

NEOPLASMUL COLULUI UTERIN

1. Incidență
2. Factori de risc
3. Anatomie patologică
4. Evoluție naturală
5. Diagnostic
6. Stadializare
7. Tratament
8. Prognostic
9. Urmărire

1. Incidență

Cancerul colului uterin este o problemă de sănătate publică cu un deosebit impact socio-economic, ocupind pe *plan mondial* locul 2 și pe *locul 1 în Europa*, fiind pe primul loc în cadrul cancerelor genitale feminine (aprox. 67% din cancerele sferei genitale) și reprezentintă *a doua cauza de deces* la femeile tinere între 25-44 ani. *Incidenta* este crescută în țările slab dezvoltate (EU de Est, Africa, India) și scăzută în țările dezvoltate (SUA, EU de Vest) unde depistarea este posibilă în stadiile preinvazive datorită screeningului constând în examenul citologic Babes Papanicolau

2. Factori de risc:

1. status socio-economic scăzut
2. debut precoce al vieții sexuale
3. promiscuitate sexuală
4. sarcini și nașteri multiple
5. fumatul
6. papilloma -virusul uman
7. starea de imunodepresie, infecția HIV

Exista 15 tipuri de HPV care pot determina apariția cancerului de col uterin, cele mai frecvente fiind tipurile 16, 18, 31, 45, iar tipurile 16 și 18 sunt responsabile de aproximativ 71,5% din cancerele colului uterin din Europa.

Persistența virusului HPV la nivel celular provoacă leziuni celulare care netratate au evoluție lentă (10-20 ani, dar posibil și mai rapid spre carcinom in situ și ulterior carcinom invaziv.

Mentținerea statusului proliferativ se realizează prin expresia continuă a proteinelor E6 și E7

Proteina E2 reprimă exprimarea proteinelor E6 și E7 cu reactivarea genelor supresoare p53 și Rb și inhibarea proliferării celulare.

Este acordată autorizației de comercializare pentru Cervarix (Silgard, vaccinul recombinant tetravalent produs de către Merck Sharp & Dohme (MSD), vaccinul împotriva cancerului de col uterin, aprobat de Comisia Europeană, în toate cele 27 de state membre ale UE, care se poate administra copiilor între 9-15 luni și femeilor tinere între 16-25 ani înaintea contactării infecției cu HPV (înaintea debut viață sexuală sau după dar cu protecție-prezervativ)

3. Anatomie

patologică

Macroscopic

Trei forme anatomopatologice se întâlnesc mai frecvent.

Nodulară sau *indurată*

Ulcerată-Formațiune tumorală crateriformă sângerândă penetrantă în profunzime.

Vegetantă- Leziune conopidiformă, friabilă, sângerândă spontan și la cea mai mică atingere.

Microscopic

1. *Neoplazia cervicală intraepitelială* -CIS (carcinom in situ)=stadiul 0

Tabel 1: Interpretarea rezultatelor examenului citologic Babes Papanicolau

Ex. citologic Papanicolau	
clasa I	celule normale fără atipii
clasa II	celule cu unele atipii dar fără suspiciune
clasa III	celule cu atipii care ridică unele suspiciuni, fără să se poată afirma malignitatea (frotiu suspect)
clasa IV	celule izolate cu atipii sugerind în mod cert malignitatea
clasa V	celule maligne în placard-CIS (carcinom in situ)=stadiul 0

2. Carcinomul microinvaziv

Deoarece definiția carcinomului microinvaziv este bazată pe adâncimea maximă (nu mai mult de 5 mm) și extensia în suprafață (nu mai mult de 7 mm), acest diagnostic poate fi pus numai după

examinarea unei piese ce include întreaga leziune neoplazică și zonă de transformare cervicală. ceea ce impune o biopsie cervicală în con.

3. Carcinom invaziv cu celule scuamoase

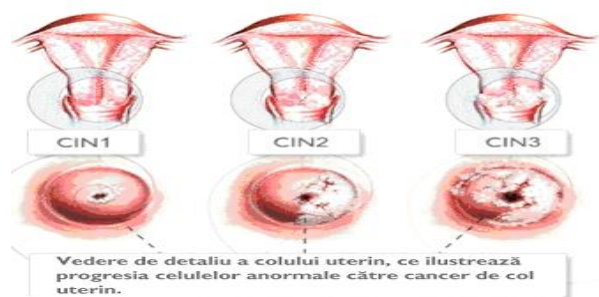
Între 80% și 90% dintre carcinoamele cervicale sunt carcinoame cu celule scuamoase.

4. Adenocarcinomul

4. Evoluție naturală

Originea cancerului colului uterin este la nivelul zonei de joncțiune scuamo-cilindric. Etapele carcinogeneze sunt: *displazie ușoară* (CIN1) sau *moderată* (CIN2) care poate regresa sau evolua (60% din cazuri) spre *displazie severă* (CIN3) și ulterior spre *carcinom microinvaziv* și *carcinom invaziv* procesul carcinogenezei fiind derulat în aproximativ 15-20 ani cu o medie de 5 ani pe fiecare etapă

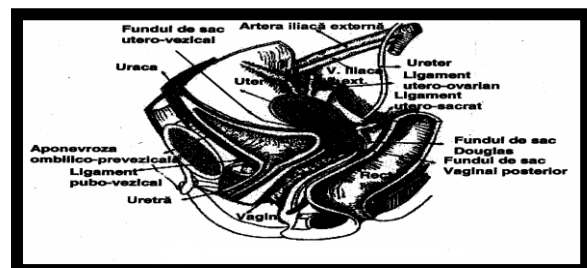
Fig. 1: Etapele carcinogenezei



Evoluție loco-regională

- funduri de sac vaginale, vagin
- corp (mucoasa endometrială)
- parametre → compresia ureterelor → stază → hidronefroză → insuficiență renală
- vezică urinară (extensie anterioară)
- rect (extensie posterioară)

Fig 2: Evoluție loco-regională



Evoluție limfatică

Ganglionii pelvini

I-a stație: ganglionii iliaci externi + hipogastrici
II-a stație: ganglionii iliaci comuni + presacrați

Tabel 2: Incidența invaziei ganglionare pelvine în funcție de stadiul bolii

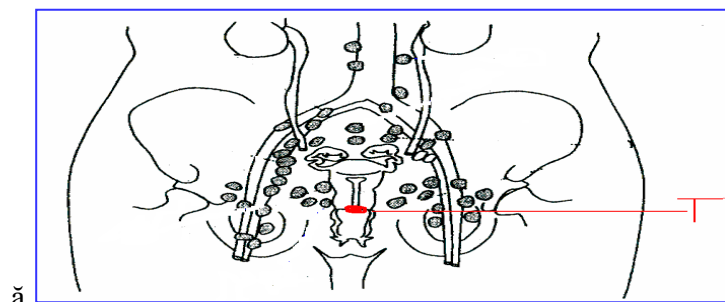
Stadiu	Incidența invaziei ganglionare pelvine
I	15%
II	25-30%
III	50%

III-a stație: ganglionii lomboaortici (rar invadați în absența invaziei ganglionilor pelvini)

Tabel 3: Incidența invaziei ganglionare lomboaortice în funcție de stadiul bolii

Stadiu	Incidența invaziei ganglionare lomboaortice
I	5%
II	20%
III	30%

Fig 2: Evoluție limfati



Evoluție pe cale hematogenă—metastaze pulmonare (20%), ganglionare (ganglionii mediastinali și supraclaviculari), rar metastaze osoase, hepatice, SNC

5. Diagnostic

Diagnosticul leziunilor preinvazive

- Examen citologic Papanicolau

Intervalul la care se recomandă a fi efectuat examenul citologic Papanicolau la femeile peste 18

ani active sexual este anual iar după 3 examinări negative la interval de 1 an, se recomandă a fi efectuat la un interval de 3-5 ani. După vârsta de 65 ani, dacă mai multe examinări consecutive anuale sunt normale screeningul poate fi întrerupt

Colposcopia este recomandată în caz de citologie anormală și col de aspect normal

Timpii examenului colposcopic sunt:

- primul timp: colposcopia directă simplă care se limitează la examenul colului, fără pregătire prealabilă, ci doar uscat, cu ajutorul unor tampoane de vată.
- al doilea timp: examenul colposcopic după badijonarea cu acid acetic 2-3%
- al treilea timp: testul Lahm - Schiller (badijonarea colului și vaginului cu soluție Lugol, cu ajutorul unui tampon mare de vată bine îmbibat)

Rezultatul examenului colposcopic poate fi clasificat astfel:

Grupa I: aspect normal, în care este inclusă mucoasa originală și diverse aspecte de colpită;

Grupa II: aspecte de leziune benignă: ectopia, zona de remaniere, unele aspecte de colpită difuză sau focar.

Grupa III: aspecte de leziune displazică: zona de remaniere atipică, leucoplazia, baza de leucoplazie, mozaicul, zonele iod-negative, unele formațiuni exofitice.

Grupa IV: aspect de leziune neoplazică, cu mare suspiciune de malignitate: desen vascular atipic, formațiuni exofitice.

Colposcopiei stabilește zonele unde se găsesc cele mai severe modificări morfologice, permițând orientarea biopsiei spre regiunea de maxim suspiciune (biopsie țintită).

Diagnosticul leziunilor invazive

1. Anamneză

Semne și simptome în cancerul de col uterin: hemoragie vaginală la contact sexual, menstruală abundență (menoragie), intermenstruală (metroragie), la postmenopauză

leucoree cu aspect de „zeamă de carne”, urât mirositoare;

Stadii avansate

durere pelvină +/- febră (inflamație/infecție locală) ;

durere lombosacrată +/- edem al membrului inferior (prin invazia parametrelor pînă la peretele

pelvin/ adenopatie lomboaortică/ hidronefroză);

simptomatologie urinară (hematurie, polakiurie nocturnă)
simptomatologie rectală (rectoragie, constipație)
secretie vaginală sangvinolentă fetidă (stadii avansate necrotice)

2.Examen genital

Examen cu valve→aspectul colului uterin, aprecierea dimensiunii tumorii
Tuseu vaginal→ aprecierea dimensiunii tumorii, a invaziei vaginale și în FSV
Tuseu rectal→ aprecierea invaziei parametre, ligamente uterosacrate

3.Biopsie leziuni suspecte de la nivelul exocol (cele 4 cadrane ale colului uterin +vagin)

4.Evaluarea extensiei reale a bolii

Teste biologice sanguine: hemoleucogramă, uree, creatinină serică, glicemie, probe hepatice,
examen sumar de urină

Computer tomografia (CT) abdomino-pelvină ne oferă date asupra extensiei reale a bolii și de asemenea este foarte utilă în planificarea tratamentului radical. Însa în privința aprecierii statusului ganglionar are o acuratețe diagnostică sub 70%.

Rezonanța magnetică nucleară este utilă în diferențierea unei recidive locale/locoregionale de o fibroză postiradiere) și evaluează cu mare acuratețe statusul ganglionar pelvin sau lomboaortic

Cistoscopia și sigmoidoscopia sunt utile pentru o stadializare corectă, fiind obligatorii în special în situația prezentei unei simptomatologii urinare/vezicale care anunță un stadiu avansat locoregional în care s-a produs invazia viscerelor pelvine (vezica urinară și/ rectul).

Radiografie pulmonară evaluează morfologic câmpurile pulmonare

Radiografii osoase tîntite/Scintigrafie osoasă în cazul prezentei sindromului algic osos

6.Stadializare

Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică Stadializarea carcinomului cervical

Tis- tumora in situ

T1- tumora limitata la col

T1a-carcinom microinvaziv

T1a1-invazie stromala<3mm în adancime și <7mm extensie pe orizontala

T1a2-invazie stromala-3-5mm în adancime și max.7mm extensie
pe orizontala

T1b-leziune vizibila clinic limitata la col sau leziune microscopica >T1a2

T1b1-leziune vizibila clinic de max.4 cm

T1b2- leziune vizibila clinic> 4cm

T2-procesul se extinde in afara colului uterin

T2a-invadeaza max.2/3 superioare ale vaginului

T2b- invadeaza max.2/3 interne ale parametrului

T3- procesul isi continua extensia

T3a- invadeaza si 1/3 inferioara a vaginului

T3b- invadeaza parametrul in totalitate sau determina hidronefroza

T4-tumora invadeaza mucoasa vezicii urinare sau a rectului sau se extinde in afara pelvisului

Nx-ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați

N0- ganglionii limfatici regionali fără metastaze

N1- ganglionii limfatici regionali cu metastaze

Mx-metastazele la distanță nu pot fi evaluate

M0- fara metastaze la distanță

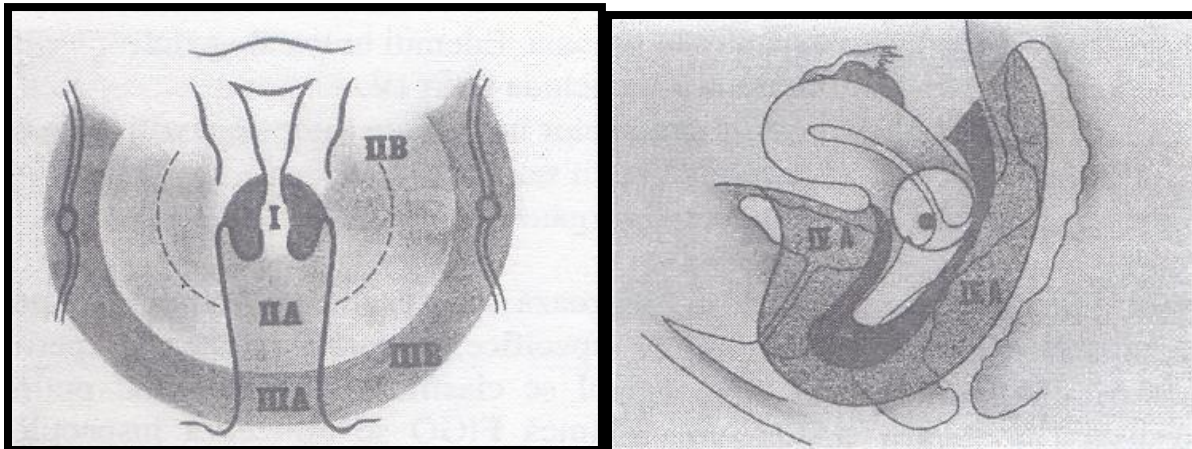
M1- metastaze la distanță

Std IA	IA ₁	T _{1a1} N ₀ M ₀
	IA ₂	T _{1a2} N ₀ M ₀
Std IB	IB1	T _{1b} N ₀ M ₀
Std IIA	IIA	T _{2a} N ₀ M ₀
Std IIB	IIB	T _{2b} N ₀ M ₀
Std IIIA	IIIA	T _{3a} N ₀ M ₀
Std IIIB	IIIB	T ₁ - T _{3a} N ₁ M ₀
		T _{3b} orice N M ₀
Std IVA		T ₄ orice N M ₀
Std IVB		oriceT orice N M ₁

Stadializarea FIGO modificată de MDAnderson Cancer Center (MDACC)

- IIA: tumora infiltrează cele 2/3 superioare ale vaginului sau portiunea proximală a parametrului
- IIB: tumora infiltrează parametrul mai mult decât jumătatea distanței până la peretele pelvin sau carcinom endocervical (col "în butoi" ≥ 6 cm)
- IIIA: tumora infiltrează un parametru până la peretele pelvin sau treimea inferioară a vaginului
- IIIB: infiltrarea ambelor parametre până la peretele pelvin sau a unui parametru până la perete și a treimi inferioare a vaginului
- Pentru stadiile I și IV clasificarea se suprapune cu stadializarea FIGO/TNM

Fig 3: Stadializarea FIGO modificată de MDAnderson Cancer Center (MDACC)



Evaluarea chirurgicală a extinderii regionale

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

Clasificarea TNM specifică pentru pN0 necesita examinarea a min10 ganglioni limfatici pelvini extirpati cu ocazia limfadenectomiei pelvine

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

N1b: metastaze în 3 sau mai multi ganglioni situati sub artera iliacă comună

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

7. Tratament

1.Tratamentul chirurgical în cancerul colului uterin

Indicații:

Carcinom în situ

Stadiul I și stadiul II A cind se dorește conservarea funcției ovariene si menținerea fertilității

Recidive centrale post radioterapie

Contraindicații

majore:

Vârstă avansată, alte comorbiditati (obezitatea, DZ,HTA)

Conizația

Biopsiile conice înlătură canalul cervical, specimenul prezentând margini de siguranta superioare și în profunzime la 2-3 cm în jurul canalului endocervical incluzând zona de transformare de pe exocervix

Stadiul IA1: invazie stromală în profunzime ≤ 3 mm și în suprafață ≤ 7 mm
Tinere ce doresc menținerea fertilității (absenta afecțiunilor ginecologice-fibrom uterin, chist ovarian)

În cazul prezenței invaziei marginilor și/sau virful conului se recomandă a se efectua
histerectomie totală simplă

Histerectomie totală

Stadiul IA1: invazie stromală în profunzime ≤ 3 mm și în suprafață ≤ 7 mm

Paciente la menopauză / tinere ce nu doresc menținerea fertilității

Histerectomia totală cu anexectomie bilaterală și limfadenectomie (colpohisterectomie)

Wertheim

Stadiile I B și II A cu tumoră < 4 cm

Impune extirparea uterului, trompelor, ovarelor, parametrelor, 1/3super a vaginului +
limfadenectomie de la fosa obturatorie la lamina presacrată și regiunea paraaortică

Exenterația pelvină (eviscerația pelvină)

Stadiul IVA

Există un risc crescut de sechele postoperatorii (stent ureterovezical, colostomă)

Presupune eviscerație totală cu îndepărtarea vezico-recto-sigmoidului, histerectomie totală și
colpectomie

2. Radioterapia în cancerul colului uterin

Radioterapia reprezintă tratamentul principal al cancerului de col uterin diagnosticat în stadiile
II, III, IV A.

Volumele țintă de iradiat sunt:

1. de ordinul I: tumora primară
2. de ordinul II:

Iradieră pelvisului se adresează tumorii cervicale, țesuturilor parametriale și ganglionilor
pelvini.

Pelvisul se iradiază prin tehnica "box ", iar delimitarea câmpurilor se va realiza în cazul
telecobaltoterapiei , la simulator (aparat de roentgendiagnostic), cu pacienta în decubit dorsal cu
brațele încrucișate pe piept, pe baza reperelor anatomice, cu verificarea ulterioară a câmpurilor
scopic.

Limitele câmpurilor anterior și posterior

Limita superioară

- tumori stadiul IB de mici dimensiuni - la nivelul joncțiunii L5-S1
- tumori mai avansate la nivelul spațiului intervertebral L4-L5 în vederea includerii ganglionilor iliaci externi și hipogastrici
- dacă este recomandată iradierea ganglionilor iliaci comuni limita superioară se ridică la nivelul spațiului intervertebral L3-L4 sau chiar L2-L3

Limita inferioară

- în lipsa extensiei vaginale- la nivelul marginii inferioare a găurilor obturatorii
- în prezenta invaziei vaginale la nivelul introitusului vizualizat scopic prin introducerea intravaginală a unei sonde vaginale, sau a unei meșe baritate.

Limita externă- la 1,5-2 cm înafara excavației pelvisului osos

Pentru reducerea iradierii intestinului se plasează blocuri de protecție (blocuri de plumb) pe colțurile superioare ale câmpurilor anterior și posterior. Limita internă a acestor blocuri se determină în funcție de topografia lanțurilor ganglionare pelvine. Deasemenea se plasează blocuri de protecție în cele două unghiuri inferioare ale câmpurilor anterior și posterior pentru protejarea capului femural.

Limitele câmpurilor laterale

Limita anterioară- marginea posterioară a simfizei pubiene, limită care este paralelă cu proiecția lanțurilor ganglionare iliace externe și comune cu o margine de siguranță de cca 2 cm.

♦ Limita posterioară-mijlocul vertebrei S2 sau spațiul intrvertebral S2-S3 cu adaptare în funcție de invazia ligamentelor uterosacrate fiind posibilă extensia limitei posterioare până la scobitura sacrată.

Fig 4: Limitele câmpurilor anterior și posterior

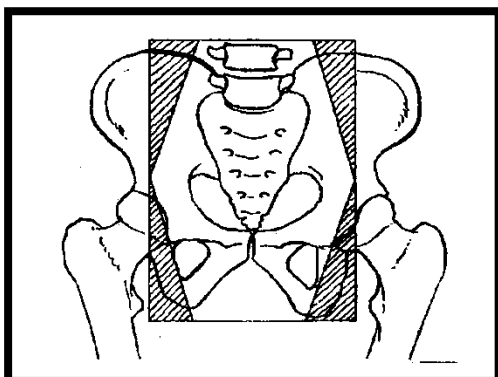
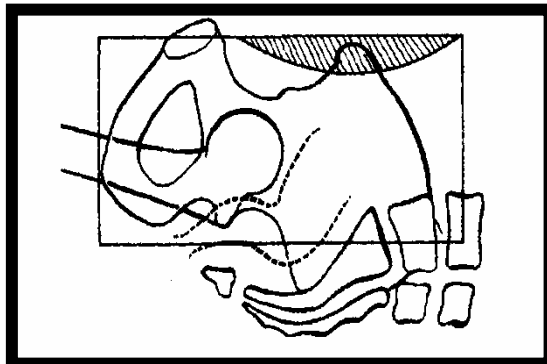
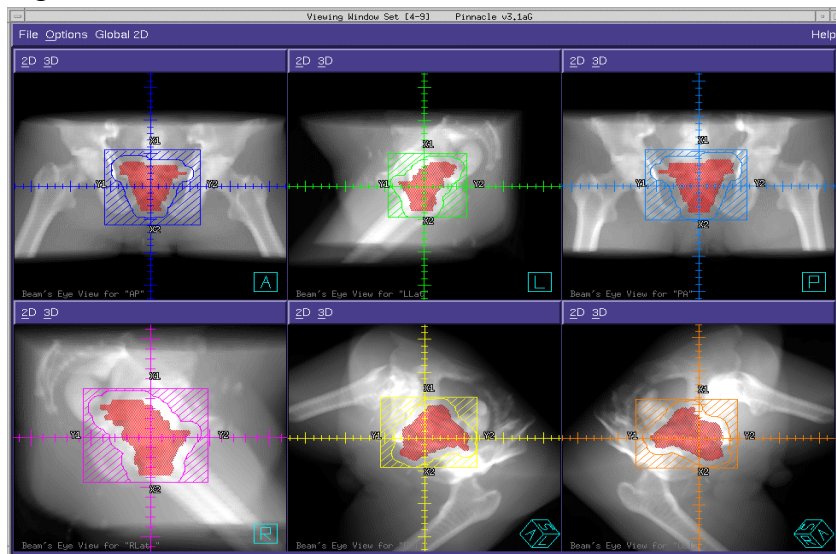


Fig 5: Limitele câmpurilor laterale



Supraimpresiunea la nivelul volumului tumoral central se poate realiza prin brahiterapie uterovaginală sau prin iradiere externă, în situațiile în care anatomia cervicovaginală este asimetrică sau distorsionată și creează dificultăți tehnice pentru brahiterapie. Supraimpresiunea la nivelul volumului tumoral prin iradiere externă-tehnica de iradiere "pendulară" are posibilitatea ca prin poziționarea variabilă a axului și unghiului de pendulare, izodoza de referință să poată fi deplasată în funcție nu numai de volumul colului tumoral dar și de poziția infiltrației parametricale proximale. Optimizarea radioterapiei a fost posibilă cu ajutorul acceleratoarelor de particule cu posibilitatea achiziționării directe a imaginilor multiplan (secțiuni CT) cu obținerea unei imagini tridimensionale a volumului tumoral care reprezintă geometria reală a tumorii

Fig 6: Iradierea cu accelerator linear



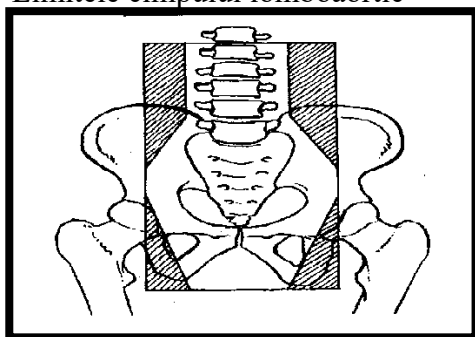
Avantajul îl reprezintă posibilitatea utilizării fotonilor cu energii înalte (10, 15 Mv, comparativ cu aparatele de telecobaltoterapie cu energii de 1,25 Mev), cu posibilitatea reducerii iradierii țesuturilor periferice normale (vezică urinară, rect) și o distribuție omogenă a dozei în centrul volumului tumoral, avantaj oglindit în creșterea ratei de supraviețuire și reducerea incidenței complicațiilor potiradiere .

3. Volumul țintă de de ordinul III: ganglioni paraaortici

În prezenta sau în caz de suspiciune de metastaze ganglionare paraaortice se iradiază regiunea lomboaortică prin două câmpuri anterior și posterior sub forma unui câmp extins "extended field" care include atât regiunea lomboaortică cât și pelvisul sau sub forma unui câmp limitat la regiunea lomboaortică.

Limitele pentru câmpul extins "extended field"
 superior-spațiul intervertebral D12-L1
 inferior-limita inferioară a simfizei pubiene
 lateral-la 1-1,5 cm lateral de pereții excavației pelvine
 Se vor plasa blocuri de protecție pe colțurile superioare pentru reducerea iradierii intestinului și
 pe cele inferioare pentru protecția capetelor femurale

Fig 7: Limitele câmpului lomboaortic



Limitele pentru câmp limitat la regiunea lomboaortica
 superior-spațiul intervertebral D12-L1
 inferior-tangent la limita superioară a câmpului pelvin dar cu calcularea lărgimii zonei de joncțiune
 lateral-extremitatea apofizelor transverse ale vertebrelor lombare (lărgime câmp=8-10 cm)
 Însă tehnica ideală din punct de vedere al eficacității este tehnica "extended field", avînd în vedere zona de subdozare creată, în cazul câmpurilor separate, pelvin și lomboaortic la nivelul zonei de joncțiune (la nivelul vertebrelor lombare L4, L5 (zona de risc maxim în diseminarea limfatică))

Iradierea postoperatorie a ganglionilor paraaortici cu scop profilactic se va face, cînd există dovada invaziei lanțurilor ganglionare iliace interne și externe.
 În caz contrar radioterapia ganglionilor lomboaortici crește morbiditatea (complicații postiradiere), fără a crește însă supraviețuirea.
 Radioterapia postoperatorie este recomandat în cazul existenței factorilor histoprognoștici cu risc crescut de recidivă locală: invazia ganglionilor pelvini, invazia parametrelor, margini de rezecție invadate

DT: 50 Gy/25 fr/pelvis-adjuvant în stadiile I-IIA

Radioterapia preoperatorie administrată cu scopul reducerii volumului tumoral și reconvertirea la operabilitate fiind administrată DT: 50 Gy/25 fr/pelvis în stadiul II B operabil sau o

DT: 70 Gy/35 fr/pelvis în stadiile IIIA,B inoperabile

Supraimpresiunea pendulară pe volumul central

În cazurile reconvertite la operabilitate, respectiv stadiile IIA, IIB se administrează DT:10 Gy/5 fr/5 săptămâni, 2 Gy/fr, 1 fr/săptămâna

În cazurile inoperabile, respectiv stadiile III, IVA se administrează DT:14 Gy/7 fr/7 săptămâni, 2 Gy/fr, 1 fr/săptămâna

Supraimpresiunea pendulară la nivelul volumului tumoral central și parametrului sau parametrilor infiltrați se face simultan cu iradierea externă la nivelul pelvisului.

Astfel doza totală administrată pe pelvis în cazurile reconvertite la operabilitate este de 54-56 Gy, iar în cazurile inoperabile se va administra pe pelvis o doză totală de 78-84 Gy.

RTE " extended-field " se recomandă cu scop: profilactic- în cazul invaziei ganglionilor iliaci externi și interni terapeutic- în cazul invaziei ganglionilor lombo-aortici

În ambele situații se administrează DT: 44-45 Gy;

În tehnica extended field volumul iradiat fiind mare, pentru o toleranță mai bună la tratament, se vor administra 1,8 Gy/fr (ponderație 0,9-0,9 Gy)

RTE paliativă: M1OSS DT:30 Gy/10 fr

3. **Brahiterapia**

Brahiterapia (iradiere endocavitară) permite suplimentarea (booster) dozei la nivelul tumorii în asocieră cu radioterapia externă și se efectuează la circa 2-3 săptămâni după radioterapia externă.

Uneori acest tratament reprezintă modalitatea unică de tratament.

Inițial se introduc cu ajutorul aplicatoarelor (cel mai utilizat aplicator este Fletcher - Suit Delacros "afterloading") catetere care sunt ghiduri metalice în puncte predestinate (în cavitatea uterină și în fundurile de sac vaginale), în acest fel producându-se o distribuție omogenă a energiei în volumul tumoral (vagin, cervix și cavitatea uterină), după care aceste catetere se conectează la aparatul care livrează sursele radioactive și este demarat tratamentul care astfel presupune o manipulare la distanță (afterloading)

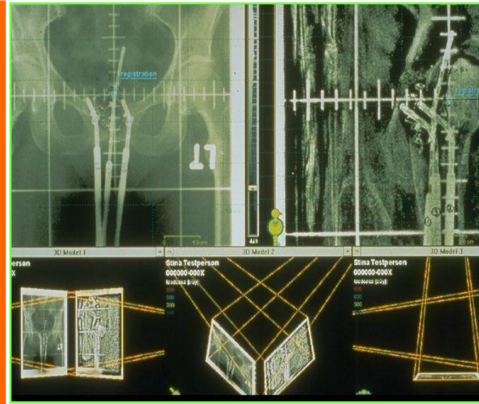
Înainte de demararea tratamentului este necesară o verificare scopică a menținerii poziționării

surselor prin două radiografii de față și profil evitând astfel riscul iradierii organelor de risc înconjurătoare (vezica urinară sau rect)

Fig 8: Aparat brahiterapie



Fig 9: Verificarea scopică a poziționării surselor



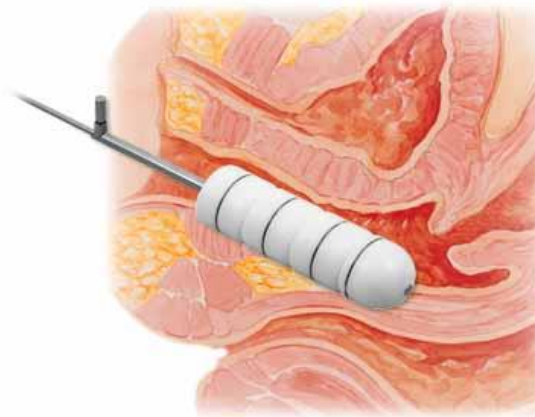
Debitul dozei rezultat din aranjamentul surselor este de 0,45-0,55 Gy/ora în punctul A.

Substanțele radioactive de la nivelul sondelor sunt izotopii de Iridium, administrarea fiind făcută cu doze înalte HDR-high dose regim cu o durată a aplicației scurtă, de 10-15 minute.

Fig 10: Aplicator Fletcher-Suit Delacros



Fig 11: Mulaj cervicovaginal -invazie vaginală



Tratamentul determină în stadiul I B rezultate comparabile cu cele obținute prin chirurgia radicală..

Iradieria externă se asociază cu aplicații intracavitare, până la doza de 60-70 Gy în punctul A în stadiul I , și 70-75 Gy pentru stadiile IIA, IIB și III în funcție de volumul tumoral.

Tumori	cu	dimensiuni	<	4	cm	+	extensie	parametrială	proximală
RTE:	20-40	Gy	+	RT	endocavitară:	7	Gy/1	aplicație	

Tumori cu dimensiuni > 4 cm + extensie parametrială proximală
 RTE: 40-50 Gy + RT endocavitară: 15 Gy/2 aplicații
 Extensie parametrială totală
 RTE: 60-70 Gy + RT endocavitară: 21Gy/3 aplicații

4. Chimioterapia în cancerul colului uterin

Chimioterapia neoadjuvantă

Utilizarea chimioterapiei neoadjuvante în cancerul de col uterin este recomandată în stadiile local avansate de boală II B - IV A determinind scăderea riscului invaziei ganglionilor pelvini.

Cel mai eficace este regimul PF/3 săptămâni

Cisplatin 100 mg/mp I.V. (perfuzie 30') ziua 1

5-Fluorouracil 1000 mg/mp I.V. (perfuzie 24h) zilele 1-5

Chimioterapia adjuvantă

Chimioterapia adjuvantă se aplică după histerectomia radicală la pacientele cu carcinom al colului uterin cu ganglioni locoregionali pelvini invadați, însă beneficiile nu au fost demonstrate

Radiochimioterapia concomitentă

Rezultatele metaanalizei Green publicate în 2001 (19 trialuri randomizate, desfășurate în perioada 1981-2001, incluzând 4580 paciente, au demonstrat eficacitatea chimioterapiei cu Cisplatin, care determină o îmbunătățire statistic semnificativă a supraviețuirii generale și a intervalului liber de boală prin scăderea ratei eșecurilor locale și la distanță și scăderea riscului de deces.

Doza totală de Cisplatin administrată în cursul tratamentului este de 200-240 mg, cu administrare săptămânală (40 mg/mp/ săptămânal) sau la 3 săptămâni (100 mg/mp/21 zile), scheme cu eficacitate similară.

Chimioterapia paliativă

Indicații

stadiul IV A, IVB

recidive izolate care nu pot fi abordate chirurgical sau radioterapic

recidive multiple

Regimuri de chimioterapie

Cisplatin, 5FU

Paclitaxel+Carboplatin /3 săptămâni

Paclitaxel 175 mg/mp I.V. (perf 3h), z1 și

Cisplatin 75 mg/mp I.V. (perf 30'), z 1 sau

Carboplatin AUC 5 (300 mg/m₂) I.V., z 1

Tratamentul cancerului colului uterin individualizat pe stadii

Stadiul 0

Dacă există leziune la nivelul exocolului cu citologie pozitivă se recomandă conizație la tinere ce doresc menținerea fertilității sau histerectomie simplă la femei la menopauză sau la tinere ce nu doresc menținerea fertilității. Brahiterapia intracavitară se recomandă la pacientele care prezintă din punct de vedere medical contraindicație pentru intervenție chirurgicală, dozele preconizate sunt de 55 Gy în punctul A. Dacă există leziune endocervicală cu citologie și chiuretaj bioptic fracționat pozitiv se recomandă histerectomie simplă.

În leziunile displazice cu grad înalt de risc (HGSIL) se practică conizație. În leziunile displazice cu risc scăzut (low grade-LG) sau CIN II tratamentul constă în monitorizare la fiecare 6 luni cu repetarea frotiului citovaginal și colposcopiei.

Stadiul I A

- conizația, la tinere care doresc menținerea fertilității atunci când profunzimea invaziei stromale este mai mică de 3 mm, fără invazie vasculară sau limfatică și margini de rezecție libere,
- histerectomie totală dacă profunzimea invaziei stromale este mai mică de 3 mm (riscul de metastaze ganglionare pelvine este de 5%) dar în urma conizației marginile de rezecție sunt invadate tumoral și există invazie în vasele sanguine și limfatice. Anexectomia este opțională și nu se recomandă la femeile tinere
- histerectomie radicală cu limfadenectomie pelvină la pacientele care prezintă invazie stromală între 3-5 mm sau cu un nivel de invazie necunoscut (riscul de metastaze ganglionare pelvine depășește 10%) iar în urma conizației marginile de rezecție sunt invadate tumoral și există invazie în vasele sanguine și limfatice.

- brahiterapia intracavitară (singură) se efectuează atunci când invazia la nivelul colului uterin este mai mică de 3 mm cu administrarea unei doze de 65 – 80Gy, în punctul A și măsurată la suprafața vaginului.

- Radioterapia este rezervată pacienților cu contraindicație pentru chirurgie.

Stadiul IB1 cu formațiune tumorală < 4 cm și IIA

1. Histerectomie radicală și limfadenectomie pelvină bilaterală urmată de RT externă în doză totală de 50 Gy/5 săptămâni asociată cu chimioterapie cu Cisplatin, recomandată la paciențele cu profunzimea invaziei stromale >3 mm, invazie limfovasculară, invazia ganglioni pelvini, invaziei parametrială, margini de rezecție pozitive
2. Radiochimioterapie concomitentă cu Cisplatin preoperator în doză totală de 50 Gy urmată la interval de 6 săptămâni de histerectomie și limfadenectomie bilaterală pelvină.
3. Radiochimioterapie concomitentă cu Cisplatin exclusivă la femei vârstnice cu risc de complicații chirurgicale
4. Radioterapia externă pelvină (40-50 Gy) asociată cu două sau mai multe aplicații de brahiterapie (15Gy/2 aplicații)

Stadiul IB1 cu formațiune tumorală > 4 cm, IIA

1. Radiochimioterapie concomitentă cu Cisplatin preoperator în doză totală de 50 Gy urmată la interval de 6 săptămâni de histerectomie totală și limfadenectomie bilaterală pelvină
2. Radioterapia externă pelvină (40-50 Gy) asociată cu două sau mai multe aplicații de brahiterapie (15Gy/2 aplicații)

Stadiul II B, IIIA,B

Radiochimioterapie concomitentă cu Cisplatin, urmată la interval de 6 săptămâni de histerctomie totală și limfadenectomie pelvină bilaterală sau iradiere exclusivă până la doză totală de 70 Gy pentru paciențele neconvertite la operabilitate

Evaluarea reconvertirii la operabilitate, se realizează prin examen ginecologic, respectiv tușeu vaginal cu aprecierea dezinfiltrării vaginului și tușeu rectal pentru aprecierea dezinfiltrării parametriale

Stadiul IV A

Radiochimioterapie concomitentă cu Cisplatin exclusivă până la doză totală de 70 Gy

RTE paleativă cu scop antialgic, decompresiv pentru tumori pelvine centrale sau metastaze osoase

PCT paleativă, regim Cisplatin+5FU sau Paclitaxel+Carboplatin

Exenteratia pelvină recomandată la femei tinere, cu status de performanță bun (IP-1-2)

Stadiul IV B beneficiază de următoarele opțiuni terapeutice:

1. Radioterapie paliativă pentru tumorile localizate central sau cu metastaze la distanță inclusiv la nivelul ganglionar lomboaortic
2. Chimioterapie pe baza de :
 - Cisplatin (Cisplatin+5FU/Cisplatin) asociat cu o rată a răspunsului (R.R.) de 15 - 25%
 - Paclitaxel (Paclitaxel+Carboplatin) asociat cu o R.R. - 17%
 - Ifosfamidă (Ifosfamidă + Cisplatin) asociat cu o R.R. de 31%
 - Irinotecan (Irinotecan + Cisplatin) asociate cu o R.R. de 21 % la paciente tratate anterior cu alte chimioterapice

Tratamentul recidivelor în cancerul colului uterin

1. Radioterapie asociată cu chimioterapie în cazul în care recidiva pelvină apare după chirurgia radicală, sau chirurgie cit mai radicală pentru pacientele deja iradiate
2. Chimioterapie ca tratament paliativ

Complicații postterapeutice în cancerul colului uterin

Complicațiile postradioterapie

Complicațiile imediate se produc la interval de până la o lună postradioterapie. Acestea sunt reprezentate de acutizarea suferinței hemoroidale, enterocolită cu diaree, proctosigmoidopatie acută, cistită acută cu tenesme și foarte rar pancreatită acută.

Complicațiile tardive survin după prima lună postradioterapie pe durata unui interval de 5 ani. Sunt reprezentate de:

- sterilitate
- stenoză cervicală
- stenoză vaginală cu dispareunie
- rectită sau cistită cronică
- fistule rectovaginale și vezicovaginale
- ocluzie intestinală

- fistule enterice

8. Prognosticul cancerului de col uterin

.Pentru cancerul colului uterin, cei mai importanți factori prognostici sunt: stadiul, dimensiunea tumorii, gradul de diferențiere, forma histologică, diseminarea limfatică și invazia vasculară.

Supraviețuirea la 5 ani este următoarea: pentru stadiul evolutiv I este de 95-80%, pentru stadiul II B, este de 65 -75%, in stadiul III B, rata de supraviețuire este de circa 35 - 50%, iar in stadiul IV, supraviețuirea se reduce la 15 - 20%.

9. Urmărire:

In primul an urmarirea se va efectua la un interval de 3 luni, iar in urmatorii 2-5 ani se va efectua la un interval de 6 luni

- examen clinic+ examen ginecologic,
- citologie exfoliativa Babeș-Papanicolaou
- Ultrasonografie- ecografie endovaginala
- imagistică ecografie/CT abdominopelvin
- radiografie pulmonară
- examene de laborator