

Curs 25 – Ginecologie - CIN. CANCER DE COL UTERIN

Definiții:

CIN (cervical intraepithelial neoplasia): leziune neoplazică intraepitelială - CIN 1, CIN2 , CIN 3

CANCER CERVICAL: neoplazie a colului uterin (exocol , endocol)

Evoluția naturală: CIN 1 → CIN 2 → CIN 3 → CIS → CANCER
INVAZIV

Incidență. Epidemiologie.

- în lume cancerul cervical este al doilea cel mai frecvent diagnosticat cancer la femeie
- reprezintă 6% din totalul cancerelor la femei.
- incidența acestuia este semnificativ mai scăzută în țările dezvoltate, cu programe de screening și de tratament al leziunilor precursoră, bine puse la punct.
- de la începutul anilor '60 incidența cancerului de col a scăzut în SUA cu 87 %
- scăderea incidenței în lume se datorează răspândirii testului Babes–Papanicolau (1)
- incidența crescută: în Europa de Est, America Latină, Africa, India
- în România cancerul de col uterin reprezintă 15% din totalul tumorilor maligne, fiind pe primul loc în cadrul cancerelor genitale feminine (aprox. 67% din cancerele sferei genitale) și a doua cauză de deces, prin cancer, la femei. (2)

Factori de risc:

- activitate sexuală: parteneri multipli, debut precoce (înaintea vârstei de 16 ani)
- infecții virale cu transmitere sexuală: Papillomavirus uman (HPV, mai ales tulpinile 16,18), Herpes simplex virus (HSV)
- fumatul
- utilizarea timp îndelungat de contraceptive orale (COC normodozate)

- alterarea sistemului imun: infectia cu HPV și cu HIV – asociere mai frecventă cu cancer de col uterin preinvaziv sau invaziv

Rolul HPV în oncogeneza cervicala:

- sunt peste 100 de tulpini cunoscute, ce au alocat cate un numar, bazat pe secvența lor ADN (3)

- tulpini cu risc oncogenic înalt (high risk): 16,18, 31, 45, 56

- tulpini cu risc oncogenic scazut (low risk): 6, 11, 42, 43, 44

- toate au nevoie de tesut scuamos, pentru a-si completa ciclul de viata

- transmiterea HPV se face prin contactul cu celule descuamate de la un individ infectat

- HPV este prezent in aproximativ 90% din cancerele invazive ale colului uterin si a leziunilor sale precursoare.

- la aproximativ 20% din femeile infectate vor apare leziuni displazice (CIN).

- infectia cu HPV este comuna si doar o mica parte din femeile infectate dezvoltă cancer (după multi ani de infectie cu virusul); 80% din femei vor face o infectie HPV tranzitorie, fara a dezvoltă o displazie (CIN)

- toate papilomavirusurile au o structura genetica similara cu regiune E (early gene region), o regiune L (“late”) si o regiune reglatoare (3)

- la inceput HPV-ul exista ca o copie extracromozomiala, dar dupa o perioada de timp (inca nedeterminata), acesta se integreaza in genomul celului gazda. Procesul de integrare a fost corelat cu tranzitia de la leziunile de grad scazut ale colului, la cele de grad inalt. (3)

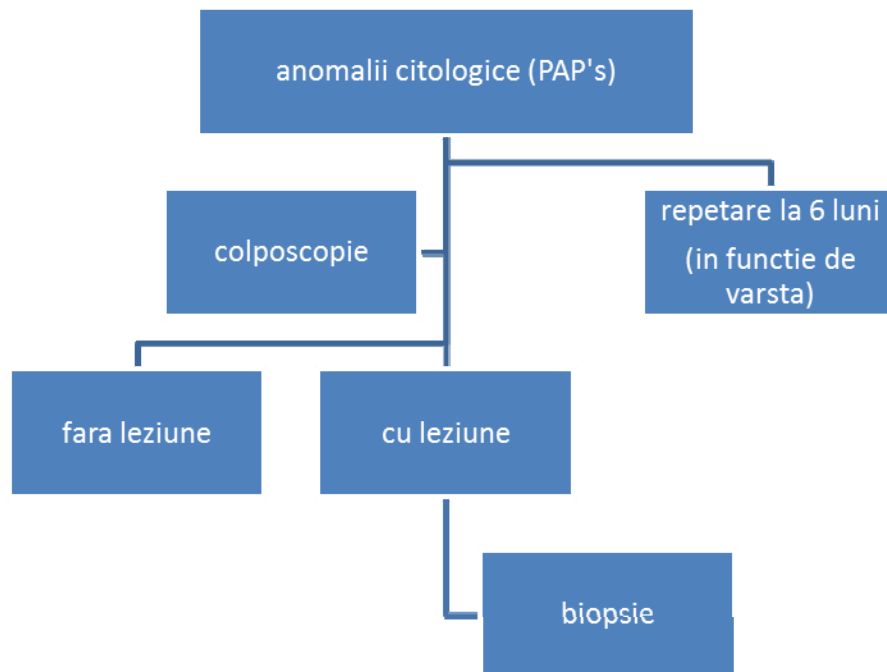
Metode de screening:

Sistemul de clasificare Babes-Papanicolau a citologiei cervicale, pe clase (de la I la V), a fost înlocuit de sistemul Bethesda:

Pap’s – Sistem Bethesda (terminologie):

- Negativ pentru leziuni intraepiteliale sau maligne (NILM)

- ASC-US (celule scuamoase atipice de semnificatie nedeterminata)
- ASC-H (celule scuamoase atipice care nu exclude H-SIL)
- L-SIL (leziuni scuamoase intraepiteliale de grad scazut)
- H-SIL (leziuni scuamoase intraepiteliale de grad inalt)
- AGC (anomalii ale celulelor glandulare)
 - Se recomanda efectuarea examenului citologic de la vârsta de 18 ani pâna la 65 ani.
 - Dupa 3 examinari citologice consecutive anuale normale, examinarile citologice se recomanda a fi efectuate la interval de 2 -3 ani.
 - Dupa vârsta de 65 ani, daca mai multe examinari consecutive anuale sunt normale, screeningul poate fi intrerupt. (2)



Istoria naturala:

Carcinomul spinocelular al colului uterin - cea mai frecventa forma

– se dezvolta la nivelul jonctiunii scuamo-cilindrice.

- evolutia naturala este de lunga durata, 10 -15 ani

Stadii succesive: CIN 1 → CIN 2 → CIN 3 → CIS → CANCER INVAZIV

- Tumora invadeaza:

1. fundurile de sac vaginale si vaginul, corpul uterin, tesuturile paracervicale si parametriale
2. faze avansate - invazie vezica urinara si rectul
3. extinderea limfatica - limfaticele paracervicale si parametriale, ganglionii iliaci externi, obturatori, hipogastrici, iliaci comuni si paraaortici.
4. metastazare pe cale hematogena: plamân, ficat si schelet. (2)

Prognosticul:

Factori de prognostic sunt:

- stadiul si volumul tumorii
- invazia ganglionara pelvina si para-aortica
- tipul histologic si gradul de malignitate, invazia vasculara si limfatica.

Supravietuirea la 5 ani: (2)

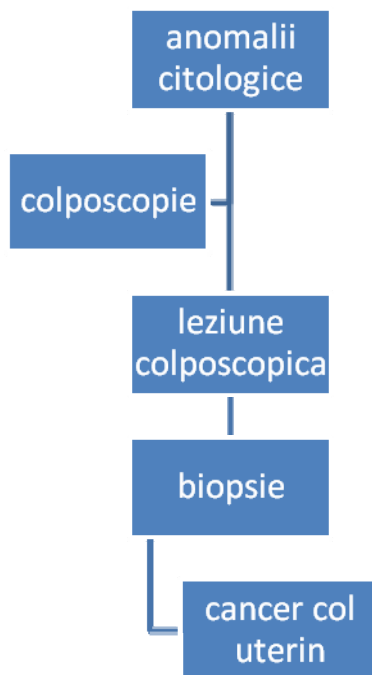
- 100% in stadiul 0 (tratat)
- 91% în stadiul I
- 83% în stadiul IIA,
- 66% în stadiul IIB, 45% în IIIA,
- 36% în IIIB
- 10 -14% în stadiul IV

Tablou clinic (4)

O perioada lunga, cancerul de col nu are o simptomatologie deosebita, este “mut clinic”, putand fi depistat numai in cadrul unor trialuri de screening.

1. Leucoreea – la inceput este albicioasa, apoi rozata si in final, fetida.
2. Hemoragia, initial apare doar dupa contact sexual, irigatii vaginale, examen genital, in cantitate mica, cu sange rosu, indolora. In timp creste cantitativ, nu are o periodicitate, in stadiile finale poate sa fie masiva.
3. Durerea – apare tardiv, dupa invazia parametrului

Metode de diagnostic:



Bilant preterapeutic:

- A. Examenul clinic: examen cu valve, tuseu vaginal bimanual, tuseu rectal
- B. Examene paraclinice:
- C. Laborator: hemoleucograma, uree, creatinina serica, glicemie, probe hepatice, examen sumar de urina
- D. Examene imagistice:

- radiografia pulmonara – pentru evidentierea eventualelor metastaze
- urografie i.v., pentru evidentierea modificarilor renale: staza, hidronefroza, rinichi nefunctional
- tomografia computerizata (CT) cu substanta de contrast i.v., evidentiaza modificarile aparatului urinar (poate înlocui urografia), precum si ganglionii pelvini (are o specificitate de 97% si sensibilitate de 25%) si lombo-aortici (sensibilitate de 75% si specificitate de 91%). (2)
- Rezonanta magnetica (IRM), ecografia abdominala sau intravaginala si limfografia, nu sunt investigatii recomandate de rutina în evaluarea preterapeutica a cancerului invaziv al colului uterin. (2)
- CT de torace - în cazul metastazelor pulmonare.

Stadializare. Clasificarea FIGO

* Stadiul 0: Carcinom in situ, carcinom intraepitelial. Leziunea nu depaseste membrana bazala.

* Stadiul I: Carcinom localizat strict la nivelul colului

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

Substadii:

Stadiul IA1: invazie stromala sub 3 mm în profunzime si sub 7 mm în suprafata

Stadiul IA2: invazie stromala peste 3 mm, dar nu mai mult de 5 mm în profunzime si sub 7 mm în suprafata

Stadiul IB: leziune evidenta clinic, localizata la nivelul colului sau leziune preclinica, mai mare decât stadiul IA

Substadii:

Stadiul IB1: leziune cu dimensiuni sub 4 cm

Stadiul IB2: leziune cu dimensiuni peste 4 cm

* Stadiul II: carcinom extins în afara colului, fara a ajunge la peretele pelvin. Tumora invadeaza vaginul, dar nu si 1/3 inferioara

Stadiul IIA: invazia celor 2/3 superioare ale vaginului, fara invazie parametrială evidenta

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

* Stadiul III: tumora se extinde până la peretele pelvin sau invadeaza 1/3 inferioara a vaginului. Se includ toate cazurile cu hidronefroza sau rinichi nefunctional.

Stadiul IIIA: invazia 1/3 inferioare a vaginului, fara extensie la peretele pelvin

Stadiul IIIB: extensie până la peretele pelvin sau hidronefroza sau rinichi nefunctional

* Stadiul IV: tumora extinsa în afara pelvisului sau invadeaza mucoasa vezicală sau rectală.

Histologia cancerului de col uterin:

A. Carcinomul scuamos invaziv - 80 -90% din cancerile de col uterin. Forme:

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

Carcinomul scuamos poate fi clasificat:

- bine diferentiat

- moderat diferentiat

- slab diferentiat

B. Adenocarcinomul invaziv - 15 -20% din totalul cancerelor invazive ale colului uterin.

Forme:

- adenocarcinom pur

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

Clasificarea anatomo-clinica (4)

1. Forma exofitica (vegetanta)
2. Forma endofitica – suprafata colului are modificari minime, cancerul dezvoltandu-se in grosimea colului. In timp, se produce necroza suprafetei colului, aparand un aspect ulcerativ
3. Forma infiltrativa – propagarea cancerului se face endocevical

Tratament (2)

- **Stadii preinvazive**

- a. electroresectie cu ansa diatermica (pentru leziuni intraepiteliale)
- b. conizatie (clasica sau cu bisturiul electric)
- c. amputatie de col uterin

- **Stadiul IA1**

- Histerectomia totala. Anexele pot fi conservate la femeile în premenopauza
- În cazul prezentei invaziei vasculo-limfatice, creste riscul metastazelor ganglionare (3%) si impune limfadenectomia pelvina (clasica sau laparoscopica)

- **Stadiul IA2**

- Histerectomia radicala cu limfadenectomie pelvina (HRLP). Sinonim: limfadenocolpohisterectomia totala largita cu anexectomie bilaterala (LCHL)
- În cazul invaziei ganglionare pelvine se indica radio-chimioterapie concomitenta

- **Stadiul IB1**

- limfadenocolpohisterectomia totala largita cu anexectomie bilaterala, fara iradiere preoperatorie.

- Iradiere pelvina postoperatorie asociata cu chimioterapie bazata pe cisplatin, în caz de ganglioni pelvini pozitivi, margini chirurgicale pozitive, parametre invadate.

- **Stadiul IB2**

1. Radioterapie: iradiere externa pe pelvis concomitent cu chimioterapie bazata pe cisplatin, asociata cu 2 sau mai multe aplicatii de brahiterapie intracavitara

2. Reevaluare, în vederea deciderii conduitei în continuare: radioterapie exclusiva sau interventie chirurgicala (limfadenocolpohisterectomia totala largita cu anexectomie bilaterala).

- **Stadiul IIA**

- Radioterapie: iradiere externa pe pelvis, concomitent cu chimioterapie bazata pe cisplatin, asociata cu 2 sau mai multe aplicatii de brahiterapie intracavitara. Reevaluare dupa radio-chimioterapie, în vederea deciderii conduitei în continuare: radioterapie exclusiva sau interventie chirurgicala (limfadenocolpohisterectomia totala largita cu anexectomie bilaterala)

- **Stadiul IIB**

- Conduita în stadiul IIB este radioterapia. Se intervine chirurgical in cazurile bine selectionate, dupa radioterapie

- **Stadiul III**

- Radioterapie externa + brahiterapie + Chimioterapie concomitenta (bazata pe cisplatin).

- **Stadiul IVA**

- Radioterapie + chimioterapie bazata pe cisplatin.

- **Stadiul IVB**

- Radioterapie paliativa - pentru tumora primara sau metastaze la distanta (osoase, cerebrale etc.).

- Chimioterapie

Urmarire postterapeutica (2)

- în primul an post-terapeutic: la 3 luni interval
- în al doilea an: la 6 luni interval
- dupa doi ani: o data pe an
- Anamneza - prezenta/absenta: durere pelvina, edem al membrelor inferioare, hemoragie, scadere în greutate, afectiuni urinare, tulburari digestive
- Examen ginecologic: cu valvele, tuseu vaginal si rectal.
- Examen citologic vaginal: în cazul unei leziuni la nivelul vaginului.
- Ecografie sau CT abdominala
- Radiografie toracica: o data/an
- Examinari de laborator: hemoleucograma, uree, creatinina serica, probe hepatice

CANCER DE COL UTERIN RECIDIVAT SAU METASTAZAT

Nu exista un tratament standard, optiunea depinde de localizarea recidivei si de tratamentul anterior.

*** Recidiva pelvina:**

- dupa brahiterapie sau chirurgie: radioterapie externa + chimioterapie.
- dupa radioterapie externa +/-brahiterapie: chirurgie, daca este posibil tehnic.

*** Metastaze la distanta**

- chimioterapie
- iradiere antialgica

CANCERUL DE COL UTERIN ASOCIAT SARCINII

Cancerul de col în timpul sarcinii reprezintă o entitate patologică cu deosebite probleme în atitudinea terapeutică, având în vedere balanța între existența neoplaziei colului, rareori în stadii preclinice și existența produsului de concepție, ca și obținerea (informată) a mamei.

Cancerul invaziv al colului, cea mai frecventă afecțiune malignă depistată în timpul sarcinii, este o afecțiune rar întâlnită (frecvență 2,41 din cazurile de cancer de col depistate (5); în literatura de specialitate asocierea cancerului de col cu sarcina este de 1/1500 nașteri (6) până la 1/10000 de nașteri (7).

Raritatea asocierii cancerului de col cu sarcina se datorează următoarelor circumstanțe:

- femeia purtătoare de cancer de col are o fertilitate redusă,
- depistarea este dificilă în timpul sarcinii, în lipsa unei simptomatologii relevante.

Atitudinea este codificată de:

- vârsta sarcinii la care a fost depistată neoplazia,
- forma histologică,
- stadializarea neoplaziei,
- dorința expresă a mamei de menținere a sarcinii,
- factorul de gravitate, dat de vârsta tânără a pacientelor.

Cancerul in situ diagnosticat histologic, prin biopsie, în timpul sarcinii, poate fi urmarit pâna la termen, iar dupa nastere se poate aplica terapia definitiva.

Trimestrul I de sarcina

Stadiul I si IIA:

1. Chirurgie: Histerectomie radicala cu limfadenectomie pelvina

2. Radioterapie externa + brahiterapie. Are caracter adjuvant si se aplica doar în cazurile cu invazie ganglionara sau parametrială (a se vedea terapia stadiilor I si IIA)

St IIB - III:

1. Evacuarea fatului (se recomanda folosirea prostaglandinelor în acest scop).
2. Radioterapie + chimioterapie

Trimestrul II de sarcina

Decizia depinde de dorinta mamei si este obligatorie obtinerea consimtamântului informat al acesteia.

Daca se opteaza pentru întreruperea cursului sarcinii, aceasta se va face cu prostaglandine administrate intravaginal sau mica cezariana. Dupa evacuarea fetala, tratamentul se va face în functie de stadiul bolii.

Daca se opteaza pentru supravietuirea fatului, se va efectua operatia cezariana între 32 - 34 saptamâni, iar terapia va fi adaptata stadiului bolii.

Trimestrul III de sarcina

Pentru stadiile IB -IIA, histerectomia radicala se va efectua în continuarea operatiei cezariene. Se practica cezariana începând cu 32 -34 saptamâni, iar tratamentul se adapteaza stadiului bolii.

Nasterea naturala nu este contraindicata în stadiile operabile, exceptând tumorile exofitice, care pot determina hemoragii importante postpartum.

Prognosticul nu este influentat de calea de nastere, ci de stadiul bolii.

În stadiile IIB -IIIB se prefera operatia cezariana, urmata de terapia obisnuita acestor stadii.

Morbiditatea legata de chirurgia radicala practicata în timpul sarcinii este similara celei constatate la pacientele negravidă. Supravietuirea la distanta este identica cu cea a pacientelor negravidă.

Bibliografie

1. Ferenczy A, Winkler B. Carcinoma and metastatic tumors of the cervix. In: Kurman RJ (ed) Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, ed 3, New York, 1987
2. Ghid de diagnostic si tratament al cancerului de col uterin, ed Anghel R, Comisia de Oncologie a Ministerului Sanatatii, Bucuresti, 1999
3. Apgar BS, Spitzer M, Brotzman GL (eds):. Colposcopy Principles and Practice. An Integrated Textbook and Atlas. Philadelphia, PA, W.B. Saunders Company, 2002.
4. Ancar V, Ionescu C. Ginecologie, ed National, Bucuresti, 1999
5. ACOG practice bulletin – diagnosis and treatment of cervical carcinomas. J. Gynecol. Obst., 2002, 78, 79
6. Alessandrescu D., Nicolau A, Poiană N. Neoplasmul de col uterin asociat cu sarcina. Obst. Ginec. XXV, 1982, 1, 43,50
7. Peltecu G. Cancerul colului uterin și sarcina; conduită. Obst Ginecol, 1997: XLVII, 16-20