul leziunilor precursore neoplazicilor. Acestea țin cont de durata lungă de timp a evoluției naturale a bolii neoplazice cervicale, a relației dintre infecția HPV și această evoluție și a progresului continuu înregistrat în

domeniul tehnicilor și tehnologiile de depistare a HPV și atipiilor observabile la nivelul colului uterin. Dovezi științifice ferme susțin importanța asigurării unei compliance crescute a femeilor la etapele procesului de screening, a reducerii stresului la femeile care sunt expuse unor investigații multiple. Reducerea numărului de vizite pe care trebuie să le facă femeia la cabinetele medicale s-a dovedit un factor important pentru creșterea participării femeilor la programele de screening. Această reducere se poate asigura prin protocoale clinice din care se elimină investigațiile suplimentare care nu sunt necesare pentru stabilirea statusului de sănătate ale femeii fără a fi influențat prognosticul de agravare și prin oferirea cât mai multor investigații și intervenții din cadrul celor impuse de bunele practici cu ocazia aceleiași vizite la cabinet. În același timp, utilizarea judicioasă a fondurilor destinate programelor de screening, programe cunoscute ca fiind costisitoare pentru a se dovedi eficiente asigură durabilitatea programelor. În acest context, standardele internaționale actualizate includ noi protocoale de practică în care investigațiile neesențiale sunt înlocuite prin urmăriri active atente, fără prejudicierea prognosticului favorabil al evoluției unui caz. Prezenta metodologie a fost dezvoltată pe baza ultimelor standarde internaționale publicate și va fi revizuit continuu, în funcție de actualizările ce vor fi publicate.

Nu toate femeile care au un rezultat pozitiv la testul inițial de screening pentru cancerul de col uterin au un beneficiu prognostic din efectuarea subsecventă imediată a unei colposcopii. Pentru unele femei, colposcopia se poate face mai târziu, în funcție de evoluția situațiilor identificate prin testul inițial. Această evoluție se verifică prin retestări periodice. Ca atare, între etapa de testare inițială și efectuarea colposcopiei la cazurile pozitive identificate, pentru unele grupe de femei s-a introdus o etapă intermediară de triaj care diferențiază femeile cu test inițial pozitiv care se face imediat colposcopie de cele la care este suficientă urmărirea activă.

#### **4.1.1. Indicațiile triajului**

Triajul este indicat la următoarele grupe de femei:

- Femei din grupa de vârstă 25 – 29 de ani cu rezultat pozitiv la testarea inițială la care citologia a identificat atipii LSIL, ASC-US și AGC
- Femei din grupa de vârstă 30 – 64 de ani cu rezultat pozitiv la testarea inițială HPV

#### **4.1.2. Femei cu vârsta între 25 și 29 de ani**

La femeile din această categorie de vârstă la care testul inițial are rezultat pozitiv se vor pași diferiți în cadrul etapei de finalizare a cazului, în funcție de rezultatul citologic BP.

Pentru a putea înțelege importanța respectării algoritmului ce stă la baza traseului femeii cu rezoluție "Pozitiv", personalul implicat în pașii ulteriori testării citologice trebuie să cunoască semnificația raportului de analiză citologică. În cadrul programului, raportul testării citologice este formulat în conformitate cu sistenu național standard de clasificare (Sistemul Bethesda 2014 - TBS vezi Anexa 1). Categoria “negativ pentru leziuni intraepiteliale sau



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

malignitate” în TBS regroupează categoriile”“normal și modificări benigne” folosite în alte sisteme. Dacă raportul citologic al testării inițiale va avea menționată rezoluția "Negativ", femeia va fi rechemată în următoarea rundă de screening, în conformitate cu vârsta pe care o va avea la data derulării runde respective.

Pentru femeile care la testarea inițială prin citologie Rezoluția este "Pozitiv", pașii următori sunt dictați de informații incluse în raportul testării citologice. Există multe diferențe din punct de vedere lingvistic și terminologic între sistemele folosite pentru descrierea spectrului de modificări celulare premaligne, în continuare descrise ca fiind displazii ușoare, moderate sau severe/carcinom in-situ, care, în linii mari, se corelează cu neoplazia cervicală intraepitelială (CIN) gradele 1-3. În citologie spectrul displazie/CIN a fost simplificat în TBS ca leziune intraepitelială scuamoasă cu grad scăzut și înalt (LSIL și HSIL). Sistemele numerice (Papanicolau I-V ) nu ar mai trebui folosite și nici termeni precum “discarioză”. Termenul de SIL este cel recomandat astăzi. Termenul de CIN ar trebui rezervat mai degrabă pentru diagnosticul histopatologic decât pentru diagnosticul citologic.

Modificarea terminologiei specifice este dificilă la nivelul întregii țări, dar este recomandabil ca toate terminologiile citologice locale să fie transferabile în TBS din moment ce acest sistem este folosit frecvent în ziua de azi.

Dacă raportul va include mențiunea Anomalii ale celulelor epiteliate, atunci va fi menționat și tipul de anomalii identificate . La marea majoritate a acestor cazuri se identifică atipii la nivelul celulelor scuamoase (Atypical squamous cells – ASC). Trebuie subliniat faptul că includerea în categoria ASC se face pe baza interpretării întregului eșantion și nu pe atipiile observate doar la nivelul unora dintre celule. Această categorie include mai multe subcategorii ce impun pași diferiți în procesul de triaj:

- LSIL - leziune intraepitelială scuamoasă cu grad scăzut (LSIL) (cuprinzând: HPV/ displazie ușoară/ modificări celulare sugestive pentru CIN 1). LSIL include modificări cunoscute ca fiind asociate cu infecția HPV, cel mai frecvent manifestată prin prezența coilocitelor. Deoarece LSIL nu poate fi diferențiat de infecția HPV tranzitorie numai prin citologie, apare justificată supravegherea în vederea identificării cazurilor care progresează spre o leziune HSIL.
- HSIL - leziune intraepitelială scuamoasă cu grad înalt (HSIL) (cuprinzând: modificări celulare sugestive pentru CIN 2/displazie moderată, CIN 3/displazie severă/carcinom in situ). Categoria HSIL este definită ca și leziunea intraepitelială scuamoasă cu risc semnificativ de transformare într-un carcinom invaziv în absența tratamentului. Ea cuprinde leziunile anterior încadrate ca și CIN2/displazie moderată, CIN3/displazie severă și carcinomul in situ (CIS). Cele mai multe sisteme terminologice includ în aceeași categorie “leziuni cu grad înalt” atât displazia moderată cât și cea severă. Indiferent dacă managementul clinic pentru displazia moderată este diferit de cel pentru displazia severă, displazia moderată trebuie categorisită ca fiind mai degrabă de grad înalt decât de grad scăzut

- Carcinomul invaziv cu celule scuamoase. În cazul în care sunt prezente modificări citologice care sugerează posibilitatea de invazie se recomandă biopsie pentru stabilirea diagnosticului de certitudine. Cele mai multe sisteme incluzând TBS recunosc importanța raportării acestor modificări și definesc o categorie separată pentru cel mai comun tip de carcinom invaziv (carcinomul cu celule scuamoase) sau pentru modificările în care tipul celular al cancerului invaziv nu este evident.
- Celule scuamoase atipice/borderline (ASC-US). Această subcategorie este rezervată pentru cazurile în care există dubii în ceea ce privește caracterul reactiv sau neoplazic al modificărilor celulare. Majoritatea acestor modificări sugerează LSIL/displazie ușoară și sunt descrise în TBS ca celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată (ASC-US). S-a decis să se mențină această categorie, care s-a dovedit a fi asociată în aproximativ 10% din cazuri cu leziuni de tip HSIL/CIN 2-3 în biopsii. Această categorie diagnostică nu trebuie să depășească 3% din frotiuri, dar rata acestui diagnostic depinde de rata diagnosticurilor de LSIL și HSIL.
- Celule scuamoase atipice – nu se exclude o leziune HSIL (ASC-H). ASC-H este un subgrup al modificărilor borderline/atipice în care modificările ridică suspiciunea de HSIL și, ocazional, de carcinom invaziv. Acest diagnostic este folosit când celulele anormale sunt extrem de puține pentru un diagnostic cert. Cele mai multe sisteme recomandă ca aceste cazuri care ar trebui să fie rare, să fie raportate într-o categorie separată. Acest termen nu ar trebui aplicat la mai mult de 5-10% din cazurile cu atipii ale celulelor scuamoase și este des asociat cu HSIL/ CIN 2-3, confirmat de biopsia sub control colposcopic.

Raportul pentru cazurile cu rezoluție "Pozitiv" poate menționa decelarea de anomalii ale celulelor glandulare. Leziunile glandulare sunt mai puțin frecvente decât cele ale celulelor scuamoase, dar formează un grup important pentru că sunt mai greu de identificat prin screening citologic și sunt mai greu de recunoscut la colposcopie.

- Adenocarcinomul endocervical in situ. AIS este definit ca un subtip recunoscut în multe terminologii incluzând TBS.
- Adenocarcinomul. La fel ca în cazul carcinomului cu celule scuamoase, diagnosticul de invazie necesită biopsie histologică. În unele cazuri există modificări citologice ce sugerează adenocarcinom invaziv. Este recunoscută dificultatea de a distinge adenocarcinomul in situ de cel invaziv și aceste entități sunt incluse în "neoplazii glandulare". Este posibilă distingerea modificărilor citologice ce sugerează adenocarcinomul endometrial sau extrauterin de adenocarcinomul endocervical din punct de vedere citologic și aceasta ar trebui specificată în rezultat.
- Atipii/modificări borderline în celulele glandulare. La fel ca în cazul modificărilor celulelor scuamoase, există cazuri când modificări ambigue ale celulelor glandulare sunt raportate de citologie. TBS identifică ca fiind un grup separat cel al "celulelor



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

atipice glandulare" (AGC). Modificările celulelor glandulare în citologia cervicală sunt diverse și, unde e posibil, examenul citologic trebuie să distingă dacă modificările sunt mai degrabă endometriale decât endocervicale. În anumite situații (de exemplu în prezența DIU), modificările atipice/borderline ale celulelor glandulare pot fi considerate probabil benigne și se poate recomanda o repetare imediată. Astfel de modificări trebuie investigate dacă ele persistă și după repetare. Mai mult, dacă modificările sunt în favoarea neoplaziei glandulare, dar sunt insuficiente pentru un diagnostic ferm, a fost propusă de către TBS categoria "celule glandulare atipice, sugerând neoplazia" ("favor neoplazia"). Această categorie este slab definită pe criterii morfologice, dar de vreme ce identificarea celulelor glandulare atipice este des asociată cu neoplazia, este obligatorie recomandarea pentru investigare.

În grupa de vârstă 25 – 29 de ani nu toate femeile care au rezultat pozitiv la testul inițial de citologie trebuie să continue efectuarea imediată de investigații suplimentare și efectuarea unei colposcopii. Dacă subgrupele de atipii celulare sunt LSIL, ASC-US și AGC se va face triajul cazurilor la care se va face colposcopie printr-o testare HPV.

**Subliniem faptul că la femeile care au pe citologia BP inițială atipii celulare ASC-H, HSIL și AIS, pasul următor este efectuarea colposcopiei.**

**Nu toate femeile cu citologie BP inițială cu anomalii tip LSIL, ASC-US și AGC au indicație imediată de colposcopie.** La acestea se efectuează un test de triaj care să le diferențieze pe cele pentru care este indicată efectuarea imediată a colposcopiei de cele la care este suficientă o supraveghere în timp care să asigure urmărirea în timp a evoluției atipiilor înregistrate.

**Pentru triaj se utilizează testarea HPV.** Dacă testul de triaj HPV este pozitiv, cazul se trimite la colposcopie. Dacă testul de triaj HPV este negativ, cazul se include într-o schemă de urmărire activă cu retestare periodică.

Supravegherea activă cu retestare periodică are drept obiectiv urmărirea în timp evoluției locale la nivelul colului uterin.

- Dacă la retestare testul HPV este pozitiv, cazul se trimite la colposcopie
- Dacă la retestare citologia înregistrează o creștere a gradului de atipii față de rezultatul citologiei anterior efectuate, cazul se trimite la colposcopie.
- Toate femeile la care testul HPV este negativ și citologia înregistrează o evoluție favorabilă în sensul reducerii gradului de atipie sau dispariția atipiilor față de rezultatul citologiei anterior efectuate se vor întoarce la screeningul de rutină, efectuat o dată la 5 ani.

Pentru efectuarea triajului femeia trebuie rechemată într-un centru de prelevare din cadrul rețelei regionale de testare. Prelevarea de eșantioane în vederea testării HPV se va face în



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

conformitate cu prevederile Protocolului pentru recoltare [hyperlink](#), cu asigurarea standardelor menționate.

Eșantioanele sunt trimise pentru prelucrare și interpretare la laboratorul central regional. Testele HPV pentru triaj sunt efectuate în laboratorul central regional, care furnizează centrelor de prelevare dispozitivele de prelevare și asigură transportul probelor, înregistrarea lor și comunicarea rezultatelor și indicațiilor prin intermediul Platformei InfoScreen (probele sunt colectate de la centrele de prelevare săptămânal) (detalii în Metodologia de screening fundamentat [hyperlink](#), Protocol recoltare [hyperlink](#))

#### 4.1.3. Femei care au vârsta între 30 64 de ani

După cum a fost menționat anterior prezenta metodologie este aplicabilă doar în cele 4 regiuni de dezvoltare (Nord Vest, Est, Centru și Sud Muntenia) în care se implementează screeningul pentru cancer de col prin testare HPV. Reiterăm faptul că prezenta metodologie descrie în mod specific furnizarea serviciilor de screening pentru cancerul de col care vor fi implementate în cadrul proiectelor Etapa II susținute pentru beneficiarele proiectelor din fonduri FSE/POCU și din fondurile asigurate prin sistemul de asigurări pentru sănătate. În celelalte celelalte 4 regiuni de dezvoltare va continua implementarea PNSCCU în conformitate cu prevederile Contractului cadru.

Algoritmul derulării screeningului pentru femeile cu vârsta cuprinsă între 30 și 64 de ani este prezentat în Figura 1.

Testarea inițială a femeilor din această categorie de vârstă se realizează prin testarea HPV. Toate femeile care au un rezultat pozitiv la testarea inițială vor continua procesul de screening prin etapa de finalizare a cazului.

Pentru categoria de vârstă 30 - 64 de ani, toate femeile cu test HPV inițial pozitiv sunt incluse într-o subetapă de triaj pentru a le diferenția pe cele care au nevoie imediată de continuarea investigațiilor prin colposcopie de cele care vor fi incluse într-o schemă de supraveghere activă, fără a avea nevoie de efectuarea imediată a unei colposcopii. Această abordare se bazează pe Ghidurile internaționale actualizate de la nivel european și din alte state cu programe de screening ce și-au dovedit eficacitatea (SUA, Canada, Australia, Noua Zeelandă). Dovezile care au stat la baza dezvoltării acestei noi politici de screening pentru cancerul de col uterin sunt detaliate în Metodologia de screening fundamentat [hyperlink](#).

Triajul urmărește, ca și la cealaltă grupă de vârstă, diferențierea cazurilor care au indicație pentru colposcopie imediată de cele care nu au beneficii privind prognosticul de evoluție prin efectuarea imediată a unei colposcopii.

Triajul la această grupă de vârstă se face prin citologie BP.

În funcție de dotarea tehnică disponibilă în regiunea de dezvoltare, pentru efectuarea citologiei de triaj poate fi necesară sau nu rechemarea femeii pentru recoltarea unui nou eșantion. În regiunile care dispun de aparatura necesară citologiei monostrat cu recoltare-



stocare în mediu lichid (tip thinprep), pentru efectuarea investigației citologice pentru triaj la femeile cu rezultat HPV+ la testarea inițială nu este necesară prelevarea unui eșantion nou deoarece citologia se poate efectua în eșantionul prelevat inițial pentru testarea HPV. Detalii privind citologia în mediu lichid sunt prezentate în Anexa 2. În regiunile unde această dotare nu este disponibilă, femeile trebuie rechemate pentru recoltarea pentru citologie convențională. Detalii ce descriu modul de realizare a suportului pentru citologie, procesarea, interpretarea și raportarea rezultatelor sunt descrise în detaliu în Protocoalele de testare.

Dacă testul de triaj citologic este negativ, cazul se include într-o schemă de urmărire activă cu retestare periodică la 6-12 luni. Există dovezi care demonstrează o reducere de 61% până la 84% a riscului de a dezvolta cancer de col uterin în intervalul de trei până la cinci ani, în urma citologiei cervicale negative.

- Dacă la retestare testul HPV este pozitiv, cazul se trimite la colposcopie
- Dacă la retestare citologia înregistrează o creștere a gradului de atipii față de rezultatul citologiei anterior efectuate, cazul se trimite la colposcopie.
- Toate femeile la care la retestare testul HPV este negativ și citologia înregistrează o evoluție favorabilă în sensul reducerii gradului de atipie sau dispariția atipiilor față de rezultatul citologiei anterior efectuate se vor întoarce la screeningul de rutină, efectuat o dată la 5 ani.

Dacă testul de triaj citologic este pozitiv, cazul se trimite la colposcopie.

Așa cum a fost menționat, informarea și consilierea femeilor cu rezultate pozitive la testul inițial fac parte din etapa de finalizare a cazului. Informarea și consilierea femeilor cu rezultate pozitive la testul inițial începe odată cu comunicarea rezultatului pozitiv al testării inițiale. Femeia va primi noi informații privitoare la semnificația acestui rezultat și a pașilor următori pe care este recomandat să îi parcurgă în vederea stabilirii unui diagnostic și opțiunile terapeutice subsecvente disponibile. Informarea, rechemarea și programarea femeilor care au nevoie de triaj este descrisă în detaliu în Protocolul de invitare, informare, programare a beneficiarelor [hyperlink](#). Comunicarea rezultatului pozitiv al testului inițial este asigurată de medicul de familie și call center. Cu această ocazie se asigură informarea femeii în privința semnificației rezultatului pozitiv și ai pașilor ulteriori pe care va trebui să îi parcurgă în cadrul etapei de finalizare a cazului. Femeia la care se face triaj va fi informată în privința testului de triaj, a unității medicale unde poate face testul de triaj HPV și va fi sprijinită pentru programarea testării. Informațiile privitoare la triaj trebuie adaptate în funcție de nevoia de a rechema sau nu femeia pentru recoltarea unui eșantion nou pentru triaj. Tot cu această ocazie va fi informată în privința disponibilității serviciilor de suport, așa cum este descris în Protocolul pentru serviciile de sprijin/suport pentru paciente cu teste pozitive [hyperlink](#).

## Repetarea TBP/citologiei



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

După examenul citologic, epiteliul cervical necesită timp pentru regenerare. TBP (examenul citologic) nu ar trebui repetat mai devreme de 3 luni de la prima testare. Repetarea testului citologic este o opțiune acceptabilă când rezultatul primului test arată ASCUS/ASC-US (1) sau LSIL, precum și în cazul în care acel prim rezultat este nesatisfăcător. În ultimul caz, laboratorul ar trebui să furnizeze informații suplimentare pentru o recoltare cât mai corectă și instrumente potrivite persoanei care recoltează. În cazuri în care există suspiciuni de infecții, înainte de repetarea testului este necesar tratamentul acestora. La fel, dacă rezultatul inițial a indicat aspecte de atrofie, repetarea testului ar trebui să se facă după tratamentul cu estrogeni.

## 4.2. Colposcopia

După cum a fost deja menționat, traseul urmat de femei începând cu etapa efectuării colposcopiei este același pentru toate femeile, indiferent de grupa de vârstă din care fac parte.

### 4.2.1. Ce este colposcopia

În cadrul procesului de screening colposcopia este o investigație suplimentară care oferă dovezi suplimentare despre natura modificărilor decelate în etapele anterioare. În momentul examinării, colposcopiștii trebuie să aibă acces la raportul de citologie. Rolul colposcopistului este de a identifica sursa celulelor anormale și de a lua o decizie în cunoștință de cauză dacă este sau nu necesar vreun tratament. În cazul nevoii de tratament, colposcopistul va decide metoda de tratament adecvată pentru fiecare femeie. Colposcopistul stabilește și monitorizarea necesară pentru fiecare caz. Recomandările internaționale sunt concordante în privința liniilor directe pentru managementul ASC-US și HSIL. Pentru LSIL însă, nu există încă un accord privind o metodă optimă de management, deoarece în prezent nu există dovezi care să susțină nici o metoda de management ca fiind mai eficientă în comparație cu altele.

Când rezultatele citologiei arată atipii celulare, scopurile colposcopia se face cu scopul de a evalua femeia cu citologie anormală și suspiciuni de probleme cervical, având ca obiective:

1. determinarea poziției anatomice/localizării precise a zonei de transformare (ZT)
2. confirmarea sau infirmarea suspiciunii citologice de CIN
3. confirmarea sau infirmarea cancerului invaziv
4. recunoașterea sau respingerea bolii glandulare
5. facilitarea tratamentului și monitorizarea progresiei/regresiei CIN

Efectuarea doar a colposcopiei permite cu o probabilitate crescută depistarea bolii premaligne dar specificitatea evaluării este totuși scăzută. Colposcopia este o metodă esențială de selecție pentru managementul femeilor cu citologie anormală.

Reiterăm faptul că prezenta metodologie este aplicabilă în cele 4 regiuni de dezvoltare în care se implementează proiectele finanțate prin Programul Operațional Capital Uman, proiectele Fii responsabilă de sănătatea ta – programe regionale de prevenție, depistare precoce, diagnostic și tratament precoce al cancerului de col uterin – etapa II Nord-Vest, Centru, Sud Muntenia și Nord Est. În conformitatea cu prevederile Ghidului solicitantului costurile





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

privind efectuarea colposcopiilor sunt finanțate prin proiect doar pentru femeile neasigurate indiferent de categoria de vârstă din care fac parte. Pentru toate celelalte femei, costurile aferente efectuării colposcopiei sunt finanțate prin Contractul cadru.

#### 4.2.2. Indicațiile colposcopiei

În cadrul etapei de finalizare a cazului, colposcopia se face la următoarele grupuri de femei:

- Vârsta 25 – 29 ani și test inițial de citologie BP + cu ASC-H, HSIL și AIS
- Vârsta 25 – 29 ani, test inițial de citologie BP + cu LSIL, ASC-US, AGC și triaj HPV+
- Vârsta 25 – 29 ani, test inițial de citologie BP + cu LSIL, ASC-US, AGC și triaj HPV- imediat după ce în programul de supraveghere activă la unul din testele periodice rezultatul este HPV+ sau citologia evidențiază o creștere a gradului de atipii celulare față de citologia anterior efectuată
- Vârsta 30 – 64 ani, test inițial HPV+, test triaj citologic BP+
- Vârsta 30 – 64 ani, test inițial HPV+, test triaj citologic BP- imediat după ce în programul de supraveghere activă la unul din testele periodice rezultatul este HPV+ sau citologia evidențiază o creștere a gradului de atipii celulare față de citologia anterior efectuată
- Situația special în care există 3 eșantioane consecutive pentru interpretare citologică raportate ca fiind necorespunzătoare - femeia trebuie să fie trimisă la colposcopie într-un interval de maxim 6 săptămâni de la sesizarea acestei situații. Trimiterea femeilor la colposcopie după trei examinări citologice în care eșantioanele consecutive au fost considerate ca fiind necorespunzătoare este un punct de bună practică. Cancerle invazive pot fi asociate cu eșantioane pentru citologie care nu conțin celule anormale. Femeile cu froiuri persistente inadecvate trebuie să fie supuse colposcopiei pentru a exclude cancerul invaziv.

#### 4.2.3. Informarea, consilierea, programarea femeilor cu indicație de colposcopie

Informarea și consilierea femeilor care au indicație de colposcopie se face în conformitate cu Metodologia activității de informare, educare, conștientizare a grupului țintă a serviciilor de screening pentru cancerul de col uterin [hyperlink](#).

Programarea femeilor se face cu ajutorul platformei informatice InfoScreen la toate cabinetele certificate pentru efectuarea de colposcopii în cadrul proiectului și/sau cu ajutorul Call centerului.

Fiecare femeie ar trebui informată oral și în scris despre rezultatele testelor.

În cadrul programelor de screening cervical, un rezultat care să arate anomalii sau /și trimiterea la colposcopii sau tratament pot genera anxietate. Următoarele aspect trebuie luate în considerare pentru a reduce anxietatea femeilor incluse în programul de screening cervical:

1. fiecare femeie ar trebui să primească informații oral și în scris înainte și după efectuarea TBP. Ea ar trebui asigurată și reasigurată că va primi rezultatele fie verbal (dacă este posibil, prin telefon) și în scris.
2. fiecare femeie ar trebui să primească informații verbal și în scris înainte de examenul colposcopic.
3. consilierea ar trebui să fie parte integrantă a colposcopiei
4. femeia ar trebui să primească în scris o invitație pentru colposcopie, aceasta conținând clar: numele persoanei de contact, număr de telefon și data la care trebuie să se prezinte pentru colposcopie
5. în timpul colposcopiei, persoana care face examinarea ar trebui să ofere informații femeii în legătură cu pașii examinării. Trebuie să se spună că rezultatul complet în scris urmează să îl primească într-un anumit interval (de precizat)
6. dacă vizita/consultația pentru colposcopie a inclus și tratamente, atunci rezultatele biopsiei excizionale sau ale puncției – biopsice ar trebui comunicate femeii cât mai curînd.
7. informațiile ar trebui să fie accesibile și grupurilor minoritare/de refugiați.

#### 4.2.4. Efectuarea colposcopiei

Colposcopul este un instrument optic care permite observarea colului uterin și a vaginului sub iluminare optică la mărire între 6X și 40X.

La femeile aflate în premenopauză, examinarea poate fi efectuată în orice fază a ciclului menstrual, dar în mod ideal se efectuează în timpul fazei estrogenice. La femeile cu epiteliu cervical atrofic, evaluarea poate fi neconcludentă, caz în care examinarea trebuie repetată după ce femeia a efectuat un tratament cu estrogen parenteral sau vaginal. În mod ideal, este mai bine să nu se efectueze colposcopia după efectuarea unui frotiu cervical, deoarece răzuirea colului uterin poate provoca sângerare și poate face mai dificilă evaluarea epitelului.

După consiliere, femeia se așează pe masa de consultație. După examinarea macroscopică a vulvei, se introduce un specul vaginal adecvat, care permite vizualizarea colului uterin, având grijă să nu se rănească colul uterin. Colul uterin este spălat cu ser fiziologic, pentru a înlătura excesul de mucus, sânge și diferite secreții vaginale. Un filtru verde poate fi utilizat în această etapă a examinării pentru a facilita evaluarea prin creșterea capacității de observare a arhitecturii vasculare, a capilarelor cervicale subepiteliale. Ulterior, pe cervix se aplică o soluție de 3 – 5 % de acid acetic, fond pe care pot fi observate zone “aceto-albe” de boală premalignă. O reacție aceto-albă apare când epiteliul squamos este anormal. Zona ar trebui examinată după minimum 20 de secunde. Acidul acetic determină edem tisular și coagularea superficială a proteinelor intracelulare, ceea ce reduce transparența epitelului. În timpul acestui proces capilarele subepiteliale sunt mai puțin vizibile și chiar epiteliul apare de culoare albă. Motivul pentru care colposcopia are o specificitate joasă este acela că nu toate zonele care apar albe/decolorate sunt premaligne. Din păcate, nu toate zonele epitelului aceto-alb indică prezența bolii premaligne, de exemplu, zonele de metaplazie imatură sunt aceto-albe. Epiteliul aceto-alb poate fi observat în următoarele situații:

- metaplazie scuamoasă imatură
- vindecarea/regenerarea epitelului
- zonă de transformare congenitală

- infecție cu HPV
- neoplazie intrapitelială cervicală
- combinație de CIN și HPV
- carcinomul invaziv al celulelor scuamoase
- adenocarcinom

Specialistul colposcopist este instruit să recunoască epiteliul scuamos original, epiteliul columnar, joncțiunile scuamo-columnare și zona de transformare. Modificările premaligne apar în zona de transformare, motiv pentru care este foarte important ca examinatorul să identifice, recunoască și evalueze corect această zonă și să decidă dacă este sau nu normală.

Zona de transformare este acea parte a cervixului care în viața fetală este acoperită de epiteliu columnar și care, prin procesul de metaplazie, devine scuamos, fenomen normal, care se petrece la fiecare femeie. Aria epiteliului columnar care prin procesul de metaplazie devine scuamos este denumită zonă de transformare (ZT). Stimulul acestui proces este pH-ul vaginal. Procesul de metaplazie începe sub influența estrogenilor materni, anterior nașterii sau la foarte scurtă perioadă după naștere. Procesul este frenat până la pubertate, perioadă în care, sub stimularea propriilor estrogeni, pH-ul redevine din nou acid și orice epiteliu columnar expus acidității vaginale se transformă prin metaplazie în epiteliu scuamos. Importanța zonei de transformare este dată de faptul că aici se dezvoltă CIN care nu poate fi depistat și înlăturat, putând progresa spre carcinom scuamos invaziv.

Zona de transformare este ușor de identificat de către colposcopist datorită prezenței chisturilor Naboth, deschiderii glandelor și vascularizației caracteristice.

Zona de transformare congenitală (ZTC) este parte a colului uterin (și uneori a vaginului) care în viața fetală conținea epiteliu columnar, dar care încă din timpul perioadei fetale și imediat după naștere se transformă din epiteliu columnar în epiteliu scuamos prin procesul de metaplazie. Recunoașterea ZTC poate fi uneori dificilă, dar principala caracteristică este aceea de a fi aceto-alb palid, nu se colorează de la soluția de Lugol iar un ochi mai puțin experimentat poate să o confunde cu starea de CIN de grad redus.

Dacă joncțiunea scuamo-columnară nu poate fi văzută pentru că transformarea se extinde în canalul endocervical, ar trebui utilizat un specul endocervical (pentru partea joasă a endocolului). Dacă zona de transformare poate fi integral vizualizată, se consideră că examenul colposcopic este satisfăcător. Dacă această zonă nu poate fi integral vizibilă, (pentru că joncțiunea scuamo-columnară se extinde în canalul cervical, neputând fi accesibilă colposcopiei), se consideră că examenul colposcopic este nesatisfăcător.

Aplicarea soluției de Lugol (testul Schiller) determină o colorare omogenă maronie/brună a epiteliului scuamos normal, pentru că acest țesut e bogat în glicogen care se colorează în maro la contactul cu soluția de iod. Pe de altă parte, celulele premaligne sunt deficitare în glicogen, de aceea colorarea acestora este deficitară. Aplicarea soluției de Lugol urmărește să delimiteze zonele anormale înainte de instituirea unui tratament. Totuși, cei mai mulți specialiști în colposcopie consideră că utilizarea de rutină a soluției de Lugol nu aduce prea multe beneficii: trebuie subliniat faptul că nu toate epiteliile sărace în glicogen sunt anormale, astfel: metaplazia imatură scuamoasă, epiteliul pe cale de refacere/vindecare, zona de

transformare congenitală și epiteliul normal afectat de virusul Papilloma pot să nu conțină glicogen și să nu se coloreze la aplicarea soluției de iod.

NOTĂ: un test Schiller este considerat pozitiv dacă zona vizată nu se modifică la aplicarea soluției de iod.

Examinarea colposcopică completă necesită observarea epiteliului scuamos original, a întregii zone de transformare, a joncțiunii squamo-columnară și a unei zone cât mai mari de epiteliu columnar posibil. Localizarea joncțiunii squamo-columnare este o procedură cheie în evaluarea colposcopică. Dacă joncțiunea squamo-columnară nu este vizibilă sau este parțial vizibilă, adică dacă limita superioară (endocervicală) a epiteliului scuamos normal sau atipic nu este vizibilă complet, examenul este nesatisfăcător. Pe măsură ce speculul este retras, trebuie inspectat vaginul.

Odată ce examinarea colposcopică este finalizată, este esențial ca toate observațiile să fie introduse pe o diagramă structurată de colposcopie. Diagrama ar trebui să prezinte situația joncțiunii squamo-columnară și să definească în mod clar topografia și natura diferitelor leziuni, precum și locurile de biopsie, dacă au fost efectuate.

#### **Caracteristici ale colposcopiei sugestive pentru CIN**

În cazul stărilor premaligne este posibil să apară modificări ale arhitecturii vasculare subepiteliale, care pot fi sumarizate astfel:

- punctuația: fină sau rugoasă, în funcție de severitatea leziunii
- mozaic: fin sau rugos, în funcție de severitatea leziunii
- atipii vasculare: sugerează carcinomul
- gradul de aceto-albire/decolorare: leziunile de grad ridicat sunt mai compacte decât cele de grad redus
- marginile leziunii: leziunile de grad redus au margini indistincte, vag conturate sau în zigzag, în timp ce leziunile de grad ridicat au margini evidente

Caracteristicile colposcopice ale unei leziuni de grad redus sunt: modificări reduse, nesemnificative la aplicarea soluției acetice; vasele subepiteliale pot să nu fie vizibile, or, dacă sunt vizibile, pot apărea punctiforme sau în mozaic. La aplicarea soluției iodate, aceste leziuni nu se colorează..

Caracteristicile colposcopice în leziunile cu grad ridicat sunt: modificări intense la soluția acetică, reacția negativă la aplicarea soluției iodate, mozaic sau punctuație moderată sau rugoasă, prezența atipiilor vasculare. În cazul în care vasele capilare sunt foarte dezvoltate și cu neregularități, trebuie luată în considerare probabilitatea prezenței unui proces malign. Între aspectele normale și anormale ale epiteliului există o multitudine de indicii de anormalitate.

#### **4.2.5. Terminologia colposcopiei**

Terminologia care se utilizează în colposcopie a fost revizuită și aprobată de Federația Internațională de Patologie Cervicală și Colposcopie (sau IFCPC) în anul 2002. În calitate de organizație a specialiștilor în colposcopie și citologie cervicală, IFCPC recomandă utilizarea terminologiei pentru diagnostice clinice, tratamente și în cercetare (Walker și col, 2003)

**Tabel 1** Clasificarea IFCPC pentru colposcopie

## I Rezultate colposcopice normale

- Epiteliu scuamos original
- Epiteliu columnar
- Zona de transformare

## II Rezultate colposcopice anormale

- Epiteliu slab sensibil la acid acetic
- Epiteliu puternic sensibil la acid acetic\*
- Mozaic fin
- Punctuație fină
- Mozaic rugos \*
- Punctuație rugoasă\*
- Reacția la iod parțial pozitivă
- Reacția la iod negativă\*
- Vascularizație atipică

## III. Caracteristici colposcopice sugerând cancer invaziv

## IV. Colposcopie nesatisfăcătoare

- Joncțiune scuamo-columnară invizibilă
- Inflamație severă, atrofie, traumatisme
- Col uterin invizibil

## V. Miscellanea

- Condilomatoză
- Cheratoză
- Eroziune
- Inflamație
- Atrofie
- Deciduoză
- Polip

---

Caracteristici pentru modificări de grad ridicat: epiteliu puternic reactiv la acid acetic, mozaic puternic, punctuație puternică, leukoplachie groasă, vascularizație atipică; caracteristici pentru leziuni cu modificări de grad redus: epiteliu slab reactiv la acid acetic, mozaic fin, punctuație fină, leucoplazie subțire

### 4.2.6. Clasificarea zonei de transformare (ZT)

IFCPC a definit trei tipuri pentru zona de transformare, propunând un sistem bazat pe trei indicii în funcție de care ZT poate fi clasificată.:

1. dimensiunile componentei ectocervicale ale ZT
2. poziția limitei superioare a ZT
3. gradul de vizibilitate a limitei superioare a ZT

Cele trei tipuri de transformare pot fi caracterizate ca fiind complet ectocervicale, vizibile complet cu o componentă endocervicală sau incomplet vizibile. Termenii de “larg” sau “mic”

se referă la componenta ectocervicală a ZT. “Larg” înseamnă că ZT ocupă mai mult de jumătate din epiteliul ectocervical. (pg207)

**Tabel 2. Clasificarea topografică a ZT**

Tipul ZT	DIMENSIUNI	Localizare	Vizibilitate	Calitatea colposcopiei
Tip 1	Mică	Ectocervical complet	Integral vizibilă	satisfăcător
Tip 1	Largă	Ectocervical complet	Integral vizibilă	satisfăcător
Tip 2	Mică	Parțial endocervicală	Integral vizibilă	satisfăcător
Tip 2	Largă	Parțial endocervicală	Integral vizibilă	satisfăcător
Tip 3	-	Complet endocervicală	Parțial vizibilă	nesatisfăcător
Tip 3	Mică	Parțial endocervicală	Parțial vizibilă	nesatisfăcător
Tip 3	Mare	Parțial endocervicală	Parțial vizibilă	nesatisfăcător

Abordarea terapeutică este în funcție de aceste trei tipuri diferite de modificări ale ZT. Dacă un clinician recurge la o tehnică excizională pentru orice circumstanță, este necesară schimbarea abordării în funcție de tipul ZT. Dacă se preferă LLETZ ca terapie de rutină, forma și dimensiunile exciziei necesită să fie adaptate în funcție de tipul ZT.

### **ZT tipul 1**

În funcție de criteriile standard, în tratamentul ZT de tip 1 se poate recurge fie la tehnici excizionale fie tehnici de distrucție. Pentru o ZT mică, se poate interveni recoltând o piesă operatorie de 2 x1.5 cm, iar pentru ZT mai mare se va face o excizie mai mare sau o combinație de **loops**.

### **ZT tipul 2**

Deși se poate recurge la o metodă distructivă, totuși, este preferabilă procedura excizională: o excizie de 2x2 cm sau mai largă, în funcție de dimensiunile ZT or o combinație de **loops**.

### **ZT tipul 3**

Pentru acest tip, se poate recurge la tehnica excizională pentru orice tip 3 ZT. Abordarea ZT de tip 3 se însoțește de un risc crescut de excizie incomplată. În această situație, este de luat în considerare alternativa LLETZ. O astfel de alternativă este excizia prin laser sau cold knife.

#### **4.2.7. Examinarea colposcopică a vulvei și a vaginului**

În primul rând, vulva ar trebui examinată macroscopic. Inspecția pereților vaginali este parte a examinării colposcopice. În completarea observării colului uterin, speculul este scos, pentru



UNIUNEA EUROPEANĂ

Instrumente Structurale  
2014-2020

a observa pereții vaginali. Examenul atent permite depistarea unor anormalități, dacă inspecția arată zone anormale pe pereții vaginului sau/și pe colul uterin, se recurge la inspectarea colposcopică.

#### **4.2.8. Colposcopia la femeia în postmenopauză**

După instalarea menopauzei, cervixul femeilor care nu folosesc terapie de substituție poate fi atrofic. Epiteliile vaginal și cervical devin foarte subțiri, permițând vizualizarea capilarelor subepiteliale care pot să apară atipic dispuse. La aceste cazuri, utilizarea acidului acetic este ineficientă pentru depistarea premalignității. Dacă evaluarea unui cervix după menopauză este dificilă, este bine ca evaluarea colposcopică să se repete după un tratament estrogenic local de 3 – 4 săptămâni.

#### **4.2.9. Colposcopia la gravidă și în postpartum**

Dacă o femeie a fost chemată pentru screeningul de rutină și este însărcinată, testele ar trebui amânate.

Dacă însă, dintr-un motiv oarecare a fost efectuată citologia și rezultatul citologiei este anormal, femeia trebuie să facă colposcopie la sfârșitul primului trimestru sau la începutul celui de-al doilea trimestru, cu excepția cazului în care există o contraindicație clinic. Cu toate acestea, pentru modificările de grad scăzut, triajul către colposcopie pe baza unui test pozitiv HPV, poate fi amânată până la naștere. Dacă femeia are o colposcopie anterioară anormală, iar femeia rămâne gravidă, atunci colposcopia nu trebuie întârziată.

Dacă o femeie însărcinată necesită colposcopie sau citologie după tratament (sau urmărire pentru CIN1 netratat), evaluarea ei poate fi întârziată până la naștere. Cu toate acestea, dacă nu există o contraindicație obstetricală, evaluarea nu trebuie întârziată în cazul în care după prima citologie ulterioară sau colposcopie urmează un tratament pentru anomalii glandulare. Urmărirea, nu ar trebui să fie întârziată după tratament pentru CIN2 sau CIN3 cu margine pozitivă sau incertă.

O femeie care îndeplinește criteriile pentru colposcopie trebuie examinată, chiar dacă este însărcinată. Scopul principal al examinării colposcopice a unei femei însărcinate este excluderea bolii invazive și amânarea biopsiei sau tratamentului până la naștere. Femeile observate în sarcina timpurie pot necesita o evaluare suplimentară la sfârșitul celui de-al doilea trimestru, la decizia clinicianului.

Dacă femeia este însărcinată, indicația de colposcopie este determinată de rezultatul TBP. Procedura este aceeași ca și în cazul femeilor care nu sunt gravide. Însă, evaluarea colposcopică la gravide este mai dificilă decât cazul celor care nu sunt însărcinate, pentru că în sarcină, colul uterin este mărit, edematos și mai vascularizat, motiv pentru care ar trebui utilizat un specul mai mare. În plus, cervixul este acoperit de o cantitate mai mare de mucus, dificil de înlăturat. La primipare, există și posibilitatea prezenței unei metaplazii imature, ceea ce poate duce la confuzii. Modificările deciduale ale epiteliului cervical pot mima epiteliul canceros. În afară de acești factori, modificările vasculare asociate anormalității celulelor



cervicale pot fi mai pronunțate, determinînd un colposcopist mai puțin experimentat să concluzioneze că leziunile sunt mai grave decît sunt în realitate.

Femeile gravide cu TBP pozitiv ar trebui examinate de specialiști experimentați. Dacă colposcopistul consideră că sunt elemente citologice sau colposcopice care sugerează malignitate, ar trebui să urmeze o biopsie direcționată colposcopic; dacă nu există semne certe de malignitate, biopsia ar trebui efectuată numai după naștere. Biopsiile efectuate în perioada gravidității sunt frecvent însoțite de sîngerări și chiar proba recoltată este de multe ori necorespunzătoare pentru evaluarea histologică. Cervixul cu probleme ar trebui examinat citologic (TBP) și colposcopic din 3 în 3 luni în perioada gravidității, cu evaluarea finală (pentru a decide pașii următori) la 3 – 4 luni după naștere.

Dacă se suspectează CIN1 sau mai puțin, examinarea se repetă la trei luni după naștere.

Dacă este suspectat CIN2 sau CIN3, se repetă colposcopia la sfîrșitul celui de-al doilea trimestru. În cazul în care sarcina a avansat deja dincolo de moment, trebuie repetată la trei luni după naștere.

În cazul în care este suspectată clinic sau colposcopic boala invazivă, o biopsie este necesară și face ca diagnosticul să fie esențial (100%). Conizația cu ansă diatermică și biopsiile sunt toate asociate cu un risc de hemoragie și astfel de intercenții ar trebui să fie practicate numai acolo unde sunt disponibile facilități pentru a face față hemoragiei. Biopsia punch care sugerează doar CIN nu poate exclude în mod fiabil invazia. Studiile au arătat că biopsiile luate cu ansa diatermică în sarcină au un risc de hemoragie de 25% și au conformat la femeile cu boală de grad scăzut siguranța amânării urmăririi ulterioare pînă în perioada postpartum.

**Urmărirea colposcopică după sarcină.** Colul uterin este dificil de evaluat și în postpartum, imediat după naștere. În perioada postnatală, înainte de prima ovulație, la femeia alăptează și la care nici ciclurile menstruale nu s-au reinstalat, colul uterin poate apărea atrofic, ceea ce face ca atît citologia/TBP cît și colposcopia să fie mai dificile de interpretat. Pentru a depăși această situație, în scopul de a obține rezultate pertinente (citologic/colposcopic) poate fi utilă administrarea unui tratament estrogenic local pentru perioade scurte. Dacă nu există suspiciuni de malignitate, este mai prudent să se aștepte ca statusul estrogenic să revină la normalul din afara sarcinii și abia după aceea se efectuează TBP/colposcopia și/sau tratamentul.

Dacă colposcopia a fost efectuată în timpul sarcinii, evaluarea post-partum a femeilor cu citologie anormală sau CIN dovedită pe biopsie este esențială (100%). Biopsia de precizie în sarcină nu poate fi considerată terapeutică și aceste femei ar trebui să fie văzute pentru colposcopie post-partum. Trebuie să existe un sistem care să asigure că femeilor li se oferă o programare și o evaluare după naștere. Dovezile furnizate de studii retrospective necontrolate arată că ratele de regresie ale bolii cervicale pre-invazive în timpul sarcinii și după naștere sunt scăzute. Regresia nu este legată de modul de naștere. Un studiu retrospectiv ce a inclus femei gravide tratate prin conizație pentru CIN de grad înalt și microinvazie a raportat rate mari de persistență a bolii.



#### 4.2.10. Infecțiile, citologia și colposcopia

Citologia și colposcopia cervicală pot identifica o serie de agenți infecțioși, dar aparițiile nu sunt patognomonice pentru nicio afecțiune. De exemplu, unele aspecte colposcopice și cu ochiul liber, cum ar fi ulcerările, herpesul și sifilisul, se confundă cu ușurință cu carcinomul scuamos. Sensibilitatea slabă, specificitatea și valorile predictive pozitive și negative atât ale citologiei, cât și ale colposcopiei pentru agenții infecțioși înseamnă că nici citologia cervicală, nici colposcopia nu trebuie utilizate exclusive pentru diagnosticul infecțiilor

##### 4.2.10.1. Testarea infecțiilor înainte de colposcopie

Infecția cu chlamydia trachomatis este cea mai comună infecție cu transmitere sexual, incidența chlamydia trachomatis este cea mai mare la femeile active sexual sub 25 de ani. Din acest motiv testarea oportunistă înainte de efectuarea colposcopiei nu este recomandată decât dacă femeia prezintă simptomatologia specific infecției sau la cererea pacientei.

##### 4.2.10.2. Managementul infecțiilor decelate citologic

Prezența unor organisme pe citologie poate duce la atitudini diferite în managementul clinic al unei femei. Terapiile specifice cu medicamente nu sunt detaliate aici; în schimb, sunt menționate problemele ridicate de infecțiile specifice menționate în raportarea citologiei. Următoarele infecții ale tractului genital pot fi observate în timpul microscopiei unui frotiu cervical convențional sau de citologia mediu lichid:

- Organism asemănătoare actinomyces. Organismele asemănătoare actinomyces (ALO) sunt de obicei asociate cu un DIU. Dacă femeia nu are simptome, atunci nu este indicată nici îndepărtarea dispozitivului și nici tratament cu antibiotice. Dacă femeia are simptome, poate fi necesară eliminarea DIU (după ce s-a stabilit prima dată că pacienta nu a avut relații sexual în ultimele cinci zile). Dacă DIU este îndepărtat, dispozitivul trebuie trimis pentru testarea prin cultură, iar femeii I se prescrie o medicație adecvată cu antibiotic. O trimitere ulterioară către ginecolog poate fi necesară pentru a se asigura că simptomele și / sau emnele au fost rezolvate. Dacă este cazul, este posibilă o contracepție alternativă. Datorită sensibilității și specificității slabe și a valorii predictive pozitive scăzute a citologiei cervical pentru depistarea ALO, semnificația prognostică a ALO detectate prin această metodă este minimă în absența simptomelor concomitente.
- Trichomona vaginalis
- Specii de candida. Microscopia unui eșantion de citologie nu este suficient de sensibilă pentru a pune un diagnostic de candidoză vaginală. Prezența sporilor indică activitatea de reproducere a organismului, dar astfel de situații sunt frecvente la femeile fără simptome și în astfel de cazuri nu este indicat tratamentul. Chiar și la femeile simptomatice, prezența candida nu indică neapărat că infecția cu candida este singura cauză a simptomatologiei.

- Vaginoza bacteriană. Vaginoza bacteriană este asociată cu prezența „celulelor indicii” (celule scuamoase acoperite cu un strat de bacilli coci de-a lungul membranei celulare) și cu o absență vizibilă de lactobacilli normali. Eșantioanele LBC oferă oportunități pentru un diagnostic precis, cu o rată fals pozitivă mai mică de 1% în comparație cu tehnologiile de montaj umed și sondă ADN. Prin urmare, nu este necesară testarea suplimentară a vaginozei bacteriene înainte de tratament.
- Chlamydia trachomatis. Sensibilitatea (31%) pentru detectarea infecției cu chlamydia prin citologie este scăzută. Prin urmare, diagnosticul prezenței microorganismului prin această metodă nu poate fi bazat pe citologie. Lichidul folosit pentru citologia în mediu lichid păstrează ADN-ul de Chlamydia trachomatis. Multe teste comerciale sunt disponibile pentru a testa Chlamydia în acest tip de eșantion. Deși nu face parte din programul de screening cervical, acest lucru ar putea face parte din investigațiile clinice.
- Gonoreea Neisseria. Prezența diplococilor intra-citoplasmatici nu este diagnostic deoarece nu pot fi distinși morfologic de alte organisme (inclusiv speciile comune și nepatogene ale Neisseria). Testarea de confirmare înainte de diagnosticul final este obligatorie, cu toate acestea, eșantioanele pentru citologia în mediu lichid păstrează ADN Neisseria gonoree. Multe teste comerciale sunt disponibile pentru a testa gonoreea la acest tip de eșantion. Deși nu face parte din programul de screening cervical, acest lucru ar putea face parte din investigațiile clinice.
- Virus herpes simplex (HSV). Probele LBC pot arăta caracteristici care indică infecția cu virusul herpes simplex. Specificitatea probelor de LBC este ridicată pentru acest microorganism.

Trebuie menționat faptul că în cazul identificării unei infecții cu transmitere sexuală este nevoie de o informare/consiliere a femeii specifice acestor infecții care presupun și notificarea partenerului/partenerilor sexuali, fără ca această notificare să fie dăunătoare relațiilor pe care le are femeie. Din acest motiv, este mai indicat ca diagnosticul de infecție cu transmitere sexuală să se bazeze pe alte teste decât identificarea agenților patogeni pe citologie. Există modalități de testare foarte precise și ar trebui să fie utilizate acolo unde există suspiciuni de infecție la femeile care participă la screeningul citologic și / sau colposcopie. O legătură bună cu serviciile de specialitate locale este benefică în acest sens, împreună cu protocoalele adecvate de trimitere și tratament atunci când sunt indicate.

#### **4.2.11. Acuratețea diagnostică a colposcopiei**

Colposcopia oferă o modalitate precisă de a diagnostica CIN și de a diferenția leziunile de grad înalt de anomalii de grad scăzut.

În cazul în care a fost efectuat un examen colposcopic adecvat cu vizualizarea extinderii superioare a leziunii și a joncțiunii squamocolumnare (JSC), valoarea predictivă pozitivă a unui diagnostic colposcopic ar trebui să fie de cel puțin 65% pentru o leziune de grad înalt (CIN2 sau mai rău).



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Evaluarea corectă a sensibilității și specificității colposcopiei necesită o verificare independentă apelând la un standard cert, care de obicei este furnizat de histologie. Trebuie să se țină seama însă de faptul că pentru a asigura un eșantion pe care se poate efectua un examen histologic de calitate care să ofere suficiente date diagnostice, proba trebuie recoltată din zona potrivită or localizarea recoltării este decisă în funcție de colposcopie. În cazul leziunilor cervicale glandulare sau în localizări endocervicale ale joncțiunii scuamo-columnare, colposcopia poate fi negativă, chiar și în prezența neoplaziei intraepiteliale.

#### 4.2.12. Standarde de practică pentru colposcopia de screening

Standardele aplicabile programului național de screening sunt:

- Intervalul de timp între rezultatul pozitiv al unui test de screening și prima intervenție de tratament pentru o leziune confirmată nu trebuie să mai lung de două luni.
- Intervalul de timp între diagnosticul ce impune tratament și prima intervenție de tratament nu trebuie să fie mai lung de o lună.
- Femeile ar trebui să aștepte nu mai mult de 18 săptămâni între sesizarea și tratamentul (sau externarea după ce cancerul a fost exclus).
- Procentul femeilor care au nevoie investigații/intervenții de finalizare a cazului cu programări de peste 6 săptămâni trebuie să fie de cel mult 1% din cazuri.
- Timpul de programare pentru colposcopie la femeile cu această indicație nu trebuie să fie de mai mult de 6 săptămâni din momentul indicării colposcopiei și efectuarea ei.
- Rezultatul citologiei trebuie să fie disponibil colposcopistului înainte de începerea examinării colposcopice.
- Citologia cervicală nu trebuie repetată la prima colposcopie după o trimitere pentru anomalii citologice. În cazul în care o proba de citologie inițială este inadecvată, recoltarea unei noi probe pentru repetarea citologiei se face la cel puțin 3 luni de la data primei probe pentru citologie. Evidențele arată că dacă citologia este repetată la un interval mai mic de 3 luni, sensibilitatea citologiei repetate pentru CIN nespecificat sau de grad înalt este mai mică decât sensibilitatea screeningului. Acest lucru se poate întâmpla pentru că un interval scurt între probele de citologie nu permite să se vindece epiteliul cervical sau pentru reparația micilor leziuni displazice. Citologia repetată poate afecta și calitatea colposcopiei ulterioare. Epiteliul cervical are nevoie de timp pentru a se regenera după prelevarea pentru citologie, motiv pentru care nevoie de un interval de peste trei luni între testele citologice.
- Următoarele date trebuie înregistrate la examenul colposcopic:
  - motivul care a indicat efectuarea colposcopiei
  - gradul anomaliilor citologice
  - dacă examinarea a fost adecvată sau inadecvată - pentru ca examinarea să fie adecvată trebuie să se vadă întregul col uterin
  - prezența sau absența extensiei vaginale și / sau endocervicale
  - caracteristicile colposcopice ale oricărei leziuni
  - impresia colposcopică a gradului de leziune
  - tipul zonei de transformare, adică tip 1,2 sau 3
  - locul oricărei biopsii direcționate colposcopic



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

#### 4.2.13. Centre medicale certificate pentru efectuarea de colposcopii

Centrele medicale furnizoare de servicii în cadrul proiectului vor trece printr-o procedură de verificare pentru a se asigura respectarea tuturor criteriilor menționate în Metodologia de screening fundamentat [hyperlink](#)

#### 4.2.14. Resurse umane certificate pentru efectuarea de colposcopii în cadrul programului

Toți colposcopiștii din rețelele de screening care vor primi referiri după triaj de teste citologice / HPV trebuie să facă în Etapa I POCU subiectul unor actualizări a cunoștințelor dacă au competența de colposcopie, a unui curs avansat de colposcopie dacă sunt formatori regionali sau a unui curs de bază dacă lucrează în unul din ambulatoriile din orașele mai mici sau pe unitățile mobile, deservind în proporție semnificativă grupuri de populație feminină la risc defavorizate, din suburbia și din colectivități rurale.

Vor fi dezvoltate 2 module naționale de e-learning colposcopic, care vor fi găzduite pe [site-ul eLearning IOCN](#).

Un certificat este emis la finalizarea eLearning.

#### 4.2.15. Raportarea rezultatului colposcopiei

Următoarele date trebuie înregistrate la examenul colposcopic în formularul de raportare al examenului colposcopic:

- Datele de identificare a femeii
- motivul care a indicat efectuarea colposcopiei
- gradul anomaliilor citologice
- dacă examinarea a fost adecvată sau inadecvată - pentru ca examinarea să fie adecvată trebuie să se vadă întregul col uterin
- prezența sau absența extensiei vaginale și / sau endocervicale
- caracteristicile colposcopice ale oricărei leziuni
- impresia colposcopică a gradului de leziune
- tipul zonei de transformare, adică tip 1,2 sau 3
- locul oricărei biopsii direcționate colposcopic
- persoana care a efectuat examinarea colposcopică
- data și cabinetul în care a fost efectuată colposcopia
- semnătura persoanei care efectuat examinarea (holografă sau electronic)

Datele se înregistrează în sistemul InfoScreen RO, în pagina destinată raportării examenului colposcopic. Raportul examinării colposcopice poate fi transmis femeii atât în format electronic cât și în format tipărit, în funcție de solicitarea femeii.

Imaginea colposcopică se stochează în arhiva programului, timp de 20 de ani.

#### 4.2.16. Colposcopia: concluzii

1. Colposcopia permite identificarea, localizarea și delimitarea leziunilor premaligne cervicale, vaginale și vulvare și permite direcționarea biopsiei.



UNIUNEA EUROPEANĂ



2. Colposcopia, datorită specificității scăzute, nu trebuie folosită ca test inițial de screening ci doar la femei cu rezultate TBP pozitive (citologie cervicală anormală)
3. Orice colposcopie trebuie efectuată înainte de a se face vreun tratament al neoplaziei cericale intraepiteliale.
4. Colposcopiile ar trebui efectuate doar de specialiști bine instruiți și experimentați sau sub supraveghere de către cei aflați în proces de pregătire.
5. Specialiștii colposcopiști trebuie să fie integrați într-un proces de monitorizare efectuat periodic prin evaluări de confirmare a rezultatelor colposcopiilor și tratamentele subsecvente pe baza standardelor programului de screening.
6. Rezultatele colposcopiilor trebuie înregistrate în platformă informatică InfoScreen RO

### 4.3. Biopsia și chiuretajul endocervical

Datorită specificității limitate a investigației colposcopice, în vederea aplicării unei măsuri terapeutice adecvate este necesară în anumite situații efectuarea unor investigații suplimentare. Acestea sunt biopsia cervicală și chiuretajul endocervical.

#### 4.3.1. Biopsia cervicală

Dacă nu este planificat un tratament excizional, biopsia de grad înalt (moderat) trebuie efectuată atunci când citologia indică displazie sau mai mult și întotdeauna atunci când este prezentă o zonă de transformare recunoscută atipică. Cazurile care apar în sarcină sunt o excepție. Anomaliile citologice de grad scăzut (displazie de grad scăzut sau mai puțin) și un examen colposcopic de grad scăzut sau negativ nu necesită biopsie colposcopică dacă nu există o zonă de transformare atipică.

Biopsia cervicală efectuată sub control colposcopic vizează aria care arată cel mai mare grad de suspiciune privind anormalitățile celulare. Mostre mici pot fi recoltate cu unul sau mai multe pense de biopsie, colposcopistul trebuie să se asigure că pune la dispoziția anatomopatologului o probă de calitate înaltă. Biopsia trebuie să includă atât epitelium de suprafață cât și stroma, pentru a decide dacă leziunea vizează doar epitelium sau se extinde și în stroma subiacentă. Biopsia trebuie să includă suficient material interpretabil, nu trebuie să arate semne de termocoagulare și trebuie rapid fixată. Este posibil ca o biopsie țintită să fie insuficientă pentru profunzimea recoltării și astfel nu se poate exclude boala microinvazivă. Anestezia locală reduce disconfortul asociat cu biopsia. Dacă este necesar, se pot face recoltări din mai multe zone.

O tehnică de biopsie recomandă utilizarea ansei diatermice, caz în care anestezia va preceda intervenția propriu-zisă. Avantajul acestei tehnici este de a furniza o mostră care să conțină stromă suficientă și de a nu distruge țesuturile<sup>1</sup>. Acest tip de biopsie este

<sup>1</sup> Cartier&Cartier, 1993, Abdel-Hady și col. 2001



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

superior biopsiilor cu pensă pentru posibilitatea mult crescută de a confirma/infirma cancerul microinvaziv<sup>2</sup>.

Dacă în timpul tehnicii apare o sângerare, aceasta ar trebui oprită fie prin diatermie fie prin aplicarea soluției Monsel.

Dacă este necesară și examinarea histologică a materialului endocervical, acesta va fi recoltat cu ajutorul unei chiurete mici sau a unei perii endocervicale (vezi mai jos)

Calitatea diagnostică a unei examinări histologice din produsul recoltat prin biopsie poate suferi de numeroase imperfecțiuni. Pe de o parte, erorile privind zona (nepotrivită) din care se face biopsia este cauza majoră a subraportării leziunilor microinvazive. Pe de altă parte, sursa de erori este subiectivitatea interpretării histologice<sup>3</sup>.

Se recomandă o formă de biopsie excizională:

- când cea mai mare parte a exocolului este înlocuită cu anomalii de grad înalt
- când modificarea colposcopică de grad scăzut este asociată cu displazie de grad înalt (sever) sau mai mult
- când o leziune se extinde în canal endocervical – trebuie îndepărtat suficient, împreună cu extensia endocervicală .

În situațiile menționate mai sus, biopsiile de excizie nu sunt considerate a fi informative în mod fiabil. Colposcopistul trebuie să fie conștient de riscul mic de înlăturare necorespunzătoare sau inadecvată a leziunilor invazive sau glandulare. Acestea sunt întâlnite cel mai adesea în asociere cu modificări citologice sau colposcopice de grad înalt (CIN3).

Dintre toate biopsiile luate (direcționate și excizionale), peste 90% ar trebui să fie adecvate pentru interpretarea histologică. Dacă biopsia dirijată colposcopic este raportată ca inadecvată pentru interpretarea histologică, aceasta trebuie repetată dacă există o leziune colposcopică reziduală.

Raportul histologic trebuie să înregistreze dimensiunile probei și statusul din punctul de vedere al localizării (boală intraepitelială sau invazivă).

#### 4.3.2. Chiuretajul endo-cervical (CEC)

Obiectivul este depistarea leziunilor endocervicale scuamoase sau glandulare la care nu se poate ajunge prin biopsia direcționată colposcopic. Prezența ori absența unei leziuni invazive nu poate fi uneori confirmată pentru că specimenul este recoltat superficial. Destul de frecvent, CEC poate distruge arhitectura locală compromișând diferențele dintre adenocarcinom in situ și adenocarcinom invaziv. Materialele recoltate cu peria endocervicală furnizează mai puține rezultate fals negative decât CEC<sup>4</sup>. În SUA, CEC se efectuează destul de des împreună cu biopsia cervicală. CEC este mai puțin folosit în

<sup>2</sup> Prendiville și col, 1986

<sup>3</sup> Ismail și col 1989, Stoller&Schiffman, 2001

<sup>4</sup> Andersen și col. 1988, Weitzman și col 1988, Hoffman și col 1993, Mgennsen și col 1997



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Europa, unde, pentru excluderea unei leziuni endocervicale, clinicienii optează mai mult pentru o conizație diagnostică. CEC nu ar trebui efectuat în timpul sarcinii.

#### 4.4. Tratament

Tratamentul în cadrul etapei de finalizare poate fi sintetizat în felul următor:

- **Colposcopie inadecvată.**
  - Femeile cu examen de colposcopie inadecvat sunt evaluate pe baza rezultatelor testului lor de screening. Celor care au modificări de graniță în celulele endocervicale și discarioză de grad înalt sau citologie mai severă li se va practica excizie cu ansă a zonei de transformare (LLETZ).
  - Femeile cu citologie negativă, modificări de graniță ale celulelor scuamoase sau discarioză de grad scăzut vor fi invitate pentru un examen repetat de colposcopie la 12 luni. Dacă această a doua examinare este din nou inadecvată, trebuie luată în considerare o procedură LLETZ în funcție de preferința femeii de a fi tratată sau de a rămâne sub supraveghere.
- **Colposcopie adecvată**
  - Fără CIN la biopsie, nu a fost luată biopsie sau fără colposcopie sugestivă CIN. Femeile fără biopsie luată, o biopsie care nu prezintă CIN sau unde nu a existat nici o suspiciune colposcopică a CIN vor fi rechemate la 36 de luni, dacă rezultatele citologiei lor de referință au fost negative, sau au modificări de graniță în celulele scuamoase sau discarioză de grad scăzut. La următorul test, după 36 de luni, aceste femei vor reîncepe protocolul de testare primară a HPV.
  - Femeile trimise pentru schimbări borderline în celulele endocervicale, discarioză de grad înalt sau mai severe ar trebui evaluate și conduita decisă la întâlnirile echipei multidisciplinare în termen de 2 luni.
  - Biopsie anormală CIN1 + sau evaluare colposcopică CIN1 (fără biopsie). Dacă CIN este confirmată pe biopsie sau există o colposcopie sugestivă CIN1 fără biopsie, femeia va fi rezolvată conform aceluiași protocoale ca și femeile cu aspect colposcopic anormal, detaliate în secțiunile următoare.
- **Colposcopie anormală**
  - CIN1. Recomandarea de management pentru femeile care au un aspect colposcopic în concordanță cu CIN1 sau CIN1 confirmată la biopsie este rechemată pentru screening primar la 12 luni cu testare HPV. Femeile HPVnegative la acest test repetat pot fi rechemate în 36 de luni, moment în care vor reîncepe protocolul de screening pentru testarea primară HPV.
  - Femeile care au test HPV repetat la 12 luni pozitiv vor efectua citologie de triaj monostrat și dacă citologia este anormală (orice grad), vor fi trimise din nou la colposcopie. Femeile cu citologie negativă vor fi rechemate pentru a fi examinate din nou în alte 12 luni. La cel de-al doilea test repetat, femeile care HPV negative pot fi rechemate în 36 de luni. Cele pozitive HPV vor fi ndin





UNIUNEA EUROPEANĂ



GUVERNUL ROMÂNIEI



Instrumente Structurale  
2014-2020

nou triate citologic. Cele cu citologie negativă vor fi rechemate la 36 de luni, când vor reîncepe protocolul de screening pentru testarea primară a HPV . Femeile cu citologie anormală vor fi trimise la colposcopie.

- CIN tratat. Femeile tratate pentru CIN vor fi solicitate pentru un test de monitorizare HPV la 6 luni după tratament în screeningul primar.
  - Testele negative HPV vor fi rechemate pentru screening în 36 de luni, când vor reîncepe protocolul de screening pentru testarea primară hrHPV .
  - Femeile care vor avea teste HPV pozitive vor fi triate citologic, însă toate vor fi trimise la colposcopie din nou, indiferent de rezultatul citologiei.
- CIN2 netratat. Rareori, femeilor li se poate oferi un tratament conservator pentru CIN2. Astfel de femei trebuie să rămână supuse unei urmăriri strânse colposcopice. Dacă probele de screening sunt luate în acest timp, acestea vor fi testate HPV primar cu triaj citologic pentru HPV pozitive.
- CGIN tratat / SMILE. Femeile tratate în mod adecvat pentru CGIN sau SMILE cu marje de excizie completă sunt urmate de screening la 6 și 18 luni după tratament. Din eșantioane se vor efectua inițial teste HPV, pentru HPV negativ referite pentru al doilea test de urmărire în alte 12 luni.
  - Femeile care HPV pozitive la primul test de urmărire vor fi triate citologic și toate vor fi referite la colposcopie. Probele de citologie de la aceste femei pozitive HPV trebuie să conțină celule endocervicale pentru a fi considerate adecvate pentru citologie .
  - Femeile care au citologie negativă și aspect colposcopic normal vor fi rechemate pentru al doilea test de urmărire după încă 12 luni.
    - La cel de-al doilea test de urmărire, femeile HPV negative vor fi rechemate pentru testări ulterioare la 36 de luni, când vor reîncepe protocolul de screening pentru testarea primară HPV .
    - Femeile HPV pozitive la al doilea test de urmărire vor fi triate citologic și toate vor fi referite la colposcopie. Femeile cu citologie negativă și aspect colposcopic normal vor fi rechemate în continuare la 12 luni pentru testarea HPV și gestionate conform protocoalelor pentru urmărirea CGIN / SMILE .
  - Femeile cu citologie anormală la oricare dintre cele două teste de urmărire vor fi trimise la colposcopie. La femeile în care se constată că colposcopia este normală sau nu are loc reexcizia, urmărirea trebuie completată cu testarea anuală a HPV .
  - Toate femeile referite la colposcopie din cauza unui rezultat pozitiv HPV vor fi eligibile pentru a intra din nou în protocolul de



urmărire a tratamentului după CGIN dacă au o reexcizie suplimentară cu marje de excizie complete.

- Urmărirea excizării incomplete a CGIN / SMILE
  - Femeilor tratate pentru CGIN / SMILE cu marje de excizie incompletă vor fi urmărite cu testare HPV la 6 și 12 luni și apoi testarea anuală a HPV pentru încă 9 ani. Urmărirea în clinică este recomandată, cu toate acestea, ar trebui să se facă o urmărire în rețeaua primară, un rezultat pozitiv cu HPV trebuie să conducă la o trimitere la colposcopie, indiferent de rezultatul citologiei.
- **Femeile care participă la probe de urmărire.** Eșantioanele de urmărire trebuie să fie luate cel puțin 6 luni după tratament și participarea timpurie trebuie descurajată. Probele prelevate la mai puțin de 3 luni după tratament nu sunt recomandate.
- **Urmărirea cancerului de col uterin.** Femeilor urmărite pentru cancerul de col uterin și care mai au un col uterin vor fi urmărite cu testarea HPV la 6 și 12 luni și apoi urmărirea anuală pentru încă 9 ani. Aceste femei sunt de obicei în urmărire clinică, cu toate acestea, ar trebui să urmărească testarea în rețeaua primară, un rezultat pozitiv HPV trebuie să conducă la o trimitere la colposcopie, indiferent de rezultatul citologiei. Urmărirea după trahelectomie radicală a cancerului de col uterin este în afara programului de screening cervical. Modalitățile de urmărire a acestor femei rămân în sarcina furnizorilor de servicii curative de ginecologie oncologică.

#### 4.4.1. Proceduri terapeutice

Abordarea bolii confirmate colposcopic poate fi ablativă, excizională iar în unele circumstanțe, se bazează pe urmărire și observație. În tratarea și eradicarea neoplaziei cervicale intraepiteliale nu există proceduri chirurgicale conservative de calitate ridicată certificată. Calitatea este dată de ratele de succes /eșec. Tehnicile excizionale sunt preferate în majoritatea circumstanțelor, datorită superiorității în fața ablației în termenii evaluării histologice a zonei de transformare. Examinarea histologică a țesuturilor excizate permite anatomopatologului să confirme/infirmă cancerul microinvasiv, boala glandulară, afectarea marginilor și profunzimea afectării. De asemenea, permite anatomopatologului autoevaluarea propriilor cunoștințe și abilități de diagnostic.

##### 4.4.1.1. Excizia unei leziuni

Scopul tratamentului excizional este înlăturarea integrală a unei leziuni și întreaga piesă operatorie trebuie examinată histologic. Dimensiunile intervenției sunt stabilite prin examen colposcopic efectuat de un colposcopist experimentat.

În CIN 1 excizia ZT se face dacă leziunea persistă mai mult de un an. În schimb, trebuie efectuată fără amânare în prezența unei neoplazii intraepiteliale de grad crescut sau când există suspiciuni de invazie stromală precoce sau microinvazie.

Tehnicile utilizate pentru excizia zonei de transformare sunt: **LLETZ, conizația cold knife, excizia cu laser și NETZ**. Excizia largă a zonei de transformare (LLETZ) înlătură țesutul cervical cu ajutorul ansei diatermice. LEEP (loop electrosurgical excision procedure =



UNIUNEA EUROPEANĂ



GUVERNUL ROMÂNIEI



Instrumente Structurale  
2014-2020

procedura de excizie electrochirurgicală cu ansă) este termenul nord american al LLETZ. Ghidurile europene utilizează termenul LLETZ.

În conizație, țesutul cervical este înlăturat cu ajutorul bisturiului, piesa operatorie având forma unui con. Conizația cu laser și excizia cu laser înseamnă înlăturarea țesutului cervical cu CO2 laser in cutting mode. NETZ (needle excision of TZ) înseamnă că excizia ZT se produce cu ajutorul unei anse de diatermie drepte, identic cu termenul SWETZ (straight wire excision of the transformation).

Recomandări pentru efectuarea exciziei:

1. procedura ar trebui efectuată sub control colposcopic
2. atât leziunea cât și întregă ZT trebuie înlăturate
3. Piesa operatorie ar trebui marcată la ora 12, pentru a ușura munca anatomopatologului
4. Chirurgical ar trebui să evite afectarea/lezarea epitelului exocervical sau a canalului endocervical
5. utilizarea unui dilatator cervical (Hegar) pentru orientarea exciziei nu este utilă
6. dimensiunile și forma piesei operatorii va fi determinată în funcție de localizările/delimitările determinate colposcopic
7. dacă există lezuni ale canalului cervical, excizia ar trebui să fie obligatorie.
8. dacă leziunea afectează canalul endocervical, mostra endocervicală va fi evaluată după excizie
9. Examinarea histologică făcută de un specialist cu experiență în patologia ginecologică este esențială
10. histopatologul ar trebui informat în legătură cu rezultatele citologice și colposcopice
11. Conizația la rece permite ca marginile să nu fie afectate, cum se întâmplă în termocauterizare sau la utilizarea laserului. În meta-studiul Martin-Hirsch și col, conizația la rece a e3vidențiat avantaje nete față de celelalte metode (diatermocauterizare sau laser)
12. Excizia zonei de transformare cu fragmente multiple poate complica evaluarea histopatologică. În plus: este extrem de dificil de evaluat o eventuală boală microinvazivă - în caz că aceasta este prezentă, după cum, existînd mai multe fragmente de examinat, poate fi foarte dificil de apreciat dacă excizia a fost completă. Dacă se recurge la LLETZ/excizia largă a ZT, orificiul extern și canalul cervical inferior ar trebui regăsite în aceeași piesă, iar afectările laterale de aria centrală pot fi recoltate separat.
13. În efectuarea unei conizații, este necesară o atenție maximă pentru a minimiza efecte secundare precum hemoragia și stenoza cervicală. Riscul hemoragiei poate fi redus prin injectarea colului uterin prealabil intervenției cu adrenalina 1 la 200000. Dacă hemoragia este controlată diatermic și utilizarea soluției Monsel, probabilitatea apariției stenozei cervicale este mai mică decât dacă suturile cervicale sunt utilizate pentru controlul sîngerării.

#### 4.4.1.2. Terapie locală distructivă

Scopul este de a distruge CIN prin utilizarea diatermiei radicale, vaporizării cu laser, crioterapiei sau coagulării la rece.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

**Diatermia radicală sau electrocoagularea** utilizează electrocauterul pentru a distruge țesuturi până la adâncimea de aproximativ 1 cm.

**Diatermocoagularea** este o tehnică ce utilizează căldura pentru a distruge epiteliul cervical la o adâncime de numai 2 – 3 mm. Profunzimea intervenției este prea mică pentru a fi recomandată pentru CIN.

**Laser vaporizarea** folosește laseri de putere crescută; sub control colposcopic, raza laser este direcționată spre țesutul care urmează a fi excizat; tehnica se bazează pe vaporizarea apei în țesuturi la viteza luminii

**Crioterapia (sau criocauterizarea)** recurge la distrugerea țesutului prin înghețare; adâncimea la care ajunge este de 3 – 4 mm

**Coagularea la cald** seamănă cu criocauterizarea, dar distruge țesuturile prin căldură mai mare de 100 grade Celsius

Toate aceste tehnici pot fi efectuate ambulator. O problemă legată de aceste tehnici este aceea că țesuturile sunt distruse, nemaiputând ajunge la evaluări histologice, de aceea există temeri ca **CGIN**, adenocarcinomul in situ sau carcinomul invaziv în stadii de început pot rămâne nedepistate. Este un motiv pentru care se preferă tehnicile excizionale. Totuși, urmând criteriile de selecție a procedurilor operatorii, aceste tehnici pot fi sigure și eficiente. Criteriile de selecție sunt următoarele:

1. Zona de transformare trebuie să fie integral vizibilă
2. Una or mai multe biopsii trebuie prelevate din zona care colposcopic se dovedește având cele mai severe modificări
3. Rezultatele biopsiilor ar trebui să fie accesibile înainte de o intervenție distructivă
4. Crioterapia ar trebui evitată la femei cu leziuni extinse, ocupând mai mult de 75% din ectocervix , cu extinderi spre peretele vaginal. Acest lucru este valabil și pentru coagulare dar nu și pentru diatermia radicală
5. Rezultatele citologice, colposcopice și bioptice ar trebui să excludă boala invazivă
6. Rezultatul TBP ar trebui să NU conțină celule glandulare atipice
7. Terapia distructivă ar trebui efectuată sub control strict colposcopic efectuat de un specialist experimentat
8. Urmărirea postoperatorie trebuie adaptată fiecărui caz în parte.

Cînd se recurge la terapia ablativă, distrugerea ZT ar trebui efectuată la o adâncime minimă de 4 mm (însă ar fi mai sigură o adâncime de 7 mm). Intervenția ar trebui extinsă dincolo de marginile leziunii exo și endocervicale.

Literatura și studii extinse arată că coagularea la rece și ablația cu raze laser sunt eficiente în tratamentul tuturor gradelor de CIN, cu condiția să fie efectuate de clinicieni experimentați. Diatermia radicală poate fi extrem de eficientă. Criocauterizarea ar trebui utilizată doar pentru ZT de tipul 1.

Terapia ablativă ar trebui să aibă ca obiectiv distrugerea întregii ZT, ca fiind zona care furnizează cele mai multe cazuri de recurență.

#### **4.4.2. Managementul pacientelor în funcție de severitatea anomaliilor citologice**

Abordările în cadrul managementului de caz trebuie să fie în funcție de tipul și severitatea anomaliilor citologice identificate. Decizia de tratament și alegerea soluției terapeutice



UNIUNEA EUROPEANĂ



GUVERNUL ROMÂNIEI



Instrumente Structurale  
2014-2020

trebuie bazată pe istoria naturală a leziunii, pe rezultatele citologice luându-se în considerare și erorile de interpretare. Soluțiile propuse pentru rezolvarea anormalităților citologice ar trebui să ia în considerare aspecte precum caracteristici individuale, ca vârstă, fertilitate, riscuri, statut imunitar etc.

#### **4.4.2.1. Opțiuni manageriale pentru cazuri cu ASCUS**

În prezența celulelor scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată sunt trei opțiuni: testarea HPV, repetarea TBP și colposcopia.

Testele HPV – AND pozitiv trebuie urmate de evaluarea colposcopică. Testarea HPV trebuie repetată după 12 luni – în cazul în care colposcopia și biopsia infirmă CIN. Femeile cu rezultate HPV negative ar trebui să repete TBP după 1 an.

O a doua opțiune este repetarea TBP după 3 – 6 luni folosind ASC-US ca reper de citologie pozitivă. Dacă TBP repetat este negativ, ar trebui repetat din nou după 6 luni. Dacă pacienta are 2 TBP succesive cu rezultat negativ, ea poate fi reintegrată în programul obișnuit de screening. Dacă unul dintre cele 2 TBP este pozitiv (adică rezultatul este mai mult de ASC-US), femeia trebuie îndrumată la colposcopie.

Trimiterea imediată la colposcopie este altă alternativă pe care însă, mai mulți experți o consideră o măsură exagerată. Rămîne o soluție mai ales dacă există suspiciuni legate de complianța la urmărirea în timp (follow up - uri consecutive sub semnul întrebării) sau dacă unde există factori de risc expliți. Efectuarea imediată a colposcopiei ar trebui efectuată în puține cazuri cu ASC-US. Dacă examenul colposcopic nu evidențiază CIN, se recomandă TBP după 1 an.

În cazul femeilor cu ASC-US avînd semne clinice sau citologice de atrofie repetarea TBP ar trebui efectuată după tratamentul intra-vaginal cu estrogeni. Dacă ASCUS este acompaniat de reacții inflamatorii datorate unei infecții, înainte de repetarea TBP este necesar tratamentul antimicrobian. În cazul femeilor gravide cu ASC-US trebuie procedat ca și în cazul celor care nu sunt gravide.

#### **4.4.2.2. Management pentru ASC-H**

Femeile cu celule scuamoase atipice și cu suspiciune de HSIL (ASC-H) ar trebui îndrumate la colposcopie. Dacă examinarea colposcopică este negativă iar acest diagnostic este confirmat după revederea citologiei (TBP) colposcopiei și histologiei, TBP este repetat la 6 și 12 luni, fiind recomandat și testul pentru HPV la 12 luni. Astfel de cazuri ar trebui să fie analizate de echipa pluridisciplinară.

#### **4.4.2.3. Managementul femeilor cu LSIL**

Pentru cazurile cu LSIL, sunt două opțiuni manageriale: repetarea TBP și efectuarea colposcopiei; testarea hrHPV ca măsură inițială de management nu este suficient de selectivă. Repetarea TBP este o strategie acceptabilă, mai ales pentru femei tinere nulipare. Testul este repetat la intervale de 6 luni pînă cînd se obțin două rezultate consecutive negative. Se recurge la colposcopie dacă unul dintre aceste teste (care se fac după un prim test cu LSIL) arată ASC-US or o leziune mai severă. Dar, în astfel de situații, înainte de a alege această opțiune, trebuie luată în calcul complianța pacientelor în viitor.



UNIUNEA EUROPEANĂ



GUVERNUL ROMÂNIEI



Instrumente Structurale  
2014-2020

Data fiind prevalența ridicată a CIN cu grad crescut la cazuri cu LSIL – comparativ cu ASC-US, este preferabilă efectuarea colposcopiei.

Când colposcopia are un rezultat satisfăcător (negativ) și nu arată leziuni, este utilă repetarea TBP sau hrHPV DNA după 12 luni. De asemenea, recomandările privind managementul cazurilor de ASC-US la femei la menopauză și la cele cu infecție se aplică dacă LSIL este prezent. (NHSCSP, 2004a)

#### **4.4.2.4. Managementul femeilor cu HSIL**

Dacă TBP arată leziuni scuamoase intraepiteliale cu grad ridicat, regula este de a efectua colposcopia și biopsia. Repetarea TBP sau/și depistarea HPV nu sunt recomandate. În cazul în care colposcopia este satisfăcătoare iar colposcopia și biopsia infirmă prezența CIN de grad ridicat, se recomandă revizuirea citologiei și a histologiei (TBP și rezultatul biopsiei). Managementul/asistența ulterioară/abordările ulterioare ar trebui decis/e în funcție de diagnosticul revizuit. Dacă interpretarea citologică de HSIL este confirmată, la femei care nu sunt gravide, se recomandă exizia ZT. În cazul în care colposcopia este nesatisfăcătoare și este nevoie de infirmarea unei leziuni endocervicale, în scop diagnostic ar trebui efectuate excizia ZT sau conizația. Alegerea tratamentului la femei cu HSIL este în funcție de suspiciunea diagnostică, dimensiunile și tipul ZT, riscul neimplicării femeii la follow up / controale ulterioare, vîrstă și planuri de viitor legate de fertilitate.

#### **4.4.2.5. Managementul cazurilor cu leziuni glandulare**

Dacă TBP arată celule glandulare atipice (ACG) sau adenocarcinom in situ endo-cervical, urmează colposcopia și explorările endocervicale și/sau endometriale.

Dacă o femeie cu ACG sugerînd fie neoplazie, fie adenocarcinom in situ endocervical are un rezultat negativ la colposcopie, în scop diagnostic ar trebui efectuată o conizație. Se recomandă intervenția “la rece”, pentru a evita distrugerea marginilor.

Dacă rezultatul TBP descrie numai ACG fără alte specificări iar colposcopia este negativă pentru neoplazie, se recomandă repetarea TBP din 6 în 6 luni de-a lungul unei perioade de 2 ani, folosind adițional și testarea cu ajutorul periei endocervicale. Explorarea ginecologică ar trebui efectuată dacă unul dintre TBP efectuate de-a lungul celor 2 ani arată orice grad de anormalitate scuamoasă or glandulară.

Dacă leziunea glandulară este considerată a fi endometrială, dacă femeia are peste 35 de ani or dacă femeia are sîngerări vaginale inexplicabile și sub 35 de ani, colposcopia ar trebui completată cu chiuretajul endometrial, în scopul de a exclude carcinomul endometrial.

#### **4.4.2.6. Managementul în cazuri cu TBP cu celule endometriale**

TBP nu are ca obiectiv depistarea carcinomului endometrial; ocazional însă, testul evidențiază celule endometriale, cu sau fără atipii, contribuind - în unele cazuri la depistarea precoce unui carcinom endometrial. Pentru anatomopatolog interpretarea finală a probelor poate fi problematică, pentru că aceasta nu se poate baza doar pe aspectele morfologice, trebuind să ia în considerare și aspecte precum: vîrstă, istoricul ciclurilor menstruale, eventualul tratament hormonal (terapie de substituție), prezența or absența unui dispozitiv intrauterin. Citologul trebuie să menționeze dacă istoricul este incomplet.

Dacă pentru evaluarea leziunilor cervicale (atît scuamoase cît și glandulare) sunt necesare: repetarea TBP, testarea HPV, colposcopia și în funcție de rezultatele acestor investigații urmînd a se decide pașii viitori, opțiunile de management ulterior sunt limitate în cazul prezenței celulelor endometriale atipice. În acest caz, se pune problema dacă histeroscopia și chiuretajul cavității uterine sunt indicate. Urmărirea prin repetarea TBP nu este potrivită, celulele endometriale putînd fi eliminate cu intermitență.

În funcție de aspectul citologic al celulelor endometriale din TBP, vîrsta pacientei, statusul hormonal și prezența unui DIU se recomandă următoarele:

1. dacă celulele endometriale redau stadiul ciclului menstrual, nu sunt necesare investigații ulterioare
2. dacă celulele nu respectă stadiul ciclului menstrual: la femei tinere, nu este nevoie de investigații ulterioare dar femeile mai vîrstnice necesită evaluări ulterioare
3. celule endometriale cu DIU: nu sunt necesare investigații ulterioare,
4. celule endometriale la femei după menopauză: sunt necesare evaluări ulterioare chiar dacă femeia folosește terapie de substituție hormonală. O minimă explorare cuprinde ecografia transvaginală, pentru evaluarea grosimii endometrului: dacă endometrul măsoară pînă la maximum 4 mm, nu sunt necesare alte investigații. Dacă grosimea este mai mare de 4 mm, este necesară biopsia endometrială, chiuretajul sau histeroscopia și chiuretajul
5. celule endometriale atipice sau modificări citologice sugerînd adenocarcinomul endometrial: se vor efectua: examen ecografic, histeroscopie și biopsie sau chiuretaj în scop diagnostic.

#### 4.4.2.7. Managementul pentru cazurile CIN

##### Managementul pentru CIN 1 confirmat histologic după biopsie

În timp ce 60 – 70 % din cazurile suspecte regresează după un timp la normal, aproximativ 15 % persistă. Între 0 – 30 % vor evolua ulterior spre CIN 2 și 3 și mai puțin de 1% - spre cancer invaziv. Managementul bolii cu grad scăzut trebuie să țină cont de șansa crescută de regresie spontană și histologia negativă, dar și de riscul de a ignora leziuni de grad crescut neobservate sau neraportate. Menținerea în observație ca și tratamentul imediat au ambele avantaje și dezavantaje. Se disting două situații: colposcopia satisfăcătoare și colposcopia nesatisfăcătoare.

**Colposcopia satisfăcătoare.** Sunt recomandate două opțiuni: urmrire și tratament. Urmărirea constă în repetarea TBP la 12 și 24 luni sau testarea HPV la 12 luni, cu colposcopie dacă un rezultat TBP arată ASC-US sau leziuni mai serioase. Or cînd testul HPV este pozitiv. Această variantă de abordare este preferată de mulți specialiști, mai ales în cazul femeilor tinere nulipare. Nu există date ferme pentru durata perioadei optime de urmrire or dacă colposcopia crește posibilitatea depistării leziunii de grad ridicat în această perioadă. O altă abordare se referă la tratament, care poate fi ablativ sau excizional.

**Colposcopia neatisfăcătoare.** În această situație, este de preferat tratamentul excizional, datorită riscului de existență ocultă a leziunii de grad ridicat.

Tratamente care nu trebuie efectuate pentru CIN 1:



1. intervenție imediată: aceasta înseamnă intervenția după prima colposcopie cu înlăturarea ZT, pentru că epiteliul cervical arată modificări acetoalbe. Dacă se constată anomalii citologice de grad redus, rezultă că multe femei primesc un tratament care nu le-a fost necesar.
2. la paciente cu colposcopii nesatisfăcătoare, sunt inacceptabile proceduri locale distructive pentru CIN 1,
3. podofilina sau produse asemănătoare nu sunt acceptabile pentru utilizare vaginală sau pentru colul uterin
4. Histerectomia – ca prim tratament primar pentru biopsia confirmată de CIN 1 este inacceptabilă, dacă nu există o altă indicație pentru intervenție, precum fibromul uterin.

### **Management pentru CIN 2 și 3**

Femeile cu CIN 2 și 3 necesită tratament; aici, opțiunea pentru urmărire nu este valabilă. Ablajia locală sau distrucția cu laser, crioterapie, coagulare sau diatermie radicală sunt acceptabile dacă colposcopia este satisfăcătoare. În cazul recurenței sau când colposcopia este nesatisfăcătoare, trebuie aleasă LLETZ sau conizația (cold knife). Între abordări ablative sau excizive, se alege excizia. Dacă se recurge la terapie distructivă or ablativă, condițiile deja menționate trebuie respectate.

### **Cancerul micro-invaziv**

Dacă gradul de invazie nu depășește invazia precoce stromală, tratamentul potrivit este excizia locală. Dacă leziunea este carcinom scuamos microinvaziv (stadiul 1A1 FIGO), atunci este potrivită folosirea unei tehnici excizionale conservative, în următoarele condiții:

1. marginile exciziei nu sunt afectate de CIN și boala invazivă
2. anatomopatologul și echipa pluridisciplinară revăd proba histologica și confirmă faptul că leziunea nu este mai avansată decât stadiul 1A1
3. dacă leziunea invazivă a fost excizată dar CIN se extinde la marginile exciziei (exo și endocervical), excizia trebuie repetată pentru a confirma înlăturarea completă a CIN precum și absența unor posibile focare de boală invazivă viitoare. Aceste confirmări trebuie să existe și la cazurile planificate pentru histerectomie simplă, în scopul de a exclude leziuni invazive oculte ce necesită chirurgie radicală. (pg 221 jos)

### **Complicații după tratamentul CIN**

Deși astfel de probleme au fost raportate, totuși nu sunt deloc comune. Pe termen scurt, pot fi: sîngerări, leucoree și infecție. Complicațiile pe termen lung sunt stenoza cervicală și avortul în trimestrul doi prin insuficiență cervicală. Complicațiile tîrzii sunt legate în general de conizație. Studiile arată că toate procedurile excizionale sunt asociate cu frecvența crescută a greutății fetale mici la naștere și cu nașterea prematură, comparativ cu femei care nu au suferit intervenții pe col. Stenoza, ca și rezultatele nesatisfăcătoare colposcopic și citologic ulterior efectuate sunt datorate suturilor hemostatice. Rareori, canalul cervical poate fi stenozat la femei în perioada de preclimax, situații în care apare hematometria, iar utilitatea TBP de control poate fi compromisă. La femei în postmenopauză, o problemă poate fi imposibilitatea de a ne baza pe prezența sîngerării postmenopauzale pentru a suspecta



carcinomul invaziv endometrial. Stenoza cervicală completă este de asemenea o problemă la femei cu terapie de substituție. Acestea vor avea nevoie de terapie zilnică cu progestageni pentru a suprima proliferarea endometrială generată de estrogeni.

### **Urmărire după tratamentul CIN**

Din punctul de vedere a succesului sau eșecului, nu există evidențe că unele tehnici conservative pentru tratamentul CIN ar fi de calitate superioară. Toate femeile tratate pentru CIN 1,2 sau 3 necesită urmărire ulterioară. Procedurile de tratament excizional au avantajul evident pentru că permit evaluarea histologică a materialului recoltat prin biopsie. Examinarea histologică a întregii ZT permite evaluarea statusului marginilor și excluderea bolii microinvazive or glandulare. Femeile cu risc de boli reziduale sau recurente ar trebui să aibă o urmărire susținută, intensivă după tratamentul chirurgical.

Factori care influențează frecvența și durata urmării (follow up-ului):

1. vârsta pacientei: femeii de 40 de ani sau mai mult au un risc mai mare de boală persistentă sau recurentă
2. tipul leziunii: boala glandulară necesită evaluarea postoperatorie atentă a canalului endocervical, de obicei prin utilizarea periei endocervicale
3. gradul leziunii: riscul de persistență și recurență este mai mare pentru leziunile de grad ridicat
4. histologia marginilor excizate (suspiciune de excizie incompletă)

Femeile tratate pentru CIN 1,2 sau 3 necesită TBP la 6 și 12 luni, ulterior, perioada de până la 9 ani, TBP se face anual, apoi revin la programul de screening de rutină. Cele mai multe cazuri de recurență/persistență sunt constatate în primele 24 luni. Totuși există evidențe clare că riscul de cancer invaziv persistă pe termen lung, până la 10 ani după tratament.

Femeile cu leziuni cu grad redus necesită urmărire citologică (TBP) la 6, 12 și 24 luni. Dacă toate rezultatele sunt negative, aceste femei sunt re/introduse în programul obișnuit de screening.

Femeile tratate pentru adenocarcinom in situ sunt mai expuse riscului de a dezvolta boli recurente decât cele cu CIN de grad ridicat.

Nu există evidențe clare care să sugereze că performanțele diagnostice ale citologiei în combinație cu colposcopia pentru depistarea bolii persistente după tratamentul CIN ar fi superioare citologiei (TBP) ca unic mod de explorare postoperator.

### **Semnificația prezenței marginilor în piesa operatorie**



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Mai multe studii retrospective a bolii reziduale după LLETZ sau knife conizație au demonstrat că rezultatele negative pentru marginile exciziei sunt asociate cu un risc scăzut de boală reziduală. S-a demonstrat că afectarea marginilor rezecției endocervicale este asociată cu un risc mai mare al bolii reziduale în comparație cu implicarea marginilor exocervicale.

Femei de 40 de ani și peste sunt în cel mai mare risc pentru boala persistentă și recurentă. Pentru toate femeile de 50 de ani și peste cu CIN 3 pe marginile endocervicale și la care citologia și colposcopia sunt satisfăcătoare nu se poate garanta că repetarea exciziei ar putea furniza margini clare. Dacă anatomopatologul constata excizie endocervicală incompletă, este recomandată citologia endocervicală.

### **Rolul testării HPV în controlul postterapeutic**

Studiul sensibilității și specificității testului HPV AND pentru predictibilitatea neoplaziei reziduale sau recurente după tratamentul CIN a constituit obiectivul a două revizuirii/revederi sistematice: Paraskevaidis și col, Zilinski și col (vezi cap. 3) Primii au concluzionat că testarea HPV posttratamentul CIN permite depistarea mai rapidă și mai eficientă a eșecului terapeutic decât utilizarea TBP ca principal instrument de control postoperator. La aceleași concluzii s-a ajuns și în a doua meta-analiză. Datele celor două meta-analize au fost completate cu studii mai recente (Arbyn, 2005) concluzionându-se că testarea HPV ADN are valoare de predictibilitate a CIN recurent/rezidual mai mare și o specificitate mai joasă nesemnificativă în comparație cu urmărirea citologică. Testarea HPV AND a fost mai sensibilă decât histologia marginilor secțiunii. Testul HPV este mai specific dar diferența privind specificitatea a fost nesemnificativă.

### **Tratamentul leziunilor reziduale și recurente**

Prezența bolii reziduale justifică excizia ZT, intervenția distructivă poate fi considerată a fi fost efectuată în respectul condițiilor legate de evaluările preoperative. Totuși, recurența posttratament apare frecvent în canalul endocervical, zonă care este nedetectabilă colposcopic și de aceea necorespunzătoare pentru tratamentul ablativ.

#### **4.4.2.8. Managementul femeilor cu situații clinice particulare**

Sunt mai multe situații în care managementul (controlul/urmărirea) și tratamentul sunt diferite de recomandările generale deja prezentate:

1. gravide
2. adolescente
3. femei în postmenopauză
4. femei cu histerectomie
5. femei cu probleme imunitare
6. discrepanțe între citologie, colposcopie și histologie

### **Managementul anomaliilor citologice la gravide**



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

**TBP în sarcină.** La femeile gravide cu test negativ la screening, prelevarea probelor pentru TBP ar trebui amânată după naștere, cu excepția cazurilor în care de la ultimul TBP au trecut mai mult de 5 ani. Dacă femeia este chemată pentru testarea de rutină (în programul de screening) și se constată că este gravidă, TBP ar trebui amânat. Dacă un rezultat anterior a fost anormal și între timp femeia a devenit gravidă, continuarea evaluării nu trebuie amânată.

**Colposcopia în graviditate.** În cazul femeilor la care există criterii pentru colposcopie: această examinare ar trebui efectuată chiar dacă femeia este gravidă. Obiectivul principal al colposcopiei la gravide este de a exclude boala invazivă și de a amâna biopsia și tratamentul pînă după naștere. La femei cu citologie de grad redus și la care colposcopia exclude leziuni cu grad ridicat, TBP și colposcopia se repetă la 3 – 4 luni după naștere. Femeile avînd leziuni cu grad ridicat și la care colposcopia exclude cancerul invaziv ar trebui revăzute din 3 în 3 luni cu ultimul control la 3 – 4 luni după naștere, dată la care ar trebui luată o decizie.

Siguranța amînării tratamentului în cazul femeilor gravide a fost demonstrată în mai multe studii. Incidența cancerului invaziv la gravide este redusă iar sarcina propriu zisă nu afectează prognosticul. Riscul progresiei CIN 3 este redus în sarcină iar rata de regresie spontană este ridicată. Un studiu a raportat o rată de 69 % a regresiei CIN 3 după sarcină., aspect demonstrat histologic.

Dacă colposcopia a fost efectuată în timpul sarcinii, evaluarea post-partum este obligatorie în cazul citologiilor anormale, inclusive biopsia la nevoie. Biopsiile excizionale în sarcină nu se consideră terapeutice, aceste femei trebuie evaluate colposcopic post-partum.

Dacă există suspiciunea clinică sau colposcopică a unei leziuni invazive, biopsia este obligatorie. Procedeele cu risc de complicații hemoragice trebuie efectuate doar în servicii cu resurse adecvate de hemostază. Biopsia cu pensă ciupitoare care sugerează o displazie nu poate exclude invazia.

### **Adolescentele**

Carcinomul invaziv la adolescente este practic inexistent. Prevalența infecțiilor HPV tranzitorii este mare. Screeningul la aceste vârste nu este indicat deoarece poate depista displazii ușoare, care ar fi putut involua spontan dacă adolescenta ar fi fost testată mai târziu. Există astfel riscul de a efectua colposcopii în exces, de a induce anxietăți inutile și chiar de a supratrata unele leziuni. Pe de altă parte, screeningul sub vârsta de 20 de ani nu a redus incidența cancerelor invazive la adolescente.

**Femeile în postmenopauză.** Incidența citologiilor anormale la aceste femei este foarte scăzută la cele care au avut în antecedente citologii negative. Sângerările în postmenopauză necesită un consult ginecologic și un test citologic, dar nu constituie o indicație de colposcopie.

**Femeile histerectomizate.** Femeile histerectomizate care au avut displazii pot dezvolta neoplazii cervicale intraepiteliale. Nu există evidențe clare că examenul colposcopic crește posibilitatea de a depista boala în perioada de urmărire posttratare. Mai jos e prezentat un ghid de urmărire ulterior histerectomiei:

1. femeii care au fost în programul de screening cel puțin timp de 10 ani și la care nu s-au găsit elemente CIN, TBP nu este necesar
2. femeii care au fost în programul de screening mai puțin de 10 ani și la care nu s-au găsit elemente CIN, se face TBP la 6 și 18 luni; dacă ambele rezultate sunt negative, nu sunt necesare alte examinări
3. La femeii cu CIN cărora pentru motive particulare li s-a făcut histerectomie și la care zona cu CIN a fost integral înlăturată, se face TBP la 6 și 18 luni după intervenție. Dacă citologia de la 18 luni este negativă, nu sunt necesare explorări ulterioare.
4. La femeii cu excizie incompletă sau nesigură a CIN urmărirea trebuie să continue ca și cum cervixul ar fi in situ.

**Femeii cu probleme imunitare.** Pacientele cu imunodeficiențe datorită unei medicații de imunosuprimare, transplant sau alte forme de imunosuprimare prezintă o frecvență crescută de a dezvolta CIN. Riscul progresiunii la boală invazivă este foarte ridicat și rata de succes a tratamentului este mică. Este necesară continuarea supravegherii. Prevalența citologiei cervicale anormale la populații cu transplant renal de aproximativ 15 % și este de 5 ori mai mare decât la populația normală. Incidența CIN este crescută și la femeii cu lupus eritematos sistemic tratate cu chimioterapice perioade îndelungate.

Există dezbateri dacă femeile cu probleme de imunitate ar trebui supuse mai frecvent controalelor, unele centre efectuând evaluări anuale de TBP combinat cu colposcopia.

**Femeii HIV pozitive.** Dacă la femeii HIV seronegative, prevalența leziunilor cervicale este de aproximativ 3 %, multiple rapoarte arată o prevalență crescută a leziunilor scuamoase intraepiteliale, cuprinsă între 20 și 40 % la femeile seropozitive HIV.

Aceste femeii ar trebui să efectueze TBP anual, cu evaluare colposcopică chiar la început. Cazurile la care histologic se confirmă leziuni cervicale de grad ridicat sunt tratate după ghiduri/protocoale existente pentru femeile seronegative HIV.

**Proceduri în cazuri cu discrepante cito-colposcopic.** Ocazional, urmărirea cazurilor cu TBP anormal în grade ridicate arată colposcopii normale. La aceste cazuri există riscul de a avea sau dezvolta ulterior CIN 2. În astfel de situații, înainte de a presupune că TBP este fals pozitiv și înainte de a recomanda o cone biopsy sau excizii loop a ZT, ar trebui repetat examenul citologic (TBP) și revăzut TBP original/inițial.

Dacă anomaliile citologice persistă, este necesară o a doua colposcopia. Evaluarea colposcopică trebuie făcută în condiții optime, dacă este necesar – numai după tratamentul oricărei probleme inflamatorii sau infecțioase locale, iar în cazul femeilor aflate după menopauză, numai după pregătirea adecvată cu tratament estrogenic. O atenție specială trebuie acordată identificării joncțiunii scuamo-columnare (JSC). Dacă aceasta este vizibilă



UNIUNEA EUROPEANĂ



și colposcopic nu se constată anomalii, investigația ar trebui continuată prin examinarea detaliată a vaginului. Dacă nici acum nu se găsesc leziuni evidente, canalul endocervical ar trebui examinat cu maximă atenție. Dacă nu se evidențiază nici o anomalitate, atunci ZT trebuie excizată integral; această manoperă ar trebui combinată cu un chiuretaj endo-cervical.

Dacă JSC nu este vizibilă, iar pe colul uterin și vagin nu se identifică nici o zonă anormală, ZT trebuie excizată în totalitate atât cât este vizibilă și treimea inferioară a canalului endocervical ar trebui de asemenea eliminată; în continuare, trebuie efectuată chiuretajul canalului endocervical.

Managementul depinde și de severitatea anomaliilor citologice. În prezența anomaliilor citologice (TBP) minore, riscul de a eșua în depistarea leziunilor histologice severe prin colposcopie, mai ales dacă biopsia direcționată colposcopic și posibil chiuretajul endocervical sunt negative.

Totuși, când TBP sugerează leziuni de grad ridicat, problema cea mai importantă este de a exclude CIN de grad ridicat sau boala invazivă precoce. În mod ideal, toate cazurile cu discrepanțe citologice, colposcopice sau histologice ar trebui discutate de o echipă pluridisciplinară pentru a identifica măsuri optime de management și tratament.

#### **4.4.3. Colectarea datelor despre tratament și urmărirea leziunilor depistate la screening**

Datele privind tratamentul și urmărirea femeilor tratate se înregistrează în platforma InfoScreening RO.

#### **Tabel 3: Date de colectat despre tratamentul leziunilor**

**Date de identificare** (deja existente în platformă)

**Date privind diagnosticul** (deja existente în platformă): data diagnosticului, diagnostic și cod, stadiu, grad

**Date privind tratamentul:** data efectuării procedurii de tratament, numele clinicianului care aplică tratamentul, codul spitalului/cabinetului, intervenția (conizație/excizia ZT prin LLETZ, NETZ, Laser, Cold knife, Terapie locală distructivă Vaporizare laser, Crioterapie, Diatermie radical, Cold coagulare), complianța cu tratamentul și schema de urmărire. Datele privind cazurile de carcinom apărute de-a lungul perioadei de urmărire consecutivă tratamentului se preiau din Registrul de cancer sau/și registrul deceselor

Un set minim de indicatori ar trebui urmărit în permanență. O listă minimă de indicatori care pot fi monitorizați este prezentată în tabelul 3, pentru rațiuni practice fiind neapărat necesară și existența unui sistem de audit, avantajul fiind acela că acest sistem facilitează și colectarea unor date omogene. Beneficiile potențiale ale sistemului de audit pot fi realizate dacă medicii

(ginecologii) își asumă responsabilitatea pentru audit pe care îl consideră oportunitate pentru educația continuă și îmunătățiri profesionale și nu o modalitate de control a activităților profesionale.

Rezultatele programului de urmărire (ca de exemplu: cancer sau leziuni reziduale precanceroase după tratamentul unor leziuni precanceroase, decese, rata supraviețuirii după tratamentul cancerelor, etc.) trebuie de asemenea incluse în precesul de audit. Se pot crea baze de date sistematizate colectând toate informațiile despre tratament (de exemplu: operații și coduri diagnostice, creînd și întreținînd legături cu registrul de cancer și registre ale deceselor.

#### **4.5. Măsuri de îmbunătățire a urmăririi (follow up)**

Responsabilitatea primară pentru a asigura asistență completă unei femei cu TBP anormal începe cu persoana care recoltează TBP. Contribuțiile altor servicii implicate în programul de screening cervical sunt de asemenea esențiale pentru maximizarea complianței la programul ulterior de urmărire (follow up). Ar trebui puse în practică următoarele:

1. un rezultat anormal al testului inițial de screening trebuie să însemne implicit atitudine proactivă față caz până la tratamentul leziunilor confirmate și urmărirea în timp a rezultatelor.
2. o copie a rezultatului TBP ar trebui să ajungă la recoltor și la medicul de familie, în cazul că nu acesta este persoana care a recoltat TBP. De asemenea, femeia ar trebui să primească un document care să o informeze în legătură cu rezultatul TBP sau să o informeze despre nevoia de a contacta medicul ( medicul care a efectuat recoltarea testului sau medicul de familie) la o dată/oră menționate
3. persoana care recoltează TBP trebuie să aibă toate rezultatele TBP pentru a asigura că toate rezultatele sunt colectate și arhivate.
4. laboratorul de citologie ar trebui să verifice dacă după fiecare rezultat certificînd anomalii cervicale s-au luat măsuri de a continua acțiunile de urmărire și soluționare a cazurilor. Dacă într-un interval de 6 luni de la raportarea unor rezultate de anomalii nu s-au luat nici un fel de măsuri, laboratorul ar trebui să trimită recoltorului or medicului de familie scrisori pentru a le aminti nevoia de a acționa. Procedurile de asigurarea evitării eșecurilor ar putea fi responsabilitatea managerului de program
5. în ciuda tuturor tentativelor de a asigura soluționarea fiecărui caz, unele femei lipsesc de la controalele de evaluare consecutive unui prin TBP cu atipii cervicale, fie că ele refuză alte investigații, fie că ele nu mai pot fi găsite/li se pierde urma, din diverse cauze. Date despre aceste femei ar trebui să existe într-un registru la responsabilul de program, care ar trebui să adune toate documentele care să probeze tentativele de a contacta aceste femei



## Bibliografie

- [1] J. Ferlay, et al., Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012, *Int. J. Cancer* 136 (5) (2015) E359–E386.
- [2] WHO, Call to Action for Elimination of the Cervical Cancer, (2018) Available from: [http://www.who.int/reproductivehealth/DG\\_Call-to-Action.pdf](http://www.who.int/reproductivehealth/DG_Call-to-Action.pdf).
- [3] J.M. Walboomers, et al., Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide, *J. Pathol.* 189 (1) (1999) 12–19.
- [4] D.M. Harper, L.R. DeMars, HPV vaccines - a review of the first decade, *Gynecol. Oncol.* 146 (1) (2017) 196–204.
- [5] WHO, Guidelines approved by the guidelines review committee, *Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice*, World Health Organization Copyright (c) World Health Organization 2014, Geneva, 2014nd.
- [6] R.Gupta,etal.,Cervicalcancerscreeninginresource-constrained countries:current status and future directions, *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP* 18 (6) (2017) 1461–1467.
- [7] A.A. Ponti, A. Ronco, G. Senore, S.G.I.A.f.R.o. Cancer (Ed.), *Cancer Screening in the European Union. Report on the Implementation of the Council Recommendation on Cancer Screening*. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France,2017.
- [8] *National Cancer Control Program 2009-2015*, vol. 760, Ministry of Health, Ankara, Turkey, 2009.
- [9] European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition, Supplements. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L (eds.). European Commission, Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg,,<https://www.euref.org/european-guidelines>
- [10] L. Giordano, et al., The EUROMED CANCER network: state-of-art of cancer screening programmes in non-EU Mediterranean countries, *Eur. J. Public Health* 26 (1) (2016) 83–89.
- [11] S. Sevil, et al., The frequency of having pap-smear tests among women between 1564 years old and the evaluation of the level of their knowledge, *J. Pak. Med. Assoc.* 63 (7) (2013) 873–877.
- [12] G. Gulden, et al., Breast, cervical, and colorectal cancer screening status of a group of Turkish women, *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP* 13 (9) (2012) 4273–4279.
- [13] F.T. Daloglu, et al., Cervical cytological screening results of 8,495 cases in Turkey–common inflammation but infrequent epithelial cell abnormalities? *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP* 15 (13) (2014) 5127–5131.





- [14] H.C. Mehmetoglu, et al., Pap smear screening in the primary health care setting: a study from Turkey, *N. Am. J. Med. Sci.* 2 (10) (2010) 467–472.
- [15] H. Sancho-Garnier, et al., Overview of cervical cancer screening practices in the extended Middle East and North Africa countries, *Vaccine* 31 (Suppl 6) (2013) G51–G57.
- [16] H. Demirhindi, E. Nazlican, M. Akbaba, Cervical cancer screening in Turkey: a community-based experience after 60 years of pap smear usage, *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP* 13 (12) (2012) 6497–6500.
- [17] K. Syrjanen, et al., Cervical cancer screening in Mediterranean countries: implications for the future, *Cytopathology* 21 (6) (2010) 359–367.
- [18] B.G. Keskinilic, M. Karaca, A. S, Turkey Cancer Control Program, Ministry of Health, Ankara, Turkey, 2016.
- [19] M. Arbyn, et al., European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition–summarydocument, *Ann.Oncol.* 21(3) (2010)448–458.
- [20] H.C. Kitchener, P.E. Castle, J.T. Cox, Chapter 7: achievements and limitations of cervical cytology screening, *Vaccine* 24 (Suppl 3) (2006) S3/63-70.
- [21] B. Andrae, et al., Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden, *J. Natl. Cancer Inst.* 100 (9) (2008) 622–629.
- [22] P.E.Castle, et al.,Performance of carcinogenic human papillomavirus(HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study, *Lancet Oncol.* 12 (9) (2011) 880–890.
- [23] T.C. Wright Jr.et al., Interlaboratory variation in the performance of liquid-based cytology: insights from the ATHENA trial, *Int. J. Cancer* 134 (8) (2014) 1835–1843.
- [24] M.H. Mayrand, et al., Randomized controlled trial of human papillomavirus testing versus Pap cytology in the primary screening for cervical cancer precursors: design, methods and preliminary accrual results of the Canadian cervical cancer screening trial (CCCaST), *Int. J. Cancer* 119 (3) (2006) 615–623.
- [25] G. Ronco, et al., Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials, *Lancet* 383 (9916) (2014) 524–532.
- [26] R. Sankaranarayanan, et al., HPV screening for cervical cancer in rural India, *N. Engl. J. Med.* 360 (14) (2009) 1385–1394.
- [27] M. Gultekin, et al., Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women, *Int. J. Cancer* 142 (9) (2018) 1952–1958.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

[28] National Population Statistics Available from, Turkish Statistical Institute, 2018, [www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=21507](http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=21507).

[29] J.S. Lindberg, et al., Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study, *J. Am. Soc. Nephrol.* 16 (3) (2005) 800–807.

[30] L. Bruni, et al., Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: metaanalysis of 1 million women with normal cytological findings, *J. Infect. Dis.* 202 (12) (2010) 1789–1799.

[31].Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H et al. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2002, 109: 96-98.

[32].Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. *Impact of cervical screening on young women: a critical review of the literature* (NHSCSP Publication No 31). Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes, 2010.

[33].Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ*, 2008, 337: a1284.

[34].IARC Handbooks of Cancer Prevention. Volume 10. *Cervix Cancer Screening*. International Agency for Research on Cancer (IARC), 2005

[35].*Liquid Based Cytology and National Policy*. NHS Cancer Screening Programmes, 2005: <https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-liquid-based-cytology-gp-factsheet>

[36].NHS Cervical Screening Programme Guidance for the training of cervical sample takers Public Health England leads the NHS Screening Programmes, 2016 [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/577158/NHS Cervical Screening Programme - guidance for cervical sample takers.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/577158/NHS_Cervical_Screening_Programme_-_guidance_for_cervical_sample_takers.pdf)

[36].Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. *The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK*. *Lancet*, 2004; 364(9430): 249–256. Link to abstract: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15262102>

[37].Wilson JMG, Jungner G. *Principles and Practice of Screening for Disease*. World Health Organization, 1968.

[38].HC Kitchener, M Almonte, C Gilham, R Dowie, B Stoykova, A Sargent, C Roberts, M Desai and J Peto. *ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening* Health Technology Assessment 2009; Vol. 13: No. 51 Link to full text: <https://researchonline.lshtm.ac.uk/id/eprint/4328/1/FullReport-hta13510.pdf>



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

[39].*Colposcopy and Programme Management*. NHS Cancer Screening Programmes, (NHSCSP Publication No 20); <https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-programme-and-colposcopy-management>

[40].*NHS Cervical Screening Programme: Colposcopy and Programme Management*. NHS Cancer Screening Programmes (NHSCSP Publication No 20, 3rd Edition), 2016: <https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-programme-and-colposcopy-management>

[41].Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011; 103:368–83. [PubMed: 21282563]

[42].Lowy DR, Schiller JT. Reducing HPV-associated cancer globally. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa)*. 2012; 5:18–23.

[43].Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *The New England journal of medicine*. 2015; 372:711–23. [PubMed: 25693011]

[44].Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Journal of lower genital tract disease*. 2013; 17:S1–s27. [PubMed: 23519301]

[45].A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003; 188:1393–400. [PubMed: 12824968]

[46].Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003; 188:1383–92. [PubMed: 12824967]

[47].Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition--summary document. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO*. 2010; 21:448–58. [PubMed: 20176693]

[48].Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2012; 62:147–72. [PubMed: 22422631]

[49].Wentzensen N, Schiffman M. Filling a gap in cervical cancer screening programmes. *The Lancet Oncology*. 2014; 15:249–51. [PubMed: 24529698]

[50].Karsa, L.; Arbyn, M.; Vuyst, HD.; Dillner, J.; Dillner, L.; Franceschi, S., et al. Papillomavirus Research. 2015. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination.

[51].Arbyn M, Snijders PJ, Meijer CJ, Berkhof J, Cuschieri K, Kocjan BJ, et al. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clinical microbiology and infection*:



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2015; 21:817–26

[52].Jakobsson M et al. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstetrics and Gynecology*, 2007,109(2 Pt 1): 309–13.

[53].Jakobsson M et al. Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm birth. *Obstetrics and Gynecology*,2009, 114(3): 504–10.

[54].Noehr B et al. Loop electrosurgical excision of the cervix and subsequent risk for spontaneous preterm delivery: a population-based study of singleton deliveries during a 9-year period. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2009, 201(1):33.e1-6.

[55].Stedman Y, Woodman CBJ, Donnelly BJ. Is a policy of screening for all women attending a genitourinary medicine clinic justified? *Journal of Public Health Medicine*,1979, 33: 257-261.

[56].Foley E, Harinda V. Cervical cytology: are national guidelines adequate for women attending genito-urinary medicine clinics? *Sexually Transmitted Infections*, 1999, 75:349-386.

[57].Burja, IT, Shurbaji MS. Clinical impact of identifying *Trichomonas vaginalis* oncervicovaginal (Papanicolaou) smears. *Diagnostic Cytopathology*, 2000, 24(3)L 195-199.

[58].Vinet-Leduc D, Yazdi HM, Jessamine P et al. Reliability of cytology to detect chlamydial infection in asymptomatic women. *Diagnostic Cytopathology*, 1997, 17(4):258-261.

[59].Dimian C, Nayagam M, Bradbeer C. The association between sexually transmitted diseases and inflammatory cervical cytology. *Genitourinary Medicine*, 1992, 68: 305-306.

[60].*Guidance on the use of liquid-based cytology for cervical screening* (Technology Appraisal Guidance 69). London: NICE, 2003.

[61].Moss S, Gray A, Legood R et al. Effect of testing for human papillomavirus as a triage during screening for cervical cancer: observational before and after study. *BMJ*, 2006, 332: 83–85.

[62].Arbyn M, Martin-Hirsch P, Buntinx F, et al. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results: a meta-analysis of the HPV test positivity rate. *J Cell Mol Med*. 2009 Apr;13(4):648-59.

[63].RS Kelly, P Walker, H Kitchener, SM Moss Incidence of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse in colposcopy-negative/human papillomavirus-positive women with low-grade cytological abnormalities. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2012 Jan: 119: 20–25.

[64].Paraskevaidis E, Arbyn M, Sotiropoulos A et al. The role of HPV DNA testing in the follow up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev*, 2004; 30(2): 205–211. [65].Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand M, Dillner J, Meijer C. Overview of Human Papillomavirus-Based and Other Novel Options for Cervical Cancer Screening in Developed and Developing Countries Vaccine, 2008; 26(10): K29–K41.

[66].Kitchener HC, Almonte M, Thomson C et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2009, 10(7): 672–682.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

- [67].Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ, Coupe VM, Rozendaal L, Heideman DA, Verheijen RH, Bulk S, Verweij W, Snijders PJ, Meijer CJ. HPV DNA testing in population-based cervical screening (VUSA-Screen study): results and implications. *Br J Cancer*, 2012, 106: 975-81.
- [68].Kitchener HC, Almonte M, Gilham C et al, on behalf of the ARTISTIC Trial Study Group. ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technol Assess*, 2009, 13(51):1–150.
- [69].Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman NW, Heideman DA, Kenter GG, Cuzick J, Snijders PJ, Meijer CJ. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):78-88.
- [70].Castle PE, Stoler MH, Wright TC, et al Performance of carcinogenic humanpapillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancerscreening of women aged 25 years and older: a sub analysis of the ATHENA study.*Lancet Oncol* 2011 Sep; 12(9) :880-90.
- [71].Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, et al, on behalf of the POBASCAM Study Group.High-risk HPV type-specific clearance rates in cervical screening. *Br J Cancer*, 2007,96(9): 1419–1424.
- [72].Bigrigg MA, Codling BW, Pearson P et al. Colposcopic diagnosis and treatment ofcervical dysplasia at a single clinic visit: Experience of low-voltage diathermy loop in1000 patients. *Lancet*, 1990, 336:229-231.
- [73].Fadare O, Ghofrani M, Chacho MS, et al. The significance of benign endometrial cellsin cervicovaginal smears. *Advances in Anatomic Pathology*, 2005, 12(5):274-87.
- [74].Canfell K, Kany YJ, Clements M et al. Normal endometrial cells in cervical cytology:systematic review of prevalence and relation to significant endometrial pathology.*Journal of Medical Screening*, 2008, 15(4):188-198.
- [75].Bigrigg A, Haffenden DK, Sheehan AL et al. Efficacy and safety of large-loop excision of the transformation zone. *Lancet*, 1994, 343: 32–34.
- [76].Sharp L, Cotton S, Cochran C et al. After-effects reported by women following colposcopy, cervical biopsies and LLETZ: results from the TOMBOLA trial. TOMBOLA (Trial Of Management of Borderline and Other Low-grade Abnormal smears) Group. *BJOG*, 2009, 116(11): 1506–1514.
- [77].Sellars JW and Sankaranarayanan R (eds). *Colposcopy and Treatment of CervicalIntraepithelial Neoplasia*. Lyon, IARC, 2003/4.
- [78].Royal Australasian College of Surgeons. *Fitness to Drive after Anaesthesia*. Availableat[www.surgeons.org/Content/NavigationMenu/WhoWeAre/Affiliatedorganisations/AustraliaDaySurgeryCouncil/Appendix\\_C\\_Anaesthet.htm#Fitness\\_to\\_drive](http://www.surgeons.org/Content/NavigationMenu/WhoWeAre/Affiliatedorganisations/AustraliaDaySurgeryCouncil/Appendix_C_Anaesthet.htm#Fitness_to_drive).
- [79].Apgar BS, Brotzman GL, Spitzer M. *Colposcopy. Principles and Practice*, (Chapter 5).Philadelphia, WB Saunders, 2002.
- [80].Le Riche, HR, Botha MH. Cervical conisation and reproductive outcome. *S African JObstetGynaecol*, 2006, 12: 150–154.



- [81].Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Stasinou SM, Martin-Hirsch P, Bennett P, Paraskevaidis E. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intra-epithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2014; 349:g6192. doi:10.1136/bmj.g.6192
- [82].Meerabeau J. The management of embarrassment and sexuality in health care. *J AdNurs*, 1999, 29: 1507–1513.
- [83].Guidance Notes on Electrical Safety in Rooms used for Colposcopy and the Safe Use of Electrosurgery for LLETZ Procedures. Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes, 2004. (NHSCSP Equipment Report 0401).
- [84].Pretorius RG, Belinson JL, Zhang WH et al. The colposcopic impression. Is it influenced by the colposcopist's knowledge of the findings on the referral Papanicolaou smear? *J Reprod Med*, 2001, 46(8): 724–728.
- [85].Mao C, Balasubramanian A, Koutsky LA. Should liquid-based cytology be repeated at the time of colposcopy? *J Low Genit Tract Dis*, 2005, 9(2): 82–88.
- [86].Rieck GC, Bhaumik J, Beer HR et al. Repeating cytology at initial colposcopy does not improve detection of high-grade abnormalities: A retrospective cohort study of 6595 women. *Gynecol Oncol*, 2006, 101: 228–233.
- [87].Bishop JW, Hartinger JS, Pawlick GF. Time interval effect on repeat cervical smear results. *Acta Cytol*, 1997, 41: 269–276.
- [88].Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P et al. European guidelines for the quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathology* 2008, 19: 342-354.
- [89].Bornstein J, Bentley J, Bösze P, " Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M, Strander B, Tatti S, Torne A, Walker P. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol*. 2012; 120 :166-72.
- [90].Hopman EH, Kenemans P, Helmerhorst TJ. Positive predictive rate of colposcopic examination of the cervix uteri: an overview of the literature. *Obstet Gynecol Surv*, 1998, 53(2): 97-106.
- [91].Benedet JL, Anderson GH, Boyes DA. Colposcopic accuracy in the diagnosis of microinvasive and occult invasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol*, 1985, 65(4): 557–662.
- [92].Buxton EJ, Luesley DM, Shafi MI, Rollason M. Colposcopically directed punch biopsy: a potentially misleading investigation. *Br J Obstet Gynaecol*, 1991, 98(12):1273–1276.
- [93].Ang MS, Kaufman RH, Adam E, Riddle G, Irwin JF, Reeves KO et al. Colposcopically directed biopsy and loop excision of the transformation zone. Comparison of histologic findings. *J Reprod Med*, 1995, 40(3): 167–170.
- [94].Cantor SB, Cardenas-Turanzas M, Cox DD, Atkinson EN, Noguera-Gonzalez GM, Beck JR, Follen M, Benedet JL. Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting; *Obstet Gynecol*; 2008; 111; 7-14.





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

- [95].Nazeer S, Shafi MI. Objective perspective in colposcopy. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 25 (2011); 631-640.
- [96].Parham DM, Wiredu EK, Hussein KA. The cytological prediction of cervical intraepithelial neoplasia in colposcopically directed biopsies. *Cytopathology*, 1991,2(6): 285–290.
- [97].Howells RE, O’Mahoney F, Tucker H et al. How can the incidence of negative specimens resulting from large loop excision of the cervical transformation zone (LLETZ) be reduced? An analysis of negative LLETZ specimens and development of a predictive model. *BJOG*, 2000, 107(9): 1075–1082.
- [98].Underwood M, Arbyn M, Parry-Smith W, De Bellis-Ayers S, Todd R Redman CW, Moss EL. Accuracy of colposcopic-directed punch biopsies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 2012, 119: 1293-301.
- [99].Matiluko A, Crystal A. Chlamydia in colposcopy clinics: to screen or not to screen? *J Obstet Gynaecol*, 2006, 26(5): 453-6.
- [100].Hopwood J, Mallinson H, Hodgson E et al Liquid based cytology: an examination of its potential in a chlamydia screening programme. *Sex transm Infect*, 2004, 80: 371-373.
- [100].Audisio T, Pigni T, De Riutort et al Validity of the Papanicolaou Smear in the Diagnosis of Candida spp., Trichomonas vaginalis, and Bacterial Vaginosis. *J Low Genit Tract Dis*, 2001, 5: 223-5.
- [101].Occhino J, Smith K, Dryfhout V et al Incidental finding of Vaginitis on Liquid-Based Papanicolaou Test Compared to Wet Mount and DNA Probe. *J Gynaecol Surg*, Sept 2008, 24(3): 93-100. [102].Fitzhugh VA, Heller DS. Significance of a diagnosis of microorganisms on Pap Smear. *J Low Genit Tract Dis*, 2008, 12(1): 40-51.
- [103].Dey P, Gibbs A, Arnold DF et al. Loop diathermy excision compared with cervical laser vaporisation for the treatment of intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Brit J Obstet Gynaecol*, 2002, 109 (4): 381–385.
- [104].Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*. 1993, 12(2):186-92.
- [105].Anderson MC. Invasive carcinoma of the cervix following local destructive treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1993, 100(7): 657–663.
- [106].Shumsky AG, Stuart GC, Nation J. Carcinoma of the cervix following conservative management of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*, 1994, 53(1): 50–54.
- [107].Duncan ID. Cold coagulation. *Baillière’s Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 1995, 9: 145–155.
- [108].Loobuyck HA, Duncan ID. Destruction of CIN 1 and 2 with the Semm cold coagulator: 13 years’ experience with a see-and-treat policy. *Br J Obstet Gynaecol*, 1993, 100: 465–468.
- [109].Walton LA, Edelman DA, Fowler WC Jr, Photopulos GJ. Cryosurgery for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia during the reproductive years. *Obstetrics & Gynaecology*, 1980, 55(3): 353–357.





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

- [110].Creasman WT, Hinshaw WM, Clarke-Pearson DL. Cryosurgery in the management of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstetrics & Gynecology*, 1984, 63(2): 145–149.
- [111].Schantz, A, Thormann L. Cryosurgery for dysplasia of the uterine ectocervix. A randomized study of the efficacy of the single- and double-freeze techniques. *Acta Obstetrica et GynecologicaScandinavica*, 1984, 63(5): 417–420.
- [112].Ghaem-Maghami S, Sagi S, Majeed G et al. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2007; 8: 985-93.
- [113].Zaitoun AM, McKee G, Coppen MJ et al. Completeness of excision and follow up cytology in patients treated with loop excision biopsy. *Journal of Clinical Pathology*, 2000, 53(3): 191–196.
- [114].Chang DY, Cheng WF, Torng PL et al. Prediction of residual neoplasia based onhistopathology and margin status of conization specimens. *Gynecol Oncol*, 1996, 63:53–6.
- [115].Winter R. Conservative surgery for microinvasive carcinoma of the cervix. *Journal ofObstetrics&Gynaecology Research*, 1998, 24(6): 433–436.
- [116].Jackson SR, Hollingworth TA, Anderson MC et al. Glandular lesions of the cervix-cytological and histological correlation. *Cytopathology*, 1996, 7(1):10–16.
- [117].WilliamsAR.Liquid-based cytology and conventional smears compared over two 12-month periods. *Cytopathology*. 2006, 17(2): 82-5.
- [118].Lickrish GM, Colgan TJ, Wright VC. Colposcopy of adenocarcinoma in situ andinvasive adenocarcinoma of the cervix. *ObstetGynecol Clin North Am*, 1993,20(1):111–122.
- [119].Ostor AG, Duncan A, Quinn M, et al. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: anexperience with 100 cases. *Gynecol Oncol*, 2000, 79(2): 207–210.
- [120].Ullal, A. Roberts M, Bulmer JN et al. The role of cervical cytology and colposcopy indetecting cervical glandular neoplasia. *Cytopathology*, 20(6): 359-366.
- [121].Waddell CA. Glandular abnormalities: dilemmas in cytological prediction and clinicalmanagement. *Cytopathology*, 1997, 8(1): 27–30.
- [122].The Bethesda System for reporting cervical/ vaginal cytologic diagnoses: revisedafter the second National Cancer Institute Workshop, April 29–30, 1991. *Acta Cytol*,1993, 37(2): 115–124.
- [123].Saad RS, Takei H, Liu YL et al. Clinical significance of a cytologic diagnosis of atypical glandular cells, favor endometrial origin, in Pap. smears. *Acta Cytologica*,2006, 50(1): 48–54.
- [124].Chhieng DC, Elgert P, Cohen JM et al. Clinical implications of atypical glandularcells of undetermined significance, favour endometrial origin. *Cancer*, 2001, 93:351–356.
- [125].DeSimone CP, Day ME, Dietrich CS et al. Risk for residual adenocarcinoma in situor cervical adenocarcinoma in women undergoing loop electrosurgical excisionprocedure/conization for adenocarcinoma in situ. *J Reprod Med*, 2011, 56(9-10):376-80.
- [126].Kim JH, Park JY, Kim DY, et al. The safety of conization in the management ofadenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol*,2009, 145(1): 100-3.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

- [127].Azodi M, Chambers SK, Rutherford TJ et al. Adenocarcinoma in situ of the cervix:management and outcome. *Gynecol Oncol*, 1999, 73(3): 348-53.
- [128].Denehy TR, Gregori CA, Breen JL. Endocervical curettage, cone margins, andresidual adenocarcinoma in situ of the cervix. *ObstetGynecol*, 1997, 90(1): 1-6.
- [129].Lea JS, Shin CH, Sheets EE, et al. Endocervical curettage at conization to predictresidual cervical adenocarcinoma in situ. *GynecolOncol.*, 2002, 87(1):129-32.
- [130].Hatch EE, Herbst AL, Hoover RN et al. Incidence of squamous neoplasia of the cervix and vagina in women exposed prenatally to diethylstilbestrol (United States). *Cancer Causes and Control*, 2001, 12: 837-45.
- [131].Andersen ES, Nielsen K, Larsen G. Laser conization: follow up in patients with cervical intraepithelial neoplasia in the cone margin. *Gynecol Oncol*, 1990, 39: 328-31.
- [132].Andersen ES, Pedersen B, Nielsen K. Laser conization: the results of treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*, 1994, 54: 201-204.
- [133].Gardeil F, Barry-Walsh C, Prendiville W et al. Persistent intraepithelial neoplasia after excision for cervical intraepithelial neoplasia grade III. *ObstetGynecol*, 1997, 89: 419-422.
- [134].Gold M, Dunton CJ, Murray J et al. Loop electrocautery excisional procedure: therapeutic effectiveness as an ablation and a conization equivalent. *Gynecol Oncol*, 1996, 61: 241-244.
- [135].Lopes A, Morgan P, Murdoch J et al. The case for conservative management of 'incomplete excision' of CIN after laser conization. *Gynecol Oncol*, 1993 49: 247-249.
- [136].Moore BC, Higgins RV, Laurent SL et al. Predictive factors from cold knife conizationfor residual cervical intraepithelial neoplasia in subsequent hysterectomy. *Am JObstetGynecol*, 1995, 173: 361-6 (discussion 366-8).
- [137].Lapaquette TK, Dinh TV, Hannigan EV et al. Management of patients with positivemargins after cervical conization. *ObstetGynecol*, 1993, 82: 440-443.
- [138].Paterson-Brown S, Chappatte OA, Clark SK et al. The significance of cone biopsyresection margins. *Gynecol Oncol*, 1992, 46: 182-185.
- [139].Paraskevaidis E, Lolis ED, Koliopoulos G et al. Cervical intraepithelial neoplasiaoutcomes after large loop excision with clear margins. *ObstetGynecol*, 2000, 95:828-831.
- [140].Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ et al. Addition of high-risk HPV testingimproves the current guidelines on follow up after treatment for cervicalintraepithelial neoplasia. *Br J Cancer*, 2001; 84: 796-801.
- [141].Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltzis T. Long-term risk of invasive cervical cancerafter treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*, 2006;118: 2048-2055
- [142].Kitchener H, Walker P, Nelson L et al. HPV testing as an adjunct to cytology in thefollow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG*, 2008; 15(8):1001-1007.



- [143].Zielinski GD, Bais AG, HelmerhorstThJ, Verheijen RHM, de Schipper FA, SnijdersPJF, Voorhorst FJ, van Kemenade FJ, Rozendaal L, Meijer CJLM. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet and GynecolSurv.* 2004, 59: 543-533.
- [144].Kocken M, Helmerhorst TJM, Berkhof J, et al. Risk of recurrent high-grade cervicalintraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *The Lancet Oncology*, 2011; 12(5):441-450.
- [144].DiBonito L, Falconieri G, Bonifacio-Gori D. Multicentric papillomavirus infection of the female genital tract. A study of morphologic pattern, possible risk factors and viral prevalence. *Pathol Res Pract*, 1993, 189(9): 1023–1029.
- [145].Soost HJ, Lange H, Lehmacher W, Ruffing-Kullman B. The validation of cervicalcytology. Sensitivity, specificity and predictive values. *Acta Cytol*, 1991, 35(1): 8–14.
- [146].Hellberg D, Nilsson S, Valentin J. Positive cervical smear with subsequent normalcolposcopy and histology –frequency of CIN in a long-term follow up. *Gynecol Oncol*, 1994, 53(2): 148–151.
- [147].Wetta LA, Matthews KS, Kemper ML, et al. The management of cervicalintraepithelial neoplasia during pregnancy: is colposcopy necessary?. *JLGTD*, 2009, 13(3): 182-5.
- [148].Dunn TS, Bajaj JE, Stamm CA et al. Management of the minimally abnormalpapanicolaou smear in pregnancy. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2001, 5(3): 133-7.
- [149].Ackermann S, Gehrsitz C, Mehlhorn G and Beckmann MW. Management and course of histologically verified cervical carcinoma in situ during pregnancy. *ActaObstetrica et Gynecologica*, 2006, 85(9): 1134-7.
- [150].Dunn, T S. Bajaj, J E. Stamm, C A. et al. Management of the minimally abnormalpapanicolaou smear in pregnancy. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2001, 5(3): 133-7.
- [151].International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervicalcancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*, 2007, 370: 1609-1621.
- [152].Clarke EA, Hatcher J, McKeown-Eyssen GE, Lickrish GM. Cervical dysplasia: association with sexual behaviour, smoking and oral contraceptive use? *Am J ObstetGynecol*, 1985, 151(5): 612–616.
- [153].Ylitalo N, Sorensen P, Josefsson A et al. Smoking and oral contraceptives as risk factors for cervical carcinoma in situ. *Int J Cancer*, 1999, 81(3): 357–365.
- [154].Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, Zikan Mand Dusek L. Hormonal contraception and risk of cancer. *Human ReproductionUpdate*, 2010, 16(6): 631-50
- [155].Gorenoi V. Schonemark MP. Hagen A. Benefits and risks of hormonal contraception for women. *GMS Health Technology Assessment*, 2007, 3



- [156].Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genitalwarts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sexually Transmitted Diseases*, 2002,29(11): 725-35.
- [157].Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K et al. The positive predicative value of cervicismsears in previously screened postmenopausal women: the Heart andEstrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Am Intern Med*, 2000, 133(12):942–950.
- [158].Roman LD, Morris M, Eifel PJ et al. Reasons for inappropriate simple hysterectomyin the presence of invasive cancer of the cervix. *ObstetGynecol*, 1992, 79(4): 485–489.
- [159].Chen RJ, Chang DY, Yen M et al. Independent clinical factors which correlate withfailures in diagnosing early cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 1995, 58(3): 356–361.
- [160].Mohamed-Noor K, Quinn MA, Tan J. Outcomes after cervical knife conisationwithcomplete and incomplete excision of abnormal epithelium. *Gynecol Oncol*, 1997,67(1): 34–38.
- [161].Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J et al. Human papillomavirus and cervicalcancer. *Lancet*, 2007, 370: 890.
- [162].Ghazizadeh S, Lessan-Pezeshki M., Einollahi B et al. Uterine cervical intraepithelialneoplasia in renal transplantation. *Transplant Proc*, 2001, 33: 2871.
- [163].Veroux M., Corona D., Scalia G., et al. Surveillance of Human Papilloma Virusinfection and cervical cancer in kidney transplant recipients: preliminary data,*Transplant Proc*, 2009: 41: 1191-94.
- [164].Cochrane R., Regan L. Undetected gynaecological disorders in women with renaldisease. *Hum Reprod*, 1997, 12(4): 667-670.
- [165].Savani BN., Stratton P., Shenoy A et al. Increased incidence of cervical dysplasia inlong term survivors of allogenic stem cell transplantation – implications for screeningand HPV vaccination. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14: 1072-75.
- [166].Downey GP., Emery VC., Walker PG. A longitudinal study of human papillomaviruspositivity in the development of lower genital intraepithelial neoplasia inimunosuppressed women. *Journal Of Lower Genital Tract Disease*, 1999; 3: 163-170.
- [167].Rizzo JD., Curtis RE., Socie G et al. Solid cancers after allogenic hematopoietic celltransplant. *Blood*, 2009, 113(5): 1175-83.
- [168].Dhar JP, Kmak D, Bhan ., et al. Abnormal cervical cytology in women with lupus: aretrospective cohort study. *Gynecol Oncol*, 2001, 82(1): 4-6.
- [169].Nath R., Mant C., Luxton J et al. High risk of human papillomavirus type 16infections and the development of squamous epithelial lesions in systemic lupuserythematosus patients. *Arthritis Rheum*, 2007, 57(4): 619-25.
- [169].Abadi MA, Barakat RR, Saigo PE. Effects of tamoxifen on cervico-vaginal smearsfrom patients with breast cancer. *Acta Cytol*, 2000, 44(2): 141-146.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

[170].Wright TC Jr, Koulas J, Schnoll F et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors and validity of papanicolaou smears. *ObstetGynecol*, 1994, 84: 591–597.

[171].Mandelblatt JS, Fahs M, Garibaldi K et al. Association between HIV infection and cervical neoplasia: implication for clinical care of women at risk of both conditions. *AIDS*, 1992, 6: 173–178.

[172].Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV infected women. *JAMA*, 2000, 283: 1031–1037.

[173].Heard I, Bergeron C, Jeannel D et al. Papanicolaou smears in human immunodeficiency virus-seropositive women during follow up. *ObstetGynecol*, 1995,85: 749–753.

[174].Kitchener H, Nelson L, Adams J, Mesher D et al on behalf of the MACH-1 Group. Colposcopy is not necessary to assess the risk to the cervix in HIV-positive women: an international cohort study of cervical pathology in HIV-1 positive women. *International Journal of Cancer*, 2007, 121(11): 2484–2491.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

## Anexe

Clasificarea Bethesda 2014

**Tipul eșantionului:** convențional, recoltare în mediu lichid

### Aprecierea calității eșantionului:

- satisfăcător pentru evaluare (se descriu prezența sau absența componentei de zonă endocervicală/ de transformare și orice alt indicatori de calitate, de ex. Vizibilitate parțială datorită prezenței de urme de sânge, inflamație etc)
- nesatisfăcător pentru evaluare .... (se vor specifica motivele)
  - eșantion respins/neprocesat evaluare (se vor specifica motivele)
  - eșantion prelucrat dar nesatisfăcător pentru evaluare (se vor specifica motivele)

### Mențiuni generale (opțional)

- Negativ pentru leziuni intraepiteliale sau pentru malignitate
- Altele: vezi Interpretare/Rezultate (de ex. Celule endometriale la femeie  $\geq 45$  ani)
- Anomalie a celulei epiteliale vezi Interpretare/Rezultate (specificați "scuamos" sau "glandular" , în funcție de caz

### Interpretare/Rezultate

#### NEGATIV PENTRU LEZIUNI INTRAEPITELIALE SAU MALIGNITATE

- Modificari non-neoplazice (opțional pentru includerea în raportare; lista de mai jos nu include toate situațiile)
  - Variații celulare non-neoplazice
    - Metaplazie scuamoasă
    - Modificări keratotice
    - Metaplazie tubară
    - Atrofie
    - Modificări celulare asociate sarcinii
  - Modificări celulare reactive asociate cu:
    - Inflamația
      - Cervicita limfocitara (foliculara)
    - Iradierea
    - Prezența unui dispozitiv intrauterin (DIU)
  - Statusul celulelor glandulare post-histerectomie
- Organisme
  - Trichomonas vaginalis
  - Candida
  - Vaginoza bacteriana



UNIUNEA EUROPEANĂ



- Actinomyces
- Herpes virus simplex
- Citomegalovirus

#### ALTELE

- Celule endometriale la femei peste 45 ani

#### ANOMALII ALE CELULELOR EPITELIALE

##### ▪ Celule scuamoase (pavimentoase)

- Celule scuamoase atipice
  - cu semnificație nedeterminată (ASC-US)
  - nu se poate exclude HSIL (ASC-H)
- Leziune intraepitelială scuamoasă de grad mic (LSIL) (cuprinzând: HPV/ displazie medie/ CIN I)
- Leziune intraepitelială scuamoasă de grad înalt (HSIL) (cuprinzând: displazie moderată și severă, CIS; CIN 2 și CIN 3) +/- suspiciune de invazie
- Carcinom cu celule scuamoase

##### ▪ Celule glandulare

- Celule glandulare atipice
  - Celule endocervicale (NOS sau se va specifica în comentarii)
  - Celule endometriale (NOS sau se va specifica în comentarii)
  - Celule glandular (NOS sau se va specifica în comentarii)
- Celule glandulare atipice
  - Celule endocervicale "favor neoplasic"
  - Celule glandulare "favor neoplasic"

##### ▪ Adenocarcinom endocervical in situ AIS

##### ▪ Adenocarcinom

- endocervical
- endometrial
- extrauterin
- fără altă specificație (NOS)





UNIUNEA EUROPEANĂ



## Anexa 2

### Citologia în mediu lichid

Ghidurile internaționale recomandă utilizarea standard a citologiei în mediu în programele naționale de screening.

#### Descriere

Citologia în mediu lichid (LBC) este o tehnică nouă prin care materialul celular este transferat pe lama microscopică. Se recomandă folosirea periei cervicale pentru prelevarea probei. Alte opțiuni de prelevare sunt folosirea spatulei Ayre de plastic sau folosirea spatulei de plastic alături de peria endocervicală.

Frotiul nu este transferat în mod obișnuit pe lamă. Proba etalată pe lamă este scufundată într-un lichid special și depozitată într-o cutie pentru transport, care va fi trimisă ulterior la laborator.

În ultimii 15 ani au fost dezvoltate câteva sisteme comerciale, dintre care ThinPrep (Cytoc, Boxborough, MA, SUA) și Sistemul BD SurePath® (vechile AutoCyte PREP, BD Diagnostics, Diagnostic Systems – TriPath SUA) sunt cele mai cunoscute. Prin sistemul ThinPrep – 2000 sau ThinPrep – 3000 automat, lichidul este aspirat printr-o membrană care reține materialul celular și care este apoi transferată într-un strat subțire pe o lamă, etalare denumită *monostat*. Proba prelevată prin sistemul BD SurePath® trece printr-un proces de îmbogățire celulară (Cell Enrichment®) care înlătură materialul celular nefolositor și rezidurile (sânge, mucus, celulele inflamatorii) care pot influența în sens negativ vizibilitatea celulelor relevante pentru diagnostic. Doar sistemele ThinPrep și BD SurePath® au fost aprobate în statele Unite de către FDA (Food and Drug Administration - agenție a Statelor Unite pentru reglementări în domeniul medical) dar mai există și alte sisteme pe bază de lichid ca de exemplu: CYTOscreen, System® (Seroa), Turbitec® (Labonord), PapSpin® (Shandon), Cytoslide® (Menarini), și SpinThin® (Shandon).

#### Beneficiile citologiei în mediu lichid

Un prim avantaj atribuit metodelor bazate pe mediu lichid este că aproape toate celulele probei sunt scufundate în lichid, în timp ce la frotiul convențional, doar o anumită porțiune din materialul celular rămâne eșantionul etalat pe lamă. Trecerea printr-un mediu lichid crește probabilitatea de a avea frotiuri reprezentative. Sistemele ThinPrep și SurePath produc suprafețe circulare care conțin aproximativ 50.000 – 75.000 de celule selectate randomizat, în timp ce testul pap convențional conține în jur de 100.000 – 250.000 de celule, adică 1/5 din materialul celular aflat pe eșantion.

Fixarea materialului celular este optimă în cadrul LBC, iar specialistul citolog are nevoie de instruire și de o perioadă de adaptare pentru a lucra cu un fond modificat. În marea majoritate a cazurilor, celulele roșii și mucusul lipsesc, iar leucocitele sunt dispuse egal. Fragmentele



epiteliale, dificil de interpretat pe un frotiu clasic, sunt dezagregate în timpul faxei de preparare, în timp ce grupuri de celule columnare și metaplazice sunt păstrate. Vizualizarea microscopică este confortabilă atunci când există un strat subțire calibrat cu celule bine distribuite, fapt care ajută și la evaluarea structurilor citologice.

Lichidul rezidual poate fi supus mai multor investigații (depistarea ADN a virusurilor papilloma umane sau Chlamydia), sau se pot realiza mai multe frotiuri, fără a fi nevoie ca pacienta să revină. Pelicula subțire ar putea fi o țintă mai potrivită pentru aparatele automate de screening.

O barieră considerabilă sunt costurile ridicate – atât fondul necesare achiziționării inițiale a echipamentelor cât și costurile de operare. O barieră importantă poate fi și dependența de existența unui producător legal înregistrat la nivel național.

Un studiu realizat în 2003 de NICE (National Institute for Health and Care Excellence - Institutul Național de Excelență Clinică din Anglia) a concluzionat că LBC reprezintă o alternativă rentabilă la frotiurile Papanicolaou, oferind o sensibilitate îmbunătățită fără nici o reducere a specificității și o reducere a numărului de teste inadecvate raportate.