



# ULBS

Universitatea "Lucian Blaga" din Sibiu

FACULTATEA DE MEDICINĂ „ VICTOR PAPILIAN ”

**DIN GEORGETA**

## ***MODALITĂȚI TERAPEUTICE CHIRURGICALE ÎN CANCERUL DE COL UTERIN***

Rezumatul tezei de doctorat  
pentru obținerea titlului de doctor în  
științe medicale

**Conducător științific:**

**Prof.Univ.Dr. Stretean Adrian**

**SIBIU**

**2014**

# PREFAȚA

Existența și finalizarea acestei lucrări nu ar fi fost posibilă fără efortul conjugat a unor personalități cărora doresc să le mulțumesc pe această cale.

Mulțumesc Facultății de Medicină „Victor Papilian” a Universității „Lucian Blaga” din Sibiu pentru onoarea de a mă primi printre candidații la titlul științific de Doctor în Științe Medicale.

Se cuvin mulțumiri Prof. Univ. Dr. Stretean Adrian, Șeful Clinicii de Ginecologie Sibiu, conducătorul științific al tezei de doctorat, pentru bunăvoința, tactul și profesionalismul care au făcut posibile începerea, continuarea și finalizarea acestei lucrări.

Alegerea temei pentru teza de doctorat a fost de-a dreptul o provocare, fiindcă subiectul se înscrie pe o linie intens mediatizată pe plan internațional, constituind un sector prioritar de acțiune și cercetare în domeniul sănătății publice.

Mulțumesc pe această cale Prof. Univ. Dr. Stretean Adrian, lângă care am crescut și m-am format ca medic și ca om. Profesionalismul domniei sale a avut un rol determinant atât în alegerea temei, cât și în studiul bogatei cazuistici prezentate în lucrare.

Menționez faptul că întreaga cazuistică în jurul căreia s-a conturat lucrarea, operată în Clinica Obstetrică Ginecologie Sibiu, atât clasic cât și laparoscopic aparține domniei sale.

Mulțumesc de asemenea Conf. Dr. Chicea Radu pentru căldura și îngăduința de a judeca această lucrare.

Mulțumesc familiei mele care m-a susținut, mulțumesc părinților mei fiindcă m-au ajutat să fiu ceea ce sunt eu astăzi, celor apropiați și dragi pentru răbdare și înțelegere.

# CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

## PARTEA I - GENERALĂ

### Date actuale din literatura de specialitate privind cancerul de col uterin

<b>1 INTRODUCERE.....</b>	<b>15</b>
<b>2 INCIDENȚĂ.....</b>	<b>18</b>
<b>3 ETIOPATOGENIE.....</b>	<b>20</b>
3.1Factorii etiologici propriu-zii.....	21
3.2Factori etiologici de risc.....	22
3.3Mecanismul transmiterii HPV.....	23
3.4Parametrii epidemiologici ai cancerului de col uterin.....	24
<b>4 CARCINOGENEZĂ.....</b>	<b>25</b>
4.1Descrierea structurii HPV și a mecanismelor transformării oncogenice.....	26
<b>5 HISTOGENEZĂ.....</b>	<b>34</b>
5.1Mecanismele imune și HPV-ul asociat neoplaziei.....	37
<b>6 SIMPTOMATOLOGIE.....</b>	<b>39</b>
<b>7 DIAGNOSTIC.....</b>	<b>40</b>
7.1Diagnostic clinic.....	41
7.2Diagnostic paraclinic.....	42
7.3 Evaluarea preoperatorie – bilanțul preterapeutic.....	51
<b>8 CLASIFICAREA STADIALĂ CLINICĂ.....</b>	<b>54</b>
<b>9 EVOLUȚIE ȘI PROPAGARE.....</b>	<b>58</b>
<b>10 PROGNOSTIC.....</b>	<b>59</b>
10.1 Factorii de prognostic.....	60
<b>11 PROFILAXIA.....</b>	<b>65</b>
<b>12 TRATAMENT.....</b>	<b>68</b>
12.1 Mijloace terapeutice și principii de tratament.....	69
12.1.1 Tratament chirurgical.....	69
12.1.2 Tratament radiologic.....	70
12.1.3 Chimioterapie.....	74
12.1.4 Tratament combinat radio – chirurgical.....	78
12.2 Chirurgia cancerului de col.....	80
12.2.1 Principii de tratament.....	80
12.2.2 Principalele procedee chirurgicale în tratamentul cancerului de col uterin.....	82
<b>13 COMPLICAȚII INTRA ȘI POSTOPERATORII.....</b>	<b>91</b>
13.1 Incidente și accidente intraoperatorii.....	91
13.2 Complicații postoperatorii.....	92
13.3 Complicații anestezice și postoperatorii în chirurgia laparoscopică a cancerului de col uterin.....	93
<b>14 RECURENȚE.....</b>	<b>96</b>

## PARTEA II SPECIALĂ- CERCETĂRI PERSONALE

<b>1. INTRODUCERE.....</b>	<b>100</b>
<b>2. CONDUITA CLINICII ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL CANCERULUI DE COL UTERIN.....</b>	<b>101</b>
2.1 Diagnosticul cancerului de col uterin.....	102
2.2 Evaluarea preoperatorie – bilanțul preterapeutic.....	102
2.3 Pregătirea preoperatorie a bolnavei.....	103
2.4 Îngrijirile postoperatorii.....	109
2.5 Indicații terapeutice stadiale în cancerul colului uterin aplicate în clinică.....	112
2.6 Procedee chirurgicale clasice agreate în clinică.....	117
6.6.1 Elemente specifice de conduită, tehnică chirurgicală și alegerea căii de abord chirurgical agreate în clinică.....	118
2.7 Procedee chirurgicale laparoscopice agreate în clinică.....	221
2.7.1 Descrierea tehnicii operatorii a HRVAL+LP aplicate în clinică de Prof. Dr. A.Strețean.....	225
2.7.2 Descrierea succintă a timpilor operatori ai HRVAL+LP utilizați în clinică de Prof. Dr. A. Strețean.....	226
2.7.3 Descrierea timpilor și a tehnicii operatorii a HRVAL+LP aplicate în clinică de Prof. Dr. A. Srețean .....	227

### STUDIUL I

<b>3.HISTERECTOMIA RADICALĂ ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI DE COL UTERIN, ASPECTE COMPARATIVE ALE ABORDULUI CHIRURGICAL CLASIC ȘI LAPAROSCOPIC.....</b>	<b>142</b>
<b>3.1 Introducee.....</b>	<b>142</b>
<b>3.2 Scopul cercetării.....</b>	<b>144</b>
<b>3.3 Domeniul și perioada cercetării.....</b>	<b>146</b>
<b>3.4 Ipoteze de cecetare.....</b>	<b>146</b>
<b>3.5 Material și metodă.....</b>	<b>147</b>
<b>3.6 Prezentarea rezultatelor.....</b>	<b>149</b>
3.6.1 Incidența intervențiilor chirurgicale clasice față de cele laparoscopice pentru cancer de col uterin.....	149
3.6.2 Incidența intervențiilor pe ani de studiu în raport cu calea de abord chirurgical.....	150
3.6.3 Incidența globală în raport cu stadialitatea clinică și calea de abord chirurgical.....	150
3.6.4 Incidența cazuisticii în raport cu stadiul clinic și calea de abord chirurgical.....	151
3.6.5 Incidența globală pe grupe de vârstă și stadiul clinic .....	153
3.6.6 Incidența cazurilor în raport cu mediul de proveniență al bolnavelor și calea de abord chirurgical.....	155
3.6.7 Incidența cazuisticii operate în raport cu nivelul educațional.....	157
3.6.8 Incidența globală în raport cu gradul de paritate.....	158
3.6.9 Incidența cazuisticii operate în raport cu tabagismul.....	160
3.6.10 Incidența globală a cazuisticii în raport cu grupa sanguină.....	161
3.6.11 Analiza globală a cazuisticii în raport cu patologia genitală asociată.....	162
3.6.12 Analiza cazuisticii prin prisma tipurilor de procedee chirurgicale aplicate și cu agoritmul terapeutic complex.....	165
3.6.12.1 Analiza globală.....	165

3.6.12.2	Analiza detaliată a tipurilor de tratament chirurgical aplicat în raport cu stadialitatea clinică preterapeutică și calea de abord chirurgical.....	167
3.6.13	Numărului de ganglioni limfatici extirpați pe grupe ganglionare în raport cu calea de abord chirurgical.....	172
3.6.13.1	Numărul total al ganglionilor limfatici extirpați la cazuistica studiată (163 cazuri).....	173
3.6.13.2	Numărul global de ganglioni extirpați pe grupe ganglionare și pe caz operat.....	173
3.6.13.3	Numărul de ganglioni limfatici extirpați pe caz operat în funcție de calea de abord chirurgical (situație globală).....	174
3.6.13.4	Numărul ganglionilor extirpați pe grupe ganglionare în funcție de calea de abord chirurgical clasic sau laparoscopic.....	175
3.6.14	Incidența cazurilor cu ganglioni limfatici invadați tumoral dovedit histologic.....	178
3.6.15	Incidența cazurilor cu limfadenectomie incompletă.....	181
3.6.16	Incidența cazurilor cu țesut tumoral cervical restant după RT și CHT, confirmate histopatologic în funcție de calea de abord chirurgical.....	182
3.6.17	Incidența cazuisticii în funcție de tipul histologic tumoral.....	183
3.6.18	Analiza complicațiilor actului chirurgical.....	190
3.6.18.1	Incidența globală a complicațiilor actului operator în raport cu calea de abord chirurgical.....	191
3.6.18.2	Complicații chirurgicale intraoperatorii.....	192
3.6.18.3	Complicații chirurgicale postoperatorii.....	195
3.6.19	Analiza duratei medii de spitalizare postoperatorie a bolnavilor operat.....	196
3.6.20	Analiza timpului operator mediu pentru cele două tipuri de abord chirurgical.....	197
3.6.21	Analiza sângerării intraoperatorii pentru cele două căi de abord chirurgical.....	198
3.6.22	Analiza rezultatelor prin prisma duratei de supraviețuire postoperatorie a bolnavilor.....	200
3.6.22.1	Supraviețuirea globală a bolnavilor rămase în evidență pe un interval de urmărire postoperatorie între 1 și 5 ani.....	201
3.6.22.2	Supraviețuirea bolnavilor în raport cu stadiul clinic și cu calea de abord chirurgical.....	203
3.6.22.3	Supraviețuirea bolnavilor în raport cu stadiul clinic și cu prezența sau nu a ganglionilor limfatici invadați tumoral.....	207
3.6.22.4	Supraviețuirea bolnavilor operate rămase în evidență, la un interval de urmărire între 1 și 5 ani, în raport cu stadiul clinic și prezența ganglionilor invadați tumoral.....	210
<b>3.7</b>	<b>Discutarea rezultatelor.....</b>	<b>211</b>
3.7.1	Discutarea incidenței intervențiilor chirurgicale clasice față de cele laparoscopice pentru cancer de col uterin.....	211
3.7.2	Discutarea incidenței intervențiilor pe ani de studiu în raport cu calea de abord chirurgical.....	212
3.7.3	Discutarea incidenței globale în raport cu stadialitatea clinică și calea de abord chirurgical.....	213
3.7.4	Discutarea incidenței cazuisticii în raport cu stadiul clinic și calea de abord chirurgical.....	215
3.7.5	Discutarea incidenței globale pe grupe de vârstă și stadiul clinic.....	216
3.7.6	Discutarea incidenței cazurilor în raport cu mediul de proveniență al bolnavilor și calea de abord chirurgical.....	218
3.7.7	Discutarea incidenței cazuisticii operate în raport cu nivelul educațional.....	219
3.7.8	Discutarea incidenței globale în raport cu gradul de paritate.....	219
3.7.9	Discutarea incidenței cazuisticii operate în raport cu tabagismul.....	220
3.7.10	Discutarea incidenței globale a cazuisticii în raport cu grupele sanguine.....	222

3.7.11	Discutarea analizei globale a cazuisticii în raport cu patologia genitală asociată.....	224
3.7.12	Discutarea analizei cazuisticii prin prisma tipurilor de procedee chirurgicale aplicate și cu algoritmul terapeutic complex.....	225
3.7.12.1	Discutarea analizei globale.....	227
3.7.12.2	Discutarea analizei detaliate a tipurilor de tratament chirurgical aplicat în raport cu stadialitatea clinică preterapeutică și calea de abord chirurgical.....	228
3.7.13	Discutarea numărului de ganglioni limfatici extirpați pe grupe ganglionare în raport cu calea de abord chirurgical.....	229
3.7.13.1	Discutarea numărului total al ganglionilor limfatici extirpați la cazuistica studiată (163 cazuri).....	229
3.7.13.2	Discutarea numărului global de ganglioni extirpați pe grupe ganglionare și pe caz operat.....	230
3.7.13.3	Discutarea numărului de ganglioni limfatici extirpați pe caz operat în funcție de calea de abord chirurgical (situație globală).....	230
3.7.13.4	Discutarea numărului ganglionilor extirpați pe grupe ganglionare în funcție de calea de abord chirurgical clasic sau laparoscopic.....	232
3.7.14	Discutarea incidența cazurilor cu ganglioni limfatici invadați tumoral dovedit histologic.....	233
3.7.15	Discutarea incidența cazurilor cu limfadenectomie incompletă.....	235
3.7.16	Discutarea incidenței cazurilor cu țesut tumoral cervical restant după RT și CHT, confirmate histopatologic în funcție de calea de abord chirurgical.....	236
3.7.17	Discutarea incidenței cazuisticii în funcție de tipul histologic tumoral.....	237
3.7.18	Discutarea analizei complicațiilor actului chirurgical.....	238
3.7.18.1	Discutarea incidenței globale a complicațiilor actului operator în raport cu calea de abord chirurgical.....	239
3.7.18.2	Discutarea complicațiilor chirurgicale intraoperatorii.....	240
3.7.18.3	Discutarea complicațiilor chirurgicale postoperatorii.....	242
3.7.19	Discutarea analizei duratei medii de spitalizare postoperatorie a bolnavelor operate.....	245
3.7.20	Discutarea analizei timpului operator mediu pentru cele două tipuri de abord chirurgical.....	246
3.7.21	Discutarea analiza sângerării intraoperatorii pentru cele două căi de abord chirurgical.....	247
3.7.22	Discutarea analizei rezultatelor prin prisma duratei de supraviețuire postoperatorie a bolnavelor.....	249
3.7.22.1	Discutarea supraviețuirii globale a bolnavelor rămase în evidență pe un interval de urmărire postoperatorie între 1 și 5 ani.....	249
3.7.22.2	Discutarea supraviețuirii bolnavelor în raport cu stadiul clinic și cu calea de abord chirurgical.....	251
3.7.22.3	Discutarea supraviețuirii bolnavelor în raport cu stadiul clinic și cu prezența sau nu a ganglionilor limfatici invadați tumoral.....	252
3.7.22.4	Discutarea supraviețuirii bolnavelor operate rămase în evidență, la un interval de urmărire între 1 și 5 ani, în raport cu stadiul clinic și prezența ganglionilor invadați tumoral.....	254

## STUDIUL II

<b>4. MODALITĂȚI TERAPEUTICE CHIRURGICALE PARTICULARE ÎN CANCERUL DE COL UTERIN.....</b>	<b>257</b>
4.1 Introducere.....	257
4.2 Scopul studiului.....	258
4.3 Material și metodă.....	258
<b>4.4 Prezentarea rezultatelor.....</b>	<b>259</b>

4.4.1 Cancer de col uterin ocult descoperit postoperator prin EHP.....	259
4.4.2 Cancerul de col uterin asociat prolapsului de gradul III.....	262
4.4.3 Carcinom de col uterin pe bont restant.....	263
4.4.4 Terapie chirurgicală adjuvantă (limfadenectomie pelviană) în cancerul de col uterin stadiul III.....	264
<b>4.5 Discutarea rezultatelor .....</b>	<b>265</b>
<b>4.6 Concluzii.....</b>	<b>268</b>

### STUDIUL III

<b>5. TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL COMPLICAȚIILOR HEMORAGICE PRIN LIGATURI VASCULARE ÎN CANCERUL DE COL UTERIN.....</b>	<b>269</b>
5.1 Introducere.....	269
5.2 Scopul studiului.....	269
5.3 Material și metodă.....	270
<b>5.4 Prezentarea rezultatelor.....</b>	<b>270</b>
<b>5.5 Discutarea rezultatelor .....</b>	<b>274</b>
<b>5.6 Concluzii.....</b>	<b>279</b>
<b>6. DISCUȚII GENERALE.....</b>	<b>280</b>
<b>7. CONCLUZII GENERALE.....</b>	<b>283</b>
<b>8. BIBLIOGRAFIE.....</b>	<b>288</b>

## ***CUVINTE CHEIE***

Cancer de col uterin, incidență, etiopatogenie, tratament chirurgical, histerectomie radicală cu limfadenectomie pelviană, histerectomie radicală cu limfadenectomie pelviană laparoscopică colpoasistată, histerectomie radicală cu limfadenectomie pelviană vaginală asistată laparoscopic.

# ***REZUMATUL TEZEI***

## **1. INTRODUCERE**

Pe plan mondial, cancerul de col uterin ocupă locul doi (după cancerul mamar) în cadrul tumorilor maligne la femei, reprezentând 6% din totalul cancerelor, aproape 10% din întregul deceselor datorate cancerului.

Fără a minimaliza progresele incontestabile în ceea ce privește etiopatogenia, mijloacele diagnostice, terapeutice, modalitățile de preveție și depistare precoce, considerăm necesară întreprinderea unor acțiuni mai ferme pentru ameliorarea incidenței și realizarea tratamentului în stadii curabile ale bolii.

Deși s-au realizat importante progrese în privința cancerului de col uterin în domeniile etiologic, diagnostic și tratament, factorii de incidență și epidemiologie nu au fost influențați în măsura așteptărilor, putându-se remarca o recrudescență a acestuia, în paralel înregistrându-se o mortalitate crescută, atât în țara noastră cât și la nivel mondial. Este semnificativ faptul că este o formă de cancer care beneficiază atât de prevenire și depistare precoce cât și de o terapie codificată, susceptibilă să confere vindecarea pacientelor.

Realitatea este dificil de justificat și de acceptat, având în vedere că este singurul cancer cu o etiologie cunoscută, aceasta putând fi virală, cu transmisie sexuală și fiind vindecabil în proporție de 100%, în cazul formelor incipiente, în cadrul unui tratament complex, multimodal.

Una dintre realizările majore ale medicinei moderne a fost elucidarea patogenezei cancerului de col uterin, adică dezvoltarea sa dintr-o leziune precursoră, neoplazia intraepitelială a colului uterin. Leziunile precursoră apar aproape exclusiv la femeile care au avut relații sexuale, asocierea dintre cancerul de col uterin și activitatea sexuală este cunoscută de peste 150 de ani. Cunoștințele privind cancerul cervical și patogenia sa au înregistrat o dezvoltare remarcabilă. Cercetările făcute cu metode moleculare pentru detectarea și analiza HPV (Papilomavirusul uman) au ameliorat înțelegerea în măsura în care au fost formulate noi criterii morfologice. Coexistența leziune cervicală-HPV este indiscutabilă. Aceste virusuri, sau genomul lor, sunt întâlnite într-un număr mare de leziuni precursoră și maligne. Această coexistență nu este obligatorie, deși 90% dintre carcinoamele scuamoase conțin gene HPV cărora li se atribuie funcția de oncogene.

Trebuie menționat faptul că 80% dintre cancerurile de col uterin apar la femei din țările subdezvoltate. Programele de screening utilizând testul Papanicolau, au redus semnificativ numărul cancerelor invazive, prin diagnosticul precoce și tratamentul leziunilor precanceroase ca neoplazia intraepitelială a colului uterin. Când leziunile precanceroase sunt diagnosticate înainte



ca acestea să evolueze spre leziuni canceroase și sunt instituite precoce măsuri terapeutice adecvate fiecărui grad, rata de supraviețuire poate să atingă aproape 100%. Cu toate acestea, prognosticul în cazul cancerului invaziv depinde de momentul diagnosticării leziunii precanceroase.

## 2. INCIDENȚĂ

Cancerul, reprezintă după bolile cardiovasculare, cea mai frecventă și letală clasă de boli netransmisibile. În ciuda faptului că rezultatele preocupărilor din ultimele decenii privind tratamentul cancerului cervical încep să apară, indicatorii epidemiologici rămân la cote înalte.

Conform Centrului de Control al Bolilor din Statele Unite, riscul de infecție pe durata întregii vieți pentru femeile și bărbații activi sexual este de cel puțin 50%. Majoritatea infecțiilor HPV se vindecă cu ajutorul răspunsului imun celular natural al organismului.

Întrucât numai celulele stratului superficial ale epitelului suferă procesele de malignizare, inițial, este vorba – de un epiteliom intraepitelial și ca atare, cancerul de col uterin cunoaște un stadiu preinvaziv, „in situ” numit și cancer în stadiul zero, etapă în care afecțiunea este perfect curabilă dacă este corect tratată putând duce la vindecarea certă și definitivă. Esențial este un diagnostic corect, care este posibil dar, de mai multe ori, nu este realizat.

Din totalul cancerelor uterine, 80-90% sunt localizate la col. Cancerul de col reprezintă prima cauză de mortalitate prin cancer la femeie. Poate fi întâlnit la toate vârstele, frecvența cea mai mare fiind între 40-60 de ani. Incidența cancerului de col uterin este supusă unor largi variații regionale.

În România apar anual 2.500-3.000 de cazuri noi (cu o medie de 2.800 de cazuri), se înregistrează 1.400-1.500 decese și există peste 15.000 de paciente în evidență cu cancer de col uterin. Incidența în ultimii ani în România a fost cuprinsă între 21,90/100000 (1990) și 24,74/100000 (1996), ocupând locul II în Europa ca incidență și locul I ca mortalitate cauzată de cancerul de col. În Europa, la fiecare 18 minute, o femeie moare din cauza cancerului de col uterin.

Anual, în România sunt diagnosticate cu cancer de col uterin peste 3.400 de femei. Conform statisticilor OMS (European Health For All Database) comunicate în iulie 2008, în creștere față de anii anteriori. România se situează pe primul loc în Europa atât în ceea ce privește incidența cancerului de col uterin - 29,9 cazuri la 100000 femei - cât și rata mortalității din cauza acestui tip de cancer 12 cazuri/100.000 femei - aceasta fiind de 2 până la 2,7 ori mai mare decât în majoritatea țărilor din Europa Centrală și de Est, și de 6 ori mai mare decât media din statele membre ale Uniunii Europene.

Se remarcă de asemenea o variație regională a incidenței cancerului de col uterin, cu rate mai ridicate în județele Maramureș, Hunedoara, Arad, Constanța, Timiș, Mehedinți, care depășesc cifra de 30 la 100.000 femei, în timp ce ratele cele mai scăzute se înregistrează în județele Ilfov, municipiul București și județul Vrancea, având valori sub 10 la 100.000 femei.

## 3. ETIOPATOGENIE

Numeroasele studii epidemiologice efectuate în ultimele două decenii, au demonstrat implicarea a diferiți factori etiologici în determinismul neoplaziei cervicale intraepiteliale și al cancerului cervical. Acești factori de risc au fost clasificați în funcție de legătura de cauzalitate (între factorii de cauzalitate directă reținem: infecția cu HPV care deține rol major, fiind detectată în peste 90% din cancerele cervicale; comportament sexual, factori biologici și de mediu, factori socio-economici și psiho-sociali, infecții transmisibile sexual precum infecția cu chlamidia trachomatis, Herpes simplex virus tip 1, coinfecția HIV/HPV) precum și posibilitatea de a putea fi modificați.

Infecția cu HPV a fost sugerată ca și cauză pentru cancerul anogenital de Hausen (1976), dar recent Syrijanen a căutat prevalența HPV în cancerule de col invazive și a constatat că aproximativ 70% din ele conțineau HPV-ADN, în special tipurile HPV-16, HPV-18, HPV-33. Aceste tipuri de HPV au fost constatate în leziunile cervicale intraepiteliale (CIN II-III), sugerând că au potențial oncogenic cel mai mare (Syrijanene akj, 2000).

Recentele progrese realizate în domeniul imunologiei, geneticii medicale și biologiei moleculare au permis demonstrarea rolului central al infecției cu Human Papillomavirus (HPV) în etiopatogenia leziunilor cervicale intraepiteliale (CIN) și a neoplasmului de col uterin (NC). Răspunsul imun celular antitumoral local, presupune intervenția celulelor mononucleare imunocompetente care se acumulează în și peritumoral; aceste celule alcătuiesc ceea ce cunoaștem sub denumirea de infiltrat limfocitar tumoral. (Tumor infiltrating Lymphocytes, ILT). Informații detaliate asupra ILC în cancerul cervical sunt de importanță crucială, întrucât se știe în prezent că inițierea și evoluția bolii sunt strict dependente de statusul sistemului imun celular. Mecanismul prin care celulele infectate cu HPV scapă sau supraviețuiesc răspunsului imun conducând în cele din urmă la carcinom cervical invaziv este reprezentat de implicarea citokinelor prin producerea locală a acestora sau tipului de răspuns imun pe care îl declanșează cât și prin amplitudinea acestuia.

Prezența și persistența infecției HPV nu este suficientă pentru dezvoltarea neoplasmului de col uterin, fiind necesară implicarea cofactorilor etiologici (genetici, nongenetici), între care răspunsul imun mediat celular la infecția virală este determinant.

Infecția persistentă cu HPV, reprezintă o condiție necesară, dar nu suficientă pentru dezvoltarea cancerului cervical. Există factori **etiologici propriu-ziși** și **factori etiologici de risc**, care contribuie la apariția cancerului de col uterin.

### 3.1. Factorii etiologici propriu-ziși

Dacă pentru marea majoritate a localizărilor cancerose etiologia rămâne necunoscută sau incertă, cancerul de col uterin este creditat, într-un procent însemnat, de peste 95%, cu o etiologie virală, factorul incriminat fiind HPV (Human Papiloma Virus).

Dintre tipurile de HPV trebuie reținute :

- Tipurile HPV care pot determina **leziuni scuamoase intraepiteliale de grad jos (LGSIL)** sunt 6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 57 și 66.

- **Tipurile HPV cu risc mediu** - 33, 35, 39, 51, 56, 58, 59, 68, 73, 82, 83 – ele pot determina leziuni scuamoase intraepiteliale de grad jos sau de grad înalt

- **Tipurile de HPV cu risc înalt** - 16, 18, 31, 45 – determină leziuni scuamoase intraepiteliale, prezentând risc oncogen crescut, identificate în multe cancere cervicale, ca și în alte tipuri de cancer ale tractului genital inferior.

Recunoașterea diferitelor subtipuri de HPV, cu potențial oncogenic variat, a fost un pas important în stabilirea exactă a relațiilor între HPV și cancer. În prezent se cunosc peste 200 de tipuri HPV, dintre care circa 40 infectează tractul genital. Primele studii de hibridizare au arătat că displaziile ușoare pot fi asociate cu oricare din tipurile de HPV, dar totuși cele mai frecvente sunt 6 și 11. Displaziile moderate și severe și cancerule de col uterin sunt asociate mai ales cu tipurile 16 și 18, sugerând că aceste tipuri au potențialul oncogen cel mai mare.

Multe alte tipuri cum ar fi 31, 33 și 35 au fost depistate în tot spectrul leziunilor precursore, dar au fost asociate și cu cancerule cervicale. S-a conturat astfel conceptul de tipuri de risc scăzut, intermediar și crescut din punct de vedere al potențialului oncogen. Leziunile L-SIL sunt asociate cu oricare tip HPV și în general sunt procese benigne autolimitate care produc particule virale transmisibile. ADN-ul acestor leziuni este normal (diploid) și virusul proliferază separat de ADN-ul gazdă (episomal). În contrast, leziunile de grad înalt H-SIL sunt caracterizate de atipii nucleare, un aspect care se corelează cu caracterul lor aneuploid. Leziunile sunt cel mai frecvent asociate cu tipurile oncogene de HPV și au potențialul de transformare

malignă, fiind frecvent precursori ai cancerului cervical. Are loc integrarea ADN-ului viral în AND-ul celulei gazda.

### 3.2. Factori etiologici de risc

Modificările genetice pot apărea mult înaintea celor histologice, ceea ce ar putea permite, cel puțin teoretic, diagnosticul precoce pe baza unui patern cromozomial stabilit. În ultima vreme, s-a reușit determinarea unor "tipuri de populație" cu risc crescut de îmbolnăvire.

Colul ca și parte componentă a uterului suferă modificări hormonale, repetate și întinse pe o mare perioadă de timp, de la pubertate și până la menopauză. În același timp, viața genitală activă este dominată de multiple intervenții cu caracter mecanic, fizic, chimic și bacteriologic care nu pot fi desconsiderați și care pot deveni importanți factori de risc, ceea ce face boala să apară din adolescență și să continue a fi întâlnită până în jurul vârstei de 65 de ani. În aceeași categorie se încadrează și metodele anticonceptionale de tip hormonal, orale, care produc dereglări ale mozaicului endocrin comun al femeii.

Igiena sexuală deficitară, numărul crescut al partenerilor sexuali, fumatul, numărul crescut de nașteri, sunt factori favorizanți de mare importanță.

Numeroase studii au evidențiat faptul că Vitamina C, betacarotenul, retinolul și acidul folic au un efect favorabil, crescând rezistența generală și specială împotriva cancer de col uterin.

S-a remarcat și dovedit o frecvență mult crescută a neoplaziei intraepiteliale cervicale la femeile care au fost supuse unui tratament imunosupresor și la cele cu sistem imunitar deficient.

Fumatul este considerat în ultimul timp un factor de risc pentru cancerul cervical: riscul de cancer este de două ori mai mare la fumatoare decât la nefumatoare; acest risc este în relație cu durata și cu intensitatea fumatului; în mucusul cervical al fumatoarelor s-a pus în evidență nicotina, cotinina și alte substanțe mutagene, care ajung pe cale sanghină în țesutul cervical.

Imunosupresia ca și factor de risc este susținută de incidența mai mare a infecțiilor cu HPV și CIN la femeile cu transplant renal, hepatic, la bolnavele dializate, la pacientele HIV- pozitive, sau cu lupus eritematos. Imunosupresia terapeutică induce modificări în profilul anticorpilor circulanți, ori se știe că infecția cu HPV este dependentă de interacțiunea dintre virus, celulele gazdă infectate și sistemul imunitar al gazdei. De aceea la bolnavele supuse imunopresiei, se preconizează depistarea leziunilor precursoare (CIN) printr-un frotiu citotumoral efectuat semestrial și un examen colposcopic anual.

### 3.3. Parametrii epidemiologici ai cancerului de col uterin

#### a. Factori intrinseci:

✓ **Vârsta:** între 35-65 ani se grupează marea majoritate a cazurilor (70%); sub 35 ani aproximativ 30%, tendința fiind de deplasare a incidenței spre vârste mai tinere.

✓ **Statusul endocrin:** rolul estrogenilor sau progesteronului în patogeneza nu este stabilit încă. După unii autori au rol favorizant, după alții protector. Dietilstilbestrolul administrat la mamă în timpul sarcinii poate genera cancer uterin, la producții de concepție feminini. Anticoncepționalele hormonale, ar avea după unii un rol protector, după alții un rol favorizant. S-a constatat că trecerea cancerului din forme neinvazive în forme invazive, coincide cu perioada „furtunii hormonale” care precedă instalarea menopauzei, ceea ce atestă posibilul rol al unor influențe hormonale endogene.

✓ **Factori genetici, familiali:** cercetările de genetică au evidențiat prezența unor modificări cromozomiale în unele displazii și în carcinomul intraepitelial, statuând conceptul de malignitate la nivel cromozomial. Aceste studii deschid calea precocității diagnosticului de la faza histologică la cea genetică. Procentul în care sunt prezenți anumiți cromozomi markeri în epiteliul displazic, se suprapune peste cel în care displaziile evoluează spre carcinom intraepitelial și apoi spre carcinom invaziv.

✓ **Alimentația:** femeile care consumă cantități reduse de fructe și legume pot prezenta risc crescut, de altfel persoanele supraponderale dezvoltă mai adesea adenocarcinom cervical.

✓ **Contraceptivele orale:** utilizarea pe termen lung a contraceptivelor orale crește riscul îmbolnăvirii direct proporțional cu durata administrării. Riscul scade în momentul opririi consumului, astfel la femeile care au utilizat pilule o perioadă de peste 5 ani riscul s-a dublat, acesta revenind la normal după 10 ani de la încheierea tratamentului.

✓ **Sarcini multiple:** multiparele cu 3 sau mai multe sarcini la termen prezintă un risc crescut pentru dezvoltarea carcinomului cervical, mecanismul acestui proces nu a fost complet elucidat. Există mai multe teorii legate de expunerea repetată la HPV, la modificările hormonale apărute în sarcină sau la fragilitatea sistemului imunitar al gravidelor.

✓ **Prima sarcină la vârstă fragedă:** femeile care au avut o sarcină la termen înainte de 17 ani, prezintă risc de 2 ori mai crescut pentru dezvoltarea cancerului de col uterin în timpul vieții față de cele care rămân însărcinate la 25 de ani sau după această vârstă.

✓ **Statutul economic social:** sărăcia reprezintă un factor de risc, datorită limitării accesului la screening și tratament.

#### **b. Factori extrinseci:**

✓ **Factori de mediu:** în ultimele studii efectuate nu se mai constată o mare diferență între mediul urban (incidență mai mare) și cel rural, ca o expresie a expunerii diferite la factori poluanți de mediu, radioactivitate naturală mai crescută, etc.

✓ **Rolul sexualității în carcinogeneza cervicală:** neoplazia cervicală apare numai la femeia sexual activă, ceea ce a generat ideea transmiterii prin contact sexual a unui agent carcinogen la femeia receptivă. Majoritatea autorilor moderni incriminează un virus și anume virusul herpetic genital de tip II. Alături de virusuri au mai fost cercetați și alți agenți oncogeni posibili: infecții bacteriene, parazitare, cu micoplasme, dar se consideră că aceștia nu au o corelație etiologică directă cu neoplazia cervicală, ci reprezintă un indicator al „poluării sexuale”. Actul sexual reprezintă elementul pivot în carcinogeneza cervicală. Numeroși parametri se referă la acest factor: debutul precoce al vieții sexuale, frecvența coitului, parteneri sexuali multipli, poluare și promiscuitate sexuală, practici anticonceptionale cu diferite substanțe, numărul nașterilor și al avorturilor. Principalul parametru de risc pare însă să fie debutul precoce al activității sexuale.

## **4. SIMPTOMATOLOGIE**

Cancerul de col uterin este considerat o boală „tăcută”, întrucât stadiile incipiente ale acestei boli pot fi complet asimptomatice. Simptomele nu apar de obicei decât după ce modificările precanceroase devin canceroase și invadează țesuturile din apropiere.

Simptomatologia cancerului de col uteri este destul de săracă, cel puțin în stadiile inițiale, pentru a devenii caracteristică, sugestivă și supărătoare în stadiile avansate.

Semnăla de alarmă care trebuie să pună în gardă orice femeie este *sângerarea*. Aceasta este redusă cantitativ, cel puțin la debutul afecțiunii, este inconstantă și episodică, determinată în mod special de raportul sexual.

În paralel, simptomatologia se completează cu: *leucoree*, la început albicioasă, apoi rozată și în final fetidă; *secrețiile vaginale* devin tot mai abundente și urât mirositoare, amestec de cheaguri de sânge în secreție; *durerea* apare la nivelul fundurilor de sac vaginale, sau cu caracter pelvin, la început resimțită ca o senzație de jenă, pentru ca treptat să crească în intensitate. Această triadă, semnalează apariția fenomenelor inflamatorii asociate, având caracter extensiv.

În carcinomul invaziv simptomatologia cuprinde: *metroragii* constante, spontane sau la atingere, uneori abundente, *leucoreea* cu fetiditate caracteristică, are aspect purulent murdar,

adeseori hemoragică (aspect de zeamă de carne), *durerea* apare tardiv în formele avansate, extinse.

Simptomatologia se completează progresiv cu semnele generale de intoxicație neoplazică: anemie, inapetență, instabilitate psihică, facies cu paloare caracteristică, febră oscilantă (în formele suprainfectate), precum și alte elemente sugestive ale invaziei tumorale.

În ceea ce privește modificările locale care apar în cazul cancerului de col uterin, examenul cu valve pune în evidență modificări sugestive vizibile macroscopic astfel:

➤ în cancerul de col uterin preinvaziv - de cele mai multe ori colul uterin are aspect normal, uneori se prezintă sub forma unei eroziuni;

➤ în cancerul de col uterin invaziv – la nivelul colului uterin apare la început o ușoară înmugurire în jurul OCE, de culoare roșie, bine circumscrisă, friabilă ce sângerează ușor la atingere. Această înmugurire apare pe fondul unei „eroziuni”, la care o zonă a ei a câștigat un caracter nou: aspect exofitic sau erodat, friabilitate sau o consistență dură cu tendință accentuată la sângerare.

Într-o fază mai avansată tumoarea crește putând lua una din formele anatomoclinice:

- ✓ *forma vegetantă*: are aspect conopidiform, este friabilă și sângerează ușor la atingere;
- ✓ *forma ulcero-vegetantă*: apare sub forma unei ulceratii adânci;
- ✓ *forma infiltrativă*: zona afectată apare indurată, dură, de culoare roz palidă; apare predilect endocervical, colul luând aspect de „butoiaș”.

## 5. DIAGNOSTIC

În ceea ce privește diagnosticul, acesta dispune de o secvențialitate bine determinată, care trebuie păstrată, cu foarte bune rezultate: anamneza; palparea sânilor, regiunilor axilară și supraclaviculară; inspecția vulvei și biopsie dacă este indicată; inspecția vaginului și cervixului prin colposcopie, citologie și biopsie; examinare vaginală și rectală; examinarea membrilor inferioare urmărind comparativ eventuale tumefacții; palparea abdomenului și a foselor iliace; markeri tumorali (SCC-scuamos, CA-25- adenocarcinoma); ecografie aparat renal; computer tomografie, imagistica în rezonanță magnetică nucleară, scintigrafie osoasă, laparoscopie, cistoscopie, rectoscopie; biopsia (termenul final al explorării dar și cel care conferă certitudinea diagnostică).

Pentru stadiile de cancer de col mai avansate, diagnosticul presupune folosirea în afara modalităților deja enunțate, a celorlalte modalități diagnostice respectiv radiologice, imagistice, biologice, care vor stabili stadiul evolutiv al neoplaziei.

Anamneza poate asigura o orientare a clinicianului asupra pacientelor cu risc de a dezvolta o neoplazie cervicală la un moment dat. Din acest punct de vedere se pot distinge trei categorii: risc scăzut (femei fără activitate sexuală sau cu vârsta peste 60 de ani, cele care folosesc contraceptive de tip barieră); risc mediu (femei cu activitate sexuală obișnuită cu avorturi și sarcini multiple); risc crescut (femei cu igiena sexuală precară, cu parteneri multipli și debut precoce al vieții sexuale).

### 5.1. Diagnostic clinic

În ceea ce privește diagnosticul clinic, acesta include inspecția și palparea organelor pelvine, incluzând ca etape obligatorii examenul cu valve, tușeul vaginal și tușeul rectal.

Există forme preclinice ale cancerului de col uterin, din această categorie fac parte cancerul in situ, alături de celelalte tipuri de neoplazii intraepiteliale cervicale (CIN<sub>I</sub> – CIN<sub>III</sub>)

Pentru formele clinic manifestate, care au o simptomatologie caracteristică, diagnosticul pozitiv este relativ ușor, stadializarea fiind problema principală.

*Examenul cu valve* – pune în evidență o formațiune tumorală dezvoltată exocervical, vegetantă, friabilă, cu contururi neregulate, hemoragică.

- *În forma exocervicală ulcerată*, examenul cu valve descoperă pe una din buzele colului o mică pierdere de substanță localizată excentric față de orificiul extern al colului, cu fundul inmugurit și acoperit de cheaguri și depozite necrotice.

- *În forma endocervicală*, examenul cu valve nu furnizează nici o informație, la examenul cu histerometrul se constată neregularitatea cavității endocervicale, explorarea fiind urmată de hemoragie.

*Tuseul vaginal* - se palpează o formațiune proliferativă căreia i se poate aprecia consistența, friabilitatea și caracterul hemoragic. Tot această manevră permite aprecierea infiltrării neoplazice a fundurilor de sac vaginale, a porțiunii juxta-cervicale a parametrelor și a pereților vaginali.

*Tuseu combinat vagino-rectal* – abordează parametrele, stabilind gradul de infiltrație tumorală, caz în care în locul unui spațiu liber și suplu între col și peretele pelvian se va decela o indurație care se poate prelungi până la perete.

## 5.2.Diagnostic paraclinic

Prima dovadă evidentă care a făcut legătura între HPV și cancerul de col uterin a constat în recunoașterea unor modificări celulare specifice, care au fost atribuite unui efect viral citopatic. Introducerea în practică a citologiei cervicale exfoliative pe scară largă de către Papanicolau și Traut a permis studiul modificărilor celulare microscopice. Folosirea pentru prima dată a termenului de atipie cu koilocite ( de la grecescul koilos=gaură) aparține lui Koss și Durfee, pentru a identifica un aspect frecvent întâlnit la examenul citotumoral și numit până atunci displazie. Ulterior, s-a demonstrat că acest aspect al koilocitelor este dat de efectul citopatic al HPV.

❖ **Testarea HPV** - în forma sa subclinică infecția cu HPV ia aspectul colposcopic al zonei de transformare atipică, în care leziunile sunt evidente numai după aplicare de acid acetic, sunt prezente și înafara zonei de transformare, au un aspect alb strălucitor, cu margini zimțate, cu dispoziție a vaselor orizontală ( aspect de păianjen) și sunt iod pozitive.

Citologic infecția subclinică cu HPV, se încadrează în HGSIL (CIN<sub>I</sub>). Semnul patologic particular îl reprezintă prezența koilocitelor ( celule scuamoase cu nucleii hiper cromatici, neregulați, înconjurați de un halou citoplasmatic), iar în lipsa koilocitelor diferențierea de CIN se face prin aspectul binucleat al celulelor, cu keratinizare a citoplasmei și prezența mitozelor.

**Testare HPV și tipizarea virală s-a propus ca o metodă de screening justificată prin:**

- dificultățile de diagnostic cito-colposcopic când leziunile virale și de CIN coexistă;
- categoriile citologice considerate suboptimale, LGSIL și ASCUS s-au dovedit că omit leziuni cu grad ridicat de anomalii până la 20% din cazuri;
- cazurile cu citologie negative dar pozitive la testare HPV cu risc crescut oncogen, au dezvoltat în următorii doi ani o formă de CIN;
- pacientele cu citologie LGSIL și ASCUS (CIN<sub>I</sub>), au prezentat o progresiune către CIN<sub>III</sub> în 9% din cazuri; toate aceste paciente au fost testate pozitiv pentru HPV cu risc ridicat.

❖ **Examenul citologic vaginal**

Examenul citologic vaginal a ajuns la un înalt grad de acuratețe în depistarea cancerului colului uterin. El constituie o metodă valoroasă de depistare, datorită următoarelor calități:

- este o tehnică de examinare simplă, netraumatizantă, ușor de efectuat, acceptată cu ușurință de către femeia examinată, datorită caracterului ei neinvaziv;

- permite surprinderea bolii în stadii incipiente(carcinomul microinvaziv), precum și a leziunilor precanceroase a căror depistare și tratament realizează o profilaxie primară a bolii, mai ales în asociere cu metodele colposcopice;
- are un grad de acuratețe ridicat(sensibilitate și specificitate) care poate ajunge la 90-95%;
- are o aplicabilitate teoretică nelimitată, putând cuprinde practic întreaga populație feminină cu risc, fapt care îi conferă o deosebită valoare și indicație ca metodă de screening în masă;
- este rentabilă, întrucât se adresează unei boli cu procent apreciabil de morbiditate și mortalitate;
- se poate repeta pe o perioadă lungă din viața femeii;
- este una dintre cele mai ieftine mijloace de investigație de laborator, nefiind necesar un instrumentar special.

Inițial **testul citologic Babeș - Papanicolau** a evidențiat 5 categorii de frotiuri: **C<sub>I</sub>**– celule normale fără atipii, **C<sub>II</sub>**– celule cu unele atipii, fără suspiciune de malignitate, **C<sub>III</sub>** – celule cu atipii având unele suspiciuni, fără să se poată afirma malignitatea, **C<sub>IV</sub>**– celule izolate cu atipii sugerând cert malignitatea, **C<sub>V</sub>**– celule maligne în placarde. În ultimul timp rezultatul citologic nu se mai exprimă prin cele 5 tipuri descrise, ci tinde să anticipeze diagnosticul histopatologic, evidențiind diferite grade de CIN.

#### ❖ **Colposcopia**

Colposcopia permite identificarea unei patologii aflate sub limita percepției clinice (leziunile virale, displazii cervicale, carcinom microinvaziv) pe baza caracterelor tisulare și histochemice care condiționează imaginile colposcopice. De asemenea, apreciază gravitatea leziunilor, permite efectuarea biopsiei dirijate, stabilește modalitatea de terapie a leziunilor cervicale în funcție de tipul, topografia și întinderea leziunii, vârsta pacientei și dorința de maternitate. Concordanța dintre imaginile colposcopice, reflectarea citologică și substratul histopatologic constituie modalitatea diagnostică de rafinament a leziunilor cervico-vaginale.

*Testul Lham – Schiller* – se efectuează înaintea colposcopiei și se bazează pe afinitatea tinctorială a glicogenului din celulele epitelului pavimentos normal, față de iod. Lipsa de încărcare cu glicogen a epitelului atipic (și neoplazic), determină o zonă lacunară necolorată (iod negativă) contrastând cu epitelul sanatos colorat în brun întunecat. În lipsa colposcopiei și acest test poate fi folosit pentru țintirea biopsiei.

Imaginile colposcopice sunt condiționate ca aspect și intensitate de o serie de elemente morfologice, dintre care fundamentale sunt: grosimea și transparența epitelului de înveliș, raportul dintre epiteliu și stromă, caracterul vascularizației, permițând evaluarea gravității leziunilor. Criterii de apreciere a gravității leziunilor: congestia intensă la nivelul stromei subiacente, anomalii în aspectul și distribuția vaselor, caracterul polimorf și/sau asociat al imaginilor colposcopice, posibilitatea de a efectua biopsii dirijate din zonele suspecte.

#### ❖ **Biopsia**

Biopsia reprezintă metoda suverană de diagnostic a leziunilor preneoplazice a CIN-ului și carcinoamelor cervicale, nici un plan terapeutic neputând fi conceput fără un examen biopsic. În displazii și carcinomul microinvaziv, biopsiile trebuie să faciliteze studiul minuțios al morfologiei nucleilor și raportul leziunii cu țesutul conjunctiv, pentru aceasta fiind necesare următoarele condiții: fragmentul să conțină suficient țesut conjunctiv; fixatorul folosit să fie un fixator nuclear conținând acid acetic(fixatorul lui Bouin); fragmentele să fie bine orientate în blocul de parafină în cursul tehnicii histologice; un tratament antiinflamator în caz de dubiu și repetarea biopsiei.

Examenul histopatologic al pieselor prelevate, se poate face extemporaneu, folosind tehnica la criostat, sau este folosită tehnica clasică de includere la parafină. După colorarea secțiunilor cu tehnicile de colorație uzuale, se face examinarea histopatologică, interpretarea și

diagnosticarea de către histopatolog. Examenul histologic este cel care va stabili diagnosticul de certitudine.

În formele clinice manifeste, citologia și colposcopia își pierd din interes, porțiunea tumorală fiind evidentă. În schimb, biopsia este obligatorie pentru diagnosticul diferențial (sifilis, tuberculoză) și pentru a aprecia tipul de leziune histologică. *Cistoscopia* și *rectoscopia* se indică în cazul unei suspiciuni clinice de invadare loco-regională. *Urografia* este obligatorie pentru a aprecia o eventuală compresiune a căilor excretorii. *Tomografia* și examenul de rezonanță magnetică nucleară nu prezintă un interes deosebit. *Limfografia* preconizată pentru a pune în evidență metastazele ganglionare, are un grad ridicat de rezultate fals negative. *Pelviscopia* retroperitoneală, permite evaluarea chirurgicală a ganglionilor interiliaci.

#### ❖ **Conizația**

Poate avea un dublu scop: ca procedeu diagnostic și terapeutic. Ea se efectuează când clinic sau colposcopic există un col nelezional dar cu etiologie suspectă (C<sub>III</sub>) sau pozitivă (C<sub>IV</sub> - C<sub>V</sub>), sau când există un col clinic suspect și/sau colposcopic și citologic și cu un rezultat histopatologic de displazie severă (CIN<sub>III</sub>).

### **5.3. Evaluarea gradului de extensie tumorală**

Diagnosticul paraclinic de extensie lezională implică metode suplimentare de investigație, care au drept scop stabilirea exactă a extinderii procesului neoplazic. Evaluarea acestei invazii se face prin examinări imagistice:

**Limfografia.** Neoplasmul de col metastazează cu predilecție pe cale limfatică. Pentru evidențierea extensiei limfatice se efectuează limfografia prin injectarea într-un vas limfatic distal, de lipiodol ultrafluid, care opacifiază ganglionii limfatici. Hipertrofia ganglionară cu alterarea structurii interne semnifică invazia neoplazică.

Opacifierea rămâne prezentă timp de 8 luni până la un an, ceea ce permite dirijarea radioterapiei postoperatorii țintite, ca și urmărirea evoluției ganglionare sub tratament chimioterapic sau radioterapic.

Tendința modernă de limitare a radicalității intervențiilor în chirurgia oncologică se aplică și în cazul cancerului de col uterin. Cartografierea limfatică și biopsia ganglionului santinelă reprezintă una dintre cele mai revoluționare tehnici în chirurgia oncologică în ultimii ani.

**Cistoscopia** pune în evidență modificări precoce ale invaziei pereților vezicali până la metastaze deja constituite.

**Urografia intravenoasă** permite evaluarea lezării tractului urinar, ca și studierea funcționalității renale. Se pot evidenția amprente ale pereților vezicali, devieri, compresiuni sau stenoze ureterale, staza, hidronefroza, rinichi nefuncțional, care întunecă prognosticul.

**Rectoscopia** face posibilă depistarea invadării peretelui anterior rectal în procesul tumoral.

**Irigografia și irigoscopia** verifică integritatea rectului și a porțiunilor imediat superioare din intestinul gros, permițând stabilirea gradului de lezare a acestuia de procesul neoplazic.



**Venografia** permite studierea modificării rețelei venoase pelvine și extrapelvine, dându-ne date indirecte și despre starea maselor ganglionare invizibile limfografic.

**Tomografie computerizată (CT)** cu substanță de contrast i.v. – evidențiază modificările aparatului urinar (poate înlocui urografia), precum și ganglionii pelvini (are o specificitate de 97% și sensibilitate de 25%) și lombo-aortici (sensibilitate de 75% și specificitate de 91%).

Computer tomografia de torace se indică în cazul prezenței metastazelor pulmonare. Aprecierea chirurgicală a invaziei ganglionilor pelvini și lombo-aortici este opțională, iar utilizarea PET este încă în studiu.

Computer tomografia, ecografia abdominală sau intravaginală și limfografia, nu reprezintă investigații recomandate de rutină în evaluarea preterapeutică a cancerului invaziv al colului uterin, dar pot fi folosite opțional.

**IRM ( imagistică prin rezonanță magnetică)** reprezintă metoda cea mai precisă de examinare a pelvisului feminin, fiind considerată superioară tomografiei computerizate în evaluarea extensiei tumorale și capabilă să aprecieze interesarea ganglionară. Rezonanța magnetică nucleară, oferă date cât mai exacte asupra extensivității cancerului și permite o perfectă delimitare anatomică, eventual întărită prin produse de contrast IRM.

În multe din cazuri, IRM oferă informații care nu pot fi vizualizate prin radiografie, ultrasonografie sau tomografie computerizată.

Aspectul caracteristic IRM al uterului permite identificarea imediată a aspectelor anormale. De asemenea permite evidențierea foarte precisă ( comparativ cu a altor metode) a neoplaziilor, indicațiile cele mai frecvente ale examenului IRM pelvian făcându-se atunci când rezultate la examenul CT sau ecografic sunt incerte, dar și pentru stadializarea radiologică T.

Cancerul de col uterin are semnal intermediar în T<sub>2</sub> (hiponormal față de mucoasa cervicală normală și hipernormal față de stroma internă fibromusculară). Crucial pentru diagnostic este aprecierea irigației stromei fibroase cervicale ( afectarea stromei). Hiposemnalul diferențiază stadiul I<sub>B</sub> de II<sub>B</sub>.

Căuterea extensiei tumorale în vagin ( cel mai bine apreciată pe secțiuni axiale și sagitale) se face în secvențele T<sub>2</sub> și T<sub>1</sub> postcontrast ( diferențiază stadiul II<sub>A</sub> de II<sub>B</sub>). În continuare se inspectează parametrele pentru extensia extracervicală a tumorii, secvențe T<sub>1</sub> fără saturație de grăsime și T<sub>2</sub> și T<sub>1</sub> postcontrast cu saturație de grăsime. Sunt foarte sensibile pentru extensia în parametre – stadiul III<sub>B</sub> al bolii.

Se urmăresc secvențele imprecis delimitate ce infiltrează grăsimea parametrilor hiperintensă, respectiv hipersemnal infiltrativ al grăsimii parametrilor. IRM apreciază statusul ureterelor în secțiuni axiale și/sau sagitale în secvențe T<sub>2</sub> pentru dilatări anormale consecutiv invaziei neoplazice – stadiul III<sub>B</sub>.

În secțiuni axiale și sagitale T<sub>2</sub> și T<sub>1</sub> cu contrast, se verifică ocuparea și invazia planurilor tisulare ce separă colul uterin de vezica urinară sau rect - stadiul IVA.

Inspecția pereților laterali pelvieni, se face nu doar pentru precizarea extensiei directe tumorale ci și pentru precizarea adenopatiilor. Esențial de evidențiat este invazia parametrilor și afectarea stromei fibroase. Acuratețea stadializării IRM este între 76-92%.

## 6. EVOLUȚIE ȘI PROPAGARE

Evoluția cancerului cervical este progresivă invadând țesuturile și organele învecinate, sau metastazând la distanță.

Extensia tumorii la nivelul colului uterin se poate face prin intermediul structurilor vasculare limfatice sau nervoase existente în structura parametrelor.

Stadiile precoce ale cancerului cervical sunt definite prin consens ca fiind stadiile I - II<sub>A</sub>, în care nu se evidențiază clinic extensia parametrială. Invazia tumorală parametrială este corelată în toate cazurile cu metastazare în ganglionii pelvici, spre deosebire de metastazarea ganglionară care poate exista în absența invaziei parametriale. Invazia parametrială apreciată stadial clinic nu corespunde stadiului histologic, astfel în stadiul I, invazia parametrială este prezentă în 18% din cazuri, iar în stadiul II în 34% din cazuri. Invazia tumorală parametrială poate fi discontinuă, prin prezența unor insule izolate de celule tumorale într-un parametru aparent neafectat, fapt care explică apariția recurențelor în stadiul I.

În stadiile I<sub>B1</sub>, riscul de invazie parametrială este redus când tumorile sunt mai mici de 2 cm, indiferent de tipul histologic și de gradul de diferențiere.

Metastazarea limfatică pelvică și paraaortică poate fi prezentă în 0-31%, respectiv 0-21% în formele precoce ale cancerului de col uterin.

În 30% din cazuri, ganglionii pelvici pot fi afectați fără să existe invazie parametrială, rata de supraviețuire fiind de 71%, în contrast cu afectarea concomitentă parametrială și ganglionară, unde rata de supraviețuire scade la 41%.

*Căile limfatice de propagare sunt în număr de 3: canalul limfatic anterior (ajunge la ganglionii paracervicali, obturatori și iliaci externi), canalul limfatic posterior (se termină în ganglionii hipogastrici) și canalul limfatic sacrat (se termină în ganglionii sacrați și promontorien).*

*Grupurile ganglionare pot fi împărțite în:*

- *prima stație ganglionară* – formată din: ganglionii ureterali sau paracervicali, obturatori, iliaci externi și interni (hipogastrici) și ganglionii sacrați.

- *a doua stație ganglionară* – este formată din: ganglionii iliaci comuni aortici și inghinali.

Introducerea conceptului de ganglion santinela (GS) în cancerul cervical incipient, a constituit un pas important în chirurgia oncologică modernă. Conceptul GS se bazează pe ipoteza prin care drenajul bazinului limfatic ce provine de la nivelul colului uterin se face secvențial și pe faptul că primul ganglion afectat, funcționează ca un filtru în calea difuziunii celulare tumorale. Posibilitatea ca metastazarea limfatică să se producă sărind acest ganglion este extrem de rară. Levenback a demonstrat pentru cancerul cervical că, în cazul în care GS nu este invadat, șansele ca ceilalți ganglioni pelvici să nu fie afectați este de peste 95%. Cele mai frecvente localizări ale GS au fost identificate în grupul iliac extern (43%), obturator (26%), parametrial (21%), restul grupurilor sub 10%.

Grupurile ganglionare frecvent prinse în procesul de propagare sunt: ganglionii obturatori, iliaci externi, hipogastrici, ganglionii de la bifurcarea arterei iliace și cei sacrați.

În cancerul de col, procesul infiltrativ este limitat la pelvis. Metastazele hepatice, pulmonare sau osoase sunt rare. În evoluția procesului infiltrativ parametrial, acesta se poate extinde până la nivelul pereților pelvieni, prinzând vezica urinară și rectul.

Ureterele sunt multă vreme respectate, dar procesul tumoral duce la stenozarea lor prin compresiune, determinând hidronefroză, infecții urinare, uremie (cauză de deces în 60% din cazuri). O altă parte din bolnave decedează prin sângerări vaginale.

## 7. PROGNOSTIC

În aprecierea prognosticului afecțiunii, se iau în considerație o serie de elemente ca: vârsta, localizarea, natura histologică, gradul diferențierii celulare, asocierea cu alte stări patologice sau fiziologice, și în special stadiul.

*Stadiul clinic*, reprezintă cel mai important element de prognostic. În stadiul I vindecarea la 5 ani este de 90-92%, în stadiul II de 75-80%, în stadiul III în jurul a 40%, iar în stadiul IV este cu totul excepțională. Alte elemente de apreciere a prognosticului sunt: *dimensiunile tumorii* (cu cât tumoarea este mai mică cu atât prognosticul este mai bun), *infiltrarea parametrelor* (prognosticul este mai bun cu cât infiltrarea parametrelor este mai redusă sau absentă), *ganglionii* dau indicații prognostice importante (în stadiul I fără adenopatie confirmată histologic, supraviețuirea la 5 ani este de 92,8%, iar cu adenopatie de 60%, în stadiul II discrepanța este și mai mare: 81,4% respectiv 14,3%), *gradul diferențierii celulare* (cancerul spinocelular cu perle epiteliale, au un prognostic mai bun decât cele nediferențiate), *vârsta bolnavilor* (la același stadiu clinic prognosticul este mai bun, cu cât debutul bolii a avut loc la o vârstă mai avansată).

Se poate spune că prognosticul cancerului cervical este legat în ultimă instanță de însăși biologia bolii, fiind o rezultată a tipului histologic, a ritmului evolutiv, a gradului de agresivitate, a gradului de extensie, etc.

## 8. PROFILAXIA

În actualele condiții de viață și de muncă, riscul cancerigen este în continuă creștere în lumea întreagă, datorită multiplicării atât a factorilor cât și a condițiilor care influențează direct cancerizarea, precum și a celor care favorizează sau grăbește apariția și evoluția procesului epidemiologic al bolii.

În acest context și organizarea unor măsuri de prevenire și combatere al bolii prezintă anumite particularități și este de multe ori dificil de realizat, dată fiind natura variată a factorilor de risc, a localizărilor bolii canceroase, a debutului insidios și cu totul necaracteristic. De aceea, prevenția și combaterea la nivel populațional presupune un complex de măsuri cuprinse în acțiunea globală de supraveghere epidemiologică, clinică și prin variate screening-uri de laborator (citologice, imunologice, serologice, radiologice). Toate aceste acțiuni fac parte dintr-un program național de combatere a cancerului.

Prevenția primară rămâne un deziderat major cu mare valoare medicală și economică, încă greu de realizat, de evaluat; numai studiile epidemiologice multidisciplinare pot realiza progrese în depistarea și neutralizarea factorilor de agresiune din mediul de viață și de muncă, ca și depistarea grupurilor populaționale cu risc crescut, cu stări de predispoziție endogenă, eventual ereditar determinată.

Prevenția cancerului nu se limitează însă numai la prevenirea apariției leziunilor canceroase prin îndepărtarea sau limitarea acțiunii factorilor de risc, ceea ce constituie etapa *prevenției primare*. Acțiunea are un sens mult mai larg, incluzând acțiunile concomitente de depistare a bolii în faze de debut, în stadii preclinice, de latență sau doar cu potențial de transformare canceroasă. Aceasta constituie etapa *prevenției secundare*, care a cunoscut o oarecare dezvoltare și a câștigat aprecierea oncologilor, dar ea riscă să estompeze valoarea primordială a prevenției primare cu mare eficiență medicală, socială și financiară. Depistarea precoce a recidivelor și metastazelor, când se mai poate obține o vindecare sau o prelungire a vieții, în condiții confortabile, formează obiectul *prevenției terțiare*, încă dominantă în boala canceroasă. Această etapă a prevenției vizează evitarea invalidității, a stării de dependență socială a bolnavilor. Pentru eficiența ei, comparativ cu celelalte două forme, prevenția terțiară are o valoare socială și economică limitată, însă, cu implicații umanitare deosebite și diagnosticare

precoce. În cadrul programelor prevenționale naționale sunt incluse acțiuni generale care urmăresc: depistarea și neutralizarea FR; depistarea stărilor precanceroase, a stadiilor incipiente de boală; dispensarizarea postterapeutică a bolnavilor, în scopul prevenirii recidivelor și a metastazelor. În același timp, programele anticanceroase prevăd metode și mijloace particulare de neutralizare a acțiunii la nivel populațional a unor FR, al căror potențial oncogen este recunoscut sau prezintă o anumită probabilitate. Programele naționale de combatere (de luptă) anticanceroase includ numeroase prevederi referitoare la prevenția secundară a neoplaziilor maligne. Organizarea de *screening-uri* pentru depistarea și tratarea stărilor precanceroase, constituie o operațiune de mare importanță în prevenția și combaterea cancerului. În această acțiune complexă și de mare răspundere medicală și socio-economică este necesară angajarea întregii rețele medicale, cu participarea nemijlocită a medicilor de familie, care în cadrul supravegherii active a populației au posibilitatea de a sesiza existența acestor leziuni și a căror contribuție la acțiunea generală de combatere împotriva cancerului trebuie să sporească.

Depistarea precoce a cancerului constituie un aspect principal al prevenției primare, care poate îmbunătăți prognosticul bolii, obținându-se supraviețuiri prelungite. Studiile epidemiologice și ecologice din ultimii ani au evidențiat dereglarea pronunțată a unor echilibre ecologice care au generat noi și variate cauze pentru declanșarea bolii canceroase. Pornind de la datele furnizate de diverse studii epidemiologice colaborative internaționale, s-a evidențiat complexitatea structurii procesului epidemiologic și implicit, a măsurilor adecvate de prevenție a bolii.

*Prevenția cancerului de col uterin:*

- Cancerul de col uterin are o cauză cunoscută;
- Poate fi prevenit prin screening și urmărirea fiecărui caz în parte;
- Poate fi vindecat în cazul în care este depistat în stadii incipiente.

Obiectivele chemoprevenției sunt inhibarea carcinogenezei, a inițierii și promovării procesului malign. Eficiența acestei acțiuni poate fi argumentată prin date ale științelor de bază, prin concluziile studiilor epidemiologice și ale trialurilor clinice. Cunoașterea factorilor celulari incriminați în formarea și progresia neoplaziei ( controlul proliferării și diferențierii celulare, mecanismele apoptozei, mecanismele diseminării tumorale) și acționarea asupra acestor ținte la nivel molecular ( stadiu de cercetare). Principala măsură de profilaxie constă în administrarea unui **vaccin recombinat tetravalent pentru Virusul Papilloma Uman tipurile 6, 11, 16, 18.**

Vaccinarea adolescentelor împotriva HPV 16 și 18 alături de screening-ul citologic pentru cancerul de col uterin la un interval de 3 ani ar putea reduce incidența cancerului de col uterin cu 94% în comparație cu lipsa oricărei intervenții (Goldie et al, 2004). Astfel se vor reduce în mod semnificativ numărul anomaliilor detectate la testele de screening, anomaliile care necesită supraveghere medicală în timp. Eficacitatea screening-ului în ceea ce privește cancerul de col uterin crește în paralel cu frecvența testării. Formele agresive și leziunile premaligne au mai puține șanse de a scăpa detectării atunci când intervalul dintre testări este mai scurt. Cu toate acestea, beneficiile adiționale aduse de fiecare testare suplimentară scad progresiv odată cu creșterea frecvenței.

## 9. TRATAMENT

Tratamentul cancerului de col uterin este complex folosind multiple mijloace terapeutice, care trebuie să se succedă și să se combine - iradiere, chirurgie, chimioterapie, tratament adjuvant. Momentul aplicării fiecărei secvențe terapeutice ține de analiza detaliată a fiecărui caz, de stadiul bolii, de starea locală și generală a pacientei, căpătând forma unei adevărate strategii terapeutice. Decizia este luată în comun de către o echipă complexă formată din ginecolog, oncolog, anatomopatolog, radioterapeut și chimioterapeut.

Înaintea stabilirii strategiei terapeutice este necesar un bilanț general ce cuprinde examen genital complet (cu stadializarea clinică); examen clinic general, radiografie pulmonară, EKG, hemoleucograma cu trombocite, probele sferei hepatice, ale sferei urinare, VSH, glicemie, ecografie, test de sarcină la bolnavele tinere, iar pentru stadiile avansate urografie iv, cistoscopie, rectoscopie și limfo-grafie.

Tratamentul urmărește în primul rând prognosticul vital, sacrificând funcționalitatea în favoarea radicalității oncologice - extinderea exerezei chirurgicale dincolo de limitele aparente ale leziunii tumorale, cu extirparea în bloc a căilor de propagare și a stațiilor limfatice satelite.

*Tratamentul cancerului cervical este un tratament complex, stadializat și individualizat.* Ca mijloace terapeutice se utilizează: chirurgia, radioterapia, chimioterapia și imunoterapia. Singurele care se aplică cu intenție de radicalitate sunt intervențiile chirurgicale și radioterapia.

## 9.1 Principii de tratament

Tratamentul chirurgical este bine condifcat și reprezintă principala secvență a planului terapeutic, iar rezultatele chirurgiei oncologice a cancerului de col uterin depind în mod direct și esențial de precocitatea tratamentului aplicat, putându-se vorbi de o vindecare reală, în măsura în care tratamentul a fost aplicat în stadiile incipiente, stadiile zero sau „in situ”.

Principala viză a chirurgiei, este radicalitatea, dar nu întotdeauna, radicalitatea absolută poate fi realizată. În aceste condiții practicându-se intervenții cu caracter de necesitate, fie chiar intervenții paleative, acestea fiind limitate de diversele stări sau complicații survenite în decursul evoluției bolii.

În consecință, intervențiile chirurgicale pentru cancerul de col uterin trebuie adaptate la stadiul în care boala a fost diagnosticată. Tehnicile chirurgicale pot fi împărțite în tehnici limitate (conizația și excizia, fiecare cu variante proprii) și tehnici extinse (histerectomia totală sau limfadenocolpo-histerectomia lărgită).

Unul dintre cele mai importante principii privind opțiunea terapeutică în orice formă de cancer este eficiența. În ordinea importanței, pe al doilea plan se situează ratele morbidității și mortalității. Din acest punct de vedere, evaluate pentru stadiile II<sub>A</sub> și I<sub>B</sub>, rezultatele chirurgiei primare și ale radioterapiei primare sunt comparabile.

Tratamentul chirurgical deține unele avantaje față de radioterapie:

1. Elementele furnizate de explorarea chirurgicală și histopatologică sunt utile pentru prognostic și pentru identificarea cazurilor ce prezintă riscuri mari pentru persistența bolii. În aceste cazuri (cca 20%) sunt necesare procedee diagnostice speciale în vederea selectării pentru aplicarea terapiilor adjuvante.

2. Cazurile ce prezintă riscuri mari de recurență vor fi dispensarizate diferit, ca mijloace și ritm.

3. Tratamentul chirurgical furnizează informații precise privind extensia cancerului cervical precum și în legătură cu alte tipuri lezionale incidentale, fără relație directă cu indicația operației.

4. În premenopauză, funcția ovarelor (normale) poate fi prezervată. Menținută prin conservarea unuia sau a ambelor ovare, funcția gonadală este manifestă până la vârsta obișnuită a menopauzei chiar dacă s-a practicat histerectomia radicală. Ovarul și trompa, conservate împreună pentru a nu induce deficite vasculare, sunt sedii neobișnuite pentru metastaze în stadiile I și II.

Reintervențiile impuse de condiții patologice dezvoltate la nivelul anexelor restante sunt rare. Cu toate acestea, decizia prezervării ovarelor trebuie analizată cu atenție. În cazurile aflate în postmenopauză, anexectomia este, desigur, regula. În premenopauză, conservarea ovarelor oferă importante beneficii în protecția față de osteoporoză, cardiopatii, afectarea troficității tisulare, stres psihologic.

5. Modificările funcționale și anatomice induse de radioterapie la nivelul tractului vaginal și consecințele acestora asupra vieții sexuale nu sunt prezente după tratamentul chirurgical primar. Chiar dacă este scurtat, vaginul se menține elastic și funcțional.

6. După tratamentul chirurgical primar, rata recurențelor este foarte mică. Aceeași constatare se poate face și în legătură cu complicațiile.

7. Din punctul de vedere al beneficiului psihologic s-a constatat că multe paciente preferă să aibă tumora extirpată și sunt reconfortate de poziția chirurgului în legătură cu reușita intervenției și absența extensiei bolii.

8. Indicațiile corecte și realizarea tehnicii în condiții normale asigură morbiditatea redusă a terapiei chirurgicale. Acest avantaj este o realitate atunci când operația este efectuată de chirurghi antrenați.

Volumul tumoral și starea parametrilor, atunci când nu se încadrează în stadiile I<sub>B</sub> / II<sub>A</sub>, eventual utilizând și mijloace paraclinice de evaluare, constituie principala contraindicație a tratamentului chirurgical. În absența patologiei medicale redutabile, femeile în vârstă (>70 de ani) pot fi operate cu condiția unei asistențe competente de medicină internă și ATI, echipamente și tehnică chirurgicală adecvate.

Patologia malignă în general, trebuie privită ca o patologie de tip sistemic cu posibilități evolutive multiple, cu evoluție și rezultate terapeutice diferite în funcție de stadialitate și tipul terapiei aplicate.

Terapia complexă radio-chimio-chirurgicală oferă cele mai bune rezultate terapeutice și prognostice, cu excepția cancerului preinvaziv (stadiu 0, *in situ*), la care este suficient tratamentul chirurgical; pentru stadiile I și II trebuie aplicată întotdeauna o terapie complexă radio-chimio-chirurgicală. Pentru stadiul 0, tratamentul chirurgical constă în conizație sau amputație de col uterin la persoanele tinere, care doresc să-și conserve funcția reproductivă și histerectomie totală cu sau fără păstrarea anexelor pentru persoanele la care funcția reproductivă nu este imperios necesară sau prezența vârstei peste 40 ani și eventuală patologie asociată.

Pentru stadiile I și II algoritmul terapeutic prevede radioterapie preoperatorie urmată de intervenție chirurgicală la 4-6 săptămâni după aceasta. Intervenția chirurgicală trebuie să fie întotdeauna de tip radical, constând în histerectomie radicală cu limfadenectomie pelviană, fiind o chirurgie de mare amploare, extirpând formațiunea tumorală (uterul, parametrele, anexele, 1/3 superioară a vaginului) și teritoriul limfatic regional (ganglionii iliaci externi, interni și obturatori).

Individualizarea tratamentului în cancerul de col uterin este unul din principiile de bază ale oncologiei moderne. În situația în care se urmărește conservarea potențialului reproductiv, radioterapia preoperatorie este contraindicată. Indicația de radioterapie este dată de invazia ganglionară locoregională. În cancerul colului uterin, iradierea preoperatorie indiferent de stadiu a reprezentat până nu demult un element cuprins în toate ghidurile terapeutice. Numeroase studii au demonstrat că aspectele legate de complicațiile specifice radioterapiei pot umbri succesul legat de tratamentul cancerului în sine. Fibroza postradică, patologia legată de iritația mucoaselor rectale și vezicale, fistulele vezico-vaginale sunt complicații invalidante care afectează grav calitatea vieții bolnavilor cu cancer de col uterin care pot fi prevenite printr-o indicație justificată și o tehnică de iradiere adecvată.

Indiferent de calea pe care urmează a fi practică, operația se desfășoară în condiții anatomice mult mai bune și cu risc de complicații intraoperatorii reduse dacă bolnava nu a fost iradiată anterior. Uneori, radioterapia preoperatorie poate aduce modificări tisulare importante, care reduc caracterul de radicalitate a intervenției prin sângerare greu de controlat în special la pacientele obeze.

## PARTEA II – CERCETĂRI PERSONALE

### 10. MOTIVAȚIA STUDIULUI ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII

Introducerea în SUA și țările din vestul Europei a programului de screening, constând în examenul clinic și citologia cervicală, a determinat reducerea considerabilă a morbidității și mortalității prin cancer de col uterin. Întrucât examinarea colului uterin se poate realiza cu multă ușurință și prin apelarea la metodele paraclinice de diagnostic precum citologie, colposcopie, biopsie, cancerul de col uterin poate fi diagnosticat în stadii preinvazive.

Cu toate acestea, cancerul de col uterin continuă să reprezinte o patologie cu incidență crescută în țara noastră (locul I în Europa), și deci și în județul Sibiu.

Ca medic practicant în specialitatea obstetrică-ginecologie, tema aleasă îmi oferă prilejul aprofundării cunoștințelor și elucidării unor aspecte ce se referă în special la epidemiologie, factorii de risc, screening-ul dar și tratamentul chirurgical al acestei neoplazii. Cazuistica întâlnită în practică, m-a determinat să abordez această temă, ce interesează un segment important din populația lumii în general și a României în special, cu profunde implicații economice și sociale, datorate fondurilor importante necesare tratamentului pentru fiecare caz în parte.

Studiul prezent se bazează pe experiența Clinicii de Ginecologie din Sibiu în special a Prof.Univ.Dr. Stretean Adrian, fiind o analiză comparativă între cele două tipuri de abord chirurgical clasic și laparoscopic în patologia malignă a cancerului de col uterin. Este un studiu retrospectiv început în ianuarie 1998 și terminat în decembrie 2012. Lotul de studiu a cuprins un număr de 200 de paciente, care au fost diagnosticate, tratate și urmărite în clinica noastră.

Cercetările personale se referă de asemenea la încă două aspect și anume la tratamentul chirurgical al unor situații particulare ale cancerului de col uterin, precum și experiența în utilizarea în scop heostatic a ligaturilor vasculare (artere hipogastrice), în tratamentul chirurgical al cancerului de col uterin.

Au fost luate în studiu totalitatea femeilor internate pentru neoplasm de col uterin în cadrul Clinicii de Ginecologie Sibiu, în perioada 1 ianuarie 1998 – 31 decembrie 2012, la care s-a aplicat un procedeu terapeutic chirurgical, clasic sau laparoscopic.

Cazuistica studiată a cuprins un număr de 200 de bolnave operate de Prof. Dr. Stretean Adrian în perioada studiului.

Teza sintetizează și datele recente din literatura de specialitate și își propune să sublinieze locul și rolul chirurgiei laparoscopice în tratamentul cancerului de col uterin. Sunt prezentate și posibilitățile diagnostice și terapeutice ale metodei și indicațiile operatorii stadiale.

Considerăm că etapa chirurgicală în tratamentul cancerului de col uterin reprezintă principalul pilon al tratamentului complex al acestuia, care trebuie realizat la cel mai înalt nivel tehnic, cu o acuratețe particulară și că rezultatele sale trebuie consolidate și îmbunătățite prin celelalte modalitățile terapeutice, care trebuie aplicate conform unui plan bine stabilit. Pornind de la aceste considerente scopul cercetării a fost următorul:

- evaluarea globală a tratamentului chirurgical și a rezultatelor acestuia în patologia malignă a colului uterin,
- evaluarea comparativă a rezultatelor obținute, prin chirurgie clasică și laparoscopică,
- contribuție la stadializarea mai corectă a bolnavelor de cancer de col uterin și în funcție de aceasta care au fost modalitățile de abordare chirurgicală.
- valorificarea rezultatelor care să ofere posibilitatea implementării tehnicilor chirurgicale laparoscopice în terapia cancerului de col uterin, după protocoalele terapeutice clasice și în contextul algoritmului terapeutic.

În această parte a II-a a lucrării, cea dedicată contribuțiilor personale, voi prezenta rezultatele obținute în urma analizei retrospective a cazuisticii, studii ce au vizat analiza comparativă a celor moduri de abord chirurgical (clasic și laparoscopic). Aceste studii comparative au urmărit să analizeze factorii epidemiologici și de risc implicați în geneza cancerului de col uterin (vârsta, mediul de proveniență, gradul de paritate, tabagismul, grupele sanguine, patologia genital asociată, etc.) în raport cu datele din literatura de specialitate privind aceste aspecte, dar și marcarea avantajelor abordului chirurgical laparoscopic în raport cu complicațiile intraoperatorii și postoperatorii, durata medie de spitalizare postoperatorie și supraviețuirea. De asemenea studiul retrospectiv al cazuisticii a atins trei aspecte importante ale lucrării: histerectomia radicală pentru cancer de col uterin – laparoscopie versul laparotomie, modalități terapeutice chirurgicale particulare în cancerul de col uterin și tratamentul chirurgical al complicațiilor hemoragice prin ligaturi vasculare în cancerul de col uterin.

Studiul își propune să răspundă la câteva din întrebările cheie care le ridică la ora actuală cancerul de col uterin:

1. Care este profilul cel mai reprezentativ al bolnavelor cu cancer de col uterin care se prezintă pentru tratament chirurgical ?
2. Care sunt indicațiile tratamentului chirurgical ?
3. Care este locul și rolul chirurgiei laparoscopice în conduita și tratamentul cancerului de col uterin și dacă aceasta se poate înscrie în arsenalul complex de terapie putând deveni o opțiune terapeutică importantă și eficientă oferită pacienților ?
4. Care este cea mai avantajoasă metodă de abord chirurgical din punct de vedere al complicațiilor intra și postoperatorii, a supraviețuirii postoperatorii, privită ca și rată de succes chirurgical ?

## **11. PREZENTAREA REZULTATELOR**

### ***11.1. Material și metode de cercetare***

Ca metodă de studiu am folosit analiza amanunțită a foilor de observație clinică ale tuturor pacienților care compun lotul respectiv, cu toate documentele anexe, apoi studiul amanunțit al protocoalelor operatorii, fișele individuale din cabinetul de oncologie, pentru a putea lua în calcul evoluția bolnavelor operate și rezultatele la distanță a tratamentului aplicat.

Toate cazurile au fost tratate chirurgical conform ghidurilor și protocoalelor terapeutice de diagnostic și tratament naționale în vigoare, asociind sau nu radioterapie și/sau chimioterapie neoadjuvantă.

Studiul pornește de la realitatea bolii deja constituite și diagnosticate (în ambulatoriu sau în alte unități medicale) și analizează clinic și paraclinic persoanele incluse în lotul de bolnave înrolate, ceea ce ne-a permis să încercăm să conturăm un prognostic pe termen lung al statusului de supraviețuire, în funcție de momentul în care tratamentul chirurgical a avut loc, alături de rezultatele imediate și cele la distanță, față de influența factorilor de risc și a aplicării celorlalte modalități consemnate în planingul terapeutic conturat. Stabilirea mecanismelor de efectuare a măsurătorilor și evaluarea rezultatelor s-au bazat pe indicatorii de frecvență, care arată nivelul, intensitatea fenomenului într-o anumită perioadă și pe cei de structură, care evaluează raportul dintre o parte și întreg.

Analiza statistică a datelor s-a efectuat cu ajutorul programului SPSS (Statistic Program for Social Science), versiunea 19.

Pentru analiza descriptivă a datelor s-au utilizat:

1. tabele de frecvență, care prezintă numărul de cazuri și procentul corespunzător, pentru fiecare din variabilele luate în studiu;
2. în cazul variabilele numerice s-au calculat indicatori ai tendinței centrale:



a. media valorilor:  $\frac{\sum_{i=1}^N x_i}{N}$  unde N reprezintă numărul total de cazuri iar  $x_i$  reprezintă valorile variabilei luate în studiu;

b. deviația standard:  $\sigma = \sqrt{\sigma^2}$  unde  $\sigma^2 = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^2}{N}$ , acest indicator oferind informații despre gradul de dispersie al valorilor ( $x_i$ ) față de medie ( $\mu$ )

Au fost utilizate teste statistice parametrice și neparametrice, în funcție de normalitatea distribuției variabilelor, pentru a determina diferențele semnificative dintre loturi. Dintre aceste teste, menționăm:

1. testul T, acest test oferind informații despre diferența semnificativă sau nu dintre mediile a două loturi, în cazul a două eșantioane independente normal distribuite. Nivelul de semnificație al acestui test este următorul: o valoare a nivelului de semnificație mai mică de 0.05 ( $p < 0.05$ ) indica o diferență semnificativă între loturi în timp ce o valoare mai mare ( $p > 0.05$ ) decât acest prag indică faptul că mediile celor două loturi nu diferă semnificativ.
2. testul Mann-Whitney, test utilizat în cazul a două eșantioane independente care nu prezintă o distribuție normală, în această situație comparându-se diferența semnificativă sau nu dintre rangurile grupurilor. Nivelul de semnificație se interpretează asemănător testului T.

Pentru reprezentarea datelor au fost utilizate următoarele tipuri de grafice:

1. grafic de tip Pie utilizat în cazul variabilelor dihotomice sau categoriale cu un număr de categorii mai redus.
2. grafic cu bare în cazul variabilelor categoriale cu un număr mai mare de categorii.

## ***11.2. Conduita clinicii în diagnosticul și tratamentul cancerului de col uterin***

În capitolele inițiale ale cercetărilor personale sunt prezentate elemente privind conduita particulară a Clinicii de Obstetrică Ginecologie a Spitalului Clinic de Urgență Sibiu, în diagnosticul și mai ales tratamentul chirurgical al cancerului de col uterin.

Se insistă în special asupra tehnicilor chirurgicale laparoscopice utilizate în clinică în privința histerectomiilor radicale cu limfadenectomie pelviană, sunt prezentate aspecte și modalități tehnice specifice preferate în clinică, precum și anumite modificări și adaptări ale tehnicilor descrise în literatură în raport cu posibilitățile tehnice și preferințele operatorului principal Prof. Dr. Adrian Stretean. Sunt prezentate de asemenea criteriile de alegere a căilor de abord chirurgical clasic sau laparoscopic agreeate în clinică, precum și indicațiile terapeutice stadiale agreeate.

Nu este neglijată nici conduita clinicii în privința investigării și pregătirii preoperatorii a bolnavelor, îngrijirile postoperatorii, etc.

### **• STUDIUL I**

## ***11.3. Histerectomia radicală în tratamentul cancerului de col uterin – aspecte comparative ale abordului chirurgical clasic și laparoscopic***

Acest studiu ia în discuție și analizează în mod pertinent, cazuistica de cancer de col uterin, care însumează un lot reprezentativ de 200 de paciente tratate în cadrul Clinicii de Ginecologie a Spitalului Clinic de Urgență Sibiu, care constituie un capitol de patologie foarte bine conturat, scoțând în evidență avantajele și dezavantajele acestora în mod comparativ. Este un studiu retrospectiv început în ianuarie 1998 și terminat în decembrie 2012.

Aceste studii comparative între cele două căi de abord chirurgical au urmărit să analizeze factorii epidemiologici și de risc implicați în geneza cancerului de col uterin (vârsta, mediul de proveniență, gradul de paritate, tabagismul, grupele sanguine, patologia genital asociată, etc.) în raport cu datele din literatura de specialitate privind aceste aspecte, dar și marcarea antajelor abordului chirurgical laparoscopic în raport cu complicațiile intraoperatorii și postoperatorii, durata medie de spitalizare postoperatorie și supraviețuirea postoperatorie.

Experiența clinicii în perioada 1998-2012 constă în tratamentul chirurgical al unui număr de 200 de cazuri de cancer de col uterin. Laparoscopic au fost operate 37 de cazuri (18.5%), iar clasic 163 de cazuri (81.5%).

Monitorizarea cazurilor de cancer de col uterin din grupul de lucru pe timp de 15 ani, respectiv între anii 1998 – 2012, indică o pondere mai mică în perioada 1998-2000 (3-7 cazuri pe an), urmând o creștere în perioada 2002-2010 (13.22 cazuri pe an), urmând din nou o scădere în perioada 2011-2012 (6-7 cazuri pe an).

**Analiza rezultatelor obținute în urma aspectelor demografice a concretizat următoarele:**

**11.3.1. În ceea ce privește stadialitatea clinică** - în lotul nostru de studiu, stadializarea a permis conturarea unor concluzii deloc optimiste, având în vedere că incidența cea mai mare a cazurilor a aparținut stadiului II, cu o pondere importantă din cazuri, respectiv la 86 bolnave sau 43% din cazuistica studiată, stadiu considerat invaziv (tabel nr. 1).

Stadializare preoperatorie	Numar	Procent
Stadiul 0	37	18.50%
Stadiul I	73	36.5%
Stadiul II	86	43%
Stadiul III	2	1%
Stadiul IV	2	1%
<b>Total</b>	<b>200</b>	<b>100%</b>

**Tabel nr. 1 Incidența globală numerică și procentuală a cazuisticii operate în raport cu stadialitatea clinică**

**11.3.2. Repartiția pe grupe de vârstă** - a constatat că procentul cel mai ridicat al incidenței a fost întâlnit la grupa de vârstă 46-50 de ani, 29 de cazuri, reprezentând 17.8% pentru lotul la care calea de abord chirurgical a fost cea clasică, iar pentru lotul laparoscopic, grupa de vârstă 36-40 de ani, 9 cazuri, cu un procent de 24.3% ( tabel nr. 2).

Grupe de vârstă	Intervenții clasice		Intervenții laparoscopice		Total
	Număr	Procent	Număr	Procent	
18-23	1	0.6%	-	-	
24-30	8	4.9%	-	-	
31-35	12	7.4%	2	5.4%	
36-40	22	13.5%	9	24.3%	
41-45	16	9.8%	8	21.6%	24
46-50	29	17.8%	7	18.9%	
51-55	24	14.7%	5	13.5%	
56-60	18	11%	2	5.4%	
61-65	18	11%	1	2.7%	
66-70	8	4.9%	2	5.4%	
peste 70	7	4.3%	1	2.7%	
<b>Total</b>	<b>163</b>	<b>100%</b>	<b>37</b>	<b>100%</b>	<b>200</b>

**Tabel nr. 2 Incidența numerică și procentuală a cazuisticii operate pe grupe de vârstă în raport cu calea de abord chirurgical.**

Analizând vârsta medie a pacientelor nu am constatat diferențe semnificativ statistice între cele două loturi luate în studiu (abord chirurgical clasic sau laparoscopic), vârsta medie a pacientelor fiind un element particular ca semnificație, **vârsta medie** a pacientelor la intrarea în studiu a fost de 49.5 ani pentru cele care au aparținut lotului operat clasic și de 46.8 ani pentru pacientele operate laparoscopic

**11.3.3. În ceea ce privește mediul de proveniență al bolnavelor** - rezultatele obținute în urma analizei globale a cazuisticii au evidențiat o pondere crescută în mediul urban, un număr de 126 de cazuri, reprezentând 63% din cazuistica studiată, în mediul rural înregistrându-se 74 de cazuri, reprezentând 37% din cazuistica studiată (tabel nr.3)

Mediul de proveniență	Numar	Procent	Semnificație statistică
urban	126	63%	p<0.05
rural	74	37%	
<b>Total</b>	<b>200</b>	<b>100%</b>	

Tabel nr. 3 Incidența numerică și procentuală a cazuisticii operate în raport cu mediul de proveniență.

**11.3.4. Analizând nivelul educațional** al bolnavelor aflate în studiu am constatat că ponderea este crescută la cele cu pregătire primară, 98 bolnave ( 48%), 75 de bolnave au pregătire medie ( 37.5%) și doar 29 de bolnave ( 14.5%) au studii universitare. Această incidență reflectă în general ponderea gradului de instruire în cadrul populației generale din România.

**11.3.5. În ceea ce privește paritatea** - rezultatele studiilor arată că indiferent de calea de abord chirurgical, terțișparele prezintă riscul și incidența cea mai mare de apariție a cancerului de col uterin, în studiul nostru 27.61% la lotul clasic și 48.65% la lotul laparoscopic, la polul opus situându-se nuliparele cu un procent de 3.07%. Pentru toate gradele de paritate, procentul pacientelor operate clasic nu a fost semnificativ diferit de al celor operate laparoscopic. Din anamneza pacientelor aflate în studiu am reținut că un număr de 101 cazuri au prezentat și avorturi în antecedentele personale, reprezentând un procent semnificativ de 86.25% din cazuistica studiată (tabel nr.4).

Gradul de paritate	Intervenții clasice 163 cazuri		Intervenții laparoscopice 37 cazuri		Semnificație statistică
	Numar	Procent	Numar	Procent	
0	5	3.07%	-	-	p>0.05
1	15	9.20%	2	5.41%	p>0.05
2	40	24.54%	6	16.22%	p>0.05
3	45	27.61%	18	48.65%	p>0.05
4	21	12.88%	4	10.81%	p>0.05
5	25	15.34%	4	10.81%	p>0.05
6	8	4.91%	2	5.41%	p>0.05
7	2	1.23%	1	2.70%	p>0.05
8	2	1.23%	-	-	p>0.05

Tabel nr. 4 Incidența numerică și procentuală a cazuisticii operate în raport cu gradul de paritate și calea de abord chirurgical.

**11.3.6. Referitor la tabagism** - din studiul cazuisticii în funcție de tabagism reiese că există diferențe semnificativ statistice, între bolnavele fumătoare și cele nefumătoare, astfel: numărul persoanelor fumătoarelor (141cazuri – 70.5%) este semnificativ mai mare decât numărul persoanelor nefumătoare (59 cazuri – 29.5%), care au aparținut studiului nostru, ceea ce întărește convingerea că tabagismul joacă un rol etiologic important în apariția și dezvoltarea cancerului de col uterin, iar repartiția lor în cele două loturi studiate a fost diferită, așa cum este prezentată în tabelul numărul 5.

Distribuția cazurilor în funcție de tabagism	Intervenții clasice		Intervenții laparoscopice		Total		Semnificație statistică
	Numar cazuri	Procent	Numar cazuri	Procent	Numar cazuri	Procent	
fumătoare	115	29.4%	26	29.7%	141	70,5%	p<0.05
nefumătoare	48	70.6%	11	70.3%	59	29,5%	
<b>Total cazuri</b>	<b>163</b>	<b>100%</b>	<b>37</b>	<b>100%</b>	<b>200</b>	<b>100%</b>	

**Tabel nr. 5 Incidența numerică și procentuală a cazuisticii operate în raport cu tabagismul**

**11.3.7. Din punct de vedere al grupelor sanguine** - analiza statistică a datelor în funcție de acest parametru, a evidențiat ponderea crescută a celor cu grupa sanguină A<sub>II</sub>, un număr de 78 de personae, reprezentând 39% din cazuistica studiată (tabel nr. 6).

Grupa sanguină	Număr	Procent	Semnificație statistică
grupa O <sub>I</sub>	65	32.5%	p<0.05
grupa A <sub>II</sub>	78	39%	
grupa B <sub>III</sub>	34	17%	
grupa AB <sub>IV</sub>	23	11.5%	
<b>Total cazuri</b>	<b>200</b>	<b>100%</b>	

**Tabel nr. 6 Incidența numerică și procentuală a cazuisticii operate în funcție de grupele sanguine.**

De la începutul studiului trebuie să remarcăm că acest capitol, relevă aspecte absolut nesatisfăcătoare, care ar trebui să pună în alertă organizatorii de sănătate publică.

Din prelucrarea statistică a caracteristicilor epidemiologice, ne permitem să creionăm profilul cel mai reprezentativ al pacientelor care s-au prezentat pentru tratament chirurgical al cancerului de col uterin în Clinica de Ginecologie a Spitalului Clinic de Urgențe Sibiu indiferent care a fost calea de abord chirurgical. În tabelul de mai jos este prezentat profilul pacientei cu cancer de col uterin din seria bolnavelor tratate (tabel nr. 7).

Caractistică epidemiologică	Profil	%
Grupa de vârstă	46-50	18%
Mediu de proveniență	Urban	63%
Nivel educațional	Studii elementare	48%
Antecedente obstetricale	Avorturi spontane sau la cerere	86,5%
Gradul de paritate	Tertipare	31,5%
Condiții de viață	Fumătoare	70,5%
Grupa sanguină	A <sub>II</sub>	39%

**Tabel nr. 7 Profilul pacientei cu cancer de col uterin din seria bolnavelor tratate.**

**11.3.8. În ceea ce privește patologia genitală asociată** –din studiul efectuat rezultă că ponderea cea mai mare a asocierii patologice a fost cu fibromul uterin în 20 cazuri, reprezentând 10%, chistele ovariene întâlnindu-se și ele într-un număr destul de mare în 16 cazuri, reprezentând 8%, iar prolapsul genital a fost întâlnit în 10 cazuri, respectiv 5% din cazuistica studiată ( tabel nr.8).

Patologie genitală asociată	Intervenții clasice cazuri 163		Intervenții laparoscopice cazuri 37		Total
	Numar	Procent	Numar	Procent	
Fibrom uterin	18	10.7%	2	5.4%	20
Chiste ovariene	10	5.9%	6	16.2%	16
Prolaps genital	6	3.5%	4	10.8%	10
Polipi cervicali	10	5.9%	2	5.4%	12
Endometioză	2	1.2%	2	5.4%	4
<b>Total cazuri</b>	<b>46</b>	<b>28.22%</b>	<b>16</b>	<b>43.24%</b>	<b>62</b>

**Tabel nr. 8 Incidența numerică și procentuală a cazuisticii operate în raport cu patologia genitală asociată și calea de abord chirurgical.**

De asemenea s-a studiat distribuția bolilor asociate în funcție de stadiul clinic și calea de abord chirurgical și s-a constatat că la lotul operat clasic deschis distribuția bolilor asociate au fost întâlnite la stadii clinice mai avansate, iar la lotul laparoscopic acestea au fost întâlnite la stadii mai incipiente. Explicația o constituie selecționarea pentru abordul laparoscopic a cazurilor cu patologie asociată mai redusă.

**11.3.9. Referitor la tratament** - în privința analizei globale a rezultatelor, tratamentul exclusiv chirurgical a fost aplicat la un număr de 39 de bolnave, respectiv 19.5% și a constatat în histerectomie totală cu anexectomie bilaterală la 37 de bolnave cu carcinom *in situ*, reprezentând 18.5%, intervenție efectuată de preferință laparoscopic datorită multiplelor avantaje pe care le conferă această tehnică și în două cazuri aflate în stadiul I<sub>A1</sub>, la care s-a practicat conizația colului cu limfadenectomie pelviană, fiind vorba despre persoane tinere, care au dorit conservarea funcției reproductive. Rezultă că doar 20% din cazuri au fost tratate în stadiul preinvaziv.

Pentru celelalte 161 de bolnave operate (80.5%) s-a aplicat tratamentul combinat radio-chirurgical, în sensul menționat anterior. Acest lucru arată o pondere foarte mare a cancerelor de col uterin aflate în stadii invazive. Ar fi de dorit ca ponderea celor două tipuri de modalități terapeutice să se inverseze, acest lucru fiind posibil prin organizarea mai bună a depistării precoce și creșterea nivelului educativ al populației feminine din țara noastră.

În privința tipurilor de tratament chirurgical aplicat în raport cu stadialitatea clinică, trebuie precizate câteva aspecte. În privința stadiului clinic, tratamentul chirurgical a fost efectuat în condițiile menționate anterior. În privința modalității de abord chirurgical, pentru stadiul 0 s-a preferat abordul laparoscopic la 18 bolnave reprezentând 48.64% și abordul clasic la 19 bolnave reprezentând 11.65% din bolnavele aflate în stadiul 0.

Pentru stadiile I și II, intervențiile chirurgicale au fost realizate prin ambele modalități de abord. Dintre cele 73 cazuri operate în stadiul I, au fost operate laparoscopic un număr de 15 cazuri reprezentând 40.5% din cazuistica aflată în stadiul I de evoluție. Pentru celelalte 58 cazuri, reprezentând 35.5% din cazuistica aflată în stadiul I, s-a preferat abordul chirurgical clasic.

Din cele 86 bolnave aflate în stadiul II au fost operate laparoscopic două cazuri, reprezentând 5.40%, restul de 84 de cazuri au fost abordate în manieră clasică, reprezentând 51.53%. Acest lucru evidențiază necesitatea unui diagnostic în stadii mai precoce pentru a putea mări numărul intervențiilor chirurgicale realizabile laparoscopic. În plus laparoscopia a mai fost utilizată într-un caz la care s-a efectuat limfadenectomie și o laparoscopie de stadializare și biopsie ganglionară într-un caz cu stadiul IV<sub>A</sub> de evoluție. Această conduită arată preferința pentru abordul minimal invaziv, pentru completarea unor intervenții suboptimale la bolnave care au mai fost supuse unui act terapeutic chirurgical într-un interval scurt de timp. Laparoscopia poate constitui modalitatea preferată de abord chirurgical, la bolnavele cu carcinom incipient, stadiul 0 și I.

**11.3.10. Referitor la numărul de ganglioni limfatici extirpați** - analiza globală a numărului de ganglioni extirpați la cazuistica studiată cu carcinom invaziv( 163 de cazuri) a evidențiat următoarele: în cazul intervențiilor efectuate s-au extirpat în total un număr de 2363 de ganglioni, numărul mediu de ganglioni extirpați a fost de  $M=16.36(SD=8.94)$  ganglioni, numărul minim fiind un ganglion iar numărul maxim de 36 ganglioni pe caz operat( tab. nr. 9).

<b>Ganglioni extirpați 163 cazuri cu carcinom invaziv</b>	
Medie/caz operat	16.36
Deviație standard	8.94
Minim/caz operat	1
Maxim/caz operat	36
<b>Total ganglioni limfatici extirpați</b>	<b>2363</b>

**Tabel nr. 9 Numărul global al ganglionilor limfatici extirpați la cazuistica studiată ( 163 cazuri).**

Analiza globală a numărului de ganglioni extirpați prin cele două moduri de abord chirurgical a concretizat următoarele:

- în cazul **intervențiilor laparoscopice ( 19 cazuri)**, dintr-un total de 355 de ganglioni extirpați prin această cale de abord chirurgical, numărul mediu de ganglioni extirpați/caz operat a fost de  $M=18.68$  ( $SD=9.72$ ), numărul minim fiind un ganglion iar numărul maxim de 34 ganglioni extirpați.
- în cazul **intervențiilor clasice (144 cazuri)**, dintr-un total de 2008 ganglioni extirpați, numărul mediu de ganglioni limfatici extirpați/caz operat a fost de  $M=14.04$  ( $SD=8.17$ ), numărul minim fiind un ganglion iar numărul maxim de 36 ganglioni extirpați, valori ce sunt semnificativ mai mici față de lotul laparoscopic ( $p=0.024 < 0.05$ ) (table nr.10).

	<b>Ganglioni extirpați</b>		<b>P=0.024</b>
	<b>Intervenții clasice 144 cazuri</b>	<b>Intervenții laparoscopice 19 cazuri</b>	
Medie/caz operat	14.04	18.68	
Deviație standard	8.17	9.72	
Minim/caz operat	1	1	
Maxim/caz operat	36	34	
<b>Total ganglioni limfatici extirpați</b>	<b>2008</b>	<b>355</b>	

**Tabel nr. 10 Incidența numărului mediu de ganglioni limfatici extirpați în raport cu calea de abord chirurgical clasic ori laparoscopic.**

**11.3.11. Referitor la cazuistica cu ganglioni limfatici invadați tumoral** - am constatat la un număr de 13 cazuri prezența ganglionilor limfatici invadați tumoral, reprezentând 7.9% din cazuistica cu carcinom invaziv (163 de cazuri).

În funcție de calea de abord chirurgical distribuția cazurilor cu ganglioni limfatici invadați tumoral a fost următoarea: pentru 12 cazuri, abordul chirurgical a fost clasic (8.33%), iar un caz a beneficiat de chirurgie laparoscopică (5.26%) ( tabel numărul 11).

<b>Total cazuri cu carcinom invaziv 163 (81.5%)</b>	<b>Intervenții clasice 144 cazuri (88.3%)</b>		<b>Intervenții laparoscopice 19 cazuri (11.6%)</b>	
	Număr	Procent	Număr	Procent
<b>Total cazuri cu ganglioni invadați tumoral</b>	12	8.33%	1	5.26%

**Tabel nr. 11 Incidența numerică și procentuală a cazurilor cu ganglioni limfatici invadați tumoral confirmate histopatologic în funcție de calea de abord chirurgical clasic ori laparoscopic.**

**11.3.12. Referitor la cazuistica cu limfadenectomie incompletă** – studiul efectuat de noi arată că din cele 163 de cazuri de cancer de col uterin la care s-a decis efectuarea limfadenectomiei pelvine, fiind cazuri cu carcinom invaziv, la un număr de 9 cazuri nu s-au putut extirpa toate grupele ganglionare, reprezentând 5.52% din cazuistica menționată.

Cauzele generatoare de limfadenectomie pelvină incompletă au fost: obezitate în 3 cazuri, reprezentând 1.84% și aderențele ganglionare la vasele mari în 6 cazuri, reprezentând 3.68%,

dintre acestea 4 cazuri au fost cu ganglioni pelvici fixați la vena iliacă externă și două cazuri în fosa obturatoare ( tabel nr 12).

Total cazuri operate	LP incompletă	Cauza LP incomplete		Intervenții clasice	Intervenții laparoscopice
		obezitate	aderențe ganglionare la vase mari		
163	9	3	6	7	2
Procent	5.52%	1.84%	3.68%	77%	23%

**Tabel nr. 12 Cazuistica cu limfadenectomie incompletă în funcție de cauză și calea de abord chirurgical clasic ori laparoscopic**

**11.3.13. În ceea ce privește cazuistica cu țesutul tumoral cervical restant după radioterapie și chimioterapie confirmate histopatologic în funcție de calea de abord chirurgical – studiul efectuat de noi, semnaleză la cele 163 de cazuri cu carcinom invaziv, un număr de 26 de cazuri (15.95%), la care s-a confirmat histopatologic prezența țesutului tumoral restant. Abordul chirurgical clasic fost în 24 de cazuri (16.6%), iar pentru două cazuri (10.5%) s-a optat pentru abord chirurgical laparoscopic.**

Stadiile evolutive pentru care s-a optat pentru tratamentul chirurgical clasic au fost diferite, astfel au fost 7 cazuri în stadiul II<sub>A</sub> (4.86%), 5 cazuri în stadiul I<sub>B</sub> (3.47%), 11 cazuri în stadiul II<sub>B</sub> (7.63%) și un caz în stadiul III<sub>B</sub>, stadiu reconvertit la operabilitate (0.69%). Laparoscopia a fost utilizată la două cazuri, un caz aflat în stadiul I<sub>B</sub> și un caz aflat în stadiul II<sub>A</sub>, reprezentând 5.26%. (tabel nr.13).

Total cazuri cu carcinom invaziv 163 (81.5%)	Intervenții clasice – 144 cazuri (88.3%)		Intervenții laparoscopice – 19 cazuri (11.6%)	
	Numar cazuri	Procent	Numar cazuri	Procent
Total cazuri cu țesut tumoral restant	24	16.65%	2	10.52%

**Tabel nr. 13 Incidența numerică și procentuală a cazurilor cu țesut tumoral restant confirmate histopatologic în funcție de calea de abord chirurgical clasic ori laparoscopic**

**11.3.14. În ceea ce privește incidența cazuisticii în raport cu tipul histologic tumoral - analiza histopatologică a piesei operatorii a celor 163 de cazuri cu carcinom invaziv, a stabilit că indiferent de calea de abord chirurgical, au predominat carcinoamele scuamoase, în 152 de cazuri s-a identificat prezența acestuia, reprezentând 93.25%. Adenocarcinoamele au fost identificate în 11 cazuri (6.74%) dintre cancerule la care s-a efectuat laparotomie, rezultatele noastre fiind foarte apropiate de cele din literatura de specialitate, care menționează procente pentru adenocarcinoame variind între 6 și 10%, iar carcinoamele scuamoase 80-90% (table 14).**

Tipul histologic	Total cazuri cu carcinom invaziv 163 (81.5%)	Intervenții clasice 144 cazuri (88.3%)		Intervenții laparoscopice 19 cazuri (11.6%)	
	Număr cazuri	Număr cazuri	Procent	Numar cazuri	Procent
Carcinom scuamos	152	133	92.36%	19	100%
Adenocarcinom	11	11	7.63%	-	-
<b>Total cazuri</b>	<b>163</b>	<b>144</b>	<b>100%</b>	<b>19</b>	<b>100%</b>

**Tabel nr. 14 Incidența numerică și procentuală a cancerului de col uterin în funcție de tipul histologic tumoral și calea de abord chirurgical clasic ori laparoscopic.**

**13.15. În privința ponderii complicațiilor intraoperatorii în raport cu cele două căi de abord - situația se prezintă după cum urmează: la bolnavele operate laparoscopic, complicațiile au survenit doar în 5 cazuri (13.51%). Complicațiile au fost reprezentate de: sângerare**

importantă intraoperatorie într-un caz (2.70%) și 3 cazuri de leziuni viscerale (8.10%), din care: două cazuri de leziune incompletă a colonului sigmoid (5.40%) și un caz de leziune incompletă a peretelui vezicii urinare, reprezentând 2.70%, de asemenea a mai fost întâlnit un caz, reprezentând 2.70% de leziune incompletă ureterală prin ligatură.

În cazul abordul chirurgical clasic, complicațiile intraoperatorii au fost întâlnite la 35 cazuri (21.47%). Aceste complicații au constat din: sângerare majoră care a necesitat ligatură de artere hipogastrice în 21 de cazuri (12.9%), la două dintre ele pentru controlul hemostazei fiind necesar și meșajul pelvisului (1.2%), 11 cazuri de leziune viscerală, reprezentând 6.74% din care: 7 cazuri de leziune incompletă de colon sigmoid (4.3%), un caz de leziune unilaterală a ureterului (0.6%), un caz de leziune completă ureterală, la care s-a practicat reimplantare vezicală, reprezentând 0.6%, două cazuri de leziune incompletă ale vezicii urinare (1.2%). A mai fost înregistrat un caz de lezare a venei iliace externe, reprezentând 0.6% din cazuistica operată clasic (tabel nr.15).

Complicații intraoperatorii	Intervenții clasice 163 cazuri		Intervenții laparoscopice 37 cazuri	
	Numar	Procent	Numar	Procent
Sângerare majoră care a necesitat meșaj + LAH	2	1.2%	1	2.7%
Sângerare majoră care a necesitat ligatură de artere hipogastrice	21	12.9%	-	-
Leziune incompletă a vezicii urinare	2	1.2%	1	2.7%
Leziune incompletă a rectului sigmoid	7	4.3%	2	5.4%
Leziune ureterală incompletă prin ligatură	1	0.6%	1	2.7%
Leziune ureterală completă cu reimplantare vezicală	1	0.6%	-	-
Lezarea venei iliace externe	1	0.6%	-	-
<b>Total</b>	<b>35</b>	<b>21.47%</b>	<b>5</b>	<b>13.51%</b>

**Tabel nr. 15 Incidența numerică și procentuală a complicațiilor intraoperatorii în raport cu calea de abord chirurgical clasic ori laparoscopic.**

**11.3.16. În privința ponderii complicațiilor postoperatorii în raport cu cele două căi de abord,** situația se prezintă după cum urmează: pentru bolnavele operate laparoscopic, complicațiile postoperatorii au apărut în număr de 3 cazuri (8.10%) și au constat în: două cazuri de infecții urinare reprezentand 5.4% și un caz de celulită pelviană reprezentând 2.70%.

În cazul intervențiilor chirurgicale clasice, complicațiile postoperatorii au apărut la 35 de cazuri (21.47%) și au constat în: infecție urinară 12 cazuri, reprezentând 7.4%, celulită pelviană 3 cazuri, reprezentând 1.8%, anemie secundară posthemoragică, care a necesitat transfuzie sanguină 11 cazuri, reprezentând 6.6%, fistulă vezico-vaginală un caz, reprezentând 0.6%, dehiscență vaginală parțială un caz, reprezentând 0.6% și supurație cu dehiscență parietală 7 cazuri, reprezentând 4.3% (tabel nr. 16).

Complicații postoperatorii	Intervenții clasice 163 cazuri		Intervenții laparoscopice 37 cazuri	
	Număr cazuri	Procent	Număr cazuri	Procent
Infecție urinară	12	7.4%	2	5.4%
Celulită pelviană	3	1.8%	1	2.7%
Anemie severă care a necesitat transfuzie	11	6.6%	-	-
Fistulă vezico-vaginală	1	0.6%	-	-
Dehiscența vaginală parțială	1	0.6%	-	-
Supurație cu dehiscență parietală	7	4.3%	-	-
<b>Total complicații</b>	<b>35</b>	<b>21.47%</b>	<b>3</b>	<b>8.10%</b>

**Tabel nr. 16 Incidența numerică și procentuală a complicațiilor postoperatorii în raport cu calea de abord chirurgical clasic ori laparoscopic.**



**11.3.17. Referitor la durata medie de spitalizare postoperatorie a bolnavelor operate** – durata medie globală de spitalizare postoperatorie la bolnavele din studiu a fost de 6.05 zile. Pentru cele 37 bolnave operate laparoscopic durata medie de spitalizare a fost doar de 3.8 zile, iar pentru cele 163 bolnave operate clasic durata medie de spitalizare postoperatorie a fost de 8.3 zile. În general, bolnavele operate laparoscopic pot fi externate după 48-72 ore postoperator, în lipsa complicațiilor (tabel nr.17).

Durata medie de spitalizare postoperatorie	Număr zile	Semnificație statistică
Globală	<b>6.05</b>	<b>p&lt;0.05</b>
Prin abord chirurgical laparoscopic	<b>3.8</b>	
Prin abord chirurgical clasic	<b>8.3</b>	

**Tabel nr. 17 Durata medie de spitalizare postoperatorie a bolnavelor.**

**11.3.18. Referitor la timpul operator mediu pentru cele două tipuri de abord chirurgical** – în studiul efectuat de noi, pentru intervențiile chirurgicale claice, durata medie a unei intervenții radicale a fost de 155 minute (2 h și 35 minute), iar pentru intervențiile laparoscopice, durata medie a fost de 205 minute (3 h și 25 minute).

**11.3.19. Din punct de vedere al analizei sângerării intraoperatorii** pentru cele două căi de abord chirurgical – la cazurile cu carcinom invaziv, au fost semnalate un număr de 21 de cazuri cu sîngerare intraoperatorie majoră care au necesitat sancțiune chirurgicală pentru controlul ei (12.9%), la acestea efectuându-se ligaturi a arterelor hogastrice în scop hemostatic. Succesul acestui procedeu chirurgical în oprirea sângerării a fost de 90.4%, sângerarea oprindu-se în 19 cazuri, iar la două dintre acestea fiind necesar și meșajul hemostatic în pelvis.

Sângerarea medie intraoperatorie a fost de 405 ml pe intervenție pentru operațiile clasice și de 250 ml pe intervenție pentru operațiile laparoscopice. Având în vedere faptul că este vorba de intervenții chirurgicale de mare amploare, nu considerăm că este o sângerare cantitativă importantă.

**11.3.20. În ceea ce privește analiza rezultatelor prin prisma duratei de supraviețuire postoperatorie**

Durata de supraviețuire a bolnavelor operate într-un interval de urmărire de 1-5 ani a fost asemănătoare pentru cele două căi de abord chirurgical, fiind de 83.94% indiferent de stadiul clinic, și 87% în stadiul I, respectiv 67% în stadiul II, date asemănătoare cu cele din literatura de specialitate; nu s-au constatat diferențe semnificative statistic între cele două căi de abord chirurgical (tabel 18).

Stadiul bolii I și II	Total	Abord laparoscopic				Abord clasic			
		Total cazuri operate	Bolnave în evidență	În viață	Supraviețuitoare	Total cazuri operate	Bolnave în evidență	În viață	Supraviețuitoare
St. I	73	15	15	15	100%	58	39	32	84,05%
St. II	86	2	2	1	50%	84	46	32	69,50%
Total	159	17	17	16		142	85	64	

**Tabel nr. 18 Supraviețuirea pe o perioadă de urmărire între 1-5 ani în funcție de stadiul clinic la bolnavele rămase în evidență**

Aprecierea supraviețuirii postoperatorii s-a făcut pentru bolnavele rămase în evidență, aflate în stadiile clinice I și II și având ganglioni invadați tumoral la EHP postoperator, astfel din totalul de 159 de bolnave operate în stadiul I și II, la un număr de 12 cazuri s-au constatat ganglioni invadați tumoral, reprezentând 7.54% pe total cazuistică.

Durata supraviețuirii a fost influențată negativ de prezența ganglionilor limfatici invadați tumoral, rata de supraviețuire scăzând la 84% în stadiul I și la 60% în stadiul II la aceste bolnave, datele obținute pentru cele două căi de abord nu sunt semnificative statistic între ele, mai ales datorită numărului mai mic de cazuri operate laparoscopic;

Bolnavele decedate au prezentat recidive tumorale pelviene, cu compresiune ureterală și uremie (table nr. 19).

Studiul supraviețuirii la cazurile cu ganglioni invadați tumoral			Intervenții clasice		Intervenții laparoscopice	
Stadiul clinic	Total cazuri cu ganglioni invadați tumoral	Bolnave în evidență	În viață	Procent	În viață	Procent
I	2	2	1	100%	1	100%
II	10 Pierdute 1	9	5 Decedate 4	55.5% 44.5%	-	-

**Tabel nr. 18** Supraviețuirea bolnavelor operate rămase în evidență, la un interval de urmărire între 1 și 5 ani, în raport cu stadiul clinic și prezența ganglionilor invadați tumoral.

Analiza și discutarea rezultatelor obținute a fost făcută în permanență comparativ, rezultatele globale cu cele obținute prin laparotomie și laparoscopie, precum și prin compararea celor două căi de abord, dar și prin compararea cu studii asemănătoare recente din literatura de specialitate.

## • *STUDIUL II*

### *11.4. Modalități terapeutice chirurgicale particulare în cancerul de col uterin*

Studiul a urmărit evaluarea posibilităților terapeutice chirurgicale, în special laparoscopice și a experienței noastre în situații clinice particulare atipice în cancerul de col uterin, tratamentul fiind integrat celui complex radio-chimio-chirurgical, respectând principiile oncologice.

Situațiile particulare care impun conduite terapeutice atipice sunt: cancerul de col uterin invaziv ocult, descoperit prin EHP postoperator, după histerectomie sau conizația colului; cancer de col uterin asociat prolapsului genital de gradul III; cancerul de col uterin pe bont restant după HST; cancer de col uterin avansat (stadiul III).

Studiul efectuat în perioada 2001 -2011 în clinică cuprinde un număr total de 22 cazuri atipice: 14 cazuri de cancer de col uterin din care diagnosticate după histerectomie totală, două cazuri de cancer de col după conizație, un caz cu prolaps genital gradul III și cancer de col uterin în stadiul II<sub>A</sub>, 3 cazuri de cancer pe col uterin restant, două cazuri de cancer de col uterin stadiul III, la care s-a efectuat limfadenectomie pelviană ca metodă adjuvantă de tratament.

Toate cazurile menționate au necesitat o conduită terapeutică atipică, în raport cu cea uzuală standard. S-au evaluat rezultatele obținute, din punctele de vedere menționate anterior.

Pentru primele trei situații considerăm că, conduita terapeutică propusă este cea corectă și singura posibilă de altfel, fiind impusă și de protocoalele generale terapeutice în cancerul de col uterin, dar care trebuie adaptată la situația atipică dată.

Pentru cancerul de col uterin stadiul III, limfadenectomia laparoscopică de rutină, ca metodă minimal invazivă ar putea ameliora evoluția și prognosticul urmând ca acest beneficiu să poată fi evaluat prin studii pe o cazuistică mai amplă.

Referitor la modalitățile terapeutice chirurgicale particulare în cancerul de col uterin, studiul efectuat de noi a concretizat următoarele:

- carcinomul de col uterin ocult după histerectomie totală, descoperit prin examen histopatologic postoperator impune reluarea tratamentului pe principii oncologice cu efectuarea limfadenectomiei pelviene preferabil laparoscopice, parametrectomie și extirparea 1/3 superioare a vaginului și radioterapie și chimioterapie pre și sau postoperatorie, în funcție de statusul ganglionar;

- cancerul de col uterin invaziv asociat prolapsului de gradul III este o asociere rară și impune histerectomie radicală pe cale vaginală, colpectomie, miorafie ridicătorilor anali și limfadenectomie pelviană laparoscopică, precum și radioterapie și chimioterapie postoperatorie în raport cu stadiul și statusul ganglionar;

- carcinomul de col uterin pe bont restant, necesită în raport cu stadializarea, extirparea colului, a parametrelor, a 1/3 superioare a vaginului, limfadenectomie pelviană preferabil laparoscopică, radioterapie și chimioterapie pre și sau postoperatorie;

- limfadenectomia pelviană laparoscopică poate fi utilă în cancerul de col uterin stadiul III, alături de radioterapie și chimioterapie;

În urma examenului histopatologic postoperator, **analiza caracteristicilor medicale ale cazuisticii**, apus în evidență aspectele prezentate mai jos.

Caracteristica medicală	Intervenții laparoscopice 9 cazuri	Intervenții clasice 7 cazuri
Numărul mediu de ganglioni limfatici extirpați	<b>18</b>	<b>14</b>
Ganglioni limfatici pelvieni invadați tumoral	-	-
Reziduu tumoral cervical vaginal	-	-
Parametre invadate tumoral	-	-
Durata medie a intervențiilor (minute)	<b>125 (1h 25min)</b>	<b>110 (1h 10min)</b>
Durata medie a spitalizării postoperatorii (zile)	<b>4.2</b>	<b>8.5</b>
Recidive tumorale locale sau metastaze la distanță	-	-
Supraviețuirea la urmărirea postoperatorie 1-5 ani	<b>100%</b>	<b>100%</b>

**Tabel nr. 17 Analiza caracteristicilor medicale ale cazuisticii operate**

Complicațiile postoperatorii au fost reprezentate de: infecții urinare trei cazuri, un caz după intervenție laparoscopică și două cazuri după intervențiile clasice. Celulita pelviană ușoară a fost întâlnită într-un singur caz operat laparoscopic, iar limfocelul pelvian, manifest clinic, a fost întâlnit în două cazuri, câte unul pentru fiecare cale de abord chirurgical (tabel nr.18).

Complicații specifice postoperatorii	Intervenții laparoscopice 9 cazuri Nr.( procent)	Intervenții clasice 7 cazuri Nr. ( procent)
<b>Infecție urinară</b>	1 ( 11.1%)	2 ( 28.5%)
<b>Celulită pelviană</b>	1 ( 11.1%)	-
<b>Limfocel pelvian (manifest clinic)</b>	1 ( 11.1%)	1 ( 14.2%)

**Tabel nr. 18 Complicațiile postoperatorii ale cazuisticii de cancer de col uterin ocult descoperit prin EHP**

• **STUDIUL III**

**11.5. Tratamentul chirurgical al complicațiilor hemoragice prin ligaturi vasculare în cancerul de col uterin**

Considerăm că în chirurgia oncologică, în cadrul histerectomiilor radicale cu limfadenectomie pelviană, fiind intervenții chirurgicale de mare amploare, pot apărea sângerări din structurile disecate (fose obturatorii, plexul venos prevezical, etc, sau de la nivelul unor vase), scopul acestui studiu a fost acela de a prezenta aceste posibilități tehnice chirurgicale, care permit ameliorarea evoluției și prognosticului în cazurile complicate de abord al cancerului de col uterin.

La cazuistica operată în clinica noastră, din 200 de cazuri la un număr de 21 de cazuri (10.5%) a fost necesară efectuarea ligaturaturilor de artere hipogastrice (LAH) uni sau bilaterale. Dintre aceste cazuri, o bolnavă a fost în stadiul III convertit la operabilitate, la care intervenția chirurgicală radicală nu a fost posibilă. La acest caz s-a efectuat limfadenectomie pelviană de completare și ligatură de artere hipogastrice bilaterală în scopul reducerii riscului sângerărilor ulterioare.

Restul de 20 cazuri au fost carcinoame de col uterin stadiul I și II, la care s-a efectuat histerectomie radicală cu limfadenectomie pelviană și la care intraoperator sângerările au fost importante, din diferitele structuri anatomice disecate (fosă obturatorie, plexul venos perivezical, margini peritoneale, etc.). La 16 cazuri ligatura de artere hipogastrice s-a efectuat bilateral (76.1%), iar la un număr de 5 cazuri unilateral (23.8%) datorită sângerării mai accentuate de la nivelul uneia dintre fosele obturatoare.

Din totalul de 21 cazuri la care s-a efectuat ligatură de artere hipogastrice bilateral la două cazuri (9.5%) a fost necesară și lăsarea unor meșe hemostatice în fosele obturatorii. La restul cazurilor sângerarea a sistat după efectuarea ligaturii de artere hipogastrice.

Nu s-au înregistrat incidente intraoperatorii privind lezarea ureterelor sau a altor elemente ale pachetelor vasculare iliace.

Pentru cazurile în stadii avansate la care s-a efectuat ligatură de artere hipogastrice, sângerările ulterioare au fost reduse pe perioada urmăririi.

La un caz de cancer de col uterin stadiul II<sub>B</sub>, la care s-a efectuat histerectomie radicală cu limfadenectomie pelviană, s-a produs o lezare accidentală de câțiva milimetri a venei iliace externe, la disecția unor ganglioni limfatici care erau aderenți la pachetul vascular. Pentru reducerea sângerării de la acest nivel s-a efectuat ligatură de artere hipogastrice bilaterală, care a redus fluxul arterial și implicit întoarcerea venoasă, iar leziunea vasculară de mici dimensiuni a fost „peticită” cu un material hemostatic și adeziv înfășurat ca un manșon în jurul venei iliace externe.

Rata de „succes hemostatic”, dacă ne raportăm doar la cele 21 de cazuri la care s-a efectuat ligatură de artere hipogastrice în cadrul unor intervenții radicale, a fost de 90.4%, respectiv în 19 cazuri (tabel nr.19).

	Nr. cazuri	Tip de ligatură efectuată (LAH)				Rata de succes hemostatic	
		unilaterală		bilaterală		Nr. Cazuri	Procent
		Nr. Cazuri	Procent	Nr. Cazuri	Procent		
Cancer de col în stadiu operabil (I, II și III)	21	5	23.8%	16	76.1%	19	90.4%

**Tabel nr. 19 Ligaturi hipogastrice efectuate în tratamentul complicațiilor hemoragice în cancerul de col uterin și rata de succes hemostatic.**

## 12. CONCLUZII GENERALE

1. Cancerul de col uterin reprezintă o patologie cu incidență crescută în țara noastră (locul I în Europa), și deci și în județul Sibiu. Problematika neoplasmului de col uterin este deosebit de complexă și interesează nu numai rețeaua de ginecologie sau oncologie, ci toate specialitățile medicale, ca și societatea în ansamblul ei, constituind o problemă majoră de sănătate publică.

2. Rezultatele evaluării epidemiologice descriptive subliniază prevalența crescută a factorilor de risc care pot influența apariția sau evoluția nefavorabilă a leziunilor precanceroase la populația feminină din zona noastră. Factorii de risc depistați sunt: vârsta 45-50 ani, mediul de proveniență urban, multiparitatea, tabagismul, grupa de sânge A<sub>II</sub>.

3. Lucrarea marchează cu deosebită pregnanță locul, valoarea și importanța tratamentului chirurgical, etapă esențială a tratamentului cancerului de col uterin care urmărește radicalitatea oncologică.

4. Teza acordă un spațiu generos actului chirurgical propriu-zis, pe baza experienței clinicii, menționând tipurile de intervenții, majoritatea cazurilor beneficiind de limfadenocolpohisterectomia lărgită, ca intervenție de principiu, pe care echipa și-a propus-o la toate pacientele din lotul de studiu. Intervențiile, ilustrate cu cazuistica proprie, ne-a permis efectuarea în majoritatea situațiilor a intervenției cu viză radicală, chiar în cazurile codificate preoperator în stadii avansate.

5. Compararea celor două metode de abord chirurgical a permis determinarea fiabilității fiecăreia dintre opțiuni și să stabilească care este cea mai avantajoasă metodă din punct de vedere al complicațiilor intra și postoperatorii, a supraviețuirii postoperatorii, privită ca și rată de succes chirurgical.

6. Chirurgia în cancerul cervical tinde să devină probabil mai puțin agresivă în scopul de a prezerva calitatea vieții pacientelor ( funcționalitate , estetică, reproducere). Dat fiind că e constată, o creștere a incidenței cancerului cervical la femeile tinere, ca rezultat al programelor de screening, tehnica histerectomiei radicale laparoscopice constituie un progres clar în domeniul chirurgiei minimal invazive în oncologia ginecologică a ultimului deceniu. În acest context histerectomia radicală laparoscopică devine o obțiune terapeutică importantă oferită pacientelor.

7. Traumatismul operator este minim, riscul de complicații redus, la care se asociază un nivel minim al durerii postoperatorii și o perioadă de spitalizare și reintegrare socială scurtă, avantaj pe care tehnicile din chirurgia clasică nu le poate oferi.

8. Din cercetările efectuate, rezultă că incidența, complicațiile, evoluția postoperatorie și durata de supraviețuire postoperatorie pentru bolnavele din lotul cercetat au fost similare cu datele din literatură, privitoare la aspectele menționate.

9. Ligaturile vasculare hemostatice (ischemiante) reprezintă gesturi chirurgicale relativ simple dar extrem de utile în sângerările mari din chirurgia oncologică ginecologică, reușind efectuarea hemostazei acolo unde toate celelalte metode medicale sau chirurgicale au eșuat.

10. În chirurgia oncologică (radicală sau paleativă) ligatura de artera hipogastrică reprezintă o modalitate eficientă de oprire sau de prevenire a unor sângerări grave care uneori

pun prognosticul vital al bolnavei. Eficacitatea în realizarea unei hemostaze suficiente este cuprinsă între 50-90% din cazurile la care s-a aplicat.

11. Rata mortalității nu este mai mare ca pentru intervențiile de tip clasic, iar morbiditatea și complicațiile s-au dovedit a fi mai reduse. Rata supraviețuirilor la 5 ani este asemănătoare cu cea după intervenții clasice.

12. Considerând histerectomia radicală cu limfadenectomie pelviană ca pototip al intervenției pentru cancerul de col uterin, am constatat că media de supraviețuire a fost mai mare în cazul intervențiilor efectuate în manieră laparoscopică 12 ani după HRVAL, comparativ cu 5,54 ani după HRLP.

13. Studiul efectuat confirmă fezabilitatea efectuării limfadenectomiei pelviene în manieră laparoscopică întrucât numărul mediu de ganglioni extirpați la unele grupe ganglionare ( în studiul nostru grupa ganglionilor din fosa obturatoare), este semnificativ mai mare decât numărul mediu al ganglionilor extirpați prin abord clasic deschis, numărul mediu de ganglioni extirpați la celelalte grupe ganglionare fiind aproximativ egal prin ambele tipuri de abord chirurgical.

14. Abordul laparoscopic al acestei patologii va fi efectuat numai în centre specializate în chirurgie laparoscopică avansată, unde chirurgii să aibă abilități chirurgicale și experiență adecvată și unde pot fi aplicate și celelalte procedee terapeutice prevăzute în protocoalele de tratament. Chirurgia laparoscopică a cancerului de col uterin trebuie inclusă în protocoalele terapeutice standard ale afecțiunii și se va integra în algoritmul terapiei complexe radio-chimio-chirurgicale și se va efectua conform unor protocoale terapeutice și de cercetare.

15. Histerectomia radicală cu limfadenectomie pelviană laparoscopică colpoasistată, prin avantajele oferite (durată scurtă de spitalizare, recuperare postoperatorie rapidă, cheltuieli de spitalizare mai reduse), poate constitui o alternativă la histerectomia radicală laparotomică în stadii clinice incipiente (0, I, II<sub>A</sub>) și va trebui să fie inclusă în protocoalele terapeutice standard ale afecțiunii.

16. Teza răspunde cu prisosință întrebării referitoare la locul și rolul chirurgiei laparoscopice în conduita și tratamentul cancerului de col uterin și dacă aceasta se poate înscrie în arsenalul complex de terapie putând deveni o obțiune terapeutică importantă și eficientă oferită pacientelor.

17. Lucrarea subliniază valoarea esențială a tratamentului chirurgical minimal invaziv, concluzia generală a lucrării fiind aceea că, prin multiplele avantaje pe care le oferă, atât pentru bolnavă, pentru sistemul sanitar cât și pentru societate, tehnicile chirurgicale laparoscopice pot fi și trebuie să fie implementate în algoritmul terapeutic al acestei patologii.

### 13. BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ACOG Practice Bulletin No. 109: - *Cervical cytology screening* - Obstetr & Gynec, 2009, 114(6): 1409-1420.
2. Adelusi B (1977). Haemoglobin genotype, ABO blood groups and carcinoma of cervix. J Trop Med Hyg, 80, 152-4.
3. Aldea M., Ciulcu A., Horoianu Irina, Albal Elena Simona, Vârtej P. – *Investigarea statusului ganglionar pelvin – Factor decisiv în managementul cancerului de col uterin asociat sau nu sarcinii* – Revista Societății Române de Obstetrică și Ginecologie, vol. LIX - 2011, pag. 117-121.
4. Ball Carol, Joan E Madden - *Update on cervical cancer screening. Current diagnostic and evidence-based management protocols*- Postgraduate Medicine, 2003; vol. 113, nr. 2.
5. Brătilă E.V., Brătilă P. C. – *Modularea radicalității în chirurgia cancerului cervical incipient* – Gineco.ro – Anul VII. Vol. 7. Nr. 24.2/2011, pag 100-105.
6. Bratu Mariana, Crauciuc E, Toma O, Crauciuc Dragos, Iancu Doina, Pricop Florentina - *Methods of diagnosis in the cervical neoplasia* - Genetică și biologie moleculară. 2011 ,XII, fasc.2, 33-40 .
7. Chargui R, Damak T, Khomsi F, et al. *Prognostic factors and clinicopathologic characteristics of invasive adenocarcinoma of the uterine cervix*. Am J Obstet Gynecol, 2006; 194: 43-48.
8. Conde Agudelo A.: *Intrafascial abdominal hysterectomy: Outcomes and complications of 867 operations*; Int. J. Gynaecol. Obstet., 2000, 68, 3, 233–239.
9. Christopher G. Roth -*Fundamentals of body MRI* – editura Sevier Saunders 2012 pag. 266, 3010-317, 320.
10. Dabic MM, Nola M, Tomicic I, et al. *Adenocarcinoma of the uterine cervix: prognostic significance of clinicopathologic parameters, flow cytometry analysis and HPV infection*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2008; 87(3): 366-372.
11. Dargent D.: *Cancer du col de l'utérus: Epidémiologie, anatomie pathologique, diagnostic, évolution, principes du traitement* ; Rev Prat, 1999, 49, 1923-1933.
12. El Sheikh MA, El Fadul BH, *Bilateral Internal Iliac Artery Ligation in Obstetric Haemorrhage*, Yemen Medical Journal 2000 April;3(2)106-114.
13. Gadducci A, Barsotti C, Cosio S, Domenici L, Riccardo Genazzani A. *Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature*. Gynecol Endocrinol. 2011;27(8):597-604.
14. Golijow D, M. C. Abba, S. A. Mouron, M. A. Gomez, F. N. Dulout- *C-myc gene amplification detected in preinvasive intraepithelial cervical lesions*, International Journal of Gynecological Cancer 2001 11:6 462.
15. Hohn H., M. Julch, H. Pilch, C. Kortsik, G. Tully, C. Neukirch, K. Freitag, M. Maeurer - *Definition of the HLA-A2 restricted peptides recognized by human CD8+ effector T cells by flow-assisted sorting of the CD8+ CD45RA+ CD28- T cell subpopulation*, Clinical & Experimental Immunology 2003 131:1102, Abstracts: Winter 2000;Journal of Lower Genital Tract Disease 2000 4:1 54.
16. Houvenaeghel G., Moutardier V., Karsenty G., et al. : *Major complications of urinary diversion after pelvic exenteration for gynaecologic malignancies: A 23-year mono-institutional experience in 124 patients*; Gynecol. Oncol., 2004 ,92, 3-680.
17. Iancu Doina, Crauciuc E, Pricop Florentina. 2001. *Cervical neoplasia and the early debut of the sexual life*. Bul Perinatol, Chișinău, 4: 17-20.
18. Iancu Doina, Eduard Crauciuc, Ovidiu Toma, Dragos Crauciuc. 2010. *Histopathologic diagnostic of the cervix neoplasma*. Scientific Annals of Alexandru Ioan Cuza University, Department of Genetics and Molecular Biology, XI(1): 55-61.

19. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha HE. *Epidemiologic natural history and clinical management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model*. BMC Infect Dis, 2009, 9: 119.
20. Kainz C, Speiser P, Wanner C, et al. *Prognostic value of tumour microvessel density in cancer of the uterine cervix stage IB to IIB*. Anticancer Res, 1995; 15(4):1549-1551.
21. Katz I. T, Wright A. A. - *Preventing Cervical Cancer in the Developing World*, N Engl J Med 2006; 354:1110, Mar 16, 2006.
22. Kaur I, Singh IP, Bhasin MK (1992). *Blood groups in relation to cervinoma of cervix uteri*. Hum Hered, 42, 324-6.
23. Kazadi Buanga J, *Les hemorrhagies graves de la delivrance: controle par la ligature des arteres uterines ascendantes*, Medecine d'Afrique Noire:2001,48(2):73-77.
24. Levi F, Lucchini F, Negri E, Franceschi S, La VC: *Cervical cancer incidence in young women in Europe: patterns and trends*. Eur J Cancer 2000, 36:266-2271.
25. Malzoni Mario, MD, Tinelli Rafaella, MD, Cosentino Francesco, MD, Fusao Annarita, MD, Malzoni Carmine – *Total Laparoscopic Radical Hysterectomy with Early Cervical Cancer: Our Experience*. Annals of Surgical Oncologi 2009 16: 1316-1323.
26. Ministerul Sănătății - *Ghid de diagnostic și tratament al cancerului de col uterin* - publicat în Monitorul Oficial nr. 608 bis din 3 septembrie 2009.
27. Mittal VP (1970).*Blood groups and cancer of cervix uteri*. J Obstet Gynaecol India,20, 240-2.
28. Moody,L.A. Laimins -*Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation* Nat. Rev. Cancer, 10 (8) (2010), pp. 550–560 Aug.
29. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose et al. *Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer*. N Eng J Med 2003; 348:518-27.
30. Nezhat C. R., Nezhat F. R., Luciano A., Seigler A. M., Metzger D. A., Hezhat C. H. – *Chirurgia laparoscopică în ginecologie, principii tehnice*, Mc Grow-Hill, Libri Italia, 1997.
31. Nicula F., Coza D., Suteu O., et al: *The integrated role of the Oncological Institute “Prof.Dr. I. Chiricuta” from Cluj Napoca: Comprehensive centre for diagnosis and treatment of cancer – in prevention and cancer control in territories methodological coordinated*; National Congress of Oncology, Bucuresti, 23-25 Jun., 2005, Abstract in Rev. Rom. Oncol., 2005, 42-61.
32. Pecorelli S., Ngan H., Hacker N.F.: *Classification and Clinical Practice Guidelines for Gynecological Cancers. A 46 collaboration between FIGO and IGCS*; 3rd ed., London; FIGO, 2006.
33. Pecorelli S., Zigliani I., Oldicino F.: *Revised FIGO staging for carcinom of the cervix*; Int. J. Gynaecol. Obstet., 2009, 105, 8-107.
34. Peltecu Gh. – *Chirurgie laparoscopică ginecologică principii și tehnici*, Imprimeriile Media Pro, Brașov, 2001.
35. Pricop M. – *Oncologie Ginecologică Clinică*, Editura Polirom, Iași, 2000.
36. Querleu D., Morrow C.P.: *Classisification of radical hysterectomy*; Lancet Oncol., 2008, 9, 297-303.
37. Sarah E. Taylor, MD, Williams C., Mc. Bee Jr., MD, Scott D. Richard, MD, Robert P. Edwards, MD. – *Radical Hysterectomy for Early Stage Cervical Cancer: Laparoscopy – ISLS* 2011-15: 2013-2017.
38. Sasco A. J.: *Epidémiologie des cancers utérins* ; Rev Prat, 2001, 51, 1408-1412.
39. Stolnicu S., Rădulescu D., Mocan S., et al.: *Patologia colului și corpului uterin*; Ed. Polirom, 2003, p. 19-140.
40. Stretean A. - *Histerectomia radicală în tratamentul cancerului de col uterin –laparotomie versus laparoscopie, experiența personală* - Revista Societății Române de Obstetrică și Ginecologie, Nr. 3/2014.



41. Stretean A. – *Modalități terapeutice chirurgicale particulare în situații atipice în cancerul de col uterin, experiența personală* - Revista Societății Române de Obstetrică și Ginecologie, Nr. 3/2014.
42. Stretean A. – *Tratamentul chirurgical laparoscopic al chistelor ovariene, experiența personală în perioada 1997-2012* - Revista Societății Române de Obstetrică și Ginecologie, Nr. 2/2014
43. Stretean A. – *Histerectomia laparoscopică – experiența personală în perioada 1997-2011* - Revista Societății Române de Obstetrică și Ginecologie, Nr. 2/2014.
44. Stretean A. – *Experiența personală în chirurgia laparoscopică ginecologică în perioada 1997-2013* - Revista Societății Române de Obstetrică și Ginecologie, Nr. 1/2014.
45. Stretean A. – *Rolu chirurgiei laparoscopice în profilaxia și tratamentul prolapsului genital feminin, experiența personală în perioada 1997-2013* - Revista Societății Române de Obstetrică și Ginecologie, Nr. 1/2014.
46. Stretean A., Popescu D, Carmen Rusu – *Vaginally assisted laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for stage IA cervical cancer* – The First Romanian National Congress of Minimally Invasive Surgery in Gynecology and The International Congress of AAGL, Bucuresti 2012.
47. Stretean A., Popescu D, Carmen Rusu - *Vaginally assisted laparoscopic radical hysterectomy with bilateral anexectomy* - The First Romanian National Congress of Minimally Invasive Surgery in Gynecology and The International Congress of AAGL, Bucuresti 2012.
48. Stretean A., Popescu D, Carmen Rusu – *Vaginally assisted laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for stage IIA cervical cancer* – The First Romanian National Congress of Minimally Invasive Surgery in Gynecology and The International Congress of AAGL, Bucuresti 2012.
49. Stretean A., Popescu D, Carmen Rusu – *Laparoscopic hysterectomy* - The First Romanian National Congress of Minimally Invasive Surgery in Gynecology and The International Congress of AAGL, Bucuresti 2012.
50. Stretean A., Popescu D, Carmen Rusu – *Atypical situations of cervical cancer and laparoscopic surgical management* - The First Romanian National Congress of Minimally Invasive Surgery in Gynecology and The International Congress of AAGL, Bucuresti 2012.
51. Stretean A., Popescu D, Carmen Rusu - *Surgical treatment for cervical cancer, Laparotomy versus Laparoscopy* – A 10 –a Conferința Națională de Obstetrică și Ginecologie, 2012.
52. Stretean A. – *Ligaturile vasculare hemostatice în practica obstetricală și ginecologică* – Volum lucrări Al XV – lea Congres Național de Obstetrică Ginecologie, București/2010.
53. Stretean A. – *Dificultăți chirurgicale și deosebiri ale chirurgiei laparoscopice în raport cu cea clasică deschisă și incidente tehnologice legate de funcționarea defectuoasă a echipamentelor laparoscopice* - Revista Societății Române de Obstetrică și Ginecologie, Nr. 1/2006, vol.IV
54. Stretean A. – *Importanța laparoscopiei în diagnosticul și tratamentul patologiei oncologice ginecologice*, Congresul Internațional organizat de Academia Română – Al IV-lea Congres al Societății Romano-Germane de Obstetrică și Ginecologie, Timișoara, 23-25 iunie 2005
55. Stretean A., Chicea R. – *Rolul și locul chirurgiei minimal invazive în tratamentul cancerului de col uterin*, A III-a Conferință Națională de Ginecologie Oncologică, Revista Medico-Chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași, vol. 108, aprilie-iunie 2004.
56. Stretean A. – *Incidente, accidente și complicații generale anestezice și postoperatorii în chirurgia laparoscopică ginecologică* – Obstetrica și Ginecologia, Revista Societății Române de Obstetrică și Ginecologie, Nr. 3-4/2004, pag. 175-184.
57. Stretean A. – *Complicațiile chirurgiei laparoscopice ginecologice prin leziuni vasculare și viscerele* – Obstetrica și Ginecologia, Revista Societății Române de Obstetrică și Ginecologie, Nr. 2/2004, pag. 89-97.
58. Stretean A. – *Histerectomia laparoscopică, o excelentă alternativă la cea clasică laparotomică*, Al XII-lea Congres Național de Obstetrică-Ginecologie, Iași, 1998.

59. Stretean A. – *Ginecologie*, Editura Universității „L. Blaga” din Sibiu, 1997.
60. Șuteu O., Ghilezan N., Todor N., et al.: *Cervical Cancer Epidemiology în Romania, 1959-1999*; Radioter. & Oncol. Med., 2001, 1, 40-51.
61. Sziller I, Hupucz P, Papp Z - *Hypogastric artery ligation for severe hemorrhage in obstetric patients*, J Perinat Med. 2007;35(3):193-4
62. Tabbada G, Saleh AM, et al. *The Bethesda Clasification for scuamous intraepithelial lesions. Histologic, cytologic and viral correlates*. Obstet Gynecol, 1992; 79(3): 338-346.
63. Velenciuc Natalia, I. Velenciuc, S. Luncă. *Considerații asupra factorilor de risc și a prevenției în cancerul de col uterin*. Revista Medico-chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști Iași. 2009; 2: 434-439.
64. Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Barros-Dios XM, Borras J, Parkin DM: *International trends in incidence of cervical cancer: II. Squamous-cell carcinoma*. Int J Cancer 2000, 86:429-435.
65. Winkelstein W. Jr.- *Smoking and cancer of the cervix: hypnothesis*. Am J Epidemiology 1977; 10:257-59.
66. Wright TC. *Natural history of HPV infections*. J Fam Pract, 2009, 59(9): S3-7.

#### **14. LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE ÎN EXTENSO ÎN REVISTE MEDICALE DE SPECIALITATE ÎN PERIOADA DOCTORALĂ (CNCSIS B<sup>+</sup>)**

1. Prep. Dr. Gînfălean Georgeta – *ROLUL TABAGISMULUI ÎN ONCOGENEZA CERVICALĂ* – Revista Acta Medica Transilvanica vol I, Nr.1/2015;
2. Prep. Univ. Dr. Din Georgeta, Prof. Dr.Stretean Adrian - *ROLUL ETIOLOGIC AL HPV ÎN CARCINOGENEZA CERVICALĂ* – Revista Acta Medica Transilvanica vol II, Nr.3/2011;
3. Prep. Univ. Dr. Din Georgeta, Prof. Dr.Stretean Adrian - *EVALUAREA APORTULUI DIAGNOSTIC ȘI TERAPEUTIC AL LAPAROSCOPIEI ÎN CANCERUL DE COL UTERIN* – Revista Acta Medica Transilvanica vol II, Nr.3/2011;
4. Prof. Univ. Dr. Stretean Adrian, Prep. Univ. Dr. Din Georgeta - *CANCERUL DE COL UTERIN – POSIBILITĂȚI TERAPEUTICE CHIRURGICALE LAPAROSCOPICE CAZUISTICA CLINICII DE OBSTETRICĂ GINECOLOGIE SIBIU ÎN PERIOADA 2001-2008*- Revista Obstetrică și Ginecologie, vol. LVI/2008 și volumul de lucrări a IX-a Conferință Națională a Societății Române de Obstetrică Ginecologie, Cluj Napoca/2008

#### **15. LUCRĂRI PREZENTATE ȘI PUBLICATE ÎN VOLUMELE UNOR MANIFESTĂRI ȘTIINȚIFICE NAȚIONALE ÎN PERIOADA DOCTORALĂ**

1. Prof. Univ. Dr. Stretean Adrian, Prep. Univ. Dr. Din Georgeta - *CANCERUL DE COL UTERIN – POSIBILITĂȚI TERAPEUTICE CHIRURGICALE LAPAROSCOPICE CAZUISTICA CLINICII DE OBSTETRICĂ GINECOLOGIE SIBIU ÎN PERIOADA 2001-2008* - Zilele Medicale Sibiene - Sibiu 12 – 13 noiembrie 2010;
5. Prof. Univ. Dr. Stretean Adrian, Prep. Univ. Dr. Din Georgeta - *MODALITĂȚI TERAPEUTICE CHIRURGICALE PARTICULARE ÎN CANCERUL DE COL UTERIN* – Zilele Medicale Sibiene - Sibiu 12 – 13 noiembrie 2010;