

CANCERUL VULVAR, CANCERUL DE COL SI CORP UTERIN.

Cancerul vulvar

Epidemiologie: Cancerul vulvar este responsabil de 5% din cancerele genitale

Apar mai frecvent la femei cu vârsta de 65-75 de ani

15% apar la femei sub 40 de ani

Etiologie: Cea mai comună etiologie a cancerului vulvar o constituie infecția cu HPV, la persoane tinere. Celelalte cazuri apar la paciente vârstnice și nu au o legătură aparentă cu infecția HPV, nu apar pe un fond displazic, fiind observate în asociere cu leziuni cronice distrofice sau inflamatorii.

Mai există o mică proporție de cancere vulvare clasificate ca melanoame, sarcoame sau leziuni cu celule bazale.

Factori de risc

La grupul în care etiologia este infecția cu HPV sunt asociați următorii factori de risc

- parteneri sexuali multipli
- fumatul
- vârsta tânără
- imunosupresie

Fiziopatologie: Neoplazia vulvară intraepitelială (VIN) este un termen utilizat pentru a nominaliza leziunile scuamoase intraepiteliale caracterizate prin anomalii ale maturității și dezordini nucleare la diferite niveluri ale epitelului.

Sunt clasificate în 3 grade:

- **VIN I** – interesată 1/3 sau mai puțin din distanța de la membrana bazală și suprafață, atipii ușoare
- **VIN II** – modificări pe > 1/3 dar < 2/3, atipii moderate
- **VIN III** – modificări > 2/3, atipii severe. Când e interesat întreg epiteliul reprezintă carcinomul "in situ"

Actualmente se utilizează o terminologie comună conform sistemului Bethesda care include:

- LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesions – VIN I)
- HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesions – VIN II și VIN III)
- dVIN (VIN diferențiat)

Majoritatea cancerelor vulvare sunt scuamoase, urmat de melanom (5%).

Extensia cancerului vulvar este importantă pentru a putea înțelege tactica terapeutică:

- Extensie directă la țesuturile vecine (vagin, uretra, anus, rect, oase pelvine)
- Embolizarea limfatică în ganglionii regionali (ggl. inghinali superficiali, profunzi)
- Diseminare hematogenă (ficat, plămân, oase)

Diagnostic

Simptomatologie:

25% sunt asimptomatice

Cel mai frecvent apare prurit și disurie, iritație locală, durerea.

Diagnostic clinic

Examenul ginecologic: poate releva macule sau papule albe sau eritematoase care pot conflua și pot crea plăci verucoase. 10% din leziuni sunt pigmentate.

Cele care apar la vârste mai înaintate sunt asociate adesea cu lichen scleros și/sau dermatoză inflamatorie cronică.

Cancerul vulvar invaziv se prezintă de obicei ca o tumoră nodulară-vegetantă, infiltrativă sau ulcerată. Pot fi constatate leucoplazii, leziuni cu aspect condilomatos sau asemănătoare nevilor pigmentari. Mai frecvent apare la nivelul labiei mari.

Este importantă evaluarea ganglionilor inghinali

Biopsia: reprezintă singurul mijloc capabil să precizeze natura leziunii și eventuala invazie

- Prin ciupire (punch biopsy)
- Excizională când leziunile sunt mai extinse sau e suspectată invazia

Clasificarea histologică

- Carcinom cu celule bazale
- Carcinom verucos
- Boala Paget a vulvei
- Adenocarcinom
- Carcinom de glandă Bartholin
- Melanomul

Diagnostic paraclinic și de laborator

Include investigațiile care se efectuează în orice formă de cancer genital în vederea stabilirii extensiei bolii

Stadializarea FIGO

I Tumoră localizată la vulvă

IA Leziune $\leq 2\text{cm}$, localizată la vulvă sau perineu și cu invazie stromală $\leq 1\text{mm}$, fără metastaze ganglionare

IB Leziune $> 2\text{cm}$ localizată la vulvă sau perineu sau cu invazie stromală $> 1\text{mm}$, ganglioni negativi

II tumoră de orice dimensiune cu extensie la structurile perineale adiacente (1/3 uretra distală, 1/3 inferioară vagin, anus) cu ganglioni negativi

III tumoră de orice dimensiune cu sau fără extensie la structurile perineale adiacente (1/3 uretra distală, 1/3 inferioară vagin, anus) cu ganglioni inghino-femurali pozitivi

IIIA cu 1 ganglion metastazat ($\geq 5\text{mm}$) sau

1-2 ganglioni metastazați ($< 5\text{mm}$)

IIIB cu 2 sau mai mulți ganglioni metastazați ($\geq 5\text{mm}$) sau

3 sau mai mulți ganglioni metastazați ($< 5\text{mm}$)

IIIC cu ganglioni pozitivi ce extensie extracapsulară

IV Tumora invadează alte structuri regionale (2/3 superioară uretră, 2/3 superioară vagină) sau la distanță

IVA Tumora invadează oricare din următoarele:

Mucoasa părții superioare a uretrei și/sau a vaginului, mucoasa vezicală, mucoasa rectală, sau e fixată la osul pelvin, sau

Ganglioni inghino-femurali fixați sau ulcerați

IVB orice metastază la distanță incluzând ganglioni pelvini

Factori de prognostic

- Stadiul (st I supraviețuire la 5 ani 85-90%)
- Tipul histologic
- Extensia

Tratament

Neoplaziile vulvare intraepiteliale – excizie și biopsie, sau tratament ablativ (laser, imiquimod)

IA excizie radicală largă, fără limfadenectomie inghinală

IB și II excizie radicală largă sau vulvectomie radicală cu limfadenectomie inghino-femurală ± radioterapie în caz de ganglioni pozitivi

III vulvectomie radicală cu limfadenectomie inghino-femurală bilaterală și radioterapie postoperatorie

IV radioterapie paleativă

Monitorizare post terapeutică

80% din recurențe apar în primii 2 ani de la tratament, majoritatea fiind locale și pot fi tratate prin reexcizie.

Metastazele la distanță vor fi tratate cu chimioterapie (cisplatină)

Cancerul de col uterin

Epidemiologie

- Pe plan mondial cancerul de col uterin ocupă locul doi (după cancerul mamar) în cadrul tumorilor maligne la femei, reprezentând 6% din totalul cancerelor la femei.
- Introducerea în SUA și țările din vestul Europei a programului de screening, constând în examen clinic și citologie cervicală, a determinat reducerea considerabilă a morbidității și mortalității prin cancer de col uterin.
- În România, cancerul de col uterin reprezintă 15% din totalul tumorilor maligne, fiind pe primul loc în cadrul cancerelor genitale feminine (aproximativ 67% din cancerele sferei genitale) și a doua cauză de deces prin cancer la femei.
- În țările cu incidență crescută a cancerului de col uterin, prevalența infecției cronice cu HPV este între 10-20%, pe când în țările cu incidență scăzută doar 5-10%. Imunizarea împotriva HPV previne infecția cu anumite genotipuri cu risc crescut, ceea ce duce la o scădere a riscului de cancer de col uterin prin vaccinare.

Etiologie: Principalul factor etiologic al cancerului de col uterin și al precursorilor săi este infecția persistentă cu tulpini de risc înalt ale virusul Papilloma uman (HPV - Human Papilloma Virus).

HPV, detectat prin tehnologie moleculară, este prezent în aproximativ 90% din cancerele invazive ale colului uterin și leziunile lor precursorare.

Pentru a putea progresa către o leziune neoplazică, infecția HPV trebuie să aibă un caracter persistent.

Factori de risc

- status socio-economic scăzut,
- debut precoce al vieții sexuale,
- număr crescut de parteneri sexuali,
- istoric de boli cu transmitere sexuală,
- sarcini – nașteri multiple,
- fumatul,
- utilizarea de contraceptive orale
- anumite boli autoimune (riscul este crescut numai în cazul tratamentului cu azatioprină)
- imunosupresie cronică (HIV, transplant renal)

Fiziopatologie: Cancerul de col uterin se dezvoltă la nivelul joncțiunii scuamo-cilindrice (JSC: joncțiunea dintre exocol cu epiteliu scuamos și endocol cu epiteliu cilindric). Aceasta este o zonă dinamică pe parcursul vieții femeii cu multiple mitoze, preubertar existând un ectropion, o eversare a epiteliului din endocol spre exocol iar postmenopauză joncțiunea ascensionează spre endocol, frecvent nu se mai poate vizualiza).

Epiteliul scuamos al vaginului și exocolului are 4 straturi: bazal, parabazal, intermediar și superficial (celulele se exfoliază – constituind baza testului Pap).

Epiteliul cilindric are un singur strat de celule cilindrice cu mucus în porțiunea superioară și nucleu la bază.

Epiteliul metaplazic evidențiat la nivelul JSC ia naștere în celulele de rezervă subcilindrice. Celulele metaplazic imature au nucleu mari, conținut redus de citoplasmă și nu conțin glicogen, pe măsura maturării lor, acestea produc glicogen iar în final se formează cele 4 straturi ale epiteliului.

Conceptul de neoplazie intraepitelială cervicală (CIN) a fost introdus când s-a demonstrat că toate displaziile au potențial evolutiv. Cele mai multe leziuni CIN vor regresa spontan în absența tratamentului, însă unele pot progresa spre cancer invaziv.

CIN este echivalent cu termenul de "displazie", care înseamnă maturare anormală

Criteriile pentru diagnosticul CIN sunt: imaturitate și dezorganizare celulară, prezența anomaliilor nucleare și activitate mitotică crescută.

- CIN 1 – mitoze și celule imature în 1/3 epitelială profundă
- CIN 2 - mitoze și celule imature în 1/3 epitelială mijlocie
- CIN 3 - mitoze și celule imature în 1/3 epitelială superficială

Extensia carcinomului invaziv se face direct spre țesuturile vecine: uter, parametre, rect, vezică urinară, vagin și pe cale limfatică și vasculară

Toate HPV au nevoie de țesut scuamos, pentru a-și completa ciclul de viață. Transmiterea HPV se face prin contactul cu celule descuamate de la un individ infectat.

La început HPV-ul există ca o copie extracromozomială, dar după o perioadă de timp (încă nedeterminată), acesta se integrează în genomul celulei gazdă. Procesul de integrare a fost corelat cu tranziția de la leziunile de grad scăzut ale colului, la cele de grad înalt.

Dezvoltarea cancerului de col uterin se realizează prin faze succesive:

CIN I – CIN III – CIN III – CIS (in situ) – Cancer invaziv

Diagnostic

Diagnosticul leziunilor preinvazive

Screening-ul leziunilor precursorale ale cancerului de col uterin poate detecta leziunile de risc înalt precum și cancerul de col.

Examenul citologic clasic și cel în mediu lichid au acuratețe similară.

Clasificarea Papanicolau (CI-V) nu se mai utilizează. Rezultatele citologice vor fi raportate în sistem Bethesda 2014.

Diagnosticul și tratamentul adecvat al leziunilor precursorale de risc înalt scad incidența cancerului invaziv al colului uterin și mortalitatea generată de acesta

Screening-ul se poate efectua:

- **numai prin citologie cervicală** - screening-ul citologic efectuat solitar este benefic pentru femeile care au între 21 și 29 ani, dacă se efectuează la fiecare 3 ani
- **numai prin genotipare virală a tulpinilor de risc înalt**- beneficiile screening-ului prin genotiparea tulpinilor HPV de risc înalt este mare pentru categoria de vârstă 30-65 ani, dacă testarea se efectuează la fiecare 5 ani
 - Testarea ADN-HPV nu se recomandă femeilor cu vârsta sub 30 de ani, deoarece rata de epurare spontană a virusului cu risc oncogen înalt într-un interval de 8-13 luni este peste 80%, la această categorie de vârstă.
 - *Valoare predictivă negativă ridicată:* o femeie cu ADN-HPV negativ are risc aproape nul de a dezvolta cancer de col în cei 4 ani succesivi efectuării testării;
 - *Valoare predictivă pozitivă mare:* peste 90% dintre cancerele de col uterin sunt asociate unei infecții HPV persistente (definită ca și continuitatea prezenței HPV peste 12 luni).
- **prin cotestare** - pentru cotestare, beneficiile screening-ului sunt mari dacă aceasta se efectuează pentru grupa de vârstă 30-65 ani la fiecare 5 ani.
 - Cotestarea prin asocierea screening-ului viral cu cel citologic crește acuratețea evaluării și reduce incidența intervențiilor chirurgicale inutile, femeile putând fi evaluate la interval de timp mai mare.
 - Cotestarea reprezintă varianta optimă de screening pentru pacientele cu antecedente de leziuni cervicale intraepiteliale

Numai screening-ul realizat între 21 și 65 ani reduce substanțial incidența cancerului uterin și mortalitatea. În afara acestor limite de vârstă nu se remarcă beneficii ale screening-ului. Nu se recomandă screening femeilor cu histerectomie efectuată pentru o patologie benignă. Screening-ul primar citologic rămâne varianta optimă pentru sistemele de sănătate din țările în curs de dezvoltare, datorită costului redus comparativ cu testarea HPV. Doar femeile cu test ADN-HPV pozitiv pentru tulpini cu risc oncogen înalt (16,18, 31, 45, 56) vor fi urmărite complex, prin citologie, colposcopie și eventual biopsie. Testarea pentru HPV cu risc oncogen scăzut nu are relevanță pentru screening-ul de cancer de col uterin și de aceea nu este necesară. Pacientele care aparțin unor grupe speciale de risc crescut (istoric de cancer cervical, pacientele imunodeprimare cu infecție HIV, tuberculoză sau alte boli imunosupresoare) necesită screening la intervale mai mici comparativ cu populația generală, respectiv anual.

Sistemul Bethesda de clasificare a citologiei cervicale (2014)

TIPUL PROBEI:

Indicați citologie în sistem convențional/ în mediul lichid/altele

CALITATEA PROBEI:

- Satisfăcător pentru evaluare (*descrieți prezența sau absența componentelor endocervicale/zonelor de transformare sau a altor indicatori, de exemplu prezența de sânge, inflamație etc*)
- Nesatisfăcător pentru evaluare ... (*specificați motivul*)
- Specimen refuzat/neprocesat (*specificați motivul*)
- Specimen procesat și examinat, dar nesatisfăcător pentru evaluarea anomaliilor epiteliale datorită (*specificați motivul*)

CLASIFICAREA GENERALĂ (opțional)

- Negativ pentru leziuni intraepiteliale sau maligne
- Altele: vezi Interpretare/Rezultat (*exemplu, celule endometriale la femei > 45 de ani*)
- Anomalii ale celulelor epiteliale: vezi Interpretare/Rezultat (*specificați "scuamos" sau "glandular"*)

INTERPRETARE/REZULTAT

NEGATIV PENTRU LEZIUNE INTRAEPITELIALĂ SAU MALIGNĂ

(Când nu există evidențe de neoplazie, clasificați această situație în Clasificarea Generală sau/și în secțiunea Interpretare/Rezultat a raportului - indiferent dacă există sau nu organisme sau alte constatări non-neoplazice).

Constatări non-neoplazice (raportare opțională)

- Variații celulare non-neoplazice
 - Metaplazia scuamoasă
 - Modificări cheratotice
 - Metaplazia tubară
 - Atrofia
 - Modificări asociate sarcinii
- Modificări celulare reactive asociate cu:
 - Inflamația
 - Cervicita limfocitică (foliculară)
 - Radiația
 - Dispozitiv intrauterin (DIU)
- Celule glandulare - status post histerectomie

Organisme

- *Trichomonas vaginalis*
- Organisme fungice morfologic corespunzătoare *Candida spp.*
- Modificări ale florei sugestive pentru vaginoză bacteriană
- Morfologie bacteriană corespunzătoare pentru *Actinomyces spp.*
- Modificări celulare corespunzătoare infecției cu virusul herpes simplex
- Modificări celulare corespunzătoare infecției cu cytomegalovirus

ALTELE

- Celule endometriale (la femei > 45 de ani) (Specificați dacă "negativ pentru leziuni intraepiteliale")

ANOMALII ALE CELULELOR EPITELIALE

CELULE SCUAMOASE

- Celule scuamoase atipice
 - cu semnificație nedeterminată (ASC-US)
 - care nu exclud o leziune intraepitelială de grad înalt HSIL (ASC-H)
- Leziune scuamoasă intraepitelială de grad scăzut (LSIL) (care cuprinde: HPV/displazie ușoară/CIN1)
- Leziune scuamoasă intraepitelială de grad înalt (HSIL) (care cuprinde: displazie moderată și severă, CIS, CIN2 și CIN3)
 - cu caracteristici suspecte pentru invazie (dacă invazia este suspectată)
- Carcinomul celulelor scuamoase

CELULE GLANDULARE

- Atipice
 - celule endocervicale (NOS sau specificați în comentarii)
 - celule endometriale (NOS sau specificați în comentarii)
 - celule glandulare (NOS sau specificați în comentarii)
- Atipice
 - celule endocervicale, în favoarea neoplaziei
 - celule glandulare, în favoarea neoplaziei
- Adenocarcinom endocervical in situ
- Adenocarcinom
 - endocervical
 - endometrial
 - extrauterin
 - nespecificat altfel (NOS)

ALTE NEOPLASME: (specificați)

TESTARE COMPLEMENTARĂ

Faceți o scurtă descriere a metodei de testare și raportați rezultatul ușor de interpretat de către clinician.

INTERPRETARE COMPUTERIZATĂ A CITOLOGIEI CERVICALE

Dacă proba a fost examinată de dispozitive automate, specificați dispozitivul și rezultatul.

COMENTARII ȘI NOTE EXPLICATIVE LA RAPOARTELE CITOLOGICE

Sugestiile trebuie să fie concise și în concordanță cu ghidurile clinice de urmărire publicate de organizațiile profesionale de profil (referințe către publicații relevante pot fi incluse).

Pentru stabilirea conduitei leziunilor precursorale ale cancerului de col uterin clasificarea histopatologică poate avea echivalențe citologice. Astfel, diagnosticul histopatologic (cervical intraepitelial neoplasia) CIN 1 poate fi echivalentul modificării citologice LSIL, iar CIN 2 și CIN3, echivalente modificărilor citologice HSIL.

Diagnostic clinic

Simptomatologia este de obicei redusă: cel mai frecvent sângerare, mai ales după contact sexual

Examenul ginecologic cu parcurgerea următoarelor etape obligatorii, în diagnosticul cancerului cervical invaziv:

- anamneza și examenul fizic
- examen cu valvele
- tușeu vaginal
- tușeu rectal – aduce informații asupra invaziei țesuturilor vecine

Examenul cu valvele sau speculul poate evidenția:

- tumori exofitice, vegetante, conopidiforme
- tumori erozive, crateriforme
- tumori cu dezvoltare endocervicală, de obicei ulcerativ-proliferative care sângerează marcat după recoltarea testului PAP cu periută endocervicală

- fără leziuni evidente clinic

Colposcopia: reprezintă vizualizarea colului cu un microscop, se aplică acid acetic glacial și lugol pentru a putea evidenția leziunile care nu se pot vizualiza cu ochiul liber, pentru a putea ghida biopsia.

Indicație: pacientele cu citologie anormală sau neconcludentă, în scopul alegerii metodei de tratament adecvat în funcție de caracteristicile leziunilor, extensia endocervicală sau vaginală a acestora și vizualizarea joncțiunii scuamocilindrice.

Semne colposcopice majore	Semne colposcopice minore
Epiteliul aceto-alb grosier Glande cu gulerăș Mozaic grosier Vase atipice	Epiteliul aceto-alb fin Mozaic fin Punctații fine

Biopsia:

- o **Biopsia țintită:** pentru leziunile suspecte colposcopic - are avantajul de a evalua precis zona cea mai suspectă
- o **Chiuretajul endocervical** poate reprezenta o metodă de diagnostic în cazul leziunilor care se extind în canalul endocervical sau în cazul AGC-NOS - se indică la pacientele cu colposcopie normală, fără leziuni vizibile dar cu citologie anormală.
- o **Conizația cervicală:** se indică la pacientele cu: colposcopie suspectă și citologie anormală (ASC-H, H-SIL, ASC-US și HPV+), persistența leziunilor L-SIL cu modificări colposcopice, leziune colposcopică cu extensie în canalul endocervical, leziuni microinvasive sau invazive pe specimenul de biopsie

Clasificarea histologică a cancerului de col

➤ Carcinomul scuamos (spinocelular) invaziv

Reprezintă 80-90% din cancerele de col uterin.

o **Standard**

Sistemul cel mai frecvent utilizat împarte carcinomul scuamos în:

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

o **Opțiuni**

Carcinomul scuamos poate fi clasificat:

- bine diferențiat
- moderat diferențiat
- slab diferențiat

➤ Adenocarcinomul invaziv

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

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

Examenul microscopic va cuprinde date legate de:

- Tipul histopatologic
- Gradul histopatologic de diferențiere
- Nivelul invaziei stromale cervicale
- Statusul marginilor

- Prezența sau absența invaziei intravasculare limfatice și venoase
- Coexistența cu alte tipuri de patologii preinvazive
- Statusul ganglionilor limfatici afectați sau nu, localizarea și numărul acestora
- Prezența unor metastaze la distanță

Diagnostic paraclinic și de laborator

Pentru evaluarea extensiei, prezența metastazelor și stadializare (bilanț preterapeutic)

- Evaluare hematologică, hepatică, renală
- Ecografia tranvaginală
- Radiografie pulmonară/CT torace
- CT/RMN torace, abdomen și pelvis
- PET CT
- Cistoscopie
- Rectoscopie

Stadializarea FIGO

0 Carcinom "in situ"

I Carcinom localizat strict la nivelul colului (extensia la nivelul corpului uterin va fi ignorată)

IA Carcinom de col invaziv, diagnosticat numai prin examen microscopic. Invazie stromală cu o penetranță maximă de 5 mm măsurată de la baza epiteliului.

IA1 Invazie stromală <3 mm în profunzime

IA2 Invazie stromală ≥ 3 mm, dar <5 mm în profunzime

IB Leziune evidentă clinic, limitată la col sau leziune microscopică mai mare decât T1a/IA2. Include toate leziunile vizibile macroscopic, chiar și cele cu invazie superficială. Invazia spațiului vasculolinfatic nu afectează clasificarea

IB1 Leziune cu invazie >5mm în profunzime, dar <2cm în cel mai mare diametru

IB2 Leziune vizibilă clinic ≥ 2 dar mai <4cm în cel mai mare diametru

IB3 Leziune vizibilă clinic ≥ 4 cm în cel mai mare diametru

II Carcinom cervical a cărui invazie depășește uterul dar nu ajunge la peretele pelvin sau la 1/3 inferioară a vaginului.

IIA Tumoră fără invazie parametrială evidentă

IIA1 Leziune vizibilă clinic cu diametrul < 4 cm în cel mai mare diametru

IIA2 Leziune vizibilă clinic ≥ 4 cm în cel mai mare diametru

IIB Tumoră cu invazie parametrială

III Tumora se extinde până la peretele pelvin și/sau invadează 1/3 inferioară a vaginului și/sau determină hidronefroză sau rinichi nefuncțional și/sau invazia ganglionilor pelvici/paraortic

IIIA Tumora invadează 1/3 inferioară a vaginului, dar nu se extinde până la peretele pelvin

IIB Tumora se extinde până la peretele pelvin și/sau determină hidronefroză sau rinichi nefuncționali (edemul nu este suficient)

IIIC Metastaze la nivelul ganglionilor pelvici și/sau paraaortici indiferent de dimensiunea sau extensia tumorii

IIIC1 Metastaze la nivelul ganglionilor pelvici

IIIC2 Metastaze la nivelul ganglionilor paraaortici

IV Tumora invadează mucoasa vezicală sau rectală și/sau se extinde în afara limitelor pelvisului

IVA Invazia organelor din vecinătate

IVB Metastaze în organe în afara pelvisului

Factori de prognostic

Prognosticul cancerului de col uterin este strâns corelat cu extinderea bolii în momentul stabilirii diagnosticului.

Principalii factori de prognostic sunt:

- stadiul și volumul tumorii
- invazia ganglionară pelvină și para-aortică
- tipul histologic și gradul de malignitate
- invazia vasculară și limfatică

Tratament

CIN III sau carcinom *in situ*: se indică conizația în scop diagnostic și terapeutic, cu examinarea obligatorie a marginilor de rezecție

Carcinomul *in situ* cu margini pozitive la conizație, impune histerectomia în cazul pacientelor care nu doresc conservarea fertilității și reexcizie la cele care doresc conservarea fertilității.

Adenocarcinomul *in situ* al colului uterin, poate fi o leziune multicentrică. Adenocarcinomul *in situ* al colului uterin pe piesa de conizație necesită histerectomie la pacientele care nu mai doresc o sarcină și conizație în cazul pacientelor care doresc conservarea fertilității

IA1: Conduita terapeutică depinde de dorința pacientei de a-și conserva fertilitatea, de vârstă și de factorii de agresivitate tumorală prezenți

Conizația reprezintă tratamentul de elecție pentru pacientele care doresc păstrarea fertilității.

Pentru pacientele care nu doresc păstrarea fertilității, diagnosticate ca stadiul IA1 fără invazia spațiului limfovacular, se poate indica histerectomia totală simplă.

IA2: Histerectomia radicală modificată cu limfadenectomie pelvină (HRLP), cu sau fără anexectomie, reprezintă tratamentul de elecție în acest stadiu.

În cazul pacientelor tinere care doresc păstrarea fertilității, medicul poate practica trahiectomie radicală și limfadenectomie pelvină bilaterală.

În cazul pacientelor inoperabile din motive medicale sau care refuză intervenția chirurgicală se recomandă radioterapie.

IB1: Tratamentul de elecție este reprezentat de HRLP

Pacientele care nu sunt candidate pentru intervenție chirurgicală sau o refuză pot fi tratate cu radiochimioterapie

În cazul pacientelor tinere care doresc păstrarea fertilității, se poate practica trahiectomia radicală și limfadenectomie pelvină bilaterală.

IB2 și IB3: trei opțiuni

- chimioterapie (cisplatin) asociată cu radioterapie definitivă (externă și brahiterapie endocavitară)
SAU
- HRLP, cu sau fără limfadenectomie para-aortică,
SAU
- radioterapie externă, chimioterapie de radiosensibilizare (cisplatin) și brahiterapie, urmate de histerectomie adjuvantă.

IIA1: Tratamentul chirurgical este de elecție și este reprezentat de HRLP.

Chirurgia are avantajul unei stadializări postchirurgicale corecte, care se va reflecta într-o terapie adjuvantă adecvată.

IIA2: trei opțiuni

- chimioterapie (cisplatin) asociată cu radioterapie definitivă (externă și brahiterapie)
SAU
- HRLP cu sau fără limfadenectomie para-aortică
SAU

- radioterapie externă, chimioterapie de radiosensibilizare (cisplatin) și brahiterapie, urmate de histerectomie adjuvantă.

IIB: Stadiul IIB este considerat un stadiu avansat de boală, necesitând radiochimioterapie ca primă secvență terapeutică.

- chimioterapie asociată cu radioterapie externă și brahiterapie

SAU

- radioterapie, chimioterapie de radiosensibilizare cu agenți de Platină și brahiterapie, urmate de histerectomie adjuvantă în cazuri individualizate.

III (IIIA, IIB, IIIC): Stadiul III este un stadiu avansat de boală, tratamentul chirurgical primar fiind exclus.

Radiochimioterapie concomitentă (radioterapia externă și brahiterapia endocavitară utero-vaginală, asociate cu chimioterapie bazată pe cisplatin) reprezintă tratamentul de elecție.

IVA: este un stadiu avansat de boală, tratamentul chirurgical primar fiind exclus

Radiochimioterapie concomitentă (radioterapia externă plus brahiterapia endocavitară utero-vaginală, asociate cu chimioterapie bazată pe cisplatin) reprezintă tratamentul de elecție.

IVB: tratamentul vizează, în majoritatea cazurilor, doar îmbunătățirea calității vieții.

Chimioterapie pe bază de săruri de platină, asociată sau nu cu tratament antiangiogenic (Bevacizumab), este tratamentul de elecție în acest stadiu.

Monitorizare post terapeutică

- o dată la 3 luni în primii doi ani
- la fiecare 4 luni în al treilea an
- la fiecare 6 luni în următorii doi ani
- anual după cinci ani.
- examenului citologic la fiecare 6 luni pentru diagnosticarea unor posibile recidive vaginale.

Cancerul endometrial

Epidemiologie

- Cancerul endometrial este cea mai frecventă neoplazie din sfera ginecologică în țările dezvoltate.
- Mai mult de 90% din cazuri apar la femei peste 50 de ani, cu o mediană a vârstei de diagnostic de 63 de ani
- 4% din cazuri apar la femei sub 40 ani
- Majoritatea cazurilor sunt diagnosticate devreme (80% în stadiul I), cu rata de supraviețuire la 5 ani de peste 95%
- În România cancerul de endometru ocupă locul 4 în rândul cauzelor de mortalitate prin cancer genital

Etiologie: În etiopatogenia cancerului endometrial, cel puțin pentru o parte din cazuri se recunoaște efectul favorizant al estrogenilor (hiperestrogenia).

Factori de risc

- Obezitatea
- Diabetul
- Hipertensiunea arterială
- Infertilitatea anovulatorie
- Nuliparitatea, infertilitatea, PCOS
- Menarha precoce și menopauza tardivă
- Istoricul familial - sindromul Lynch II, mutații ale genei BRCA
- Expunerea prelungită la estrogeni
- Terapie setrogenică nebalansată, tumori secretante de estrogeni
- Tratamentul cu tamoxifen

Factori protectori

- Folosirea contraceptivelor orale combinate
- Folosirea terapiei hormonale combinate de substituție în menopauză
- Activitatea fizică

Fiziopatologie: Hiperplazia endometrială reprezintă un spectru de modificări morfologice și biologice ale glandelor și stromei endometriale, înglobând aspecte variabile, de la fiziologice exagerate, la carcinom ”*in situ*”.

Modificările incluse sub genericul hiperplazie endometrială sunt:

- **Hiperplazia simplă** (chistică), aspect benign indus de un stimul estrogenic de mică intensitate
- **Hiperplazia complexă** (adenomatoasă), aspect hiperreactiv, benign, indus de un stimul estrogenic intens
- **Hiperplazia atipică poate fi simplă și complexă**, este o leziune precanceroasă, cea complexă atipică progresează spre carcinom în 29% din cazuri

Pentru un management mai bun clinic s-a adoptat terminologia de **EIN** (endometrial intraepithelial neoplasia) care folosește 3 categorii:

- Benign (hiperplazie endometrială benignă)
- Premalign (neoplazie intraepitelială endometrială)
- Malign (adenocarcinom endometrial, endometrioid, bine diferențiat)

Diagnostic

Screening: Nu se practică screening-ul de rutină pentru depistarea cancerului de endometru. 70-75% dintre cazurile de cancer de endometru sunt diagnosticate fără screening în stadiul I datorită metroragiei.

Se efectuează screening pentru cancerul de endometru la pacientele cu istoric familial de sindrom Lynch, prin examinare ginecologică, ecografie transvaginală și biopsie de endometru, anual începând de la 35 de ani.

După 40 de ani, se poate lua în considerare histerectomia cu anexectomia bilaterală.

Diagnostic clinic

Simptomatologia: sângerarea uterină, mai ales în post menopauză Metroragia apare la 90% din cazurile de cancer de endometru, diagnosticul de cancer putând fi precizat numai histopatologic. Un semn frecvent descris este leucoreea roz, ca ”zeama de carne”.

Examenul ginecologic nu aduce de cel mai multe ori elemente suplimentare pentru diagnostic decât în cazurile avansate. Anamneza și examenul general identifică factorii de risc.

Biopsia endometrială:

Chiuretaj uterin sau aspirație: este metoda de elecție pentru diagnostic

Histeroscopia: evaluează sediul și extinderea leziunii, permite biopsia sub control vizual

Clasificarea histologică

- Adenocarcinomul endometrioid:
 - Viloglandular
 - Secretor
 - Cu celule ciliate
 - Cu metaplazie scuamoasă (cu diferențiere scuamoasă)
 - adenoacantom
 - carcinom adenoscuamos
 - “glassy cell carcinoma”
 - Adenocarcinomul seros
 - Adenocarcinomul cu celule clare
 - Adenocarcinomul mucinos
 - Adenocarcinomul mixt
 - Carcinomul scuamos
 - Carcinomul tranzițional
 - Carcinomul cu celule mici
 - Carcinomul nediferențiat
-

Diagnostic paraclinic și de laborator

Ecografia transvaginală: este o tehnică utilă de evaluare a endometrului, poate reduce cu 40% numărul investigațiilor invazive, poate aprecia invazia intramiometrială, în caz de stenoze cervicale, poate evidenția piometrie (lichid în cavitatea uterină)

Sub 5mm grosime endometrială în menopauză, probabilitatea să existe un cancer endometrial este mică.

Pentru evaluarea extensiei, prezența metastazelor și stadializare (bilanț preterapeutic):

- Evaluare hematologică, hepatică, renală
- Ecografia transvaginală
- Radiografie pulmonară/CT torace
- CT/RMN torace, abdomen și pelvis
- PET CT
- Cistoscopie

- Rectoscopie/colonoscopie

Stadializarea FIGO

0 Carcinom „in situ” (carcinom preinvaziv)

I Tumoră limitată la corpul uterin

IA Tumora invadează mai puțin de 50% din miometru

IB Tumora invadează mai mult de 50% din miometru

II Tumora invadează stroma cervixului, dar nu se extinde în afara uterului (nu include invadarea glandelor endocervicale)

III Invazia locoregională specificată la nivelul seroasei, anexelor, vaginului sau parametrelor

IIIA Tumora invadează seroasa sau/și anexa (prin extindere directă sau metastatic)

IIIB Extinderea neoplasmului la nivelul vaginului (extindere directă sau metastatică) sau invazie la nivelul parametrelor

IIIC1 Metastaze la nivelul ganglionilor limfatici pelvieni

IIIC2 Metastaze la nivelul ganglionilor limfatici para- aortici (cu sau fără ganglioni limfatici pelvieni pozitivi)

IVA Tumora invadează mucoasa vezicii urinare sau a intestinului (edemul bulos al vezicii urinare se clasifică stadiul III)

IVB Metastaze la distanță (exclue metastazele de la nivelul anexelor, vaginului, peritoneului pelvian și include metastazele de nivelul ganglionilor limfatici inghinali, plamanilor, ficatului si oaselor)

Factori de prognostic

- Stadiul
- Tipul histologic
- Gradul de diferențiere
- Invazia spațiului limfovacular

Tratament: Pentru pacientele cu stadii incipiente care doresc preservarea fertilității, cu hiperplazie atipică de endometru/neoplazie intraepitelială de endometru (HAE/EIN) sau cu cancer endometrioid de endometru gradul histologic I, diagnosticul trebuie certificat în urma unui chiuretaj uterin cu sau fără histeroscopie.

- medroxiprogesteron acetat (MPA) – 400-600 mg/zi sau megestrol acetat (MA) – 160-320 mg/zi.
- dispozitive intrauterine cu eliberare de Levonorgestrel, cu sau fără analogi de GnRh, poate fi luat în considerare.

Tratament chirurgical

I histerectomia totală cu anexectomie bilaterală.

În cazul pacientelor cu contraindicație chirurgicală, radioterapia sau terapia hormonală pot fi considerate ca opțiuni

II histerectomia totală ± radioterapie cu sau fără limfadenectomie

III și IV citoreducția macroscopică completă și stadializarea corectă pentru stadiile III-IV de cancer endometrial.

Monitorizare post terapeutică

- în primul an - la 3 luni
- în al doilea an - la 6 luni
- ulterior - anual.
- radiografie pulmonară, anual
- citologie vaginală la 6 luni în primii 2 ani, apoi anual