

CAPITOLUL 30

Cancerul de col uterin

INCIDENȚĂ	769
FACTORI DE RISC	770
FIZIOPATOLOGIE	771
HISTOLOGIE	773
DIAGNOSTIC	775
STADIALIZARE	777
INVESTIGAȚII IMAGISTICE	777
DISECȚIA GANGLIONARĂ	780
PROGNOSTIC	780
TRATAMENT	781
STADIUL PRECOCE	781
STADIUL AVANSAT	787
SUPRAVEGHERE	787
BOALA RECURENTĂ	788
ÎNGRIJIRI PALIATIVE	789
CANCERUL CERVICAL ÎN TIMPUL SARCINII	789
REFERINȚE BIBLIOGRAFICE	789

Cancerul de col uterin este cel mai frecvent cancer ginecologic la femei. Majoritatea cazurilor apar consecutiv infecției cu virusul papiloma uman (Human Papilloma Virus – HPV). Cu toate acestea, în cadrul evoluției de la infecție la apariția neoplaziei sunt implicați și factori care țin de gazdă. Comparativ cu alte cancere ginecologice, cancerul de col uterin este mai frecvent la o vârstă

mai tânără, motiv pentru care screening-ul prin testul Papanicolau se inițiază de obicei devreme.

În faza incipientă, majoritatea acestor cancere sunt asimptomatice. În cazurile avansate, pacientele pot prezenta sângerări genitale, scurgeri apoase și semne determinate de compresiunea venoasă, limfatică, nervoasă sau ureterală. Cel mai frecvent, neoplazia este diagnosticată în urma examenului anatomo-patologic al biopsiilor prelevate fie prin colposcopie, fie direct (în cazul unui col cu modificări macroscopice importante).

Stadializarea este clinică și va influența opțiunea terapeutică. În general, pentru un cancer în stadiul precoce se va interveni chirurgical fie prin conizație, fie prin histerectomie radicală. În cazul unui cancer avansat, chimio-radioterapia reprezintă prima opțiune. Cel mai important factor prognostic al supraviețuirii pe termen lung este stadiul bolii. În timp ce femeile diagnosticate în stadiul I au în general o rată scăzută de recidivă și o supraviețuire bună, cele cu boală avansată au un prognostic mai rezervat.

Prevenția constă în identificarea și tratarea femeilor cu displazie de grad înalt. Din acest motiv, Colegiul American al Ginecologilor și Obstetricienilor (2009) și U.S. Preventive Services Task Force (2003) recomandă screeningul periodic prin testul Papanicolau (cap. 29, p. 742). În viitor, se preconizează o scădere a incidenței cancerului de col uterin consecutiv apariției vaccinului anti-papilomavirus.

INCIDENȚĂ

Cancerul de col uterin este a treia neoplazie la femei în ordinea frecvenței (Ferlay, 2010). În 2008, au fost diagnosticate în lume aproximativ 529.000 cazuri noi, iar numărul de decese a fost de aproximativ 275.000. Țările în curs de dezvoltare au o incidență mai mare a acestei neoplazii, fiind sursa a 85% din totalul cazurilor noi. În țările dezvoltate economic, incidența cancerului de col uterin este semnificativ mai mică – doar 3,6% din cazurile noi. Această discrepanță evidențiază succesul programelor de screening în cadrul cărora se efectuează evaluare periodică prin testul Papanicolau.

TABELUL 30-1. Incidența și mortalitatea standardizată în funcție de vârstă a cancerului de col uterin (date exprimate la 100.000 de femei/an)

	Toate rasele	Rasa albă	Rasa neagră	Americani asiatici și nativi ai insulelor din Pacific	Amerindieni și nativi din Alaska	Hispanici și latini
Incidență	8,1	8,0	10,0	7,3	7,8	11,1
Mortalitate	2,4	2,2	4,3	2,1	3,4	3,1

Rezultate din cadrul programului SEER (Supraveghere, epidemiologie și rezultate finale) – cazuri diagnosticate între 2004-2008 în 17 arii geografice.

Sursă: Institutul Național de Cancer, 2011.

În Statele Unite, cancerul de col uterin este al treilea cel mai frecvent cancer ginecologic și a 11-a cea mai frecventă tumoră malignă solidă la sexul feminin. Riscul apariției acestei neoplazii la femeile din S.U.A. este de 1:147. În 2011, Societatea de Oncologie Americană a estimat un număr de 12.710 cazuri noi și 4290 decese pentru cancerul de col uterin (Siegel, 2011); femeile afro-americane și cele cu apartenență la grupuri socio-economice defavorizate au cea mai mare mortalitate standardizată în funcție de vârstă; femeile hispanice și latine au incidența cea mai mare (v. **tab. 30-1**). Caracteristicile financiare și culturale care afectează accesul la screening și tratament par a fi principalii responsabili pentru această tendință. Cancerul cervical apare la o vârstă medie de diagnostic este 48 de ani (Institutul Național de Cancer, 2011). La femeile cu vârsta între 20 și 39 de ani, cancerul de col uterin este a doua cauză de deces prin cancer (Jemal, 2010).

FACTORI DE RISC

Atât factorii de risc demografici, cât și cei comportamentali sunt implicați în apariția cancerului de col uterin. Majoritatea neoplaziilor cervicale se dezvoltă din celule infectate cu HPV, virus cu transmitere sexuală. La fel ca în cazul neoplaziilor cervicale intraepiteliale, parteneri sexuali multipli, debut la vârstă tânără al vieții sexuale și multiparitatea sunt factori asociați cu o incidență crescută a cancerului de col uterin (**tab. 29-2**, p. 739). Fumatul reprezintă, de asemenea, un factor de risc, cu toate că mecanismul fiziopatologic implicat este necunoscut. Lipsa screeningului regulat prin testul Papanicolau reprezintă cel mai important factor de risc pentru apariția cancerului de col uterin – în comunitățile care au adoptat politici de screening a fost documentată scăderea incidenței acestei neoplazii (Jemal, 2006).

Infecția cu virusul papilloma uman

Virusul papilloma uman este principalul agent etiologic asociat cu cancerul de col uterin (Ley, 1991; Schiffman, 1993). Femeile infectate cu subtipuri HPV cu înalt potențial oncogen au un risc relativ de 189 ori mai mare pentru apariția carcinomului scuamos cervical și un risc relativ de 110 mai mare pentru adenocarcinomul cervical comparativ cu femeile fără infecție HPV (Colaborarea internațională a studiilor peidemiologice a cancerului cervical, 2006). Cu toate că și alți agenți cu transmitere sexuală, de tipul virusului herpes simplex 2, ar putea fi implicați în etiologia acestei neoplazii, 99,7% din cancerele de col uterin sunt asociate cu un subtip oncogenic HPV (Wal-boomers, 1999). O metaanaliză realizată pe 243 studii ce au înrolat

peste 30.000 de femei a identificat în 90% din cazuri o asociere între cancerul de col uterin invaziv și unul din cele 12 subtipuri HPV oncogene (Li, 2010). Dintre acestea, HPV serotip 16 a fost implicat în apariția a 57% din cancerele invazive, iar serotipul 18 în 16%. Oricare din aceste serotipuri poate determina apariția neoplaziei de col uterin de tip scuamocelular sau adenocarcinom; cu toate acestea, HPV serotip 16 este mai frecvent asociat cu apariția de tumori de tip scuamocelular, iar HPV serotip 18 este un factor de risc în special pentru apariția adenocarcinomului cervical (Bulk, 2006).

În urma vaccinării anti-HPV, studii recente indica o scădere a incidenței infecțiilor acute și cronice cu serotipurile 16 și 18 de 95, respectiv 100% (The GlaxoSmith Kline HPV-007 Study Group, 2009). Cu toate acestea, nu se cunoaște încă durata eficacității vaccinului și nici efectul său pe termen lung asupra incidenței cancerului de col uterin. Detalii suplimentare referitoare la vaccinarea anti-HPV pot fi găsite în capitolul 29 (p. 733).

Factori socio-economici

O serie de factori socio-economici sunt independent relaționați cu adresabilitatea scăzută pentru testele screening pentru depistarea cancerului de col uterin: nivelul educațional scăzut, vârsta înaintată, obezitatea, fumatul și mediul de reședință în zone defavorizate financiar. Mai precis, femeile care locuiesc în aceste zone au un acces limitat la programele de screening și ar beneficia de proiecte de tip „outreach” ce le pun la dispoziție teste Papanicolau (Datta, 2006).

Fumatul

Atât fumatul activ, cât și cel pasiv sunt asociate cu un risc crescut de cancer de col uterin. Fumătoarele și fostele fumătoare infectate cu HPV au o incidență de 2-3 ori mai mare a leziunilor scuamoase intraepiteliale de grad înalt (HSIL) și a cancerului invaziv comparativ cu cele care nu fumează. Deși într-o mai mică măsură, expunerea pasivă la fumul de țigară se asociază cu un risc crescut de carcinogeneză (Trimble, 2005). Cu toate că majoritatea factorilor de risc se asociază cu creșterea incidenței ambelor subtipuri histologice, fumatul determină doar cu un risc crescut de apariție a tumorilor de tip scuamos, fără a influența incidența adenocarcinomelor (Colaborarea internațională a studiilor peidemiologice a cancerului cervical, 2006). Deși mecanismul responsabil de asocierea dintre tabagism și cancerul de col uterin este incomplet elucidat, se pare că fumatul influențează evoluția infecției HPV – dacă o persoană este sau a fost fumătoare, infecția cu subtipuri HPV oncogene are o șansă mai mică de a se vindeca (Koshiol, 2006; Plummer, 2003).

Comportamentul reproductiv

Cancerul de col uterin se asociază cu multiparitatea și cu utilizarea pilulelor contraceptive orale. Date obținute în urma studiilor de tip caz-martor indică o creștere a riscului de dezvoltare a cancerului cervical la multipare. Mai exact, comparativ cu nuliparele, femeile cu un istoric personal de peste șapte nașteri au un risc de aproximativ patru ori mai mare, iar cele cu una sau două nașteri de două ori mai mare pentru apariția cancerului cervical (Munoz, 2002).

Utilizarea pe termen lung a contraceptivelor orale poate contribui la riscul de apariție al cancerului de col uterin. Există o corelație pozitivă semnificativă între raportul estradiol: progesteron seric scăzut și scăderea supraviețuirii generale la femeile cu cancer cervical în premenopauză (Hellberg, 2005). Studiile in vitro sugerează că hormonii influențează dezvoltarea cancerului cervical prin promovarea proliferării celulare ce crește vulnerabilitatea celulei la mutație. Suplimentar, estrogenul este un agent antiapoptotic ce permite proliferarea celulelor infectate cu serotipuri HPV oncogene. Femeile HPV pozitive ce utilizează contraceptive orale au un risc de patru ori mai mare pentru cancer cervical comparativ cu femeile HPV pozitive care nu au utilizat niciodată contraceptive orale (Moreno, 2002). Atât adenocarcinomul, cât și cancerul scuamocelular apar mai frecvent la femei care utilizează sau au utilizat în ultimii 9 ani contraceptive orale (Colaborarea internațională a studiilor peidemiologice a cancerului cervical, 2006). Riscul relativ mai mare la aceste femei are o tendință de descreștere în momentul întreruperii administrării contraceptivelor. O analiză a datelor din 24 de studii epidemiologice a indicat că la peste 10 ani de la întreruperea administrării, fostele utilizatoare au același risc de a dezvolta cancer cervical ca și cele care nu au utilizat niciodată contraceptive orale (Colaborarea internațională a studiilor peidemiologice a cancerului cervical, 2007).

Activitatea sexuală

Debutul vieții sexuale la o vârstă tânără și partenerii sexuali multipli cresc riscul de apariție a cancerului cervical. Un risc semnificativ crescut de neoplazie apare în momentul în care numărul

partenerilor sexuali este mai mare de șase. În timp ce contactul sexual la femei sub 20 de ani este cert relaționat cu creșterea riscului de cancer cervical, debutul vieții sexuale după 21 de ani se asociază doar cu o tendință de creștere. În plus, abținerea de la sex și utilizarea prezervativului scad incidența cancerului de col uterin (Colaborarea internațională a studiilor peidemiologice a cancerului cervical, 2006).

FIZIOPATOLOGIE

Geneza tumorală

La nivelul colului uterin, carcinomul scuamos se dezvoltă cel mai frecvent la nivelul joncțiunii scuamo-columnare dintr-o leziune displazică preexistentă, în general apărută consecutiv infecției cu HPV (Bosch, 2002). Cu toate că majoritatea infecțiilor cu HPV se vindecă, în cazul femeilor cu infecție cronică poate surveni boala cervicală displazică preinvasivă. Progresia de la displazie la cancer invaziv durează în general mai mulți ani, deși există excepții. Anomaliile moleculare implicate în carcinogeneza neoplaziei cervicale sunt complexe și încă incomplet elucidate – identificarea secvenței de evenimente intracelulare s-a dovedit a fi dificilă, iar rezultatele obținute până în prezent sunt heterogene. Se consideră că interacțiunea dintre factorii de mediu, imunitatea gazdei și variațiunile genomice ale celulei somatice contribuie la carcinogeneza (Helt, 2002; Jones, 1997, 2006; Wentzensen, 2004).

Infecția cu virusul papiloma uman contribuie substanțial la dezvoltarea cancerului cervical. Din ce în ce mai multe date sugerează că oncoproteinele HPV au un rol critic în proliferarea celulară continuă (Mantovani, 1999; Munger, 2001). Spre deosebire de alte serotipuri HPV, cele oncogene au capacitatea de a se integra în genomul uman (fig. 30-1). În consecință, oncoproteinele de replicare precoce E1 și E2 vor facilita replicarea virală în celulele de la nivelul colului uterin. Aceste proteine sunt sintetizate în cantități mari încă din fazele inițiale ale infecției cu HPV și induc modificări citologice de tip LSIL (leziune scuamoasă intraepitelială de grad scăzut) evidențiable prin testul Papanicolau.

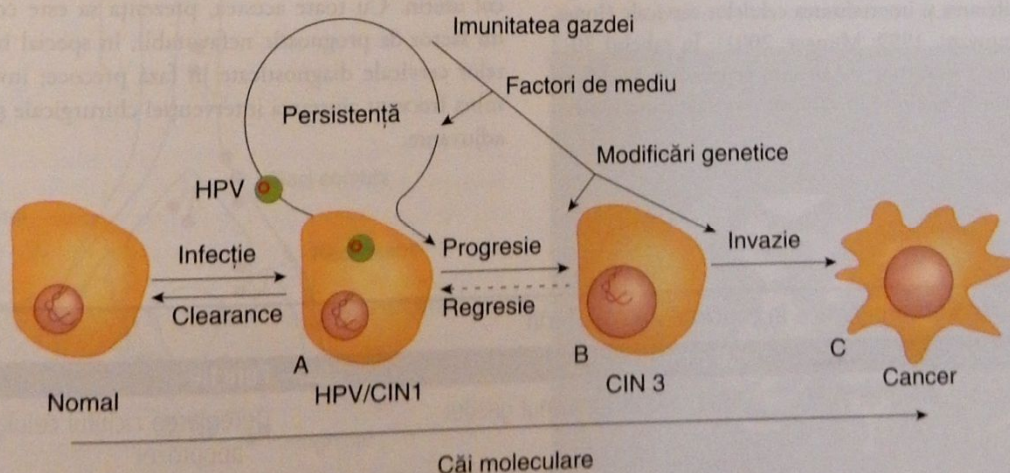


FIGURA 30-1 Diagramă a apariției cancerului de col uterin. Există două momente critice în evoluția displaziei cervicale. **A.** Momentul inițial – infecția activă cu HPV determină apariția riscului mutagen la nivelul celulei. Genomul HPV se găsește sub forma unei plasmide, separat de ADN-ul celulei gazdă. **B.** Leziunea preinvasivă – neoplazie cervicală intraepitelială grad 3 (CIN 3) sau carcinomul in situ – reprezintă un stadiu intermediar în dezvoltarea cancerului cervical. Genomul HPV (reprezentat cu roșu) este integrat în ADN-ul gazdei, ceea ce conferă celulei infectate capacități proliferative sporite. **C.** Interacțiunile dintre factorii de mediu, imunitatea gazdei și variațiile genomice ale celulei somatice duc la apariția cancerului cervical invaziv.

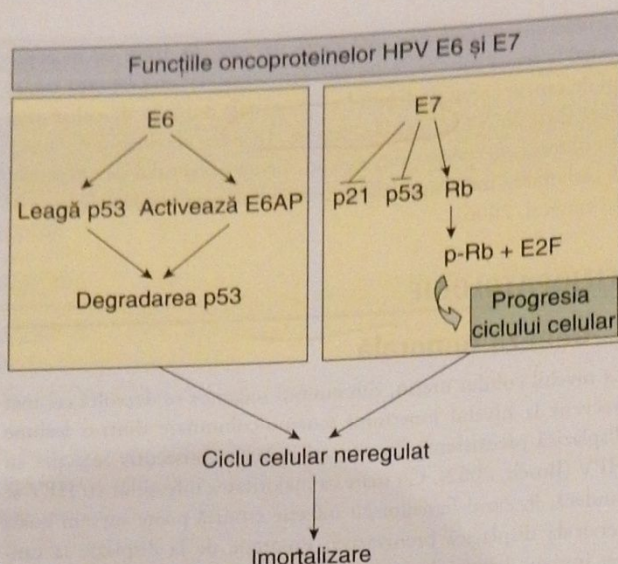


FIGURA 30-2 Figura 30-2 Diagramă a oncoproteinelor E6 și E7 și a proteinelor supresoare de tumori p53, p21 și proteina supresoare a retinoblastomului (Rb). În partea stângă, oncoproteina virală E6 se leagă direct de p53 și activează E6AP pentru a degrada proteina supresoare p53. În partea dreaptă, oncoproteina E7 fosforilează proteina supresoare a retinoblastomului, ceea ce determină eliberarea factorilor de transcripție E2F care sunt implicați în ciclul celular. S-a demonstrat că E7 scade producția de proteină supresoare p21 și inhibă funcția p53. Efectul cumulativ al oncoproteinelor E6 și E7 determină în final anomalii ale ciclului celular, fiind promovată proliferarea celulară necontrolată.

Acestea pot fi urmate de amplificarea replicării virale și transformarea ulterioară a celulelor normale în celule tumorale (Mantovani, 1999), transformare în care sunt implicate oncoproteinele virale E6 și E7 (fig. 30-2). Proteina E7 se leagă de proteina genei supresoare Rb (a retinoblastomului), iar proteina E6 de proteina genei supresoare a p53 (gardianul genomului celular). În ambele cazuri, legarea determină degradarea proteinelor supresoare. Se consideră că legarea proteinei E6 de proteina supresoare p53 este implicată în proliferarea și imortalizarea celulelor cervicale (Jones, 1997, 2006; Mantovani, 1999; Munger, 2001). În tabelul 30-2 sunt prezentate alte mecanisme de alterare genetică și modificări moleculare care pot fi întâlnite în celulele cervicale canceroase și precanceroase.

Progresia tumorală

Creșterea tumorală locală ulterioară poate fi exofitică, dacă neoplazia își are originea din exocervix sau endofitică pentru originea tumorală din canalul endocervical (fig. 30-3). Este mai probabil ca leziunile din partea inferioară a canalului și din exocervix să fie vizibile la examenul clinic. Uneori, creșterea este de tip infiltrativ și poate fi însoțită de necroză, situație în care se întâlnesc frecvent leziuni ulcerate.

Invazia limfatică

Stații ganglionare. În zona colului uterin există o bogată rețea limfatică ce urmează traiectul arterei uterine (fig. 30-4). Aceasta drenează în principal la nivelul ganglionilor paracervicali și parametrici – acești ganglioni au o mare importanță clinică și sunt excizați odată cu parametrele în cadrul histerectomiei radicale. Ganglionii responsabili de drenajul limfatic al colului uterin sunt numiți ganglioni paracervicali și sunt localizați la nivelul intersecției dintre artera uterină și ureter. Limfa de la nivelul părții inferioare a uterului și fundusului uterin sunt drenați în ganglionii parametrici.

Ulterior, limfa este drenată în ganglionii obturatorii și în ganglionii iliaci comuni, interni și externi, iar apoi în cei paraaortici. Partea posterioară a cervixului are altă cale de drenaj, prin pilonii rectali și ligamentele uterosacrate spre ganglionii rectali, care sunt excizați în cadrul histerectomiei radicale o dată cu ligamentele uterosacrate.

Invazia tumorală limfatică se realizează cel mai frecvent în stațiile ganglionare cervicale, astfel încât ganglionii de la nivelul ligamentelor cardinale și parametrelor posterioare și anterioare sunt frecvent implicați. Pe măsură ce leziunea primară se dezvoltă și diseminarea limfatică progresează, invazia devine extensivă.

Invadarea spațiului limfo-vascular. O dată cu progresia invaziei stromale, tumora pătrunde în capilarele sanguine și în canalele limfatice (fig. 30-5). Această invazie a spațiului limfo-vascular nu este inclusă în stadializarea clinică a cancerului de col uterin. Cu toate acestea, prezența sa este considerată a fi un factor de prognostic nefavorabil, în special în cazul cancerelor cervicale diagnosticate în fază precoce; invazia va determina frecvent ajustarea intervenției chirurgicale și radioterapiei adjuvante.

TABELUL 30-2. Modificări genetice în cancerul de col uterin

Modificări genetice	Mecanism	Funcție
Supraexpresia oncoproteinelor HPV E6 și E7	Integrare în genomul gazdei	Dereglarea ciclului celular; inhibiția apoptozei
Aberații cromozomiale	Aneuploidie globală; modificări regionale	Pierdere sau câștig a funcției unor gene
Modificări epigenetice	Metilare aberantă	Pierderea funcției unor gene

HPV = virusul papiloma uman.

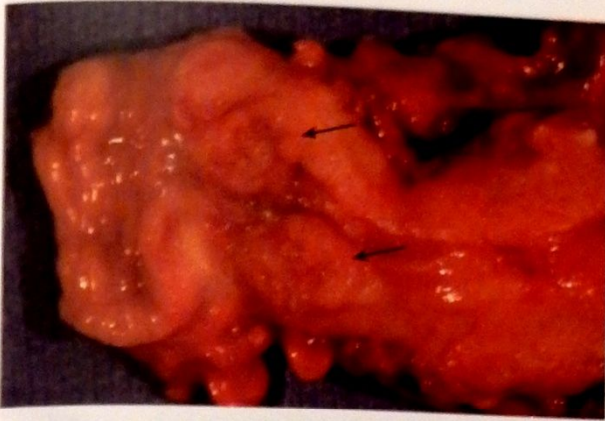


FIGURA 30-3 Piesa operatorie obținută în urma histerectomiei radicale care prezintă creștere exofitică a unui adenocarcinom cervical (v. săgeți) în canalul endocervical. (Fotografie oferită de Dr. John Schorge.)

Extensia tumorală locală și la distanță

Extensia prin parametre până la nivelul peretelui lateral pelvin se asociază frecvent cu blocaj ureteral ce determină apariția hidronefrozei (fig. 30-6). Vezica urinară poate fi și ea invadată ca o consecință a extensiei tumorale directe prin ligamentele vezico-uterine (fig. 38-18, p. 934). Deoarece între rect și colul uterin se află fundul de sac posterior, acesta este mai rar invadat. Metastazele la distanță apar consecutiv diseminării hematogene – cel mai frecvent la nivel pulmonar, ovarian, hepatic și osos.

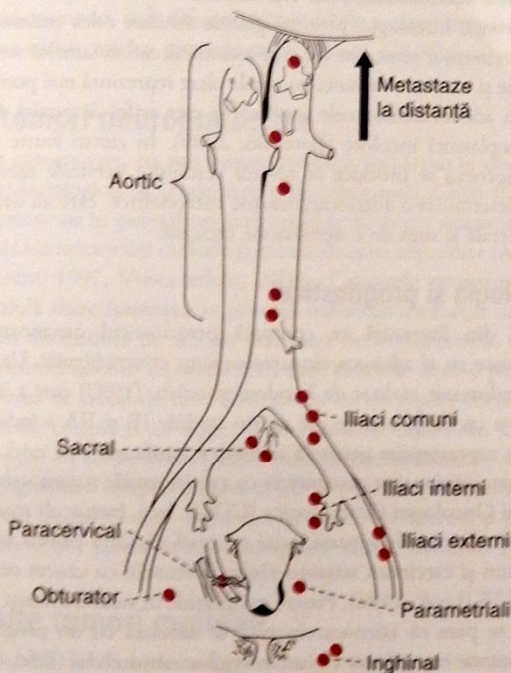


FIGURA 30-4 Reprezentare grafică a drenajului limfatic cervical. În cadrul histerectomiei radicale, se efectuează și limfadenectomie la nivelul parametrelor. Evidarea ganglionară în chirurgia cancerului de col uterin include limfadenectomie pelvină (ganglionii de la nivelul arterei și venei iliace externe, interne și comune) la care se poate asocia disecția ganglionilor paraaortici până la nivelul arterei mezenterice inferioare (după Henriksen, 1949).

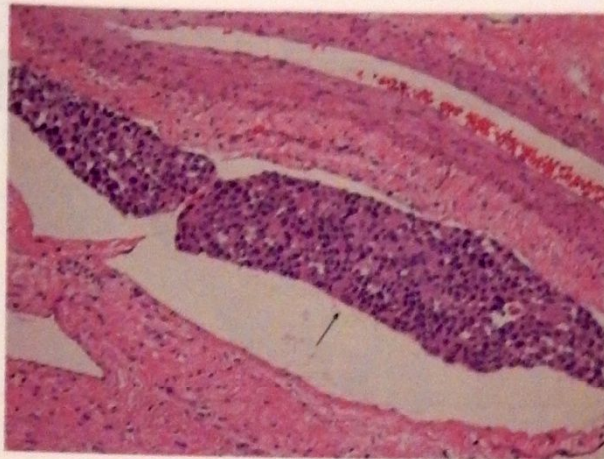


FIGURA 30-5 Imagine microscopică a invadării spațiului limfo-vascular. Săgeata indică un vas limfatic de dimensiuni mari în care se găsesc celule canceroase (cancer scuamocelular). (Fotografie oferită de Dr. Raheela Ashfaq.)

HISTOLOGIE

Carcinomul scuamocelular

Cele mai frecvente subtipuri histologice întâlnite în cadrul tumorilor cervicale sunt carcinomul scuamocelular (epidermoid) și adenocarcinomul (tab. 30-3). 75% din cancerele de col uterin apar la nivelul exocervixului și prezintă histologie scuamocelulară. Cu toate acestea, în ultimii 30 de ani s-a observat o scădere a incidenței cancerului scuamocelular și o creștere concomitentă a adenocarcinomului cervical. Această modificare ar putea fi datorată îmbunătățirii metodelor de screening pentru leziunile scuamoase cervicale precoc și creșterii prevalenței HPV-ului (Vizcaino, 2000). Cancerele scuamocelulare pot fi împărțite în keratinizate și nekeratinizate. Histologic, carcinomul keratinizat prezintă perle de keratină și cuiburi de epiteliu scuamos neoplazic (fig. 30-7). Carcinomul nekeratinizat se caracterizează prin prezența cuiburilor de

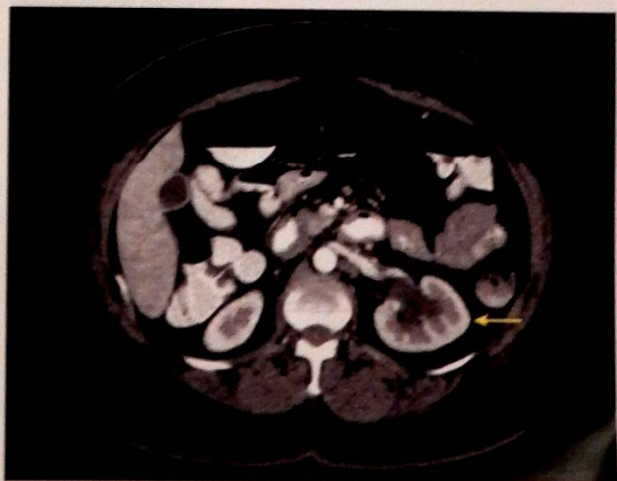


FIGURA 30-6 Hidronefroză (săgeata) determinată de compresia tumorală a ureterului stâng evidențiată cu ajutorul tomografiei computerizate. (Fotografie oferită de Dr. John Schorge.)

TABELUL 30-3. Subtipuri histologice ale cancerului de col uterin

Carcinom scuamocelular	Adenocarcinom	Carcinoame cervicale mixte	Tumori neuroendocrine	Altele
Keratinizat	Mucinos	Adenoscuamos	Cu celulă mare	Sarcom
Non-keratinizat	Endocervical	Carcinom cu celule tip „glassy”	Cu celulă mică	Linfom
Papilar	Intestinal			Melanom
	Cu deviație minimă			
	Viloglandular			
	Endometroid			
	Seros			
	Cu celule clare			
	Mezonefric			

Carcinoamele scuamocelulare reprezintă 75% din totalitatea cancerelor de col uterin, iar adenocarcinoamele - 20-25%. Restul histologiilor neoplazice sunt rare.

celule neoplazice scuamoase, cu keratinizare individuală – nu există perle de keratină. Celulele din carcinomul papilar scuamos, o variantă rară a carcinomului scuamos, se aseamănă din punct de vedere histologic cu celulele tranziționale din cancerul de vezică urinară.

Adenocarcinomul

Adenocarcinoamele, cu subtipurile lor histologice prezentate în tabelul 30-3, sunt întâlnite în 20-25% din cancere cervicale și iau naștere de la nivelul celulelor cilindrice producătoare de mucus de la nivelul endocervixului. Consecutiv originii endocervicale, adenocarcinoamele sunt frecvent clinic diagnosticate în faza avansată. Examinarea pelvină relevă deseori un col uterin modificat, palpabil, în formă «de butoi».

Adenocarcinoamele prezintă o serie de variații histologice, dintre care cel mai des întâlnit este subtipul mucinos, subîmpărțit la rândul său în endocervical, intestinal, cu deviație minimă și viloglandular (fig. 30-8). Varianta mucinoasă endocervicală are

un grad de asemănare histologică cu țesutul endocervical normal, iar cea intestinală se aseamănă cu țesutul intestinal și poate avea și celule caliciforme.

Adenocarcinomul cu deviații minime, cunoscut și sub numele de *adenoma malignum*, este caracterizat prin prezența unor glande cu aspect omogen, cu anomalii de formă și mărime. Aceste tumori conțin un număr crescut de glande situate mai profund decât glandele normale endocervicale. Adenocarcinoamele viloglandulare sunt alcătuite din papile de suprafață cu o porțiune superficială ce se aseamănă frecvent cu un adenom vilos și o porțiune profundă formată din glande ramificate fără desmoplazie.

Dintre adenocarcinoame, cele endometroide sunt pe locul doi ca frecvență; histologic, prezintă glande similare celor endometriale. Carcinomul seros este rar și se aseamănă carcinoamelor seroase ovariene și uterine. Varianta cu celule clare reprezintă mai puțin de 5% din adenocarcinoamele cervicale și este astfel denumită datorită citoplasmei incolore (Jaworski, 2009). În cazuri foarte rare, carcinogeneza se produce la nivelul vestigiilor cervicale mezonefrice, determinând adenocarcinoame mezonefrice, care au dezvoltare laterală și sunt de o agresivitate crescută.

Histologia și prognosticul

Datele din literatură ce compară prognosticul carcinoamelor scuamoase cu al adenocarcinoamelor sunt contradictorii. Un studiu randomizat realizat de Landoni și colab. (1997) care a inclus paciente cu neoplasm de col uterin stadiile IB și IIA a indicat o rată de supraviețuire generală statistic semnificativ mai mică pentru adenocarcinoame comparativ cu carcinoamele scuamocelulare. Grupul Oncologiei Ginecologice (GOG), însă, într-un alt studiu, a evidențiat o rată de supraviețuire generală similară pentru adenocarcinom și carcinom scuamocelular la femeile cu cancer cervical stadiul IB (Look, 1996). Pentru neoplaziile în stadiul avansat (IIB-IVA), se pare că adenocarcinomul se asociază cu un prognostic mai rezervat comparativ cu carcinomul scuamocelular (Eifel, 1990; Lea, 2002). Raportul anual din 2006 al Federației Internaționale de Ginecologi și Obstetricieni (FIGO), care a inclus peste 11.000 cazuri cu carcinom scuamocelular și 1613 cazuri de adenocarcinom, a concluzionat că femeile cu cancer de col uterin cu histologie de adenocarcinom au rate de supraviețuire generală mai mici, indiferent de stadiul în care sunt diagnosticate, comparativ cu cele cu carcinom scuamo-celular (Quinn, 2006). În concluzie, datele

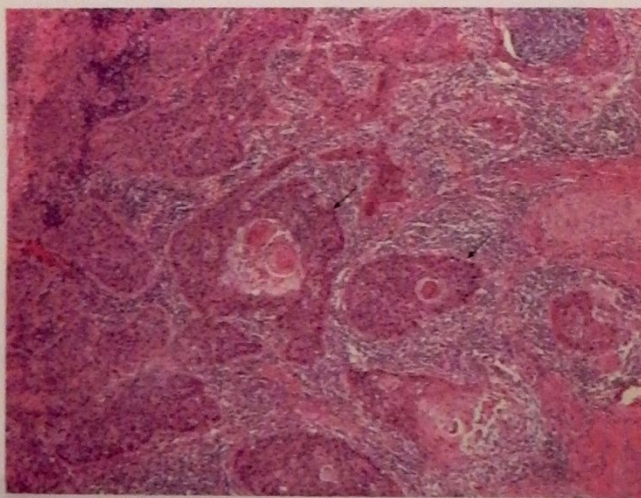


FIGURA 30-7 Imagine microscopică a carcinomului scuamo-celular. Cuiburile de celule maligne (indicate prin săgeți), cu perle de keratină intens eozinofilice localizate central, invadează stroma și determină activarea limfocitelor. (Fotografie oferită de Dr. Raheela Ashfaq.)

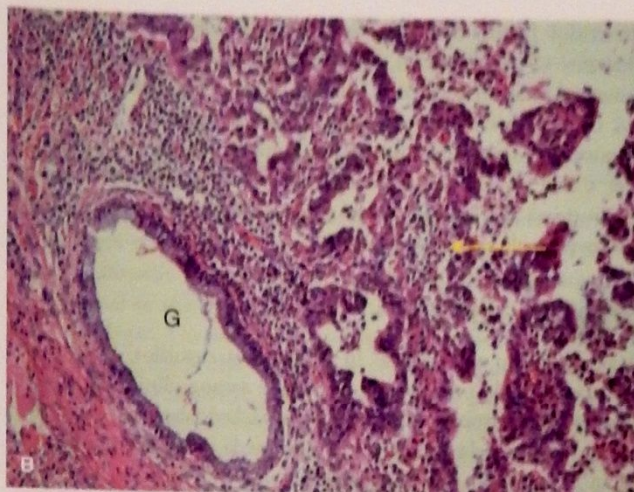
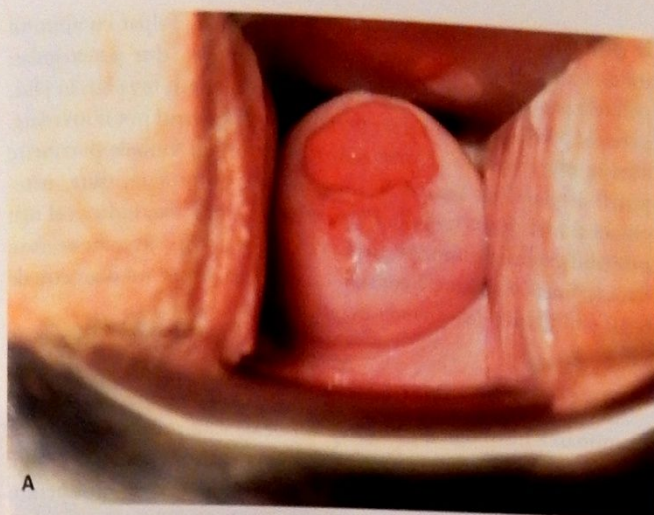


FIGURA 30-8 Adenocarcinom cervical. **A.** Imagine a unui neoplasm cervical invaziv cu origine din endocervix. (Imagine oferită de Dr. David Miller.) **B.** Imagine microscopică a adenocarcinomului cervical. Se observă creșterea la suprafață a adenocarcinomului (indicată prin săgeată) în raport cu o glandă endocervicală normală (G) (Imagine oferită de Dr. Raheela Ashfaq.)

sugerează că adenocarcinomul este un subtip histologic cu risc înalt și prognostic defavorabil.

Carcinoame cervicale mixte

Această categorie de tumori este puțin frecventă. Carcinoamele adenoscuamoase nu prezintă diferențe importante față de adenocarcinoame – componenta scuamoasă este slab diferențiată și cu puțină keratină. Carcinomul cu celule de tip „glassy” este o tumoră adenoscuamoasă slab diferențiată cu celule a căror citoplasmă are aspect sticlos, nucleu proeminent și nucleoli rotunjiți.

Tumori neuroendocrine

Sunt cancere rare, cu agresivitate crescută, împărțite în două subtipuri histologice: cu celule mari și cu celule mici. Chiar și stadiile incipiente au în general un interval liber de boală relativ scurt în pofida histerectomiei radicale și chimioterapiei adjuvante (Albores-Saavedra, 1997; Viswanathan, 2004). Cancerele neuroendocrine cu celulă mare formează în general trabecule/cordoane, iar celulele au dimensiuni de 3-5 ori mai mari decât eritrocitele. Cancerele neuroendocrine cu celulă mică sunt alcătuite dintr-o populație uniformă de celule de mici dimensiuni cu un raport nucleu-citoplasmatic crescut și un aspect general similar cancerului bronhopulmonar cu celule mici. Uzual, markeri neuroendocrini de tipul cromograninei, sinaptofizinelor și CD56 sunt necesari pentru confirmarea diagnosticului. Rareori, alte tumori endocrine și paraendocrine se pot asocia cu aceste neoplazii neuroendocrine.

Alte tumori maligne

Sarcoamele, limfoamele maligne și melanoamele sunt variante histologice rare ale cancerului de col uterin. Majoritatea au aspectul unei mase cervicale sângerânde. Diagnosticul diferențial dintre sarcomul cervical și sarcomul uterin primar poate fi dificil de realizat doar prin examenul anatomic-patologic – trebuie identificată localizarea masei tumorale primare. Leiomiomasarcoamele cervicale și sarcoamele stromale cervicale au un prognostic rezervat, asemănător celui din sarcoamele uterine. Deoarece acestea sunt can-

cere rare, nu există tratament standardizat – în general terapia este multimodală. Melanoamele au frecvent aspect de noduli albaștri sau negri, ulcerati și sunt asociate, de asemenea, cu un prognostic rezervat.

DIAGNOSTIC

Simptome

Unele cazuri de cancer cervical sunt asimptomatice. În formele simptomatice, în stadiile incipiente pot apare secreții vaginale sero-sanguinolente sau sângerări vaginale intermitente post-coitus sau în timpul efectuării toaletei. Pe măsură ce tumora crește, sângerările devin mai frecvente și în cantitate mai mare, uneori putând lua aspectul unei hemoragii masive ce determină internarea în urgență. În astfel de situații, hemoragia beneficiază de tratament cu soluție Monsel și meșaj vaginal. Se mai poate utiliza acetona administrată local pentru obținerea hemostazei, mai ales în cazurile refractare la soluția Monsel (Pastner, 1993). După meșarea vaginului se va insera o sondă urinară Foley pentru asigurarea evacuării corecte a vezicii urinare (meșarea ar putea interfera cu golirea corectă a acesteia) și pentru a monitoriza diureza orară. Dacă hemoragia nu răspunde la aceste manevre se poate recurge la radioterapie hemostatică în urgență. Alte variante terapeutice sunt reprezentate de embolizarea sau ligaturarea arterei hipogastrice. Aceste metode vor fi utilizate cu precauție deoarece determină scăderea oxigenării tumorii iar radioterapia (vezi și cap. 28, p. 723) este mai eficientă într-un mediu aerob. Există date care arată descreșterea ratei de supraviețuire la pacienții la care s-a practicat embolizare anterior chimio-radioterapiei (Kapp, 2005). La pacienții cu sângerare masivă se va asigura suportul hemodinamic după modelul descris în capitolul 40 (p. 1006).

Pe măsură ce tumora invadează parametru și se extinde la pereții pelvini, se vor înregistra simptome determinate de compresia organelor din jur. De exemplu, apariția de edeme la membrele inferioare și dureri în coloana lombară, frecvent cu iradiere pe fața posterioară a coapsei semnifică compresia tumorii asupra rădăcinii nervului sciatic, asupra sistemului limfatic și venos și asupra

ureterului. Invazia ureterului va determina hidronefroză și uremie, elemente ce pot fi, uneori, primele simptome ale neoplaziei. Tratatamentul în astfel de situații necesită introducerea de stent ureteral sau chiar nefrostomie cu inserție de sondă ureterală. Este foarte importantă prezervarea funcției renale pentru inițierea chimioterapiei. Când invazia tumorală afectează vezica urinară sau rectul se înregistrează apariția hematuriei și/sau simptomele specifice fistulei vezico-vaginale sau recto-vaginale.

Examenul fizic

Examenul fizic este normal în majoritatea cazurilor. Totuși, pe măsură ce boala progresează, pot apărea semne clinice secundare dezvoltării metastazelor: adenopatii supraclaviculare sau inghinale, edeme la membrele inferioare sau matitate la auscultația pulmonară.

În situațiile în care se suspectează neoplasm de col uterin se va practica un examen genital și vaginal minuțios care să identifice eventuale modificări concomitente (ex: virusul papiloma uman este un factor de risc obișnuit pentru cancerul de col uterin, vagin, vulvă și anus). În stadiile minim invazive, colul poate apărea normal la examenul cu valve. Formele avansate pot îmbrăca forme diferite, cu dezvoltare exo- sau endofitică: masă polipoidă, formațiune polipoidă sau col în formă de „butoi”, ca o ulcerăție cervicală, o masă granulară sau țesut necrozat. Aceste leziuni se pot asocia cu scurgeri vaginale seroase, purulente sau hemoragice. Aceste forme de prezentare pot preta la confuzie cu alte afecțiuni: leiomiom cervical, polip cervical, sarcom sau leiomiom uterin prolapsat, vaginită, eversiune de col, cervicită, iminență de avort, placenta previa, sarcină cervicală, condyloma acuminata, ulcerăție herpetică, șancru.

La examenul bimanual uterul se poate palpa ca fiind mărit de dimensiuni datorită creșterii și invaziei tumorii și/sau datorită acumulării de sânge sau puroi prin obstruarea colului de către dezvoltarea locală a tumorii primare, situație în care consistența uterului devine mai moale, mai elastică. În fazele avansate ale bolii se poate produce invazia vaginului, etapă în care extensia tumorii se observă

la examenul recto-vaginal; septul recto-vaginal, palpat cu ajutorul index-ului și degetului mijlociu, apare îngroșat, dur și neregulat; peretele posterior al vaginului este cel mai frecvent invadat; în plus, peretele pelvin și utero-sacrat precum și parametrul pot fi invadate, aceasta obiectivându-se prin palpare. Unul sau ambele parametre pot fi afectate, iar țesuturile invadate sunt îngroșate, dure, neregulate și mai puțin mobile. Palparea unei mase fixe indică cel mai probabil extensia tumorală până la peretele pelvin; cu toate acestea, dacă leziunea este situată central, ea va putea atinge un diametru de 8-10 cm înainte de a invada peretele lateral.

Testul Papanicolau

Examinarea histologică a biopsiei cervicale este primul instrument utilizat în diagnosticarea cancerului cervical. Cu toate că frotiul Papanicolau este realizat extensiv în cadrul screening-ului pentru acest cancer, depistarea neoplaziei nu se realizează întotdeauna doar prin frotiu. Mai exact, testarea exclusiv prin frotiu Papanicolau are o sensibilitate de 55-80% pentru depistarea leziunilor cu risc înalt de malignizare (Benoit, 1984; Soost, 1991). Beneficiile utilizării screeningului prin Papanicolau sunt evidente în special în cazul testărilor repetate la intervale regulate de timp (fig. 30-9). Mai mult, doar 30-50% din femeile cu cancer cervical stadiul I au un frotiu Papanicolau malign dacă se realizează un examen citologic unic (Benoit, 1984). În consecință, utilizarea frotiului Papanicolau pentru evaluarea leziunilor suspecte nu este recomandată acestea ar trebui direct biopsiate cu ajutorul forcepsului Tischler sau cu chiureta Kevorkian (fig. 29-15, p. 750). Este de preferat ca biopsiile să fie prelevate din periferia tumorii și să includă o porțiune din stroma subadiacentă pentru a identifica eventuala invazie.

Colposcopia și biopsia cervicală

Dacă există anomalii la examinarea frotiului Papanicolau, se recomandă ca etapa următoare realizarea unei colposcopii – descriși

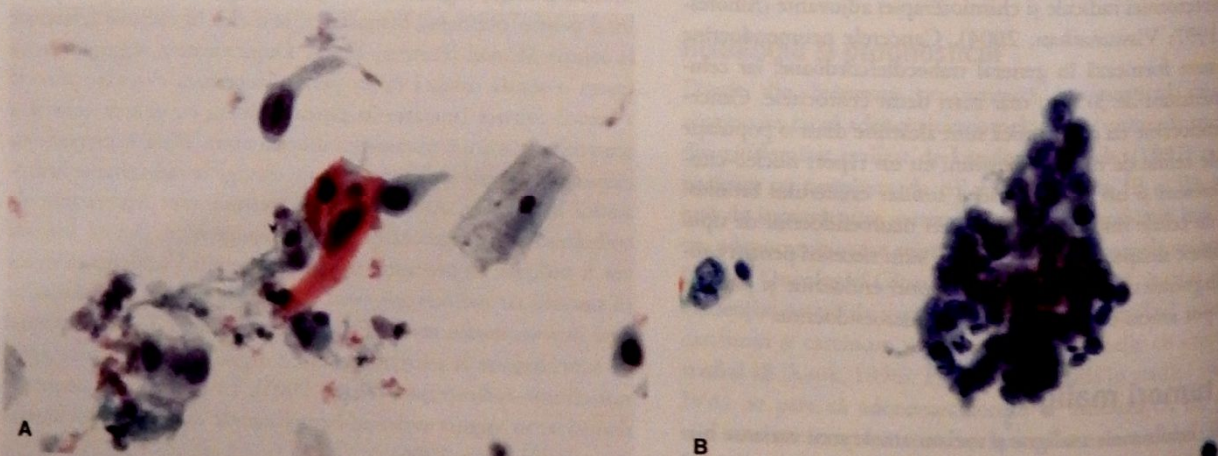


FIGURA 30-9 A. Frotiu Papanicolau pozitiv pentru carcinom scuamocelular. Această variantă de scuamocelular prezintă celule tumorale fusiforme și/sau cu keratinizare citoplasmatică, evidențiată de citoplasma colorată intens în portocaliu. **B.** Frotiu Papanicolau pozitiv pentru adenocarcinom endocervical. Această variantă de carcinom scuamocelular se caracterizează prin pleiomorfism nuclear, anomalii de membrană nucleară și nucleoli proeminenți. Citoplasma poate conține mucină. În practică, diferențierea leziunilor glandulare de cele scuamoase prin examinarea unui frotiu Papanicolau poate fi dificilă. (Imagini oferite de Ann Marie West, MBA, CT [ASCP].)

în capitolul 29 (p. 747). Aceasta permite evaluarea întregii arii malignizate și obținerea de biopsii cervicale și endocervicale adecvate. Depistarea invaziei canalului endocervical și vizualizarea tumorii poate fi realizată cu ajutorul unui speculum endocervical. Conizația trebuie efectuată la pacientele la care colposcopia nu este concludentă și la care se suspectează modificări displazice cu risc crescut (high-grade disease). Specimenele obținute prin conizație și cervical biopsii cervicale sunt cele mai precise metode utilizate în evaluarea invaziei cancerului de col uterin, deoarece ambele conțin și stromă subadiacentă, ceea ce permite diferențierea dintre cancerul invaziv și cancerul *in situ*. Dintre acestea, conizația recoltează o masă de țesut mai mare și este mai utilă anatomo-patologului pentru diagnosticarea neoplaziilor microinvazive sau a carcinomului *in situ*.

STADIALIZARE

Stadializare clinică

Cancerle cervicale sunt cel mai frecvent stadializate clinic –aceasta se realizează cu ajutorul conizației, examinării pelvine sub anestezie, cistoscopiei, proctoscopiei, pielografiei i.v. (care poate fi realizată în cadrul tomografiei computerizate) și radiografiei toracice. **Tabelul 30-4** prezintă aceste opțiuni de evaluare și include și investigații care nu sunt incluse oficial în procesul de stadializare, dar pot oferi informații adiționale. Prezența edemului bulos nu este suficientă pentru a diagnostica invazia vezicii urinare, aceasta necesită confirmare prin biopsiere. Invazia ganglionilor limfatici nu modifică stadiul bolii. Sistemul de stadializare cel mai frecvent utilizat în cancerul cervical este cel elaborat de FIGO în colaborare cu Organizația Mondială a Sănătății (OMS) și *Asociația Internațională Împotriva Cancerului (International Union Against Cancer (UICC))*. Sistemul a fost revizuit în 2009 și este prezentat

în tabelul 30-5 și în figura 30-10. Pe parcursul acestui capitol, stadiile incipiente sunt considerate stadii FIGO I-IIA; stadiile avansate încep de la IIB.

INVESTIGAȚII IMAGISTICE

Stadializarea cancerului de col se face pe baza examenului clinic amănunțit și este esențială pentru stabilirea conduitei terapeutice. Astfel, tumorile în stadiile incipiente vor beneficia de tratamentul chirurgical iar cele aflate în faze avansate vor beneficia de radio- sau chimioterapie. Cu toate că investigațiile imagistice nu influențează stadializarea cancerului de col (cu excepția situațiilor în care radiografia toracică identifică prezența metastazelor pulmonare sau examenul CT identifică prezența hidronefrozei), ele pot fi folosite la elaborarea unei scheme terapeutice individualizate. În plus, investigațiile imagistice pot identifica metastazele ganglionare care, deși nu sunt incluse în sistemul FIGO, alterează prognosticul pacientei. Din aceste motive, examenul CT, RMN sau PET scan sunt frecvent utilizate în evaluarea inițială a cancerului de col, fără însă a exista un algoritm standardizat de utilizare a acestora.

Evaluarea IRM

Această tehnică oferă o rezoluție superioară pentru țesuturile moi și zonele adiacente. Din acest motiv, tehnica IRM se utilizează pentru aprecierea și măsurarea dimensiunilor tumorii (și pentru leziunile endocervicale), pentru delimitarea teritoriului ocupat de tumoră și pentru aprecierea invaziei tumorale la nivelul vezicii urinare, rectului, parametrelor. Tehnica IRM este însă mai puțin sensibilă pentru identificarea invaziei stromale microscopice, profunde a colului sau pentru identificarea extensiei de mică profunzime la nivelul parametrelor (Mitchell, 2006). Mai mult, tehnica poate da rezultate fals-negative când se adresează unor tumori de mici dimensi-

TABELUL 30-4. Investigații utilizate în cadrul evaluării unei paciente cu neoplasm cervical

Investigații	Realizate pentru a identifica:
Investigații de laborator	
Hemoleucogramă	Anemie pre-operator, pre-CHT, pre-RTE
Sumar urină	Hematurie
Biochimie	Anomalii serice ale electroliților
Probe hepatice	MTS hepatice
Probe renale – creatinină, BUN	Disfuncție renală sau obstrucție
Investigații imagistice	
Radiografie toracică	MTS pulmonare
Pielografie i.v.	Hidronefroză
CT abdomino-pelvin	MTS ganglionare, MTS la distanță, hidronefroză
RMN	Invazie extracervicală locală, MTS ganglionare
Evaluare PET	MTS ganglionare, MTS la distanță
Proceduri invazive	
Cistoscopie	Invazia tumorală vezicală
Proctoscopie	Invazia tumorală rectală
Examinare pelvină sub anestezie	Extensia tumorală pelvină, stadializare clinică

BUN - blood urea nitrogen, CT - Tomografie computerizată, RMN - Rezonanță magnetică nucleară, PET - tomografie prin emisie de pozitroni, CHT - chimioterapie, RTE - radioterapie, MTS - metastaze

TABELUL 30-5. Stadializarea FIGO a cancerului de col uterin

Stadializare	Caracteristici
I	Carcinom strict localizat la nivelul cervixului (fără a lua în considerare extensia spre corpul uterin)
IA	Carcinom microinvasiv, cu invazie stromală ≤ 5 mm profunzime și extensie orizontală ≤ 7 mm
IA1	Invazie stromală ≤ 3 mm profunzime și extensie orizontală ≤ 7 mm
IA2	Invazie stromală 3-5 mm profunzime și extensie orizontală ≤ 7 mm
IB	Leziuni clinic evidente limitate la nivelul cervixului sau leziuni microscopice cu dimensiuni mai mari decât cele din stadiul IA
IB1	Leziune ≤ 4 cm
IB2	Leziune > 4 cm
II	Carcinom extins în afara cervixului, dar nu ajunge la peretele pelvin sau în 1/3 inferioară a vaginului)
IIA	Fără invazie aparentă a parametrelor
IIA1	Leziune clinică de dimensiuni ≤ 4 cm
IIA2	Leziune clinică de dimensiuni > 4 cm
IIB	Invazie parametrială evidentă
III	Carcinom extins la peretele pelvin; la examenul rectal, nu există spațiu liber între tumoră și peretele pelvin; carcinom ce invadează 1/3 inferioară a vaginului; toate cazurile cu rinichi nefuncțional / hidronefroză, cu excepția unei etiologii cunoscute anterior a afectării renale
IIIA	Fără extensie la peretele pelvin; invazie a 1/3 inferioară a vaginului
IIIB	Extensie la peretele pelvin și/sau rinichi nefuncțional sau hidronefroză secundare tumorii
IV	Carcinom extins în afara pelvisului sau care a invadat mucoasa vezicală sau rectul
IVA	Creștere și invazie în organele pelvine adiacente
IVB	Metastazare la distanță

FIGO = Federația Internațională de Ginecologi și Obstetricieni.

uni pe care nu le poate diferenția de alte modificări tisulare, cum ar fi cicatricile sau necroza. În astfel de situații se recomandă utilizarea PET scan, care diferențiază cu acuratețe modificările metabolice de cele anatomice.

Tehnica IRM este superioară examenului CT pentru stadializarea neoplaziei – oferă informații mai precise în ceea ce privește dimensiunile tumorii, extensia locală și invadarea ganglionară (Bipat, 2003; Mitchell, 2006; Subak, 1995). Cu toate acestea, ambele metode au performanțe similare în ceea ce privește evaluarea ulterioară a cancerului de col (Hricak, 2005). Examenul IRM este utilizat în special la pacientele la care se dorește o trachelectomie radicală cu preservarea fertilității (fertility-sparing radical trachelectomy) (Abu-Rustum, 2008; Olawaiye, 2009).

Tomografia computerizată (examen CT)

Aceasta reprezintă cea mai utilizată metodă pentru evaluarea invaziei ganglionare și bolii metastatice diseminate. Tomografia, în special dacă este efectuată cu contrast, oferă imagini anatomice de înaltă calitate. Deși nu este necesară pentru stadializarea FIGO, este utilizată în numeroase cazuri de cancer cervical pentru a evalua dimensiunile tumorale și extensia pericervicală. Tomografia identifică, de asemenea, adenopatii cu dimensiuni anormale, prezența obstrucției ureterale și a metastazelor la distanță (Follen, 2003).

Cu toate acestea, CT-ul are limitări, la fel ca și RMN-ul – nu depistează invazia microscopică a parametrelor sau invazia stro-

mală cervicală profundă – datorită rezoluției de contrast slabe pentru țesuturi moi ce determină dificultăți în diferențierea între invazia tumorală și parametrele normale. O altă limitare a acestei investigații este imposibilitatea depistării microinvasiei ganglionare datorită dimensiunilor normale a ganglionilor și slabei vizualizări a arhitecturii ganglionare interne; acestea îngreunează diagnosticul diferențial între hiperplazia ganglionară reactivă și boala metastatică.

Tomografia prin emisie de pozitroni (PET)

PET-ul este o investigație imagistică care oferă informații despre funcționalitatea organelor. Se realizează cu ajutorul medicinei nucleare, și este descrisă pe larg în capitolul 2 (p. 52). Tehnica PET-FDG presupune injectarea i.v. a unui analog glucidic radio-marcant (uorodeoxiglucosa – FDG) care va fi preluat de țesuturile metabolice active precum țesutul tumoral. Deoarece PET-ul nu oferă informații anatomice precise, se efectuează frecvent împreună cu o evaluare CT deoarece combinația permite obținerea informațiilor anatomice și funcționale – în prezent, majoritatea PET-urilor au CT integrat și permit realizarea ambelor investigații în aceeași sesiune. Spre deosebire de IRM/CT, PET-FDG identifică metastazele ganglionare fără adenomegalie și este util în evaluarea stațiilor limfatice în boala local avansată (Belhocine, 2002; Havrilesky, 2005). Un studiu efectuat de Grigsby și colab. (2001) a concluzionat că ratele de supraviețuire post-radioterapie pelvină

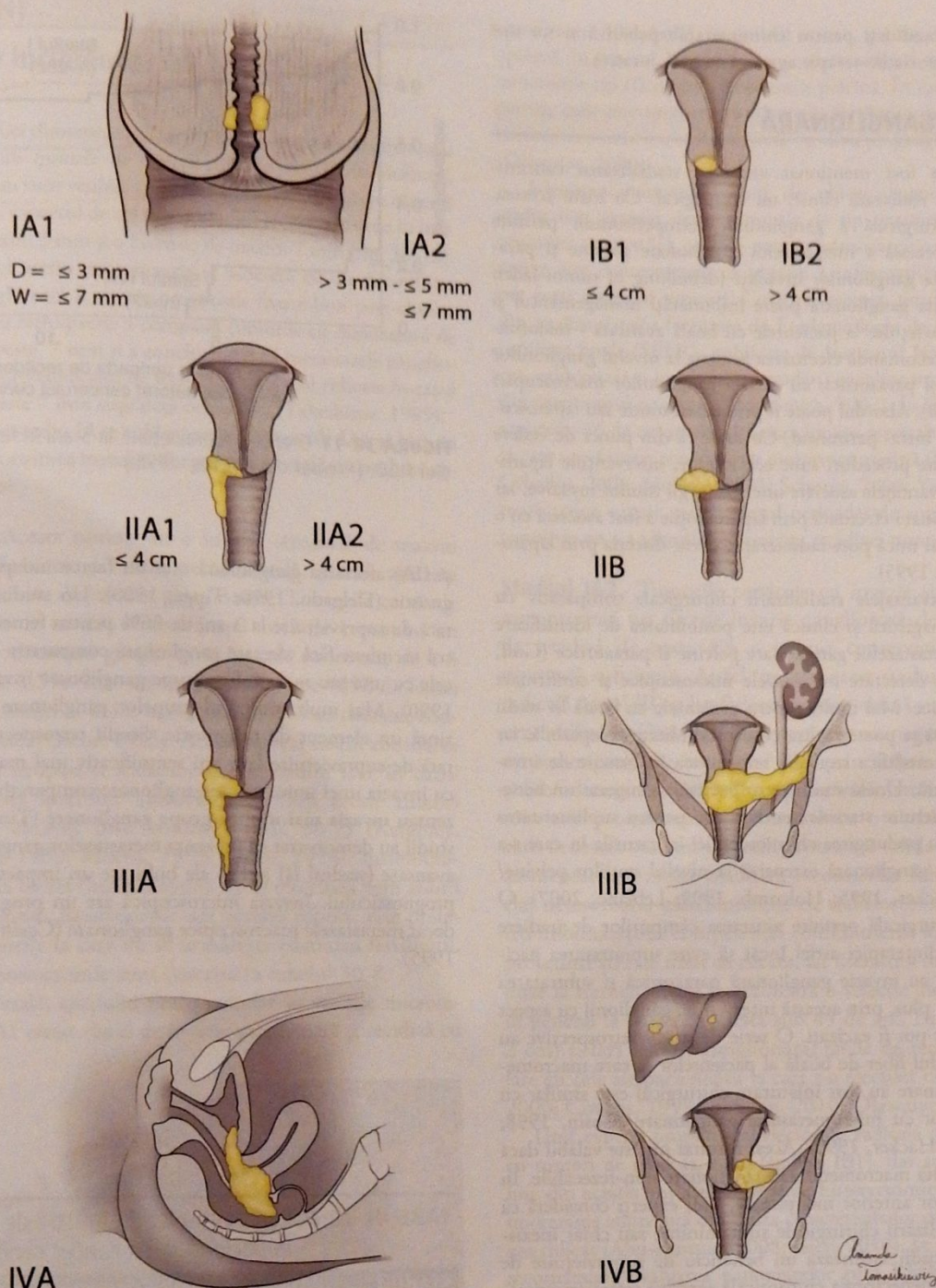


FIGURE 30-10 Imagini ilustrative ale stadializării FIGO pentru cancerul cervical.

la paciențele cu ganglioni considerați invadați prin evaluare PET (PET+), dar nu și prin evaluare CT au fost identice cu ratele de supraviețuire la paciențele PET+ și cu modificări ganglionare decelate pe CT. Mai mult, PET-ul nu poate detecta metastaze ganglionare < 5 mm, iar rolul său în managementul stadiilor incipiente, cu tumori rezecabile, este limitat (Sironi, 2006). Wright și colab.

(2005) au raportat o sensibilitate a PET-ului de 53% și o specificitate de 90% pentru depistarea metastazelor ganglionare pelvine și o sensibilitate de 25% cu o specificitate de 98% pentru detectarea invaziei ganglionilor paraaortici la femeile cu neoplasm cervical stadiile IA-IIA. Evaluarea prin PET poate fi utilă în planning-ul câmpurilor de iradiere; oferă beneficii, de asemenea, la pacienții cu boală micrometastatică care nu a fost anterior depistată și care

devin astfel candidați pentru chimioterapie paliativă și nu mai urmează chimio-radio-terapie agresivă cu viză curativă.

DISECȚIA GANGLIONARĂ

După cum a fost menționat anterior, stadializarea cancerului cervical se realizează clinic, nu chirurgical. Cu toate acestea, evaluarea chirurgicală a ganglionilor retroperitoneali permite identificarea precisă a metastazelor ganglionare pelvine și paraortic și excizia ganglionilor invadați (debulking of tumor-laden nodes). Disecția ganglionară poate îmbunătăți managementul și ratele de supraviețuire la paciențele cu boală avansată - majoritatea experților recomandă efectuarea acesteia la nivelul ganglionilor iliaci comuni și paraortici, cu excizia ganglionilor macroscopici (Querleu, 2000). Abordul poate fi prin laparotomie sau laparoscopic, extra- sau intra-peritoneal. Cu toate că din punct de vedere diagnostic aceste proceduri sunt echivalente, intervențiile laparoscopice oferă avantajele asociate unei chirurgii minim invazive, iar disecția ganglionară efectuată prin laparoscopie a fost asociată cu o morbiditate mai mică post-radioterapie decât disecția prin laparotomie (Vasilev, 1995).

Unul din avantajele stadializării chirurgicale comparativ cu stadializarea imagistică și clinică este posibilitatea de identificare mai bună a metastazelor ganglionare pelvine și paraortice (Goff, 1999) - pot fi detectate metastazele microscopice și confirmate cele macroscopice. Mai mult, pentru paciențele cu boală în stadii avansate, aceasta se poate realiza cu o morbiditate acceptabilă, iar rezultatele pot modifica strategia terapeutică în funcție de invadarea ganglionară. Unele studii retrospective au sugerat un beneficiu de supraviețuire statistic semnificativ pentru suplimentarea radioterapiei sau prelungirea chimioterapiei în cazurile în care s-a depistat invazie ganglionară extensivă la nivelul stațiilor pelvine/paraortice (Hacker, 1995; Holcomb, 1999; Leblanc, 2007). O stadializare chirurgicală permite ajustarea câmpurilor de iradiere pe parcursul radioterapiei astfel încât să evite supratratarea pacienților care nu au invazie ganglionară paraortică și subtratarea celor care au. În plus, prin această intervenție, ganglionii cu aspect macrometastatic pot fi excizați. O serie de studii retrospective au arătat că intervalul liber de boală al pacienților la care macrometastazele ganglionare au fost înlăturate chirurgical este similar cu cel al pacienților cu micrometastaze ganglionare (Cosin, 1998; Downey, 1989; Hacker, 1995). Acest rezultat nu este valabil dacă paciențele prezintă macrometastaze ganglionare non-rezecabile. În pofida rezultatelor anterior menționate, unii experți consideră că beneficiile stadializării chirurgicale sunt minime sau chiar inexistente - aceste studii estimează un beneficiu de supraviețuire de 4-6% după limfadenectomia chirurgicală agresivă retroperitoneală (Kupets, 2002; Petereit, 1998).

PROGNOSTIC

Există o relație directă între dimensiunea tumorii și rata supraviețuirii indiferent prin ce metodă se apreciază volumul tumoral: clasificarea FIGO sau măsurarea în centimetri sau stadializarea intraoperatorie (Stehman, 1991); dintre acestea, clasificarea FIGO s-a dovedit a fi factorul prognostic cel mai semnificativ (fig. 30-11 și tab. 30-6). Totuși, pentru aprecierea prognosticului, în cadrul fiecărui stadiu FIGO trebuie ținut cont și de afectarea grupelor ganglionare. De exemplu, în cancerul de col incipient (stadiul I

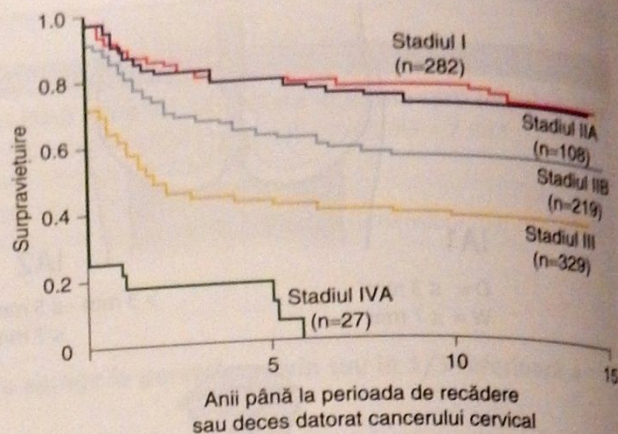


FIGURA 30-11 Grafic al supraviețuirii la 5 ani în funcție de stadiul FIGO. (Preluat după Fyles, 1995.)

și IIA) afectarea ganglionară este un factor independent de prognostic (Delgado, 1990; Tinga, 1990). Un studiu GOG arată o rată de supraviețuire la 3 ani de 86% pentru femeile cu cancer de col incipient fără afectare ganglionară comparativ cu 74% pentru cele cu una sau mai multe grupe ganglionare invadate (Delgado, 1990). Mai mult, numărul grupelor ganglionare afectate reprezintă un element de prognostic. Studii retrospective au arătat o rată de supraviețuire la 5 ani semnificativ mai mare la paciențele cu invazia unei singure grupe ganglionare comparativ cu cele ce prezentau invazia mai multor grupe ganglionare (Tinga, 1990). Alte studii au demonstrat că prezența metastazelor ganglionare în fazele avansate (stadiul III și IV) ale bolii are un impact negativ asupra prognosticului. Invazia microscopică are un prognostic mai bun decât metastazele macroscopice ganglionare (Cosin, 1998; Hacker, 1995).

TABELUL 30-6. Supraviețuirea în funcție de stadiul bolii la paciențele cu cancer cervical

Stadiul	Supraviețuirea la 5 ani
IA	100%
IB	88%
IIA	68%
IIB	44%
III	18-39%
IVA	18-34%

Adaptat după Grigsby, 1991, Komaki, 1995, și Webb, 1980.

TRATAMENT

Stadiile incipiente

stadiul IA

Tumorile de mici dimensiuni diagnosticate în acest stadiu mai sunt cunoscute și sub numele de cancer microinvasiv. Prin definiție, aceste tumori nu sunt vizibile cu ochiul liber. După cum se observă în tabelul 30-6, cancerul de col uterin stadiul IA are o invazie în profunzime de maxim 5 mm și o extensie de maxim 7 mm (fig. 30-12). Cancerul de col uterin microinvasiv se asociază cu un risc minim de invazie ganglionară și are un prognostic foarte bun post-chirurgical. Un studiu retrospectiv a comparat tumorile cu dimensiuni de sub, respectiv peste, 7 mm și a concluzionat că metastazele ganglionare pelvine și probabilitatea de recurență sunt mai ridicate în cazul tumorilor de peste 7 mm suprafață orizontală (Takeshima, 1999).

Tumorile de stadiu IA se subîmpart în categoriile IA1 și IA2, în funcție de profunzimea invaziei, dezvoltarea laterală și riscul metastaze ganglionare.

Stadiul IA1 Aceste tumori au o invazie stromală de maxim 3 mm în profunzime și 7 mm pe orizontală, și sunt asociate cu cel mai mic risc de invazie ganglionară. Tumorile cervicale scuamocelulare cu invazie stromală mai mică de 1 mm au un risc de 1% de metastază ganglionară, iar cele cu invazie de 1-3 mm, un risc de 1,5%. Într-un studiu realizat pe 4098 de femei aflate în acest stadiu al bolii, mai puțin de 1% au decedat consecutiv neoplaziei (Ostor, 1995). Aceste dovezi susțin abordarea conservativă a neoplaziei scuamocelulare stadiul IA1 în cazul absenței invaziei spațiului limfovacular. Deși aceste tumori pot fi tratate eficient prin conizație (tab. 30-7) (Keighley, 1968; Kolstad, 1989; Morris, 1993; Ostor, 1994), histerectomia extrafacială totală (histerectomie tip I) efectuată prin abord abdominal, vaginal, laparoscopic sau asistată robotic este preferată pentru femeile la care nu se urmărește păstrarea fertilității. Tipurile de histerectomie sunt descrise în tabelul 30-8.

Prezența invaziei spațiului limfo-vascular în stadiile microinvasive de tip IA1 crește riscul de invazie ganglionară și recidivă cu

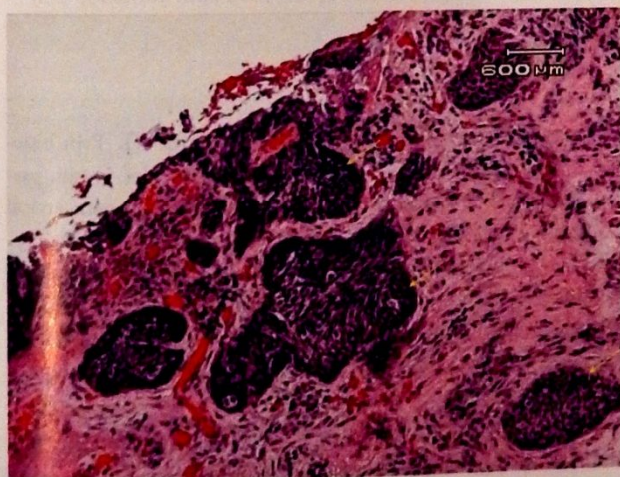


FIGURA 30-12 Imagine microscopică a cancerului microinvasiv de tip scuamocelular (indicat prin săgeți). Acesta este identificat exclusiv microscopic, iar focarele nu trebuie să depășească 5 mm în profunzime și 7 mm dezvoltare orizontală. (Imagine oferită de Dr. Raheela Ashfaq.)

aproximativ 5%. Astfel, în centrul nostru, pentru aceste cazuri se optează, în general, pentru histerectomie radicală modificată (histerectomie tip II) și limfadenectomie pelvină. În cazul pacientelor pentru care este importantă păstrarea fertilității, se poate lua în considerare trahelectomia radicală cu disecție ganglionară pelvină (Olawaiye, 2009).

Adenocarcinoamele sunt de obicei diagnosticate într-un stadiu mai avansat decât tumorile de tip scuamocelular. Astfel, opțiunea terapeutică optimă pentru adenocarcinoamele microinvasive este controversată ca urmare a informațiilor limitate despre acest stadiu al tumorii. Cu toate acestea, rezultatele obținute din analiza datelor furnizate de Epidemiologia de supraveghere și rezultate finale (SEER), publicate de Institutul Național de Cancer, evidențiază o incidență a invadării ganglionare similară cu cea din carcinomul scuamocelular (Smith, 2002). În literatură au fost raportate 36 de cazuri de adenocarcinoame cervicale microinvasive, la care s-a efectuat conizație cu preservare uterină (Bisseling, 2007; Ceballos, 2006; McHale, 2001; Schorge, 2000; Yahata, 2010). În toate aceste cazuri, pe parcursul perioadei de supraveghere după conizație nu s-a identificat prezența recidivei tumorale.

Stadiul IA2. Tumorile cervicale cu invazie stromală de 3-5 mm prezintă un risc de invazie ganglionară de 7% și un risc de recidivă de peste 4% – terapia conservativă nu oferă o siguranță suficientă. Astfel, pentru acest stadiu, histerectomia radicală (tipul III) și limfadenectomia pelvină sunt cel mai frecvent utilizate. Unii autori au raportat managementul neoplaziei scuamocelulare în stadiul IA2 prin trahelectomie radicală și limfadenectomie în vederea preservării fertilității – deși tehnica este promițătoare, se asociază cu o curbă de învățare și sunt necesare mai multe studii pentru a îi valida eficacitatea. De asemenea, mai multe studii au recomandat folosirea unui cerclaj neresorbabil concomitent cu trahelectomia radicală pentru îmbunătățirea competenței colului uterin în sarcină. Aceste proceduri au rate mari de succes, iar literatura raportează sarcini duse la termen. Dacă se realizează o selecție atentă a cazurilor, în general la femei cu vârsta sub 45 de ani, cu tumori mici (< 2 cm) și fără invazie ganglionară, ratele de recidivă sunt similare cu cele ale pacientelor la care s-a efectuat radicală (Burnett, 2003; Covens, 1999a,b; Gien, 2010; Olawaiye, 2009).

Unii experți propun trahelectomie radicală pentru pacientele cu tumori de până la 4 cm (stadiul IB1), dar aproximativ o treime din aceștia vor avea nevoie de histerectomie radicală sau chimioterapie adjuvantă din cauza caracteristicilor de risc intermediar sau ridicat (Abu-Rustum, 2008; Gien, 2010). În aceste cazuri, este recomandată evaluarea parametrilor prin RMN preoperator și/sau a bolii extracervicale prin CT. Trahelectomia este contraindicată dacă tumora a depășit orificiul cervical intern. O altă opțiune cu rezultate bune pentru pacienții cu carcinom microinvasiv (stadiile IA1 și IA2) este de a fi tratați exclusiv prin brahiterapie intracavitară (Grigsby, 1991; Hamberger, 1978). Cazurile pentru care brahiterapia este o opțiune terapeutică satisfăcătoare includ femei vârstnice sau care au contraindicații chirurgicale datorită comorbidităților.

Histerectomia

Pacientele cu cancer cervical stadiu FIGO IA2-IIA pot fi tratate prin histerectomie radicală cu limfadenectomie pelvină, cu sau fără disecție ganglionară paraortică. Intervenția este utilă pentru

TABELUL 30-7. Managementul terapeutic al carcinomului cervical invaziv primar^a

Stadiu	Tratament
IA1 ^c	Histerectomie simplă (de preferat dacă femeia nu mai dorește copii) sau Conizație cervicală
IA1 ^c (cu invadarea spațiului limfo-vascular)	Histerectomie radicală modificată și limfadenectomie pelvină sau Trahelectomie radicală și limfadenectomie pelvină pentru paciențele care doresc preservarea fertilității
IA2 ^{b,c}	Histerectomie radicală și limfadenectomie pelvină sau Trahelectomie radicală și limfadenectomie pelvină pentru paciențele care doresc preservarea fertilității
IB1 ^b Unele cazuri IB2 IIA1	Histerectomie radicală și limfadenectomie pelvină sau trahelectomie radicală și limfadenectomie pelvină pentru paciențele care doresc preservarea fertilității sau Radio-chimioterapie
Volum tumoral important stadiul IB2 IIA2	Radio-chimioterapie
IIB to IVA	Radio-chimioterapie sau Exenterație pelvină (puțin frecvent) ^d
IVB	Chimioterapie paliativă și/sau Radioterapie paliativă sau Îngrijiri paliative

^aPentru anumiți pacienți, strategia terapeutică variază în funcție de circumstanțele clinice.

^bUnele centre efectuează histerectomie radicală modificată (tip II) și limfadenectomie pelvină pentru stadiul IA2 și stadiul IB de dimensiuni mici.

^cBrahiterapia intracavitară poate reprezenta o opțiune terapeutică pentru pacienți selecționați care nu sunt candidați pentru intervenție chirurgicală.

^dUn pacient în stadiul IVA cu fistulă poate beneficia de exenterație pelvină.

paciențele capabile din punct de vedere fizic de a tolera o intervenție chirurgicală agresivă, cele care vor să evite efectele secundare cronice ale radioterapiei și/sau cele care prezintă contraindicații pentru radioterapia pelvină. Cel mai frecvent această procedură se utilizează la paciențe tinere care doresc conservarea ovariană și menținerea funcționalității vaginului. În 1974, Piver și colab. au descris 5 tipuri de histerectomie. În prezent, tehnicile utilizate curent variază în funcție de țesutul rezecat și sunt împărțite în tipurile I, II și III (tab. 30-8).

Histerectomia simplă (tipul I). Histerectomia de tipul I, cunoscută sub numele de histerectomia extrafacială sau histerectomia simplă, implică înlăturarea uterului și colului uterin, dar nu presupune excizia parametrelor și paracolposului. Este o opțiune terapeutică corespunzătoare pentru patologia ginecologică benignă, neoplazia cervicală preinvazivă și stadiul IA1 al cancerului de col uterin.

Histerectomie radicală modificată (tipul II). Prin histerectomia radicală modificată se îndepărtează colul uterin, partea proximală a vaginului și țesutul parametrial și paracervical adiacent. Procedura este descrisă detaliat în secțiunea 44-2 (p. 1265). Tehnica este folosită pentru tumori cervicale stadiul IA1 cu tranșă pozitivă post-conizație la care țesutul cervical rămas este insuficient pentru repetarea conizației. De asemenea, este recomandată în cazul cancerului de col uterin în stadiul IA1 cu invazia spațiului limfo-vascular. Anumite centre efectuează, cu rezultate bune, histerectomie de tip II la femei cu tumori în stadiul IA2 și tumori mici în stadiul IB (Landoni, 2001).

Histerectomia radicală (tipul III). Acest tip de histerectomie presupune o rezecție mai extinsă a parametrelor. Spațiile paravezicale și pararectale sunt deschise. Arterele uterine sunt ligaturate la originea lor din arterele iliace interne, și tot țesutul

TABELUL 30-8. Tesuturi rezecate în timpul histerectomiei simple și extinse

Tipul histerectomiei		Tesuturile implicate ^a					
Procedura	Tip ^b	Corp uterin ^c	Parametre & Paracolpos	Ligatura vaselor uterine	Secționarea ligamentului uterosacrat	Vagin	Ureter proximal & vezica urinară
Histerectomie simplă	I	Înlăturat	Prezervat	La nivelul istmului uterin	La inserția uterină	Prezervat	Prezervat
Histerectomie radicală modificată	II	Înlăturat	Excizat între uter și ureter	La nivelul ureterului	La mijlocul distanței dintre uter și rect	Excizat 1-2cm	Prezervat
Histerectomie abdominală radicală	III	Înlăturat	Excizat de la originea vaselor uterine (lateral ureterului)	La originea vaselor iliace interne	Excizat complet ^d	Excizat ≥ 2 cm	Prezervat
Tip	IV ^e	Înlăturat	Excizat de la originea vaselor uterine (lateral ureterului)	La originea vaselor iliace interne; ligaturarea arterei vezicale superioare	Excizat complet	Excizat 75%	Prezervat
Tip	V ^e	Înlăturat	Excizat de la originea vaselor uterine (lateral ureterului)	La originea vaselor iliace interne; suturarea arterei vezicale superioare	Excizat complet	Excizat 75%	Excizat, necesită uteroileo neocistotomie
Histerectomie vaginală radicală		Înlăturat	Excizat între uter & ureter	La nivelul ureterului	Excizat parțial	Excizat ≥ 2 cm	Prezervat
Trahelectomie vaginală radicală		Prezervat	Excizat parțial	Suturare ramurii cervico-vaginale descendente	La mijlocul distanței dintre uter și rect	Excizat 1-2 cm	Prezervat
Trehelectomie abdominală radicală		Prezervat	Excizat de la originea vaselor uterine (lateral ureterului)	La originea vaselor iliace interne	Aproape de rect	Excizat ≥ 2 cm	Prezervat

^aLinfadenectomia pelvină se asociază tuturor intervențiilor, cu excepția histerectomiei simple.

^bClasificarea Rutledge a histerectomiei extinse (tipurile I-IV) (Piver, 1974).

^cColul uterin este înlăturat în toate procedurile menționate.

^dCu toate că Piver (1974) a descris rezecția completă a ligamentului uterosacrat, în prezent aceasta nu se practică din cauza incidenței crescute de retenție urinară. În schimb, ligamentele uterosacrate sunt separate în apropierea rectului.

^eDeși descrisă de Piver (1974), în prezent procedura nu face parte din practica clinică curentă.

Trompele uterine și ovarele sunt, de obicei, prezervate la pacientele în pre-menopauză, dar îndepărtate la cele în post-menopauză.

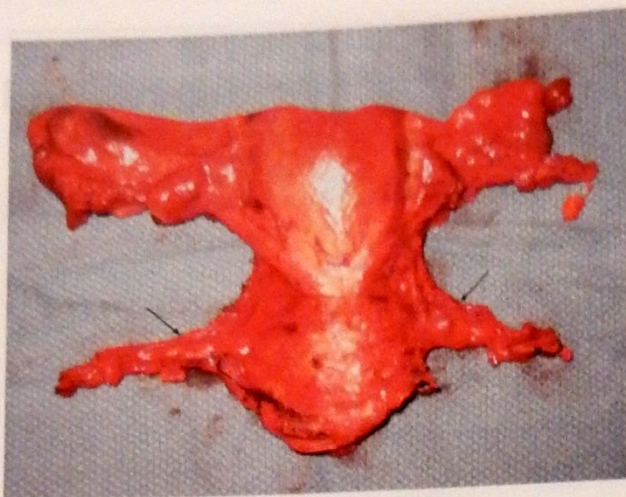


FIGURA 30-13 Imagine macroscopică a unui specimen chirurgical post-histerectomie. Piesa de rezecție include uterul, anexele și parametrele (indicate prin săgeți). (Imagine oferită de Dr. John Schorge.)

situat medial față de originea arterelor uterine este rezectat (fig. 30-13) (secț. 44-1, p. 1259). Excizia parametrelor se extinde până la peretele lateral pelvin. Se realizează mobilizarea completă a ureterelor, iar vezica urinară și rectul sunt mobilizate pentru a permite această excizie tisulară suplimentară. Septul rectovaginal este deschis pentru a separa complet rectul de vagin; ligamentele uterosacrate sunt disecate în apropierea rectului. Deși Piver (1974) a descris rezecția completă a ligamentului uterosacrat, în prezent, acesta nu se practică din cauza incidenței mari a retenției urinare. Cel puțin 2 cm din vaginul proximal sunt rezecați. Această procedură este recomandată în stadiile IA2, IB1 și, ocazional, pentru tumorile din stadiul IB2, IIA1 și pentru pacienții cu contraindicații relative pentru radioterapie (diabet, boală inflamatorie pelvină, hipertensiune arterială, boli de colagen, boală inflamatorie intestinală sau mase anexiale).

Histerectomiile de tip I, II și III pot fi realizate prin abord abdominal, vaginal, laparoscopic sau asistate robotic, în funcție de caracteristicile pacientului și de preferințele și experiența chirurgului. Tehnica histerectomiei radicale laparoscopice a fost descrisă la începutul anilor 1990 (Canis, 1990; Nezhat, 1992). Avantajele unei abordări minim invazive includ o pierdere mai mică de sânge și o spitalizare mai scurtă. Complicațiile intra- și post-operatorii sunt asemănătoare, indiferent de procedura aleasă (Ramirez, 2008). Monitorizarea pe termen lung a pacienților care au beneficiat de histerectomie radicală laparoscopică indică rate excelente de supraviețuire (Lee, 2010).

Trahelectomia radicală. Trahelectomia radicală reprezintă o opțiune chirurgicală aplicabilă cazurilor atent selecționate – paciente tinere ce doresc să își păstreze fertilitatea în vederea unei sarcini ulterioare. Stadiile în care această opțiune este posibilă sunt similare celor în care se optează pentru histerectomie radicală. Cu toate acestea, trahelectomia radicală este o opțiune terapeutică mult mai rar întâlnită – până în 2008, datele din literatură raportau efectuarea a 990 de astfel de intervenții (Shepherd, 2008). Deși cel mai frecvent se efectuează pe cale vaginală

conform tehnicii descrise de Dargent (2000), abordul abdominal poate fi, de asemenea, practicat (Abu-Rustum, 2006) și permite o rezecție mai largă a parametrelor, fiind în special utilizat la paciente cu tumori > 2 cm. Tehnica presupune deschiderea spațiilor paravezicale și pararectale, ligaturarea vaselor uterine la origine (similar cu histerectomia radicală), rezecția parametruului medial de vase uterine și ureteroliză completă.

În continuare, se deschide septul recto-vaginal, iar ligamentele uterosacrate sunt divizate; se realizează rezecția părții superioare a vaginului; uterul se incizează imediat sub sau la nivelul orificiului intern, încercându-se preservarea a minim 5 mm din endocervix; la nivelul marginii endocervicale restante, se excizează un fragment tisular subțire (numit margine de rezecție) care este trimis pentru examinare extemporanee. Dacă specimenul nu prezintă caracteristici histologice maligne, se realizează un cerclaj cu suturi permanente. Legătura utero-vaginală este restabilită cu ajutorul suturilor absorbabile. După trahelectomie radicală, femeile au menstruație în continuare, iar fertilizarea se poate produce natural.

Post-operator, poate apărea stenoză cervicală, situație în care inseminarea intrauterină sau fertilizarea in vitro pot fi necesare. La aceste femei, apar frecvent avorturi spontane în al doilea trimestru și nașteri premature (Plante, 2005; Shepherd, 2008). Se recomandă realizarea unei cezariene prin incizie clasică.

Stadiile IB to IIA

În stadiul IB sunt incluse tumorile limitate la col, dar care sunt vizibile (au depășit stadiul microscopic). Acest stadiu este subîmpărțit în IB1 (tumoră mai mică de 4 cm) și IB2 (dimensiuni tumorale de peste 4 cm) (fig. 30-14).

Stadiul II include neoplaziile extinse în afara cervixului, care pot invada partea superioară a vaginului, însă nu ajung până la peretele toracic. Stadiul IIA caracterizează acele cancere care nu au invadat parametrele, însă au extensie vaginală până la 2/3 proximale din vagin; stadiul IIA este în continuare împărțit în IIA1 (tumoră < 4 cm) și IIA2 (dimensiuni tumorale de peste 4 cm). În stadiul IIB, neoplazia poate invada vaginul într-o manieră similară (2/3 proximale) și invadează parametrele.

Tratamentul în stadiile IB-IIA. În cazul tumorilor diagnosticate în stadiile IB-IIA, managementul poate fi chirurgical sau prin chimio-radioterapie (fig. 30-15). A fost realizat un studiu



FIGURA 30-14 Imagine obținută prin tomografie computerizată a unui neoplasm cervical stadiul IB2. (Imagine oferită de Dr. John Schorge.)

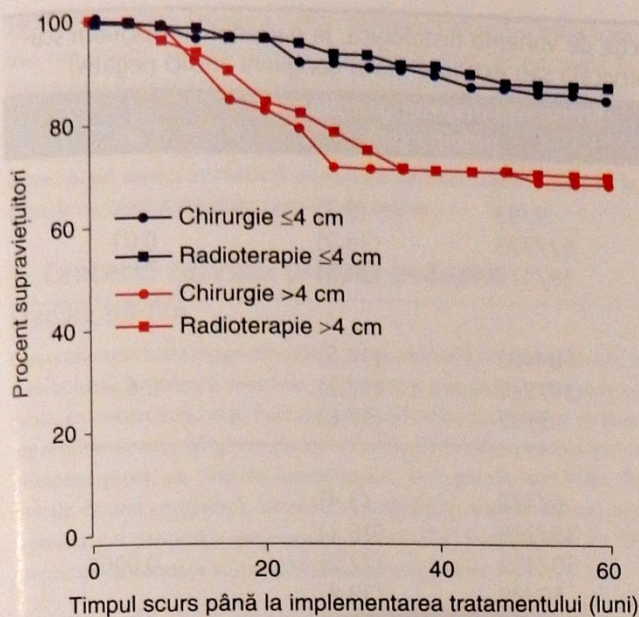


FIGURA 30-15 Grafic al ratelor de supraviețuire generală pentru tumorile stadiul IB-IIA tratate chirurgical sau prin radioterapie (Landoni, 1997, cu permisiune.)

prospectiv randomizat care a inclus 393 de paciente diagnosticate în stadiile IB-IIA care au beneficiat fie de histerectomie radicală și limfadenectomie pelvină, fie de radioterapie primară. Diferența în ceea ce privește ratele de supraviețuire generală la 5 ani și intervalul liber de boală a fost nesemnificativă statistic (83% și 74%); pacientele la care s-a efectuat intervenție chirurgicală radicală și apoi radioterapie au avut morbiditatea cea mai ridicată (Landoni, 1997).

Deoarece atât chimio-radioterapie, cât și intervenția chirurgicală reprezintă opțiuni terapeutice viabile, tratamentul ideal presupune evaluarea factorilor clinici – status menopauzal, vârstă, comorbidități, histologie tumorală și diametrul cervical. Pentru tumorile diagnosticate în stadiile IB1 și IIA1, opțiunea terapeutică depinde medic și de preferințele pacientei. În centrul nostru, tumorile voluminoase IB2 și cele din stadiul II beneficiază în general de chimio-radioterapie, similar cancerelor în fază avansată. În general, histerectomia radicală pentru stadiile IB-IIA se efectuează la femeile în premenopauză care își doresc menținerea funcției ovariene și la cele care preferă să nu efectueze radioterapie datorită alterării funcționalității sexuale. Nici vârsta și nici greutatea nu reprezintă contraindicații chirurgicale. Cu toate acestea, femeile vârstnice au în general o durată de spitalizare mai lungă, iar femeile obeze apar frecvent pierderi sanguine intraoperatorii mai mari, intervenții mai lungi și rate mai mari de complicații post-operatorii. Intervenția chirurgicală este contraindicată la pacienții cu comorbidități cardiace sau pulmonare severe.

La pacientele tinere care optează pentru intervenția chirurgicală, aceasta se poate realiza fără anexectomie. Un studiu realizat de GOG pe 770 femei a evaluat invazia tumorală ovariană la pacientele diagnosticate în stadiul IB care au beneficiat de histerectomie radicală fără anexectomie și a identificat metastaze ovariene în 0,5% din cazurile cu histologie scuamocelulară și în 2% din cazurile cu adenocarcinom (Sutton, 1992). Pentru cazurile cu preservare ovariană, transpoziția ovarelor în cavitatea abdominală (ooforopexie) poate fi realizată în același timp cu histerectomia

radicală. Avantajul acestei manevre, descrisă în secțiunea 44-1 (p. 1263), constă în preservarea funcției ovariene inclusiv în cazul în care se optează pentru radioterapie pelvină post-operatorie.

Pentru a reduce complicațiile radioterapiei post-histerectomie, un flap omental în J (omental J-flap) poate fi efectuat – reduce riscul de formare de bride între intestinul subțire și vagin și astfel reduce riscul de iradiere toxică a intestinului subțire. Tehnica, descrisă în secțiunea 44-16 (p. 1313) presupune fixarea flap-ului la nivelul pelvisului după rezecția omentului gastric.

Complicații chirurgicale și post-radioterapie. Printre complicațiile chirurgicale ale cancerului de col uterin în stadiu precoce se numără strictura ureterală, fistula uretero-vaginală, disfuncția vezicală, constipație, dehiscența plăgii, limfocist și limfedem. Riscul tromboembolismului venos justifică utilizarea profilaxiei medicamentoase și/sau a dispozitivelor de compresie progresivă, în funcție de factorii de risc adiționali prezentați în tabelele 39-8 și 39-9 (p. 960). Riscul acestor complicații crește dacă se efectuează radioterapie adjuvantă. Radioterapia se poate asocia și ea cu complicații pe termen lung, iar alterarea funcției sexuale ca urmare a scurtării vaginului, dispareunia, tulburările psihologice și stenoza vaginală sunt frecvent întâlnite. Ca urmare a radioterapiei mai pot apărea și complicații tardive urinare și intestinale: formarea de fistule, enterită, proctită și obstrucție intestinală.

Invasia ganglionilor pelvini. Dintre pacientele diagnosticate în stadiile I-IIA, aproximativ 15% vor avea ganglioni pelvini invadați. Factorii de risc pentru invazia ganglionară sunt menționați în tabelul 30-9. Dintre ganglionii invadați, 50% vor avea aspect sugestiv de macrometastaze intraoperator. Cel mai frecvent, dacă există ganglioni evident afectați tumoral decelabili intraoperator, se abandonează histerectomia radicală și ulterior se inițiază radioterapie la nivelul întregului pelvis și brahiterapie cu chimioterapie concomitentă. Celelalte 50% din cazuri (cu ganglioni invadați care nu sunt decelați intraoperator) sunt considerate cu risc înalt de recidivă post-histerectomie radicală. Aceste femei necesită chimio-radioterapie adjuvantă.

Riscul de recidivă

Risc mediu de recidivă. Pentru tumorile cervicale incipiente care au beneficiat de tratament chirurgical, GOG a definit o serie de factori de risc pentru a identifica acele femei cu risc de recidivă tumorală. Pacientele considerate a avea un risc mediu prezintă un procent de 30% probabilitate de apariție a recidivei tumorale în primii 3 ani. Factorii incluși în acest calcul sunt profunzimea invaziei tumorale, dimensiunile tumorii și invazia spațiului limfo-vascular. Pentru a stabili conduita terapeutică adecvată, s-a efectuat un studiu ce a inclus paciente cu risc mediu histerectomizate, care au fost randomizate în două grupuri – un grup ce a beneficiat de radioterapie ulterioară și un grup care a fost doar ținut sub observație. Riscul de recurență a scăzut cu aproape 50% la cazurile care au primit radioterapie adjuvantă postoperatorie (Sedlis, 1999). Cu toate acestea, ratele de supraviețuire generale au fost similare pentru ambele grupuri. Este important de remarcat că aceste paciente nu au beneficiat de chimioterapie. În practică, oferim acestor paciente cu risc mediu opțiunea chimioterapiei în urma consilierii cu privire la riscul de recurență.

TABELUL 30-9. Frecvența invaziei ganglionare pelvine în funcție de varianta histologică, la pacienții cu carcinom scuamocelular, fără invazie macroscopică extracervicală sau extrauterină și ganglioni aortici negativi

Factor	Frecvența invaziei ganglionare pelvine (%)		p
Grad histologic			
1	9/93	(9,7)	0,01
2	52/373	(13,9)	
3	39/179	(21,8)	
Clasificare după keratinizare/mărimea tipului de celule			
Cu celule mari nekeratinizate	58/401	(14,5)	0,6
Cu celule mari keratinizate	39/227	(17,2)	
Cu celule mici/altele	3/17	(17,6)	
Profundimea invaziei			
≤5 mm	6/177	(3,4)	0,0001
6-10 mm	36/238	(15,1)	
11-15 mm	30/135	(22,2)	
16-20 mm	19/49	(38,8)	
21+ mm	7/31	(22,6)	
Treimea internă	9/199	(4,5)	0,0001
Treimea medie	28/210	(13,3)	
Treimea externă	60/227	(26,4)	
Extensie uterină			
Negativă	83/567	(14,6)	0,2
Pozitivă	16/74	(21,6)	
Tranșe chirurgicale			
Negative	95/623	(15,2)	0,4
Pozitive	5/20	(25,0)	
Extensia în parametre			
Negativă	81/599	(13,5)	0,0001
Pozitivă	19/44	(43,2)	
Invazia spațiilor capilare/limfatice			
Negativ	30/366	(8,2)	0,0001
Pozitiv	70/276	(25,4)	

După Delgado, 1990, cu permisiune.

Risc înalt de recidivă. Pentru tumorile cervicale incipiente care au beneficiat de tratament chirurgical a fost definită, de asemenea, o categorie cu risc înalt de recidivă. Pacientele considerate a avea un risc înalt prezintă un procent de 50-70% probabilitate de apariție a recidivei tumorale în primii 5 ani. Aceste femei prezintă invazie ganglionară, tranșă chirurgicală pozitivă și parametre invadate la nivel microscopic (Peters, 2000).

Acest grup beneficiază frecvent de radioterapie adjuvantă. Mai mult, un studiu GOG a demonstrat că adăugarea concomitentă a chimioterapiei, constând în cisplatin și 5-fluorouracil (5-FU), ar putea fi benefică pentru creșterea semnificativă a intervalului liber de boală și a supraviețuirii generale în acest grup de femei cu risc înalt (Peters, 2000).

Histerectomie adjuvantă post-radioterapie Au fost evaluate beneficiile tratamentului pacientelor diagnosticate în stadiul I, dar cu volum tumoral mare (IB2) prin radioterapie

și histerectomie adjuvantă. Intervenția chirurgicală reduce rata recidivelor loco-regionale, dar nu oferă un beneficiu de supraviețuire. Eficacitatea este influențată de dimensiunea tumorală inițială. Un studiu a evaluat pacientele cu cancer mai mici de 7 cm ce au beneficiat de histerectomie post-radioterapie și a concluzionat că acestea au avut o supraviețuire mai lungă comparativ cu pacientele care au beneficiat doar de radioterapie. În contrast, cele cu tumori de peste 7 cm ce au beneficiat de histerectomie post-radioterapie au avut o evoluție mai proastă comparativ cu cele care au beneficiat doar de radioterapie (Keys, 2003).

Adenocarcinomul cervical incipient

Această variantă histologică pare a fi mai radiorezistentă decât carcinomul scuamocelular. Cu toate că unii medici preferă histerectomia radicală în locul radioterapiei, studiile sugerează rate de supraviețuire similare pentru ambele metode terapeutice (Eifel,

1990, 1991, 1995; Hopkins, 1988; Nakano, 1995). Cu toate acestea, este posibil ca tumorile de dimensiuni mari să nu scadă în dimensiuni dacă se utilizează exclusiv radioterapia (Leveque, 1998; Silver, 1998) – centrul tumorii poate fi mai puțin radiosensibil datorită hipoxiei celulare relative determinată de volumul tumoral mare. Acest aspect subliniază avantajele histerectomiei radicale la femeile cu adenocarcinom cervical incipient.

Cancerul cervical primar avansat stadiile IIB-IVA

Cancerle cervicale diagnosticate în fază avansată se extind în afara cervixului și invadează organele adiacente și ganglionii retroperitoneali. În consecință, este necesară individualizarea terapiei pentru un rezultat optim. Majoritatea neoplaziilor în stadiu avansat au un pronostic prost, cu rate de supraviețuire la 5 ani de sub 50%. În funcție de aria geografică, tumorile cervicale în stadiul avansat pot reprezenta o proporție importantă din totalul neoplaziilor de col uterin, iar în absența tratamentului, progresia este rapidă.

Radioterapia. Radioterapia reprezintă pilonul esențial al terapiei cancerului de col uterin în fază avansată. Tipic, se administrează atât radioterapie externă la nivelul pelvisului, cât și brahiterapie (iradiere intracavitară) (cap. 28, p. 720), în această ordine. Radioterapia externă pelvină se administrează cel mai frecvent în 25 de fracții pe parcursul a 5 săptămâni (40-50 Gy). Dacă pe parcursul evaluării se decelează prezența invaziei ganglionare la nivel paraaortic, pot fi adăugate câmpuri largite de radioterapie (extended field radiation). Pe parcursul brahiterapiei, intestinul și vezica urinară sunt protejate prin tehnica denumită „vaginal packing”. Tratamentul este administrat frecvent în punctul A (2 cm lateral și 2 cm superior orificiului cervical extern) și B (3 cm lateral de punctul A). Efectele secundare post-radioterapie sunt frecvente, și o prezentare detaliată a acestora și a opțiunilor terapeutice se găsește în capitolul 28 (p. 725).

Chimio-radioterapia concomitentă. Datele existente indică un beneficiu semnificativ de supraviețuire și o creștere a intervalului liber de boală la femeile cu cancer de col uterin tratate prin radioterapie și chimioterapie concomitentă. Acest management este asociat, de asemenea, cu rate de supraviețuire mai bune comparativ cu iradierea extinsă pelvină și paraaortică (Morris, 1999). După publicarea rezultatelor din 5 trialuri care au evidențiat beneficiile concomitenței, Institutul Național de Cancer a emis, în 1999, recomandarea de a administra chimioterapie pe bază de cisplatin femeilor care beneficiau de radioterapie pentru cancer cervical (Keys, 1999; Morris, 1999; Peters, 2000; Rose, 1999; Whitney, 1999). Dintre agenții anti-tumorale, regimurile ce conțin cisplatin au fost asociate cu cele mai bune rate de supraviețuire (Rose, 1999; Whitney, 1999). Caracteristicile acestui alkilant sunt descrise în capitolul 27 (p. 705), iar acțiunea sa antineoplazică în figura 28-12 (p. 724). Deși și regimurile ce nu conțin derivați de platină sunt active, nu s-a realizat un studiu direct comparativ între ele și cele pe bază de platină (Vale, 2008). În centrul nostru, se administrează cisplatin săptămânal, timp de 5 săptămâni, concomitent cu radioterapie pelvină externă și cu brahiterapie.

Exenterația pelvină. Această abordare terapeutică ultraradicală presupune înlăturarea vezicii urinare, a rectului, a uterului, anexelor, vaginului și țesuturilor adiacente (secț. 44-5, p. 1276). Exenterația pelvină per primam poate fi luată în considerare la femeile diagnosticate în stadiul IVA – tumoare invazivă direct în vezica urinară și/sau intestin, dar fără metastaze la distanță. În practică, se practică rar în acest context clinic, cu toate că unele studii sugerează rate de supraviețuire de până la 30% pentru femeile cu stadiul IVA și extensie tumorală exclusiv în vezica urinară (Million, 1972; Upadhyay, 1988).

Stadiul IVB

Pacienții cu boală în stadiul IVB au un pronostic rezervat, iar viza terapeutică este paliativă. Se poate administra radioterapie pelvină cu scop antalgic și hemostatic. Chimioterapia sistemică este administrată pentru controlul simptomatologiei și pentru prelungirea supraviețuirii generale. Schemele de chimioterapie sunt similare celor utilizate pentru tumori recurente.

Urmărire

După radioterapie

Femeile ce beneficiază de radioterapie trebuie monitorizate îndeaproape pentru evaluarea răspunsului. Tumora poate regresa până la 3 luni post radioterapie. Examinarea clinică sau imagistică a zonei pelvine trebuie utilizată pentru documentarea diminuării progresive a masei cervicale. Examinarea recto-vaginală se utilizează pentru a determina prezența iregularităților în ligamente și parametre. Dacă boala progresează la nivel local după acest interval, trebuie luată în considerare abordarea chirurgicală. Exenterația pelvină poate fi indicată în acest scenariu clinic.

La fiecare evaluare, în plus față de examinarea zonei pelvine, trebuie efectuată o examinare exhaustivă a grupelor ganglionare, incluzând cele din zona gâtului, supraclaviculară, infraclaviculară, axilară și inghinală. Radiografia toracică trebuie efectuată anual. Frotiul Papanicolau trebuie efectuat odată la 3 luni în primii 2 ani și apoi la 6 luni pentru următorii 3 ani. Descoperirea unor leziuni intraepiteliale de tip scuamos, cu grad crescut mare sau redus de diferențiere, trebuie urmată de evaluare colposcopică promptă. În cazul în care biopsia cervicală confirmă prezența unei leziuni de grad înalt, un examen CT este necesar pentru evaluarea recurenței bolii.

După radioterapie, pacientelor li se recomandă utilizarea unui dilatator vaginal sau contact sexual de 3 ori pe săptămână, pentru menținerea patentă a vaginului, facilitarea examinării ulterioare a zonei și posibilitatea unei vieți sexuale active. În lipsa acestor măsuri de precauție, radioterapia poate duce la fibroză vaginală, având ca rezultat un vagin scurtat și nefuncțional. Se recomandă, de asemenea, utilizarea unui lubrifiant pe bază de apă.

După intervenția chirurgicală

După o histerectomie radicală, 80 la sută dintre recidive sunt depistate în primii doi ani. Efectuarea promptă a unui examen CT este recomandată dacă sunt identificate mase pelvine anormale (de ex. leziuni cervicale sau vaginale, nodularități rectovaginale), dacă apare durere ce iradiază pe fața posterioară a coapsei sau edeme ale membrelor inferioare. Recidivele pelvine după histerectomie radicală pot fi tratate prin radioterapie, în cazul în care sunt

diagnosticate precoce. Post intervenție chirurgicală se recomandă același orar al controalelor și frotiurilor Papanicolau ca și în cazul radioterapiei.

Terapia de substituție hormonală după radioterapie sau chirurgie

Cancerul de col uterin nu reprezintă o contraindicație pentru terapia de substituție hormonală. Terapia hormonală poate fi utilizată pentru tratarea simptomelor cauzate de menopauza la femeile cu antecedente de cancer de col uterin, după evaluarea riscurilor și beneficiilor. În plus, terapia hormonală poate fi recomandată pentru orice pacientă la premenopauză care este în cursul radioterapiei pentru cancer de col uterin până la vârsta medie a menopauzei. Pot fi utilizate atât variantele sistemice, cât și cele locale-vaginale. În cazul pacientelor hysterectomizate se folosește doar estrogen; dacă uterul rămâne pe loc, va fi utilizată terapie hormonală combinată.

Boala secundară

Boala secundară este definită ca neoplazie persistentă sau recidivată. Cancerul de col uterin care nu regresează complet după 3 luni de radioterapie este considerat neoplazie persistentă. Recidiva bolii este definită ca o nouă leziune după încheierea terapiei primare.

Tratamentul bolii secundare depinde de locația și extensia acesteia. Intenția, în acest caz, este, de obicei, paliativă. Totuși, în cazuri selectate, se poate opta pentru radioterapie pelvină, în cazul în care pacienta nu a primit deja acest tratament. De asemenea, unele paciente cu boală recidivată pot beneficia de intervenție chirurgicală cu viză curativă. Toate regimurile de chimioterapie pentru boala metastatică au viză paliativă. În această ultimă situație, scopul tratamentului este maximizarea calității vieții.

Exenterație pelvină pentru boala recidivată

Dacă se ridică problema unei intervenții chirurgicale cu viză curativă, prezența leziunii locale trebuie dovedită prin biopsie. Din punct de vedere clinic, o pacientă poate fi candidată pentru exenterație pelvină doar în absența triadei formată din edeme ale extremităților, durere lombară și hidronefroză. Aceste semne sugerează extensia leziunii în pereții pelvisului și reprezintă o contraindicație pentru operație. În plus, metastazele regionale și la

distanță trebuie excluse, atât prin examen clinic, cât și cu ajutorul metodelor imagistice (PET/CT).

Exenterația pelvină debutează cu o laparotomie exploratorie, biopsierea leziunilor suspecte și evaluarea adenopatiilor para-aortice. Exenterația este efectuată doar dacă examenul extemporaneu din fragmentele prelevate intra-operator este negativ. O descriere completă a acestei proceduri chirurgicale poate fi găsită în secțiunea 44-5 (p. 1276).

În cazuri selectate, hysterectomia radicală poate constitui o alternativă la exenterația pelvină (Coleman, 1994). Pentru aceasta, recurențele cervicale trebuie să fie de dimensiuni mici (< 2 cm) și să nu aibă invazie ganglionară decelabilă pre- sau intraoperator.

Ambele intervenții comportă riscul dezvoltării complicațiilor, intra și post-operator. Rata raportată de supraviețuire la 5 ani este de aproximativ 50%. Majoritatea recidivelor apar în primii 2 ani postoperator (Berek, 2005; Goldberg, 2006).

Radioterapie recidivei

Pacientele cu recidive centrale sau periferice limitate care nu au fost tratate prin radioterapie sunt candidate pentru chimio-radioterapie curativă. În aceste grupuri au fost raportate rate de supraviețuire între 30 și 70% (Ijaz, 1998; Ito, 1997; Lanciano, 1996; Potter, 1990).

Chimioterapie pentru boala recidivată

Medicamentele antineoplazice sunt utilizate pentru a palia atât boala cât și simptomele cancerului de col uterin avansat, persistent sau recurent (tab. 30-10). Cisplatinul este considerat cel mai activ agent citotoxic în acest context (Thigpen, 1995). În general, durata răspunsului la cisplatin este între 4 și 6 luni, iar durata de supraviețuire, în cazul acestor paciente este în medie de 7 luni (Vermorken, 1993). Un studiu prospectiv randomizat cu 4 grupuri de paciente a demonstrat inferioritatea combinațiilor de cisplatin cu topotecan, vinorelbină sau gemcitabină față de combinația cisplatin-paclitaxel. Pacientele tratate cu cisplatin și paclitaxel au avut cea mai lungă mediană de supraviețuire (12,9 luni) comparativ cu celelalte trei grupuri de studiu (între 10 și 10,3 luni) (Monk, 2009). Studii GOG, în prezent în desfășurare, urmează să determine cea mai bună combinație de citotoxice pentru femeile cu neoplasm de col uterin recurent sau persistent.

TABELUL 30-10. Schemele de chimioterapie și ratele de răspuns pentru cancerul de col uterin

Studiu	Chimioterapice	Rate de răspuns (%)	Intervalul de timp fără progresie (luni)	Supraviețuirea (luni)
Moore, 2004	Cisplatin vs. cisplatin și paclitaxel	19	2,8	8,8
		36	4,8	9,7
Long, 2005	Cisplatin vs. cisplatin și topotecan	13	2,9	6,5
		27	4,6	9,4
Morris, 2004	Cisplatin și vinorelbină	30	5,5	—
Brewer, 2006	Cisplatin și gemcitabină	22	2,1	—
Monk, 2009	Cisplatin și paclitaxel vs. cisplatin și vinorelbină vs. cisplatin și gemcitabină vs. cisplatin și topotecan	29	5,8	10-10,3
		26	4	
		22	4,7	
		23	4,6	

Tratamentul paleativ

Chimioterapia paleativă este administrată numai în cazul în care aceasta nu dăunează semnificativ calității vieții pacientului. Orice decizie pentru tratamentul paleativ al cancerului de col uterin trebuie raportată la eventualul beneficiu al unui tratament suportiv. Femeile cu grețuri și vărsături din cauza ileusului de etiologie tumorală pot beneficia de o gastrostomă. Obstrucțiile vezicale pot fi tratate chirurgical, dacă pacientul întrunește criteriile minime pentru acest tip de intervenție. Nefrostomia percutanată poate fi efectuată în caz de fistule urinare sau obstrucții ale tractului urinar.

Managementul durerii reprezintă principiul de bază al paliativei, și o listă a medicației folosite în tratamentul antalgic poate fi găsită în tabelul 39-12 (p. 965). Paciente diagnosticate cu tumori de col uterin pot prezenta dureri importante, simptom care ar trebui evaluat la fiecare evaluare. Multe paciente vor necesita medicație opioidă; dacă o pacientă sub medicație opioidă se internează pentru un control inadecvat al durerii, ar trebui luată în considerare opțiunea de analgezic controlat de pacient. Se va calcula doza necesară controlului eficace al durerii pe o perioadă de 24 de ore, aceasta putând apoi fi convertită într-o doză echivalentă de opioid cu acțiune lungă. Pentru a evita toleranța încrucișată la medicamente, doza ar trebui scăzută de 25 până la 50%. Un opioid cu durată scurtă de acțiune poate fi recomandat în puseele acute și este de obicei prescris la 10-20% din valoarea dozei zilnice, urmând a fi administrat la nevoie. Deoarece unul dintre efectele secundare ale narcoticelor este constipația, pacienții ar trebui să urmeze un regim individualizat – de exemplu, combinația dintre docusat de sodiu, laxative și polietilen glicol este de cele mai multe ori eficace.

Dacă pacienta este în deplinătatea facultăților mentale, conduita medicală ulterioară trebuie discutată cu aceasta. Deseori, conversațiile au loc de mai multe ori pe parcursul evoluției bolii, ceea ce oferă pacientei posibilitatea de a înțelege natura și progresia bolii. Îngrijirile la domiciliu constituie un aspect foarte important legat de faza terminală pentru majoritatea acestor paciente, care vor necesita un management intensiv al durerii și asistență în efectuarea activităților zilnice.

Managementul pe parcursul sarcinii

Nu există diferențe semnificative în ceea ce privește rata supraviețuirii între pacientele care sunt sau nu însărcinate diagnosticate cu același stadiu și tip de cancer de col uterin. Cel mai important factor prognostic pentru cancerul cervical în timpul sarcinii rămâne momentul diagnosticării cancerului. De fapt, rata globală a supraviețuirii este mai bună pentru pacientele diagnosticate în timpul sarcinii, deoarece sunt frecvent diagnosticate în stadiul I.

Diagnostic

Indicațiile screening-ului prin Papanicolau în sarcină sunt asemănătoare celor pentru restul femeilor (cap. 29, p. 742). Leziunile suspecte clinic ar trebui biopsiate direct. Dacă testul Papanicolau pune în evidență celule neoplazice sau leziuni tip HSIL, se recomandă biopsierea cu ajutorul colposcopiei. Nu se recomandă chiu-retajul endocervical. Dacă testul Papanicolau indică malignitate, iar biopsia prelevată prin colposcopie este negativă, poate fi necesară conizația diagnostică. Aceasta este indicată numai în trimestrul al doilea și doar la pacientele cu rezultate neconcludente la colposcopie dar citologie pozitivă pentru cancer invaziv. Procedura trebuie temporizată în primul trimestru de sarcină întrucât se asociază cu o rată a avorturilor de până la 25%. La pacientele însărcinate,

ablația prin electrocauterizare nu pare să ofere avantaje comparativ cu conizația. Mai mult, un studiu a dovedit că rata complicațiilor după ablația cu electrocauterul a fost de 25%, iar 47% dintre paciente au înregistrat recidive (Robinson, 1997).

Stadiile I și II în sarcină

Femeile cu carcinom scuamos microinvaziv depistat în urma conizației, ce măsoară mai puțin de 3 mm, fără invazie limfatică și vasculară pot naște natural, urmând a fi reevaluate la 6 săptămâni post-partum. În plus, pentru pacientele aflate în stadiile IA sau IB, studiile nu relevă un risc crescut în cazul în care tratamentul este temporizat pentru a optimiza dezvoltarea fetală independent de trimestrul în care a fost diagnosticată boala. Luând în considerare aceste date, temporizarea tratamentului reprezintă o variantă în general acceptată pentru femeile cu vârstă gestațională mai mare de 20 de săptămâni diagnosticate în stadiul I, și care doresc să mențină sarcina. Cu toate acestea, pacienta poate să-și temporeze tratamentul și înaintea celor 20 de săptămâni. Pentru pacientele aflate în stadiul IA2 până la IIA1, se poate efectua cezariană la termen prin incizie uterină clasică, urmată de histerectomie totală cu limfadenectomie.

Stadiile avansate în sarcină

Pentru femeile aflate în stadii avansate de cancer de col uterin, diagnosticate anterior ca sarcina să devină viabilă, chimioterapia este prima opțiune terapeutică. Avortul spontan tinde să fie unul din efectele secundare al radioterapiei în zona pelvină. Dacă boala este diagnosticată după ce fetusul devine viabil și se decide temporizarea tratamentului până la atingerea maturității pulmonare fetale, se recomandă cezariană. O incizie pentru cezariană în stil clasic minimizează riscul de a tăia prin țesutul tumoral în segmentul uterin inferior. Acest lucru ar putea cauza hemoragie masivă și diseminarea tumorală. Chimioterapia este administrată după involuția uterină. Pentru pacientele aflate în stadiile avansate de cancer, decizia de continuare a sarcinii poate fi un factor prognostic defavorabil. Femeile care decid amânarea tratamentului în favoarea dezvoltării fetale, își asumă un risc necuantificat de progresie a bolii.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

- Abu-Rustum NR, Neubauer N, Sonoda Y, et al: Surgical and pathologic outcomes of fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for FIGO stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 111:261, 2008
- Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Black D, et al: Fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for cervical carcinoma: technique and review of the literature. *Gynecol Oncol* 103:807, 2006
- Albores-Saavedra J, Gersell D, Gilks CB, et al: Terminology of endocrine tumors of the uterine cervix: results of a workshop sponsored by the College of American Pathologists and the National Cancer Institute. *Arch Pathol Lab Med* 121:34, 1997
- American College of Obstetricians and Gynecologists: Cervical cytology screening. Practice Bulletin No. 109. December, 2009
- Belhocine T, Thille A, Fridman V, et al: Contribution of whole-body ¹⁸FDG PET imaging in the management of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 87:90, 2002
- Benoit AG, Krepart GV, Lotocki RJ: Results of prior cytologic screening in patients with a diagnosis of stage I carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 148:690, 1984
- Berek JS, Howe C, Lagasse LD, et al: Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA. *Gynecol Oncol* 99:153, 2005
- Bipat S, Glas AS, van der Velden J, et al: Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systemic review. *Gynecol Oncol* 91:59, 2003