

Curs de obstetrică și ginecologie

Volumul 2

GINECOLOGIA

MIHAI PRICOP

Clinica a IV-a Obstetrică-Ginecologie
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași

colaboratori

IOLANDA BLIDARU

NICOLAE IOANID

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
PRICOP, MIHAI

Curs de obstetrică și ginecologie / Mihai Pricop. - Iași.
Institutul European, 2001.

2 vol.: 19 cm

ISBN 973-611-185-7

Vol. 2. - 2001, 336 p. - ISBN 973-611-187-3.

618(075.8)

© Institutul European Iași

ISBN 973-611-185-7

vol. 2 ISBN 973-611-187-3

PRINTED IN ROMANIA

INSTITUTUL EUROPEAN

2001

TABLA DE MATERII

NOȚIUNI DE FIZIOLOGIE A ACTIVITĂȚII CICLICE A SISTEMULUI REPRODUCTIV FEMININ / 7

TULBURĂRI ALE CICLULUI MENSTRUAL, AMENOREEA PATOLOGICĂ / 17

- Amenoreea primară / 17
- Amenoreea secundară / 22
- Hemoragii disfuncționale / 27
- Dismenoreea / 32

INFECȚIILE APARATULUI GENITAL FEMININ / 35

TULBURĂRILE DE STATICĂ PELVINĂ / 89

ENDOMETRIOZA / 98

PLANIFICAREA FAMILIALĂ / 111

INFERTILITATEA CUPLULUI / 158

- Factorii feminini de sterilitate / 161
- Infertilitatea masculină / 180

MENOPAUZA, TERAPIA HORMONALĂ DE SUBSTITUȚIE / 193

FIBROMIOMATOZA UTERINĂ / 203
CANCERUL COLULUI UTERIN / 217
CANCERUL ENDOMETRIAL / 246
TUMORILE OVARULUI / 267
CANCERUL OVARIAN / 276
CANCERUL TUBAR / 297
CANCERUL GLANDEI MAMARE / 303

NOȚIUNI DE FIZIOLOGIE A ACTIVITĂȚII CICLICE A SISTEMULUI REPRODUCTIV FEMININ

Funcțiile structurilor genito-mamare sunt coordonate de un complex neuroendocrin care asigură existența unei integrități funcționale pe axa:

- comandă (cortex, hipotalamus);
- sinteză și eliberare (hipofiză, ovar);
- recepție (endometru).

și a unei sinergii în dublu sens (descendent - ascendent).

Înțelegerea fiziopatologiei funcției menstruale presupune, în mod esențial, abordarea fenomenului normal. Modul de declanșare a menstruației nu este complet elucidat. Sunt incriminate mai multe categorii de factori: nervoși, hormonal, chimici, metabolici, vasculari. Funcția menstruală ciclică, normală, se constituie ca unul dintre cele mai remarcabile fenomene biologice.

Sistemul hipotalamus-hipofiză-ovar-endometru formează o unitate morfofuncțională. Din motive didactice vor fi descrise, succint, elementele de bază legate de fiecare dintre componentele acestui sistem.

HIPOTALAMUSUL

Este o structură importantă a sistemului nervos, situată în zona ventrală și bazală a diencefalului, având în componență:

- zona anterioară (nucleii supraoptic și paraventricular);
- zona mediobazală (tubero-infundibulară) cu nucleii arcuat, ventromedial, dorsomedial și hipotalamic posterior;
- zona posterioară (nucleii premamilar și mamilar).

Celulele din nucleii supraoptic și paraventricular sunt în legătură (axoni) cu hipofiza posterioară care depozitează hormonii secretați de acești nuclei (vasopresina și oxitocina).

La nivelul zonei mediobazale se găsește „aria hipofizotropă” formată din neuroni parvocelulari cu caractere secretorii (neuroni peptidergici) care secretă hormoni peptidici activi pe adenohipofiză. Axonii lor formează tractul tubero-infundibular prin care microveziculele de secreție sunt transportate în rețeaua capilară primară a sistemului venos port hipotalamo-hipofizar, situată în eminența mediană.

În afara ariei hipofizotrope, acționând prin intermediul ei, se află sistemul de reglare a factorilor de eliberare (*releasing regulating system*) care cuprinde aria peptidică, sistemul limbic și epifiza.

Este evident că un singur hormon hipotalamic (GnRH) reglează secreția gonadotropilor. Aceasta se face diferențiat pentru LH și FSH. Existența unui al doilea gonadotrop nu poate fi exclusă dar, dacă acesta există, ambii sunt localizați în aceleași celule. LHRH și FSHRH sunt denumiți GnRH pentru că nu s-a determinat dacă există unul sau doi hormoni diferiți. Inițial, GnRH a fost numit LHRH datorită acțiunii predominante LH, deși produce și eliberare de FSH.

GnRH guvernează secreția hipofizară gonadotropă episodică. Periodicitatea și amplitudinea ritmului pulsatil al stimulării gonadotrope exercitate de GnRH este critică în determinismul ciclicității funcției reproductive.

În dezvoltarea precocă, neuronii ce exprimă GnRH au fost identificați la nivelul epiteliului tractului olfactiv. Această origine epitelială furnizează o explicație pentru anosmia observată în insuficiența gonadotropă din sindromul Kallmann.

Debutul pubertății este un fenomen dirijat cortical prin intermediul eliberării pulsatile a GnRH hipotalamic. Activarea pubertară a programului secreției GnRH presupune un declin al inhibitorilor hipotalamici sau o creștere a stimulatoarelor.

Inițierea secreției maxime de LH este legată de realizarea unui nivel critic de estrogeni în unitatea hipotalamo-hipofizară. Rolul de trigger este deținut de estrogeni dar mecanismul pare să includă și alte principii biologice active: catecolamine, prostaglandine, serotonina, endorfinele. Creșterea estrogenilor în perioada maturării foliculare este un semnal pentru eliberarea hipotalamică a GnRH, care va stimula sinteza și secreția gonadotrofinelor.

În afară de GnRH, în hipotalamus au fost descriși și alți neurohormoni peptidici activi pe adenohipofiză: GRH (neurohormon de eliberare a hormonului de creștere), somatostatina (GH-RIH) (inhibitor al eliberării GH), PIF (neurofactor asemănător dopaminei, inhibitor al eliberării PRL), PRF (factor de eliberare a PRL), CRH (neurohormon de eliberare a corticotropinei), TRH (eliberator al tireotropului), MRH (hormon de eliberare a melanocitostimulatorului), MIH (inhibitor al hormonului melanocitostimulant).

Unele dintre monoaminele eliberate la nivelul terminațiilor nervoase au rol în reglarea funcției gonadotrope: noradrenalina stimulează secreția de gonadotropine, dopamina inhibă secreția de PRL, serotonina inhibă secreția de GnRH și o stimulează pe cea de PRL. Există și un control opioidergic. Inhibiția endogenă opioidă a secreției de LH se realizează prin inhibarea secreției hipotalamice de GnRH.

ADENOHIPOFIZA

Hormonii gonadotropi secretați de hipofiză sunt FSH (hormonul foliculostimulant) și LH (hormonul stimulator al luteinizării). Acești hormoni sunt produși de celulele gonadotrope (bazofile) situate la periferia glandei (pentru FSH) și central (pentru LH).

FSH și LH sunt hormoni proteici și își exercită acțiunile biologice prin intermediul adenozinfosfatului ciclic (mesager secundar). FSH deține următoarele acțiuni: stimularea mitozei și dezvoltării foliculare (rol morfogenetic), stimularea sintezei estrogenilor la nivelul granuloasei (pe baza substratului furnizat de teaca internă), stimularea sintezei receptorilor LH.

Rolurile LH sunt: controlul ovulației și dezvoltării corpului progestativ, stimularea producției de androgeni, blocarea creșterii foliculare și controlul atreziei.

În ciclurile ovulatorii, dominanța FSH din primele 8-10 zile este utilă maturației foliculare și producerii de receptori FSH și LH. FSH stimulează aromataza și 17β -OH-dehidrogenaza în procesul convertirii androgenului de origine tecală în estradiol (E_2). E_2 stimulează sinteza receptorilor FSH la nivelul granuloasei (pentru date suplimentare privind evoluția foliculilor ovarieni și mecanismul ovulației se va consulta volumul I, *Obstetrica*).

Prolactina (PRL) este un hormon proteic produs de celulele lactotrope ale hipofizei anterioare (alte surse de PRL: endometrul, miometrul, placenta). Reglarea secreției de PRL este dependentă de sistemul dopaminergic central (PIF hipotalamic este un produs dopamin-like). La nivel hipotalamic, PRL inhibă secreția GnRH, scade gonadotropinele hipofizare și/sau blochează în ovar efectele lor fiziologice (exemplu: amenoreea din lactație).

OVARUL

O serie de cercetări recente sunt orientate asupra unui grup de hormoni proteici gonadali responsabili de exercitarea unui feedback selectiv asupra gonadotropinelor hipofizare.

Un prototip al acestor factori gonadali poate fi inhibina, produs al celulelor granuloasei (alte surse: placenta, SR, hipofiza).

Inhibina este implicată într-un clasic feedback negativ cu FSH, iar FSH este un regulator major al sintezei inhibinei. Mecanismul prin care inhibina scade producerea FSH este incomplet cunoscut.

Activina, un alt produs nesteroid ovarian, posedă acțiuni stimulatorii asupra secreției pituitare de FSH. La aceasta se adaugă efecte paracrine și autocrine asupra diferențierii celulelor gonadale. Activina inhibă producerea testosteronului la nivelul celulelor tecale.

Folistatina este un hormon polipeptidic, asemănător insulinei, sintetizat de corpul progestativ, placenta și, probabil, uter. Funcțiile sale principale sunt relaxarea miometrială (înainte și după implantarea oului) și maturarea cervicală.

Alți hormoni sau factori ovarieni:

- **Inhibitorul meiozei** (*Oocyte Meiosis Inhibitor*) (OMI). Se știe că mitozele din perioada dezvoltării ovariene precoce sunt blocate, ovogonia aflându-se în prima fază a meiozei până când foliculul matur ajunge sub influența descărcării preovulatorii de LH.

OMI este produs de celulele granuloasei și are drept acțiune blocarea meiozei până în momentul vârfului secretor preovulator.

- **Proteina regulatorie foliculară**. A fost izolată din lichidul folicular și i s-a atribuit o acțiune inhibitorie asupra aromatazei și, deci, asupra secreției de E_2 . Alte două posibile roluri ar fi selecția foliculară și atrezia (atretogen natural).

- **Activatorul plasminogenului.** Stimulează transformarea plasminogenului în plasmină, o protează cu acțiuni fibrinolitice ce intervin în procesele rupturii foliculare și ovulației.

- **Factori de creștere.** Ovarul posedă factori de creștere capabili să intervină, prin mecanisme autocrine și paracrine, în procesele mitotice, de creștere, angiogeneză și diferențiere (factorii de creștere de tip insulenic, factorul de creștere a fibroblastului, a nervului, factorul de creștere derivat din plachete etc.).

- **Hormonii peptidici originari din alte glande.** În acest grup sunt incluse următoarele peptide: derivați de proopiomelanocortină (ACTH, MSH, β -endorfină), proenkefalina și prodinorfina, factori asemănători hormonilor de eliberare a gonadotropinelor, hormoni neurohipofizari (oxitocina și vasopresina), renina, angiotensina, factorul natriuretic atrial, factorul de eliberare a corticotropinei.

- **Alte proteine ovariene.** Această categorie cuprinde: inhibitori și stimulatori ai luteinizării, factorul inhibitor al peak-ului FSH și LH, inhibitori ai legării gonadotrofinelor FSH, LH la nivelul receptorilor.

- **Alte peptide ovariene.** În acest grup sunt incluse peptide izolate din ovar și, în general, considerate a fi asociate nervilor: peptida intestinală vasoactivă (VIP), neuropeptida Y, substanța P, somatostatina.

Efectele VIP-ergice sunt în relație cu musculatura netedă ovariană. VIP intervine în stimularea steroidogenezei. Neuropeptida Y are rol în reglarea fluxurilor sanguine locale (vasoconstricție).

Considerăm necesară prezentarea datelor privind hormonii și factorii proteici ovariene. Fără aceste cunoștințe (prezentate, aici, sumar) nu poate fi înțeleasă complexitatea funcțională de la nivelul etapei ovariene a axei cortex-hipotalamus-hipofiză-endometru. Desi-

gur, în acest context, secrețiile ovariene de estrogeni și progesteron dețin roluri foarte importante.

ENDOMETRUL

Din punct de vedere morfologic, endometrul este un țesut țintă dinamic, un indicator foarte sensibil al funcționalității axei hormonale hipotalamo-hipofizo-ovariene. Într-o optică finalistă, transformările sale sunt adaptate procesului reproducerii, asigurând progresia spermatozoizilor (mediu favorabil supraviețuirii și activității migratorii), existența intrauterină a blastocistului înaintea implantării, nidația. Dacă realizarea programului nu ajunge în această fază, endometrul descuamă și se elimină.

Structura fundamentală a endometrului cuprinde epiteliul de suprafață, glandele tubulare (simple), corionul citogen (celule stromale, granulocite, fibre colagene, substanță interstițială, vase). Mucoasa uterină se divide în două straturi: bazal (profund, rezidual), ce persistă după menstruație, jucând un rol esențial în procesul cicatrizării și regenerării și funcțional (superficial), cu structură variabilă.

Endometrul este, prin excelență, țesut țintă pentru acțiunea estrogenilor și progesteronului, variațiile sale ciclice evocând o fluctuație a receptivității și stimulării.

Faza proliferativă grupează fenomenele de la nivelul glandelor, celulelor stromale și sistemului vascular. Aceste modificări se produc sub acțiunea stimulatorie a estrogenilor. Pe lângă proliferarea endometrului, E_2 induce dezvoltarea ribozomilor, mitocondriilor, aparatului Golgi, a lipozomilor și a celulelor glandulare.

Mucoasa continuă să prolifereze până în ziua a 17-a, aspectul torsionat al glandelor se accentuează, ele devin spiralate și ramificate, în timp ce lumenul se mărește.

Prima modificare histologică considerată specifică ovulației se observă în ziua a 17-a (vacuole de glicogen subnucleare, la care se adaugă dispunerea, în palisadă, a nucleilor celulelor glandulare). În microscopie electronică, ovulația poate fi recunoscută prin apariția în celulele glandulare a mitocondriilor gigante și a așa-numitelor sisteme canaliculare nucleare.

În faza luteală mijlocie (faza secretorie propriu-zisă), din zilele 19-20, există o producție secretorie de tip apocrin, caracterizată prin protruzia, eventual detașarea, porțiunilor apicale ale celulelor. Glicogenul și mitocondriile migrează spre porțiunea apicală, iar aparatul Golgi atinge o dezvoltare maximă.

Etapa terminală a fazei secretorii (zilele 25-28) se caracterizează prin dispariția triadei funcționale (corpusculi intranucleari, mitocondrii, glicogen), prin fenomene de excreție și regresie citologică cu revenire la starea de repaus. Modificările stromale se manifestă prin edem, torsionări ale arterelor spiralate, predecidualizare (creștere de volum citonuclear, încărcare cu glicogen, creștere a sintezei nucleare de ADN).

Arterele endometrului provin din arterele miometriale radiale (ramuri din artera uterină). Arterele miometriale dau arterele bazale rectilinii ce se subdivid în zona reziduală, producând o rețea capilară ce vascularizează această zonă și arteriole spiralate ce irigă zona funcțională prezentând modificări structurale în cursul ciclului menstrual.

În faza proliferativă există 3-7 spire ce merg până la 2/3 din stroma funcțională, la distanță de epitelii. În faza secretorie se produce o hipervascularizație dependentă hormonal, o condensare a spi-

relor (prin creșterea disproporționată a arteriolelor în raport cu mucoasa) și o vasodilatație importantă ce interesează lacurile venoase, sistemul venos și rețelele capilare subepitelială și periglandulară. În ziua a 24-a, lungimea arterelor spiralate este de circa 10 ori mai mare decât grosimea stratului superficial.

La nivelul porțiunii superficiale a stratului funcțional există numeroase anastomoze arterio-venoase, specifice endometrului uman, funcționale numai în perioada menstruală.

Prostaglandinele E_2 și $F_{2\alpha}$ cresc semnificativ în ziua a 25-a și următoarele. Ele au un efect vasoconstrictor asupra arterelor spiralate și stimulează contracția miometrului în scopul expulziei endometrului degenerat. Afectarea enzimatic-lizozomală a epiteliului vascular favorizează acolarea plachetară, eliberarea de PG, tromboza vasculară și, eventual, necroza tisulară.

Endometrul își reduce rapid grosimea la jumătate, arteriolele spiralate se tasează, se produc tulburări hemodinamice și eliminarea lor o dată cu celelalte elemente ale stratului funcțional. Menstruația este, deci, un clivaj hemoragic al mucoasei uterine funcționale, realizat pe baza modificărilor vasculare dependente de factorii hormonal (progesteron, estrogeni, relaxină, prostaglandine).

Clivajul mucoasei uterine este consecința unei ischemii tranzitorii ce antrenează infarctizarea și necroza endometrului ischemiat. Limitele descuamării sunt apreciate diferit:

- 3/4 din grosimea endometrului, rămânând intact doar stratul bazal;
- compacta și o parte variabilă din spongioasă;
- numai straturile superficiale.

Menstruația este o sângerare uterină ce însoțește deteriorările endometriale, instalate ca urmare a unui ciclu ovarian normal. Sânge-

rarea este însoțită de eliminare de detritusuri celulare la nivelul stratului funcțional endometrial și de transudat, întregul fluid fiind incoagulabil.

Intervalul mediu, normal, între menstruații este de 28-29 zile dar și intervalul 24-35 zile este considerat a se încadra în limite normale. Durata medie este de 4-5 zile, în limite mai largi fiind de 2-9 zile.

Se acceptă că scăderea brutală a secrețiilor de E_2 și P este responsabilă de inducerea fenomenelor ce conduc la eliminarea ciclică a endometrului funcțional. Procesul este complex și antrenează numeroase participări: PG, leucotriene, enzime lizozomale, factorul de activare plachetară, interleukina 1, factorul de necroză tumorală, fibrinolizine. În limitarea acestui proces ar interveni factorul de creștere a fibroblaștilor, PGE_2 , angiotensina.

TULBURĂRI ALE CICLULUI MENSTRUAL AMENOREEA PATOLOGICĂ

AMENOREEA PRIMARĂ

Definiție

Este absența menstruației (în afara situațiilor fiziologice) la o femeie în perioada cuprinsă între pubertate și menopauză. Este un simptom izolat sau asociat, rezultat al unei anomalii ce poate afecta numeroase verigi ale axei comandă-recepție. Localizarea (diagnosticul etiologic) este de multe ori dificilă și presupune un bilanț multidisciplinar (ginecologic, endocrin, neuro-hipotalamo-hipofizar, psihologic, general).

Etiologie

Cauze centrale

A. Lezionale (genetice și/sau dobândite)

- Malformații congenitale ale hipotalamusului (sindromul Laurence-Moon-Biedl- Bardet caracterizat prin obezitate, amenoree, hipoplazie genitală, oligofrenie, malformații ale extremităților și viscerelor);
- Hidrocefalie, encefalite, meningite;
- Craniofaringiom;

- Sindromul De Morsier-Kallmann (displazie olfacto-genitală): hipogonadism, anosmie cu, sau fără, alte malformații;

- Sindromul Lorain-Levi (panhipopituitarism prepubertar);

- Sindromul Babinski-Frölich (adipozo-genital).

Amenoreele de cauză lezională centrală au ca numitor comun titruri scăzute de FSH și LH.

B. *Funcționale*. În această categorie sunt încadrate amenoreea de stress și anorexia nervoasă.

- Amenoreea de stress, psihic și/sau fizic, se caracterizează prin cantități crescute de endorfine și PRL (scăderea dopaminei) și diminuarea pulsațiilor GnRH și, în consecință, a pulsațiilor FSH și LH.

- Amenoreea nervoasă este un sindrom psihogen ce poate fi declanșat la dansatoare, sportive de performanță, în regimuri de slăbire intempestive, caracterizat prin creșterea betaendorfinelor cu scăderea pulsațiilor GnRH și a gonadotrofinelor.

C. *Psihoze* (schizofrenie, psihoze maniaco-depresive, oligofrenie), cu modificări ale peptidelor opioide endogene și diminuarea pulsațiilor gonadotropilor.

Cauze ovariene

- agenezii ovariene;

- disgenezii: sindromul Turner se caracterizează prin nanism, dismorfii, malformații viscerale, gonade fibroase („în bandeletă”, streak). Alte disgenezii (gonadală pură, 46/XX sau mixtă, 46/XY) se caracterizează prin impuberism, talie variabilă, ovare rudimentare, sau combinații de țesut gonadal feminin și masculin, absența dismorfismului;

- sindromul Klotz (sindromul ovarelor nefuncționale) în care foliculii ovarieni sunt prezenți dar nu evoluează;

- sindromul Morris, o formă de pseudohermafroditism masculin, cu cariotip 46/XY. Morfologia acestor cazuri este feminină (sâni și organe genitale externe normale). Pilozitatea, axilară și pubiană, este foarte redusă sau absentă, uter, trompe, ovare absente. Gonadele (testicule), situate în pelvis sau ectopice, prezintă riscul degenerescenței maligne;

- infecții (tbc genitală), distrofii, procese tumorale dezvoltate prepubertar.

Cauze periferice (utero-vaginale)

- sindromul Rokitansky-Küster-Hausser, caracterizat prin fenotip și genotip feminine normale, absența congenitală a uterului și, parțială sau totală, a vaginului (trompele și ovarele sunt normale sau evasinormale). În aplaziile vaginale totale se poate crea un neovagin (clivaj intervezico-rectal tapetat cu homogrefă dermoepidermică);

- aplazia vaginală izolată;

- hipoplazia uterină;

- alte malformații: imperforația himenului, septuri vaginale transversale care determină criptomenoreea (aceasta, de fapt, nu este o amenoree primară autentică).

Cauze „intermediare”

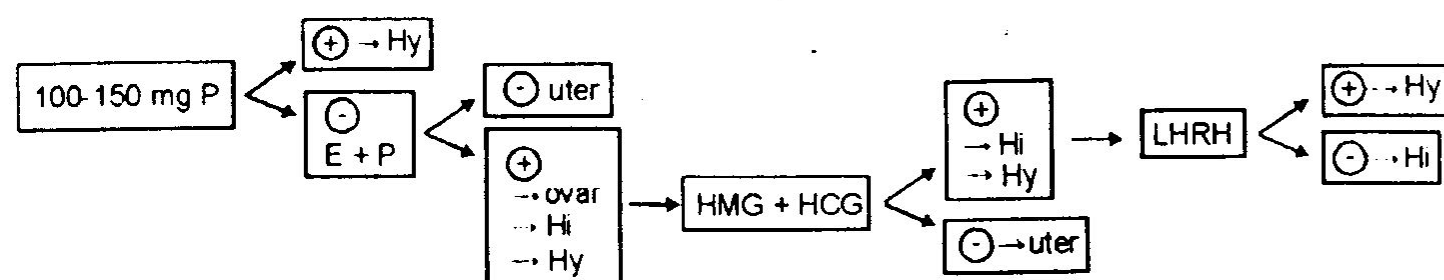
- boli generale acute sau cronice prepubertare: tbc, diabet, nefrite, ciroze hepatice, anemii, artrită reumatismală;

- afecțiuni ale glandei suprarenale: hiperplazia congenitală, sindromul adrenogenital, boala Cushing;

- afecțiuni tiroidiene;

- carențe nutriționale grave;

- infecții cronice.



AMENOREEA SECUNDARĂ

Definiție

Este absența menstruației minimum 4-6 luni în cazuri ce aveau, anterior, cicluri normale. Comparativ cu AP, este o situație mult mai frecventă.

Etiologie

Cauze hipotalamo-hipofizare

- cauze psihogene: acest grup de cauze poate fi exemplificat prin pseudocyesis (sarcina imaginară), sindrom psihosomatic ce simulează sarcina și care se instalează la femei ce își doresc foarte mult o sarcină dar sunt infertile sau în cazuri în care sarcina nu este dorită; etiopatogenia sindromului nu este clară (pot fi constatate creșteri ale PRL sau blocaje ale LH); diagnosticul este simplu, cu condiția unui examen clinic atent;

- sindroame de tip amenoree-galactorce: Chiari-Frommel (post partum); Forbes-Albright (netumoral); Ahumada-Del Castillo;

- adenomul hipofizar (prolactinom) care induce un sindrom de amenoree galactorce;

- sindromul Sheehan: necroză ischemică hipofizară (secundară unei hemoragii severe, obstetricale) și insuficiență hipofizară postpartum.

Cauze ovariene

- sindromul ovarelor paucre, tradus prin capital folicular deficitar și apariția menopauzei precoc (35-45 ani);
- tumori ovariene suprarenaliene active, sau nu, din punct de vedere endocrin;
- infecții, punct de plecare al distrucțiilor sau distrofiilor;
- distrofia polichistică Stein-Leventhal, afecțiune cu punct de plecare hipotalamic, prin alterări ale secreției GnRH, caracterizată prin: titruri crescute de LH fără vîrf ovulator, anovulație, amenoree, creștere ponderală, hirsutism, ovare mari, regulate, dure, nedureroase;
- boala ovarelor polichistice cu un tablou clinic asemănător, având drept particularități următoarele: amenoreea care succede unor tulburări de ciclu mai puțin marcate, dureri premenstruale, ovare mărite, sensibile, cu, sau fără, intervenții ginecologice sau infecții genitale în antecedente, semne de androgenizare: acnee, hirsutism. Boala ovarelor polichistice este una din cele mai frecvente cauze ale tulburărilor menstruale.

Cauze uterine

- stenoza colului uterin (secundară unei electrocoagulări sau conizații);
- sinechia uterină (sindrom Ashermann), tradusă prin distrucții ale endometrului, cel mai frecvent de natură traumatică;

Cauze generale

- tbc pulmonară, ciroză, diabet, obezitate;
- hipo-hipertiroidism;
- boala Addison;
- boala Cushing;

- hiperandrogenii;
- complicație a contracepției hormonale.

Diagnostic

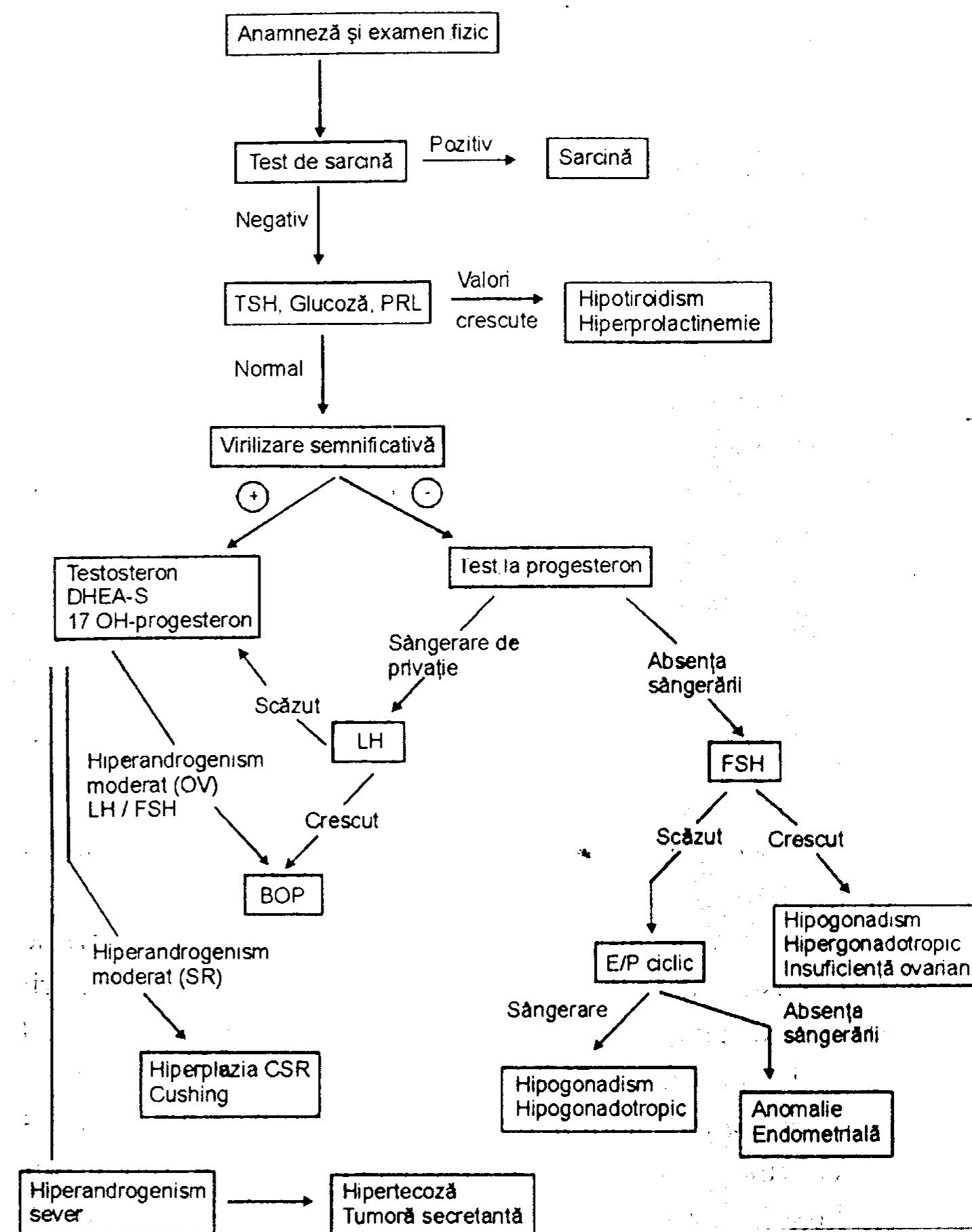
Interogatoriul va preciza caracterul anterior al menstruațiilor, antecedente obstetricale și ginecologice (întreruperi de sarcină, nașteri, explorări intrauterine etc.), tratamente cu neuroleptice, estro-progestative, stressuri psihologice.

Examenul clinic va include examenul general și pelvin, asociat cu examenul sânilor.

Examine complementare

- test sarcină;
- radiografie de șea turcească (șea balonată în adenomul hipofizar);
- dozări de PRL (titruri crescute în sindroamele amenoree-galactoree);
- test la progesteron (5-10 mg medroxiprogesteron, 5-7 zile) → test negativ → dozări ale FSH, LH; în amenoreele de cauză hipofizară steroizii ovarieni sunt scăzuți; în aceleași cazuri, testul la gonadotrofine este pozitiv; testul la estrogeni și progesteron negativ sugerează cauza uterină;
- examen neurologic;
- explorări tiroidă, CSR;
- celioscopie, biopsie de ovar;
- histerosalpingografie, ecografie; histeroscopie;
- investigații citogenetice;
- teste hepatice, investigarea metabolismului glucidic etc.

Model util în investigarea amenoreei secundare



Principii de tratament în amenoreele patologice

- În hiperprolactinemii, cu sau fără galactoree, se administrează parlodel 1-2 comprimate/zi, până la reinstalarea menstruațiilor;
 - În insuficiențele hipotalamice se administrează preparate ce conțin factori de eliberare;
 - Gonadotrofinele se administrează în insuficiențele hipofizare: HMG (preparate de tip Humegon, Pergonal, ce conțin FSH/LH în proporție 1/1) în primele 10-12 zile, 1-2 fiole/zi, pentru a realiza maturarea foliculară; HCG (preparate de tip Gonacor, Pregnyl, cu efecte LH) în zilele 8, 11 sau 13;
 - În sindromul Sheehan se practică un tratament substitutiv: corticoizi, hormoni tiroidieni, cicluri artificiale (estro-progestative);
 - Alte forme de tratament: tratamente de substituție (estrogeni și progesteron), tratarea afecțiunilor ce intră în categoria etiologiei „generale”, tratament psihiatric, chirurgia proceselor tumorale cu, sau fără, radioterapie.
- În categoria amenoreelor hipotalamo-hipofizare există cauze care nu pot fi tratate.

Cauzele ovariene se tratează diferențiat:

- în sindromul Turner se administrează estrogeni și progesteron în scopul stimulării creșterii;
- în sindromul Stein-Leventhal se practică mai multe tipuri de terapie: administrarea inductorilor de ovulație în scopul corectării ciclicității pe axa hipotalamus-hipofiză-ovar (clomifen, tablete a 50 mg, doza zilnică maximă 150 mg, administrat în zilele a 5-a până în a 9-a; alte tipuri de inductori de ovulație: ciclofenil, clostilbegyt); rezecția cuneiformă se practică în următoarele scopuri: suprimarea capsulei fibroase, scăderea tensiunii intraovariene, scăderea sintezei

de androgeni, efecte vasculare și nervoase; alte forme de tratament: corticoizi, estroprogestative;

- boala ovarelor polichistice: scădere în greutate, corectarea metabolismului glucidic;
- tumorectomii;
- cicluri artificiale;
- corticoterapie, spironolactonă, Diane în cazurile cu virilizare de cauză ovariană;
- în sindromul Morris și în disgeneziile gonadale mixte se practică gonadectomii.

Cauzele utero-vaginale beneficiază de următoarele metode curative:

- sinechia uterină poate fi tratată histeroscopic, chirurgical sau prin dilatație cervicală, control al cavității uterine și tamponarea sa cu meșe îmbibate într-un amestec ce conține antibiotice, estrogeni, preparate enzimatice; se asociază un tratament general sub forma ciclurilor artificiale;
- sindromul Rokitansky-Küster-Hauser cu aplazie vaginală totală se tratează chirurgical (colpoplastia Mc Indoe-Reed); operația se practică puțin înainte sau imediat după căsătorie;
- alte mijloace terapeutice: balneofizioterapia, instilațiile intra-uterine cu estrogeni.

HEMORAGII DISFUNCTIONALE

Definiție. Sunt hemoragii uterine rezultate în urma perturbărilor sistemului endocrin ce reglează funcția menstruală normală; nu sunt însoțite de un substrat organic decelabil.

Clasificare:**A. După momentul apariției:**

- peripubertare;
- în perioada de activitate genitală;
- perimenopauzale;

B. În funcție de ovulație:

- anovulatorii;
- ovulatorii.

Fiziopatologie. Formele anovulatorii constituie tipul „clasic” al hemoragiilor disfuncționale și cele mai frecvente cazuri (90%).

În perioada peripubertară, stimulul progesteronic, la nivelul endometrului, este absent datorită lipsei maturării hipotalamo-hipofizare. Croșetul ovulator de LH lipsește, iar stimularea endometrială se află sub dependență estrogenică, fără balansare progesteronică. Acestor aspecte li se pot adauga cauze extragonadale: hipotiroidia (scăderea receptivității hormonale), hiperandrogenia. Hemoragiile apar intermitent, prin lipsa de suport estrogenic la nivelul unui endometru proliferat excesiv (hiperplazie glandulo-chistică).

În perioada perimenopauzală, declinul fiziologic ovarian, cu trecerea la cicluri anovulatorii și stimul estrogenic nebalansat, conduce la hiperplazie endometrială glandulo-chistică. Prin scăderea secrețiilor foliculare de estrogeni se produce dezintegrarea straturilor endometriale superficiale. În menopauza instalată se poate dezvolta o hiperplazie ovariană stromală, suport al unei secreții estrogenice tardive. Se adaugă și estrogeni din surse extragonadale (de exemplu, CSR).

Hemoragiile disfuncționale ovulatorii pot prezenta mai multe forme clinice:

- Sângerarea la mijlocul ciclului prin scăderea temporară a estrogenilor, după ovulație;
- Polimenoreea (cicluri cu durata mai mică de 18 zile, prin scurtarea fazelor proliferativă sau secretorie);
- Oligomenoreea (cicluri de 35-45 zile, prin prelungirea fazei proliferative);
- Hemoragii prin insuficiența corpului progestativ (de mai multe feluri: sângerare premenstruală, menoragie, polimenoree).

Diagnostic pozitiv

Interogatoriul va preciza elemente în legătură cu tipul sângerării, momentul instalării, tratamentele efectuate.

Examenul general va avea în vedere talia, greutatea, caracterele sexuale secundare, semne de virilizare, semne de hipotiroidie sau hipercorticism.

Examenul fizic, local, cuprinde inspecția organelor genitale externe, examenul vaginal sau rectal.

Examine complementare:

- de sânge (TS, TC, trombocite);
- reacții de sarcină;
- curba menotermică, dozări hormonale;
- frotiu citohormonal, citodiagnostic;
- histerosalpingografia, histeroscopia, ecografia;
- chiuretajul uterin (hemostază și biopsie);
- histerectomia biopsic;
- investigații ale glandelor tiroidă și suprarenală.

Diagnostic diferențial

În perioada peripubertară, se poate face cu diateze hemoragice (trombastenia Glanzmann, boala Willebrand, trombocitopenie), terapie anticoagulantă necontrolată, tumori secretante ale ovarului, carențe marțiale.

În perioada activității reproductive, hemoragia pretează la diferențieri cu sarcina patologică, polipul cervical, polipul endometrial, fibromiomul submucos, cancerul endocervical, tumori ovariene active endocrin, procese inflamatorii, boala ovarelor polichistice.

În perioada perimenopauzală, cel mai important element îl constituie diferențierea de cancerul endometrial. În această perioadă se mai fac diferențieri cu sângerarea din metrita senilă, tumorile ovariene secretante, cancerul tubar.

Tratament. Obiectivele tratamentului hemoragiilor disfuncționale sunt hemostaza, reanimarea, regularizarea ciclurilor.

În perioada peripubertară, hemostaza se realizează cu ajutorul estrogenilor (mecanismul fiziopatologic fiind centrat de insuficiența suportului estrogenic). Se pot administra preparate diverse: Presomen, Premarin, Sintofolin (Sintofolinul este un estrogen sintetic, fiole de 5 mg, administrate i.m., 4-6/24 ore, fracționat, doza scăzându-se până la cantitatea necesară pentru menținerea hemostazei). Tratamentul cu estrogeni (etinilestradiol, per os) se continuă 3 săptămâni. În a 3-a săptămână se adaugă un progestativ de sinteză (progestativele de sinteză sunt derivate din nucleu steroidiene diferite, a căror structură este în relație cu activitatea lor biologică; principalele acțiuni ale acestor medicamente sunt orientate pe axa hipotalamo-hipofizară (LH-ovulație-contracepție), la nivelul endometrului și glandei mamare.

În hemoragiile moderate, hemostaza se poate obține și cu ajutorul progestativelor de sinteză (Orgametril 1-2 tablete/zi, Medroxiprogesteron 2-3 tablete/zi, Endometril 2 tablete/zi, 21 de zile).

Tratamente adjuvante: preparate de calciu, ocitocice, acid epsilonaminocaproic, venostat, dycinone.

Reanimarea va folosi mijloace specifice, în funcție de cantitatea de sânge pierdută și importanța dezechilibrelor induse: transfuzii, antianemice, tonice generale, repaus.

Regularizarea ciclurilor poate fi obținută după administrarea a minimum trei cicluri artificiale folosindu-se doze individualizate de tipul: Etinilestradiol 0,02 mg/zi, 21 zile și Medroxiprogesteron, 10 mg/zi, în ultima săptămână. Corectarea eventualelor endocrinopatii asociate se realizează în hipotiroidie cu Tiroton 2-3 tablete/zi, 5-6 zile pe săptămână; în hiperandrogenii, cu Superprednol, o tabletă/zi, 30 zile.

În perioada de activitate genitală, tratamentul va avea în vedere următoarele elemente:

- eliminarea cauzelor organice;
- chiuretaj uterin (hemostatic și diagnostic) protejat cu antibiotice;
- regularizarea ciclurilor, tratarea anovulației, hiperprolactinemiilor;
- administrare de antianemice, hemostatice, preparate tiroidiene.

În perioada perimenopauzală, chiuretajul uterin-biopsie este obligatoriu. În cazul în care hemoragia recidivează într-un interval mai mare de 6 luni, chiuretajul va fi repetat. Dacă realizarea sa este dificilă, se poate practica histerectomia (în special în postmenopauză).

Tratamentul hormonal utilizează progestative de sinteză 3 săptămâni pe lună, 6-9 luni (estrogenii sunt contraindicați) sau andro-

geni (Metiltestosteron 3 tablete pe zi, 15 zile, 10 zile pauză, reluat timp de 3 luni).

Prognostic. Hemoragiile peripubertare care ajung la chiuretaj sau histerectomie sunt rare. În restul perioadelor, indicația de histerectomie se poate pune atunci când tratamentul medical, bine condus, este inefficient.

DISMENOREEA

Definiție. Este o menstruație însoțită de dureri cu, sau fără, simptome neurovegetative, care pot fi atât de intense încât să determine întreruperea activității cotidiene. Dismenoreea (algomenoreea) este cel mai comun dintre simptomele ginecologice, manifest la una din cinci femei.

Clasificare. Dismenoreea primară (esențială) apare o dată cu instalarea ciclicității menstruale, de obicei fără cauză organică.

Dismenoreea secundară se instalează după o perioadă în care ciclurile au fost normale și, de regulă, are o cauză organică.

Etiopatogenie. Mecanismele antrenate în explicarea dismenoreei primare sunt incomplet cunoscute. Se citează:

- dezechilibre între secrețiile de estrogeni și progesteron, decolarea incompletă a endometrului sau în lambouri (dismenoree membranoasă);
- hipoplazie uterină sau alte malformații care determină ischemie și scăderea elasticității fibrei miometriale;

- spasmul istmic sau cervical ducând la o întârziere în deschiderea colului (disfuncție a sfincterului cervico-istmic);
- hiperproducția de PGF_2 alfa care induce hiperactivitate uterină;
- distonii neuro-vegetative cu același efect;
- iritație peritoneală prin reflux menstrual tubar;
- factor ereditar.

În dismenoreea secundară au fost implicate o serie de modificări organice:

- fibromiomul uterin;
- polipul cervical;
- sinechiile cervico-istmice;
- endometrioza (dismenoreea fiind fenomenul dureros cel mai constant al endometriozei);
- retroversia uterină;
- inflamațiile cronice;
- apendicita cronică.

Se adaugă, în unele cazuri, prezența dispozitivului intrauterin.

Simptomatologie. Durerea se poate instala cu 12-24 ore înainte de apariția menstruației, o dată cu ea, sau imediat după aceea. Are localizare pelvină, suprapubiană, cu iradieri în lombe, fosele iliace, vagin, rect; poate fi continuă sau colicativă.

Simptome asociate: digestive (grețuri, vărsături, diaree), vasculare (bradicardii, hipotensiune, lipotimii), cefalee, edeme, erupții.

Diagnosticul utilizează următoarele elemente: anamneza, examenul psihologic, curba menotermică, EVD, ER, HSG, histeroscopie, ecografic, dozări hormonale, biopsie de endometru.

Tratament. Au fost descrise mai multe metode terapeutice, din care vom exemplifica, cu mențiunea dificultăților presupuse de tratarea dismenoreei, dificultăți argumentate de numărul relativ mare de cazuri în care această terapie este inefficientă sau are o eficiență redusă:

- repaus, sedative, antalgice, antispastice, antinevralgice;
- psihoterapie, acupunctură, exerciții fizice;
- antiinflamatorii;

- preparate hormonale de tipurile progestative de sinteză, Danazol, agoniști ai LHRH administrate în scopul blocării temporare a menstruației prin inducerea unor stări de pseudosarcină sau pseudo-menopauză;

- inhibitori ai prostaglandinelor (Aspirină, Indocid, Fenilbutazonă); exemplificăm cu formula: indocid 3 tablete/zi, aspirină 3 tablete/zi la care se adaugă nefrix 2 tablete/zi, 3 zile înaintea declanșării menstruației, o perioadă de 3-6 luni;

- o serie de intervenții ginecologice pot corecta unele modificări organice, factori etiologici ai dismenoreei secundare: dilatații cervicale, cura sinechiilor uterine, rezecția nervului presacrat, corectarea tulburărilor de statică, extirparea tumorilor etc.

INFECȚIILE APARATULUI GENITAL FEMININ

Introducere

Infecțiile aparatului genital ocupă un loc important în patologia ginecologică, ca *frecvență* și *dificultăți terapeutice*. S-a constatat, în prezent, datorită antibioterapiei, tendința de modificare a aspectelor clinice către *forme cronice* sau *forme clinice atenuate*, torpide, cu sensibilitate redusă la multe antibiotice uzuale.

Etiologia

Este, de obicei, *plurifactorială*, fiind implicați atât agenți patogeni patenți, cât și microorganisme ce fac parte din flora saprofită a vaginului.

Agentii patogeni cei mai frecvent incriminați sunt:

Bacterii

- gonococul;
- Chlamidia trachomatis;
- bacterii aerobe endogene: E. coli, Proteus, Klebsiella, streptococul;
- bacterii anaerobe endogene: Bacteroides, Peptostreptococul, peptococul;

- *Mycoplasma homini*;
- *Haemophilus vaginalis*;
- *Actinomices israeli* (observat cu frecvență crescută la purtătoarele de DIU).

Fungi

- *Candida albicans* (Monilia);
- *Torulopsis glabrata*.

Paraziți

- *Trichomonas vaginalis*.

Virusuri

- Herpes simplex (tipurile I și II);
- HPV (human papiloma virus).

Luesul și TBC ocupă un loc aparte, fiind infecții specifice.

Practic, majoritatea acestor factori determinanți pot fi considerați drept agenți etiologici ai *bolilor cu transmitere sexuală* (BTS).

Sursa de infecție poate fi:

- *endogenă* sau *autogenă* – fiind constituită de germeni comensali (saprofizi) ai pacientei, mai ales de la nivelul intestinului terminal;
- *exogenă* – germenii sunt introduși dinafară printr-un vector.

Căile de infecție (de diseminare):

- *directă* (canaliculară) – colonizarea se face prin intermediul mucoaselor, către țesuturile adiacente, cel mai adesea ascendent, infecția fiind propagată de la nivelul vaginului și colului către uter și parametre, trompe, ovare și peritoneul pelvin;
- *limfatică* – infecția este transmisă prin intermediul limfaticelor spațiului pelvi-subperitoneal și determină *celulita pelvină*;

- *vasculară* (sanguină) – infecția este propagată de la un focar aflat la distanță, un exemplu fiind tuberculoza genitală;
- prin *contiguitate* – infecția apare ca rezultat al diseminării de la nivelul peritoneului pelvin, inflammat (de exemplu în apendicită, diverticulită).

Fiziopatologie generală

De obicei, în condițiile prezenței agenților etiologici plurifactoriali, aceștia colonizează la început vaginul și colul. Această situație poate dura luni sau chiar ani, până când, datorită intervenției unui factor favorizant, este permisă ascensiunea microbiană către uter și prin lumenul tubar spre anexe, pe care le afectează cel mai adesea bilateral.

Factorii favorizanți

- *Perioadele menstruale* (menstruația) – endometrul degenerat, în curs de eliminare, reprezintă un mediu excelent de cultură pentru oricare dintre agenții etiologici. De aceea, 2/3 din infecțiile acute ale tractului genital debutează imediat postmenstrual.
- *Contactul sexual* poate fi infectant atunci când sperma conține agenți patogeni, dintre care gonococul și Chlamydia sunt aderenți la spermatozoizi (fapt demonstrat experimental); contracțiile uterine determinate de prostaglandinele conținute în ejaculat ajută la procesul ascensionării acestora.
- *Factorii iatrogeni*:
 - avorturile, în special cele empirice, uneori și cele la cerere, prin resturile ovulare și cheagurile sanguine reținute în uter, constituie un excelent mediu de cultură;
 - dilatațiile colului uterin și chiuretajele biopsice;
 - DIU, atât la momentul inserției, cât și pe parcursul utilizării;

- histerosalpingografia, histeroscopia, orice alte manevre intra-uterine practicate fără respectarea condițiilor de asepsie și antisepsie;
- introducerea de radium în cavitatea uterină, în cadrul proto-coalelor terapeutice ale cancerului uterin.

• *Sarcina, nașterea și lehuzia* pot constitui momente favorabile pentru contaminare și producerea infecțiilor datorită corioamniotitei, care survine după ruperea membranelor, datorită travaliilor prelun-gite, care predispun la un număr ridicat de examinări vaginale, precum și datorită soluțiilor de continuitate apărute după traumatisme sau intervenții obstetricale.

• *Factorii de mediu extern:* expunerile prelungite la frig și ume-zeală, stressul, malnutriția, eforturile fizice mari constituie factorii hipoergizanți ai organismului femeii care permit colonizarea și dez-voltarea agenților patogeni.

Clasificarea infecțiilor genitale se poate realiza după *criteriul etiologic, criteriul topografic, evoluția clinică* și după *momentul instalării*.

Conform criteriului topografic, infecțiile genitale pot fi:

- *joase:* – vulvovaginitele
– cervicitele
- *înalte:* – boala inflamatorie pelvină (PID – pelvic inflamma-tory disease), care poate avea următoarele localizări: uterină, tubară, ovariană, la nivelul peritoneului pelvin, al țesutul celular pelvi-subperitoneal cu potențial invaziv către întreaga cavitate abdominală.

Criteriul evoluției clinice recunoaște formele acute și cronice.

Criteriul momentului instalării le împarte în puerperale (abor-date pe larg în capitolul LEHUZIA PATOLOGICĂ) și comune sau nepuerperale, ce aparțin patologiei ginecologice.

INFECȚII JOASE

Vulvovaginitele

Reprezintă una dintre cele mai frecvente afecțiuni din practica ginecologică.

Definiție: inflamația localizată a tegumentelor și mucoasei vulvo-vaginale. Vaginitele se mai numesc și colpите. Unele vulvova-ginite se însoțesc de inflamația glandelor anexe (bartholinite, skenite), uretrei, colului uterin. Trebuie avut în vedere faptul că o gamă largă de afecțiuni pot determina simptome vulvo-vaginale.

Fiziopatologie specială. În mod normal, epiteliul vaginal posedă două mecanisme de apărare antiinfecțioasă:

- *aciditatea marcată* (pH = 4,0-4,5), rezultată în urma pro-ducerii de acid lactic de către bacilul Döderlein din glicogenul con-ținut în celulele epiteliului vaginal și exocervical;
- *epiteliul gros, pluristratificat*, cu rol protector, aflat sub deter-minarea directă a nivelului normal de estrogeni circulanți la femeia adultă.

Intervenția următoarelor *circumstanțe favorizante* poate de-clanșa instalarea afecțiunii:

- activitatea sexuală;
- tratamentele cu antibiotice;
- diabetul;
- disfuncțiile hormonale (pubertate, menopauză);
- nivelul scăzut de igienă sau unele practici igienice (ex.: iriga-țiile vaginale frecvente);
- unele metode contraceptive.

Clasificare

- Forme clinice* – acute
– cronice

Forme anatomo-clinice. După gradul de proliferare și alterare a epitelului și corionului se descriu următoarele forme:

- eritematoasă – interesează, de obicei, numai stratul epitelial, la nivelul căruia există edem și infiltrat inflamator, iar din punct de vedere clinic se traduce prin congestia mucoasei;
- granuloasă – se manifestă prin îngroșarea epitelului, cu hipertrofia papilelor, ceea ce determină aspectul granular, acoperit pe alocuri de proliferări epiteliale;
- ulceroasă – se traduce prin existența unor multiple ulcerații, ale mucoasei vaginale superficiale, de dimensiuni mici, cu margini precise;
- atrofică – este reprezentată de atrofierea mucoasei, care este palidă și cu mici peteșii hemoragice la care se asociază scleroza sub-mucoasei;
- papilomatoasă – rezultă din îngroșarea granulară, rugoasă, a pereților vaginali, care prezintă din loc în loc neoformații vegetante; traduce evoluția cronică a procesului inflamator.

Diagnosticul se realizează prin:

1. *Anamneză*, care trebuie să identifice prezența factorilor favorizanți și să deceleze simptomele vulvare, (arsură sau iritație, prurit, miros neplăcut), leucoreea (cu caracteristicile furnizate de aspect, culoare, vâscozitate, miros), dispareunia, eventualele simptome urinare;
2. *Examenul fizic* trebuie să includă: inspecția organelor genitale externe și a regiunilor inghinale, examenul vaginal cu valvele

(ocazie cu care se fac prelevări din secreția vaginală și cervicală pentru examenele de laborator);

3. *Examene de laborator*: pH-ul secreției, examenul microscopic, urmat de cultură și antibiogramă, frotiul citodiagnostic, uneori investigații serologice și imunologice.

Vulvovaginita micotică**Etiologia**

Este dată de *Candida albicans* (96% din cazuri), microorganism prezent în mod normal în intestinul terminal și regiunea perianală, mai rar de *Torulopsis glabrata* (4% din cazuri). Se apreciază că fiecare a cincea femeie prezintă o micoză vaginală, latentă sau activă, iar la gravide incidența crește progresiv cu vârsta sarcinii, fiind de 50-60% în ultimul trimestru. Transmiterea pe cale sexuală poate fi numai uneori recunoscută.

Factorii favorizanți

- sarcina, prin creșterea încărcării glicogenice în straturile intermediare ale epitelului vaginal și lipsa diferențierii superficiale, consecințe ale predominenței progesteronice;
- contraceptivele orale combinate (printr-un mecanism asemănător celui din timpul sarcinii), antibioticele cu spectru larg (prin distrugerea lactobacilului Döderlein), tratamentele cu steroizi, imunosupresoare, citostatice, antiparazitare, metronidazol, radioterapie (prin alterarea mecanismelor imune de apărare ale gazdei);
- purtarea lenjeriei intime din materiale sintetice;
- boli generale anergizante: diabet, SIDA (scăderea capacității de apărare a organismului);

• malnutriția, bolile carentiale, cașectizante și endocrine, cum ar fi: leucemiile, anemiile cronice feriprive, hipotiroidismul, boala Addison.

Examenul clinic evidențiază leucoreea caracteristică, albicioasă, grunjoasă, aderentă la pereții vaginali, asociată cu prurit intens (care pare a fi o manifestare alergică, deoarece lipsește în alte localizări) și senzația de arsură. Mucoasa vaginală este congestionată. Simptomatologia poate prezenta atenuări și reveniri legate de menstruație și sarcină. Uneori este prezentă disuria. Nu întotdeauna există o corespondență între intensitatea simptomelor subiective și constatările examenului clinic obiectiv.

Diagnosticul de laborator se stabilește pe baza următoarelor:

- pH-ul vaginal, bazic (4,5-5);
- examenul microscopic sau culturile (mediul Sabouraud) evidențiază prezența sporilor și filamentelor miceliene.

Tratamentul poate fi local; în infecțiile cronice sau recidivate, trebuie asociat și tratamentul pe cale generală.

Respectarea următoarelor principii terapeutice este obligatorie:

- tratamentul partenerului;
- tratamentul rezervorului digestiv și urinar (pe cale generală);
- tratamentul corect al recidivelor.

Principalele clase de medicamente utilizate sunt:

- *derivați de antibiotice polienice*: Nistatin (Stamicin, Miconastatin) ovule a 500.000 U.I., de 2 ori/zi, 10-20 de zile, precedate de irigație vaginală cu soluție bicarbonată 10%, Amfotericina B, Pima-

ricina, Candidicina; antibioticele polienice acționează asupra sediilor sterolice ale membranei celulelor fungice, modificând permeabilitatea acestora;

- *derivați de imidazol*: Clotrimazol (Canesten), Miconazol (Monistat) sub formă de tablete vaginale, ovule sau creme, aplicate după scheme terapeutice diferite, cu durată de 10-14 zile sau 3-6 zile; Fluconazol (Diflucan) 1 tabletă 150 mg – oral, doză unică, Ketconazol (Nizoral) 200 mg/zi, 5 zile; Econazol;

- *betadine, acid boric, violet de gențiană, glicerină boraxată soluție 15-20%* – pot fi aplicate sub formă de badijonaj sau capsule vaginale.

Recidivele și reinfecțiile sunt frecvente și necesită un tratament mai îndelungat.

Vulvovaginita trichomoniazică

Etiologia

Este determinată de protozoarul monocelular flagelat *Trichomonas vaginalis*, care poate infecta, de asemenea, uretra și glandele Bartholin și Skene, rectul, endocolul. Este o boală cu transmitere sexuală (venerică), foarte larg răspândită.

Examenul clinic

În infecția acută, bolnava prezintă leucoree galben-verzuie, aerată, cu miros specific, abundentă și intens pruriginoasă, arsuri vulvare, dispareunie și disurie explicată de uretrită asociată. Mucoasa vaginală este congestionată, edematiată și cu infiltrații papilare, în special în fundul de sac vaginal posterior. Uneori, sunt prezente peteșii de aspect zmeuriu, și congestia colului, care este acoperit cu depozit muco-purulent și sângerează cu ușurință la aplicarea valvelor.

În formele cronice, există doar leucoree apoasă, cenușie, acrată, fetidă, mai abundentă pre- și mai ales post-menstrual.

Descori, infecția trichomoniazică este asociată cu alți germeni (streptococi, stafilococi etc.) sau cu micoze, ceea ce impune un tratament asociat.

Examenul colposcopic constată aspecte de colpită difuză sau, mai rar, colpită în focare.

Diagnosticul de laborator

- pH-ul vaginal este alcalin 5,5-6,5;
- examenul microscopic este sugestiv, evidențiind parazitul mobil. Culturile (mediul Diamond) identifică parazitul în infecțiile cronice cu germeni rari și permit controlul vindecărilor.

Tratamentul trebuie să respecte următoarele cerințe:

- se aplică ambilor parteneri;
- la femeie este general și local.

Tratamentul general se face cu derivați de 5-nitroimidazol, care includ:

- Metronidazol (Flagyl) 1 tb = 250 mg x 3/zi, 7-10 zile, sau 2 g în doză unică (i.v. în cazurile rezistente);
- Tinidazol (Fasigyn) 2 g în priză unică;
- Nimerazol, Ornidazol.

Tratamentul local

- ovule
- Metronidazol tablete vaginale a 500 mg, o tabletă/zi, 7-10 zile

– Tricomicon (Metronidazol + Cloramfenicol + Miconazol) 1-2 ovule/zi, 7-14 zile, deosebit de util în infecțiile asociate.

Efectele secundare sunt neutropenia reversibilă și posibila teratogenitate, fapt ce constituie o contraindicație pentru utilizarea în timpul sarcinii.

Vaginoza bacteriană (vaginita „nespecifică” cu Gardnerella vaginalis)

Etiologia

Este determinată de un bacil Gram negativ, numit Gardnerella vaginalis (Haemophilus vaginalis); acesta parazitează suprafața celulelor pavimentoase descuamate, la care se atașează; este o boală cu transmitere sexuală.

La femeile în plină activitate genitală incidența este de 10-15%.

Examenul clinic

Leucoree alb-cenușie, omogenă, ușor acrată, cu miros dezagreabil (aminic) și aderentă uniform la pereții vaginului, care nu apar iritați.

Diagnosticul de laborator

- pH-ul vaginal este 5-5,5;
- testul pe lamă, cu KOH 10%, al secreției vaginale determină degajarea unui miros specific, aminic, care a dus și la denumirea de vaginoză aminică;
- examenul bacteriologic evidențiază bacilii, care sunt fixați pe celulele descuamate ce apar punctate (granulate) = *clue cells*; culturile, care sunt uncori necesare, se fac pe mediul Casman.

Tratamentul este obligatoriu pentru ambii parteneri.

Tratamentul general

- Ampicilină, Tetraciclină administrate oral, 2 g/zi, 7 zile;
- Metronidazol 2 x 500 mg/zi, 7 zile;
- Cefalexim 4 x 500 mg/zi, 7 zile;
- Doxiciclină 100 mg/zi, 10 zile.

Tratamentul local

- creme vaginale cu sulfonamidă, de 2 ori/zi, 15 zile, sau oxitetraciclină (teramicină) tablete vaginale, 10 zile

Vulvovaginita atrofică

Etiologia

Scăderea nivelului estrogenilor circulanți are drept efect modificări atrofice ale țesuturilor vulvo-vaginale, constând în subțierea progresivă a mucoasei vaginale. Aceasta provoacă scăderea capacității de apărare împotriva agenților infecțioși. Apare la femei aflate în postmenopauză, ovariectomizate sau care alăptează.

Simptomatologia este reprezentată de: leucoree apoasă, prurit, arsuri, durere locală, dispareunie.

Diagnosticul clinic se stabilește pe baza următoarelor aspecte:

- mucoasa vaginală subțire, cu puncte hemoragice;
- tendință la atrofie genitală;
- pH-ul vaginal alcalin (prin absența glicogenului, aflat sub directă influență a nivelului de estrogeni).

Tratamentul local este de preferat și constă în ovule sau creme cu estrogeni (Colpotrophine, Ovestin etc.), aplicație zilnică. Simptomele se ameliorează după câteva săptămâni. Apoi se recomandă doza de întreținere, constând în 1-3 aplicații/săptămână.

Bartholinita

Definiție

Este infecția glandelor Bartholin cu germeni piogeni (colibacilul, gonococul, streptococul, stafilococii patogeni și enterococul) ascensionați prin canalul excretor al glandei. Infecția este caracteristică femeii adulte.

Simptomatologia este caracteristică în forma acută, fiind manifestată prin: durere vie vulvo-perineală, febră, dispareunie, jenă la mers.

Examenul clinic

- în forma acută se evidențiază o formațiune tumorală, de dimensiuni diferite, în treimea posterioară a labiei mari, cu tegumente roșii, edemațiate. Uneori se observă orificiul de fistulizare spontană, prin care se exteriorizează puroi. Frecvent se însoțește de adenopatie inghinală.

- în forma cronică se constată, cel mai adesea, prezența unei formațiuni chistice sau a unei pseudo tumori de dimensiuni variabile, dură, mobilă pe planurile adiacente, sau fixă, nedureroasă, având aceeași localizare.

Tratamentul

În formele acute nesupurate se recomandă antibiotice pe cale generală, repaus, prișnițe reci cu antiseptic.

În formele supurate, se practică incizia pe fața internă a labiei mari, cu debridare și drenaj.

În formele cronice sau recidivante se indică extirparea glandei.

Cervicita**Definiție**

Este inflamația colului uterin. Cervicitele prezintă o importanță deosebită în practica ginecologică, deoarece colul uterin este cel mai important rezervor pentru agenții patogeni, în special ai bolilor cu transmitere sexuală, dar și pentru alți germeni patogeni sau potențial patogeni, acrobi și anacrobi.

Clasificare

- topografică:
 - exocervicita (inflamația exocolului);
 - endocervicita (inflamația endocolului);
 - metrita cervicală (inflamația ambelor porțiuni ale colului, întâlnită în patologia obstetricală);
- clinică: cervicita acută, care coexistă cu vaginita, practic în toate cazurile, și cervicita cronică. Multe infecții cervicale prezintă o formă atenuată de la început, sunt asimptomatice sau paucisimptomatice, bolnavele ignorând prezența lor;
- etiologică: în cazul exocervicitei, agenții patogeni care afectează epiteliul pavimentos nekeratinizat al exocolului sunt aceiași cu cei care determină și infecțiile vulvo-vaginale, adică *Trichomonas*, *Candida*, *Gardnerella vaginalis*; în cazul endocervicitei, colonizarea

epiteliului cilindric al canalului endocervical se produce cu *Chlamydia* și gonococ. Sunt descrise și cervicite specifice (tuberculoasă, luetică, actinomicozică);

- anatomo-clinică: critematoasă, catarală, purulentă, fibrinoasă, ulcero-necrotică, membranoasă, gangrenoasă, hipertrofică, atrofică, glandulo-chistică etc.; oricare din aceste forme putând fi difuză sau în focar;
- după circumstanțele apariției: comune și puerperale.

Factorii favorizanți sunt reprezentați de:

- raportul sexual, prin traumatismul local care lezează mucoasa cervicală și pH-ul lichidului spermatic, care modifică capacitatea de apărare a barierei biologice reprezentată de glera endocervicală; în plus, spermatozoizii joacă un rol de transport pentru gonococ, colibacil și alți germeni prin glera endocervicală permisivă; aceasta explică riscul crescut de infecție cu gonococ sau *Chlamydia* la adolescente, față de femeia adultă;
- DIU crește riscul de endocervicită și PID datorită menstruațiilor prelungite, stagnării sângelui în uter, sângerărilor intermenstruale și alterării florei normale a vaginului;
- menstruația favorizează infecțiile cervicale și ascendente datorită denudării endometrului, stagnării sângelui menstrual și prin refluxul utero-tubar al sângelui menstrual;
- manevrele iatrogene, traumatizante la nivelul endocolului (dilațiile canalului cervical, chiuretajul endocervical, instilațiile și insuflațiile utero-tubare diagnostice și terapeutice, histerosalpingografia, histeroscopia etc.);
- avortul empiric;
- ruptura colului uterin în timpul parturii;

- hipertrofia și prolapsul colului prin iritație mecanică, stază venoasă și limfatică;
- cancerul colului uterin este constant suprainfectat, frecvent cu germeni anaerobi.

Cervicita acută

Simptomatologia

Este o situație rară. Leucoreea este constant prezentă, cu aspect muco-purulent sau net purulent, de culoare galbenă sau verzuie, uneori sânguolentă; se însoțește de fenomene iritative vulvo-vaginale reprezentate de usturime și prurit, disurie, dispareunie, arsură.

Examenul clinic se realizează prin examen vaginal cu valvele. De obicei, colul este edemațiat, congestionat, de culoare roșie-violacee. Uneori, exocolul prezintă mici zone congestive granulare sau confluențe, alteori mici eroziuni bine delimitate. În inflamațiile cu anaerobi, la edem se adaugă aspectul violaceu închis sau cărămiziu, friabilitatea. Când infecția este cantonată la endocervix se observă scurgeri endocervicale muco-purulente sau franc purulente.

Cervicita cronică

Simptomatologia

Leucoreea este variabilă, uneori cu deabcluri intermitente, după traumatisme cervicale. În formele erozive poate fi intermitent sanguinolentă. La cervicitele izolate, durerea lipsește, dar este prezentă dacă se asociază și salpingita sau parametrita. În aceste cazuri are un caracter

surd, fiind accentuată de ortostatismul prelungit, eforturi, contact sexual și menstruație. Multe cervicite cronice sunt asimptomatice.

Examenul clinic

- în exocervicita cronică, colul prezintă congestie cu margini precise sau zone erozive sau papilare acoperite cu mucus turbure; alteori aspectul este de col hipertrofic, deformat de prezența glandelor obstruate și acoperite de epiteliul pavimentos remaniat, de culoare gălbuie (ouă Naboth), cu vasele vizibile;

- în endocervicita cronică, se observă o gleră turbure, muco-purulentă sau franc purulentă, care se exteriorizează prin orificiul colului sau apare la exprimarea colului cu valvele.

Formele anatomo-clinice

- eritematoasă – aspecte de ectopie și remaniere, însoțite de congestie;
- erozivă (ulcerată) – ulceratie concentrată de orificiul extern al colului, cu margini regulate, acoperită de secreții;
- granulară (lenticulară) zone papilare sau un fond cu granulații;
- ulcero-vegetantă – formațiunile nu au duritatea, friabilitatea și nici sângerarea caracteristice neoplasmului de col;
- glandulo-chistică – ouă Naboth multiple, care deformează aspectul colului;
- cronică (scleroasă) – epiteliu atrofic, palid, cu zone ulcerate; se manifestă după menopauză.

Diagnosticul paraclinic

1. Examenul cito-bacteriologic, însoțit de cultură și antibiogramă, pentru identificarea agentului patogen și a sensibilității sale la antibiotice;

Tratamentul

În formele acute nesupurate se recomandă antibiotice pe cale generală, repaus, prișnițe reci cu antiseptic.

În formele supurate, se practică incizia pe fața internă a labiei mari, cu debridare și drenaj.

În formele cronice sau recidivante se indică extirparea glandei.

Cervicita**Definiție**

Este inflamația colului uterin. Cervicitele prezintă o importanță deosebită în practica ginecologică, deoarece colul uterin este cel mai important rezervor pentru agenții patogeni, în special ai bolilor cu transmitere sexuală, dar și pentru alți germeni patogeni sau potențial patogeni, aerobi și anaerobi.

Clasificare

- topografică:
 - exocervicita (inflamația exocolului);
 - endocervicita (inflamația endocolului);
 - metrita cervicală (inflamația ambelor porțiuni ale colului, întâlnită în patologia obstetricală);
- clinică: cervicita acută, care coexistă cu vaginita, practic în toate cazurile, și cervicita cronică. Multe infecții cervicale prezintă o formă atenuată de la început, sunt asimptomatice sau paucisimptomatice, bolnavele ignorând prezența lor;
- etiologică: în cazul exocervicitei, agenții patogeni care afectează epitelul pavimentos nekeratinizat al exocolului sunt aceiași cu cei care determină și infecțiile vulvo-vaginale, adică *Trichomonas*, *Candida*, *Gardnerella vaginalis*; în cazul endocervicitei, colonizarea

epiteliului cilindric al canalului endocervical se produce cu *Chlamydia* și gonococ. Sunt descrise și cervicite specifice (tuberculoasă, luctică, actinomicozică);

- anatomo-clinică: critematoasă, catarală, purulentă, fibrinoasă, ulcero-necrotică, membranoasă, gangrenoasă, hipertrofică, atrofică, glandulo-chistică etc.; oricare din aceste forme putând fi difuză sau în focar;
- după circumstanțele apariției: comune și puerperale.

Factorii favorizanți sunt reprezentați de:

- raportul sexual, prin traumatismul local care lezează mucoasa cervicală și pH-ul lichidului spermatic, care modifică capacitatea de apărare a barierei biologice reprezentată de glera endocervicală; în plus, spermatozoizii joacă un rol de transport pentru gonococ, colibacil și alți germeni prin glera endocervicală permisivă; aceasta explică riscul crescut de infecție cu gonococ sau *Chlamydia* la adolescente, față de femeia adultă;
- DIU crește riscul de endocervicită și PID datorită menstruațiilor prelungite, stagnării sângelui în uter, sângerărilor intermenstruale și alterării florei normale a vaginului;
- menstruația favorizează infecțiile cervicale și ascendente datorită denudării endometrului, stagnării sângelui menstrual și prin refluxul utero-tubar al sângelui menstrual;
- manevrele iatrogene, traumatizante la nivelul endocolului (dilațiile canalului cervical, chiuretajul endocervical, instilațiile și insuflațiile utero-tubare diagnostice și terapeutice, histerosalpingografia, histeroscopia etc.);
- avortul empiric;
- ruptura colului uterin în timpul parturii;

2. Frotiul citodiagnostic Babeș-Papanicolau, pentru decelarea eventualelor leziuni maligne coexistente; în cazul infecției virale cu papilomavirusuri, FCD poate evidenția prezența celulelor koilocitare;

3. Testul Hinselmann – badijonarea colului cu acid acetic glacial 3% coagulează mucusul și, prin deshidratare, evidențiază mai bine diversele aspecte colposcopice;

4. Testul Lahm-Schiller – badijonarea colului cu soluție Lugol diferențiază epiteliile bogate în glicogen (care se colorează în brun) de cele anormale (care nu se colorează sau se colorează slab);

5. Colposcopia, metodă introdusă de Hinselmann în 1924, este un examen deosebit de important în diferențierea inflamațiilor de leziunile distrofice și mai ales de cele displazice ale colului uterin. Constă în vizualizarea exocervixului, cu o lupă binoculară, ce mărește imaginea de 8-20 ori, și facilitează prelevarea biopsiilor.

Tehnica examenului colposcopic presupune: expunerea colului cu un speculum vaginal, badijonarea cu acid acetic, examenul colposcopic, badijonarea cu soluție Lugol, reexaminarea și prelevarea biopsiilor pentru examenul histopatologic;

6. Biopsia dirijată colposcopic, care are importanță maximă în diferențierea leziunilor benigne, de cele maligne;

7. Alte investigații specifice includ metode speciale ce analizează probe endocervicale prin tehnici imunologice (ELISA, anticorpi monoclonali fluorescenți etc.);

8. Determinarea numărului de leucocite, VSH-ului și proteinei C-reactive au o valoare diagnostică redusă.

Diagnosticul diferențial

- inflamațiile specifice: tbc, sifilisul primar, secundar, terțiar (ulcerate), șancrul moale; limfogranulomatoza inghinală, chistul hidatic;

- displaziile cervicale, reprezentate de zona roșie necaracteristică, leucoplazia, baza de leucoplazie, mozaicul;
- cancerul de col;
- endometrioza colului.

Evoluția și complicațiile

Infecția cervicală, chiar asimptomatică, poate difuza pe cale canaliculară ascendentă la endometru și apoi spre trompe, producând salpingite, ale căror sechele sunt algiile pelvine, infertilitatea și sarcina ectopică. Prototipul acestui mod de evoluție îl constituie cervicitele cu gonococ și cele cu Chlamydia. Difuziunea de la col, pe cale limfatică, ca în infecțiile cu Mycoplasma, produce parametrite. Infecțiile cervicale virale cu papilomavirusuri și virusurile herpetice inițiază și promovează neoplaziile cervicale.

Tratamentul

- profilactic – trebuie să includă igiena corectă genitală și sexuală, evitarea traumatismelor colului uterin, tratamentul corect al infecțiilor vulvo-vaginale și prezentarea la examenul ginecologic periodic, care poate depista situațiile asimptomatice.

- curativ – are la bază următoarele principii:

1. tratarea ambilor parteneri, în cazul agenților cu transmitere sexuală;

2. tratamentul pe cale generală: în cervicita acută, se va administra antibioticul sau chimioterapeuticul față de care agentul patogen s-a dovedit sensibil. În cazul recidivelor sau al pluralității agenților etiopatogenici se recomandă asocierile de antibiotice.

În cervicita cronică, antibioterapia pe cale generală vizează atât sterilizarea focarelor restante, cât și tratamentul leziunilor asociate (uterine, anexiale, parametriale);

3. tratamentul local: constă în administrarea de ovule conținând antibiotice, în funcție de antibiogramă, obligatoriu un antimicotic, vitamine (A, E), cortizon și estrogeni (în cazul leziunilor apărute la menopauză), care să faciliteze procesele de epitelizare. Tratamentul local vizează stingerea fenomenelor inflamatorii din focar și pregătirea colului pentru cauterizare.

Cauterizarea leziunilor se poate efectua prin electrocauterizare (cu electrocauterul sau diatermocauterul), care produce o coagulare electrică a țesuturilor, prin crioterapie sau prin vaporizare cu laser. Ultima este metoda cea mai modernă și de preferat, deoarece este rapidă, precisă, foarte eficientă și are avantajul că nu provoacă durere și nici hemoragie. Principiul metodei constă în distrugerea completă a țesuturilor epiteliale afectate și a 2-4 mm dincolo de marginile leziunii, în epiteliul normal. Ulterior, acesta va tapeta, prin progresiune centripetă, zona denudată până la nivelul joncțiunii cilindro-sevamoase. Momentul aplicării acestui tip de tratament este cel al primelor zile după terminarea menstruației; după intervenție, sunt interzise contactul sexual și irigațiile vaginale profunde timp de 6 săptămâni. Controlul vindecării se face la 6 săptămâni, perioadă de timp în care se produce căderea escarei (la 5-7 zile) și reepitelizarea. Contraindicațiile metodei sunt reprezentate de infecțiile genitale acute și sarcină. Complicațiile pot fi hemoragia la căderea escarei și reactivarea bolii inflamatorii pelvine atunci când nu au fost respectate contraindicațiile și tehnica.

Conizația sau amputația colului sunt metode chirurgicale aplicabile în cervicitele hipertrofice, ulcero-vegetante sau în displazii. Aceste tehnici cunosc actualmente o reducere drastică a indicațiilor, datorită dezvoltării tehnicilor menționate anterior, precum și datorită complicațiilor precoce și tardive care pot surveni.

Formele clinice

Cele mai frecvente tipuri de cervicită întâlnite în practica ginecologică actuală sunt următoarele:

Cervicita cu Trichomonas vaginalis și cervicita candidozică

Coexistă cu vulvovaginitele de aceeași etiologie, reprezintă 20-25% din totalitatea infecțiilor cervico-vaginale. Simptomatologia, diagnosticul și tratamentul sunt similare celor descrise la vaginitele cu care coexistă.

Cervicita gonococică

Cea mai frecventă localizare a infecției gonococice la femeia adultă este cea endocervicală (la suprafața epiteliului cilindric al endocolului), interesând uncări și uretra, glandele Skene și Bartholin.

Diagnosticul clinic

În formele acute, se observă leucoreea verzuie, abundentă, disuria, tenesmele rectale, uncări simptomele bolii inflamatorii pelvine (dureri abdominale, febră, fenomene digestive etc.). În formele cronice, afecțiunea este paucisimptomatică și poate determina doar leucoree și disurie moderată. Local, se constată congestie, edem și friabilitate ale mucoasei exocervicale în zonele de ectopie sau ectropion; din canalul cervical se exteriorizează secreția purulentă, verzuie, abundentă.

Diagnosticul de laborator

- pH-ul vaginal alcalin 7,2-7,6;
- examenul bacteriologic al secreției din endocol (mediul Thayer-Martin);

- metoda anticorpilor monoclonali fluorescenți sau testul Gonozyne.

Tratamentul

În formele acute, se indică penicilinele, cefalosporinele, Kanamicina sau tetraciclinele, asociate cu inhibitorii de betalactamaze (sulbactam, acid clavulanic). În formele cronice se folosesc asocieri Ampicilină + Kanamicină 1,5 g x 4/zi, 4 zile, apoi 0,5 g x 4/zi, 7-10 zile sau Vibramicină 0,100 g x 2/zi, 7 zile. Se asociază tratament antimicotic local; se impune tratarea partenerului. După sterilizarea focarului, se pot efectua electrocauterizarea, criocauterizarea sau cauterizarea cu laser pentru a distruge criptele glandulare, care sunt surse de recidivă.

Cervicita cu Chlamydia trachomatis

Chlamydia este o bacterie de dimensiuni mari, cu parazitism obligatoriu intracelular, datorită incapacității sale de a produce ATP. La femeie, localizarea cervicală este cea mai frecventă. De la endocol, infecția poate difuza ascendent, pe cale canaliculară la endometru și trompe (producând salpingite și ulterior infertilitate sau sarcină ectopică) sau în peritoneu (determinând perihepatita – sindromul Fitz-Hugh-Curtis). În timpul sarcinii poate determina avort, naștere prematură, ruptura spontană a membranelor și corioamniotită, iar post-partum, endometrită, conjunctivită și pneumonie la nou-născut. Unii autori consideră că infecția cu Chlamydia este implicată în geneza neoplaziei cervicale intraepiteliale.

Diagnosticul clinic

Simptomatologia și examenul local furnizează date asemănătoare celor din infecția gonococică, dar mai atenuate.

Diagnosticul de laborator

- examenul bacteriologic al secreției din endocol, (mediul McCoy sau HeLa 229);
- testul de imunofluorescență directă (anticorpi monoclonali fluorescenți).

Tratamentul de elecție se face cu Doxiciclină 0,100 g x 2/zi, Tetraciclină 2 g/zi sau sulfoxazol, 7-10 zile. Se asociază tratamentul local cu antimicotice. Tratamentul partenerului este obligatoriu.

Cervicita herpetică cu Herpes virus simplex 2 (HSV-2)

Infecția cu HSV-2, agentul patogen predominant în afectările genitale, este o boală veziculo-ulcerativă, transmisă sexual, de obicei recurentă, deoarece virusurile rămân cantonate în ganglionii pelvini. La gravidă, pasajul fătului prin canalul cervical cu leziuni floride prezintă riscul de infecții grave la nou-născut (meningita, encefalita, hepatita, CID). Infecția cu HSV-2 este implicată în oncogeneza neoplaziei cervicale.

Diagnosticul clinic

Herpesul genital primar este o afecțiune locală și sistemică. Boala debutează după o perioadă de incubație de 3-7 zile, cu arsuri și paretezii vulvare care preced apariția leziunilor primare. Acestea se prezintă sub formă de papule, apoi vezicule și mici ulcerații cu tendință la confluaire, localizate la nivelul vulvei, plicilor genito-crurale, vaginului și colului. Leziunile pot fi însoțite de dureri vulvare, dispareunie, leucoree mucopurulentă, disurie severă, retenție de urină, mialgii generalizate, febră, adenopatie inghinală dureroasă. Leziunile

recurente (recidivele) se produc cu ocazia unei menstruații, a unui stress, a unei ascensiuni febrile sau a unei iradierii solare și sunt asemănătoare, dar atenuate.

Examenul local evidențiază ulceratii multiple, cu sau fără areolă. Rarori leziunile sunt extinse, ulceronecrotice, friabile, sângere-rânde, situație care impune diferențierea de neoplasmul colului. Diagnosticul este facilitat de prezența simultană a leziunilor cervicale și vulvare.

Diagnosticul de laborator

- culturile obținute din lichidul veziculelor, conținutul endocolumului și din produsul prelevat de la marginile eroziunilor exocervicale identifică virusul;
- examenul citologic al secreției vaginale evidențiază prezența celulelor epiteliale multinucleate, cu incluziuni intranucleare (agregate de particule virale).

Tratamentul

Se administrează aciclovir (Zovirax) pe cale orală și local, 7 zile sau Rodilemid, o fiolă/zi, 8-10 zile, care ameliorează durata și intensitatea fenomenelor acute.

Cervicitele cu virusul papilomatozei umane (HPV = human papillomavirus)

HPV reprezintă agentul patogen pentru o varietate de leziuni cutaneo-mucoase genitale de tipul condiloamelor. Principala cale de transmitere este contactul sexual (riscul contaminării este de 60-

85%). Infectarea se poate produce și în timpul nașterii (mamă-făt). Perioada de incubatie variază de la 6 săptămâni la 18 luni, fiind în medie de 3 luni.

Leziunile provocate de HPV au fost asociate cu riscul crescut de apariție a neoplaziilor preinvazive și invazive ale tractului genital inferior (col, vagin, vulvă), tipurile 16 și 18 fiind considerate oncovirusuri cu risc înalt. Există asocieri ale infecției HPV cu HVS-2, care ar putea potența oncogenele celulare.

Spre deosebire de condiloamele vulvare, la nivelul colului uterin infecția cu HPV produce o leziune plată (condiloma planum), uneori cu dezvoltare exofitică spre criptele glandulare (condilom inversat) sau metaplazie atipică imatură.

Diagnosticul clinic

Se bazează pe constatarea vegetațiilor vulvare, vaginale, anorectale (condiloma acuminatum), adesea multifocale și, uneori, pe prezența leziunilor displazice la nivelul colului.

Diagnosticul de laborator

- frotiul citodiagnostic poate evidenția prezența koilocitelor, celule mari, cu nucleu hipereromătic, cu halou perinuclear caracteristic și cavitare citoplasmatică largă și vacuolată;
- colposcopia, foarte utilă în detectarea leziunilor latente sau a displaziilor asociate, poate evidenția, după badijonarea cu acid acetic, leziuni plate, mici și albicioase; examenul histologic al acestora relevă koilocitoză, acantoză și atipii nucleare variabile;
- biopsia condiloamelor vizibile, urmată de examen histopatologic;
- tehnicile de hibridizare ADN sunt utilizate atât pentru detectarea HPV cât și pentru stabilirea tipului viral.

Tratamentul

Condilomatoza genitală în general, inclusiv cervicita cu HPV, se tratează prin distrucție cu substanțe chimice, crioterapie, electro-cauterizare, vaporizare cu laser, creme cu 5-Fluorouracil, Interferon.

INFECȚII ÎNALTE – BOALA INFLAMATORIE PELVINĂ (BIP)**Definiție**

Boala inflamatorie pelvină reprezintă infecția înaltă a tractului genital care poate afecta endometrul (endometrita), pereții uterului (metrita), trompele (salpingita), ovarele (ovarita), sau ambele, trompă/ovar (anexită), porțiuni ale peritoneului parietal pelvin (pelvi-peritonita), țesutul celular subperitoneal (celulita pelvină).

Noțiuni generale

- este una dintre cele mai frecvente forme de infecție la femeile tinere;
- diagnosticul clinic pozitiv este dificil, deoarece simptomatologia este nespecifică și variază de la caz la caz, afecțiunea fiind uneori aproape asimptomatică;
- DIU crește riscul de BIP prin facilitarea instalării unei endometrite cronice;
- metodele de barieră – spermicidele, protejează, fiind și bactericide;
- contraceptivele orale combinate oferă un grad de protecție prin:
 - scăderea fluxului menstrual;
 - scăderea capacității bacteriilor de a adera la celulele endometriale;

- diminuarea pătrunderii bacteriilor prin mucusul cervical, explicată de modificările induse de progestagenul din compoziția acestora.

Clasificare

- topografică (anatomică);
- după evoluția clinică:
 - acută – se referă mai ales la infecțiile anexiale și sechelele acestora (distrugerea arhitecturii și funcției tubare și aderențele pelvine);
 - cronică – include entitățile de tip (hidrosalpinx, infertilitate, aderențe și algii pelvine) *tuberculoză genitală* și *actinomicoză*;
- după momentul infecției;
 - puerperale;
 - comune.

Etiologie – majoritatea cazurilor de BIP sunt cauzate de:

- agenți ai bolilor cu transmitere sexuală – gonococ și Chlamydia;
- patogeni ai căilor respiratorii: Haemophilus influenzae, streptococ grup A, pneumococ;
- bacterii endogene aere: E. coli, Proteus, Klebsiella;
- bacterii endogene anaerobe: peptostreptococcus, Gardnerella vaginalis.

Studiul *prevalenței* agenților patogeni microbieni arată următoarele:

- 1/3 din cazuri → gonococul;
- 1/3 din cazuri → gonococul + floră aerobă și anaerobă (mixtă);
- 1/3 din cazuri → numai floră aerobă și anaerobă.

Fiziopatologie

Infecția este, de obicei, bilaterală, dar și cea unilaterală este posibilă, mai ales în asociere cu DIU. Evoluția infecției se produce astfel:

- endosalpingita, inițial cu edem și apoi cu distrucții ale celulelor luminale, cililor și pliurilor mucoasei, datorită toxinelor bacteriene;
 - infecția se extinde la musculoasa tubară, seroasă și apoi către cavitatea abdominală prin ostiumul tubar extern;
 - ovarita, la nivelul suprafeței și, uneori, cu microabcese în profunzime;
 - se instalează pelviperitonita și apoi peritonita generalizată, fie prin extensie directă, fie prin diseminare limfatică. Uneori, infecția diseminează ascendent și determină perihepatita, care se soldează cu formarea de aderențe, care dau aspectul de „ficat în corzi de vioară”, asociate cu dureri în hipocondrul drept (sindromul Fitz-Hugh-Curtis);
 - evoluția BIP poate induce următoarele eventualități: piosalpinx, hidrosalpinx, obstrucție tubară și infertilitate, abces tubo-ovarian, aderențe, algii pelvine cronice și dispareunie, iar în cazul ruperii spontane a abceselor stare septică și șoc.
- Datorită următoarelor mecanisme infecțiile endometriale și uterine sunt mai rare decât cele endocervicale:
- protecția oferită de vagin prin calitățile sale (epiteliul gros, aciditatea marcată);
 - bariera biologică reprezentată de glera cervicală, care, sub influența progesteronului, devine impermeabilă atât pentru spermatozoizi (posibili transportatori ai unor microbi), cât și pentru unii germeni (ex.: gonococ);
 - prezența, atât în mucusul cervical, cât și în transsudatul intrauterin, a unor substanțe bactericide și bacteriostatice (lizozimul și

lactoferina), a inhibitorilor de proteinaze și a imunoglobulinelor A și G în titruri superioare celor plasmaticice, alături de prezența macrofagelor în glera cervicală și endometru;

- virtualitatea cavității uterine;
- eliminarea ciclică a endometrului și îndepărtarea eventualelor focare inflamatorii superficiale;
- prezența barierei leucocitare Bumm, reprezentată de densificarea leucocitelor și macrofagelor spre stratul bazal al endometrului;
- creșterea capacității locale de apărare antimicrobiană prin „vaccinări succesive” datorate florei saprofite și patogene din căile genitale inferioare.

FORME CLINICE ALE BIP**Endometrita****Definiție**

Cantonarea infecției la nivelul mucoasei uterine.

Endometrita este consecința directă a infecțiilor microbiene. Rareori infecția poate fi secundară unei agresiuni prin agenți fizici (DIU, aplicare de radioizotopi) sau chimici (instilare endouterină de substanțe iritante).

Incidența endometritelor este maximă în condițiile gravido-puerperalității (după avorturi și nașteri), când alura clinică este foarte zgomotoasă. Endometritele de cauze ginecologice au o simptomatologie mai atenuată, mascată uneori de infecția cervicală sau anexială coexistentă.

Etiologie

- endometrita prin agenți patogeni cu transmitere sexuală;
- endometrita de cauze iatrogene;
- endometrita cronică (hipertrofică, atrofică, piometria).

Propagarea infecției la endometru se poate produce:

- direct, ca în avortul provocat, cu difuziunea ulterioară spre anexe și peritoneu;
- ascendent, pe cale canaliculară din căile genitale inferioare, favorizată de motilitatea spermatozoizilor și a Trichomonasului și de manevrele intrauterine; momentul instalării infecției este intra sau imediat postmenstrual, când mecanismele de apărare sunt depășite;
- descendent, pe cale canaliculară, posibilă dar puțin probabilă; de obicei, infecția tuberculoasă diseminează pe cale hematogenă.

Diagnosticul clinic

Semnele clinice clasice sunt sângerare intermenstruală, dureri abdominale în etajul inferior, dispareunie.

Examenul fizic evidențiază sângerarea, prezența endocervicitei concomitente, uterul moale și dureros la palpare, sensibilitate la mobilizarea colului, eventualele semne de salpingită asociată.

Diagnosticul de laborator

- leucocitoza, creșterea VSH și a proteinei C reactive (nu sunt obligatorii);
- examenul bacteriologic prin cultură și antibiogramă al secreției din col poate fi sugestiv; uneori au fost identificați germeni diferiți sau asociați celor din cavitatea uterină; aceasta sugerează o posibilă infectare inițială cu gonococ sau Chlamidia, care favorizează suprainfecția ulterioară cu alți germeni aerobi sau anaerobi;

• examenul bacteriologic al exsudatului endometrial prin culturi sau prin aplicarea diferitelor metode imunologice (ELISA, anticorpi monoclonali fluorescenți etc.) de identificare a agentului patogen; recoltarea produsului se poate realiza prin: aspirație endometrială transcervicală, biopsie endometrială, histeroscopie sau direct, când canalul cervical este deschis;

• histeroscopia ar putea fi utilă, dar este contraindicată în endometrite, deoarece ea însăși se poate complica cu această infecție.

Endometrita produsă de agenți patogeni cu transmitere sexuală (gonococ și Chlamydia)

Tabloul clinic variază de la formele acute la cele cronice. Examenul bacteriologic evidențiază agentul patogen, uneori ambii, în asociere.

Tratamentul este cel descris la endocervicitele cu gonococ și Chlamydia (cu care coexistă).

Endometrita prin manevre iatrogene

Se produce în urma inserției DIU, dilatațiilor canalului cervical, cauterizărilor (electrice, cu laser) crioterapiei, conizației, insuflărilor sau instilațiilor utero-tubare, histerosalpingografiei, histeroscopiei și aplicațiilor locale de izotopi radioactivi. Dintre acestea, cea mai frecventă este cea consecutivă introducerii DIU, cu debut imediat după inserție sau tardiv.

Agenții patogeni întâlniți cel mai frecvent sunt Chlamydia, colibacilii, actinomices și anaerobii.

Tratamentul constă în:

- administrarea pe cale generală de antibiotice conform antibiogramci efectuate din conținutul cervical și/sau uterin;
- extragerea DIU după câteva zile de antibioterapie (preferabil la menstruație).

Endometrita cronică poate avea trei forme:

a) *Forma hipertrofică*. Se caracterizează printr-un endometru îngroșat, uneori polipoid, cu infiltrat limfo-plasmocitar caracteristic și sclero-hialinizarea stromci. Este mai frecventă la femeile din perioada perimenopauzală și se asociază adesea cu polipii mucoși, fibroamele submucoase sau cancerul endometrial, procese care întrețin inflamația. Examenul histopatologic este de displazie endometrială, glandulo-chistică sau adenomatoasă.

b) *Forma atrofică*. Apare la femeile în postmenopauză naturală sau chirurgicală. Aspectul este de mucoasă atrofică, cu glande puține și infiltrat inflamator cu scleroză în stromă, uneori cu metaplazii pavimentoase.

c) *Piometria*. Este o endometrită atrofică, mai rar hipertrofică, însoțită de acumulare de exsudat purulent în cavitatea uterină, datorită unei stenoze cervicale. Condițiile favorizante sunt: manevre iatrogene (conizație, cauterizare sau aplicație de izotopi în canalul cervical), prezența adenocarcinomului endometrial infectat sau orice alte condiții care obstruază canalul cervical.

Diagnosticul clinic

Simptomatologia include febră intermitentă, dureri hipogastrice, scurgeri vaginale purulente intermitente, sub formă de deabcluri, tulburări ale ciclului menstrual manifestate prin sângerări intermitente sau prelungite.

Examenul fizic decelează stenoza cervicală, sinechia canalului cervical sau tumora, precum și uterul mărit de volum, mai moale și dureros. Uneori, la exprimarea bimanuală a acestuia se elimină o cantitate mare de puroi sanguinolent.

Tratamentul constă în:

- administrare de antibiotice pe cale generală, conform antibiogramci;
- în piometrie, dilatația canalului cervical cu evacuarea puroiului;
- chiuretajul biopsic fracționat, practicat sub antibioterapie, după un interval de câteva zile de la evacuarea puroiului sau după ameliorarea simptomatologiei.

Metrita**Definiție**

Metrita sau miometrita reprezintă infecția localizată la nivelul miometrului. Metritele survin după infecția endometrului și pot fi:

- acute, cel mai frecvent postabortum sau postpartum, prezentate în capitolele de obstetrică patologică;
- cronice, provocate de:
 - infecții masive cu floră din căile genitale inferioare;
 - manevre iatrogene ca dilatațiile și chiuretajele (prin traumatismul asupra endometrului infectat), perforațiile uterine (cu histerometru, chiureta, histeroscopul, DIU), aplicațiile endouterine de izotopi;
 - neoplasmul endocervical și mai ales cel endometrial cu penetrație în miometru și piometrie, care pot produce difuziunea infecției în pereții uterini, determinând abcese și chiar leziuni gangrenoase.

Forme clinice***Metrita acută***

Este caracterizată prin dureri hipogastrice, scurgeri purulent-sanguinolente prin canalul cervical (datorate endometritei asociate). Uterul este moale, păstos, dureros, mărit de volum și necontractil. Febra, uneori frisoanele, sunt însoțite de leucocitoză și creșterea VSH.

În *abcesul uterin*, se adaugă o sensibilitate localizată în zona corespunzătoare abcesului, unde, la examinare, peretele uterin este mai moale și fluctuent. Abcesele pot fi multiple și se pot deschide în cavitatea peritoneală, determinând peritonite grave.

În *gangrena uterină*, frecvent întâlnită în avortul septic, dar și în patologia ginecologică după perforații, aplicație de radioizotopi, infecție uterină gravă pe substrat neoplazic tabloul clinic este foarte grav, cu șoc septic, insuficiență hepato-renală, uneori CID. Predomină infecția cu germeni anaerobi. Macroscopic, intraoperator, uterul apare mărit de volum, moale, friabil, de culoare cărămizie-cenușie, cu zone necrotice negricioase și violacee. În infecțiile cu clostridii, uterul este infiltrat gazos și palparea sa produce crepitații. În cavitatea peritoneală există serozitate sanguinolentă fetidă.

Evoluția și complicațiile

Evoluția este trenantă, vindecarea survenind numai după 8-15 zile de tratament. Uneori apar complicații datorită extensiei loco-regionale a infecției (anexite, celulite pelvine, peritonită) sau generalizării infecției (septicemie).

Tratamentul

În majoritatea cazurilor tratamentul este medical. Se administrează antibiotice în doze mari, în perfuzie intravenoasă, de obicei

în asociere (de exemplu, Oxacilină 4 g/24 h + Gentamicină 240 mg/24 h + Metronidazol 1-2 g/24 h), până la obținerea rezultatului antibiogrammei, practică în secreția din colul uterin. Se adaugă echilibrarea hidroelectrolitică, vitamine, calciu.

Tratamentul chirurgical se impune numai când terapia medicală nu este urmată de rezultate sau când apar complicații grave, ca gangrena sau infarctul uterin. Intervenția constă în histerectomie totală cu sau fără anexectomie bilaterală și drenajul larg al cavității peritoneale.

Metrita cronică

În opinia mai multor autori, metrita cronică este o entitate anatomo-clinică discutabilă. Din punct de vedere anatomo-patologic, se caracterizează prin infiltrație inflamatorie limfo-plasmocitară a țesutului conjunctiv din structura miometrului, cu reducerea numerică și calitativă a fibrelor musculare și elastice, care sunt înlocuite de țesut conjunctiv scleros difuz. Metrita cronică poate apărea fie ca o sechelă a unei metrite acute, fie datorită unei reacții de difuziune cronică limfo-sanguină a procesului inflamator endometrial.

Celor două forme anatomo-patologice le corespund două tablouri clinice:

a) bolnava acuză dureri pelvine persistente, amenoree sau oligo-hipomenoree și infertilitate; la examenul fizic se constată uterul mic, dur, atrofic, adesea cu sinechie uterină; această situație este observată la intervale variabile, de obicei după un avort infectat și impune diagnosticul diferențial cu tuberculoza genitală vindecată sau latentă.

b) bolnava acuză dureri abdominale, cu iradieri variate (exacerbate de ortostatism prelungit, frig, umiditate, efort fizic), dis-

Infecțiile periuterine cronice

Sunt, de obicei, consecința unei infecții acute, dar pot exista și ca entități anatomo-clinice consecutive unei infecții latente.

Parametrита cronică

Se manifestă clinic ca un sindrom dureros pelvin, de multe ori însoțit de tulburări complexe: hormonale, circulatorii, nervoase, cu răsunet pe organele de vecinătate (vezică, rect, uretere). Durerile sunt accentuate de menstruații, oboseală, ortostatism, frig, raport sexual. La examenul local se constată retractorii periuterine care vor duce la deviații ale uterului; acesta este dureros la presiune și mobilizare.

Celulita pelvină cronică

Reprezintă difuzarea infecției la țesutul celular pelvisubperitoneal. La examenul clinic se constată prezența unor mase dure, mai mult sau mai puțin voluminoase, care imobilizează uterul, ajungând uneori pînă la peretele excavației.

Tratamentul este complex.

Tratamentul medical se bazează pe administrarea de antibiotice, corticoterapie antiinflamatorie, imunoterapie nespecifică (proteino-terapie, vaccinoterapie), vitamine, sedative. Regimul igienico-dietetic, repausul relativ, cu evitarea factorilor favorizanți, au efecte pozitive. Un tratament adjuvant este balneofizioterapia, realizată prin diatermie, raze ultrascurte, infraroșii, ultrasunete, roengenterapia antiinflamatorie.

Tratamentul chirurgical este indicat cazurilor în care, după epuizarea întregii game de tratamente medicale, leziunile morfologice și tulburările funcționale persistă. Obiectivele tratamentului chirur-

gical constau în liza aderențelor intestinale, epiploice, periuterine, drenajul unor colecții vechi, închistate, rezecția nervului presacrat (operația Cotte). Histerectomia, cu sau fără ablația anexelor, este indicată rar.

Anexitele**Definiție**

Infecțiile trompelor și ovarelor. Studiul clinic se referă la ambele localizări, deoarece, de obicei, se asociază și se manifestă prin aceleași simptome.

Etiologia este microbiană (gonococ, streptococ, stafilococ, colibacil, enterococ, mycoplasme, anacrobi, Chlamydia trachomatis).

Căile de propagare sunt: canaliculară ascendentă, limfatică sau hematogenă (pentru infecțiile tuberculoase sau cu mycoplasme).

Anexita acută

Din punct de vedere *anatomo-patologic* se descriu forme acute catarale și supurate.

În formele acute catarale trompa este tumefiată, turgescență, cu franjurile edemațiate, aglutinate și ostium pavilionar deschis. Mucoasa este îngroșată, în lumen se găsește un exsudat vâscos. Microscopic, epiteliul apare infiltrat leucocitar, edemațiat, hiperemiat.

În formele acute supurate trompa este mărită de volum, iar în lumenul tubar se găsește puroi. Ostiumul abdominal se obturează, franjurile se aglutinează. Microscopic, mucoasa este hiperemiată, cu sufuziuni hemoragice. La suprafața mucoasei se găsește un depozit

purulent, epiteliul fiind parțial descuamat. Acumularea de puroi la nivelul trompei este definită ca piosalpinx, iar la nivelul ovarului ca pioovar. În cazul afectării ambelor organe, se constituie abcesul tubo-ovarian. Aceste forme se asociază și cu leziuni perianexiale care constau în hiperemie, edem și exsudat, care determină, ulterior, apariția aderențelor, la început laxe și apoi fixe.

Diagnosticul clinic

Simptomatologia debutează brutal, prin febră, frisoane și dureri abdominale, localizate în etajul subombilical și predominând în una din fosele iliace. Durerile sunt exacerbate de mișcare și ortostatism, iradiază spre membrele inferioare și în regiunea lombară. În aproximativ 30% din cazuri apare și metroragia, determinată de congestia pelvină și endometrita asociată.

La palparea abdomenului se constată durerea provocată, mai accentuată în una din fosele iliace. În unele situații apare apărarea musculară antalgică sau se poate percepe o împăstare profundă în una din fosele iliace.

Atunci când leziunea inițială a fost la nivelul tractului genital inferior (vaginită, cervicită, endometrită) EV evidențiază de obicei o leucoree abundentă.

EVD oferă datele cele mai importante: în formele microlezionale se percepe o împăstare latero-uterină, difuză, foarte dureroasă, anexa respectivă nu se poate identifica.

În formele macrolezionale, prin fundul de sac vaginal lateral, se constată anexa transformată într-o masă pseudotumorală parauterină, cu șanț de delimitare față de uter, foarte dureroasă. Corpul uterin poate fi deviat și deplasat, prin volumul anexei bolnave sau prin proces aderențial.

Examenle paraclinice evidențiază hiperleucocitoză cu polinucleoză, VSH crescută. Examenul bacteriologic al secreției vaginale și antibiograma pot evidenția germenii patogeni și sensibilitatea lor la antibiotice. Celioscopia poate fi un examen util și se recomandă pentru precizarea diagnosticului și pentru recoltarea de produs patologic direct din colecția tubară sau ovariană. Examenul ecografic, indicat mai ales în formele macrolezionale, poate indica sediul colecției și dimensiunile acesteia.

În formele microlezionale acute diagnosticul diferențial se face cu:

- colecistita acută: când anexita este însoțită de durere iradiată spre hipocondrul drept și epigastru; EVD precizează diagnosticul;
- pielonefrita acută, în care predomină fenomenele urinare;
- enterocolita acută, care se însoțește de fenomene digestive: diaree, vărsături;
- apendicita acută, unde sensibilitatea dureroasă maximă este localizată în fosa iliacă dreaptă și este însoțită de apărare musculară; diagnosticul diferențial este foarte important deoarece apendicita acută impune tratament chirurgical de urgență, în timp ce anexita se tratează medical.

În formele macrolezionale acute diagnosticul diferențial se face cu:

- tumorile pelvine torsionate, complicație caracterizată prin debut brusc, cu fenomene de iritație peritoneală; tumora pelvină are un contur mai net decât o masă anexială inflamatorie; lipsesc semnele generale de infecție (febră, frisoane);
- sarcina ectopică (hematosalpinxul) unde, deși examenul local oferă informații asemănătoare, există istoric de sarcină, metroragie, stări lipotimice și sunt absente semnele de inflamație; puncția Douglasului precizează diagnosticul);

- flegmonul ligamentului larg, care se deosebește de anexită prin continuitatea procesului inflamator cu uterul și peretele pelvin;
- unele afecțiuni intestinale (sigmoidita, diverticulita sigmoidiană).

Evoluția și complicațiile

Sub tratament corect și instituit precoce se obține vindecarea. În unele cazuri, deși vindecarea este aparentă clinic, persistă microleziuni salpingo-ovariene și perianexiale, care determină dureri, dispareunie, infertilitate. Recidivele și cronicizarea infecției sunt relativ frecvente în prezența factorilor favorizanți (frig, eforturi fizice, ortostatism prelungit).

Uneori, când puterea de apărare a organismului este scăzută, infecția poate lua un caracter extensiv, evoluând către pelvipерitonită sau peritonită generalizată. Dacă diseminarea se face pe cale sanguină complicațiile pot îmbrăca aspect de septicemie. Formele chistice ale anexitelor se pot complica prin torsiunea anexei și ruptura pungii chistice, cu instalarea fenomenelor clinice de abdomen acut chirurgical, care impune intervenția de urgență.

Tratamentul

Este în majoritatea cazurilor medical și conservator și constă în administrarea de antibiotice și antiinflamatoare, repaus la pat obligatoriu, pungă cu gheață pe abdomen.

Tratamentul cu antibiotice trebuie instituit precoce, utilizându-se asocieri care să permită acoperirea spectrului bacterian Gram-negativ, Gram-pozitiv, aerobi, anaerobi. Se recomandă asocierea unui antibiotic din grupul penicilinelor cu un antibiotic cu spectru larg, din grupul aminazidelor (Kanamycină, Gentamicină, Cloramfenicol, Tetraciline) și cu Metronidazol, indicat pentru acțiunea sa contra germenilor anaerobi. Ulterior, tratamentul va fi orientat în funcție de

antibiogramă. Dintre substanțele cu acțiune antiinflamatorie se recomandă cortizonul, a cărui utilizare este controversată în formele acute (are acțiune antiinflamatorie și fibrinolitică, dar poate determina un grad de imunosupresie, favorizând extensia procesului inflamator). Vor fi recomandate fenilbutazona, indometacinul, diclofenacul, cu acțiune antiinflamatorie, analgezică și antipiretică, utilizate sub formă de supozitoare sau comprimate orale.

Ca tratamente adjuvante sunt folosite sedativele, antalgicele, vitaminele, preparatele de calciu și imunoterapia.

Tratamentul chirurgical este indicat în acele cazuri la care s-a constituit o colecție purulentă anexială, fără tendința de a ceda la tratament medical. Intervenția va fi cât mai conservatoare posibil, urmată de drenajul larg al cavității peritoneale. În unele forme macrolezionale colectate se indică evacuarea prin puncție pe cale vaginală, urmată de introducerea unui antibiotic.

Anexita cronică

Leziunile anatomo-patologice interesează, de obicei, trompele și în măsură mai mică ovarele. Anexita cronică este, de cele mai multe ori, rezultatul unei inflamații acute sau subacute, incorect tratată. Poate apărea și în urma unui avort infectat sau a unor explorări cervico-uterine.

Forme anatomo-clinice

Leziunile tubare pot avea următoarele aspecte:

- salpingita parenchimatoasă hipertrofică, în care se constată o îngroșare accentuată a peretelui tubar, cu proliferarea țesutului conjunctiv;

- salpingita nodulară sau moniliformă, caracterizată prin apariția de noduli localizați în grosimea peretelui tubar, formați din insule de țesut glandular, înconjurate de fibre musculare hipertrofiate și infiltrate inflamator;

- salpingita sclero-atrofică în care trompa este dură, scleroasă, cu structurile funcționale înlocuite de țesut conjunctiv bogat în fibre de colagen;

- salpingita chistică (hidrosalpinxul, piosalpinxul și hematosalpinxul).

Hidrosalpinxul este caracterizat prin acumularea de lichid serocitrin în lumenul tubar, pe care îl distinde, peretele trompei fiind subțire și cu epiteliul discontinuu și turtit.

Piosalpinxul reprezintă acumularea de puroi în trompă, peretele tubar fiind gros, cu organizare fibroasă. Puroiul conține microbi, sau este steril.

Hematosalpinxul reprezintă o formă mai rară de salpingită chistică, fiind, de obicei, determinat de o sarcină ectopică sau endometrioză tubară. Trompa este dilatată, conține sânge modificat, de culoare brună, iar peretele tubar prezintă muguri vasculari care sângerează.

Leziunile ovariene au aspecte asemănătoare celor tubare, cu care coexistă, și anume:

- ovarita parenchimatoasă hipertrofică, în care ovarul este mărit de volum, de consistență fermă, prezintă hiperplazia țesutului conjunctiv și atrezia foliculilor;

- ovarita scleroasă, o scleroză retractilă care înlocuiește elementele funcționale;

- ovarita sclero-chistică, în care scleroza stromei se asociază cu formațiuni chistice scleroase.

Diagnosticul clinic

Simptomatologia anexitelor cronice este dominată de durerea hipogastrică, cu iradiere în fosele iliace, spre coapse și regiunile lombare, apărută spontan sau provocată de contact sexual, eforturi fizice, frig, ortostatismul prelungit. Frecvent sunt prezente dismenoreea, dispaureunia, tulburările menstruale, manifestate prin menometroragii, și leucoreea, uneori sub formă de hidroree.

Examenul local evidențiază trompa sau anexa sub forma unui cordon dur sau a unei formațiuni renitente de diferite dimensiuni (în formele chistice), dureroasă, palpabilă parauterin. Fundurile de sac vaginale laterale sunt scurtate, infiltrate, ceea ce evidențiază interesarea țesutului conjunctiv perianxial.

Diagnosticul de laborator

- leucocitoza și VSH sunt moderat crescute;
- HSG evidențiază obstrucția tubară și morfologia cavității endotubare;
- celioscopia stabilește cu precizie diagnosticul și întinderea leziunilor tubare;
- ecografia poate evidenția imaginile lichidiene din anexitele chistice, precizând dimensiunile lor;
- examenul bacteriologic și antibiograma din secreția vaginală și cervicală nu sunt întotdeauna concordante cu prelevările percelioscopice din focar.

Diagnosticul diferențial se face cu:

- distrofia ovariană chistică;
- tumorile de ovar chistice sau solide;
- fibromul uterin dezvoltat intraligamentar;
- retroversia uterină fixă;

- sarcina ectopică tubară necomplicată;
- rinichiul ectopic pelvin;
- tumorile recto-sigmoidiene;
- unele afecțiuni digestive: apendicita cronică, tiflita, peritiflita, sigmoidita;
- litiaza ureterală;
- nevralgiile pelvine de origine diversă.

Evoluția

Leziunile anexiale cronice sunt, uneori, bine suportate, fiind descoperite cu ocazia unui examen genital efectuat pentru stabilirea etiologiei infertilității. În alte cazuri, puseele algice repetate, declanșate de diferiți factori favorizanți, se răsfrâng direct asupra activităților cotidiene ale pacientei. Reacutizările sunt oricând posibile. Procesele inflamatorii anexiale cronice se soldează cu următoarele sechele: dismenoree, infertilitate, nevralgii pelvine, dispaureunie.

Tratamentul

Tratamentul igienico-dietetic constă în repaus relativ, mai ales în perioada menstruală, evitarea frigului, umezelii.

Tratamentul medical poate fi administrat pe cale generală și local. Tratamentul pe cale generală constă în asocierea antibioticelor cu cortizonul, imunoterapie nespecifică (vaccin polimicrobian, Polidin), având ca efect stimularea puterii de apărare a organismului și resorbția procesului inflamator și substanțe antiinflamatoare (fenilbutazona, indometacinul, aspirina).

Tratamentul local constă în infiltrații parametriale (blocaje), prin care se injectează în fundurile de sac vaginale laterale o soluție formată dintr-un antibiotic (penicilină, cloramfenicol) asociat cu

hidrocortizon acetat, hialuronidază, dizolvate în 10-20 ml novocaină 1% sau xilină.

Ca tratament adjuvant se pot recomanda:

- sedativele și antalgicele;
- hormonoterapia cu progestative de sinteză, având drept scop ameliorarea tulburărilor trofice și vasomotorii determinate de procesul inflamator; se administrează în special în formele asociate cu tulburări ale ciclului menstrual;

• fizioterapia și balneoterapia, în stațiunile de profil, influențează favorabil reactivitatea generală a organismului și tulburările funcționale consecutive proceselor inflamatorii cronice. Principalele stațiuni indicate sunt: Sovata, Slănic, Felix, Govora, Techirghiol, Amara;

- kinctoterapia ginecologică;
- diatermia acționează prin fenomene calorice și electrice, determinând vasodilatație; are și efect analgetic;
- undele ultracurte, cu aceleași indicații ca ale diatermiei;
- razele infraroșii cu efecte decongestionante și analgetice;
- radioterapia antiinflamatorie cu indicații restrânse, la femeile care au depășit perioada fertilă și care nu au răspuns la celelalte forme de tratament.

Tratamentul chirurgical este indicat atunci când s-a epuizat toată gama terapeutică menționată și când leziunile morfologice și tulburările funcționale persistă. Constă în ablația trompelor și ovarelor afectate, corectarea tulburărilor de statică utero-anexială sau rezecția nervului presacrat (operația Cotte).

Pelviperitonita

Definiție: este inflamația peritoneului pelvin și a viscerelor din vecinătate.

Clasificare: pelviperitonitele se clasifică din punct de vedere al evoluției clinice în acute și cronice și, din punct de vedere anatomo-patologic, în pelviperitonită exsudativă (seroasă sau purulentă) și pelviperitonită plastică sau adezivă.

Etiopatogenie

Pelviperitonita poate avea ca punct de plecare:

- infecțiile anexiale, însămânțarea peritoneului făcându-se direct, din trompă sau prin limfaticile tubare; în piosalpinx, infecția se poate transmite prin discontinuități ale peretelui tubar;
- infecțiile uterine post-partum sau post-abortum;
- explorările ginecologice efectuate fără respectarea condițiilor de asepsie (histerometrie, dilatații cervicale, cauterizări, HSG, instilații utero-tubare);
- infecțiile vulvo-vaginale și cervicale, mai ales gonococice, în care propagarea se face pe cale canaliculară ascendentă.

Anatomie patologică

Într-o primă etapă evolutivă, pelviperitonita îmbracă o formă sero-fibrinoasă. Instituirea unei bariere anatomice, reprezentată de intestinul subțire, sigmoid și marele epiploon, acolate prin membrane de fibrină, împiedică difuziunea infecției spre marea cavitate peritoneală. Peritoneul visceral al organelor genitale, vezicii, rectului și peritoneului parietal sunt congestionate, edemațiate și acoperite de false membrane.

Diagnosticul clinic

Pelviperitonita debutează de obicei brusc, cu febră, frisoane, tahicardie, grețuri și vărsături (la început alimentare, apoi bilioase), dureri cu caracter continuu sau paroxistice, în etajul subombilical al

abdomenului, însoțite de tenesme vezicale și rectale, uneori de scaune diareice. Mișcările exacerbează durerea, imobilizând bolnava.

Examenul local evidențiază distensia abdominală și sensibilitatea la palpare în etajul subombilical, cu tendință la apărare musculară. Când contractura cedează se poate percepe un bloc tumoral dur, cu limite neprecise, localizat în hipogastriu sau fosele iliace.

EVD este dificil de efectuat din cauza sensibilității dureroase. Uterul și anexecele nu pot fi individualizate, fiind cuprinse în blocul aderențial, care se prezintă ca o masă inflamatorie difuză, ce ocupă pelvisul, de consistență păstoasă în pelviperitonita plastică și fluctuantă în formele purulente sau seroase. Fundul de sac Douglas bombează, fiind foarte dureros, uneori dând senzația de fluctuență.

Pelviperitonita cronică se prezintă de obicei sub forma plastică, datorită aderențelor dintre organele pelvine, care sunt fi înglobate într-o masă tumorală de consistență inegală, dureroasă, fixă.

Investigațiile paraclinice evidențiază hiperleucocitoză cu polinucleoză, VSH mult crescută, dezechilibre ionice, metabolice. Este obligatorie efectuarea examenului bacteriologic al secreției din col sau al puroiului extras prin puncția Douglasului.

Diagnosticul diferențial se face cu:

- peritonita generalizată, de origine genitală, în care sunt prezente semnele de iritație peritoneală, apărarea musculară generalizată, starea generală alterată, faciesul peritoneal;
- apendicita acută sau peritonita de origine apendiculară; diagnosticul este dificil, dar important, deoarece în apendicita acută și peritonită este indicată intervenția chirurgicală de urgență, în timp ce pelviperitonita se tratează medical;

• hematocelul pelvin, în care semnele locale sunt similare, dar lipsesc semnele de infecție și există istoric de sarcină; puncția Douglasului stabilește diagnosticul, extrăgându-se sânge în hematocel și puroi în pelviperitonită.

În formele cronice, diagnosticul diferențial se va face cu:

- fibromul anclavat în pelvis;
- chistul ovarian intraligamentar;
- tumori pelvine maligne;
- nevralgii pelvine.

Evoluție și complicații

Pelviperitonita acută poate avea următoarele modalități evolutive:

- resorbția treptată, dacă tratamentul este aplicat corect și precoce; de cele mai multe ori însă rămân sechele anatomice și funcționale (leziuni anexiale reziduale, sindroame algice pelvine, infertilitate);
- abcedarea: blocul inflamator se ramolește, constituindu-se abcesul Douglasului;
- fistulizarea spontană spre rect, vezică sau vagin;
- generalizarea infecției, prin deschiderea colecției în cavitatea peritoneală;
- recidiva procesului inflamator acut, datorată unor colecții purulente restante, în prezența factorilor care favorizează congestia pelvină (menstruație, efort fizic, frig, ortostatism prelungit).

Tratamentul pelviperitonitei se bazează în primul rând pe măsuri conservatoare medicale.

Conduita profilactică presupune tratarea corectă a infecțiilor utero-anexiale și evitarea factorilor favorizanți.

Conduita curativă se aplică numai în condiții de spitalizare, cu repaus la pat, regim igienico-dietetic, pungă cu gheață pe abdomen, antibiotice administrate în asociere, în doze maxime și în funcție de spectrul bacteriologic decelat în puroiul extras prin puncție sau incizie. Tratamentul cu antibiotice se menține până la obținerea afebrilității și revenirea la normal a parametrilor biologici. Concomitent, vor fi combătute dezechilibrele ionice (prin perfuzii de soluții saline și glucozate) anemia, hipoproteinemia.

Ca tratament adjuvant se administrează vitamine, calciu, anti-inflamatorii nespecifice (vaccin polimicrobian, polidin, indometacin, fenilbutazonă), hormoni anabolizanți, antalgice și sedative.

Constituirea colecției purulente în fundul de sac Douglas impune evacuarea pe cale vaginală prin puncția abcesului și introducerea de antibiotice, sau colpotomie posterioară, în punctul de maximă fluctuență, urmată de drenaj (dacă s-a constituit o colecție mare).

Tratamentul balneo-fizioterapic este indicat pentru înlăturarea aderențelor și infiltratelor reziduale. Se va face cu prudență, numai după dispariția completă a fenomenelor acute.

Peritonita generalizată

Extensia procesului inflamator la cavitatea peritoneală poate fi determinată de:

- difuziunea infecției din faza de pelviperitonită;
- ruptura unui piosalpinx sau abces pelvin;
- manevre abortive cu sau fără perforație uterină;
- infecții peritoneale propagate pe cale ascendentă, cu pneumococ, streptococ.

Diagnosticul clinic

Semnele generale sunt: febră, tahicardie (uneori disociație între puls și temperatură), polipnee, hipotensiune arterială, stare generală alterată, facies peritoneal, vărsături alimentare, apoi bilioase, tulburări de tranzit manifestate prin diaree sau constipație, oligurie.

Tabloul clinic este dominat de durerea abdominală generalizată, spontană și la palpare. La inspecție, abdomenul nu participă la mișcările respiratorii, este meteorizat (parcă intestinală). La palpare, se constată contractura abdominală generalizată, de intensitate maximă, în etajul subombilical. Percuția poate evidenția matitate deplasabilă pe flancuri.

La examenul vaginal digital, Douglasul este foarte sensibil, uncori bombează. Uterul și anexele nu pot fi individualizate, din cauza sensibilității dureroase.

Puncția Douglasului extrage puroi.

Diagnosticul diferențial se face cu alte cauze de abdomen acut, cu punct de plecare genital sau extragenital:

- inundația peritoneală din sarcina ectopică;
- pelvipertonita;
- abdomenul acut prin torsiunea unei formațiuni tumorale (chist ovarian, fibrom uterin subseros, pediculat), torsiunea axială a uterului polifibromatos, torsiuni anexiale;
- apendicita acută sau peritonita de origine apendiculară;
- ocluzia intestinală;
- pancreatita acută;
- infarctul intestino-mezenteric;
- peritonita biliară.

Diagnosticul paraclinic

Examenle de laborator vor evidenția modificări profunde biologice și metabolice: hiperleucocitoză cu polinucleoză și neutrofilie, VSH mult crescută, ionograma sanguină și urinară modificate (ureea crește, rezerva alcalină, sodiul și potasiul scad), anemie de origine toxică și hiperproteinemie, sediment urinar modificat, cu prezența leucocitelor, hematiilor, cilindrilor hialini și granuloși.

Forme etiologice

Peritonita generalizată gonococică este rară astăzi, tabloul clinic având anumite particularități: discrepanța dintre hipertermie și pulsul normal, starea generală nealterată, absența contracturii abdominale. Diagnosticul se precizează prin evidențierea gonococului la examenul bacteriologic al secreției vaginale sau al puroiului extras prin puncția pe cale vaginală.

Peritonita cu pneumococ se produce pe cale ascendentă sau hematogenă (peritonită metastatică), de la un organ toracic sau abdominal (pleură, vezică biliară, tractul gastro-intestinal).

Peritonita după manevre abortive, cu sau fără perforația uterului, este o complicație extrem de gravă, asociindu-se de cele mai multe ori cu sindromul toxico-septic sau cu infarctul uterin.

Tratamentul

În peritonita generalizată, conduita este chirurgicală și se practică după o reanimare intensivă, care are drept scop reechilibrarea metabolică, hidro-electrolitică, hematologică și sub tratament cu antibiotice în doze maxime și în asociere, după antibiogramă.

Intervenția chirurgicală constă în laparotomie mediană pubo-subombilicală, și are drept scop evacuarea puroiului, extirparea focarului septic, drenajul larg al cavității peritoneale și introducerea antibioticelor intraperitoneal.

Postoperator, se continuă reanimarea și se asigură aspirația continuă a conținutului toxic gastro-intestinal.

Deși actualmente tratamentul peritonitei generalizate s-a perfecționat datorită metodelor moderne de deșocare și reanimare, tehnicilor chirurgicale, antibioterapiei, aceasta rămâne o afecțiune deosebit de gravă, mortalitatea fiind destul de ridicată.

TULBURĂRILE DE STATICĂ PELVINĂ

Noțiuni anatomo-clinice

Statica pelvină este definită ca fiind proprietatea de a menține organele intrapelvine într-o anumită poziție și cu o anumită orientare. Ca poziție, uterul se află în centrul micului bazin, între vezică și rect. În ce privește orientarea uterului, acesta se află în anteversie (unghiul diedru, de 95° - 100° , deschis anterior, format de axul colului și cel al vaginului) și anteflexie (unghiul diedru, de 110° - 130° , deschis anterior, format de axul corpului uterin și axul colului).

Această modalitate de menținere a uterului asigură o bună irigare a organului, evacuare eficientă a secrețiilor endouterine (mai ales a sângelui menstrual) și o repartizare uniformă, radiară, a forțelor de presiune intraabdominală.

Statica uterină nu trebuie analizată în mod izolat ci în legătură cu statica organelor învecinate (vezica urinară, rect).

Elementele anatomice cu rol în statica pelvină sunt grupate în mijloace de suspensie și mijloace de susținere.

Mijloacele de suspensie sunt reprezentate de:

- peritoneu (are rol redus: aderențele peritoneului uterin pot determina poziții vicioase);

- ligamentele largi (împiedică devierea laterală);
- ligamentele rotunde (se opun basculării posterioare);
- ligamentele utero-sacrate (porțiunea retro-uterină a ligamentelor sacro-recto-genito-pubice) reprezintă sistemul suspensor principal al regiunii cervico-istmice. Sistemul suspensor accesoriu este reprezentat de fasciculele ridicătoare ale mușchilor ridicători anali.

Mijloacele de susținere sunt reprezentate de:

- conexiunile cu organele adiacente (vezică, rect);
- ligamentele sacro-recto-genito-pubice. Aceste condensări fibro-musculare ale țesutului pelvi-subperitoneal se mai numesc retinacule; posterioare (lig. utero-sacrate), anterioare (lig. pubo-uterine) și laterale (lig. cardinale);

- planșul pelvi-perineal constituie cel mai important mijloc de susținere a uterului, deși, nici mușchii, nici fasciile lui nu vin în contact cu uterul.

Planșul pelvi-perineal este format din mai multe planuri anatomice împărțite în două din punct de vedere anatomo-clinic: planul profund, reprezentat de mușchii ridicători anali și planul superficial, alcătuit din formațiunile anatomice subiacente. Din intricarea formațiunilor musculo-aponevrotice în centrul geometric al perineului, a tuturor formațiunilor musculo-sponevrotice, rezultă corpul perineal sau nucleul fibros central al perineului. Acesta are forma unei piramide, cu baza acoperită de rafeul ano-vulvar iar vârful situat în unghiul diedru dintre vagin și rect. Corpul perineal este menținut la verticală datorită echilibrării interacțiunilor la care este supus. Tracțiunea în sus și înainte, exercitată de fasciculele ridicătoare ale mușchilor ridicători anali este contrabalansată de tracțiunea în jos și înapoi exercitată de fasciculele constrictoare ale mușchilor respectivi.

Menținerea în poziție normală a organelor pelvine nu este un fenomen pur static ci reprezintă o permanentă interacțiune între pre-

siunea abdominală și planșul pelvi-perineal. Presiunea abdominală, orientată spre pelvis, întâlnește succesiv următoarele planuri:

- fața posterioară a corpului uterin
- fața anterioară a corpului uterin. Prin acțiunea presiunii abdominale, anteversia este exagerată; aceasta determină ridicarea colului și a inserției cervicale a vaginului, cu apropierea celor doi pereți vaginali și suprapunerea a încă două planuri în calca presiunii abdominale (pereții vaginali).

Maximul presiunii vaginale se concentrează în centrul geometric al pelvisului (uterul). Corpul perineal, prin versanții săi, are rolul de a dispersa presiunea abdominală în sens centrifug, spre pereții laterali ai bazinului, unde sunt structuri mai rezistente (osteo – musculare).

O serie de circumstanțe patologice determină alterări morfologice și funcționale ale mijloacelor de susținere și a celor de suspensie, care conduc, prin modalități diferite (desfășurare, pulsiune) la apariția prolapsului.

Etiologie

În ansamblu, tulburările de statică sunt determinate de o serie de factori favorizanți și determinanți.

Factorul gestațional acționează prin triplu mecanism:

- modificări adaptative la nivelul aparatului ligamentar, a aponevrozelor;
- în timpul nașterii, prin traumatisme, neefectuarea epiziotomiei profilactice, sutura incorectă a asoluțiilor de continuitate;
- în lehzuzie, subinvoluția uterului poate favoriza retroversia.

Factorul constituțional – deficiența particulară a țesutului conjunctiv, care explică tulburările de statică la nulipare sau virgine.

Factorul endocrin – carența estrogenică, adesea asociată deficienței structurilor de rezistență, explică apariția prolapsului în postmenopauză.

Factorul iatrogen – reprezentat de manevre brutale de împingere la naștere, manevre obstetricale efectuate în mod nejustificat sau incorect.

Factorii care determină creșterea presiunii abdominale: ortostatismul prelungit, efortul fizic intens, afecțiunile respiratorii însoțite de tuse.

Clasificarea tulburărilor de statică pelvină

- în sens antero – posterior
 - antedeviații: hiperanteversia, hiperanteflexia
 - retrodeviații: retroflexia, retroversia
- laterodeviații
 - dextrodeviații: dextroversia, dextroflexia
 - sinistrodeviații: sinistroflexia, sinistroversia

Deplasări uterine

- deplasări în plan orizontal
- deplasări în plan vertical

- elevația uterului
- descensul uterului

Prolapsul genital

- descensul (prolapsul) vaginal izolat
 - colpocel anterior
 - colpocel posterior
- descensul (prolapsul) vaginal asociat
 - colpocel anterior cu uretro și/sau cistocel
 - colpocel posterior cu rectocel
 - elitrocel
- prolapsul vaginal după histerectomie
- prolapsul uterin

Forme clinice rare

- rotația și torsiunea uterului
- inversiunea uterului prin cauze ginecologice
- sindromul Masters – Allen

Prolapsul genital

Definiție: este entitatea clinică ce exprimă hernierea asociată și concomitentă a organelor și a structurilor pelvine prin hiatal urogenital.

Prolapsul genital are caracter progresiv, formele clinice incipiente trec succesiv în forme din ce în ce mai avansate și mai complexe.

Prolapsul vaginal se poate manifesta clinic sub următoarele forme:

- prolapsul peretelui anterior (colpocel anterior, izolat sau asociat cu cistocel sau/și uretrocel);
- prolapsul peretelui posterior (colpocel posterior, izolat sau asociat cu rectocel);
- elitrocel: prolabarea fundului de sac Douglas;
- prolapsul vaginal după histerectomie (prolapsul parțial al vaginului sau inversia vaginului).

Prolapsul vaginal nu este în mod obligatoriu însoțit de prolaps uterin, în schimb, prolapsul uterin este întotdeauna însoțit de prolaps vaginal.

După amplexarea descensului, în raport cu introitul vaginal, prolapsul uterin este clasificat în trei grade:

- gradul I (prolaps uterin incipient), colul uterin este situat deasupra inelului vulvar;

- gradul II (prolaps parțial), colul se vizualizează în orificiul vulvar sau se exteriorizează la efort;

- gradul III (prolaps total), uterul și-a pierdut dreptul de domiciliu intrapelvin și este exteriorizat permanent sau se exteriorizează în întregime în ortostatism sau la efort, împreună cu pereții vaginali, vezica și/sau rectul.

Circumstanțele etiologice sunt factorii favorizanți și cei determinanți precizați anterior.

Diagnostic clinic

Anamneza poate evidenția următoarele elemente:

- factorii de risc: multiparitatea, efortul fizic prelungit, ortostatismul, antecedente obstetricale semnificative (nașteri laborioase, manevre obstetricale);

- simptomatologia, în funcție de gradul prolapsului: dureri de intensitate variabilă, fenomene urinare (incontinența la efort, polakiurie, disurie), leucoree, perceperea unei formațiuni ce se exteriorizează prin orificiul vulvar.

Examenul clinic obiectiv se practică obligatoriu în poziție ginecologică, dar și în ortostatism, cu solicitarea presei abdominale, prin recomandarea unui efort de tip expulziv, care aduce informații foarte utile.

Inspecția (efectuată cu și fără valve) evidențiază:

- dilatarea orificiului vulvar;
- exteriorizarea unei formațiuni ce țin de pereții vaginali, de dimensiuni variabile, expansivă la efort;
- exteriorizarea colului uterin care este hipertrofiat, integru sau cu diverse leziuni

Palparea acestor formațiuni arată consistența lor moale, elastică, reductibilitatea și revenirea lor în ortostatism sau după un efort recomandat de examinator.

Examenul vaginal evidențiază caracterele pereților vaginali, ale colului uterin (situare, volum, consistență), ale corpului uterin (situare, volum, consistență).

Examenul clinic este completat de tușcul rectal sau de examenul combinat (vaginal și rectal) pentru a aprecia starea nucleului central al perineului.

Diagnosticul diferențial

- tumori vulvare, solide sau chistice;
- inversiunea uterină;
- chisturi endometrioze;
- burelet hemoroidal sau prolaps rectal;
- chisturi de retenție după epiziotomie;
- hernia perineală mediană (corpul perineal este integru, formațiunea este reductibilă, expansivă la tuse, traiectul ei este deasupra corpului perineal, între versantul anterior al acestuia și peretele vaginal posterior).

Explorări complementare

- citologia cervico-vaginală (efectuată sistematic pentru explorarea colului), atunci când frotiurile impun, se efectuează colposcopii și biopsii țintite;
- frotiul cito-bacteriologic (în prezența semnelor clinice de infecție);
- examenul de urină, cu sau fără urocultură;
- uretrocistoscopia;
- teste ce permit evaluarea funcției renale;
- urografia intravenoasă;
- ecografia pelvină (patologie uterină sau anexială asociată, hidronefroza);

• colpocistograma (introdusă de Béthoux în 1960) este un studiu radiologic al organelor ce pot prolaba (vezică, uter, rect) și cuprinde trei timpi succesivi:

- opacifiere viscerală: vezică, uretră, ampulă rectală, anus;
- executarea a două clișee din profil, în repaus și la efort;
- alcătuirea unei diagrame prin superpoziția celor două clișee.

• explorările urodinamice (debitmetria, cistomanometria, uretrometria) permit diferențierea cu precizie a incontinențelor prin disfuncție vezico-uretrală.

Principii și indicații în tratamentul prolapsului genital

Conduita profilactică se adresează factorilor etiologici (asistența corectă a nașterii, indicarea precisă și efectuarea corectă a manevrelor obstetricale, efectuarea epiziotomiilor profilactice, suturarea corectă a soluțiilor de continuitate ale canalului moale, tratamentul afecțiunilor respiratorii).

Conduita curativă

Tratamentul medical este paliativ, având ca scop ameliorarea simptomatologiei locale și generale. Se adresează formelor incipiente sau în cazul unei contraindicații operatorii ferme. Constă în: kinetoterapie, balneoterapie, aplicarea de pesare.

Tratamentul chirurgical este cel mai eficient. Are ca obiectiv refacerea aparatului de susținere și a celui de suspensie. Conduita va fi adaptată la specificul cazului, forma clinică, gradul lezional, vârsta pacientei, leziunile asociate.

Procedurile abdominale sunt ligamentopexii și hysteropexii.

Ligamentopexiile (istmice sau corporeale) cele mai utilizate sunt:

- ligamentopexia parietală (Doleris) fixează ligamentele rotunde de peretele abdominal;

• ligamentopexia retrouterină (Baldy) fixează ligamentele rotunde posterior uterului;

- scurtarea intraperitoneală a ligamentelor rotunde (Stanca).

Hysteropexiile pot fi istmice (la tinere) sau corporeale (la vârstnice):

• hysteropexia istmică (Delbet) fixează istmul uterin la peretele abdominal;

• hysteropexia corporeală (Lawson-Tate) fixează fașa anterioară a uterului la peretele abdominal;

• hysteropiramidopexia (Aburel) fixează uterul la un lambon musculo-aponevrotic creat din mușchii piramidali.

Procedurile vaginale sunt reprezentate de: colporafia anterioară, colpoperincorafia posterioară, tripla operație de la Manchester, colpectomia urmată de colpocleisis total sau parțial.

ENDOMETRIOZA

Definiție

Endometrioza este afecțiunea ce rezultă din prezența țesutului endometrial în situsuri ectopice (în afara cavității uterine). Are la bază un proces neoformativ, de tip benign, în care țesutul ectopic prezintă caractere morfologice și funcționale identice cu endometrul cu localizare normală.

Date epidemiologice

Standardele clinice actuale susțin că diagnosticul endometriozei se bazează pe vizualizarea chirurgicală a leziunii. Tehnicile respective nu pot fi aplicate întregii populații feminine, motiv pentru care este dificilă stabilirea prevalenței reale a bolii. În România, frecvența este de aproximativ 10%. Maximul de frecvență este la vârsta reproductivă, pentru ca între 45 și 65 de ani să scadă; leziunile sunt foarte rare la vârste mai mici de 15 ani sau mai mari de 65 de ani.

Alți factori care influențează frecvența:

- fertilitatea redusă;
- pauciparitatea;
- apariția primei sarcini la vârste mari;
- prelungirea funcției ovariene.

Clasificare

În funcție de localizare:

- endometrioza genitală: internă - uterină
 - tubară
 - ovariană
- externă - intraperitoneală: ligamente (rotunde, largi, utero-sacrate), funduri de sac
- extraperitoneală: col, vagin, perineu, spațiul recto-vaginal
- endometrioza extragenitală: intestin, tractus urinar, apendice, ombilic, ficat, pleură, plămân, regiunile inghinale, cicatrici post-operatorii.

În funcție de întinderea leziunilor: forme localizate
forme difuze.

Etiopatogenie

Endometrioza este o afecțiune pentru care factorii etiologici și histogeneza încă nu au fost elucidate. S-au emis numeroase teorii, mai mult sau mai puțin susținute de datele clinice și de cele experimentale.

Teoria refluxului tubar și a implantării directe (Sampson, 1921). Sângele menstrual, conținând fragmente de endometru viabil, refluează prin trompă, implantele endometriale grefându-se pe organele pelvine. Nu explică localizările extragenitale; teoria este susținută de evidențierea refluxului tubar și a viabilității fragmentelor de endometru menstrual.

• colpocistograma (introdusă de Béthoux în 1960) este un studiu radiologic al organelor ce pot prolaba (vezică, uter, rect) și cuprinde trei timpi succesivi:

- opacifiere viscerală: vezică, uretră, ampulă rectală, anus;
- executarea a două clișee din profil, în repaus și la efort;
- alcătuirea unei diagrame prin superpoziția celor două clișee.

• explorările urodinamice (debitmetria, cistomanometria, uretrometria) permit diferențierea cu precizie a incontinențelor prin disfuncție vezico-uretrală.

Principii și indicații în tratamentul prolapsului genital

Conduita profilactică se adresează factorilor etiologici (asistența corectă a nașterii, indicarea precisă și efectuarea corectă a manevrelor obstetricale, efectuarea epiziotomiilor profilactice, suturarea corectă a soluțiilor de continuitate ale canalului moale, tratamentul afecțiunilor respiratorii).

Conduita curativă

Tratamentul medical este paliativ, având ca scop ameliorarea simptomatologiei locale și generale. Se adresează formelor incipiente sau în cazul unei contraindicații operatorii ferme. Constă în: kinetoterapie, balneoterapie, aplicarea de pesare.

Tratamentul chirurgical este cel mai eficient. Are ca obiectiv refacerea aparatului de susținere și a celui de suspensie. Conduita va fi adaptată la specificul cazului, forma clinică, gradul lezional, vârsta pacientei, leziunile asociate.

Procedurile abdominale sunt ligamentopexii și hysteropexii.

Ligamentopexiile (istmice sau corporeale) cele mai utilizate sunt:

- ligamentopexia parietală (Doleris) fixează ligamentele rotunde de peretele abdominal;

• ligamentopexia retrouterină (Baldy) fixează ligamentele rotunde posterior uterului;

- scurtarea intraperitoneală a ligamentelor rotunde (Stanca).

Hysteropexiile pot fi istmice (la tinere) sau corporeale (la vârstnice):

• hysteropexia istmică (Delbet) fixează istmul uterin la peretele abdominal;

• hysteropexia corporeală (Lawson-Tate) fixează fașa anterioară a uterului la peretele abdominal;

• hysteropiramidopexia (Aburel) fixează uterul la un lambon musculo-aponevrotic creat din mușchii piramidali.

Procedurile vaginale sunt reprezentate de: colporafia anterioară, colpoperincorafie posterioară, tripla operație de la Manchester, colpectomia urmată de colpocleisis total sau parțial.

Teoria metaplaziei epitelului celomic (R. Mayer, 1919). Sub influența fenomenelor inflamatorii, celulele celomice (cu potențial multiplu de diferențiere), prin procesul de metaplazie, formează plaje endometrioze. Teoria explică doar leziunile din structurile ce au la bază epitelul celomic.

Teoria diseminării limfatice (Halban, Javert) consideră că endometrul poate „metastaza” pe căi limfatice, explicând astfel localizările la distanță.

Teoria diseminării vasculare (Navratil) sugerează apariția bolii prin embolii venoase.

Teoria diverticulară (T. S. Cullen) conform căreia celulele endometriale se înfundă în miometru, determinând adenomioza, sub influența unei probabile hiperestrogenii.

Teoria resturilor de celule mulleriene (W. W. Russel) susține că resturile celulare izolate ale epitelului mullerian sunt stimulate odată cu instalarea menstruației și suferă o transformare de tip endometrioze.

Teoria inducției (Levander) admite existența refluxului tubar prin care endometrul ajunge în peritoneu; aici are loc o degradare a endometrului, rezultând o serie de substanțe ce induc transformarea unui blastem omnipotent (deci nu grefare directă ci metaplazia peritoneului).

Teoria imunologică are la bază o serie de modificări ale imunității celulare și umorale decelate la pacientele cu endometrioza. Refluxul tubar transportă fragmente de endometru în situsuri ectopice. Implantarea sau rejctarea acestor fragmente sunt controlate de răspunsul imun mediat celular. La cele mai multe femei implantarea nu se produce; la cele cu deficite ale imunității celulare, implantele de țesut endometrial reprezintă originea endometriozei. Aceste deficiențe pot fi calitative și/sau cantitative și pot fi transmise genetic. Producția de autoanticorpi pare a fi un fenomen secundar, ca răspuns la creșterea

endometrului ectopic. Fenomenele sunt mult mai complexe, fiind implicate celulele NK, TNF- α , EGF, MDGF, fibronectina, integrinele. Factorii imunologici intervin (cel puțin în parte) și în explicarea infertilității în endometrioza.

Factori predispozanți

- vârsta (apare frecvent în perioada fertilă);
- explorări ginecologice, intervenții chirurgicale în antecedente;
- afecțiuni ginecologice concomitente (fibromatoză uterină, chist ovarian, retroversie uterină, hiperplazii de endometru);
- infertilitatea (nu s-a precizat clar dacă este cauză sau efect);
- predispoziția genetică (Simpson, 1990) explică apariția mai frecventă și gradul mai mare de severitate în anumite grupări familiale;
- fără a avea un suport științific a fost schițat un așa-numit portret al pacientei cu endometrioza: femeie între 30 și 40 de ani, mezomorfică dar subponderală, anxioasă, inteligentă, egocentrică, perfecționistă, care renunță în mod deliberat la procreare pentru a-și desăvârși educația sau cariera.

Anatomie patologică

Aspecte macroscopice:

- masă tumorală cu volum variabil (de obicei redus), bine individualizată, fără capsulă proprie (nu există un plan de clivaj față de țesuturile sănătoase);
- infiltrații difuze, neregulate, întinse mai ales în suprafață, cu limite imprecise (dificil de extirpat chirurgical). Apar sub formă de pete, noduli sau chisturi albastrii.

În interiorul tumorii se găsește sânge vâscos, șocolatiu sau cu aspect asemănător gudronului. Sângele dilată tubii glandulari, rezul-

tând chisturi sanguine, hematice, de dimensiuni în general reduse, izolate sau confluențe, albastrui sau negricioase.

Aspecte microscopice:

- epiteliul este format din celule endometriale și suferă modificări corespunzătoare fazei foliculinice și celei luteinice;
- stroma endometrială: corionul citogen este repartizat neuniform și este alcătuit din celule scunde, cu nucleu ovoidal, bogat în cromatină; celulele sunt legate între ele prin prelungiri citoplasmice;
- rar apar fibre musculare netede, dispuse în jurul corionului.

În timpul sarcinii apare o marcată reacție deciduală.

Diagnosticul histopatologic se bazează pe următoarele elemente:

- prezența glandelor endometriale;
- existența stromei endometriale;
- sângele din interiorul tumorii; sângerarea poate fi recentă (celulele încărcate cu hemosiderină) sau veche (macrofage încărcate cu hemosiderină).

Diagnostic clinic pozitiv

Anamneza este utilă, evidențiind un anumit „climat” (Broq) reprezentat de factorii predispozanți.

Semne funcționale

Durerea pelvină este prezentă în 75% din cazuri și este de intensitate variabilă. Aceasta este crescută în implantele peritoneale (rupturi ale chisturilor cu revărsarea unei cantități de sânge în peritoneu) sau în procesele întinse de fibroză (mărirea de volum a chisturilor într-o zonă cu distensie limitată).

Dacă volumul de sânge revărsat este mare, durerea are caracter acut, ca în sarcina ectopică complicată cu inundație peritoneală.

În evoluția bolii se formează aderențe între uter și organele adiacente, apărând aspectul de „pelvis înghețat”, în care durerea este similară celei din inflamațiile pelvine.

Algomenoreea are următoarele caractere:

- frecvent secundară;
- localizată în pelvis, cu iradieri inghinale, lombare, rectale;
- apare la sfârșitul menstruației și chiar după oprirea hemoragiei;
- inițial durerea este surdă, crește progresiv în intensitate, devenind violentă, penibilă, determinând o „teroare a menstruației”. Se diferențiază de durerea din inflamație, a cărei intensitate scade în timpul menstruației.

Dispareunia se manifestă mai ales în faza premenstruală și este explicată de îngroșarea ligamentelor utero-sacrate și de diseminarea implantelor în fundul de sac posterior.

Sângerările menstruale anormale sunt prezente la 50% din cazuri și sunt explicate de disfuncțiile ovariene.

Disuria este explicată de leziuni ale peretelui vezical, în special în zona trigonului.

Rectalgia apare în leziuni ale septului recto-vaginal sau ale peretelui rectal.

Semne fizice

Leziunile superficiale sunt ușor evidențiate prin inspecție și palpare. Apar sub forma unor tumefacții cu caracter chistic, de culoare variabilă (roșie-albăstruie, hematică, verzuie sau brună), dureroase la palpare. Sunt mai bine evidențiate pre-, intra- și postmenstrual.

Leziunile profunde sunt mai greu de identificat. Trebuie precizate: volumul tumorii, sensibilitatea, gradul de extensie în suprafață și în profunzime.

Semnele funcționale cât și cele fizice prezintă o evoluție ciclică. Din acest motiv pacienta trebuie examinată atât pre- cât și postmenstrual, pentru a sesiza diferențele care apar.

Explorări paraclinice

Colposcopia este obligatorie și permite depistarea leziunilor cervicale și vaginale.

HSG se efectuează cu substanțe hidrosolubile (realizează o peliculă subțire). Este utilă în diagnosticul adenomiozei și al localizărilor tubare. În adenomioză apar pete pe marginea uterului, mici digitații, perpendiculare pe cavitatea uterină, aspect de „boabe de vâsc” la nivelul coarnelor.

Endometrioza tubară oferă imagini de „tufiș” sau de „spite de roată”.

Celioscopia este utilă în localizările tubare, ovarice și peritoneale. Este indicată în perioada premenstruală, când leziunile sunt mai clare.

Endometrioza tubară se prezintă sub forma unor noduli localizați în zona istmică sau sub formă de hidrosalpinx (se face diagnosticul diferențial cu leziunile inflamatorii).

Endometrioza ovariană apare sub forma unui chist șocolatiu, ruginiu sau gudronos, cu multiple aderențe (diagnostic diferențial cu chisturile foliculice, luteinice, wolffiene).

Endometrioza peritoneală se prezintă sub forma unor noduli mici, roșu-violacei, albaștrui sau bruni, izolați sau aglomerați, situați cu predilecție pe fața posterioară a istmului uterin și la nivelul ligamentelor utero-sacrate.

În adenomioză, uterul este hipertrofiat, cu suprafața netedă sau boselată, violacee; uncori sunt prezente formațiuni chistice brune, caracteristice.

Cistoscopia, rectoscopia, examenele radiologice sunt utile în formele extragenitale.

Histeroscopia, efectuată la începutul ciclului menstrual, permite evidențierea imaginilor diverticulare din adenomioză.

Ecografia, recomandată de unii autori, evidențiază imagini chistice neregulate, de 5-7 mm, care întrerup ecourile fine și continue ale uterului.

CA 125 prezintă valori crescute în formele medii și în cele severe; aceste valori scad după anumite tratamente (danazol, agonști GnRH, gestrinona, rezecție chirurgicală) sau rămân nemodificate după alte tratamente (medroxiprogesteron acetat). Determinarea seriată ar putea fi utilă pentru aprecierea eficacității tratamentului sau pentru surprinderea recurențelor.

Examenele histopatologice precizează diagnosticul de certitudine bazat pe trepidul: glande endometrială, stromă endometrială, sânge în interiorul tumorii.

Forme anatomo-clinice

Endometrioza uterină (adenomioza) reprezintă 50% din cazurile de endometrioza și constă în prezența țesutului endometrial în plin miometru. Sunt descrise două tipuri:

- tipul fibromiom, caracterizat prin meno/metroragii, uter mărit de volum, cu suprafața netedă sau boselată; în evoluția bolii apar fixitatea, infiltrarea parametrelor și a spațiului recto-vaginal, sensibilitatea și duritatea fundului de sac Douglas.

- tipul retroversiune, în care apar formațiuni nodulare, cu contur neprecis, situate în regiunea istmică, cu infiltrarea ligamentelor utero-sacrate și a spațiului recto-vaginal, retroversiune fixă și dispareunie severă.

Endometrioza ovariană apare sub formă de chisturi cu aspect specific, localizate superficial sau profund; se produc aderențe cu organele vecine.

Endometrioza pelvi-peritoneală se prezintă sub forma unor insule endometrioze localizate la nivelul ligamentelor utero-sacrate și în spațiul recto-vaginal. Are tabloul clinic cel mai bogat. Inițial apare un mic nodul situat, de obicei, retro-cervical; evoluția în suprafață și în profunzime a leziunilor duce la extensia acestora la rect, parametre, uretre, ligamente largi, ovare, fundul de sac Douglas, ceea ce caracterizează endometrioza profundă a pelvisului. Clinic se manifestă prin algomenoree, dispareunie, rectalgii, tenesme vezicale; la examenul fizic apare aspectul de „pelvis înghețat”.

Endometrioza cervicală și cea vaginală prezintă aspecte caracteristice ce pot fi evidențiate prin EVV și EVD, completate cu explorările paraclinice.

Endometrioza cu localizare extragenitală (ombilic, pulmon, etc.) este mult mai rară.

Examenle clinice și cele paraclinice permit o evaluare a leziunilor, utilă pentru stabilirea tratamentului și pentru aprecierea prognosticului. Cea mai utilizată este clasificarea Societății Americane de Fertilitate (1985), care are la bază un sistem de punctaj pentru o serie de parametri: mărime (sub 1 cm, între 1 și 3 cm, peste 3 cm), localizarea leziunilor, uni- sau bilateralitatea, prezența sau absența aderențelor, aspectul acestora. Se obține un scor care poate da relații despre severitatea afecțiunii:

- scor 1-5, gradul I (formă minimă);
- scor 6-15, gradul II (formă ușoară);
- scor 16-40, gradul III (formă medie);
- scor peste 40, gradul IV (formă severă).

Diagnostic diferențial

- afecțiuni inflamatorii pelvine;
- abdomen acut de alte cauze: sarcina ectopică, torsiunea unei tumori pelvine (chist ovarian, fibrom uterin subseros pediculat);
- fibromatoza uterină;
- neoplasme cu extensie pelvină;
- ocluzii intestinale de alte etiologii;
- oligurie funcțională sau determinată de alte obstacole.

Evoluția este progresivă, excentrică și infiltrativă.

Complicații:

- ocluzii intestinale și ureterale (în endometrioza pelvină);
- torsiunea chisturilor endometrioze (rară);
- ruptura chisturilor endometrioze este mai frecventă și se manifestă similar cu: hematocelul retro-uterin (ruptura intraperitoneală lentă); ocluzia intestinală (ruptura intraperitoneală subacută); inundația peritoneală (ruptura acută, cu evacuarea unui volum mare de sânge);
- infertilitatea (în 40% din cazuri), explicată prin obstrucții, alterarea motilității tubare, dispareunie, cicluri anovulatorii, fenomene imune care însoțesc leziunile;
- transformarea malignă este foarte rară.

Tratament

Conduită profilactică

- controale periodice;
- evitarea unor manevre instrumentale în timpul menstruației;
- asigurarea scurgerii sângelui menstrual în stenozele cervicale sau în deviațiile uterine accentuate;

- sarcina are efect benefic mai ales asupra persoanelor care prezintă factori favorizanți.

Conduita curativă se bazează pe două postulate:

- nu se tratează pacienta cu endometrioză (chiar confirmată) dacă nu există acuze subiective sau dorința de a avea copii;
- actul chirurgical va avea drept țintă conservarea sau restaurarea morfologiei și a funcțiilor organelor de reproducere.

Tratamentul medicamentos

Analgezice: inhibitori de prostaglandin-sintetază (ibuprofen, naproxen, acid mefenamic). Efectul este paliativ, fiind vorba de o reducere a simptomatologiei dureroase. Administrarea începe cu 1-2 zile înainte de apariția menstruației și durează pe toată perioada fluxului menstrual.

Antidepresive și antianxioase: reduc componenta emoțională a durerii și se administrează în asociere cu analgezicele.

Estrogenii nu se mai utilizează datorită efectelor secundare (greață, edeme, mastalgii, sângerări uterine, risc de boală tromboembolică).

Androgenii au indicații limitate; reduc intensitatea durerii, determină regresia locală. Se utilizează metiltestosteron, 5 mg/zi, 3-6 luni. Efectele secundare (acnee, hirsutism) sunt uneori greu acceptate de paciente.

Estro-progestativele induc o stare de pseudogestație, determinând atrofia endometrului ectopic. Se recomandă formele minidozate și administrare continuă timp de 6-9 luni. Estrogenii sunt reprezentați de etinil estradiol și mestranol. Progestativele pot fi derivați de 19-norprogesteron (notestosteron, noretisteron, noretisteron acetat, norgestrel, linestrenol) sau derivați de C-21 progesteron (medroxiprogesteron acetat, megestrol acetat, didrogesteron).

Antigonadotrofinele sintetice determină atrofia endometrului ectopic prin inducția unei pseudomenopauze. Preparatul utilizat este un derivat isoxazolic al etisteronului - Danazol (cps. de 100 și de 200 mg). Efectul este legat de scăderea descărcărilor pulsatile de GnRH cu reducerea consecutivă a nivelelor bazale de FSH și LH. Steroidogeneza ovariană este inhibată datorită nivelurilor reduse de gonadotrofine dar intervine și efectul inhibitor direct al preparatului asupra enzimelor implicate în steroidogeneză. Se administrează 400-600 mg/zi, din prima zi a ciclului menstrual, timp de 6 luni. Efectele adverse sunt mai reduse comparativ cu alte produse hormonale.

Gestrinona este un derivat de 19-nortestosteron, cu proprietăți androgenice, antiprogesteronice, antiestrogenice și antigonadotrope. Se administrează în doze de 1,25-2,5 mg de 2 ori pe săptămână.

Agoniștii de GnRH sunt derivați ai gonadotrofinelor naturale. Efectul lor se bazează pe mecanismul „down-regulation” (agoniștii se fixează pe receptorii celulari pentru gonadotrofine, stimulând inițial activitatea celulară, pentru ca apoi să determine reducerea numărului de receptori și inducerea hipogonadotropismului prin deficit de receptori). Preparatele utilizate sunt: Buserelin, Goserelin, Nafarelin, Leuprolid, Tryptorelin.

Tratamentul chirurgical este indicat în caz de insucces al terapiei medicamentoase sau în episoadele acute (rupturi de chisturi endometrioze).

Chirurgia celioscopică poate realiza:

- electrocauterizarea implantelor mici de la nivelul peritoneului;
- rezecția aderențelor;
- vaporizarea laser.

Chirurgia conservatoare se adresează pacientelor sub 35 de ani, cu endometrioză simptomatică, cu leziuni mici, când se manifestă dorința apariției unor sarcini. Chirurgia încearcă să conserve morfologia și funcționalitatea aparatului reproductiv.

Chirurgia radicală este indicată pacientelor peste 35-40 de ani, cu leziuni mari, dureri intense și la care nu se pune problema apariției unei sarcini.

Radioterapia este strict limitată la cazurile cu endometrioză confirmată când intervenția chirurgicală este contraindicată sau este refuzată de bolnavă. Se recurge la supresia radiologică a ovarelor pentru a se obține regresia focarelor de endometrioză.

PLANIFICAREA FAMILIALĂ

Reprezintă *limitarea dimensiunilor familiei* și a fost practică, prin diferite metode, din cele mai vechi timpuri. Planificarea familială are un *aspect social și național* legat de creșterea populației, și un *aspect personal*, ea constituind o decizie a cuplului, care nu trebuie nici forțat, nici lipsit de accesul la mijloacele contraceptive, în condițiile unei informări corecte. Datorită puternicelor implicații sociale, religioase și politice în activitatea de planificare familială sunt interesate și implicate numeroase categorii profesionale: medicina de familie, ginecologia, pediatria, endocrinologia, sexologia, psihiatria, sociologia, psihologia, asistența socială și juridică, profesorii și reprezentanții mass-media etc.

Astăzi, activitatea de planificare familială tinde să-și lărgască conținutul îndeplinind următoarele obiective:

- contracepția, pentru evitarea apariției sarcinilor nedorite, spațierea nașterilor cu alegerea momentului optim pentru o nouă sarcină și evitarea sarcinilor cu risc crescut pentru mamă și făt;
- diagnosticarea sarcinii și dispensarizarea gravidei;
- întreruperea cursului sarcinii prin avort la cerere sau în scop terapeutic;
- depistarea și tratarea bolilor cu transmitere sexuală, inclusiv SIDA, și a infecțiilor genitale;

- diagnosticul infertilității cuplului;
- depistarea neoplasmelor genito-mamare;
- sfatul conjugal și genetic;
- consultanța în tulburările sexuale;
- tratamentul menopauzei etc.

CONTRACEPȚIA

Este o importantă metodă de planificare familială integrată în medicina profilactică constând în *prevenirea apariției sarcinii prin utilizarea de mijloace contraceptive*.

Clasificare

Metodele contraceptive se pot clasifica după mai multe criterii: în funcție de *utilizator* sunt feminine sau masculine, în funcție de *durată* sunt temporare (reversibile) sau permanente, în funcție de *mijlocul contraceptiv* utilizat sunt: hormonale, mecanice, chimice, chirurgicale, naturale sau mixte.

Stabilirea gradului de fiabilitate a diferitelor metode contraceptive se face prin calcularea indicelui Pearl, după formula:

$$\frac{\text{numărul sarcinilor nedorite (accidentale)}}{\text{numărul total al lunilor de expunere la apariția sarcinii}} \cdot 1200$$

Rezultatul se exprimă prin rata de eșecuri la 100 femei/an.

Calitățile ideale ale unui contraceptiv sunt: siguranța completă, eficacitate 100%, absența efectelor secundare, reversibilitatea rapidă și ușoară, prețul scăzut sau chiar gratuitatea, dispariția necesității controlului medical, independența față de momentul contactului sexual și o bună acceptabilitate.

Deoarece nici unul dintre contraceptivele cunoscute și utilizate până în prezent nu întrunește total aceste calități, ele având avantaje, dezavantaje și unele efecte secundare, aplicarea unei metode contraceptive este o problemă strict individuală și strâns legată de motivația persoanei care solicită, ceea ce face ca prima etapă obligatorie de parcurs în aplicarea contracepției să fie sfatul contraceptiv.

Sfatul contraceptiv (Counselling)

Se realizează în cazul unor discuții cu unul sau ambii membri ai cuplului, în cursul cărora sunt oferite informații și opinii specializate asupra metodelor contraceptive și sunt evidențiate problemele și circumstanțele individuale ale persoanei sau cuplului ce solicită contracepția.

Participarea activă și voluntară a pacientei în procesul de soluționare a solicitărilor sale este deosebit de importantă, deoarece asigură succesul și continuitatea utilizării metodei alese prin intervenția factorului motivație personală. După o informare prealabilă, decizia aparține pacientei.

Sfatul contraceptiv trebuie să parcurgă următoarele etape:

1. acceptarea contracepției și discutarea, în paralel, a diverselor metode;
2. asigurarea procurării mijloacelor contraceptive;
3. alegerea metodei contraceptive specifice, cu asumarea de către solicitantă a beneficiilor și riscurilor, informarea sa asupra utilizării corecte și a posibilelor efecte secundare.

Metode contraceptive

- A. Contracepția hormonală
- B. Contracepția intrauterină (dispozitivele intrauterine)
- C. Contracepția prin metode de barieră

D. Contracepția prin metode naturale

E. Sterilizarea chirurgicală voluntară

F. Contracepția în situații particulare: la adolescente, la femeile peste 35 de ani, în timpul alăptării, contracepția la femeile cu boli cronice, contracepția post coitală.

A. CONTRACEPȚIA HORMONALĂ

Definiție

Reprezintă utilizarea în scop contraceptiv a hormonilor steroi-dieni sexuali și a fost introdusă la începutul anilor '60 de Gregory Pincus. Primele contraceptive orale conțineau doze mari de estrogeni și progestageni, care au fost gradat și semnificativ diminuate, ducând la reducerea efectelor secundare.

Forme

1. Contracepția orală prin:

- pilula combinată estro-progestetivă (COC)
- pilula cu progestagen (minipilula) (POP)
- preparatele lunare

2. Contracepția injectabilă

3. Contracepția prin implantate

4. Contracepția prin incl vaginal ce eliberează progestagen

1. *Contracepția orală.* În compoziția contraceptivelor orale intră două categorii de substanțe biologice active:

- *estrogenii*, sub formă de etinilestradiol sau de mestranol, care este un estrogen mai slab și, pentru a fi activ, este convertit în etinil-estradiol în organism (80 μg mestranol este echivalentul a 50 μg etinilestradiol);

- *progestagenii*, care pot fi de trei categorii:

a. – derivați de 19-nortestosteron, având o bună acțiune pro-gestagenică și o ușoară acțiune androgenică. Ei sunt: norethisteron, linestrenol, etinodiol diacetat și levonorgestrel;

b. – derivați de 17 alfa-hidroxiprogesteron, cu reprezentant medroxiprogesteron acetat;

c. – progestagene din noua generație, ale căror proprietăți sunt cele mai asemănătoare cu progesteronul, fiind lipsite de efecte andro-genice și asupra metabolismului. Ele sunt desogestrel, gestodene și norgestimate. Trebuie menționat acetatul de cyproteron, care, alături de acțiunea progestagenă prezintă o puternică acțiune antiandrogenică, ceea ce-l face util atât în contracepție (preparatul Diane), cât și în tratamentul hiperandrogeniei.

Pilula combinată estroprogestativă sau contraceptivele orale combinate (COC) conține ambele tipuri de steroizi:

- între 30 și 50 μg de estrogeni pe pilulă, unele preparate mini-dozate, mai noi, conținând sub 30 μg;

- 150 μg levonorgestrel sau desogestrel sau un alt progestagen din grupa norethisteron care să nu depășească 1 mg norethisteron sau echivalenții acestuia.

Multiplele formule în care acestea sunt combinate le împart în următoarele categorii:

- *Pilula monofazică* conține cantități constante de estrogeni și progestagen, administrate zilnic. Cel mai frecvent model este de 21 zile, urmat de 7 zile pauză (în care pilulele conțin placebo, fier sau vitamine). Regula de care trebuie ținut cont în recomandarea unui produs sau a altuia este aceea de a găsi preparatul care, în condițiile unei doze cât mai scăzute de steroizi, să asigure un nivel hormonal peste pragul de sângerare uterină.

• *Pilula secvențială sau bifazică* implică, de asemenea, administrarea timp de 20-22 zile a unei combinații estro-progestagene, dar în primele 11 zile estrogenul este asociat cu doze mici de progestagen, iar în următoarele 10 zile doza pentru ambele substanțe este cea din pilula combinată monofazică. Intervalul liber se menține. Efectul contraceptiv este ceva mai mic față de pilula combinată monofazică, dar acest tip de pilule este recomandabil în special la femeile cu acnee și menstruații reduse și rare.

• *Pilula trifazică* conține o combinație variabilă de estro-progestagen (de ex.: 6 zile etinilestradiol 30 μ g + levonorgestrel 50 μ g, 5 zile etinilestradiol 40 μ g + levonorgestrel 75 μ g, 10 zile etinilestradiol 30 μ g + levonorgestrel 125 μ g + 7 zile pauză) sau combinații echivalente, care urmăresc prin această variație a nivelelor hormonale mimarea modificărilor fiziologice (în special la nivelul endometriului). Datorită faptului că doza totală de progestagen administrată într-un ciclu este mai mică decât în celelalte variante, preparatele trifazice sunt utile în cazurile cu tulburări ale metabolismului lipidic.

Mecanismul de acțiune contraceptivă al pilulei combinate. Toate metodele contraceptive care utilizează steroizi acționează printr-o îmbinare a *efectelor directe și indirecte* la nivel *ovarian, endometrial și cervical*. Acțiunea principală a pilulei combinate este inducerea *anovulației* prin inhibarea hormonului hipofizar FSH, deci prin inhibarea maturării foliculare și prin abolirea feed-back-ului pozitiv determinat de estrogeni, elementul fiziologic de declanșare a descărcării de LH.

Mucusul cervical este afectat în special de progestagen și transformat într-un mediu ostil, impenetrabil pentru spermatozoizi, prin ~~diminuarea secreției și creșterea vâscozității~~ sale. Este, de asemenea, redusă și receptivitatea endometrială față de blastocist,

endometrul suferind transformări specifice de tipul hipotrofie glandulară progresivă, pseudodecidualizare stromală cu infiltrat mastocitar și absența diferențierii arterelor spiralate, care îl fac impropriu nidației. Norsteroizii inhibă motilitatea tubară, reduc amplitudinea și frecvența mișcărilor cililor endotubari și reduc tonusul bazal al trompei, elemente care contribuie la împiedicarea fertilizării. Aceste ultime mecanisme acționează susținând efectul ovarian principal.

Sângerarea de privațiune care apare în intervalul liber nu este o menstruație adevărată deoarece ciclul menstrual normal, controlat pe axa hipotalamo-hipofizo-ovariană, este abolit în cursul utilizării pilulei combinate.

Absorbția hormonilor steroidieni. Datorită ciclului entero-hepatic al hormonilor steroidieni, absorbția, metabolizarea ulterioară și deci nivelele serice active sunt mult influențate de:

- flora intestinală normală – antibioticele cu spectru larg care o distrug (ampicilina, tetraciclina) duc la reducerea nivelelor de etinilestradiol, reducând astfel eficacitatea pilulei combinate;
- condițiile locale gastro-intestinale – diareea, vărsăturile reduc nivelele de estrogen și progestagen;
- metabolismul hepatic – creșterea nivelelor sale de către medicamentele inductoare enzimatic (rifampicina, barbituricele, anticonvulsivantele, fenilbutazona, spironolactona etc.) diminuează efectul contraceptiv.

Eficacitatea pilulelor combinate

Este deosebit de înaltă, cu condiția unei utilizări corecte.

Rata eșecurilor variază între 0,2-1 la 100 femei/an, fiind explicată, în majoritatea cazurilor, de greșeli în administrare (~~pilula uitată~~).

Efectele sistemice ale contracepției orale

– *Efectele benefice contraceptive*, adică avantajele, sunt:

- eficacitatea înaltă;
- neinterferarea cu activitatea sexuală;
- buna acceptabilitate;
- reversibilitatea.

– *Efectele benefice non-contraceptive*:

- dispariția tulburărilor de ciclu menstrual, scăderea cantității de sânge pierdută la menstruație cu corectarea anemiei, dispariția dismenoreei, sindromului premenstrual și intermenstrual;
- reducerea riscului pentru afecțiunile inflamatorii pelvine;
- reducerea incidenței sarcinilor ectopice, chisturilor ovariene funcționale și endometriozei;
- reducerea riscului și incidenței cancerului ovarian și de endometru;
- reducerea incidenței afecțiunilor benigne ale sânelui.

– *Efectele adverse* ale contraceptivelor orale combinate pot influența următoarele categorii de procese:

a) *bolile cardiovasculare*. Afecțiunile legate de utilizarea contraceptivelor orale combinate sunt: trombozele venoase, inclusiv accidente cerebro-vasculare, embolia pulmonară, hipertensiunea arterială, coronaropatiile, inclusiv infarctul de miocard. Riscul apariției acestor complicații este mult crescut de fumat, vârsta de peste 35 de ani și durata de utilizare. În ceea ce privește HTA, s-a constatat că doar 2,5% dintre utilizatoare devin clinic hipertensive, printr-un mecanism încă neelucidat care pare să implice retenția sodată, modificări în concentrația angiotensinei II și o creștere a substratului de renină. Deoarece estrogenii sunt considerați ca factori responsabili ai acestor afecțiuni actualmente sunt recomandate pilulele cu doze sub

50 µg, respectiv de 30-35 µg sau doar 20 µg etinilestradiol (Logest, Mercilon). Se impune și identificarea factorilor de risc.

b) *afecțiunile hepatice*, a căror incidență este corelată cu contraceptivele estro-progestative, sunt: adenomul hepatic, carcinomul hepatocelular, litiaza biliară. Riscurile cresc în paralel cu dozele din pilulă, durata utilizării, vârsta, patologia hepatică preexistentă (hepatita B).

c) *patologia tumorală*. Necunoașterea etiologiei afecțiunilor tumorale maligne face ca efectul steroizilor exogeni asupra incidenței cancerului să rămână discutabil.

Dacă în cazul tumorilor benigne ale sânelui, fibromatozei uterine și neoplasmelor de ovar și endometru, contraceptivele orale combinate s-au dovedit a avea un efect protector, utilizarea îndelungată a acestora (peste 5 ani), asociată altor factori de risc determină un risc crescut pentru neoplasmul cervical, displaziile cervicale, neoplasmul de sân și melanoame. Datele asupra acestor corelații sunt însă contradictorii.

d) *efectele endocrine*. Eliberarea gonadotrofinelor hipofizare, ca și activitatea endocrină ovariană sunt suprimate de contraceptivele orale combinate.

Producția de *insulină, hormon de creștere, steroizi corticosuprarenalieni, hormoni tiroidieni și prolactină* este crescută.

Revenirea la o fertilitate normală poate fi întârziată uneori la 2-3 luni după întreruperea COC.

Amenoreea secundară, apărută uneori după întreruperea COC la femei aparținând categoriilor de vârstă extremă a perioadei fertile, reprezintă, de fapt, relevarea tendinței naturale a acestora la amenoree.

e) *efectele metabolice*. S-a observat o *reducere a toleranței la glucoză*, fără a se putea afirma rolul diabetogen al COC. Creșterea în

greutate este legată de creșterea apetitului și de efectul anabolic produs de modificările metabolismului cortizolului. Ea poate fi evitată printr-o dietă adecvată și utilizarea unor preparate cu doze mici.

Metabolismul lipidic este influențat atât de estrogeni, cât și de progestageni. Derivații de 19-nortestosteron cresc fracțiunile lipoproteice cu densitate mică ale colesterolului și le scad pe cele cu densitate înaltă. Acest posibil efect aterogen este contracarat de estrogeni, dar se manifestă în cazul prezenței altor factori favorizanți ca: obezitatea, fumatul, consumul de alcool, stressul. Pilulele minidozate și progestagenele moderne (desogestrel, gestodene, norgestimate) fie sunt lipsite de acest efect, fie chiar cresc fracțiunile lipoproteice cu densitate înaltă ale colesterolului.

Efecte adverse minore și complicații:

1. *depresiunea* indusă de progestageni este legată de alterarea metabolismului triptofanului, care determină scăderea nivelelor piridoxinei. Se combate prin administrarea de vitamina B6 (piridoxină) sau schimbarea pilulei cu o formulă conținând alt progestagen;

2. *modificările de libidou* se pot manifesta în ambele sensuri. Comportamentul sexual poate fi explicat atât prin nivelul steroizilor circulanți, cât și prin factorii psihogeni. Dispariția fricii de o sarcină nedorită duce la o creștere a libidoului, iar efectele anti-estrogenice ale unor combinații estro-progestagene scad libidoul, caz în care se poate încerca schimbarea progestagenului și dozei sale;

3. *teratogenitatea* este nulă la femeile care prezintă o sarcină după întreruperea COC, iar la femeile care, din ignoranță sau în speranța unui efect abortiv, continuă să-și administreze pilula după apariția sarcinii, riscul este de aproximativ 7 la 10.000 de nașteri;

4. creșterea numărului sarcinilor multiple survenite accidental în timpul administrării pilulei sau imediat după întreruperea acesteia;

5. *tulburări de cauză vasculară* retiniană sau cerebrală sunt contraindicații pentru COC; purtătoarele de lentile de contact pot prezenta tulburări datorită edemului cornean, care poate fi înlăturat prin administrarea de COC cu doze mici de estrogeni și prin utilizarea de lentile moi;

6. *greturile și vărsăturile*. Vărsăturile apărute în primele 3 ore după înghițirea pilulei impun repetarea administrării;

7. *cefaleea* este foarte variabilă. Prezența sa în zilele fără pilulă are semnificația cefaleei premenstruale, iar cea din zilele de administrare a pilulei indică recomandarea de COC trifazice. Migrenele preexistente contraindică metoda;

8. *infecțiile urinare* sunt mai frecvente;

9. *dereglările menstruale*:

- amenoreea, care în cazul excluderii unei sarcini impune schimbarea pilulei monofazice cu una fazică;

- sângerările intermenstruale, care reflectă un nivel hormonal sub pragul de sângerare, impun trecerea la pilula monofazică sau cu doze mai mari;

- sindromul de tip premenstrual (manifestat prin retenție hidrică, mastodinie, modificări afective), care apare în cazul pilulelor cu preponderență estrogenică, poate fi înlăturat prin schimbarea tipului de pilulă;

10. *leucoreea* abundentă este produsă de ectropionul cervical, patologie benignă frecvent întâlnită în cazul utilizării pilulelor. COC cu acțiune puternic progestagenă pot induce uscăciunea mucoasei vaginale. Sunt necesare investigații pentru excluderea patologiei inflamatorii;

11. *mastodinia* – însoțită sau nu de tensiune mamară, poate apărea la primul ciclu și dispare ulterior;

12. *cloasma* (melasma) indusă de componenta estrogenică dispare după întreruperea administrării sau la preparate cu doze mai mici;

13. *modificările imunității*, mai slabe decât în timpul sarcinii, au un efect pozitiv asupra bolilor tiroidiene și negativ în tenosinovite și lupusul eritematos sistemic.

Indicații și mod de administrare

COC sunt indicate pentru cuplurile care necesită o protecție cu maximă eficacitate, în special la debutul vieții sexuale. Uneori, ele pot fi prescrise și pentru motive medicale ca: *dismenoreea, ciclurile menstruale neregulate, sindromul premenstrual, menoragia, endometrioza și prevenirea bolii chistice ovariene*. Ele sunt recomandabile și la pacientele cu antecedente sau risc de sarcină ectopică și boală inflamatorie pelvină.

Pilula trebuie luată zilnic la aceeași oră, eficacitatea depinzând în mod esențial de utilizarea corectă. Pilula uitată trebuie luată cât mai curând în primele 12 ore care urmează; pentru următoarele 7 zile vor fi utilizate metode suplimentare de protecție.

Primul ciclu de contracepție orală începe în ziua 1 sau 5 a menstruației, cu recomandarea ca în cazul începerii după ziua a 3-a să se utilizeze pentru primele 7 zile și alte metode contraceptive suplimentare.

Monitorizarea se face prin controale periodice, primul după primele 3 luni de utilizare și apoi la fiecare 6 luni. Perioada de utilizare pentru femeile sănătoase poate fi îndelungată, ani de zile, fără a necesita întreruperi periodice.

Contraindicații absolute

- *afecțiunile cardio-circulatorii* prezente sau preexistente: tromboza arterială sau venoasă, cardiopatia ischemică, hipertensiunea esențială sau indusă anterior de pilule;
- prezența unor factori de risc pentru *tromboză*: hiperlipidemiile familiale, anomaliile cunoscute ale coagulării sau fibrinolizei;

- condiții favorizante de *ischemie cerebrală*: migrenă severă sau cu focalizare, atacurile ischemice tranzitorii fără cefalee;
- *valvulopatiile*, în special cele cu hipertensiune pulmonară;
- *anemia falciformă*;
- *hepatopatiile*: icterul colestatic de sarcină din antecedente, icterul recurent, tulburările de excreție hepatică (sindromul Dubin-Johnson, sindromul Rotor), hepatita epidemică (până la 3 luni după normalizarea funcțiilor hepatice), adenoamele hepatice, litiaza biliară, porfiriile;
- *afecțiuni* influențate defavorabil de steroizii sexuali: herpes gestationis, sindromul uremic hemolitic, corcea;
- *neoplasmele steroid-dependente* (cancerul de sân și genital);
- sângerările genitale nediagnosticsate;
- sarcina;
- alergiile la steroizii din pilulă;
- boala trofoblastică recentă, până când HCG este absentă în sânge și urină;
- teama femeii de pilulă, care nu a putut fi înlăturată prin counselling.

Contraindicații relative

- prezența mai multor factori de risc pentru arteriopatie: fumatul, vârsta de peste 40 de ani, dislipidemiile, obezitatea, diabetul zaharat, antecedentele familiale cardio-vasculare. Coexistența mai multor astfel de factori poate fi considerată drept o contraindicație absolută;
- hiperprolactinemia;
- oligomenoreea;
- depresiunea severă;
- o perioadă de 4 săptămâni preoperator și minimum două săptămâni postoperator sau după imobilizare;

- afecțiunile sistemice cronice: boala Crohn, diabetul, sindroamele de malabsorbție, afecțiunile renale cronice.

Pilula cu progestagen (POP = progestagen only pill) (minipilula)

Definiție. Sunt contraceptivele orale care conțin o microdoză de progestagen fie din grupa norethisteronului, fie din cea a levonorgestrelului. Pilula cu progestagen se ia regulat, zilnic, fără pauză, indiferent de sângerare.

Mecanismul de acțiune – se bazează pe transformările mucusului cervical, care se îngroașă, este redus cantitativ și devine impenetrabil pentru spermatozoizi. Acest efect este observabil la 2 ore după administrare și diminuează semnificativ după 20-22 de ore. În plus, sunt induse modificări biochimice la nivelul endometriului care îl fac nefavorabil pentru implantare.

Eficacitate: este mai scăzută decât aceea a COC. Rata eșecurilor variază între 0,3-5/100 femei/an. Corectitudinea administrării POP este esențială în privința eficacității, deoarece intervalul permis pentru „pilula uitată” este de maximum 3 ore.

Modul de administrare. Prima pilulă trebuie luată în prima zi a menstruației, după care se continuă zilnic la aceeași oră cu câte o pilulă, fără pauză. Administrarea fără întrerupere ajută femeia să nu-și uite pilula zilnică.

Acțiunea POP nu este interferată de antibiotice, cu excepția rifampicinei, care, ca și ceilalți inductori enzimatici, reprezintă o contraindicație a metodei.

Indicații. Administrarea POP asociază o bună eficacitate cu lipsa unor efecte secundare majore și modificări minime în metabolismul glucidic și lipidic.

Sunt indicate la următoarele categorii:

- persoanele ce prezintă contraindicații sau efecte adverse la administrarea COC;
- vârsta peste 45 de ani, în absența fumatului și peste 35 ani în prezența factorilor de risc, în special fumatul;

- diabetul, obezitatea;
- hipertensiunea în tratament;
- migrene;
- femeile în perioada alăptării.

Contraindicații

- absolute:
 - prezența sau riscul afecțiunilor cardio-vasculare severe;
 - sângerările genitale nediagnosticate (pentru a evita confuzia cu sângerările neregulate induse de POP);
 - sarcina;
 - maladia trofoblastică recentă, până la negativarea dozărilor HCG în urină;
 - neoplasmele genito-mamare;
- relative:
 - sarcina ectopică în antecedente;
 - chisturi ovariene funcționale.

Efecte secundare

1. tulburări menstruale:
 - sângerări neregulate, cu cicluri de 25-35 zile, care deseori ajung, treptat, la o ritmicitate acceptabilă. Sângerarea persistentă sau abundentă impune schimbarea progestagenului sau a metodei;
 - amenoreea, determinată de anovulație, poate apărea în special la femeile mai în vârstă;
2. mastodinia, tranzitorie, impune uneori schimbarea progestagenului;
3. creșterea relativă a incidenței sarcinilor ectopice.

c. Preparatele lunare

Pentru a reduce posibilitatea de a uita pilula zilnică au fost imaginate preparatele lunare.

Preparatul lunar oral include combinația dintre o tabletă de 30 mg de quinestrenol (un estrogen cu acțiune prelungită) luată în ziua I-a a ciclului și o tabletă de progestagen cu acțiune scurtă, luată în ziua a 22-a a ciclului.

Variantele injectabile ale preparatului lunar sunt Cyclofem, care conține 5 mg estradiol cypionat și 25 g medroxiprogesteron acetat, și Mesigina, care conține 5 mg estradiol valerat și 50 mg norethisteron, având o eficacitate comparabilă cu cea a COC și un bun control al ciclurilor.

2. Contracepția injectabilă

Cele mai larg utilizate contraceptive injectabile sunt:

a. medroxiprogesteron acetat depot (DMPA, Depo-Provera).

Se administrează sub formă de injecție intramusculară profundă la fiecare 3 luni;

b. norethisteron enantat (NET-EN, Noristerat, Norigest). Este un preparat ulcios care se administrează intramuscular, la fiecare 8 săptămâni în primele 6 luni de utilizare, apoi la 8-12 săptămâni.

Mecanism de acțiune. Contraceptivele injectabile acționează prin inhibarea ovulației la nivel hipotalamic prin scăderea nivelurilor serice ale LH-ului, FSH-ului și estradiolului endogen la limita inferioară; la aceasta se adaugă efectul progestagenic asupra funcțiilor tubare, endometriale și ale mucusului cervical.

Eficacitatea este foarte înaltă.

Rata eșecurilor este de 0,5-1,5 sarcini/100 femei/an.

Administrare. Perioada optimă de începere a contracepției injectabile este cea a primelor 7 zile ale ciclului menstrual dar administrările ulterioare pot fi mai puțin riguroase ca moment, avându-se în vedere marca eficacitate a preparatelor. Administrarea precocă, post partum, poate determina hemoragii importante, fiind permisă doar după 6 săptămâni.

Avantaje:

- acceptabilitate bună și distribuire ușoară;
- nu există posibilitatea „pilulei uitate”;
- eficacitate crescută în comparație cu COC;
- perioadă îndelungată de acțiune;
- permite supravegherea periodică medicală.

Dezavantaje:

- în cazul apariției de efecte adverse, acțiunea sa nu poate fi întreruptă brusc;
- necesită personal calificat.

Efecte adverse

• tulburările menstruale sunt foarte frecvente, variind de la amenoree și oligomenoree până la sângerări neregulate frecvente, prelungite și rareori foarte abundente; în 0,5% din cazuri se impune tratamentul acestor metroragii cu estrogeni sau chiuretaj uterin; după întreruperea administrării, tulburările menstruale dispar în cursul primelor 6 luni;

• reluarea ovulației și fertilității necesită, în medie, 5-7 luni putându-se prelungi la 2 ani;

• creșterea în greutate, cefalea, edemele, amețelile, oboseala, iritabilitatea sunt discrete și rar întâlnite;

• modificările biochimice ale toleranței la glucoză, ale metabolismului calciului și ale unor aspecte imunologice sunt subclinice.

Efecte benefice:

- scad incidența și gravitatea inflamațiilor pelvine, endometriozei, candidozei vaginale, neoplasmului ovarian și endometrial.

Indicații

- pacientele care necesită contracepție eficientă dar au contra-indicații pentru estrogenoterapie (ex.: tromboza venoasă profundă etc.) sau DIU;
- femeile care au dificultăți în administrarea corectă a pilulei;
- endometrioza;
- menoragia;
- anemia falciformă.

Contraindicațiile:

- absolute: sunt aceleași ca și în cazul POP
- relative:
 - nuliparele și femeile care doresc spațierea nașterilor, datorită posibilei și imprevizibilei întârzieri în reinstalarea fertilității;
 - orice contraindicație a COC;
 - teama legată de metoda contracepției injectabile, neîndepărtată de counselling.

Deoarece induce anovulație, contraceptivele injectabile nu sunt contraindicate în cazurile cu sarcină ectopică în antecedente.

3. Contracepția prin implante subdermale

Implantul subdermal Norplant constă din șase mici capsule din silastic amplasate subdermal, care eliberează levonorgestrel (36 mg), ca substanță activă, în cantitate de circa 80 $\mu\text{g}/24$ ore în primele săptămâni, nivel care diminuează ulterior la circa 30 $\mu\text{g}/24$ ore. Nivelul sanguin este constant și echivalent cu cel obținut prin utilizarea mini-

pilulelor, fără a avea fluctuațiile zilnice ale acestuia, ceea ce explică eficacitatea mai ridicată. Durata de utilizare este de 5 ani.

În prezent, se află în stadiul de cercetare Norplant 2, care este un sistem de implant de numai două capsule; de asemenea, au mai fost realizate un tip de implant denumit Capronor, având o singură capsulă biodegradabilă ce conține levonorgestrel și este eficientă 18 luni.

Modul de acțiune

1. suprimarea la nivel hipotalamic a descărcării bruște de LH, responsabilă de ovulație;
2. modificarea mucusului cervical în sensul creșterii vâscozității și densității sale;
3. supresia modificărilor endometrului.

Indicații

- femeile ce doresc o contracepție de durată, dar nu permanentă, și la care nu pot fi utilizați estrogeni, DIU sau contraceptivele injectabile.

Contraindicații

- tratamente cu anticoagulante în curs;
- metroragiile nediatezate;
- sarcina;
- diatezele hemoragice;
- afecțiunile hepatocelulare (ex: hepatita virală în curs);
- afecțiunile maligne genito-mamare;
- afecțiunile cardio-vasculare.

Efecte secundare

- dereglări menstruale (amenoree, sângerări neregulate, metroragii) care impun un diagnostic corect; în cazul sarcinii, implantele se extrag;

- infecția la locul implantării este foarte rară; se impune utilizarea unei asepzii stricte.

Implantarea și extragerea. Momentul ideal este în primele 7 zile ale ciclului menstrual, imediat după avort sau după naștere, dacă femeia nu alăptează.

Locul implantării: la nivelul brațului sau antebrațului (față internă), strict subdermal, pentru a putea fi ușor îndepărtate, utilizând o mică incizie ce nu necesită sutură. Implantarea și extragerea se fac sub anestezie locală.

Extragerea trebuie efectuată după 5 ani de utilizare, datorită scăderii eficacității metodei, în cazul apariției unei sarcini sau din motive medicale sau personale (capsulele neextrase nu afectează sănătatea).

Avantaje

- eficacitatea;
- acceptabilitatea mare;
- lipsa toxicității și efectelor metabolice;
- independența față de momentul actului sexual;
- reversibilitatea rapidă.

Dezavantaje. Necesită o bază clinică și un personal cu pregătire specială.

4. Contracepția prin inele vaginale eliberatoare de progestageni

Inelul vaginal eliberator de progestageni este fabricat dintr-un cauciuc special, cu silicon, și conține 5 mg de levonorgestrel care este eliberat la o rată de 20 $\mu\text{g}/24$ ore. Inelul este introdus profund în vagin în timpul menstruației de către femeie și trebuie înlocuit la fiecare 3

luni. Progestagenul absorbit modifică mucusul cervical și histologia endometrului, realizând astfel acțiunea contraceptivă.

Efectele secundare constau în sângerări.

Rata eșecurilor este de aproximativ 3 sarcini la 100 femei/an.

B. CONTRACEPȚIA INTRAUTERINĂ. DISPOZITIVELE INTRAUTERINE (DIU)

Definiție. Dispozitivele intrauterine sunt obiecte produse dintr-un material solid, care se introduc în cavitatea uterină în scop contraceptiv. O altă denumire este cea de sterilet.

Clasificare. Există două varietăți de DIU:

- *inerte*, fabricate din plastic (polietilenă impregnată cu bariu) sau oțel, având dimensiuni mai mari și constituind prima generație de DIU. Ele au fost produse într-o mare varietate de forme, având tendința de a ocupa o suprafață cât mai mare din cavitatea uterină. Au o durată de utilizare nelimitată;

- *biologic active*, eliberatoare de *cupru, argint, aur sau substanțe hormonale* care reprezintă DIU din generația a doua. Acestea sunt formate dintr-un suport de plastic acoperit parțial cu Cu, Ag, Au sau hormoni. Cele mai cunoscute DIU moderne sunt în formă de 7, T și Multiload. DIU care posedă 375-380 mm^2 suprafață acoperită cu Cu, au o durată de utilizare de minimum 6 ani, cele de tipul Progestasert, în formă de T, au o membrană permeabilă de polimer eliberatoare de progesteron la o rată controlată de 65 $\mu\text{g}/24$ ore și au o durată de utilizare de 1 an. *DIU cu fixare endometrială* reprezintă cel mai nou tip, aflat în prezent în stadiul de cercetare.

Mecanismul de acțiune:

• *împiedică fecundația* prin alterarea capacității de fertilizare a spermatozoidului și ovulului precum și prin inhibarea transportului tubar al ovulului și a migrării spermatozoizilor prin mucusul cervical și prin secrețiile din cavitatea uterină;

• *împiedică implantarea*, fie prin distrugerea oului, fie prin eliminarea sa, datorită activității uterine crescute, motilității tubare perturbate și inducerii *luteolizei*. Reacția complexă produsă la nivel uterin include:

- modificări biochimice și vasculare specifice *reacției de corp străin*, cu prezența histaminei, a prostaglandinelor și a unor enzime proteolitice;
- modificări traumatice endometriale (reversibile);
- modificări mecanice, dependente de dimensiunile DIU;
- modificări imunologice și modificări hormonale (blocarea receptorilor estrogenici și progesteronici endometriali).

Prezența cuprului amplifică acțiunea contraceptivă a DIU prin stimularea reacției de corp străin, accentuarea modificărilor biochimice, enzimatică și de receptor și prin acțiunea directă, toxică, asupra gameților, blastocistului și a transportului acestora.

DIU eliberatoare de hormoni produc în plus alterări ale mucusului cervical, suprimarea proliferării endometriale și inhibarea transportului tubar.

Indicații și contraindicații

Indicația utilizării DIU trebuie deci strict individualizată, anamneza și examenul ginecologic fiind absolut necesare pentru eventuala excludere sau amânare a pacientelor. DIU nu interferează cu activitatea sexuală și reprezintă, pentru o largă categorie de femei,

o metodă contraceptivă sigură, eficientă și reversibilă, lipsită de efecte sistemice.

Candidatele ideale la contracepția intrauterină sunt femeile sănătoase, aflate într-o relație maritală stabilă, care au născut cel puțin un copil. Față de tinerele nulipare necăsătorite, majoritatea specialiștilor manifestă reticențe pentru contracepția cu DIU.

Contraindicațiile DIU sunt:• *absolute:*

- sarcina;
- sângeri genitale anormale;
- inflamații pelvine active;
- patologie cu transmitere sexuală;
- sarcină ectopică în antecedente;
- anomalii ale uterului (malformații congenitale, fibromioame, hipoplazie uterină);
- alergii la cupru sau la alt constituent al DIU.

• *relative*

- vârstă sub 20 de ani;
- nuliparitatea;
- anemiile;
- menoragiile, dismenoreea severă;
- parteneri sexuali multipli;
- boli cu risc crescut de bacteriemie: valvulopatiile, nefropatiile ce impun dializă sau transplant, afecțiunile tratate cu imunosupresoare, imunodepresia (SIDA);
- uterul cicatricial și stenozele cervicale;
- sarcina ectopică în antecedente.

Eficacitate

Rata de eșec pentru DIU moderne este de 1,5-2%.

Alegerea steriletului se face ținând cont în primul rând de factorii clinici și individuali (ex.: paritatea) și în al doilea rând de designul dispozitivului și prețul său de cost.

Insertia

Momentul optim este în timpul menstruației sau imediat după aceasta (zilele 3-6 ale ciclului menstrual). Insertia tardivă crește frecvența apariției unor complicații ca durerea, sângerarea, sarcini accidentale. Insertia postabortum și postpartum nu presupune o creștere a reacțiilor adverse, dar trebuie luate precauții speciale pentru a asigura poziționarea corectă a DIU și a evita perforația. Riscul expulziilor spontane este mai mare în aceste situații și la femeile care alăptează.

Tehnica inserției implică următorii timpi: examenul genital bi-manual, introducerea valvelor și aseptizarea colului uterin, fixarea colului cu pensa, explorarea uterului cu histerometrul, pregătirea DIU și introducerea sa prin canalul cervical, urmând instrucțiunile speciale pentru fiecare tip, îndepărtarea tubului tutore și a pensei de col, secționarea firelor la circa 3 cm de orificiul extern al colului.

Pacienta trebuie învățată să-și verifice singură existența firelor și trebuie avertizată asupra complicațiilor posibile. I se dă indicația de a reveni în cazul apariției unui simptom alarmant.

Complicațiile determinate de inserția DIU pot fi precoce (la inserție) sau tardive.

Complicațiile precoce sunt:

- *atacul vaso-vagal* determinat de manevrele asupra colului uterin, urmat foarte rar de crize de tip convulsiv;
- *alcaloze* prin polipnee, urmată de tetanie;
- *perforația*, rară (sub 1‰), mai frecventă la femeile aflate în postpartum, produsă cu histerometrul sau de DIU, uneori clinic „mută”, impunând extragerea DIU.

Complicațiile tardive sunt:

- *sarcina intrauterină* care poate apărea fie cu dispozitivul în situ (la 2/3 din cazuri), fie după expulzia sau perforația rămase necunoscute. Apariția sarcinii impune extragerea DIU și evacuarea sarcinii, evoluția acesteia putând antrena complicații septice redutabile;

- *sarcina ectopică* constituie 3-4% dintre sarcinile apărute pe DIU și este mai frecvent asociată cu DIU eliberatoare de progesteron și cu antecedentele de inflamație pelvină;

- *durerea*, sub formă de crampă uterină sau durere lombară joasă, este persistentă, spre deosebire de cea tranzitorie survenită post inserție și poate indica una din următoarele eventualități: dimensiunile prea mari ale DIU, inflamație, sarcină ectopică, expulzie parțială;

- *sângerarea* se poate manifesta prin tendința la menstruații mai lungi și mai abundente sau prin prezența unor mici sângeri intermenstruale în primele luni după inserție. În aceste cazuri se poate încerca un tratament cu antiinflamatoare nesteroidice, în special cu inhibitori de prostaglandinsintetază (indometacin, aspirină) și cu agenți antifibrinolitici.

- *expulzia spontană* poate apărea mai ales în timpul primelor trei luni după inserție sau postpartum; sunt expulzate în special DIU prea voluminoase sau încorect plasate; rata expulziilor scade cu vârsta și paritatea;

- *dispariția firelor* se poate produce într-una din următoarele situații: sarcină, ascensionarea lor în uter sau canalul cervical, expulzia DIU, perforații nediate diagnosticate, cu migrarea DIU în peritoneu;

- *infecțiile pelvine* se referă la inflamațiile care ascensionează prin colul uterin spre uter, trompe și ovare și care se pot complica cu leziuni severe ale epiteliului tubar, urmate de obstrucție tubară și creșterea posibilității apariției sarcinii ectopice și infertilității. Ele pot

avea forme clinice diverse, de la inaparente la severe; în 80% din cazuri au o etiologie cu transmitere sexuală incluzând gonococul, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis și actinomicoza; în cazurile cu manifestări inflamatorii acute spitalizarea bolnavei și tratamentul intensiv cu antibiotice pot rezolva aceste complicații; în caz contrar după 48 de ore se extrage DIU.

Alte situații care impun extragerea DIU:

- dorința unei sarcini;
- sarcina, apărută accidental;
- inflamațiile acute pelvine;
- tumoră malignă de endometru sau col;
- perforația sau expulzia parțială;
- sângerări excesive, care induc anemii;
- menopauza (după un an de la ultima menstruație);
- la expirare, pentru DIU cu cupru sau progesteron.

Supravegherea constă în examinarea în primele 3 luni post-insertie și apoi anual sau bianual.

C. CONTRACEPȚIA PRIN METODE DE BARIERĂ

Înainte de introducerea contracepției hormonale și a dispozitivelor intrauterine contraceptivele de barieră au fost metodele cele mai răspândite. Ele capătă o importanță crescută în sfera planificării familiale, pe de o parte datorită temerilor legate de efectele secundare ale altor metode și pe de altă parte prin rolul lor recunoscut în împiedicarea bolilor cu propagare sexuală.

Avantaje:

- absența efectelor sistemice și adverse însemnate;
- absența influențării ciclurilor menstruale și lactației;

- reversibilitate bună;
- asigurarea unui grad de protecție împotriva bolilor cu transmitere sexuală, inclusiv a virusului papilomatozei genitale și virusului herpetic tip 2 implicate în oncogeneza cervicală, precum și a virusului imunodeficienței umane.

Dezavantaje:

- rata crescută a eșecurilor;
- prețul relativ mare;
- interferența cu activitatea sexuală;
- acceptabilitatea limitată de factorii cultural/educaționali.

Modul de acțiune

Contraceptivele de barieră au 2 componente: *mecanică* și *chimică*.

Componenta mecanică (diafragme, cupole cervicale, prezervative) împiedică penetrarea spermatozoizilor în canalul cervical, iar componenta chimică (spermicidul) distruge sau inactivează spermatozoizii.

Contraceptivele de barieră moderne sunt:

- a. diafragmele
- b. cupolele cervicale
- c. prezervativele
- d. spermicidele
- e. bureții vaginali

a. *Diafragmele.* Sunt calote concave confecționate dintr-un cauciuc special (latex) subțire, având o margine metalică flexibilă. Ele sunt destinate să acopere exocolul și peretele vaginal anterior în întregime pentru a preveni astfel inseminarea directă; constituie în

același timp, și un suport pentru spermicid, element esențial în obținerea unei protecții contraceptive maxime. Au mărimi diferite, dimensiunea necesară fiind estimată printr-un examen vaginal digital.

Diafragma este introdusă și extrasă de pacientă (învățată în prealabil să o folosească). Ea trebuie menținută în vagin cel puțin 6 ore după contactul sexual.

Utilizarea diafragmei impune existența unui planșeu pelvi-perineal normal care să-i asigure conținția (după fiecare naștere trebuie reverificată acuratețea dimensiunilor sale).

Contraindicațiile sunt anomalii anatomice (de ex. prolapsul genital), retroversia uterină accentuată sau intervenții chirurgicale cervico-vaginale. În condițiile utilizării corecte, rata eșecurilor este de 3 sarcini la 100 femei / an.

b. *Cupolele cervicale*. Sunt confecționate din cauciuc, plastic sau metal, având, în general, forme de degetar. Sunt de mai multe dimensiuni și fixarea lor se face pe exocol printr-un efect de ventuză.

Se utilizează în asociere cu un spermicid, iar poziționarea și extragera se efectuează de către femeie în aceleași condiții ca și pentru diafragmă.

Sunt indicate în cazurile în care diafragmele nu pot fi utilizate.

Rata eșecurilor este mai mare (10-15 sarcini/100 femei/an).

c. *Prezervativele*. Denumite și condoame, sunt fabricate din latex sau plastic subțire, prelubricate prin adăugare de silicon și ambalate ermetic.

Nu au efecte secundare și împiedică considerabil răspândirea bolilor cu transmitere sexuală.

Dacă utilizarea lor este corectă și consecventă, rata eșecurilor este de 3 la 100 femei/an în cazul cuplurilor cu motivație puternică, și de 12-18 la 100 femei/an, în general.

Prezervativul feminin sau vaginal este o metodă nouă, aflată încă în curs de cercetare. Este reprezentat de un tub din poliuretan elastic, închis la un capăt, cu posibilitatea de fixare la nivel vaginal și vulvar. Are utilizare unică. Prezintă avantajul că oferă femeii încă o posibilitate de protecție. Rata eșecurilor este de 2,6% femei/an.

d. *Spermicidele*. Sunt substanțe chimice care inactivează și distrug spermatozoizii. Se introduc în vagin, cât mai aproape de col, cu puțin timp înaintea contactului sexual. Principalele substanțe active care acționează ca surfactanți, sunt nonoxynol-9, octoxynol-9, menfegol și clorura de benзалconium.

Ele se pot prezenta sub formă de creme, geluri, spume, filme, tablete spumante sau ovule. Utilizate împreună cu contraceptivele mecanice își cresc semnificativ eficacitatea.

Spermicidele oferă protecție împotriva bolilor cu transmitere sexuală.

Rata eșecurilor este mare, pe loturi neselectate fiind de peste 15% femei/an.

e. *Bureții vaginali*. Sunt bureți de poliuretan moale, de formă rotundă, cu diametrul de 5,5 cm, impregnați cu spermicid, pe care-l eliberează prin umezirea cu apă înainte de aplicare. Datorită formei, ei acoperă ușor exocolul. Pot fi introduși în vagin imediat, înainte de contactul sexual sau până la 24 ore înainte. Se extrag după 6 ore de la contactul sexual.

Buretele contraceptiv este o alternativă foarte convenabilă pentru femeia aflată în perioada premenopauzală, care nu necesită un grad înalt de protecție.

Rata eșecurilor este de 7-12 sarcini la 100 femei/an și s-au înregistrat rare cazuri de alergii.

D. CONTRACEPȚIA PRIN METODE NATURALE

Se poate realiza prin următoarele procedee:

Coitus interruptus (retragerea);

Abstinența periodică;

Alăptarea la sân.

Coitus interruptus (retragerea). Reprezintă, probabil, cea mai veche și mai obișnuită metodă de contracepție masculină utilizată și astăzi în multe țări. Ea constă în retragerea penisului din vagin înaintea ejaculării. Siguranța metodei depinde de abilitatea bărbatului de a-și recunoaște faza preejaculatorie și autocontrolul său în acest timp.

Avantaje:

- poate fi utilizată oricând;
- nu necesită cheltuieli.

Dezavantaje:

- implică o motivație puternică;
- impune un autocontrol deosebit din partea bărbatului;
- înregistrează eșecuri de 12-25 sarcini la 100 femei/an.

Acastă metodă nu poate fi utilizată de adolescenți și de bărbații având tendința de ejaculare precoce.

Abstinența periodică. Include metodele de planificare familială naturală bazate pe înțelegerea ciclului menstrual și pe identificarea momentului de apariție a ovulației, astfel încât contactul sexual să poată fi evitat în timpul perioadei de maximă fertilitate.

Succesul acestor metode depinde de posibilitatea de a identifica faza fertilă a fiecărui ciclu menstrual și de capacitatea cuplului de a-și modifica comportamentul sexual în această fază.

Contraindicații:

- femeile cu cicluri menstruale neregulate;

- imediat după o sarcină;
- în perioada alăptării;
- în premenopauză.

Metodele naturale de identificare a fazei fertile a ciclului menstrual:

- a. metoda calendarului;
- b. metoda temperaturii bazale
- c. metoda mucusului cervical;
- d. metoda simpto-termală;
- e. palparea cervicală.

Metoda calendarului (metoda Ogino-Knauss). A fost una dintre primele metode utilizate pentru a determina „perioada sigură”, adică nefertilă, și se bazează pe înregistrarea numărului de zile ale ciclurilor menstruale cele mai lungi și cele mai scurte, calculând din prima zi a menstruației pentru ultimele 12 cicluri. Este utilizată o formulă care ține cont de o serie de principii fiziologice de bază, adică:

- durata de timp în care spermatozoizii prezenți în tractul genital sunt capabili să fertilizeze (care este de trei zile);
- durata de timp în care ovulul poate fi fertilizat (care este de 1 zi);
- variația posibilă în timp a momentului ovulației corelată cu data probabilă a menstruației următoare.

În mod obișnuit, ovulația are loc cu 14 zile înaintea primei zile a menstruației următoare, dar uneori ea poate apărea precoce, cu 16 zile înainte, sau tardiv, cu 12 zile înaintea menstruației, data precisă a apariției sale neputând fi prevăzută. Deci prima zi fertilă a ciclului este cu 3 zile înaintea primei zile posibile a ovulației și ultima zi fertilă este ziua ce urmează ultimei zile posibile a ovulației, adică respectiv a 19-a și a 11-a înainte de începutul următorului ciclu.

Metoda nu este recomandabilă pentru femeile cu cicluri foarte neregulate și în general are o rată mare a eșecurilor, de 15-25 sarcini la 100 femei/an. Este recomandabilă combinarea sa cu alte metode naturale mai eficiente.

Metoda temperaturii bazale. Se bazează pe creșterea temperaturii bazale a corpului, care apare după ovulație și care poate fi utilizată pentru a identifica zilele sigure (nefertile) din faza postovulatorie a ciclului. Această creștere a temperaturii se datorează secreției de progesteron, care este termogenetic.

Temperatura se ia zilnic, dimineța la trezire, în același mod, 3 minute, și este înregistrată pe un grafic, astfel încât creșterea să se poată observa. Ea crește cu 0,2-0,4°C imediat după ovulație și rămâne astfel, în platou, până la începutul menstruației. După 3 zile în care temperatura s-a menținut crescută se consideră că ovulul nu mai poate fi fertilizat și activitatea sexuală poate fi reluată, cu riscuri mici de apariție a sarcinii.

Este important să fie recunoscute și excluse alte cauze ce pot determina creșterea temperaturii.

Dezavantaje. Această metodă limitează activitatea sexuală la faza postovulatorie a ciclului, deoarece perioada „sigură” din faza preovulatorie nu poate fi determinată.

Avantaje. Utilizarea corectă, condiționată de gradul de educație și motivație a cuplului, duce la o rată a eșecurilor de sub 6 sarcini la 100 femei/an.

Contraindicații. Metoda nu este indicată la femeile cu ciclurile menstruale foarte neregulate.

Metoda mucusului cervical (metoda Billings). Prin această metodă, femeia este învățată să-și evalueze efectele modificărilor hormo-

nale din cursul ciclului menstrual asupra mucusului cervical (cantitate, consistență, filanță etc.), astfel încât să poată recunoaște semnele apropiării ovulației.

Pentru utilizarea acestei metode, femeia trebuie învățată timp de câteva luni să-și identifice momentul ovulator după semnele menționate.

Metoda indică o perioadă de abstință mai redusă, dar rata eșecurilor este mai mare de 25-35 sarcini la 100 femei/an.

Metoda simpto-termală. Combină metoda temperaturii bazale și a mucusului cervical cu observarea unor semne și modificări fiziologice care pot indica ovulația.

Pentru determinarea fazei infertile preovulatorii se utilizează metoda mucusului cervical, iar pentru cea postovulatorie ambele metode și eventual prezența unor simptome secundare, ca: durerea intermenstruală, sângerarea intermenstruală, mastodinia, edemele, modificările psiho-emoționale.

Eficacitatea metodei simpto-termale este exprimată printr-o rată a sarcinilor accidentale de 20 la 100 femei/an.

Avantajul constă în scurtarea perioadei de abstință, iar dezavantajul major îl constituie necesitatea motivației foarte puternice care să determine femeia să-și înregistreze și interpreteze multitudinea de semne ovulatorii.

Palparea cervicală. Este constituită de autoexaminarea prin palpare a colului uterin și constatarea că în perioada ovulatorie acesta capătă o poziție mai înaltă, devine mai moale și orificiul său extern este întredeschis.

Metoda nu a căpătat o dezvoltare suficientă pentru a permite evaluarea eficacității sale.

În ciuda ratei înalte a eșecurilor pe care le implică, abstinerea periodică rămâne singura alegere pentru indivizii sau cuplurile care nu pot sau nu doresc să utilizeze alte metode de reglare a fertilității din diferite motive.

Alăptarea la sân. Este demonstrat faptul că alăptarea la sân duce la o amânare în reluarea menstruației, ovulației și concepției, motiv pentru care aceasta a fost și este mult utilizată în scopul spațierii nașterilor.

Studiul fiziologiei amenoreei de lactație evidențiază rolul esențial al suptului, care prin intermediul axului hipotalamo-hipofizo-ovarian duce la scăderea nivelului gonadotrofinelor și inhibarea activității ovariene.

Factorii determinanți ai infertilității de lactație sunt:

- durata prelungită a perioadei de alăptare la sân;
- frecvența și durata supturilor;
- abstinerea practică la unele populații;
- malnutriția.

Deși utilizat pe scară largă în unele comunități în curs de dezvoltare, alăptatul prelungit la sân în scop contraceptiv are o rată înaltă de eșecuri, de 45 sarcini la 100 femei/an, ceea ce face necesară utilizarea metodelor moderne de contracepție în această perioadă (vezi contracepția în timpul alăptării).

E. STERILIZAREA CHIRURGICALĂ VOLUNTARĂ

Este denumită și *contracepție chirurgicală* sau *permanentă* și poate fi masculină sau feminină; este cea mai bună alegere pentru cuplurile care au realizat numărul dorit de copii.

Avantaje:

- este cea mai eficace metodă contraceptivă;
- nu necesită utilizarea constantă a unei metode, controale regulate, cumpărarea de contraceptive;
- este un procedeu simplu, realizat într-o singură etapă, cu riscuri minime de morbiditate sau mortalitate, dacă este efectuat conform standardelor medicale.

Dezavantaje:

- necesită o echipă antrenantă și materialele corespunzătoare.

Eficacitatea exprimată prin rata eșecurilor este de 0,005-0,04 sarcini accidentale la 100 persoane sterilizate/an.

Indicații:

- obstetricale:
 - femei cu mai multe nașteri;
 - femei peste 35 de ani;
 - femei cu complicații obstetricale în antecedente;
 - femei cu mai multe cezariene în antecedente;
 - femei cu afecțiuni care contraindică sarcina sau alte metode de contracepție;
- neobstetricale:
 - la cerere, după un counselling adecvat.

Aspecte legale și etice

Sterilizarea este un act medical legal în cele mai multe state, fie prin consemnarea sa ca atare, fie în absența interzicerii sale. În România nu există specificații ale legii privitoare la sterilizarea chirurgicală voluntară. Din punct de vedere etic, medicul o poate practica sau nu, în funcție de convingerile sale. Principala responsabilitate etică a echipei ce o practică (medic și consilier) este de a se asigura asupra consimțământului informat al persoanei.

Counselling-ul trebuie să conducă la un *consimțământ voluntar și informat*, în scris, al persoanei, aptă din punct de vedere psihic, social și legal, să-l afirme și să-l semneze. Este recomandabil ca ambii parteneri să asiste la discuții și, de asemenea, dacă este posibil, să se lase un interval de timp între momentul counselling-ului și acela al practicării intervenției, timp în care persoana își poate schimba decizia în orice moment.

Sterilizarea feminină se poate efectua oricând, incluzând perioadele postpartum sau postabortum, dar este bine ca decizia să nu fie luată în timpul unui stress emoțional ca nașterea și avortul.

Factorii care trebuie evaluați în cazul recomandării sterilizării sunt: stabilitatea cuplului; starea de sănătate a copiilor; vârsta celui mai mic copil (peste 1 an).

Anestezia

Sterilizarea, atât feminină cât și masculină, se poate efectua sub anestezie locală, după o sedare prealabilă. Uneori, poate fi necesară anestezia generală, care impune prezența medicului anesteziat.

Sterilizarea chirurgicală masculină – vasectomia. Este o intervenție simplă de mică chirurgie, care se poate practica ambulator. Printr-o incizie unică sau dublă de 0,5-1 cm în porțiunea superioară a scrotului, se evidențiază canalele deferente din cordonul spermatic drept și stâng care se ligaturează sau se diatermocoagulează, împiedicând astfel eliminarea spermatozoizilor.

Efecte secundare și complicații

- reacții alergice la antiseptice sau anestezic local;
- hipotensiune și bradicardie reflexă intraoperatorie, foarte rar;
- edeme și dureri scrotale;
- orhita granulomului spermatic;

- reanastomozarea spontană a vasului.

Rezultate. Succesul intervenției poate fi afirmat după obținerea a două spermograme consecutive cu spermatozoizi absenți.

Contraindicațiile. Sunt relative, fiind reprezentate de: infecții locale ale pielii sau infecțiile tractului genital (necesită tratament anterior intervenției), varicocelul, hidrocelul, hernia inghinală, criptorhidia, intervențiile chirurgicale anterioare pe scrot, tumorile intrascrotale.

Dificultăți. Intervenția este ușoară și eficientă, dar necesită o motivație considerabilă pentru a „convinge” bărbatul s-o accepte, deoarece mulți o confundă cu castrarea sau se tem de o reducere a posibilităților sexuale postoperator și de acumularea periculoasă a spermatozoizilor.

Sterilizarea chirurgicală feminină. Se realizează prin ocluzia trompelor uterine, ceea ce face imposibilă întâlnirea dintre ovul și spermatozoid.

Modalitățile de acces la trompele uterine sunt:

- pe cale abdominală, prin: *minilaparotomie postpartum* sau *la interval*, *laparoscopie* sau *laparotomie*;
- pe cale vaginală, prin *colpotomie* sau *culdoscopie*;
- pe cale transcervicală, prin *histeroscopie*

Minilaparotomia postpartum se poate practica în primele 48 de ore după naștere, utilizând o incizie de 1,5-3 cm semicirculară la nivelul marginii inferioare a cicatricei ombilicale, prin care trompele uterine pot fi ușor evidențiate datorită poziției înalte a fundului uterin.

Minilaparotomia la interval se poate practica oricând, inclusiv postabortum, printr-o incizie de 2-5 cm transversală suprapubiană prin care sunt abordate trompele uterine cu ajutorul mobilizării uterului cu un elevator special.

Laparoscopia utilizează laparoscopul, sub anestezie generală sau locală, cu ajutorul căruia se vizualizează și se ocluzionează trompele. Este contraindicată în: obezitate de grad mare, antecedente inflamatorii pelvine sau peritoneale severe, abdomen cicatricial, afecțiuni cardio-pulmonare grave.

Laparotomia implică o incizie de peste 5 cm efectuată supra-pubian, sub anestezie generală sau regională, fiind indicată la obeze și la pacientele cu patologie pelvină inflamatorie sau intervenții chirurgicale pe pelvis în antecedente.

Colpotomia sau *culdoscopia* sunt metode de excepție, care utilizează o incizie înaltă la nivelul fundului de sac vaginal posterior. Sunt mai puțin sigure și eficiente, sunt dificil de practicat, au o rată mai mare de complicații și eșecuri.

Calea transcervicală utilizează histeroscopia în sterilizarea non-chirurgicală, aflată încă în studiu experimental, și include obstrucționarea trompelor prin introducerea unei substanțe chimice sclerozante (de ex. un compus fenolic, quinacrina sau metilciano-acrilat) sau a unui dop transcervical.

Modalitățile de obstrucție tubară sunt: *ligatura tubară* cu sau fără excizia unei porțiuni de trompă, *aplicarea de benzi ocluzive, inele sau clipsuri, electroagularea trompelor*.

Complicațiile sunt rare:

- infecția;
- hematoame sau hemoragie intraperitoneală;
- leziuni ale viscerelor abdominale;
- eșecul sterilizării, cu apariția sarcinii (caz în care frecvența sarcinilor ectopice crește).

Mortalitatea este sub 6 la 100.000 intervenții.

Contraindicațiile sunt relative și temporare:

- sarcina;

- infecțiile pelvine acute;
- cardiopatiile, pneumopatiile, hipertensiunea, diabetul, sindroamele hemoragipare, malnutriția, anemia severă, tumorile pelvine, sindromul aderential pelvin sau abdominal, obezitatea.

Reversibilitatea. Deși pacienții trebuie să considere de la început procedeul de sterilizare masculină sau feminină aplicat ca definitiv, aproximativ 1% dintre aceștia solicită la un moment dat o intervenție de reversibilitate. Reversibilitatea este posibilă, dar succesul său este condiționat de metoda de ocluzionare utilizată, procentul sarcinilor obținute fiind redus.

F. CONTRACEPȚIA ÎN SITUAȚII PARTICULARE

1. Contracepția la adolescente

Până în prezent nu există o metodă contraceptivă considerată pe deplin adecvată pentru adolescente, ca grup. De aceea alegerea unui mijloc contraceptiv este o problemă strict individualizată, în care trebuie luate în considerație următoarele elemente:

- vârsta;
- activitatea sexuală, ca frecvență și număr de parteneri;
- factorii personali, culturali și ambientali (atitudinea partenerului, părinților și familiei);
- riscul de infecție, pe baza antecedentelor și numărului de parteneri;
- riscul asociat sarcinii;
- contraindicațiile medicale;
- disponibilitatea avortului;
- paritatea – se includ sarcinile accidentale din antecedente.

Alegerea metodelor:

a. *contracepția hormonală*. COC pot fi utilizate, deși se recomandă prudență la persoanele foarte tinere, la care sunt preferabile alte metode până la stabilirea unor cicluri regulate. Dacă adolescentele active sexual nu pot utiliza alte metode, este preferabilă administrarea COC, deoarece consecințele sociale, medicale și psihologice ale sarcinii și avortului depășesc pentru această categorie de vârstă toate rezervele fiziologice. COC au un efect protector față de afecțiunile inflamatorii pelvine; complicațiile cardio-vasculare sunt rare în acest grup. Este preferabilă pilula combinată cu doze mici.

b. *dispozitivele intrauterine* nu sunt recomandabile adolescențelor nuligeste, care probabil au mai mulți parteneri sexuali, fiind deci expuse afecțiunilor inflamatorii pelvine.

c. *contracepția de barieră*. Diafragmele pot fi o metodă bună, în condițiile unei motivații și instruirii adecvate, dar problemele ridicate de utilizarea lor corectă sunt o dificultate pentru adolescente. Prezervativele corect utilizate sunt unul dintre mijloacele cele mai adecvate acestui grup de vârstă, având multiple avantaje – absența efectelor secundare, procurarea ușoară, fără prescripție medicală, și faptul că oferă o protecție față de bolile cu transmitere sexuală. Ele impun însă o motivație fundamentată și cunoștințe adecvate.

d. *contracepția prin metode naturale* duce, în general, la o rată deosebit de ridicată a eșecurilor.

e. *sterilizarea chirurgicală* voluntară constituie o metodă de excepție pentru acest grup, motivată numai de circumstanțe medicale speciale.

2. *Contracepția la femeile peste 35 de ani*

Acestea reprezintă cel puțin 20% dintre solicitantele unei metode contraceptive și necesită o atenție deosebită, deoarece sarcina

la această vârstă prezintă riscuri crescute materno-fetale. Caracteristicile acestui grup, care pot influența alegerea și folosirea unei metode contraceptive, sunt:

- fertilitatea mai redusă;
- impactul negativ foarte puternic al unei sarcini nedorite;
- caracteristicile comportamentului sexual (cupluri monogame, frecvența redusă a contactelor sexuale);
- frecvența crescută a unor afecțiuni: obezitatea, diabetul, hipertensiunea, afecțiuni genitale;
- fumatul.

De aceea, cu ocazia counselling-ului este necesară și o consultație medicală generală.

Alegerea metodelor

a. *sterilizarea chirurgicală voluntară* poate fi considerată drept cea mai bună alegere, obiectivul vizat fiind întreruperea fertilității. Ca regulă generală, vasectomia este un procedeu mai sigur decât sterilizarea feminină. Pentru femeile mai în vârstă este importantă cântărirea riscurilor legate de sterilizare în raport cu numărul anilor pentru care este necesară contracepția.

b. *contracepția intrauterină* reprezintă o metodă bună pentru acest grup de vârstă, datorită acțiunii îndelungate, eficiente și fără efecte sistemice. DIU se extrage la un an după ultima menstruație. Contraindicațiile sunt: fibromul uterin și metroragia nediagnosticată.

c. *contracepția de barieră* poate fi utilizată datorită următoarelor avantaje: motivația mai puternică; lubrifierea produsă de spermicide; absența efectelor secundare. Dezavantajele care pot ridica probleme sunt: rata ridicată a eșecurilor; dificultatea utilizării diafragmei datorită laxității vaginale; acceptabilitatea diminuată a prezervativului în cazul tulburărilor de erecție.

d. *contracepția prin metode naturale*. Abstința periodică poate fi ușor acceptată, dar prezența ciclurilor menstruale anovulatorii la femeia în premenopauză perturbă interpretarea datelor metodelor naturale.

e. *contracepția hormonală*. COC nu sunt recomandabile datorită riscurilor cardio-vasculare, fumatului, obezității. În situații particulare, COC minidozate pot fi utilizate, dar este foarte important ca femeia să fie ținută sub supraveghere medicală. Contracepția cu progestageni (minipilula, preparate injectabile, Norplant) este în studiu.

3. Contracepția în timpul alăptării

Relația alăptare-fertilitate. Amenoreea asociată alăptării prelungește joacă un rol major în reglarea naturală a fertilității. Studii recente arată o mare variabilitate a duratei perioadei de alăptare, de amenoree și a duratei infertilității de lactație în cadrul diferitelor populații.

Variabilele care joacă un rol major în privința amenoreei și infertilității includ: durata alăptării, frecvența și durata suptului, diversificarea alimentației sugarului, starea nutrițională a mamei, factorii geografici, sociali și culturali.

Contracepția post partum

Momentul începerii contracepției depinde de următorii factori:

- apariția primei menstruații;
- introducerea suplimentelor de lapte și alimentației diversificate în dieta sugarului;
- trecerea a aproximativ 6 luni de la naștere;
- posibilitatea accesului la consult medical în vederea contracepției.

Femeile care nu-și alăptează nou-născuții nu au contraindicații medicale din acest punct de vedere în alegerea unei metode de contra-

ceptic, deși perioada de lehuzie necesită considerații speciale pentru anumite metode.

Pentru femeile care alăptează trebuie selecționate acele metode care, în afară de asigurarea unei contracepții eficiente, să nu afecteze alăptarea sau sănătatea sugarului. Aceste condiții limitează mult posibilitatea alegerii, contracepția nonhormonală devenind prioritară.

Alegerea metodelor

a. *dispozitivele intrauterine* nu au influență negativă asupra lactației sau a creșterii sugarului. Au avantajul că sunt foarte eficiente. Inserția se poate face chiar în post partum, acordând o atenție deosebită amplasării corecte și evitării perforației.

b. *sterilizarea chirurgicală voluntară* post partum este indicată pentru femeia aflată deja în spital pentru naștere. Decizia trebuie luată numai după un counselling atent, preferabil înainte de debutul travaliului. Avantaje: tehnica sterilizării post partum este mai ușoară; nu prelungește durata spitalizării; nu obligă femeia să revină ulterior, fapt dificil uneori chiar în prezența unei motivații puternice.

c. *contracepția cu progestageni*, incluzând pilula cu progestagen, preparatele injectabile și implantul subdermal nu afectează cantitatea și calitatea laptelui matern și nici durata de lactație, nivelul de steroid din lapte absorbit de sugar fiind mic. Problema consecințelor posibile pe termen lung ale transferului de steroizi la copilul alăptat este în studiu.

d. *contracepția de barieră*, este eficientă mai ales în această perioadă de fertilitate redusă. Reamintim că după naștere mărimea diafragmei trebuie reevaluată.

e. *contracepția prin abstință periodică* are dezavantajul că în această perioadă recunoașterea ovulației este problematică, restabilirea menstruațiilor este imprevizibilă, primele cicluri sunt neregule.

late și poate exista o secreție de estrogeni neasociată ovulației care poate interfera interpretarea datelor.

f. *contraceptivele orale combinate*, indiferent de doza de estrogeni, au un efect negativ asupra cantității și calității laptelui matern și reduc durata lactației. COC nu trebuie recomandate în primele 6 luni după naștere sau până la suprimarea alăptării copilului.

4. *Contracepția la femeile cu boli cronice*. Prezintă unele aspecte particulare datorate în special posibilității apariției complicațiilor induse reciproc de prezența sarcinii și a bolii și impune aplicarea unor metode contraceptive cu eficiență maximă.

Alegerea metodelor

- tulburările psihice
 - COC, implantele, preparatele injectabile și DIU sunt metode de elecție;
 - utilizarea metodelor de barieră trebuie încurajată, pentru a evita riscul bolilor cu transmitere sexuală.
- coagulopatiile
 - COC sunt indicate pentru a preveni chisturile ovariene hemoragice și menoragiile;
 - preparatele cu progestageni sunt indicate în cazurile de tromboze.
- dislipidemiile
 - COC minidozate pot fi utilizate dacă tratamentul afecțiunii este eficient; se va monitoriza lipidograma la 3-6 luni;
 - POP, preparatele injectabile și DIU sunt acceptabile.
- hipertensiunea
 - COC minidozate sunt permise la femeile tinere sub tratament antihipertensiv eficace, fără alți factori de risc și sub monitorizare atentă;

– preparatele injectabile, implantul, DIU, POP sunt recomandabile femeilor mai în vârstă, fumătoare, cu valori ale TA insuficient controlate de tratamentul antihipertensiv.

• diabetul

– COC minidozate sunt permise la femeile tinere fără afectare vasculară;

– preparatele injectabile, implantul, DIU, POP sunt recomandabile femeilor mai în vârstă, cu afectare vasculară.

• migrena

– COC sunt permise sub monitorizare atentă la migrenele fără aură și fără simptome neurologice;

– implantul și preparatele injectabile sunt o altă alternativă.

• epilepsia

– sunt recomandate preparatele injectabile, DIU sau COC cu 50 µg estrogeni în compoziție, deoarece acestea nu favorizează apariția crizelor comițiale; anticonvulsivantele reduc semnificativ eficacitatea COC și a implantelor.

5. *Contracepția postcoitală (de urgență)*

Este destinată femeii expuse unui contact sexual neprotejat sau unui viol, pentru a preveni apariția sarcinii. Deoarece implantarea oului fertilizat se produce în a șasea zi de la concepție, acest interval oferă posibilitatea de a împiedica apariția sarcinii chiar după fertilizare.

Metodele recomandate sunt:

a. *contracepția orală hormonală cu estroprogestative*. „Pilula de a doua zi” (metoda Yuzpe) constă în administrarea într-un interval de 72 de ore de la expunere a unei prize de 2 tablete de contraceptive orale combinate conținând 50 µg etinilestradiol + 250 µg levonorgestrel per tabletă, urmată de o altă priză de 2 tablete după 12 ore (în

total, 100 µg etinilestradiol + 1 mg levonorgestrel). Acest procedeu trebuie considerat ca o excepție și nu ca o metodă de rutină, iar eficiența sa este strict legată de respectarea intervalului de 72 de ore în care trebuie administrat. Contraindicațiile sunt aceleași cu ale contracepției hormonale amintite într-un capitol anterior. Efectele secundare posibile sunt: grețuri și vărsături; sângerări neregulate; mastodinie; cefalee. Femeia trebuie reexaminată după o lună, pentru excluderea diagnosticului de sarcină în cazul eșecului metodei și pentru alegerea unei metode contraceptive de durată. Rata eșecurilor este 0,5-1,7%, în funcție de utilizarea corectă și expunerea multiplă.

b. *Contracepția cu estrogeni.* Administrarea de estrogeni în doze mari, în primele 72 de ore după contactul sexual neprotejat, evită apariția sarcinii printr-un mecanism care implică alterarea motilității tubare, interferarea activității luteale prin intermediul prostaglandinelor și modificări endometriale. Se administrează etinilestradiol 5 mg/zi, zilnic, 5 zile. Rata eșecurilor este de 0,15%.

c. *contracepția prin DIU cu cupru* necesită aplicarea în intervalul primelor 5 zile care urmează contactului sexual neprotejat. Metoda poate fi utilizată în cazurile în care estrogenii sunt contraindicați, dar trebuie luate precauții speciale la nulipare, având în vedere riscurile bolii inflamatorii pelvine. Eficacitatea este de aproximativ 98%, incidența sarcinii ectopice rămânând neschimbată.

d. *contracepția cu antigonadotrofine* (Danazol, 600 mg, 2 doze la 12 ore) are acțiune androgenică slabă și nu a intrat în practica curentă, datorită efectelor secundare specifice. Rata eșecurilor este de 2%.

e. *contracepția cu substanțe antiprogesteronice.* Au fost testate clinic RU 486 (Mifepristone) în doză unică de 600 mg, un antagonist al progesteronului aparținând derivaților de sinteză 19-norsteroidici și Epostane, inhibitor al 3 beta-hidroxisteroid dehidrogenazei,

care împiedică conversia pregnenolonului în progesteron. Ambele preparate s-au dovedit foarte eficiente în contracepția postcoitală, sunt lipsite de efecte secundare și pot induce și avortul. Deoarece determină apariția menstruației în decurs de 72 de ore de la administrare, a fost propusă chiar utilizarea acestora sub formă de contraceptiv oral, cu administrare lunară în doză unică.

Contracepția reprezintă un domeniu fertil pentru cercetarea actuală, care este orientată spre descoperirea unor noi mijloace și perfecționarea celor existente, în scopul de a se apropia cât mai mult de calitățile contraceptivului ideal. Problemele aflate în studiu în acest moment se referă la: analogii de GnRH, vaccinurile contraceptive (anti-spermatozoid, anti-ovul, anti-HCG), vaccinurile antitrofoblastice, contraceptivele hormonale pentru bărbați, noi tehnici de sterilizare masculină, contracepția prin prostaglandine și antiprogestagene.

INFERTILITATEA CUPLULUI

Definiție

Absența sarcinii după o perioadă de 1 an în care, în cadrul unui cuplu aflat la vârsta fertilă, s-au consumat raporturi sexuale ritmice, fără utilizarea mijloacelor contraceptive.

Frecvența

Această stare este observată la 10-15% din cupluri. Reprezintă o problemă comună în practica medicală, situație cu care medicul generalist este din ce în ce mai des confruntat. Infertilitatea este o problemă de cuplu în care pot interveni foarte numeroase mecanisme perturbate în desfășurarea lor între gametogeneză și nidație.

În cca 15% din cazuri, după un bilanț complet, cauza nu poate fi decelată. Cazurile cu infertilitate de cuplu inexplicabilă se caracterizează prin:

- examen fizic normal, nici un antecedent ginecologic remarcabil;
- frecvența normală a raporturilor sexuale;
- cicluri menstruale regulate, curba temperaturii bifazică, faza luteală de 12 zile sau mai mult;
- test Hühner normal;
- cel puțin două spermograme normale;

- cel puțin două spermograme normale;
- dozări hormonale cu rezultate normale;
- HSG și celioscopie negative.

Clasificare

Infertilitatea primară se definește prin absența oricărui antecedent gestațional. În infertilitatea secundară sarcina nu este posibilă, în antecedente existând unul sau mai multe episoade gestaționale, indiferent de evoluția lor (sarcină la termen, avort, sarcină ectopică). Termenul „sterilitate” este utilizat în cazurile în care capacitatea fertilă este compromisă definitiv.

Generalități

Se descriu factori feminini și masculini care explică infertilitatea. Cercetarea cauzei (cauzelor) infertilității este de lungă durată și complexă. Această cercetare interesează ambii parteneri (în special în cazurile cu infertilitate primară).

Dacă la problemele tehnice, clinice și paraclinice se adaugă implicațiile psihologice, perturbările emoționale profunde pe care le poate induce ideea de infecunditate, se poate înțelege că din punct de vedere medical, problema trebuie abordată cu profesionalism, insistență și realism față de speranțele cuplului.

Examenul cuplului se realizează în mai multe etape. De multe ori, prima consultație este făcută de medicul generalist (medicul de familie). Interogatoriul, realizat în cursul acestui prim examen, trebuie să precizeze o serie de elemente: motivația cuplului, durata infertilității, vârsta partenerilor, data căsătoriei, ce tip de contracepție a fost utilizat și de când s-a renunțat la contracepție, caracteristicile

vieții sexuale, condiții de viață, antecedente feminine (infecții, tulburări menstruale, intervenții chirurgicale, evoluția eventualelor sarcini anterioare), antecedente masculine (evoluția pubertății, infecții epididimotesticulare, chirurgia herniilor, intoxicații profesionale).

Examenul clinic ginecologic trebuie să consemneze următoarele:

- tipul constituțional (talie, greutate);
- pilozitate (axilară, pubiană);
- volumul și consistența sânilor, eventuale scurgeri mamelonare;
- aspectul organelor genitale externe, col și gleră cervicală (EV);
- poziția, volumul, consistența uterului, caracterele anexelor (EVD).

Examenul clinic al partenerului va avea în vedere:

a. cercetarea semnelor de hipogonadism: fenotipul, diametrele biacromial și bitrohanterian, gradul masculinizării, ginecomastia, anosmia etc.

b. examenul organelor genitale externe: testicul (poziție, volum, consistență, sensibilitate) epididim și deferent (prin manevra Chevassu – testicul fiind prins între police și index, se palpează capul epididimului, la nivelul polului antero-superior și corpul, coada epididimului, ansa epididimo-deferențială și deferentul, la marginea posterioară a testiculului);

c. examenul penisului, prostatei, veziculelor seminale.

În urma primului examen se pot degaja următoarele concluzii:

- cauza este evidentă (malformații, intersexualitate, antecedente chirurgicale semnificative); această eventualitate este cea mai rară;
- cauza poate fi suspectată;
- datele interogatorului și examenului fizic sunt negative; se recomandă cercetarea curbei menotermice, aspectul gherei și efectuarea testului postcoital.

De la această etapă investigațiile sunt orientate spre factorii feminini sau masculini și se realizează în medii specializate.

Vom prezenta factorii feminini de infertilitate (cervico-vaginali, uterini, tubari, ovarieni) cu date de fiziologie, etiologie, diagnostic și tratament. Infertilitatea masculină va constitui un subcapitol separat. În încheiere vor fi expuse date legate de procrearea asistată medical și de noile sale posibilități.

Capitolul privind infertilitatea este un capitol vast, cu un pronunțat caracter de sinteză a cunoștințelor de ginecologie. Desigur, datele legate de fiziologia și patologia diferitelor structuri antrenate în funcția de reproducere, incluse în cursul de *Obstetrică și Ginecologie*, nu pot fi reluate din lipsă de spațiu și pentru evitarea repetărilor. Ele rămân utile și valabile pentru înțelegerea și însușirea noțiunilor cuprinse în capitolul „Infertilitatea cuplului”.

FACTORII CERVICO-VAGINALI

Frecvența

Dețin 3-5 % din etiologia infertilității feminine.

Noțiuni de fiziologie

La nivelul colului există două tipuri epiteliale: pavimentos și cilindric secretor. Cel secretor produce gherea cervicală, cu următoarea compoziție:

- gel semisolid (glicoproteine ce formează o rețea tridimensională al cărei aranjament este diferit în funcție de secrețiile de estrogeni și progesteron);

- plasma (electroliți, lipide, aminoacizi, enzime, imunoglobuline);
- componenta celulară.

Principalele proprietăți ale gherei:

- cristalizare (una din cele mai sensibile proprietăți la acțiunea hormonilor, accentuată de estrogeni, diminuată de progesteron);
- vâscozitate (minimă în perioada perioovulatorie; accentuată de progesteron);
- adezivitate;
- filanță.

Funcțiile gherei cervicale:

- migrarea spermatozoizilor (maximă în perioada ovulației; se pot dezvolta incompatibilități gheră – spermatozoizi);
- capacitatea spermatozoizilor (ameliorarea calităților lor prin incubare în canalul cervical);
- selectarea fizică;
- funcția bacteriostatică.

Etiologie

Vaginul și colul uterin pot fi factori de infertilitate prin afectarea proprietăților morfo-funcționale în cadrul unor stări patologice:

- agenezii vaginale, septuri;
- hipoplazii;
- inflamații (vaginite, cervicite);
- fibromiomul cervical;
- sinechii cervicale;
- modificări ale gherei de ordin imunologic.

Citokinele sunt implicate în infertilitatea masculină sau feminină. Prezența interferonului γ sau TNF α în tractul reproductiv femi-

nin, ca efecte ale infecției sau activării antigenelor seminale, poate inhiba motilitatea spermatozoizilor și capacitatea lor fertilă. Ghera cervicală ce conține TNF α poate afecta potențialul de penetrare al celulelor masculine contribuind la condiția colului de factor de infertilitate.

Ghera poate conține și anticorpi antispermatozoizi. În cazul autoimunizării (bărbat), spermatozoizii nu pătrund în gheră datorită unei reacții între anticorpii fixați pe membrana spermatică și receptorii nespecfici ai fracțiunii Fc a imunoglobulinelor din gheră.

În izoimunizări (femeie), spermatozoizii difuzează, mai mult sau mai puțin, în gheră, apoi își pierd mobilitatea.

Diagnostic

• EV: aspectul mucoasei, eventuale scurgeri, formațiuni, suprafața exocolului, gheră cervicală;

• FCB, culturi și antibiogramă;

• FCD, colposcopic, test Lahm-Schiller;

• histerometria, histerografia, histeroscopia (pot decela modificări ale endocolului: formațiuni papilare sau criptice, polipi, cicatrici);

• cercetarea gherei cervicale: cantitate, claritate, vâscozitate, filanță, pH, cristalizare; cristalizarea și filanța facilitează accesul spermatozoizilor în cavitatea uterină; pH-ul intervine în metabolismul spermatozoizilor;

• teste de penetrare *in vivo*: testul postcoital (Sims-Hühner) evidențiază capacitatea de pătrundere, migrare și supraviețuire a spermatozoizilor în gheră; se execută în perioada ovulatorie (determinată prin curba menotermică sau ecografică) prin recoltare de gheră cervicală, la 6 până la 20 ore de la un raport sexual complet și cerce-

tare la microscop; rezultatele pot fi negative (nici un spermatozoid mobil pe câmp) sau pozitive, în diferite grade, cel puțin 5 spermatozoizi mobili pe câmp; se poate executa testul fundic postcoital (la 18-24 ore);

- alte tipuri de teste: teste *in vitro*, teste încrucișate (penetrarea și supraviețuirea sunt comparate cu un martor).

Tratament

- antiinflamator (se execută după examene citologice și bacteriologice și constă în administrare locală de antibiotice, vaginal și endocervical, diatermocoagulări);

- pentru ameliorarea troficității cervicale și ameliorarea calităților gherei se pot administra estrogeni și/sau gonadotrofine; sunt autori care consideră că gherea cervicală anormală explică până la 18% din cazurile de infertilitate; tratamentele cu HMG, în doze mari, comportă riscul hiperstimulării (20-25% sarcini multiple); din acest motiv, au fost propuse doze reduse (5-7 flacoane pentru un ciclu);

- chirurgical (septuri, stenoze, sinechii);

- gherea incompatibilă: după o verificare a calităților gherei și spermei se poate proceda la recomandarea raporturilor sexuale protejate (2-6 luni, în ideea dispariției anticorpilor antispermatozoizi) sau la însămânțarea intracorporală; inseminarea artificială este destinată facilitării ascensiunii spermatozoizilor spre ovocit; această metodă obține rezultate bune în cca 65% din cazuri; data la care se efectuează inseminarea este un factor esențial (de aceea, cunoașterea gradului maturității foliculare este foarte importantă).

FACTORUL UTERIN

Frecvența

Prin factorul uterin trebuie înțeleasă participarea corpului uterin la procesul reproducerii. Ea poate fi implicată în 5% din totalul cauzelor de infertilitate.

Noțiuni de fiziologie

Endometrul se află sub influența secrețiilor de estrogeni și progesteron. Cea mai importantă modificare, în perspectiva implantării, este răspunsul la acțiunea progesteronului, care induce transformarea secretorie progresivă. Orice factor care influențează răspunsul endometrului poate reduce rata sarcinilor.

Funcțiile endometrului:

- secretorie (secreție intracelulară de glicogen și secreție glandulară de proteine, mucine, glicogen, fosfolipide, vitamine);
- funcția menstruală;
- facilitarea ascensiunii spermatozoizilor;
- acțiunea antimicrobiană;
- asigurarea supraviețuirii și nidației oului, sediu al placentăției.

Etiologie

➤ Anomalii congenitale:

- agenezii unilaterale (uter unicorn) sau bilaterale (sindrom Rokitansky-Küster-Hauser);
- uter bicorn, septat;
- hipoplazie, deplasări;

➤ Anomalii dobândite:

- inflamații (endometrita specifică sau nespecifică);
- distrofii endometriale (favorizate de endometrioză sau fibromiomatoză);

• sinechiile (cicatrici aderențiale care interesează endometrul pe întinderi variabile) reprezintă factori nefavorabili pentru fiziologia reproducerii la nivel uterin, mediu ostil pentru spermatozoizi și ou, dificultăți de implantație și placentatie; clasificarea histeroscopică a sinechiilor distinge 3 clase:

- clasa I (ușoare), interesează mai puțin de 1/3 a cavității, ambele orificii tubare fiind vizibile;
- clasa II (moderate), interesează până la 1/2 din cavitate, un singur orificiu tubar vizibil;
- clasa III (severe), interesează mai mult de 1/2 din cavitate, nici un orificiu tubar vizibil.

Diagnostic

- anamneza;
- EV și EVD;
- HSG (permite aprecieri în legătură cu o serie de eventualități: anomalii de formă și de volum în caz de hipoplazii sau malformații, patologie intracavitară: polipi endometriali, fibroame submucoase sau interstițiale, sinechii);
- celioscopia;
- ecografia este un bun mijloc de diagnostic al malformațiilor, fibromatozei, formațiunilor parauterine; în general, se consideră că aportul ecografiei în bilanțul unui caz cu infertilitate este modest;
- celularitatea endometrială;
- biopsia endometrului: în cadrul bilanțului infertilității, BE se execută cu scopul decelării unor anomalii de tipul întârzierii matura-

ției endometrului sau al unei endometrite; insuficiența luteală poate fi definită ca un defect al secreției progesteronului de către corpul progestativ sau ca un defect al răspunsului endometrial la un stimul hormonal normal; BE, realizată între zilele 21 și 24, permite, cel puțin teoretic, o bună apreciere a calităților nidatorii ale mucoasei, martor al unui echilibru hormonal;

• histeroscopia este un examen care analizează existența anomaliilor puse în evidență prin HSG – fibrom, polip, sinechie – și decelază aspecte patologice pe care HSG nu le poate descoperi: unele forme de endometrită, distrofii vasculare; histeroscopia nu permite aprecierea permeabilității tubare; indirect, observarea unui ostium tubar contractil certifică această permeabilitate; histeroscopia este considerată un examen indispensabil atunci când HSG suspectează o patologie intrauterină.

Tratament

- principalul mijloc terapeutic al infecțiilor îl constituie antibioticele, administrate în funcție de antibiogramă, 8-10 zile, și în timpul menstruației; în formele hemoragice se asociază estrogenoterapia;
- unele malformații beneficiază de tratament chirurgical (exemplu: pentru uterul septat sau bicorn se practică operația Strassmann);
- în hipoplazie se administrează tratament hormonal (progestative de sinteză, estrogeni local și general) și balneofizioterapie (RUS, irigații, nămoluri) cu scopul creșterii circulației locale și favorizării ameliorării concentrațiilor hormonale și troficității;
- în fibroamele dezvoltate la nivelul coarnelor uterine sau istmului se practică intervenții restrânse (miomectomie, miometrectomie);
- sinechiile pot fi tratate prin dilatații ale canalului cervical, chiuretajul cavității uterine și tamponarea cu meșe îmbibate cu

substanțe care să stimuleze proliferarea endometrului, să prevină infecția și reacolarea pereților; această metodă a fost foarte răspândită înainte de introducerea histeroscopiei; în ultimii 15 ani, histeroscopia este din ce în ce mai mult utilizată în diagnosticul și tratamentul patologiei intrauterine; îndepărtarea aderențelor este realizată la vedere, cu ajutorul unor microfoarfeci sau prin electrocauterizare; sinechiile pot fi tratate și chirurgical (operațiile Asherman, Musset).

FACTORUL TUBAR

Leziunile tubare reprezintă 30-50% din toate cauzele de infertilitate feminină. Factorul tubar este cel mai important dintre toți factorii etiologici ai infertilității feminine.

Noțiuni de morfofiziologie tubară

Trompa are o lungime de cca 12 cm și este divizată în 4 porțiuni (pavilionară, ampulară, istmică, intramurală). Diametrul lumenului este variabil: 0,2-0,4 mm în porțiunea intramurală, 0,25-2 mm în porțiunea istmică și până la 10 mm în cea ampulară.

Peretele tubar este format din 4 straturi concentrice: epiteliu cilindric unistratificat, țesut conjunctiv, tunică musculară, seroasă. Stratul epitelial este constituit din 2 tipuri celulare principale: secretorii și ciliate. Mucoasa este organizată în pliuri foarte ramificate, celulele ciliate predominând pe zonele înalte ale pliurilor.

Ascensiunea spermatozoizilor se realizează în 2 faze: una inițială, rapidă și alta tardivă, progresivă. Faza rapidă este efectul contractilității mucoasei uterine (stimulare sexuală externă, prezenta PGE_2 și $\text{PGF}_{2\alpha}$). Juncțiunii utero-tubare i s-au atribuit roluri de rezervor de

spermatozoizi și de selecție (date contradictorii). Se discută și despre un fenomen de capacitate a spermatozoizilor la nivelul uterului și trompelor. Coordonarea calităților spermatozoizilor cu transportul lor este fundamentală în perspectiva fecundației.

În general, se admite că fimbria realizează contactul cu suprafața ovarului prin contracțiile ligamentului tuboovarian și mezosalpinxului. Cilii care tapetează suprafața pavilionului vin în contact cu masa în interiorul căreia se află ovulul în momentul expulziei sale din foliculul rupt. Captarea masei ovocitare este eficientă în cca 60% din cicluri. Acest proces este favorizat de un curent peritoneal dirijat către pavilion și amplificat de presiunea intratubară negativă.

Motricitatea ciliară pare să joace un rol de prim ordin în transportul ovocitului și oului fecundat. Proporția celulelor ciliate este mai mare la nivelul pavilionului scăzând în regiunile ampulară și istmică. Numărul și comportamentul cililor se află sub influența estrogenică. Infecțiile tubare reduc numărul celulelor ciliate. Această deciliere explică, probabil, persistența infertilității după restabilirea permeabilității tubare.

Activitatea mioelectrică tubară, deosebit de complexă, este considerată ca un important factor în transportul gameților.

Rolul fluidului tubar este fundamental pentru supraviețuirea gameților și în procesele fecundației și transportului zigotului. Acest rol este realizat prin secrețiile celulelor epiteliale, lichidul de transsudare de la nivelul capilarelor tubare, lichid peritoneal ce conține și lichidul folicular în perioada ovulației. Acest fluid asigură metabolismul acrobic, suportul energetic (glucoza) și nutriția (proteine serice).

Secrețiile tubare posedă și un echipament enzimatic complex. Aceste enzime participă la dispersia celulelor *cumulus*-ului și la cli-

minarea compușilor de pe suprafața spermatozoizilor în sensul preparării capacitării. Există și o participare enzimatică în reglarea compoziției secreției tubare (pH, glicoliză). Mediul tubar este puțin favorabil unei dezvoltări embrionare prelungite.

Oul, încorporat în *cumulus*, efectuează un pasaj rapid al porțiunii distale a regiunii ampulare. El este reținut în apropierea joncțiunii istmo-ampulare timp de 72 de ore, interval în care este fecundat. Urmează o traversare rapidă a istmului. La cca 80 ore de la ruptura foliculului, blastocistul se află în cavitatea uterină.

Trompa (oviductul) este sediul întâlnirii gameților. Odată format, embrionul este condus în cavitatea uterină unde va atinge dezvoltarea completă. Infertilitatea de cauză tubară poate fi, deci, explicată de lipsa condițiilor favorabile realizării fecundației sau de imposibilitatea asigurării transportului gameților sau oului.

Etiologie

Factorii tubari pot fi grupați în 2 mari categorii: peritubari și tubari.

Factorii peritubari cuprind: obstrucții, cuduri, tulburări de motilitate și vascularizație induse prin diferite procese de vecinătate (aderențe, fibromioame, tulburări de statică uterină, tumori ovariene, apendicita).

Factorii tubari sunt inflamatori și neinflamatori și pot determina obstrucții sau tulburări ale vascularizației sau motilității tubare.

Factorii inflamatori dețin 60-80% din toată etiologia tubară. Inflamațiile pot fi specifice sau nespecifice și au drept rezultat constituirea de stenoze și obstrucții la diferite zone tubare; obstrucțiile distale determină constituirea unor dilatații cu diametre de până la 2 cm (sactosalpinx) sau mai mari de 2 cm (hidrosalpinx).

Factorii neinflamatori:

- endometrioza (20% din întreaga etiologie tubară);
- chiuretaje uterine traumatice, HSG, BE, histeroscopia, aplicarea steriletului executate în condiții improprii;
- intervenții chirurgicale pe uter sau/și ovare;
- diverticuli, distrofii, malformații.

Diagnostic

Se va cerceta dacă din antecedente pot fi reținute unul sau mai multe din următoarele elemente: infecții utero-anexiale, avorturi sau nașteri complicate cu infecții, manevre intrauterine (HSG, BE, IUTK, hidrotubații, histeroscopie) complicate, intervenții chirurgicale (uter, ovar, trompe, apendice), contracepție intrauterină.

Examenul clinic constă în EV și EVD.

Investigația paraclinică:

- IUTK (insuflarea utero-tubară kimografică) se execută în intervalul zilelor 8-11, și constă în insuflarea de CO₂, debit constant, 40 cm³/minut și urmărirea înregistrării pasajului în cavitatea abdominală;
- HSG (histero-salpingografia), examen radiologic ascendent, util pentru precizarea sediului obstrucției, existenței diverticulilor, polipilor, testării difuzării peritoneale a substanței de contrast (proba Cotte);
- celioscopia permite vizualizarea regiunilor pavilionară și ampulară (sinechii nedetectabile radiologic), microbiopsia fimbricii, necesară precizării caracterelor cililor și gradului inflamației mucoasei tubare;

- testul Speck constă în instilarea intrauterină de ser fiziologic și fenilsulfonftaleină; la 30 de minute de la ingestia de apă, se practică un cateterism vezical, urina fiind tratată cu o soluție alcalină; colorația roz-roșu este caracteristică probei pozitive;

- într-o perspectivă istorică, se poate constata că explorarea tubară a fost, inițial, extrem de grosieră pentru că IUTK permitea, cu aproximație, stabilirea permeabilității iar HSG procura imagini uneori greu de interpretat (doar proba Cotte dă indicații asupra existenței sau absenței permeabilității tubare).

În a doua perioadă a istoricului investigației tubare s-a constatat că deficiențele HSG în cercetarea endotubară pot fi eliminate prin datele furnizate de o nouă metodă: salpingoscopia. Salpingoscopia (tuboscopia) se realizează pe cale celioscopică sau histeroscopică (cateterizarea ostium-ului tubar până la joncțiunea ampulo-istmică, cu ajutorul unui fibroscop).

Se pare că examinarea primilor centimetri ai pavilionului și regiunii ampulare este cea mai utilă pentru că la acest nivel sunt localizate cele mai multe dintre sinechiile tubare.

Tuboscopia are și calități prognostice și terapeutice. Relevând aspecte de scleroză și/sau dispariția pliurilor normale, poate prevedea eșecul plastiei tubare sau reducerea șanselor obținerii unei sarcini. Prin tuboscopie se pot libera unele sinechii.

Dintre explorările de dată recentă fac parte și metodele histologice. Studiul cililor tubari, cu ajutorul microscopiei electronice furnizează unul dintre cele mai bune elemente de prognostic.

Posibilitățile actuale de care dispune explorarea tubară nu pot, totuși, realiza o evaluare exactă a stării trompelor și a proprietăților lor fiziologice.

Tratament

Tratamentul patologiei tubare poate fi medical sau chirurgical.

Tratamentul medical este general și local.

Tratamentul general este medicamentos (vaccinuri nespecifice, corticoizi, fenilbutazonă, alfa chimotripsină) și balnear (tamponamente și irigații vaginale, US). Tratamentul balnear mizează pe realizarea următoarelor efecte: accelerarea circulației utero-tubare, diminuarea stazei și edemului, ameliorarea troficității peretelui tubar, accelerarea cineticii.

Tratamentul medical local constă în instilații (perfuzii) utero-tubare cu amestecuri ce conțin antibiotice (rol bacteriostatic și bactericid), hidroclorid (antiinflamator, antiexudativ, antisclerozant), fermenți litici, novocaină (rol trofic, anestezic).

Instilațiile utero-tubare sunt indicate în obstrucțiile proximale sau pavilionare, în stenoze, după plastii tubare distale. Se efectuează în prima jumătate a ciclului, la una, două zile, după administrarea unui antispastic.

Tratamentul chirurgical trebuie să respecte următoarele principii:

- selectarea atentă a cazurilor (cauza tubară trebuie să fie unică);
- să fie realizată de specialiști antrenați;
- instrumentar adecvat;
- hemostază atentă, peritonizare perfectă;
- traumatism minim, umezirea permanentă a țesuturilor;
- tratament postoperator necesar evitării formării aderențelor (mobilizare precoce, tratament general, hidrotubații).

Există mai multe forme de tratament chirurgical: chirurgia macroscopică (clasică), microchirurgia, chirurgia per celioscop, chirurgia ce utilizează laserul.

Enumerăm câteva tipuri de intervenții realizate cu mijloacele chirurgiei clasice:

- salpingoliza (secționarea aderențelor peritubare);
- codonoliza (desfăcerea aderențelor franjurilor aglutinate, cu redeschiderea ostium-ului abdominal);
- salpingostomia (realizarea unui nou ostium tubar abdominal; poate fi terminală, medio-ampulară sau istmică);
- implantarea tubo-uterină;
- anastomoze tubare termino-terminale;
- plastia tubară.

Microchirurgia (chirurgie la microscop) a reușit să amelioreze rezultatele chirurgiei tradiționale. Poate realiza următoarele tipuri de intervenții: salpingoliza, salpingostomia, anastomoza utero-tubară sau medio-tubară. Cele mai tentante indicații rămân desterilizările (sterilizare prin clip) și leziunile ocluzive proximale.

Chirurgia per celioscop este o metodă dezvoltată în ultimii ani. Principala indicație este reprezentată de obstrucțiile tubare distale. Repermeabilizarea tubară prin neosalpingostomia celioscopică este similară celei obținute per laparotomie (cca 60%).

Laserul cu CO₂ poate fi utilizat în executarea salpingostomiilor. Chirurgia tubară nu mai este considerată o terapie eficientă a infertilității. Tehnicile noi nu i-au crescut eficiența.

FACTORUL OVARIAN

Frecvența

Patologia ovariană explică 20-25% din etiologia infertilității feminine.

Noțiuni de fiziologie

Funcția ovariană are un caracter ciclic al cărui fenomen central este ovulația. În urma acestui proces este furnizat ovocitul de ordinul II. După ovulație, celulele granuloase și tecii interne se luteinizează, foliculul matur ovulator transformându-se în corp progestativ.

Foliculogeneza este controlată de FSH, procesul ovulației și activitatea corpului progestativ aflându-se sub dependență LH. În prima parte a ciclului (faza foliculară) sinteza endocrină se face pornind de la colesterol acetat, pe calca Δ^5 pregnenolon, ajungându-se la Δ^4 androstendion și testosteron. Teaca internă este specializată în furnizarea precursorilor androgeni, granuloasa, prin procese de aromatizare, transformându-i în E₁ și E₂.

Etiologia

Afecțiuni congenitale. Disgenezile gonadale reprezintă o gamă largă de anomalii în dezvoltarea gonadelor, de la completa aplazie la defecte minore. Tipul disgeneziei depinde de stadiul dezvoltării gonadelor în care a survenit blocarea:

- sindromul Turner (complet) se datorează pierderii brațului scurt al cromosomului X. Acest braț posedă determinanți gonadali și extragonadali. La aspectul somatic cunoscut, se notează gonadele de aspect fibros („în bandelță”);
- disgenezia gonadală pură se caracterizează prin: fenotip feminin, schițe gonadale bilaterale, talie normală sau excesivă, infantilism sexual, cariotip 46/XX (mozaicuri sau 46 /XY);
- disgenezia gonadală mixtă: testicul anormal cu, sau fără ovar fibros, organe genitale externe ambigui, linii celulare cu cromosom Y;

- sindromul ovarelor paupere: capital folicular sărac, stromă fibroasă;
- sindromul Klotz: foliculi primordiali prezenți, insensibili la acțiunea gonadotrofinelor;
- testicul feminizant (pseudohermafroditism masculin): cariotip 46/XY, gonade masculine, lipsa sensibilității la secreția androgenică;
- sindroame hipotalamo-hipofizare cu influențe negative asupra funcției ovariene: sindromul De Morsier-Kallman, anorexia nervoasă, adenom hipofizar, sindroame amenoree-galactoree;
- afecțiuni ale tiroidei, CSR, obezitate.

Afecțiuni dobândite

- chisturi ovariene funcționale: foliculare, sub dependență FSH, cu secreție excesivă de estrogeni sau luteinice, sub dependență LH, reprezentând transformarea chistică, persistentă, a unui corp progestativ inițial normal;
- tumori active din punct de vedere endocrin (granuloasă, teacă, arenoblastom) sau nefuncționale (care produc distrucția parenchimului, compresia tubară, inhibiția controlaterală);
- inflamațiile determină distrofii, distrucții ale parenchimului, blocuri aderențiale;
- compromiterea parenchimului prin agenți ionizanți sau intervenții chirurgicale;
- endometrioza, o cauză rară;
- distrofiile pot fi polichistice, ecografice și micropolichistice; distrofia micropolichistică se caracterizează prin: spaniomenoree, amenoree (instalate progresiv), creștere ponderală, hirsutism, ovare mari, cu suprafață regulată, dură, nedureroasă, stromă hiperplazică;

- insuficiența fazei luteale constituie una din cauzele importante; poate fi indusă de numeroase circumstanțe: neuroendocrine (creșterea pulsilității LH, deficit de FSH în faza foliculară, *peak* de LH inadecvat, raport LH/FSH anormal, hiperprolactinemie), ovariene (reducerea numărului de foliculi primordiali, accelerarea luteolizei) și alți factori (hipoxie cronică, boli cronice, stress psiho-social, droguri);
- hiperprolactinemia explică aproximativ 20% din cazurile de anovulație; acționează prin:
 - scăderea producției de progesteron;
 - scăderea răspunsului celulelor granuloase la acțiunea LH;
 - efecte hipofizare;
 - efecte hipotalamice (scăderea pulsilității LH).

Diagnostic

- anamneza: caracterele ciclului menstrual, antecedente gestaționale, modificări endocrine, metabolice, nervoase (contextul somato-hormonal);
- examenul fizic: talie, caractere sexuale secundare, eventuale malformații, EV (trofocitate, gleră), EVD (uter, formațiuni parauterine);
- examene paraclinice:
 - explorarea foliculului: dozarea FSH plasmatic; testarea raportului LH/FSH (normal, 0,6 în faza foliculară, aproximativ 4 la ovulație, 1-2 în faza luteală precocă); dozarea estrogenilor (fenol steroizi urinari sau în plasmă);
 - teste de ovulație: determinarea (RIA) a *peak*-ului LH (precede ovulația cu 12-24 ore); dozarea progesteronului urinar (complexul pregnandioli are valori normale 3-8 mg/24 ore) sau plasmatic; curba

temperaturii bazale (are ca substrat efectul hipertermizant al progesteronului la nivel hipotalamic; se studiază momentul decalajului, durata sa și calitatea platoului hipertermic); FCH (postovulator se observă plicaturări celulare, tendință la grupare, creșterea indicelui picnotic); glera cervicală: cantitate, cristalizare, filanță, vâscozitate, caractere biochimice (NaCl, glucoză, proteine); biopsia de endometru: se efectuează în zilele 21-24 și testează receptarea acțiunii progesteronului;

– explorarea corpului progestativ: dozări ale progesteronului, prolactinei; biopsia de endometru; test de stimulare cu HCG (absența răspunsului certifică insuficiența); teste de stimulare – frenare (dexametazonă); ecografia (permite monitorizarea dezvoltării foliculare, aprecierea ovulației, detectarea prezenței corpului progestativ);

– explorarea hipotalamo-hipofizară: radiografie de șea; examen de fund de ochi; dozarea prolactinei serice; teste cu LHRH, clomifen sau combinate;

– studiul factorilor endocrini asociați: CSR (17 CS urinari totali sau fracționați – androsteronul și etiocolanolonul au origine comună, ovariană și suprarenaliană, DHEA are origine suprarenaliană; dozarea testosteronului plasmatic (65% origine CSR), teste de frenare cu dexametazonă, stimulare cu HCG); explorarea tiroidei;

– alte investigații: celioscopia, cu sau fără biopsia ovarului; examene citogenetice (cromatină, cariotip, dermatoglife); ecografie (sindromul luteinizării fără ovulație); examen ORL, EEG.

Principii terapeutice

• orice încercare terapeutică va fi precedată de o selecție a cazurilor (există situații compromise definitiv);

• pot fi aplicate tratamente diverse: antiinflamatorii, fizioterapie, chirurgical;

• tratamente hormonale:

- când axa hipotalamo-hipofizară este intactă, se administrează

Clomid;

- în hiperprolactinemii se indică Bromocriptina;

- glucocorticoizii se administrează în hiperandrogeniile suprarenaliene;

- gonadotrofinele se recomandă în insuficiențele hipofizare;

- insuficiențele hipotalamo-hipofizare se tratează în funcție de rezultatul testului cu GnRH: când testul este negativ se indică HMG/HCG (insuficiență hipofizară); dacă testul este pozitiv (insuficiență hipotalamică) se administrează GnRH (pulsatil).

Stimularea ovulației este indicată în distrofiile polichistice și sindroamele amenoree-glactoree. Pot fi utilizate diverse preparate: Clomifen (Clomid) cu acțiuni de stimulare hipotalamo-hipofizară a secreției de gonadotrofine și stimulare a steroidogenezei ovariene; tablete a 50 mg, maximum 200 mg/zi, din ziua a 5-a până în ziua a 9-a, durata maximă a tratamentului 6 cicluri, eficiență 75%; Ciclofenil, 3x200 mg/zi, din ziua a 5-a, 5 zile.

Tratamentul cu gonadotrofine se poate realiza după următoarea schemă: Humegon (FSH), 10-12 zile, 1-2 fiole/zi (realizarea maturității foliculare), Pregnyl (HCG), zilele 8, 11, 13 (favorizarea ovulației); principalul efect secundar este hiperstimularea și sarcinile multiple.

Tratamentul insuficienței luteale este controversat. Sunt autori care separă cazurile cu acest deficit în 2 grupe:

• insuficiență luteală secundară eliberării unui ovul de către un folicul imatur sau cu titruri de E_2 insuficiente pentru a realiza sinteza receptorilor progesteronici; tratamentul se face cu stimulatori ai ovulației și progesteron;

• insuficiența luteală pură (ovul matur, corp progestativ deficitar); tratament cu progesteron.

În sindroamele amenoree-galactoree și în hiperprolactinemii (fără galactoree) se administrează bromocriptina (Parlodel), 5 până la 15 mg/zi, per os; tratamentul se începe cu doze mai mici.

INFERTILITATEA MASCULINĂ

Frecvența

Statisticile mai vechi apreciau la 5-7% etiologia infertilității de cuplu explicată de factorul masculin. Studiile recente consideră că 40% dintre infertilitățile conjugale sunt explicate exclusiv prin factorul masculin.

Noțiuni de morfofiziologie

Gonada masculină este constituită din:

- matrice conjunctivă;
 - tubi seminiferi: epiteliul seminifer (sediul spermatogenezei) este constituit din celule somatice, celule Sertoli, celule germinale; spermatogeneza este un proces continuu, un ciclu complet (spermatogonie – spermatozoid) necesită, în medie, 74 zile;
 - celulele interstițiale (Leydig), sub influența LH, realizează sinteza androgenilor; testiculul secretă testosteron (care, la nivelul țesuturilor țintă, sub influența α reductazei, este transformat în dihidrotestosteron), androstendion, DHEA și alți steroizi (E_2 , 17 progesteron);
 - vase sanguine, limfatice, nervi.
- Scrotul este un țesut specializat în reglarea termică locală, importantă pentru funcția gonadei. În afara testiculului, conține vasele deferente, nervi, mușchiul cremasterian.

Căile excretorii: sunt constituite din formațiunile excretorii testiculare (*rete testis*, canalele eferente și epididimul, la nivelul căruia spermatozoizii devin mobili și capabili de a realiza fecundarea), canalul deferent, veziculele seminale, canalul ejaculator.

Lichidul seminal este format la nivelul următoarelor structuri: veziculele seminale, epididim, prostată. Printre altele, conține fructoză, substanțe proteice, prostaglandine.

Prostata este o glandă sexuală accesorie care secretă (discontinuu) un produs ce conține: acid citric, fosfataze acide, proteine, agenți fibronolitici, Na, K, Zn, Ca, spermina.

Etiologie

1. Anomalii congenitale de dezvoltare sau genetice:

- criptorhidia: coborâre testiculară anormală, care induce oligospermie sau azoospermie;
- sindromul Klinefelter, una din cele mai frecvente și mai caracteristice anomalii, formă de hipotrofie testiculară primitivă (cariotip 47/XXY sau combinații de poliX sau poliY, hialinizarea tubilor seminiferi, testicule de volum foarte redus, cunucoidism, azoospermie) fără tratament;
- sindromul Ullrich-Turner (Turner masculin): fenotip turnerian, defect spermatogenetic, fără tratament;
- sindromul Reifenstein, asemănător (somatic și spermat) sindromului Klinefelter, fără tratament;
- sindromul celulelor Sertoli (Del Castillo): absența congenitală a celulelor germinale, fără tratament;
- sindromul XX, clinic, asemănător sindromului Klinefelter, hialinizarea tubilor seminiferi, fără tratament;

2. Tulburări ale steroidogenezei testiculare: defecte congenitale ale enzimelor implicate în steroidogeneză (exemple: hiperplazia congenitală a SR, hiperactivitatea 5 α reductazei);

3. Cauze infecțioase: orhita urliciană poate produce oligo- sau azoospermie; infecțiile sistemice determină o diminuare temporară a spermatogenezei;

4. Anomalii vasculare:

a. stări ischemice prelungite;

b. varicocelul deține 10-15% din întreaga etiologie a infertilității masculine (oligoastenospemie, anomalii morfologice); în patogenia varicocelului au fost incluse mai multe mecanisme: dilatarea plexului pampiniform, temperatură locală crescută, stază venoasă, defecte de oxigenare și nutriție testiculară; reflux de substanțe toxice renale; reflux hormonal suprarenalian și inhibiție a funcției spermatice;

5. Factori imunologici: patogenia imunizării antispermatozoid este puțin cunoscută. Spermatozoizii sunt protejați față de intervenția sistemului imunitar prin bariera hemo-testiculară, la nivelul tubilor seminiferi, prin joncțiunile strânse existente între celulele Sertoli. În restul tractului genital, bariera endotelială pare a avea un rol echivalent.

Ruperea acestei bariere antrenează pasajul celulelor imuno-competente către tractul seminifer și/sau transsudarea antigenelor spermatice spre țesutul interstițial; autoimunizările pot fi observate ca urmare a leziunilor testiculare, epididimale sau deferențiale (traumatisme, torsiuni, biopsii, tumori maligne, obstrucții, infecții).

La femeie, patogenia izoimunizării este și mai puțin clarificată, cu atât mai mult cu cât tractul genital inseminat repetat cu milioane de spermatozoizi nu determină dezvoltarea de anticorpi decât la o minoritate de cazuri.

Producerea anticorpilor poate fi locală, la nivelul colului uterin sau asociată unei producții sistemice. Infecțiile genitale pot avea un rol adjuvant prin alterarea eficacității factorilor imunosupresori spermatici sau prin declanșarea formării de anticorpi ce reacționează încrucișat cu spermatozoizii. Femeia se poate imuniza și față de alți constituenți spermatici (exemplu: unele proteine din plasma seminală);

6. Cauze neurologice: leziuni medulare, paraplegice;

7. Agenți fizici și chimici: radiații ionizante, căldura excesivă, substanțe alkilante, citotoxice, antimetaboliți, alcool;

8. Alte cauze: malformații, distrofii, traumatisme, tireopatii, diabet, hiperprolactinemii, cauze necunoscute.

Diagnostic

Evaluarea capacității fertile masculine poate fi realizată în 2 etape:

A. explorare inițială;

B. investigații extensive.

A. Explorare inițială

Obiective:

- modul în care se produce ejaculatul;
- dacă se realizează o depunere adecvată în tractul genital feminin;
- capacitatea spermatică de a penetra mucusul cervical ovulator;

Realizarea:

- istoric, antecedente semnificative;
- examen fizic: impregnare androgenică, poziția, volumul și consistența gonadelor, examenul celorlalte segmente anatomice (epididim, scrot, penis, prostată);

• testul postcoital (test de penetrare *in vivo*) evidențiază capacitatea de pătrundere, migrare și supraviețuire a spermatozoizilor în glera cervicală; poate fi negativ (gleră patologică, patologie vaginală, incompatibilități imunologice, necesită repetare) sau pozitiv, în diferite variante, de la insuficient la excelent.

B. Investigații extensive

Factorul endocrin poate fi apreciat prin dozări de testosteron, LH și FSH, teste la Clomifen sau GnRH, investigații ale tiroidei sau CSR.

Interpretări: titrurile mari de LH și FSH orientează spre o insuficiență testiculară primară; titrurile mari de FSH (LH normal) spre o insuficiență a epiteliului germinal; absența răspunsului la GnRH este caracteristică insuficienței hipofizare, absența răspunsului la Clomifen, insuficienței hipotalamice.

Spermograma este, probabil, cel mai important examen. Recoltarea produsului biologic se face în anumite condiții (3 zile de abținere, afebrilitate, absența tratamentelor hormonale etc) și prin diverse metode (cel mai frecvent, prin masturbare). Perioada de abținere nu trebuie să fie prea mare. Volumul ejaculatului crește cu 0,4 ml/zi abținere iar numărul spermatozoizilor cu 13 milioane/ml.

După mai mult de 3 zile de abținere procentajele spermatozoizilor normali și ale formelor mobile diminuează.

Volumul normal al unui ejaculat este, în medie, 2-5 ml, pH-ul 7,2-7,8.

Explorarea biochimică. Se realizează prin dozarea diferitelor componente ale ejaculatului, secretate la diferite nivele (prostata, vezicule seminale, epididim).

Plasma seminală conține 65% secreție produsă de veziculele seminale, 30% secreție prostatică și 5% secreție epididimară.

Compoziția sa include:

- glucide (fructoză, glucoză, sorbitol);
- acizi organici (citric, ascorbic);
- substanțe azotate neproteice (derivați de cholină, poliamină, carnitină);
- proteine serice (albumine, imunoglobuline, hormoni peptidici);
- proteine celulare (calmoduline) sau specifice (lactoferine, inhibitori de proteaze);
- lipide (colesterol, prostaglandine);
- enzime (proteaze, fosfataze, transferaze);
- compuși minerali (Zn, Ca, Mg).

Carnitina este produsă de epididim; absența sa sugerează un obstacol la acest nivel.

Fructoza, în concentrații scăzute, poate semnifica un obstacol la nivelul veziculelor seminale.

Acidul citric, zincul și fosfatazele acide sunt principalii markeri prostatici; absența lor permite evocarea unui obstacol în porțiunea terminală a căilor spermatice.

Morfologia spermatozoizilor poate fi studiată în microscopie optică sau în microscopie electronică, metodă ce confirmă și completează prin interpretări funcționale, anomalii intracelulare, elemente de prognostic suplimentare, performanțele microscopiei optice.

Numărul de spermatozoizi se situează între 40 și 120 mil/ml; oligospermia (mai puțin de 20 mil/ml) este o condiție de infertilitate; azoospermia poate fi secretorie (cauza situată la nivelul celulelor germinale) sau excretorie (explicată prin obstrucții), un număr mai mare

de 300 mil/ml (polispermie) este, de asemenea, o condiție de infertilitate prin mecanisme enzimatice, imunologice, mecanice.

Motilitatea este parametrul cel mai important; ea se apreciază cantitativ (procentajul spermatozoizilor mobili) și calitativ (ritmul mișcărilor); astenospermiile explică un număr de cazuri cu infertilitate.

Seminografia se realizează prin introducerea de substanțe de contrast în canalul deferent în scopul determinării sediului obstrucției. Ecografia testiculară și endorectală permite precizarea anatomiei gonadelor și căilor excretorii.

Biopsia testiculară este indicată în oligospermia severă și azoospermie.

Anticorpii antispermatozoizi pot fi detectați prin două categorii de metode:

- metode indirecte, care au ca prim timp fixarea anticorpilor pe un substrat constituit din spermatozoizi normali și care permit cercetarea anticorpilor liberi la nivelul diferitelor medii biologice (plasmă seminală, ser, lichid folicular sau tubar, gleră cervicală);

- metode directe, care detectează anticorpii fixați pe spermatozoizii subiectului; cercetarea directă poate fi realizată prin 3 tehnici MAR – test (reacția mixtă de aglutinare), fixarea microbilor de poli-acril și radioimunologică.

Anticorpii antispermatozoizi au un efect nefavorabil asupra fertilității, în unele cazuri de infertilitate fiind singurul factor etiologic. Prezența anticorpilor, la bărbat sau la femeie, reduce procesul concepției (spermatozoizii purtători de anticorpi nu se fixează la *zona pellucida* și nu o traversează).

Alte examene utilizate în investigarea fertilității masculine: ecografia (testiculară și endorectală), radiografia de șea, examen ge-

netic, examen neuropsihiatric, teste recente (legarea spermatozoizilor de *zona pellucida*, „supraviețuire” după inseminare).

Grupare etiologică, funcțională și principii terapeutice

Azoospermiile se clasifică în două grupe: excretorii și secretorii.

Azoospermiile excretorii sunt induse de imposibilitatea emisiei spermatozoizilor și explicate de procese obstructive la nivelul epididimului și canalelor deferente (traumatisme, infecții, distrofii, accidente chirurgicale).

Reprezintă cca 10% din cazuri și se caracterizează prin:

- absența semnelor de hipogonadism;
- prezența dilatațiilor epididimare (carnitina absentă sau diminuată);
- FSH normal sau scăzut.

Obstacolele de la nivelul epididimului pot fi tratate chirurgical prin anastomoze termino-terminale. În funcție de sediul leziunii (cele mai bune rezultate le au leziunile distale), rata sarcinilor este de 25-35%.

Obstrucțiile deferentului pot fi congenitale (agenezii) sau apărute după vasectomie. Prima categorie este greu de tratat cu toate tehnicile actuale de fecundare *in vitro* (numărul spermatozozilor este insuficient pentru a încerca o inseminare intrauterină înaltă).

Rezultatele nu sunt remarcabile nici în anomaliile canalelor ejaculatoare sau ampulei deferențiale.

Azoospermiile secretorii sunt rezultatul lipsei generării spermatozoizilor la nivelul gonadelor și sunt considerate ca probleme de ordin endocrin ale infertilității.

Sunt descrise hipogonadisme hipergonadotrope și hipogonadisme hipogonadotrope.

Hipogonadismele hipergonadotrope pot fi primitive sau secundare. Între cauzele acestei stări se înscriu:

- sindromul Klinefelter;
- sindromul Del Castillo (sau al celulelor Sertoli izolate);
- criptorhidia, anorhidia.

Acceste situații sunt incurabile. Alte cauze de hipogonadism hipergonadotrop:

- azoospermii iatrogene (induse de chimio- sau radioterapie): se pot redresa spontan sau pot fi definitive;
- orhite urleiene;
- traumatisme testiculare;
- lezarea accidentală a arterei spermatică.

Hipogonadismele hipogonadotrope se caracterizează prin:

- aspect cunucoid, talie înaltă, hipoandrim;
- volum testicular redus, impotență, anejaculare;
- titrurile FSH, LH, T și E₂ scăzute;
- testul la LHRH poate diferenția originea hipofizară (absența răspunsului) de cea hipotalamică (răspuns pozitiv).

În etiologia acestor stări se înscriu:

- afecțiuni congenitale (sindrom Kallman-De Morsier, sindrom Babinski-Frölich);
- afecțiuni dobândite (craniofaringiom, sindrom de șea turcească goală, hemocromatoză etc.)

În general, tratamentul poate utiliza stimularea testiculară cu gonadostimuline (asocierea HCG/IMG), utilizate după diverse scheme terapeutice.

Oligoastenospemiile (OAS)

Sunt mult mai frecvente decât azoospermiiile. Unele dintre ele au prognostic rezervat:

- numărul spermatozoizilor foarte redus;
- sindromul flagelului scurt;
- anomalii ale acrozomului (malformat sau absent);
- anomalii ale capului spermatozoidului.

Acceste OAS nu sunt curabile.

În urma unor traumatisme, infecții, antecedente chirurgicale se pot observa aglutinări ale spermatozoizilor, OAS fiind considerate imunologice.

Testul Hühner este negativ iar diagnosticul este confirmat prin punerea în evidență a auto-anticorpilor antispermatozoizi în ser și în spermă.

Tratamentul corticoid este eficient (mai ales în cazurile cu titruri de anticorpi scăzute). Utilizarea spermei optimizate (lavaj și centrifugare) permite inseminarea intrauterină înaltă sau o fecundare *in vitro*.

Varicocelul, deși implicat frecvent, nu este singurul factor de infertilitate a cuplului. La examenul clinic, cel mai adesea de partea stângă, în ortostatism, se constată prezența unor dilatații de consistență moale.

Nu există un raport direct între importanța varicocelului și modificările spermogramei.

După tratamentul chirurgical, rata ameliorărilor variază între 30 și 90%, principalul beneficiu fiind mobilitatea spermatozoizilor. Ligatura și secționarea traectelor varicoase ale cordonului spermatic (abordat în regiunea inguinală) se practică până la vârsta de 35 de ani.

OAS explicate prin activitate gonadotropă neadevăată ar putea fi induse prin secreția neregulată a gonadotrofinelor sau prin pierderea potențialului lor biologic.

Au fost propuse diferite forme de tratament: Clomifen, Tamoxifen, HMG și HCG, secvențial, LHRH.

Alte cauze ale OAS și tratamentul lor:

- insuficiențe leydigiene primitive și parțiale (administrare de HMG);
- hiperprolactinemia (tratament specific);
- insuficiența tubulosertoliană primitivă (măsuri igienodietetice);
- infecții genitale cronice (antibiotice și repermabilizare chirurgicală);
- anomaliile meiozei, diagnosticate prin biopsie, sunt fără tratament.

Ameliorarea tehnicilor de fecundare *in vitro* a permis soluționarea terapeutică a unor forme de infertilitate masculină.

Forme de tratament utilizate în impotența masculină: corectarea tireopatiilor, diabetului, hiperprolactinemiilor, alcoolismului, administrarea de testosteron, injectarea de Epinefrină, Papaverină, PGE₁ în corpii cavernoși, utilizarea protezelor peniene (dispozitive semirigide intracorporeale).

PROCREAREA ASISTATĂ MEDICAL

Reprezintă un grup de metode destinat completării mijloacelor de combatere a infertilității. Aceste metode sunt de dată relativ recentă și se caracterizează prin complexitate, dificultăți în realizare, implicații etice și/sau religioase.

Fecundația *in vitro* și transferul embrionului

Fecundația *in vitro* (externă) constă în plasarea intrauterină a unui ou fecundat în laborator. Indicațiile metodei:

- cazuri cu trompe definitiv compromise, cu uter și ovare funcționale;
- infertilități inexplicabile;
- oligoastenospermii.

Principalele etape ale fecundației *in vitro*:

- stimularea ovulației: se realizează în ideea obținerii unui număr cât mai mare de ovocite, utilizând HMG, HCG, Clomifen, agoniști ai LHRH; monitorizarea acestui proces se face prin următoarele metode: palparea ovarelor, studiul glerei, dozări ale E₂ și LH, ecografic (măsurători foliculare, diametre mai mari de 14 mm);

- recoltarea ovocitelor: se realizează prin celioscopie sau puncții ecoghidate (transvezical, transvaginal, peruretral);

- etapa biologică cuprinde: selectarea ovocitelor și plasarea în mediul de cultură, prepararea spermei, introducerea celor două tipuri celulare în cultură, transferul embrionilor (stadiul 2-4 celule) intrauterin, prin intermediul unui cateter transcervical.

Metode noi, care permit simplificări ale FIV:

- CIV sau cultura intravaginală, constă în fecundare și dezvoltare embrionară inițială în mediu închis (fără CO₂); este o simplificare a etapei biologice a FIV;

- fecundarea în tuburi capilare;
- FIV fără stimulare ovariană.

Alte tehnici de procreere asistată medical:

- *Gamete Intrafallopian Transfer* (GIFT) constă în recoltare de ovocite în perioada preovulatorie și spermatozoizi capacitați (maturizați) urmată de plasarea lor, per celioscop, în ampula tubară;

- *Zygote Intrafallopian Transfer* (ZIFT) constă în introducerea zigotilor, după fecundare *in vitro*, per celioscop, în trompă; această tehnică este utilă mai ales în infertilitățile de cauză imunologică;

- inseminarea intraperitoneală, constă în plasarea spermatozoizilor în lichidul fundului de sac Douglas;

- inseminarea artificială (intrauterină) utilizează spermă homologă, introdusă intracorporeal (oligoastenospermii și test postcoital negativ) sau spermă heterologă (azoospermii, oligoastenospermii, eșecuri chirurgicale, tulburări ejaculatorii), cu aceeași destinație.

Inseminarea intracitoplasmatică a spermatozoizilor (IICS) este utilizată clinic din 1992. Etapele metodei:

- selectarea spermatozoidului;
- imobilizarea sa și aspirarea în pipeta de injectare;
- traversarea ZP și ruperea membranei ovocitare, injectarea;
- retragerea pipetei;
- utilizarea embrionilor.

Indicații

- oligospermiiile severe (spermatozoizi prea puțini pentru FIV rutinieră);
- eșecuri ale FIV;
- azoospermie obstructivă (recoltare de spermă epididimală).

MENOPAUAZA. TERAPIA HORMONALĂ DE SUBSTITUȚIE

Menopauza este o perioadă normală din viața oricărei femei. Numele derivă din grecește și are semnificația „sfârșitului menstruațiilor”, înțelegând o perioadă de minimum 6 luni de amenoree.

Întreruperea menstruațiilor corespunde unei deteriorări a funcției de reproducere prin dispariția foliculilor primordiali ovarieni și prin modificarea secrețiilor steroidiene. Această definiție este frecvent înlocuită cu termenul de perioadă perimenopauzală (climacterică), o perioadă mai mare, ce include premenopauza (menstruațiile se mențin) și postmenopauza (orice funcție ciclică este abolită). Instalarea menopauzei se face în intervalul 45-55 de ani. Creșterea duratei medii de viață face ca perioada din viața femeii în care să se manifeste lipsa reproducerii să fie mai îndelungată.

Fiziologie

Premenopauza. Se observă o scurtare progresivă a ciclurilor (18-21 zile) prin limitarea fazei foliculare (ulterior, scad durata și activitatea corpului progestativ).

Diminuarea numărului foliculilor determină, printre altele, scăderea concentrațiilor de inhibină (sintetizată de celulele granuloase).

Aceasta are ca efect creșterea titrurilor de FSH (LH rămâne normal), creștere ce are drept urmări:

- accelerarea maturației foliculilor restanți, cu scurtarea fazei foliculare;
- creșterea concentrațiilor de E_2 circulant.

Dezechilibrul dintre estrogeni și progesteron se accentuează progresiv. Ovulațiile devin din ce în ce mai rare. Ciclurile sunt neregulate, frecvent anovulatorii, corpul progestativ, când se formează, este inadecvat. Secreția hipofizară crește pentru ambele gonadotrofine.

Strict vorbind, menopauza reprezintă întreruperea menstruațiilor pentru minimum 6 luni datorită dezvoltării foliculare neadekvate și dereglării producției estrogenice.

Termenul *climacteriu* este dat unei perioade mai mari reprezentând declinul funcției ovariene cu debutul anterior și evoluție după întreruperea menstruațiilor.

Perioada medie a instalării: 45-55 ani.

Creșterea duratei medii de viață a indus creșterea perioadei de viață fără producere de E.

Menopauza. În menopauza instalată, carența de inhibină este completă, cantitățile de FSH și LH sunt și mai mari. Concomitent, se observă și creșterea GnRH endogen. Este o ripostă hipotalamo-hipofizară față de deteriorarea periferică: diminuarea numerică foliculară, scăderea E_2 , absența inhibinei.

În perioada de activitate genitală, ovarul secretă 90% E_2 și mult mai puțină estronă (E_1). Principalul androgen secretat de ovar este Δ^4 androstendionul care este convertit, în periferie, în testosteron și E_1 .

În postmenopauză, ovarul nu secretă estrogeni, dar își menține o secreție androgenică. Din acest motiv, E_1 devine cantitativ superioară E_2 (conversie periferică a androgenilor de origine suprarenală și ovariană).

Diagnostic

Premenopauza poate fi marcată de tulburări ale ciclului menstrual:

- cicluri cu durată anormală, hipomenoree sau menoragii;
- metroragii premenstruale;
- scurtarea ciclurilor;
- spaniomenoree (cicluri anormal de lungi) urmată de menstruații normale sau hipermenoree.

Aceste tulburări se pot însoți de: cefalee, migrene, acroparestezii, creșteri în greutate. Uneori, este necesară investigarea histologică a endometrului.

Menopauza confirmată se caracterizează prin:

- absența menstruațiilor;
- uneori mici pierderi sanguinolente;
- valuri de căldură (55% din cazuri), creșteri în greutate (60%), oboseală (40%), depresii nervoase (30%), insomnii (30%), vertijce, iritabilitate, anxietate, cefalee.
- după o perioadă mai mare de insuficiență estrogenică se pot manifesta pruritul vulvar, dispareunia, disuria, polakiuria.
- semne legate de complicațiile menopauzei (osteoporoză, HTA, atrofic vaginală, boala Alzheimer etc).

Simptomele caracteristice menopauzei sunt prezente la 80-90% din femei.

Examenul clinic trebuie să fie minuțios pentru că ne aflăm în fața unor cazuri a căror vârstă reprezintă un factor de risc pentru cancer. Examenul pelvin va fi, obligatoriu, completat cu cel senologic, hepatic, renal, cardiac.

Examenle complementare nu au importanță pentru că diagnosticul clinic se impune. Menopauza poate fi afirmată când E_2 este inferior valorii de 150 pmol/litru iar FSH depășește 30 UI/litru.

Diagnostic diferențial

- sarcina (în premenopauză) poate fi exclusă prin examen clinic, dozări ale HCG, ecografie;
- metroragia (cauza trebuie stabilită obligatoriu; biopsia endometrului face parte din investigații).

Complicații

Valurile de căldură. Cauza pare să fie carența estrogenică secundară, la nivelul structurilor centrale. Acest deficit poate induce creșteri ale dopaminei și eliberare de PG cu acțiune vasomotorie. Reacțiile periferice reprezintă mecanisme compensatorii activate în momentul în care instabilitatea de la nivelul centrului hipotalamic al termoreglării, produsă de scăderea estrogenilor, induce scăderea temperaturii. Aceste mecanisme compensatorii sunt reprezentate de vasodilatație și pierdere de căldură periferică.

Manifestarea acestui simptom este mai ales nocturnă, tulburarea vasomotorie propagându-se de la torace spre cap, însoțită de transpirații și friloșități. Cazurile cu valuri de căldură prezintă și tulburări vegetative: acroparestezii, iritabilitate, anxietate, cefalee, stări depresive, tulburări dispeptice.

Tratamentul constă în aplicarea percutanată de estrogeni, o dată la două zile în asociere cu un progestativ. În cazurile în care există contraindicații în administrarea estrogenilor (colestază hepatică, fibromatoză, hiperplazii mamare sau endometriale, tromboembolism) se indică sedative.

Atrofia uro-genitală. Involuția troficității (vulvă, vagin, uretră, vezică) este explicată de aceeași carență estrogenică. Aceste modificări induc simptome supărătoare: prurit, disurie, dureri. Tratamentul constă în aplicarea locală sau percutanată de estrogeni.

Metroragia (postmenopauză). Este un simptom foarte important (până la proba contrarie, sinonim cu cancerul) care necesită un complex de investigații în special în cazurile cu risc: obezitate, diabet, HTA, antecedente familiale de cancer endometrial.

În aceste cazuri, următoarele investigații sunt obligatorii:

- frotiuri cervico-vaginale și din aspirat sau lavaj endometrial;
- HSG, histeroscopie;
- biopsie de endometru.

Osteoporoza (pierderea calciului și fibrelor proteice osoase). Este, probabil, cea mai serioasă complicație de lungă durată. Se întâlnește în 30-40% din cazuri și este explicată de carența estrogenică (estrogenii cresc absorbția calciului și secreția de calcitonină). Se însoțește de dureri și poate favoriza tasările vertebrale sau fracturile.

Acest proces poate fi favorizat de o serie de factori: rasa, menopauza precoce, istoricul familial, fumatul, sedentarismul, dieta (deficit de calciu sau vitamina D, excese de cafea sau alcool), diabetul, hipertiroidia.

De aceea sunt recomandate exercițiile fizice, suplimentarea calciului (1.500 mg/zi), eliminarea fumatului, consumul moderat de cafea și alcool.

Cel mai important mod de a preveni osteoporoza este terapia estrogenică de substituție (TES), instituită imediat după instalarea menopauzei, mai ales în cazurile cu un risc evident.

În cazurile în care administrarea estrogenilor este contraindicată și osteoporoza manifestă poate fi recomandată **calcitonina** (cu scopul creșterii masei osoase).

Ateroscleroza și modificările metabolice. Complicațiile cardiace (coronaropatia) devin din ce în ce mai frecvente după vârsta de 50 de ani. Creșterile colesterolului și trigliceridelor sunt caracteristice menopauzei.

Lipidele sunt insolubile în apă și circulă sub forma unor complexe macromoleculare. Suprafața acestor complexe este acoperită de apoproteine, fosfolipide și colesterol neesterificat. Partea centrală conține trigliceride și colesterol esterificat. Densitatea particulelor lipoproteice variază în funcție de proporția diferitelor componente.

Apariția aterosclerozei este în relație cu creșterea LDL (lipoproteine cu densitate scăzută) și colesterolului total și scăderea HDL (lipoproteine cu densitate mare). Estrogenii produc scăderea LDL și creșterea HDL. Rolul protector al HDL este legat de capacitatea de a extrage colesterolul liber celular transportându-l spre sedii de metabolizare (ficat).

Tratamentul estrogenic de substituție are un efect protector față de bolile cardio-vasculare, efect explicat de influențarea profilului lipidic.

Administrarea estrogenilor (în menopauză) produce o discretă creștere a colesterolului și o evidentă creștere a trigliceridelor. Estrogenii sunt și o sursă de hipercoagulabilitate (scăderea antitrombinei) și hiperinsulinism. Tratamentele cu estrogeni de sinteză trebuie să fie recomandate cu prudență persoanelor cu antecedente trombo-embolice sau diabetice. Estrogenii naturali nu induc efecte metabolice.

Modificările cutanate. În postmenopauză, pielea este mai fină, își pierde elasticitatea, se plisează. Părul are tendința să se rarească și să cadă. Pot apărea semne de hiperandrogenie și pigmentare specifică.

Tratament

Premenopauza. Pentru corectarea deficitului de progesteron se prescriu progestative în intervalul 16-25 al ciclului. În cazul în care se solicită contracepția se pot recomanda *Orgametril*, *Lutometrodiol*, *Surgestone 2* comprimate/zi, în intervalul 5-25.

Tratamentul progestativ se continuă atât timp cât apar hemoragii de privație (semn că există estrogeni endogeni).

Menopauza confirmată. Poate fi adoptată una din următoarele atitudini:

- abținerea de la orice terapie atât timp cât nu există tulburări;
- indicarea unui tratament estroprogestativ substitutiv cu scopul evitării complicațiilor induse de deficitul estrogenic.

TES are un rol critic în prevenirea și tratarea tulburărilor menopauzale. Această terapie poate fi considerată utilă pentru toate femeile cu deficit estrogenic. Inițial, trebuie făcută o evaluare corectă a fiecărui caz și o informare privind eventualele efecte secundare și riscuri.

Principalele contraindicații ale TES sunt:

- fenomenele tromboembolice;
- insuficiența hepatică cronică;
- sângerările uterine (anormale) fără investigație histologică;
- în cazurile cu istoric de tumori estrogen-dependente (endometru, glandă mamară), utilizarea este controversată.

În cazurile cu sângerări anormale în premenopauză și la cele în care se recomandă TES (fără progestative) va fi practică, inițial, biopsia endometrului (ulterior, anual).

Pot fi utilizate 2 tipuri de estrogeni: naturali (preferați) sau sintetici.

Monoterapia estrogenică de substituție poate fi administrată ciclic (intervale fără tratament) sau continuu (variantă recomandabilă în special femeilor fără uter).

Căile de administrare: oral, injectabil, implant subcutanat, transdermic, aplicare vaginală.

- E_1 și E_3 , care au tropism vaginal (antrenează troficitatea vaginală fără a induce tulburări generale);

- Estrogenii de sinteză produc modificări metabolice și tulburări de coagulare; tehnologia actuală produce estrogeni de sinteză foarte apropiați de cei naturali;

- Estrogenii naturali (E_2 17β), administrați percutan (Climara) sau vaginal, nu induc tulburări metabolice dar sunt marcați de efectele mitotice, fapt ce face obligatorie asocierea progestativelor (10 zile pe lună, de preferat progesteron natural sau derivații săi lipsiți de efecte hiperlipidice și hiperinsulinice).

Tratamentul trebuie început în primii 3 ani de la dispariția menstruațiilor și continuat cel puțin 10 ani. Se utilizează un estrogen natural, administrat per cutan sau vaginal (*Estrogel*, *Estraderm*) la care se asociază un progestativ cel puțin 10 zile pe lună (pentru a evita riscul cancerelor de sân sau endometru și efectele secundare metabolice lipidice și glucidice). Dozele de progesteron trebuie să fie minime, atât cât să prevină hiperplazia endometrială (precauție necesară datorită efectului advers cardio-vascular).

Progestativele de sinteză sunt substanțe derivate din progesteron sau nortestosteron (medroxiprogesteron acetat, clormadinon acetat, ciproteron acetat).

Progesteronul natural nu se utilizează pentru că are unele dezavantaje.

Exemplu de prescripție: *Estrogel*, aplicare cutanată, 3 săptămâni, zilnic sau *Estraderm*, aplicare cutanată, la 4 zile, în asociere cu *Utrogestan*, 2 comprimate/zi ultimele 10 zile.

În absența riscurilor, se poate administra valerianat de estradiol (*Progynova*), 1 comprimat/zi, *per os*, 20 zile/lună, asociat unui progestativ în ultimele 10 zile.

Posologia poate fi adaptată: dacă bufeurile de căldură persistă se crește doza de estrogeni; dacă apar mastodinii sau menstruații abundente, se crește doza de progesteron.

Contraindicațiile tratamentului substitutiv:

- risc crescut de cancer (antecedente familiale sau/și personale de cancer de sân, ovar, endometru);
- risc crescut pentru tulburările metabolice sau de coagulare.

Tratamentul complicațiilor

Valurile de căldură se tratează cu asocierea estrogen percutanat – progesteron, cu examene anuale de supraveghere. În caz de contraindicații, se administrează sedative, antidopaminergice.

Modificările trofice vaginale se tratează cu estrogeni cu tropism vaginal (*Colpormon*, 3 comprimate/zi, 20 zile/lună, *Synapause*, 1-2 comprimate/zi, 21 zile/lună, *Colpotrophine*, 1 comprimat vaginal sau cremă, aplicare zilnică).

După excluderea etiologiei neoplazice, sângerările se tratează cu asocierea estroprogestativă, păstrând aceleași precauții.

Pe lângă utilizarea estradiolului percutan, prevenirea osteoporozei beneficiază de: aport calciu suficient (2g/zi), vitamină D_3 , activitate fizică ritmică, preparate de calciu și fosfor, doze mici și discontinui de calcitonină.

Climen este un preparat bifazic (combinație estro-progestativă) foarte eficient în tratarea simptomelor menopauzei. Indicațiile sunt următoarele:

- prevenirea osteoporozei;
- menopauza indusă prin ovariectomie;
- stări depresive;
- tulburări trofice urogenitale.

Administrarea (orală) începe din ziua a 5-a și durează 21 de zile. Urmază un interval liber (7 zile) în care se manifestă o sângerare de privațiune.

Tegumentele vor fi protejate, în timpul zilei, cu creme grase iar noaptea cu creme hidratante. Stoparea căderii părului se face prin administrare de vitamine B, H, o fiolă din fiecare *i.m.*, de 3 ori pe săptămână, 6 săptămâni. Pentru întreținere se administrează acizi aminați, *per os*, se evită executarea permanentelor și vopsirii părului. În caz de seboree importantă, se poate aplica, zilnic, o loțiune cu progesteron pe pielea capului.

Prevenirea și tratamentul osteoporozei postmenopauzale pot fi realizate cu ajutorul preparatului *Evista* (raloxifene hydrochloride) care este un modulator selectiv al ER ce poate reduce cu 55% riscul fracturilor.

De asemenea, prin scăderea colesterolului, poate avea un efect protector față de riscul afecțiunilor cardiovasculare.

Acest medicament nu crește riscul cancerelor mamar și endometrial.

Nu se administrează în cazurile cu istoric sau fenomene de tromboembolism.

FIBROMIOMATOZA UTERINĂ

Definiție

Fibromiomul este o tumoră benignă, încapsulată, constituită din țesut muscular și conjunctiv uterin în proporții variabile. Se dezvoltă pe baza celulelor uterine tinere, puțin diferențiate (elementele de rezervă ce constituie suportul modificărilor din sarcină) și evoluează în cursul vieții genitale. Termenul de fibromiomatoză este justificat de faptul că, în majoritatea cazurilor, tumora este multiplă.

Frecvență

Este cea mai comună tumoră ce poate evolua la femeie. După vârsta de 35 de ani, incidența este de 20-25%. Cel mai frecvent, diagnosticul se pune în perioada 40-45 de ani.

Etiopatogenie

Cauza dezvoltării acestei patologii este necunoscută. Ipoteza cea mai acceptată este cea în care este admis rolul estrogenilor (E). Conform acestei teorii fibromiomatoza este expresia miometrială a unei hiperestrogenii locale. Argumentele acestei ipoteze pot fi:

- absența fibroamelor în perioada prepubertară, raritatea înainte de 20 de ani și regresia în menopauză;

- creșterea în volum în timpul sarcinii și diminuarea ulterioară;
- concentrații semnificativ crescute ale receptorilor estrogenici la nivelul mioamelor comparativ cu țesutul miometrial normal;
- creșterea sub tratament estrogenic;
- administrarea agoniștilor GnRH (gonadotropin-releasing hormone) induce hipoestrogenemia și reducerea volumului tumoral;
- transformările caracteristice hiperestrogeniei observate la nivelul endometrului uterelor fibromatoase.

Cu toate realitățile expuse nu s-a pus în evidență, prin dozări plasmatice, o adevărată hiperestrogenie. Nu există probe unitare privind receptivitatea estrogenică a tumorii.

Se poate ca efectele mitogene ale estrogenilor să se exercite prin intermediul altor factori și al receptorilor lor. Stimularea estrogenică a receptorilor progesteronului, EGF și IGF I este incriminată în geneza fibroamelor. Este posibilă o tulburare a sintezei locale a E sau a unor antiestrogeni.

Recent, s-a constatat că activitatea citocromului P 450 (complex enzimatic ce intervine în sinteza hormonilor steroizi) la nivelul țesutului fibromatos este mai mare decât în miometrul adiacent, acest fapt fiind inclus în patogenia fibromiomului. De asemenea, au fost identificate sedii specifice de legare a GnRH sugestive pentru un posibil efect al acestui hormon asupra creșterii tumorale fibromatoase.

A fost formulată și ipoteza participării progesteronului în patogenia fibromioamelor. S-a sugerat rolul progesteronului în promovarea proliferării mioamelor (M.S. Rein și colab., 1995).

În medierea autocrină/paracrină a efectelor proliferative caracteristice pentru E a fost incriminată intervenția unor factori de creștere polipeptidici. Acești factori ar fi:

- EGF (epidermal growth factor);
- FGF (fibroblast growth factor);
- IGF I (insulin-like growth factor);
- TGF (transforming growth factor).

Se consideră că modificările legării EGF sau IGF I la nivelul miometrului pot juca un rol în patogenia fibromiomului.

Receptorii EGF au fost identificați la nivelul tuturor tipurilor celulare uterine. Acest fapt sugerează rolul central al EGF în creșterea și diferențierea acestor celule.

Administrarea de scurtă durată a estrogenilor crește expresia EGF și receptorilor săi la nivelul celulelor uterine. Nu este clarificat efectul expunerii prelungite la estrogeni.

Numărul receptorilor IGF I la nivelul mioamelor este crescut comparativ cu miometrul normal.

Factorul vârstă este discutat prin legătura cu secreția E. Sunt autori ce consideră că paritatea nu are importanță deși frecvența crescută a fibroamelor la nuli sau paucigeste este o noțiune clasică. Secreția continuă a E, neîntreruptă de sarcină și lactație, constituie un factor de risc.

A fost constatată frecvența mai mare la rasa neagră. Explicația ar fi dată de incidența crescută a infecțiilor pelvine la această populație. Patologia inflamatorie ar fi cauza unei „iritatii” miometriale.

Se vorbește despre un teren predispus a face această afecțiune. Din acest context fac parte obezitatea, HTA, afecțiunile tiroidiene, distrofiile mamare. La obeze, riscul crește cu 20% pentru fiecare 10 kg exces ponderal. Explicația ar fi dată de conversia periferică a androgenilor în E, realizată de aromatază la nivelul țesutului adipos.

S-a considerat că tumorile benigne nu prezintă modificări ale cromozomilor.

Studiile din ultimul deceniu au decelat modificări de cariotip, specifice sau recurente, într-un mare număr de fibromioame, modificări ce interesează cromozomii X, 1, 7, 12, 13, 14 (deleții, translocatii, inversiuni, cromozomi în inel). Nu s-au stabilit corelații între anomaliile citogenetice și caracterele histologice ale fibromioamelor tipice.

Anomaliile citogenetice au fost observate în tumorile atipice.

Modificările citogenetice în fibromioame ar fi utile în următoarele direcții de cercetare:

- relația acestor modificări cu factorii ce inițiază proliferarea celulară;
- căutarea unei legături între modificările specifice cromozomiale și evoluția tumorilor benigne spre cele invazive;
- explicarea răspunsului la influențele hormonale, volumul tumoral și recurențele;
- interpretarea unor aspecte histologice incerte (diferențierea de leiomiosarcom).

Heterogenitatea anomaliilor citogenetice sugerează că în tumorigeneza fibroamelor sunt implicate mutații somatice diverse.

Teoriile vasculară, infecțioasă, a resturilor embrionare au interes istoric.

Anatomie patologică

• *Macroscopic.* Fibromiomul poate fi unic (cca 12% din cazuri) sau, cel mai frecvent, multiplu. Dimensiunile tumorale variază între câțiva milimetri și mai mulți centimetri. Tumora este rotundă sau lobulată, colorată alb-roz, încapsulată, de consistență dură până la elastică (în funcție de conținutul muscular).

Varietăți:

1. în raport cu diferitele segmente anatomice uterine:

- fibromul colului (3%) poate fi intravaginal sau supravaginal; a doua varietate se dezvoltă în baza ligamentului larg putând determina compresii ureterale sau favoriza accidente în timpul intervențiilor chirurgicale;

- fibromul istmic (1%) se poate, de asemenea, dezvolta între foițele ligamentului larg;

- fibromul corporeal (96%) poate avea sediul pe fața anterioară (poate produce compresii vezicale), pe fața posterioară (când poate induce retroversia uterină sau compresii rectale) sau la nivelul regiunii fundice (când, prin creșterea volumului poate evolua abdominal);

- fibromul angular poate determina compresii tubare.

2. în raport cu peretele uterin.

- fibromul subseros (subperitoneal) poate fi sesil sau pediculat; a doua varietate se poate complica (torsioni) și pune probleme de diagnostic diferențial cu formațiunile latero-uterine;

- fibromiomul interstițial (intramiometrial) determină hipertrofia peretelui uterin;

- fibromiomul submucos, sesil, cauzează deformarea cavității uterine și modificări ale endometrului adiacent (subțiere la nivelul tumorii, hiperplazie în rest, sângerare); forma pediculată (polipul fibros intracavitar) se poate exterioriza, prin col, în vagin.

Vascularizația tumorilor este asigurată de mai multe vase nutritive pentru fiecare nodul. Arterele sunt dispuse intern și periferic, venele predominant periferic, plexiform și pot fi puncte de plecare ale trombozelor. În general, orice alterare a vascularizației poate deter-

mina complicații. În cazurile cu fibromatoză, vasele pelvi-genitale (lombo-ovariene, ale ligamentului larg) sunt anormal dezvoltate.

• *Microscopic.* Celulele musculare netede sunt dispuse în vârtejuri. Uneori, nucleii prezintă numeroase mitoze, greu de diferențiat de miosarcoame. Celulele conjunctive au aspectul fuziform caracteristic.

Leziunile asociate fibromatozei:

- hipertrofia miometrului;
- deformarea cavității uterine;
- hipertrofia și/sau hiperplazia endometrului;
- leziuni distrofice și inflamatorii anexiale.

Simptomatologie

Aproximativ 10% dintre fibromioame sunt asimptomatice. Cele simptomatice se manifestă prin:

- metroragie: este cel mai important semn clinic, frecvent în fibromioamele submucoase și explicat prin modificările endometrului (hipoplazie, hiperplazie, fragilitate vasculară, polipi); se poate manifesta în diferite moduri: hipermenoree (menstruații abundente și/sau prelungite), meno-metroragii, pierderi de sânge între menstruații;
- leucoree: gleroasă, filantă sau hidroree;
- dureri: explicate de distrofiile ovariene și /sau endometrioza asociate sau de instalarea complicațiilor;
- dismenoree;
- tulburări urinare: polakiurie (explicată prin compresie vezicală sau iritație trigonală), retenție acută (rar);
- tulburări digestive: constipație.

Diagnostic

Interogatoriul poate desprinde existența unor elemente etiologice și prezența simptomelor.

Inspecția abdomenului este, în general, negativă; în formele cu dezvoltare abdominală poate fi observată o deformare a peretelui abdominal.

Palparea abdomenului poate evidenția fibroamele voluminoase (formațiuni netede sau boselate, mobile sau cu mobilitate redusă).

Inspecția vaginală cu valvele va stabili: aspectul colului uterin, eventuala prezență a fibroamelor exteriorizate prin col, poziția colului (în fibroamele anterioare colul este deplasat posterior, în cele posterioare colul este deplasat spre simfiză), existența scurgerilor; prelevarea frotiurilor pentru examenul citologic este obligatorie.

EVD combinat cu palparea abdominală evidențiază una din următoarele eventualități: formațiune uterină mai mult sau mai puțin sferică, netedă sau boselată, dură, dezvoltată la nivelul corpului uterin sau istmului; uterul mărit în totalitate, retroversat sau deplasat lateral; prezența, sau nu, a modificărilor anexiale; creșterea rapidă în volum semnifică instalarea unei complicații.

Examine complementare

- FCD, test Lahm-Schiller, colposcopie necesare aprecierii stării colului uterin;
- histerometria (eventuala mărire a cavității uterine);
- HSG poate decela următoarele aspecte: imagini lacunare (fibrom submucos), cavitate uterină mărită, deformată, amprente rotunjite cu margini netede (fibrom interstițial), cavitate normală (fibrom subseros);

- histeroscopia evidențiază fibroamele submucoase și intracavitare, originea sângerării, diferențiază polipul endometrial de fibromul pediculat, face posibilă rezecția terapeutică;

- examenul ecografic furnizează date legate de sediul fibromului (cel mai ușor pentru fibromul subseros), dimensiuni, modificări de tip edem, calcificări, necrobioză, eventuala asociere cu sarcina; interpretarea acestor date este dificilă în următoarele situații: fibromul pediculat sau degenerat chistic (diferențiere de sarcina ectopică), uter bicorn, degenerescenta unui fibrom voluminos, cu cavități chistice diseminate în masa tumorală (diferențiere de mola hidatiformă);

- biopsia endometrului este importantă mai ales prin prisma asocierii (posibile) cu cancerul endometrial;

- reacția de sarcină (examen necesar în perioada fertilă);

- urografia intravenoasă (utilă în cazul fibromului inclus în ligamentul larg, situație în care se pot produce modificări ureterale);

- examen cardiologic, ECG;

- radioscopie pulmonară;

- examene necesare testării terenului chirurgical;

- explorarea tiroidei (eventuală patologie asociată).

Diagnostic diferențial

Enumerăm situațiile ce pot pune probleme de diferențiere fără a detalia, considerând că raționamentul diagnosticului se impune prin cunoașterea acestor situații și/sau folosirea datelor furnizate de examenele complementare:

- sarcina normală (în primele două trimestre),

- sarcina patologică: retenția sarcinii oprită în evoluție, avortul spontan, mola hidatiformă, sarcina ectopică, polipul placentar;

- hemoragiile disfuncționale;

- corioepiteliomul;

- adenomioza uterină;

- cancerul corpului uterin;

- polipul endometrial;

- uterul dublu;

- tumorile ovariene;

- metrita cronică;

- pelvipерitonita cronică;

- inflamațiile anexiale (macrolezionale);

- rinichiul ectopic.

Evoluție. Complicații

Evoluția naturală a fibromiomului, variabilă, se caracterizează prin creștere progresivă. Stadiul pelvin este de durată mare și mult timp asimptomatic. Uneori, survin complicații. Acestea pot fi grupate în: complicații locale, generale, obstetricale și postoperatorii.

Complicații locale:

- hemoragia: în general redusă sau medie, repetată; poate induce anemia cronică și favoriza tulburări de coagulare în micul bazin;

- infecția: se infectează mai ales fibromioamele submucoase, determinând endometrite, anexite cronice sau acute; infecția fibromului se poate manifesta ca o necrobioză septică (gangrena) unui polip exteriorizat în vagin sau ca o supurație (foarte rară) cu modificarea stării generale și locale (uter mărit, consistență moale, dureros, scurgeri purulente);

- complicații vasculare: interesează, în special, fibroamele subseroase sau interstițiale și pot determina edemul (creștere în volum,

consistență moale) sau necrobioza aseptică (prin diminuarea vascularizației, complicație caracteristică sarcinii asociată cu fibrom), parcellară sau masivă, tradusă clinic prin durere, diminuarea consistenței, creștere în volum și simptome generale;

- degenerescențe: chistică (aparitia de cavități pline cu lichid în masa tumorală), calcară (după menopauză), hialină, grăsoasă, sarcomatoasă (0,1% până la 0,5% din toate cazurile cu fibromatoză);

- complicații mecanice: compresiuni pe ureter, vezică, rect; torsiunea, acută sau lentă, a fibromului pediculat sau torsiunea axială a uterului fibromatos; hemoragia prin ruptura unei vene superficiale de la nivelul tumorii; ocluzia intestinală (complicație foarte rară).

Complicații **generale**

De fapt, este vorba de un teren particular pe care pot evolua fibroamele și de care trebuie să ținem cont în perspectiva tratamentului și a evoluției postoperatorii. Acest teren presupune asocierea următoarelor categorii patologice: obezitate, HTA, insuficiență respiratorie, tulburări vasculare (venoase), tulburări ale echilibrului fluido-coagulant.

Complicații **obstetricale**

Asocierea fibromiom-sarcină este puțin frecventă. Fibromiomul poate fi cauză de infertilitate prin obstrucții la nivelul joncțiunii utero-tubare, deformări grosiere ale cavității uterine, modificări endometriale. Diagnosticul clinic va ține cont de mărirea de volum, consistența și contractilitatea uterului, prezența sângerării. Uneori, sunt necesare reacția de sarcină și/sau ecografia.

Sarcina poate determina modificări ale fibromiomului de tip hipertrofie, necrobioză. Fibromiomul poate exercita influențe negative asupra evoluției sarcinii: avort, naștere prematură, inserții anormale ale placentei, prezentații patologice. În timpul travaliului poate

determina tulburări ale dinamicii uterine sau distocii mecanice (fibromiomul praevia). În leuzie, asocierea cu fibromiomul se poate complica prin hemoragii (datorate tulburărilor de retractilitate), necrobioză aseptică, tromboflebite.

Tratament

Conduita nu are un caracter anticausal (nu este cunoscută etiologia). Posibilitățile terapeutice pot fi grupate în medicale și chirurgicale.

a. **Tratament medical**

Se adresează în special hemoragiei și diminuării volumului tumoral. Tratamentul medical folosește diverse preparate:

- progestativele de sinteză (progesteronul natural nu se folosește pentru că are perioada de înjumătățire prea scurtă); derivații de 19-norprogesteron se indică frecvent, în intervalul 14-25 al ciclului menstrual sau între zilele 5 și 24 (când are și condiția de contraceptiv); antecedentele trombo-embolice constituie o contraindicație);

- Danazol (steroid androgenic, antigonadotrop), administrat pentru tratarea menoragiilor, în doze de 200 mg/zi, din ziua 1, 3 cicluri; acest preparat este eficient dar, datorită efectelor androgenice, este puțin folosit;

- aparent paradoxal, estrogenii pot fi folosiți în hemoragiile grave datorită acțiunii hemostatice prompte, realizată printr-o creștere rapidă a endometrului; poate fi folosit preparatul Premarin, o fiolă de 20 mg, 2 zile, în continuare realizându-se un ciclu estro-progesteronic;

- Gestrinone (medicament antiestrogen) pare a fi unul din cele mai promițătoare forme de tratament hormonal;

- analogii LHRH, în administrare continuă, blochează secrețiile de FSH și LH (pseudomenopauză), ovarul este pus în repaus iar con-

centrațiile estrogenice scad; acest tratament realizează, în primele 3 luni, o diminuare a volumului tumoral cu 50%, la aceasta adăugându-se efectele hemostatice; se citează efecte secundare asemănătoare unor manifestări menopauzale (valuri de căldură, osteoporoză); exemplificăm prin câteva preparate: Buserelin, Goserelin, Histerelin, Leuprolide; ele pot fi administrate subcutanat, sub formă de implante sau ca spray nazal (nu se administrează per os din cauza inactivării gastrice); tratamentul se poate prelungi până la 1 an; după încetarea tratamentului fibroamele își reiau creșterea; în aceste condiții, utilizarea agonștilor LHRH este indicată în realizarea scăderii volumului tumoral în perspectiva unor condiții operatorii ameliorate, a unor rezultate în tratamentul infertilității sau ca tratament înainte de instalarea menopauzei în speranța evitării chirurgiei; volumul tumoral inițial pare a fi predictor al răspunsului clinic; cu cât acest volum este mai mare cu atât reducerea sa va fi mai semnificativă; posibilitățile actuale (și viitoare) ale tratamentului medical oferă femeilor alte șanse decât chirurgia clasică. Agoniștii GnRH nu reprezintă soluția definitivă în tratamentul fibromiomatozei;

- Mifepristone este un steroid sintetic cu acțiuni antiprogesteronice, antiglucocorticoide și antiandrogenice; având o toleranță mai bună decât agoniștii LHRH, acest preparat pare atractiv în obținerea diminuării volumului fibroamelor.

Alte forme de tratament medical:

- uterotonice (Ergomet, Methergin);
- hemostatice simptomatice (Venostat, Dicynone) (în cazurile în care hemoragia persistă sau se accentuează se recurge la chiuretajul uterin;

- antianemice;

- tonice venoase (Cyclo 3).

b. Tratament **chirurgical**

Se adresează următoarelor categorii de cazuri:

- fibromioame voluminoase;
- fibromioame însoțite de hemoragii rebele la tratamentul medical sau cu simptomatologie dureroasă intensă;
- fibromioame complicate sau asociate cu leziuni maligne (cancer de col uterin sau cancer endometrial).

Intervențiile trebuie să țină cont de forma anatomo-clinică, vârstă, capacitate fertilă, leziuni asociate și de caracteristicile „terenu-lui chirurgical” individual.

Pot fi utilizate mai multe tipuri de tehnică:

- rezecția histeroscopică se adresează fibromioamelor submucoase și polipilor cu dimensiuni ce nu depășesc 4 cm; această condiție poate fi realizată prin tratament cu agoniști LH-RH; rezecția poate fi făcută cu ajutorul laserului (cu CO₂ sau argon) asociat unui histeroscop flexibil;

- miomectomia (chirurgia clasică) realizează extirparea tumorilor păstrând uterul și anexele; rezecția fibroamelor submucoase poate fi făcută și laparoscopic;

- tratamentul conservator este marcat de riscul necesității intervențiilor ulterioare impuse de creșterea fibroamelor restante; avantajul laparoscopiei operatorii este că, în cazuri selectate, poate înlocui laparotomia; miometrectomia este intervenția prin care se rezecă porțiuni de miometru împreună cu fibroame interstițiale prezervând miometrul, endometrul, anexele în ideea conservării capacităților morfo-funcționale genitale; una din tehnici este miometrectomia sagitală Aburel;

- histerectomia, extirparea uterului, poate fi limitată (subtotală) sau totală, în funcție de vârstă, topografia și volumul tumorilor. Mulți practicieni preferă, mai ales după vârsta de 40 de ani, histerectomia totală cu anexectomie bilaterală, între alte motive pentru că evită posibilitatea dezvoltării cancerului de col și/sau ovarian și nu predis-pune la prolapsul domului vaginal. Pentru a evita efectele menopauzei (indusă chirurgical) se practică terapia hormonală de substituție.

Îngrijirile **postoperatorii** trebuie să țină seama de eventualele complicații, în special cele din cadrul bolii tromboembolice (mobilizare precoce, hidratare corectă, tratament cu antibiotice sau/și anti-coagulante).

În timpul operației cezariene este recomandată abținerea de la executarea miomectomiei datorită dificultăților ce pot apărea în realizarea hemostazei.

CANCERUL COLULUI UTERIN

Generalități

Ca frecvență cancerul cervical este a 2-a formă de cancer în toată lumea și cel mai comun cancer al femeii în țările în curs de dezvoltare.

Cunoștințele privind cancerul cervical și patogenia sa au înregistrat o dezvoltare remarcabilă.

Coexistența leziunii cervicale-HPV este indiscutabilă. 90% dintre carcinoamele scvamoase conțin gene HPV cărora li se atribuie funcția de oncogene.

Cancerul colului este una dintre cele mai ușor încadrabile tumori în acțiuni preventive. Detectată în stadii precoce beneficiază de rate mari de curabilitate. Boala localizată are rate de supraviețuire la 5 ani de peste 90%.

Cea mai mare parte a carcinoamelor scvamoase cervicale se dezvoltă pe fondul leziunilor intraepiteliale precursore.

Începutul secolului XX se caracterizează prin conturarea opiniei conform căreia ulceratiile cervicale netratate constituie un factor etiologic în dezvoltarea cancerului cervical.

La 23 ianuarie 1927, în cadrul Societății de Ginecologie din București, anatomopatologii Aurel Babeș și Constantin Daniel au prezentat lucrarea „Diagnosticul cancerului colului uterin prin frotiuri”

semnalând pentru prima dată prezența celulelor canceroase în prelevatul cervico-vaginal. Putem afirma că citologia exfoliativă în diagnosticul cancerului genital feminin este o metodă românească.

În noiembrie 1898, Ernst Wertheim a efectuat prima histerectomie radicală, completată cu limfadenectomie parțială.

În 1897, Thoma Ionescu a publicat rezultatele primelor histerectomii radicale. După o sută de ani, etapele fundamentale ale procedurii originale au rămas nemodificate.

În 1940, J.V. Meigs a impus această operație ca tratament primar în cancerul cervical asociind limfadenectomia pelvină extinsă. Necesitatea efectuării limfadenectomiei fusese anticipată de românul Thoma Ionescu.

Elemente de epidemiologie descriptivă

În ultimele decade, incidența și mortalitatea prin cancer al colului au scăzut în majoritatea țărilor dezvoltate, fenomen atribuit în primul rând screening-ului citologic.

Studiile epidemiologice au sugerat faptul că neoplazia cervicală este o categorie patologică legată de comportamentul sexual, de bolile transmise pe această cale.

Chiar dacă HPV deține un rol important în geneza leziunilor colului, infecția indusă de acești agenți nu este suficientă pentru a explica în exclusivitate etiopatogenia neoplaziilor cervicale. Transformarea unei celule cervicale benigne în una malignă necesită intervenția unor factori adiționali.

Epiteliile cervicale: noțiuni privind structura și biologia

Colul uterin este constituit din două regiuni distincte, exo- și endocolul, unite prin porțiunea scvamocolumnară, nivel la care se observă frecvent metaplazia scvamoasă.

Epiteliul ce tapetează exocolul este multistratificat și pavimentos, dispus în trei zone: bazală (profundă), intermediară și superficială.

Zona bazală este compusă din celule prismatice care participă la fenomenele metabolice responsabile de reînnoirea continuă a straturilor supraiacente.

Membrana bazală este neîntreruptă și separă celulele bazale de stromă. Există unele spații de formă neregulată între fețele laterale ale celulelor bazale, spații cu aspect lacunar la nivelul cărora pot migra limfocite sau macrofage.

Zona intermediară (malpighiană) este constituită din celule poliedrice, legate prin numeroși desmosomi, dispuși perpendicular pe citoplasmă, prin aceasta divizând spațiile intercelulare în mici compartimente.

Zona superficială conține elemente aplatizate, cu citoplasma traversată de microfilamente ce conțin granule de glicogen. Această zonă este afectată de un proces de necrobioză care conduce la descuamare.

Epiteliul endocervical conține două tipuri celulare predominante: ciliate și neciliate, cubice sau cilindrice, dispuse perpendicular pe canalul cervical.

Principalele caracteristici ultrastructurale ale celulelor neciliate indică o activitate secretorie apocrină și/sau microapocrină.

Celulele ciliate nu au activitate secretorie. Cilii sunt proiectați în canalul cervical și conțin un ax central ce participă la mobilitatea lor.

La nivelul endocolului există și celule subcilindrice de rezervă, celule bazale puțin diferențiate, destinate înlocuirii celulelor secretorii.

Epiteliul superficial al mucoasei canalului endocervical se dispune în repliuri (glande tubulare ramificate).

Mucoasa endocervicală cranială se continuă cu endometrul, joncțiune histologică greu de trasat. În porțiunea caudală, delimitarea

de epiteliul pavimentos original este mai precisă (joncțiunea pavimento-cilindrică).

Sub influența hormonală, epiteliul exocolului este remodelat prin proliferare, maturație și descuamare, fiind complet înlocuit la 4-5 zile.

Joncțiunea între epiteliul endocervical (cilindric) și cel exocervical (pavimentos) are o localizare variabilă. Ea se poate afla la nivelul orificiului extern, pe exocol, uneori extinsă la nivelul vaginului sau în interiorul canalului cervical. După naștere, la multe femei, mucoasa endocervicală (hiperplaziată) se află pe exocol, formând ectopiile. La nivelul epiteliului cilindric ectopic se dezvoltă o metaplazie pavimentoasă în urma căreia epiteliul simplu columnar endocervical este înlocuit de un epiteliu uniform, scvamos imatur care se poate transforma în unul matur, stratificat, aria interesată fiind ZT (zona de transformare).

În sine, metaplazia este un fenomen normal, manifest la toate femeile în viața reproductivă dar, la un moment evolutiv, factori extrinseci sau intrinseci, pot devia acest proces fiziologic spre neoplazie.

Zona de joncțiune deține un rol capital în patogenia neoplaziilor cervicale.

Neoplazia cervicală intraepitelială

HPV infectează cu predilecție epiteliul malpighian dar îl poate afecta și pe cel glandular. Aceste infecții sunt asimptomatice și pot fi detectate prin frotiuri la cca 3% din populația activă sexual.

Joncțiunea scvamo-cilindrică de la nivelul ZT este un sediu privilegiat pentru contactul direct între virionii infectanți și celule.

Leziunile precanceroase se caracterizează prin dezorganizare globală a arhitecturii straturilor bazale, anomalii citologice, mitoze anormale.

G.N. Papanicolaou propunea clasificarea aspectelor celulare în 5 grupe (clase):

- clasa I: absența celulelor anormale sau atipice;
- clasa II: citologie atipică dar fără evidența malignității;
- clasa III: citologie sugestivă dar neconcludentă pentru malignitate;
- clasa IV: citologie intens sugestivă pentru malignitate;
- clasa V: citologie concluzivă pentru malignitate.

Insuficienta corelare cu aspectele histologice a determinat introducerea clasificării displazie - CIS.

Neoplazia cervicală intraepitelială este definită ca un spectru de modificări intraepiteliale începând cu neoplazii, în general bine diferențiate, corespunzând tradiționalei displazii simple (ușoare) și terminând cu cancerul, modificări ce interesează epiteliul scvamos deasupra membranei bazale (MB).

R.M. Richart (1964) a propus definirea celor 3 grade bazat pe procentajul de celule nediferențiate de la MB către suprafață (CIN 1 $\leq$ 1/3; CIN 2 $> 1/3 \leq 2/3$; CIN 3 $> 2/3$; CIS, întreaga grosime a epiteliului).

CIN 1 corespunde displaziei ușoare iar CIN 3 displaziei severe și CIS (cancer in situ).

Penetrarea MB și infiltrarea stromei definesc invazia.

În 1988, au fost publicate recomandările privind raportarea rezultatelor citologice cervico-vaginale cunoscute sub numele de sistem Bethesda. Acest sistem a fost propus în scopul înlocuirii multiplelor formulări din clasificarea Papanicolaou, pentru a standardiza terminologia citologică și a o corela cu datele histologice.

Cele mai semnificative elemente ale clasificării Bethesda sunt crearea categoriilor ASCUS și AGCUS precum și a celor două tipuri lezionale LGSIL și HGSIL.

Această clasificare a propus înlocuirea termenilor displazie, CIN, CIS cu două exprimări:

- Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion (LGSIL)
- High Grade Squamous Intraepithelial Lesion (HGSIL).

LGSIL include leziuni ce prezintă modificări asociate infecției cu HPV și/sau displaziile ușoare (CIN 1).

HGSIL include leziunile de tip CIN 2 și CIN 3. Termenii LGSIL și HGSIL, deși au fost destinați utilizării în citologie, au fost adoptați și de către histologi.

Leziunile care conțin aspecte nucleare anormale, fără modificări sugestive pentru atipia koilocitară sau pentru CIN 1, au fost denumite „Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance” (ASCUS). Aceste aspecte pot fi constatate pe cca 5% din toate frotiurile și trebuie supuse unei reevaluări.

Sistemul Bethesda recomandă citologilor o mai mare precizie în utilizarea termenului „atipic” și renunțarea la el atunci când modificările sunt reactive. În acest sistem, „celulele sevamoase atipice” sunt aspecte cu semnificație incertă.

Sistemul Bethesda poate facilita comunicarea între citolog și clinician și permite o mai bună corelație între elementele citologice, colposcopice și histologice.

Deocamdată, Comunitatea europeană nu a adoptat clasificarea Bethesda, utilizând în continuare categoriile CIN.

Factori de risc

Rolul etiologic al HPV în carcinogeneza cervicală. Există un consens general în a considera că din punct de vedere biologic și epidemiologic unele papilomavirusuri (HPV) au acțiune carcinogenă la om.

Au fost descrise mai mult de 70 de tipuri HPV.

Structura genetică a HPV include și categorii funcționale, implicate în procese diferite.

Genele E6 și E7 codifică proteine multifuncționale ce influențează creșterea celulară. În cazul tipurilor HPV cu un risc mare aceste gene sunt implicate direct în transformarea celulară. Proteinele E6 și E7 au capacitatea imortalizării keratocitelor primare la nivelul epiteliului cervical.

Proteinele E6 și E7 pot influența transcripția diferiților promotori celulari și virali. Activitățile acestor oncoproteine induc instabilitate genomică ce va conduce la fenotipul malign.

Proteina E6 leagă proteina supresoare *p53*, anulând controlul acesteia în ciclul celular. E7 poate deteriora progresia ciclului celular și menține proliferările anormale.

Tipurile HPV genitale sunt clasificate în două grupe în funcție de riscul oncogen: grupul cu un risc scăzut al progresiei leziunii spre cancer și grupul cu un risc moderat sau crescut.

Tipurile 6 și 11 determină leziuni genitale exofitice benigne (condyloma accuminata). Aceste virusuri sunt asociate leziunilor de tip LGSIL și foarte rar cu leziunile HGSIL sau cancerul sevamoase invazive.

În categoria HPV-risc crescut se detașează tipurile 16, 18, 45 prin asocierea lor semnificativă cu leziunile precursore și carcinoamele. Virusul cel mai intens implicat în neoplazia sevamoasă progresivă este HPV 16.

Studiile epidemiologice au indicat relația clară între infecția cu HPV, cancerul cervical și activitatea sexuală.

Rolul promiscuității în privința riscului de a contracta infecții cu agenți specifici, implicați în carcinogeneza colului este clar.

Riscul cancerului de col este condiționat de startul prematur al vieții sexuale mai mult decât numărul mare de parteneri.

Cel mai important determinant al riscului infecției cu HPV este vârsta.

Probabilitatea progresiei leziunilor precanceroase spre forma invazivă crește direct proporțional cu severitatea atipici.

În urma unui studiu reprezentativ prin numărul de cazuri și durata supravegherii, K. Syrjanen (1995) constată că evoluția CIN este diferită: progresie (14%), regresie (30%), persistență (56%).

Riscul evoluției unei displazii grave spre un carcinom in situ este de 13%, într-un interval de 35 de luni. Această constatare justifică tratamentul sistematic al acestor leziuni.

Progresia leziunilor preneoplazice spre carcinom este un proces complex ce înglobează comportamentul mai multor parametri:

- creșterea progresivă a dezordinei proliferative în etapa leziunilor precanceroase, de la CIN 1 la CIS;
- creșterea conținutului ADN nuclear și apariția aneuploidiei;
- creșterea aparatului nucleolar; modificări ale fenotipului nuclear (volum, perimetru);
- modificări citoplasmice;
- neoangiogeneza stromală în zona leziunilor epiteliale.

Componenta imunologică

Modificarea sistemului imun deține un rol important în cancerul colului uterin. A fost raportată o frecvență mai mare și o agresivitate crescută a leziunilor în timpul sarcinii, în cazurile la care se aplică o terapie imunosupresoare în contextul transplantelor de organ și la femeile ce primesc o terapie antitumorală.

Alterarea răspunsului celular imun este asociată cu o creștere a riscului față de infecțiile HPV. Această deviere este caracterizată prin scăderea celulelor T-helper, a celulelor Langerhans și prin afectarea funcțiilor celulelor „natural killer”.

Interacțiuni ale HPV cu alți agenți patogeni

Papilomavirusurile dețin un rol important în geneza neoplaziei cervicale. Infecția indusă de HPV, în special de tipurile asociate riscului crescut, nu este suficientă pentru a explica în exclusivitate etiopatogenia acestor leziuni.

Studii recente (1992) sugerează un efect interactiv HPV 16/18 și HSV-2 la nivelul leziunilor cervicale constituite.

Rolul citomegalovirusului (CMV) în oncogeneza cervicală este necunoscut.

Infecția cu virus Epstein-Barr (EBV) are manifestări clinice diverse. Între infecția cu acest virus și riscul malignității există o relație verificată.

Virusul imunodeficienței umane (HIV) poate infecta celulele epiteliale cervicale. Imunosupresia indusă de acest virus crește riscul neoplaziei cervicale.

Cancerul cervical la femeile HIV pozitive are o evoluție agresivă și mai puțin sensibilă la tratament, deci, un prognostic nefavorabil.

Cervicita cu Chlamydia trachomatis influențează istoria naturală a atipiei cervicale. Persistența atipiei koilocitare este de 3 ori mai frecventă în cazurile cu infecție produsă de Chlamydia trachomatis, infecție considerată ca factor de risc al neoplaziei cervicale.

Trichomonas vaginalis este cel mai răspândit agent etiologic al bolilor transmise sexual. Rolul său etiologic în neoplazia cervicală n-a fost validat.

Alți factori de risc

• Factorii reproducerii:

- vârsta pubertății;
- vârsta menopauzei;
- vârsta la nașterea primului copil;
- numărul avorturilor (spontane, induse);
- paritatea.

• Fumatul reprezintă un factor de risc. Riscul este cu atât mai mare cu cât fumatul devine obicei la vârsta adolescenței. În mucusul cervical au fost decelate concentrații mari de nicotină și cotinină (metabolitul său), substanțe cu potențială activitate în inducerea modificărilor imunologice locale și sistemice.

• Metode contraceptive. Factorul hormonal.

Cu toate că influența hormonală asupra epiteliilor cervical și vaginal normal este bine cunoscută, n-au fost observate răspunsuri clinice la administrările hormonale făcute cazurilor cu leziuni cervicale invazive.

Rolul CO este controversat, diferențele de opinie variind de la indiscutabil până la îndoielnic sau nul.

• Factorii nutriționali

Nu s-au stabilit relații între factorii dietetici și neoplazia cervicală.

• Rasa

Femeile de culoare au riscul cancerului colului cu 50% mai mare comparativ cu restul populației.

Genetica moleculară a cancerului cervical

În procesul carcinogenezei, în general, sunt incriminate următoarele trei categorii de modificări genetice:

- pierderea unor regiuni cromosomiale distincte;

- activarea oncogenelor;

- inactivarea genelor supresoare.

Carcinomul colului uterin a fost unul din primele tipuri de cancer uman care au fost studiate citogenetic.

Analizele cariotipurilor au arătat că anumiți cromozomi prezintă mai frecvent modificări structurale (modificări ale cromozomilor 1, 3, 5, 11, 17).

Se știe că gena supresoare *p53*, localizată pe cromozomul 17, poate fi inactivată de oncoproteinele HPV.

Brațul scurt al cromozomului 17 este una din cele mai comune regiuni la nivelul căreia pierderea alelelor a fost demonstrată într-o varietate de tumori, inclusiv carcinoamele cervicale (54,5%).

Pierderea funcțiilor *p53* contribuie la carcinogeneza cervicală.

Funcțiile principale deținute de *p53*, „gardianul genomului uman”, constau în sesizarea afectării ADN celular și prevenirea diviziunii celulelor compromise. Inactivarea sau mutația *p53* permit replicarea acestor celule, fapt ce duce la creșterea instabilității genomului.

Screening și diagnostic precoce

Screening-ul citologic. Scăderea ratei mortalității prin cancerul cervical a fost observată în țările în care, în ultimii 30-35 de ani, a fost practică depistarea populației asimptomatice. Această constatare nu poate fi făcută în țările în care screening-ul cervical nu se realizează, țările pe calea dezvoltării furnizând, din acest motiv, cel mai mare număr de cazuri de cancer invaziv.

Sensul literal al cuvântului „screening” este de protecție față de pericol, programele de screening pentru cancerul cervical fiind realizate pentru detectarea leziunilor cervicale precursore sau invazive în momente în care poate fi oferit un tratament efectiv.

Frotiul Papanicolaou este singurul test de screening care a determinat scăderea incidenței și ratei mortalității unei forme de cancer.

CIN 3 și CIS pot progresa spre cancerul invaziv, programele de control fiind orientate spre identificarea și tratarea lor. Prevalența leziunilor precursorare este mare la femeile tinere. Incidența CIS este crescută în perioada 30-40 de ani, iar a bolii invazive în intervalul 40-50 ani.

Populația care nu se încadrează în screening-ul organizat furnizează cel mai mare număr de cazuri cu forme invazive.

Femeile ce prezintă un risc crescut (debut precoce în activitatea sexuală, parteneri multipli, istoric de BTS etc) trebuie să fie examinate anual, dar riscul este greu de apreciat iar această practică ar fi justificată de compensarea rezultatelor fals negative.

Frotiurile de depistare se pot realiza combinat cu examenul pelvin și senologic.

Intervalul realizării screening-ului rămâne un subiect de dezbateri.

Sunt autori care consideră că un interval de 2 ani oferă aceeași protecție ca și prelevarea anuală, dar că un interval mai mare (3 ani) ar putea crește riscul cancerului.

Screening-ul citologic rămâne elementul cheie în programele de control cervical.

Între categoriile diagnostice noi se înscrie (fapt semnalat mai sus) și AGCUS („Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance”). Această atipic, detectabilă pe frotiurile Papanicolaou, este asociată în 50% din cazuri CIN și adenocarcinoamelor. Prezența AGCUS este considerată un factor de risc.

Medicul generalist trebuie să se angajeze mai mult în realizarea educației populației și practicarea efectivă a frotiurilor.

Sunt categorii de populație ce se încadrează în screening cu dificultate sau nu se încadrează:

- femeile în vârstă;
- membrele anumitor grupuri etnice;
- femeile cu nivel social, economic, cultural scăzut;
- cele din mediul rural;
- cele care nu posedă asigurare de sănătate.

Alte metode de screening

Cervicografia

Este o metodă folosită ca adjuvant al citologiei în scopul creșterii eficienței screening-ului cervical, un echivalent fotografic cu ajutorul căruia se realizează imagini detaliate ale colului și porțiunii superioare a vaginului după badijonare cu acid acetic.

Colposcopia

Colposcopul este un microscop binocular operator adaptat realizării inspecției suprafețelor epiteliale ale tractului reproductiv inferior, investigării și tratării CIN.

Cea mai bună mărire pentru examenul colului este de 10 până la 16 ori.

Principala indicație a colposcopiei este analiza cazurilor cu frotiuri anormale.

Examenul colposcopic trebuie finalizat printr-o înregistrare atentă a datelor obținute și a protocolului terapeutic indicat. Între altele, vor fi descrise:

- vizualizarea ZT și mărimea zonei afectate;
- implicarea componentei endocervicale;
- datele privind eventualele biopsii;
- fotografii sau înregistrări video.

Diagnosticul este definitivat folosind datele furnizate de citologie, colposcopie, biopsia dirijată colposcopic și evaluarea canalului endocervical.

Leziunile neoplazice intraepiteliale cervicale se decelază aproape totdeauna în interiorul ZT.

Examenul histologic este arbitrul final în diagnosticul leziunilor cervicale.

Colposcopia nu este un mijloc de diagnostic ci o tehnică de triere a cazurilor în realizarea biopsiei.

Tratamentul neoplaziei cervicale intraepiteliale

• Tratamentul ablativ

Crioterapia și vaporizarea laser. Sunt două dintre metodele conservatoare utilizate frecvent pentru tratamentul CIN. Aceste mijloace pot fi aplicate în CIN 2 și CIN 3 confirmate prin biopsie dirijată colposcopic sau în CIN 1 (displazii ușoare persistente, cu tendințe la agravare sau la cererea pacientelor).

Tratamentul crio-chirurgical folosește ca refrigerant compus de azot (-83 grade Celsius). Stabilirea limitelor zonei ce trebuie distrusă este dificilă.

Echipamentul LASER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) este atașat colposcopului, fasciculul fiind dirijat cu ajutorul său. Energia produce fierberea apei celulare și vaporizarea tisulară. Distrucția poate fi realizată până la 1 cm în profunzimea țesutului.

Coagularea rece. Termenul „rece” este impropriu pentru că metoda utilizează aplicarea căldurii locale. Metoda este eficientă pentru majoritatea cazurilor cu CIN 3.

Electrocoagularea. Diatermoelectrocoagularea realizează distrugerea tisulară prin efectul termic al curentului electric.

• Tratamentul excizional

Utilizarea **exciziei electrochirurgicale a ZT atipice** cu ajutorul electrozilor în formă de ansă are o largă răspândire. În Marea Britanie este preferat termenul „large loop excision of the transformation zone” (LLETZ) iar în America de Nord cel de „loop electrosurgical excision procedure” (LEEP).

Sunt practicieni care utilizează acronimul LLETZ în sensul conizației. Spre deosebire de conizațiile realizate cu bisturiul „rece” sau cu laser, geometria exciziei prin metoda LLETZ este determinată de mărimea ansei.

Procedeeul se poate realiza ambulator și durează câteva minute. Complicațiile sunt mult mai rare decât în cazul conizației clasice.

Conizația

Această metodă este utilizată în scop diagnostic și terapeutic.

Principalele indicații ale conizației sunt:

- suspectarea invaziei precoce în stromă și/sau a microinvaziei;
- ZT ce nu poate fi examinată complet și citologie pozitivă;
- ZT colposcopic normală, citologie anormală;
- suspectarea neoplaziei intraepiteliale anormale;
- citologie anormală recurentă și biopsii negative;
- citologie anormală după terapie ablativă locală.

Conizația se poate realiza cu bisturiul „rece”, cu laser sau prin excizie electrochirurgicală. Conizația cu bisturiul „rece” sau amputația colului au pierdut teren în fața conizației realizată cu laser sau electric.

Prin conizație se excizează între 20 și 30 mm țesut în profunzime și până la 30 mm în diametru, incluzând ZT. Conizația realizată cu ajutorul laserului este foarte eficientă, incidența bolii reziduale sau recurente fiind redusă.

Histerectomia

Această operație poate fi indicată atunci când CIN coexistă cu forme de patologie benignă care se tratează prin histerectomia totală abdominală. Persistența citologiei anormale după o conizație poate constitui, de asemenea, o indicație atât timp cât boala invazivă nu poate fi exclusă.

Utilizarea histerectomiei în tratarea CIN 3 este prea radicală și prea des utilizată. În practica actuală, această formă de tratament ar mai putea fi motivată de:

- opțiunea pacientei, ca soluție pentru sterilizare;
- frotiul anormal în postmenopauză, diagnosticul prin conizație fiind exclus;
- paciente care nu se încadrează în controlul ulterior măsurilor terapeutice conservatoare.

Tratamentul CIN cu interferon

Interferonul (IFN) deține acțiuni antivirale și antimitotice.

În tratamentul CIN au fost folosite mai multe modalități de administrare: sistemică (subcutanat, intramuscular), aplicare locală sub formă de creme, injectare intra sau perilezională, combinații ale metodelor citate.

Efectele secundare ale terapiei cu IFN sunt asemănătoare celor produse de o boală virală sistemică. Administrarea este contraindicată în următoarele stări: cardiopatii, afecțiuni central nervoase, hepatice, renale, sarcină.

Carcinomul scvamos invaziv

Diagnostic clinic. Stadializare

Examenul clinic este metoda uzuală în aprecierea volumului tumorii primare și a extensiei sale. Volumul tumorii reprezintă un parametru important în controlul bolii și un predictor independent al supraviețuirilor.

Un alt element de dificultate îl constituie aprecierea extensiei bolii în parametre. Parametrul poate fi indurat fără să fie invadat neoplazic. Este valabilă și relația inversă.

Când există suspiciunea invaziei parametricale se poate recurge la investigații de tip TC sau RMN și, atunci când se confirmă, să se propună RT ca tratament primar.

La dificultatea aprecierii invaziei parametricale se asociază elemente care oricum nu pot fi apreciate clinic (diseminările în vase și ganglioni). Aceasta explică subevaluările înregistrate în 10-25% din cazuri.

Examenul clinic poate fi suspectat și de o subiectivitate în relație cu experiența examinatorului și caracteristicile cazurilor. Acuratețea stadializării clinice se situează în zona 64%-68%.

Examenul clinic

Un caz tipic poate fi cel reprezentat de o multipară cu vârsta cuprinsă între 45 și 55 de ani, căsătorită la o vârstă foarte tânără și care a născut înainte de a avea 20 de ani.

Primul simptom este sângerarea vaginală anormală care este intermitentă, neînsoțită de dureri, inițial manifestă postcoital sau după efectuarea toaletei vaginale.

Pe măsură ce leziunea progresează, episoadele hemoragice devin mai frecvente, ~~crește în intensitate și durată~~. Menstruațiile pot

deveni, de asemenea, excesive. În fazele avansate sângerările pot fi continui.

Alte simptome sunt explicate de stadiile tardive ale bolii:

- durerea, cu localizare în fosele iliace și iradieri în membrele inferioare, este explicată de invaziile formațiunilor nervoase;
- edemele membrelor inferioare sunt induse de blocajul limfatic și venos;

• interesarea organelor de vecinătate poate explica simptome de tip disurie, hematurie, rectoragie;

• în fazele finale sunt manifeste emacierea, insuficiența renală, uremia.

Inspecția colului permite constatarea unuia din cele 3 aspecte macroscopice descrise în mod tradițional:

- forma vegetantă (exocervicală) polipoidă, friabilă, sângerândă este considerată cea mai comună;
- forma ulcerată;
- forma infiltrativă (endocervicală).

Aceste aspecte pot pune probleme de diferențiere clinică. Leziunile ce intră în această discuție (în mod particular cervicita cronică) sunt cunoscute. Ele nu constituie obiectul prezentării și pentru că necesitatea confirmării histologice obligatorii anulează acest exercițiu util doar începătorilor.

Examenul vaginal digital combinat cu palparea abdomenului furnizează datele necesare încadrării stadiale.

Examenul rectal este important pentru informațiile suplimentare privind mărimea și consistența colului și invazia parametrială.

Clasificarea stadială. Stadializarea cancerului cervical se realizează prin metode clinice. Sistemul utilizat este cel stabilit de FIGO în 1994.

Clasificarea stadială a cancerului cervical (FIGO 1994, 1995)

Stadiul	CARCINOM PREINVAZIV
0	carcinom in situ (intraepitelial); aceste cazuri nu vor fi incluse în statisticile terapeutice
	CARCINOM INVAZIV
I	IA leziune invazivă diagnosticată numai microscopic; profunzimea maximă a invaziei, de la baza epiteliului, 5 mm; extensia maximă în suprafață, 7 mm IA1 - invazie maximă a stromei 3 mm în profunzime și 7 mm în suprafață IA2 - invazia stromei între 3 și 5 mm în profunzime și 7 mm în suprafață IB leziuni detectate clinic, limitate la col sau leziuni preclinice mai avansate decât IA IB1 - leziuni până la 4 cm IB2 - leziuni peste 4 cm
II	IIA absența invaziei parametriale IIB invazia parametruului
III	leziune extinsă la peretele pelvin; invazia 1/3 inferioare a vaginului; hidronefroza sau rinichi nefuncțional IIIA invazia 1/3 inferioare a vaginului IIIB extensie la peretele pelvin, hidronefroza sau rinichi nefuncțional
IV	leziune extinsă în afara pelvisului sau invazie clinică a mucoaselor vezicală sau rectală IVA diseminare la organele adiacente IVB diseminare la distanță

Diagnosticul prin biopsie. Tipuri histologice. Diseminare

Examenul histologic furnizează diagnosticul definitiv. Realizarea sa este posibilă prin prelevarea biopsiilor.

În majoritatea serviciilor se folosesc, în funcție de caracteristicile cazurilor, disponibilități, concepții, experiență, următoarele metode de biopsiere:

- biopsia direcționată colposcopic („punch biopsy”);
- biopsia cu ansa diatermică;
- conizația;
- chiuretajul endocervical.

În serviciile în care se execută colposcopii profesionale, biopsia dirijată colposcopic a devenit principala metodă de diagnostic, în special pentru cazurile cu frotiuri anormale care pot fi convocate pentru aplicarea tratamentelor conservatoare.

Biopsia dirijată colposcopic deține o mare fiabilitate atât pentru leziunile intraepiteliale cât și pentru cele invazive.

Chiuretajul endocervical este considerat ca investigație de rutină în cazul frotiurilor anormale și este agreat de ginecologii mai puțin experimentați sau de cei care nu dispun de metodele de investigare și tratament conservator moderne.

Din punct de vedere tehnic este important ca prelevarea să fie făcută strict de la nivelul canalului endocervical.

Conizația, ca metodă de diagnostic, are următoarele indicații:

- suspectarea microinvaziei în urma examinării biopsiei dirijate colposcopic;
- HGSIL extinse în canalul cervical, ieșite din raza inspecției colposcopice;
- HGSIL pe arii largi (indicație relativă);
- suspectarea adenocarcinomului;
- chiuretaj endocervical neconcludent;
- frotiuri anormale repetate în prezența unei colposcopii ne-semnificative, în special când ZT nu este vizibilă în întregime;

- absența unei corelații satisfăcătoare între citologie și histologie (biopsie dirijată colposcopic).

Conizația realizată cu ajutorul laserului este cea mai puțin marcată de complicații.

Tipuri histologice

Carcinomul scvamos, compus aproape în întregime din acest tip de celule, reprezintă 60% până la 80% din carcinoamele invazive ale colului.

Adenocarcinomul este a doua formă și are o frecvență de cca 10%.

Diseminarea tumorală

Carcinomul cervical invaziv diseminează pe două căi dominante: extensia directă și diseminarea limfatică. De la nivelul colului, procesul invadează porțiunea superioară a vaginului și țesutul parametrial (ligamentele cardinale și uterosacrate). În fazele avansate este interesat peretele pelvin.

Structura anatomică numită parametru include țesutul parametrial lateral, anterior și posterior.

Invazia parametrelor reprezintă un element de prognostic nefavorabil în grupul cazurilor cu ganglioni pozitivi. S-a sugerat faptul că în prezența invaziei parametriale starea ganglionilor devine mai puțin importantă.

Ganglionii iliaci externi conțin ganglionul obturator descris ca fiind ganglionul principal (Peiser, T. Ionescu, Leveuf-Godard). De fapt nu există un ganglion principal ci o stație limfatică de ordinul I reprezentată de grupele ganglionare iliace externe și hipogastrice (incluzând ganglionul situat la bifurcarea venei iliace primitive --

ganglionul principal descris de Cunco-Marcille) și ganglionul arterei uterine (Lucas-Championnière), inconstant.

Diseminarea inițială interesează unul sau mai mulți ganglioni de la nivelul acestei stații.

Stația a II-a este reprezentată de ganglionii iliaci primitivi (extirpabili în condiții bune), promontorieni și latero-sacrați.

Stația a III-a (ganglionii lateroaortici, lomboaortici, pericavi) sunt greu de extirpat în totalitate.

Invazia stromei cervicale favorizează accesul spre sistemul limfatic și diseminarea în ganglionii limfatici regionali. Inițial, se produce invazia ganglionilor iliaci interni și externi, ulterior cei iliaci comuni și paraaortici.

Sistemul limfatic reprezintă cea mai importantă cale a diseminării cancerului colului uterin. Valoarea prognostică a invaziei ganglionare este bine precizată și confirmată. Atingerea ganglionară inițială se produce aproape totdeauna (96% din cazuri) în ganglionii iliaci externi.

Sunt citați mai mulți factori tumorali care orientează către posibilitatea existenței invaziei ganglionare:

- volumul tumorii primare > 4 cm;
- invazia stromală profundă;
- diferențierea redusă;
- ISVL (invazia spațiului vasculo-limfatic);
- extensia vaginală.

În stadiul IB, invazia ganglionară paraaortică este rară dar prezența sa are o semnificație cu totul nefavorabilă.

Sunt autori care nu constată diferențe în supraviețuiri legate de numărul ganglionilor invadați. Mărimea metastazelor are importanță pentru că supraviețuirile la 5 ani scad de la 70,2% (metastaze sub 2 mm) la 39% (metastaze mai mari).

Evaluarea preterapeutică

În scopul standardizării metodelor, au fost recomandate o serie de teste care să facă parte din mijloacele necesare procesului de stadializare:

- inspecția vaginului și colului;
- examenul digital vaginal și rectal;
- colposcopia;
- biopsia („punch”, chiuretaj endocervical, conizație);
- histeroscopia;
- cistoscopia;
- sigmoidoscopia;
- radiografia toracică;
- radiografia scheletului;
- urografia intravenoasă;
- examenul baritat;
- ultrasonografia;
- RMN (abdomen și pelvis);
- TC (toracică, abdominală, pelvină).

Indicarea diverselor metode complementare de explorare trebuie să fie selectivă în sensul utilității reale.

Se subînțelege că vor fi practicate investigațiile comune oricărei evaluări în perspectiva intervenției chirurgicale.

Operabilitatea cancerului cervical este dependentă de gradul extensiei procesului în afara colului.

Volumul tumoral este un element de importanță majoră. Ginecologul chirurg nu trebuie să opereze cazurile cu tumori voluminoase fără a avea asigurarea rezonabilă că operația va ridica tumora centrală cu margini adecvate de țesut normal peritumoral.

Tratamentul chirurgical

Histerectomia radicală Wertheim-Meigs continuă să fie principala metodă a tratamentului chirurgical în cancerul cervical invaziv precoce (stadiile IB/IIA).

Mulți practicieni consideră terapia chirurgicală suficientă în cazurile cu ganglioni negativi. De asemenea, această formă de tratament este considerată superioară RT.

În multe servicii din lume, majoritatea cazurilor cu stadii IB și IIA beneficiază de histerectomia extensivă abdominală și limfadenectomie pelvină bilaterală ca tratament primar.

Limfadenectomia completă sub nivelul iliacei comune reprezintă un deziderat major.

Evoluția cazurilor este controlată la fiecare 3 luni în primii doi ani, la 3-4 luni în următorii doi ani și la 6 luni până la un an în continuare.

Controlul constă în examen general, examen pelvin, citologie vaginală, radiografie pulmonară, ecografie pelvină. În evoluțiile particulare se pot indica investigații paraclinice particulare.

Complicații

Conform clasificării propuse de K.D. Hatch și Yao S. Fu (1996) complicațiile histerectomiei radicale pot fi grupate după cum urmează:

a) Complicații acute:

- hemoragia (medie 0,8 l);
- fistule vezico-vaginale (< 1%);
- fistule uretero-vaginale (1-2%);
- embolia pulmonară (1-2%);
- ocluzia intestinală (1%);

- morbiditate febrilă: pulmonară, pelvină (celulită, abces), urinară, flebite, plagă operatorie infectată.

b) Complicații subacute:

- disfuncția vezicală;
- formarea chisturilor limfatice.

c) Complicații cronice:

- hipotonia vezicală;
- stenoze ureterale.

Radioterapia

RT poate fi indicată în toate stadiile carcinomului seranos, în stadiile avansate fiind metodă de elecție.

În general, tratamentul constă în combinația iradiere pelvină externă (tratarea ganglionilor regionali și reducerea volumului tumoral) și brachiterapie intracavitară (tratarea tumorii centrale). Terapia intracavitară (radium, cesiu) ca metodă unică, poate fi recomandată în leziunile precoce, incidența metastazelor ganglionare fiind neglijabilă.

Calitățile RT au fost evident crescute prin folosirea terapiei intracavitare dirijate cu ajutorul TC sau RMN.

Iradierea pelvină externă este aplicată înaintea inserțiilor intracavitare, în cazurile cu tumori voluminoase, în vederea obținerii următoarelor avantaje:

- ameliorarea condițiilor aplicării intracavitare;
- tratarea tumorilor exofitice însoțite de sângerări;
- tratarea tumorilor necrozate sau infectate.

Terapia intracavitară

Brachiterapia poate fi realizată cu tehnici intracavitare utilizând aplicatori ce constau în tandem intrauterin și colpostat. Există o varietate de aplicatori.

Terapia intracavitară eliberează doze mari pentru uter și țesuturile paracervicale dar este neadekvată pentru tratarea ganglionilor limfatici pelvini.

În stadiile IIB sau mai avansate, terapia standard este iradierea externă și brachiterapia.

Radioterapia postoperatorie

Este recomandată în cazurile considerate având risc mare de boală persistentă, concluzie la care se ajunge în urma analizei atente a specimenului chirurgical (marginii de siguranță discutabile, invazie stromală profundă, invazie paracervicală, tumori mai mari de 4 cm, diferențiere redusă, ISVL).

În cazurile cu trei sau mai mulți ganglioni invadați radioterapia postoperatorie (colpohisterectomie și limfadenectomie) este benefică.

Chimioterapia

Deși incidența și mortalitatea au scăzut ca urmare a screening-ului, supraviețuirile la 5 ani, pe stadii, nu s-au ameliorat în mod esențial. Sunt multe cazuri care prezintă faze avansate în momentul diagnosticului.

Limitele radioterapiei au impus introducerea chimioterapiei sau chemoradierea ca tratament inițial în aceste cazuri avansate.

CHT neoadjuvantă este utilizată pentru ameliorarea prognosticului în tumorile voluminoase. Metoda urmărește realizarea următoarelor efecte:

- ameliorarea operabilității și efectelor RT prin reducerea volumului tumoral;
- eradicarea micrometastazelor;
- ameliorarea încadrării stadiale;
- creșterea fluxului sanguin tumoral.

Poate fi utilizat Cisplatinul în combinație cu una din substanțele folosite în mod curent: Ifosfamidă, Methotrexat, Vincristină, Vinblastină.

Cisplatinul, unul dintre cei mai activi agenți testați în cancerul colului, este și un radiosensibilizant.

Chimioterapia în leziunile avansate

Cazurile diagnosticate în faze tardive ale bolii sau cele care prezintă recurențe după tratamentul inițial beneficiază de chimioterapia paliativă (combaterea simptomelor, obținerea unor remisiuni obiective a bolii).

Factorii de prognostic. Recurențe**Factorii de prognostic**

Vârsta. Vârsta este cel mai controversat dintre factorii de prognostic.

Literatura oferă numeroase studii care raportează prognosticul rezervat la femeile tinere, altele care constată diferențe mici sau lipsa relației cu vârsta, în sfârșit, altele care consideră că supraviețuirile sunt mai îndelungate în cazul pacienților tinere.

Alți practicieni raportează creșterea incidenței unor complicații la femeile vârstnice: ileus, embolii pulmonare, disfuncții vezicale.

Volumul tumoral. Este unul dintre cei mai importanți factori de prognostic.

Probabilitatea recurențelor crește cu volumul. În afară de favorizarea creșterii frecvenței recurențelor, tumorile voluminoase se însoțesc și de alte elemente de risc: invazia ganglionară, prezența ISVL, creșterea incidenței invaziei parametrelor.

Invazia ganglionară. Este un factor de prognostic negativ de prim ordin.

Un raport al FIGO (1994) constată următoarele diferențe ale supraviețuirii la 5 ani: în stadiul IB, ganglioni negativi, supraviețuire 91%, ganglioni pozitivi 68%, în stadiul IIA, 88%, respectiv 52%.

Numărul ganglionilor invadați are valoare mai mare decât simpla constatare a prezenței metastazelor. Existența unui singur ganglion invadat nu influențează în mod determinant supraviețuirile comparativ cu pacientele fără ganglioni invadați. Prezența metastazelor în 4 sau mai mulți ganglioni se asociază unei scăderi marcate a supraviețuirilor.

Invazia spațiului vasculo-limfatic (ISVL). ISVL, tradusă prin prezența celulelor tumorale la nivelul spațiilor delimitate de celulele endoteliale, favorizează creșterea frecvenței metastazelor ganglionare. Acest parametru este, de fapt, în corelație cu invazia stromală și volumul tumoral.

Gradul penetrării stromale. Invazia stromei cervicale în 2/3 din profunzime sau mai mare de 10 mm în suprafață se asociază unei creșteri a frecvenței invaziei ganglionare și a recurențelor.

Invazia parametrelor. Absența invaziei parametrelor se însoțește cu supraviețuire la 5 ani de 95% iar prezența sa scade supraviețuirile la 69%. Asocierea cu invazia ganglionară coboară și mai mult supraviețuirile (39-42%).

Gradul diferențierii. Este un factor de prognostic comun, valabil pentru toate tumorile, diferențierea mai bună fiind un element favorabil.

Recurențe. Chiar în condițiile unei terapii primare adecvate (chirurgicală sau radiologică) cca 40% din toate femeile ce au cancer al colului sunt candidate la tratamentul bolii recurențiale. Acest procent crește în cazurile cu ganglioni pozitivi. În primul an de la tratament pot fi diagnosticate 60% din recurențe, în al doilea an cca 25%.

Cu cât recurența se produce mai rapid, cu atât prognosticul este mai rezervat și 80% din aceste cazuri se vor pierde în următorii 2 ani.

Localizarea recidivelor este importantă. Din acest punct de vedere, încadrarea se poate face în 3 grupe:

- la nivelul peretelui pelvin;
- centrale, la nivelul bontului vaginal;
- la nivelul bontului vaginal, cu extensie spre pelvis.

Invazia ganglionară este un factor predictiv de prim ordin. Diseminările în ganglionii iliaci comuni sau paraaortici reprezintă un important risc pentru apariția recurențelor.

Riscul recidivelor în cazurile cu ganglioni negativi este 15%, de aceea cazurile acestea vor fi tratate cu metode adjuvante atunci când prezintă și alte elemente de prognostic nefavorabile.

Tratamentul recurențelor este dificil iar prognosticul rezervat. Metodele includ RT, chirurgia și/sau combinația RT/CHT. Cele mai bune rezultate se obțin când recidiva este localizată la nivelul bontului vaginal.

CANCERUL ENDOMETRIAL

Considerații generale

Endometrul normal conține două elemente structurale majore, stroma și glandele. Celulele glandulare produc receptori citoplasmatici pentru E2. Stimularea lor are ca rezultate proliferarea epiteliului glandular și producerea glandelor. Efectele proliferative ale E sunt contrabalansate (premenopauză) de către P.

Stimularea estrogenică excesivă, frecvent asociată lipsei secreției ciclice de P, caracterizează femeile cu un risc crescut pentru cancerul endometrial.

Cancerul endometrial este cel mai comun tip al cancerului corpului uterin și constituie cca 95% din toate leziunile maligne ale acestui segment anatomic.

În unele zone geografice (SUA, 32800 cazuri noi și 5900 decese în 1995, Canada, Europa Occidentală), cancerul corpului uterin este a 4-a formă de proces malign, după glanda mamară, pulmon și colon și este considerat cel mai comun neoplasm al tractului genital feminin.

Incidența cancerului endometrial a crescut în ultimii 50 de ani, aspect mai bine perceptibil în ultima perioadă.

„Profilul” unei paciente cu cancer endometrial este cel al unei femei obeze, cu diabet zaharat și hipertensiune, aflată în postmenopauză și care este nulipară, cu menarha precoce și menopauza tardivă.

Acest tip de cancer este inclus în categoria cu prognostic relativ favorabil pentru că într-un număr mare de cazuri diagnosticul este pus în stadii precoce.

Sunt descrise două tipuri patogenice diferite de cancer endometrial.

Cel mai comun se dezvoltă în perioada perimenopauzală, la femei cu istoric de expunere la E, endogeni sau exogeni, nebalansați. În aceste cazuri, procesul debutează ca hiperplazie endometrială și progresează spre carcinom.

Aceste tumori „estrogen-dependente” sunt mai bine diferențiate și au un prognostic mai favorabil.

Celălalt tip se dezvoltă în cazuri unde nu se manifestă o sursă estrogenică de stimulare endometrială. Aceste cancere „spontane” nu se asociază cu hiperplazia, mai mult, se pot dezvolta pe endometru atrofic. Sunt mai puțin diferențiate și au prognostic mai rezervat. Cancerele „non-estrogen dependente” sunt mai frecvente la femei în vârstă (postmenopauză).

Epidemiologie. Factori de risc. Istorie naturală

Epidemiologie descriptivă. Ratele de incidență a cancerului corpului uterin înregistrează variații largi geografice. Această afecțiune este mai frecventă în societățile cu standard de viață ridicat și în țările cu stil de viață occidental.

Mortalitatea prin cancer uterin înregistrează aceleași mari variații, ea este mai redusă în cazul femeilor sub 50 de ani și crește cu vârsta.

Factori de risc

Vârsta. Riscul legat de vârstă este analizat din mai multe puncte de vedere: vârsta cronologică, vârsta pubertății, vârsta menopauzei.

Menopauza naturală, instalată după 52 de ani, crește riscul cancerului endometrial de 2,4 ori comparativ cu femeile la care menopauza se înregistrează înainte de 49 de ani, probabil ca rezultat al expunerii prelungite a endometrului la stimularea estrogenică în prezența ciclurilor anovulatorii.

Cancerul endometrial este, clasic, considerat o afecțiune caracteristică, cel puțin prin frecvență, postmenopauzei. Mai mult de 70% din cazuri se înregistrează după 50 de ani, cel mai mare număr de paciente între 50-59 de ani, vârsta medie fiind 61 de ani.

Deși această leziune se poate dezvolta și în premenopauză, clinic este mai rar suspectată la femei cu vârste sub 45 de ani.

Précocitatea instalării menstruației a fost asociată cu o creștere a riscului.

Paritatea. Nuliparele au riscul de 2-3 ori mai mare decât femeile ce au născut.

Cea mai mare parte a investigațiilor epidemiologice nu evidențiază asocieri între riscul cancerului endometrial și vârsta la prima sau ultima naștere.

Opinia majoritară consideră că efectele protective sunt dependente de sarcinile la termen.

Infertilitatea și stările ce induc creșteri ale estrogenilor endogeni. Estrogenii proveniți din surse endogene, acționând durate mari de timp în absența P, stimulează endometrul determinând hiperplazii de diferite grade, unele transformându-se carcinomatos.

Infertilitatea a fost asociată cu o creștere moderată a riscului pentru cancer endometrial. Riscul este mai mare în cazul infertilității de cauză ovariană, situație similară celei ce induce riscul prin cicluri anovulatorii persistente (ovare polichistice, hiperplazie stromală corticală ovariană).

Obezitatea. Obezitatea este un factor de risc major pentru cancerul endometrial.

Relația între obezitate și cancerul endometrial este explicată prin creșterea E periferice nebalanșate. Sunt descrise și mecanisme prin care obezitatea induce creșterea E endogeni:

- modificări în metabolizarea estrogenilor;
- creșterea producției periferice de E1 pornind de la A4;
- scăderea concentrațiilor proteinelor de legare.

Alte forme de patologie medicală. Diabetul zaharat crește riscul de 1,3 până la 2,8 ori. Atât timp cât obezitatea este asociată cancerului endometrial și tulburărilor metabolismului glucidic este greu ca acești factori să fie separați.

Riscul reprezentat de anomaliile metabolismului glucidic este mai evident pentru femeile tinere.

Alte forme de patologie medicală (hipertensiunea arterială, hipotiroidismul, colecistopatiile, artrita) au fost asociate unei creșteri a riscului dar nu există o argumentare consistentă în acest sens.

Contraceptivele orale și contracepția intrauterină. Utilizarea contraceptivelor orale combinate (COC) a fost asociată unei reduceri a riscului pentru cancer endometrial cu cca 50%.

În contrast cu contracepția orală, potențialele efecte ale contracepției intrauterine și sterilizării tubare asupra riscului cancerului endometrial au fost puțin studiate.

Riscul dezvoltării cancerului endometrial scade semnificativ în cazul femeilor ce au folosit contracepția intrauterină.

Există studii experimentale și clinice care sugerează mecanismele prin care DIU poate proteja față de riscul neoplaziei. Efectele ionilor de cupru și modificările endometrului pot determina unele procese cum ar fi:

Atipia celulară poate fi cel mai bun indicator pentru creșterea riscului progresiei spre carcinom.

Date clinice și epidemiologice susțin relația cauzală între TES de durată și proliferările endometriale anormale.

Este discutabil în ce măsură termenul de carcinom in situ al endometrului este util atât timp cât nu se pot face delimitări clare între formele severe ale hiperplaziei adenomatoase atipice și această leziune.

Terapia cu progestative este foarte eficientă în combaterea hiperplaziilor endometriale fără atipie și mai puțin activă în hiperplaziile atipice.

După vârsta de 40 de ani, în cazurile cu hiperplazii adenomatoase medii sau severe tratamentul poate consta în histerectomia totală.

Utilizând imunohistochimia, se constată că expresia normală a p53 a fost găsită în endometrul normal, expresia amplificată, indicator al unei mutații genetice specifice, în unele hiperplazii adenomatoase atipice și în mai multe specimene de adenocarcinom.

Alți factori de risc

Fumatul a fost asociat unei reduceri moderate și independente a riscului cancerului endometrial. Au fost sugerate 3 mecanisme prin care ar putea fi explicat acest efect:

- reducerea titrurilor E în faza luteală;
- instalarea precoce a menopauzei;
- diferențe în metabolizarea E (comparativ cu nefumătoarele).

Factorii dietetici. Asocierea obezității cu un risc pentru cancerul endometrial sugerează faptul că dieta, în special aportul energetic, poate fi incriminată. Această asociere ar fi valabilă în special pentru grăsimi și mai puțin pentru caloriile furnizate de proteine sau hidrați de carbon.

Rasa și istoricul familial. La femeile de culoare mortalitatea este excesivă și în raport cu caracteristicile comportamentale și medicale corelate cu starea socio-economică, distribuția factorilor de risc, biologici și genetici în această categorie de populație.

Între factorii de risc a fost inclus istoricul de cancer mamar sau colon și istoricul familial de cancer mamar, ovarian sau al colonului.

Istoria naturală

Concepția modernă, bazată pe progresele biologiei moleculare, este cea conform căreia carcinomul se dezvoltă în urma acumulării unei serii de alterări genetice ce încredințează activarea protooncogenelor și inactivarea genelor supresoare tumorale.

a) Activarea protooncogenelor

În carcinomul endometrial s-a propus implicarea activării unor protooncogene dar cunoștințele sunt limitate. O serie de observații sugerează că amplificarea oncogenelor *c-erbB-2*, *c-myc* și *c-fms* ar avea valoare predictivă pentru adenocarcinoamele endometriale biologice agresive.

b) Inactivarea genelor supresoare

Gena *p53* este localizată pe cromozomul 17p13 și codifică o proteină ce exercită un control negativ în proliferarea celulară. Anomaliile genei *p53* ar putea fi un moment cheie în carcinogeneza endometrială. Carcinogeneza endometrială a mai fost pusă în legătură cu genele *DCC* și *RB*.

Screening și detectare precoce. Nu dispunem de studii importante privind testarea eficienței screening-ului (femei asimptomatice) în cancerul endometrial. Datorită faptului că prevalența acestei leziuni în rândul femeilor asimptomatice este redusă, utilizarea biopsiilor endometriale, ca metodă de screening, nu este recomandată.

Femeile cu sângerări apărute în postmenopauză trebuie evaluate în perspectiva cancerului endometrial recunoscând că numai 10% pot avea leziuni maligne endometriale (mare parte din sângerări au ca suport endometrul atrofie).

În mod normal, endometrul postmenopauzal este subțire și atrofie dar hiperplaziile sau cancerul endometrial produc îngroșarea.

Grosimea de 4 mm sau mai mică (ambele straturi ale endometrului) poate fi corelată cu endometrul atrofie, evidențiat prin biopsie.

Examinarea sonografică este costisitoare și utilizarea sa ca metodă de screening este prohibitivă.

Practicarea histeroscopiei este convenabilă din punct de vedere tehnic. Asocierea cu biosia, permite o importantă reducere a costurilor în raport cu practicarea chiuretajului tradițional.

Efectuarea testului Papanicolaou este neadekvată. Aprecierile prin citologie endometrială sunt puțin sensibile în screening chiar și pentru populația cu un risc crescut. Frotiul Papanicolaou are o rată mare de rezultate fals negative, inacceptabilă pentru detectarea carcinomelor endometriale.

Rezultatele tratamentelor aplicate în cancer depind de aspecte în relație cu tumora (stadiu, diferențiere, diseminare), pacienta (vârstă, factori genetici, boli concomitente), practica medicală (screening, metode de diagnostic, tactica terapeutică, mijloace tehnice).

Idealul ar fi atins prin realizarea controalelor la fiecare femeie după 35 de ani (col uterin), 45 ani (sân), 55 ani (ovar, endometru).

Simptome și diagnostic. Evaluare preterapeutică. Sângerările perimenopauzale trebuie abordate totdeauna cu seriozitate și investigate atent. Suspectarea cancerului în premenopauză devine obligatorie când sângerările sunt persistente sau recurente, mai ales când există factori de risc.

Sângerările uterine survenite în postmenopauză sunt categoric anormale (cu singura excepție a hemoragiilor iatrogene, privative, în cadrul THS). Cu cât vârsta crește, cu atât posibilitatea explicării sângerării prin carcinom este mai mare. Pacientele din acest grup vor fi obiectul obligativității stabilirii cauzei sângerării, în special în contextul existenței factorilor de risc.

Exceptând hemoragia uterină, simptom patognomonic în menopauză, pot fi înregistrate simptome mai puțin frecvente precum hidroreca, leucoreea cu aspect sanguinolent, piometria sau durerile (simptom tardiv, martor al invaziei pelvine).

Anamneza va înregistra antecedentele obstetricale și ginecologice semnificative: istoric familial, tulburări menstruale, infertilitate, tratamente hormonale anterioare sau în curs, intervenții chirurgicale, alte situații cu valoare de factor de risc.

Examenul clinic general va stabili tipul constituțional, eventuale afecțiuni generale (obezitate, diabet, HTA, patologie tiroidiană) cu importanță pentru contextul biologic al cancerului endometrial.

Realizarea examenului ginecologic poate întâmpina dificultăți (hipotrofie legată de vârstă, obezitate). Inspecția cu valvele (speculum) poate constata aspectul normal al colului uterin, prezența sângerării cu punct de plecare endouterin, eventuale semne de „împregnare” estrogenică nejustificate în raport cu vârsta.

Examenul vaginal digital combinat cu palparea abdominală trebuie să furnizeze relații privind: mărimea, mobilitatea și consistența uterului, formațiuni anexiale, indurații la nivelul fundurilor de sac vaginale. Uterul poate avea volum crescut dar, adesea, este de volum normal.

Examene complementare

Biopsia endometrului este metoda de elecție în realizarea diagnosticului cancerului endometrial

Orice femeie cu sângerare în postmenopauză sau orice femeie peste 40 de ani care prezintă factori de risc sau sângeri uterine neregulate trebuie să beneficieze de BE în scopul excluderii hiperplaziilor sau cancerului endometrial.

Stenoza colului, infecția, sarcina constituie contraindicații. În cazurile în care canalul cervical nu poate fi forat și există elemente serioase de suspiciune se poate indica așa-numita „histerectomie-biopsie”.

Histeroscopia este metoda ce evaluează sediul și extinderea leziunii, vizualizează orificiile tubare, istmul și canalul cervical.

Acest examen, atraumatic, realizabil în servicii ambulatorii asigură o imagine panoramică a cavității uterine asigurând localizarea leziunii și limitele sale.

Inspectat histeroscopic, carcinomul se poate prezenta ca o leziune vegetantă, friabilă, hemoragică sau sub forma unei leziuni polipoide. Histeroscopia permite efectuarea de biopsii dar nu poate da informații în legătură cu invazia mușchiului uterin.

Sonografia vaginală este o tehnică utilă pentru evaluarea endometrului și un mijloc pentru realizarea diagnosticului precoce în adenocarcinom.

Măsurarea grosimii endometrului este, deci, o metodă de diagnostic în anomaliile endometriale. Grosimile de 8 mm (premenopauză) au fost propuse ca valori orientative în perspectiva evaluărilor suplimentare.

Grosimea de 4 (5) mm reprezintă o limită acceptabilă pentru depistarea cancerului endometrial în postmenopauză.

Citologia cervico-vaginală este o metodă lipsită de utilitate pentru că 30-50% din cazurile cu adenocarcinom au aceste teste cu rezultate normale.

Diagnostic diferențial

Se consideră că numai 10% din femeile cu sângeri uterine în postmenopauză au cancer endometrial. Cauzele sângerărilor pe cale vaginală pot fi genitale (uterine sau extrauterine) sau nongenitale.

Leziunile traumatiche vaginale sau cervicale, în special pe mucoase atroifice, pot produce sângeri. Carcinomul colului, polipii cervicali (care pot coexista cu cei endometriali) pot fi surse de hemoragie ce trebuie diferențiate de sângerările intrauterine.

Cancerul tubar, unele tumori ovariene pot constitui, de asemenea, elemente ce precează la diferențiere prin simptomul hemoragie și chiar prin contextul general al dezvoltării acestor procese (cu frecvențe mult mai reduse).

Polipii endometriali (2-12% din sursele de sângerare postmenopauzală) pot fi evidențiați utilizând histeroscopia și sonografia transvaginală.

Polipii endometriali sunt mai frecvent diagnosticați la vârste cuprinse între 40 și 55 ani.

Hiperplazia endometrului se dezvoltă la cca 5-10% din pacientele ce utilizează TES. Biopsia endometrului trebuie făcută anual sau atunci când apar sângeri nejustificate prin TES.

Evaluarea preterapeutică

În realizarea diagnosticului, aspectul final este cel al stabilirii extensiei bolii. Planificarea tratamentului trebuie să aibă obligatoriu în vedere factori importanți precum: volumul tumoral, gradul invaziei miometrice, diseminarea cervicală, extensia extrauterină (parametre, anexe, ganglioni), invazia organelor la distanță.

O serie de date sunt necesare evaluării „terenului chirurgical”:

- radiografia toracică (status cardio-respirator, metastaze pulmonare);

- electrocardiograma;
- teste funcționale hepatice, renale;
- testarea metabolismului glucidic (eventuala echilibrare a diabetului);

- analiza completă a sângelui;
- examene urinare.

O categorie de investigații se practică atunci când există simptome evocatoare sau examenul fizic sau testele de laborator le impun:

- cistoscopia, sigmoidoscopia, examenul baritat;
- urografia intravenoasă;
- tomografia computerizată abdominală și pelvină;
- ultrasonografia și RMN pot fi indicate pentru a aprecia invazia miometrială și pe cea ganglionară.

Stadializarea

Stadializarea clinică, recomandată de FIGO în 1971, poate fi aplicată pacienților care nu sunt candidate pentru tratament chirurgical.

Spre deosebire de alte cancere, majoritatea cazurilor cu adenocarcinom endometrial beneficiază de tratament chirurgical în momentul diagnosticului. Procentajul cazurilor operate a crescut. În anii '90, aproximativ 90% din cazurile diagnosticate în stadiul I sunt operate.

Majoritatea pacienților cu diagnosticul de cancer endometrial pot fi încadrate în **stadializarea FIGO 1988**.

STADIUL I - tumoră limitată la corpul uterin

- a - tumoră limitată la endometru (absența invaziei miometriale)
- b - invazie miometrială $\leq 50\%$
- c - invazie miometrială $> 50\%$

STADIUL II - tumoră extinsă la colul uterin

- a - invazia glandelor endocervicale
- b - invazia cervicală stromală

STADIUL III - diseminare regională pelvină

- a - tumora invadează seroasa și/sau anexele și/sau citologie peritoneală pozitivă
- b - metastaze vaginale
- c - metastaze ganglionare pelvine sau paraaortice

STADIUL IV

- a - invazia mucoasei vezicale sau rectale, confirmată prin biopsie
- b - metastaze la distanță

Procedul stadializării chirurgicale trebuie să includă:

- recoltarea de probe (fluid peritoneal sau spălătură cu soluție salină) pentru analiza citologică;
- explorarea pelvisului și abdomenului cu biopsierea leziunilor suspecte a fi metastaze, biopsia marelui epiploon;
- histerectomie totală cu anexectomie bilaterală;
- aprecierea volumului tumoral, extensia spre col, profunzimea invaziei miometriale;
- gradul diferențierii și invazia miometrială pot fi apreciate prin examen extemporaneu;
- limfadenectomie selectivă (pelvină, paraaortică).

Utilizarea stadializării chirurgicale urmează exemplul cancerului ovarian, în care o evaluare mai plină de acuratețe conduce clinicianul către opțiunea terapeutică optimă. În mod cert, stadializarea clinică a cancerului endometrial subestimează extensia bolii.

Forme histologice

Clasificarea ISGP/WHO a carcinoamelor endometriale se bazează în primul rând pe tipul celular al tumorii. Prezintă formele:

- adenocarcinom endometrioid
 - A. tipul standard
 - B. variante:
 1. diferențiere sevamoasă
 2. tipul viloglandular
 3. tipul secretor
- adenocarcinom mucinos
- adenocarcinom seros papilar
- adenocarcinom cu celule clare
- carcinom sevamos
- carcinom nediferențiat
- carcinom mixt.

Majoritatea adenocarcinoamelor endometriale sunt cu grad I de diferențiere și prognostic favorabil.

Adenocarcinomul **mucinos** este o formă rară (5%). Este mai frecvent în cazurile care au făcut tratament cu TAM sau PS. Prognosticul este favorabil.

Adenocarcinomul **seros papilar** este relativ rar (3-4%). Aproape exclusiv, această formă este observată la femei în vârstă (65-75 ani).

Prognosticul este mult mai rezervat decât al formei endometrioide tipice.

Adenocarcinomul **cu celule clare** deține cca 5% din cancerele endometriale. Se diagnostichează aproape exclusiv în postmenopauză. Prognosticul este rezervat.

Carcinomul **sevamos primar** este o eventualitate rară. Diagnosticul se pune numai în absența carcinomului sevamos cervical, mult mai frecvent.

Carcinoamele **nediferențiate** (fără diferențiere glandulară sau sevamoasă) sunt rare, puțin studiate, greu de interpretat. Prognosticul este rezervat.

Carcinoamele **mixte** conțin mai mult decât unul din tipurile descrise.

Tratamentul chirurgical

Histerectomia totală (abdominală) cu anexectomie bilaterală este principalul mijloc terapeutic al cancerului endometrial.

Anexele se extirpă deoarece pot fi sediul metastazelor microscopice iar riscul cancerului ovarian este crescut.

După extirpare, uterul va fi secționat și vor fi explorate: volumul tumorii, profunzimea invaziei în miometru, extinderea spre zona istmo-cervicală. Informațiile obținute prin această explorare și cele suplimentare (citologie, histologia preoperatorie, ultrasonografia, RMN, evaluarea extemporanee) orientează tactica în privința executării limfadenectomiei (ganglionii iliaci externi, obturator, iliaci comuni, aortici inferiori).

Limfadenectomia

Invazia ganglionară este considerată a fi cel mai important factor prognostic în influențarea terapiei postoperatorii. Importanța cercetării ganglionilor este deplin confirmată iar limfadenectomia poate fi asociată fără a crește semnificativ morbiditatea.

Tratamentul în stadiile I și II

Cel mai important principiu terapeutic este cel al adoptării unei tactici selective în funcție de factorii de prognostic. În stadiul I, grad I terapia chirurgicală se poate rezuma la histerectomie totală cu anexectomie bilaterală. Pentru că frecvența invaziei limfatice crește în

gradele 2 și 3 (11%, respectiv 27%) se sugerează completarea tacticii cu limfadenectomia.

Numărul real al cazurilor din **stadiul II** este relativ redus. Diferențierea între invazia cervicală și o tumoră cervicală independentă poate fi demarcată decisiv prin studiul histologic.

Incidența metastazelor în ganglionii pelvini este, în acest stadiu, crescută, motiv pentru care protocolul terapeutic trebuie să includă acești ganglioni.

Chirurgia este obligatorie și, când poate fi realizată, se recomandă a fi radicală (colpohisterectomie lărgită și limfadenectomie pelvină). Anumite categorii de cazuri nu pot beneficia de realizarea acestei tehnici (femei cu vârste înaintate, obeze sau cu patologie medicală ce crește riscul operator).

Cazurile inoperabile din motive medicale sunt tratate prin iradiere exclusivă.

Tratamentul în stadiile III și IV

Frecvența acestor cazuri este de 7-10% din totalul cancerelor endometriale și se caracterizează prin evidențe clinice ale invaziei parametrelor, anexelor, vaginului sau cavității peritoneale.

Terapia stadiului III

Exceptând pacientele cu afectare parametrială, histerectomia totală cu anexectomie bilaterală poate fi realizată. Radioterapia postoperatorie este necesară. Asocierea tratamentului sistemic poate ameliora supraviețuirile.

În **stadiul IV**, reducerea tumorală chirurgicală agresivă poate contribui la ameliorarea supraviețuirilor.

Tratamentul recurențelor

Între cazurile tratate pentru stadii precocce ale cancerului endometrial aproximativ 25% vor prezenta recurențe. Frecvența recurențelor

lor este variabilă. Utilizarea iradierii pelvine postoperatorii a determinat o scădere semnificativă a recidivelor locale.

Mai mult de 50% dintre recurențe se manifestă în primii 2-3 ani.

Este evident că prezența recurențelor se află în strânsă relație cu existența factorilor de risc (invazia miometrială peste 50%, gradul 3 de diferențiere, forme histologice agresive).

Recurențele vaginale reprezintă 1/3 din totalul recidivelor. Ele pot fi „înalte” (grefe neoplazice produse în momentul actului chirurgical) sau „joase” (rezultate în urma diseminării limfatice).

Recurențele pelvine dețin o altă treime. Pot interesa vezica sau rectul și sunt explicate de grefe peritoneale ce preced tratamentul.

Cele mai comune sedii ale metastazării extrapelvine sunt plămânul, ganglionii aortici, supraclaviculari și inguinali, ficatul, creierul, vasele.

Recidiva locală se manifestă cel mai frecvent prin sângerare vaginală. Recurența pelvină se suspectează în cazurile cu dureri pelvine.

Chirurgia poate fi o opțiune terapeutică în recurențele voluminoase, pelvine și abdominale, unde rezecția poate fi realizată asigurând un control local al bolii.

RT este o metodă ce trebuie indicată în recurențele locale și regionale apărute după tratamentul chirurgical.

În mod curent, PS sunt recomandate ca tratament inițial pentru toate pacientele cu boală recurențială.

Ineficiența hormonoterapiei este o indicație pentru chimioterapie. Cisplatinul și Doxorubicina se consideră a fi cele mai eficiente.

Controlul postterapeutic este asigurat, în cele mai bune condiții, de către ginecolog. Ritmul poate fi stabilit la intervalul de 1 an pentru cazurile cu un risc crescut, la 6 luni.

Radioterapia

RT deține un loc important în cancerul endometrial. Această metodă poate fi folosită:

- postoperator, direcționat pentru ganglionii pelvini, paraaortici și vagin;
- ca unic tratament în cazurile inoperabile (din motive medicale);
- în stadiile III, IV cu boală avansată local.

Tratamentul chirurgical (primar) urmat (sau nu) de RT reprezintă cea mai răspândită tactică terapeutică în formele incipiente ale cancerului endometrial.

Tratamentul adjuvant standard pentru cazurile stadializate chirurgical și cu ganglioni pozitivi rămâne RT pelvină deși, poate părea rezonabilă și o terapie mai agresivă.

În cazurile inoperabile, RT poate fi utilizată ca metodă exclusivă în obținerea controlului loco-regional.

Hormonoterapia

Agenții progestativi sintetici constituie cel mai comun tratament sistemic, având o rată de răspuns de 30-35%.

Probabilitatea răspunsului la tratamentul hormonal pare a fi în relație cu gradul histologic și cu prezența PR.

Tratamentul cu PS se bazează pe inhibarea proliferărilor endometriale induse de estrogenii nebalansați.

Cele mai frecvent utilizate preparate sunt: Depot-Provera (medroxiprogesteron), 400 mg, i.m. săptămânal, Provera (medroxiprogesteron oral), 150 mg/zi, Megace (medroxiprogesteron acetat), 160 mg/zi. Terapia se continuă atât timp cât nu se constată progresia bolii, situație în care se renunță și se indică chimioterapia.

Dincolo de indicația principis a terapiei cu PS (boala metastatică) și având în vedere acțiunea acestor substanțe s-a pus problema

utilizării lor adjuvante, postoperator, în speranța reducerii riscului recurențelor.

Chimioterapia

Chimioterapia poate fi indicată în 3 categorii de cazuri cu cancere endometriale: stadiile III-IV, boala recurentă și cazurile cu un risc mare datorită factorilor de prognostic nefavorabili (carcinom papilar seros, carcinom adenosevamos, carcinom cu celule clare, tumori mixte, invazie în mai mult de 2 ganglioni, țesut tumoral rezidual).

Cei mai activi agenți terapeutici sunt Doxorubicina, Cisplatin și Carboplatin.

Factorii de prognostic**Stadiul**

Stadiul este cel mai semnificativ factor în influențarea supraviețuirilor. La 5 ani, în stadiul IA, supraviețuirile au fost raportate a fi 93,8%, în stadiul IB 91,4%, în stadiul IC 75%.

Tipul histologic

Într-o retrospectivă a 388 cazuri de cancer endometrial tratate la clinica Mayo, au fost constatate 13% tipuri histologice puțin comune (seros papilar, cu celule clare, adenosevamoase, nediferențiate). Comparativ cu 92%, supraviețuirile în adenocarcinoame, rata supraviețuirilor acestor cazuri a fost numai 33%.

Gradul histologic

Gradul diferențierii este în strânsă relație cu prognosticul. Cazurile cu tumori de gradul 3 prezintă recurențe cu o frecvență de 5 ori mai mare decât cele cu grade 1, 2 de diferențiere.

Invazia miometrială

Accentuarea invaziei musculare este asociată creșterii posibilității diseminării extrauterine și recurențelor. Rata supraviețuirilor scade cu creșterea profunzimii invaziei miometriale.

Cel mai sensibil indicator al efectului invaziei miometriale asupra ratei supraviețuirilor este distanța limitei tumoră-miometru față de seroasa uterină. Dacă această limită este de mai puțin de 5 mm de suprafața peritoneală riscul recurențelor și diminuării supraviețuirilor este mai mare decât în cazurile în care această distanță este mai mare.

Invazia ganglionilor limfatici

În general, invazia ganglionară reprezintă un factor prognostic negativ major. Diseminările în ganglionii pelvini sunt în relație cu alți factori de prognostic: absența PR, volumul tumoral important, invazia miometrială profundă.

De aceea, disecția ganglionilor pelvini poate fi individualizată pe baza valorii predictive a diametrului tumoral în asociere cu invazia miometrială.

Extensia istmo-cervicală

Cât timp tumora rămâne localizată la nivelul corpului uterin, prognosticul este favorabil. Invazia istmului și/sau colului determină creșteri ale riscului metastazelor limfatice, bolii extrauterine și recurențelor.

Vârsta

În general, femeile mai tinere au un prognostic mai bun decât cele vârstnice.

TUMORILE OVARULUI**Generalități**

Datorită complexe sale dezvoltări histologice și embriologice ovarul poate fi sursa unei mari varietăți tumorale, benigne sau maligne. Tumorile ovarului reprezintă una din cele mai dificile probleme ale patologiei ginecologice.

Glanda este formată din 3 fracțiuni histologice ce se întrică, fiecare putând fi suport pentru dezvoltarea tumorilor:

- fracțiunea mezenchimală primitivă (cuprinde epiteliul germinativ, albugineea, cripte și chiști);
- fracțiunea mezenchimală de origine mezonefrotică (stroma);
- fracțiunea germinală, determinată genetic (celule germinale primitive).

Tumorile **epiteliale** sunt, primar, chistice; ele sunt cele mai frecvente tumori ovariene. Tumorile stromale sunt, în general, solide.

Problema practică esențială ridicată de o tumoră de ovar este stabilirea caracterului său benign sau malign. Rezolvarea acestei probleme este, în ultimă instanță, histologică.

Tumora **malignă** prezintă două aspecte microscopice esențiale:

- atipii celulare și activitate mitotică intensă;
- invazia stromei de către elementele epiteliale.

Absența ultimului aspect (în prezența anaplaziilor) plasează tumora la granița benign-malign („borderline tumours”).

Clasificare

Recomandăm o clasificare simplificată, clinică și histologică, realizată pe baza următoarelor criterii:

- aspecte clinice (consistență, tumori chistice, tumori solide, evolutive, benign-malign);
- funcționalitate endocrină (inducerea sindroamelor de feminizare sau masculinizare).

Tumori benigne

A. Chistice

- Seroase (punct de plecare epitelial; chistul seros simplu este cea mai frecventă tumoră chistică benignă);
- Mucoide (mucinoase);
- Dermoide (teratoide).

B. Solide

- Active din punct de vedere endocrin (tumori de granuloasă, arenoblastom, ginandroblastom);
- Inactive din punct de vedere endocrin (fibrom, embriom solid, tumora Brenner; ultimul tip tumoral se poate, totuși, însoți de un sindrom endocrin de feminizare sau masculinizare).

Tumori cu potențial malign scăzut (borderline)

Tumori maligne

A. Primitive

B. Secundare

1. prin degenerarea unei tumori benigne;

2. metastatice (20%):

- leziunea primară la nivelul tractului genital (exemplu: adenocarcinomul de endometru se însoțește de metastaze ovariene în 12% din cazuri);
- leziunea primară extragenitală (colon, sigmoid, stomac - tumora Krukenberg, sân, tiroidă, rinichi, SR).

TUMORI CHISTICE BENIGNE

Există mai multe varietăți care au drept caracter anatomoclinic existența unor formațiuni uni- sau pluricavitare ocupate de un conținut cu caracter variabil.

Anatomie patologică

• chistul seros simplu: este cea mai frecventă tumoră chistică benignă; se prezintă ca o formațiune netedă alb-sidefie, cu pereții în tensiune datorită prezenței de lichid serocitrin; de obicei, unilocular, cu volum variabil, de la câțiva centimetri³ la câțiva litri; suprafața internă este lipsită de vegetații; tumora poate înlocui parțial sau total țesutul ovarian normal; tumorile chistice seroase sunt, de obicei, unilaterale;

• chistul mucinos: este multilocular, poate atinge dimensiuni mari, cu un conținut gelatinos, vâscos, de culoare galbenă sau maronie; mucina, principala componentă a acestui conținut, este o glicoproteină care, prin ruperea chistului, poate determina peritonita gelatinoasă (pseudomixomul peritoneal);

• chistul dermoid (teratomul chistic): se dezvoltă frecvent în copilărie și reprezintă 1/3 din tumorile benigne de ovar; este unilateral, pediculat, format din țesuturi cu origine în cele 3 foițe embrionare (sebum, păr, dinți, țesut tiroidian, oase).

În funcție de volum, mobilitate, existența complicațiilor pot apărea rapoarte particulare cu organele vecine. Trompa poate fi aderentă, etalată pe suprafața tumorii, contractând leziuni trofice. În raport cu ligamentul larg, tumora ovariană poate fi inclusă (dezvoltată între foițele ligamentului) sau inclavată.

Tumorile ovariene pot determina compresiuni, sau contracta aderențe cu uterul, vezica, ureterele, organele abdominale. Uneori se poate observa, în asociere cu fibromul, ascita și hidrotoraxul (sindromul Demons-Meigs).

A. Demons (1887) a explicat hidrotoraxul printr-o tulburare a circulației limfatice abdominale, provocată de tumoră, tulburare ce, prin intermediul diafragmului, interesează limfaticile pleurale. J.V. Meigs (1934) a publicat 7 cazuri.

Simptome. Diagnostic

Evoluția este lentă dar se poate precipita prin apariția complicațiilor. În funcție de volumul tumorii, se descriu 2 stadii:

A. Stadiul pelvin. Se traduce prin prezența unei formațiuni parauterine, percepută prin fundurile de sac vaginale laterale, mai rar posterior sau anterior, separată de uter și independentă de el (mișcările imprimare uterului nu sunt transmise formațiunii, excepție făcând tumorile aderente); formațiunea este sferică sau ovoidală, consistența elastică sau renitentă, eventual cu zone dure, netedă sau boselată, mobilă și nedureroasă; tumora este frecvent unilaterală; uneori, uterul este deplasat de partea opusă masei ovariene;

B. Stadiul abdominal. Este mai rar întâlnit astăzi; la inspecție, se poate constata o deformare a peretelui abdominal în hipogastriu sau/și spre regiunea ombilicală (rar în totalitate), uneori, circulație colaterală; formațiunea este renitentă, bine delimitată, mobilizabilă sau nu; se constată o matitate cu convexitatea orientată în sus, nede-

plasabilă, cu sonoritate pe flancuri; EVD este mai puțin important (poate fi perceput polul inferior al tumorii și identificat uterul). Tumorile abdominale pot determina tulburări digestive, dispnee, edeme ale membrilor inferioare, iar în stadii neglijate, insuficiență cardiacă, uremie, cașexie.

Tumorile active din punct de vedere endocrin pot induce sindroame endocrine de tip masculinizant sau feminizant.

Tumorile masculinizante se caracterizează prin:

- amenoree (la femeile tinere);
- atrofia sânilor;
- hirsutism;
- hipertrofie clitoridiană.

Sindromul de feminizare poate induce:

- pubertate precocă (izosexuală);
- tulburări menstruale;
- la femeile în postmenopauză: metroragii, troficitatea mucoaselor, gleră cervicală, procese neoplazice.

Examenle complementare sunt utile mai ales pentru stadiul pelvin:

- reacția de sarcină;
- examene radiologice: radiografia abdomino-pelvină (teratoame), UIV (aprecierea stării ureterelor), tranzit baritat;
- ecografia este un examen esențial, mai ales la obeze; permite suspectarea naturii leziunii;
- rezonanța magnetică nucleară;
- celioscopia;
- histeroscopia;
- examene pentru testarea terenului chirurgical.

Diagnostic diferențial**A. Stadiul pelvin (tumori necomplicate):**

- sarcina uterină normală, trimestrul I;
- sarcina ectopică tubară, hidrosalpinx, piosalpinx;
- fibromiom uterin pediculat subseros;
- fibrom de ligament larg;
- formațiuni ovariene pseudotumorale (distrofii, endometrioză,

chist funcțional);

- uter dublu;
- chist de mezenter;
- chist hidatic;
- ptoză splenică;
- rinichi ectopic;
- peritonită închistată.

B. Stadiul abdominal

- sarcina uterină;
- ascita;
- fibromiomul uterin voluminos;
- tumori de mezenter, mare epiploon;
- tumori de ficat, splină, rinichi, SR;
- peritonita încapsulată.

Complicațiile chistului ovarian

Torsiunea pediculului. Este un accident frecvent (cca 15%) în tumorile cu volum mic și mijlociu pediculate; torsiunea poate fi incompletă (evoluție lentă) sau completă, având un aspect clinic acut: paloare, tahicardie, durere sincopală, grețuri, vărsături, febră, uneori apărare musculară. Semnele abdominale ale torsiunii chistului ovarian sunt pseudoperitonitice, pseudoocluzive, pseudohemoragice. La EVD se constată că tumora este sub tensiune, crescută în volum (apreciere

ce poate fi făcută atunci când tumora este cunoscută anterior), foarte dureroasă; există torsiuni cu evoluție subacută sau cronică; torsiunea impune intervenția pentru că amânarea poate determina infarctizare, ruptură, hemoragie intrachistică sau hemoperitoneu, gangrenă, peritonită.

Diagnosticul diferențial al torsiunii se face cu:

- hemoperitoneul din sarcina ectopică complicată;
- ocluzia intestinală;
- peritonita;
- apendicita acută;
- alte complicații ale tumorilor ovariene.

Compresimea. Poate determina tulburări digestive (până la ocluzie intestinală) sau urinare.

Ruptura. Este o complicație rară, urmare a torsiunii, a hemoragiei intrachistice sau traumatismului; cel mai frecvent se produce spontan, cu deschidere în peritoneu sau într-un organ de vecinătate (cele infectate). Complicația poate evolua și lent ducând la formare de aderențe.

Hemoragia. Se poate produce intrachistic sau cu revărsare peritoneală; cauzele pot fi: torsiunea (hemoragia se produce prin ruptura venelor destinate de staza instalată prin torsiunea pediculului), traumatismul sau puncția. Semnele clinice principale sunt: creștere în volum tumoral, consistență dură, tabloul hemoragiei interne; pentru diagnosticul pozitiv, pe lângă semnele clinice descrise, este utilă efectuarea puncției în fundul de sac Douglas. Diagnosticul diferențial al hemoragiei, complicație a chistului ovarian se face cu: sarcina ectopică complicată, apendicita acută, torsiunea pediculului chistic, endometrioza chistică ruptă.

Infecția. Este o complicație rară; calea hematogenă este cea mai frecventă, punctul de plecare, de obicei, intestinul; circulația intra-

chistică, afectată de torsiuni parțiale și puncția executată în condiții neadecvate pot fi factori favorizanți; tabloul clinic poate fi dramatic (alterarea stării generale, febră, frison, dureri vii, apărare musculară, formațiune parauterină foarte dureroasă înconjurată de o zonă de împăstare) sau lent. Diagnosticul diferențial se face cu anexita acută, hematocelul infectat, necrobioza fibromiului.

Edemul acut. Complică mai ales tumorile solide (fibrom), semnul principal fiind creșterea rapidă a volumului tumoral.

Transformarea malignă. Limitele benign-malign sunt imprecise; pentru transformarea malignă există unele semne clinice orientative:

- vârsta mai mare de 40 de ani;
- creșterea rapidă în volum a unei tumori cunoscute;
- fixitatea și duritatea tumorii;
- ascita.

Date în legătură cu „chistul de ovar și sarcina” pot fi găsite în volumul I, Obstetrica.

Prognostic. Este, în general, bun. Intervenția chirurgicală permite vindecarea constantă chiar în cazurile complicate. Aspectele intraoperatorii și întregul context clinic stabilesc întinderea exerezei.

Tratament. Conduita este exclusiv chirurgicală, având în vedere principiul conservării funcției ovariene și ținând cont de aspectul leziunilor. Chistectomia sau ovariectomia sunt intervenții simple. În cazul aderențelor pot apărea dificultăți tehnice. Atunci când trompa este etalată pe tumoră și vascularizația precară se preferă anexectomia. Laparotomia poate etala mai multe eventualități:

- chist pediculat liber;
- chist pediculat aderent, aderențe laxe sau fibroase; în timpul secționării aderențelor tumora se păstrează intactă;

- chist dezvoltat între foițele ligamentului larg (inclus, cu aderențe numai la polul inferior, inclavat, blocat în pelvis);

- chist pediculat torsionat (se infiltrează pediculul cu novocaină, nu se puncționează);

- chist rupt;

- chist suspect de degenerescență malignă.

Redăm aspectele macroscopice caracteristice pentru eventualitățile benign-malign:

Benign

- unilateral
- capsula intactă
- tumoră liberă, mobilă
- suprafața netedă
- fără ascită
- suprafața peritoneală netedă
- aspectul chistic, uniform

Malign

- bilateral
- capsula ruptă
- aderențe la organele vecine
- suprafață cu vegetații
- ascită (mai ales hemoragică)
- implante tumorale peritoneale
- consistență solidă, semisolidă, aspect neuniform al tumorii, vegetații intrachistice.

CANCERUL OVARIAN

Date generale. Epidemiologic descriptivă și analitică

Cancerul ovarului este cea mai gravă formă dintre procesele maligne ale tractului reproductiv și principala cauză a mortalității prin cancer ginecologic în Europa și America de Nord.

Prognosticul este în legătură strânsă cu stadiul, de multe ori avansat în momentul diagnosticului.

Screening-ul pentru cancerul ovarian în populația generală nu s-a dovedit eficient însă pare mult mai convingător pentru femeile ce au risc crescut.

În general, cancerul ovarian este mai frecvent în țările industrializate, în care femeile nasc mai puțini copii.

De fapt, frecvența cancerului ovarian este 4-6% din toate cancerelor incidentale la femeile din majoritatea ărilor geografice.

Rata mortalității prin cancer ovarian depășește decesele prin cancerul cervical și endometrial sumate.

Cu toate progresele (diagnostic, chirurgie, chimioterapie), mai mult de 75% din cazuri sunt diagnosticate în stadii avansate iar rata supraviețuirilor la 5 ani rămâne modestă (20-30%).

Analizele detaliate ale variațiilor rasiale arată că discrepanțele sunt valabile mai ales pentru tumorile epiteliale.

Cancerul ovarian reprezintă 23% din toate cancerul genitale la femeile albe și 12% din aceeași patologie la femeile de culoare.

Factorii de risc confirmați

Vârsta. Incidența crește exponențial cu vârsta. În perioada 50-55 ani se observă un platou al frecvențelor, creșterea ulterioară fiind lentă. Pacientele vârstnice sunt mai frecvent diagnosticate în stadii avansate.

Vârsta medie pentru toate stadiile este 63 ani. Înainte de 45 ani leziunea malignă ovariană este relativ neobișnuită.

Riscul genetic pentru cancerul ovarian. Cum s-a subliniat, majoritatea cancerelor ovariene epiteliale se produc sporadic. Cazurile familiale sau ereditare dețin mai puțin de 5% din toate cancerul ovariene.

Riscul genetic se poate manifesta în 3 circumstanțe:

- cancer ovarian familial;
- sindromul de cancer familial glandă mamară/ovar;
- sindromul de cancer de colon nepolipos ereditar (sindromul Lynch II).

Injuria unei regiuni de pe brațul lung al cromozomului 17 favorizează dezvoltarea cancerului mamar. Această regiune a fost numită BRCA 1 și considerată a avea potențial supresor tumoral.

Mutațiile BRCA 1 sunt observate frecvent la:

- cazurile de cancer ovarian cu istoric familial;
- sindroamele cancer mamar/cancer ovarian;
- rudele diagnosticate cu cancer de sân sau ovar.

BRCA 2 este o genă plasată pe cromozomul 13q12-13. Mutațiile sale pot fi constatate în cazurile de cancer mamar sau ovarian caracterizate prin debut tardiv al bolii, fără istoric familial.

Elucidarea funcțiilor genelor BRCA 1 și BRCA 2 poate conferi posibilitatea reparării sau înlocuirii lor și, în ultimă instanță, poate conduce la realizarea profilaxiei primare a cancerului ovarian.

Sindromul Lynch II (sindromul cancerului de colon nepolipos ereditar) grupează multiple adenocarcinoame precum și alte procese maligne gastrointestinale și genito-urinare.

Factorii de risc discutabili

Terapia hormonală de substituție (THS). Relația între cancerul ovarian și acest tip de tratament este controversată. Datele curente nu evidențiază o creștere a riscului în relație cu durata THS.

Lactația. Influența acestui factor nu este clarificată deși se sugerează un oarecare grad de protecție comparativ cu femeile care nu alăptează.

Infertilitatea și tratamentul infertilității. În general, se consideră că scăderea fertilității se asociază creșterii riscului cancerului ovarian și că infertilitatea este un factor de risc independent.

Unele femei tratate cu inductori de ovulație pot fi predispuse riscului cancerului ovarian prin disfuncția ovariană preexistentă tratamentului cu aceste substanțe mai mult decât prin terapia însăși.

Starea socială și economică. Riscul este mai mare în rândul categoriilor sociale privilegiate.

Factorii protectori

Fertilitatea/paritatea. Asocierea între numărul mare de nașteri și scăderea riscului cancerului ovarian este stabilită cu claritate.

Contracepția orală. Contracepția orală mimează sarcina prin suprimarea ovulației și prin reducerea secreției gonadotrofinelor hipofizare. Utilizarea contraceptivelor orale reduce riscul cancerului ovarian.

Protecția conferită de contraceptivele orale față de riscul cancerului ovarian este unul dintre elementele cele mai bine stabilite și mai importante sub raportul sănătății publice.

Ovariectomia, histerectomia, sterilizarea. Efectuarea ovariectomiei cu ocazia histerectomiei trebuie să fie rezultatul unei evaluări individuale (vârstă, istoric familial de cancer ovarian, indicația operației de bază, posibilitatea utilizării THS ulterioare).

Valoarea ovariectomiei profilactice în momentul histerectomiei este o problemă dezbătută de mulți ani. Prevenirea cancerului ovarian reprezintă un argument important. Această profilaxie poate fi o practică rutinieră cu ocazia histerectomiilor efectuate femeilor cu vârste de 40 de ani sau mai mari.

Etiologie. Patogenie

Pentru explicarea etiopatogeniei au fost propuse 3 ipoteze:

1. ovulația prezentă fără pauze (în contextul ciclicității normale);
2. implicarea gonadotrofinelor;
3. contaminarea pelvină.

1. Ipoteza „ovulației neîntrerupte” pune în prim plan traumatismul minor, repetat, asupra epitelului de suprafață. Studiile experimentale au arătat creșteri ale proliferării epiteliale după ovulație și ale mitozelor la nivelul stigmei.

Alterarea posibilității reparațiilor celulare după ovulație poate fi un factor de risc major pentru cancerul ovarian.

Factorii care suprimă ovulația reduc riscul cancerului. Această sugestie este argumentată de paritate, lactație, contracepție orală, chirurgie pelvină.

2. Ipoteza gonadotrofinelor consideră că expunerea ovarelor la nivele crescute și continui de gonadotrofine hipofizare crește riscul malignizării. Prin prisma acestei concepții, paritatea și utilizarea contracepției orale ar avea rol protectiv iar stimulatorii ovulației ar crește riscul.

Modelele experimentale au demonstrat că gonadotrofinele induc o creștere autonomă a țesutului ovarian. Diferențele între rezultatele experimentale și istoria naturală a cancerului ovarian pot fi explicate prin faptul că în condiții experimentale ovarele posedă un mare număr de foliculi în timp ce la femeile aflate în postmenopauză foliculii ovarieni sunt reduși numeric sau absenți.

3. Ipoteza contaminării pelvine incriminează rolul unor produși chimici exogeni care, parcurgând tractul genital și intrând în contact cu ovarul, devin carcinogeni (exemplu: talcul).

Diseminarea

Prima modalitate de diseminare a cancerului ovarian epitelial este *implantarea la nivelul suprafeței peritoneului* (diseminarea transcelomică).

Implantarea intraperitoneală se produce datorită capacității celulelor tumorale de a se detașa și fixa pe seroasă, proces ce se înregistrează încă din stadiul I.

Circulația fluidului peritoneal favorizează transportul celulelor tumorale de la nivelul pelvisului, prin spațiile parieto-colice, spre diafragm, în special de partea dreaptă, unde comunicarea este mai largă.

Extensia *directă* locală este un alt mod de propagare. Creșterea în volum a tumorii și penetrarea capsulei favorizează invadarea țesuturilor adiacente (fundurile de sac, vezica, trompele, uterul, colonul sigmoid, rectul). Invazia profundă a peretelui intestinal este rară iar cea a mucoasei ocazională.

Diseminarea *hematogenă* este posibilă ca manifestare tardivă. În ordinea frecvenței sunt invadate următoarele organe: ficat, pulmon, os, splină, rinichi, piele, creier.

Metastazarea *limfatică* este, probabil, mai frecventă decât se consideră în mod tradițional.

Tipuri histologice

Cunoașterea tipurilor histologice este importantă pentru că fiecare varietate are comportamentul său histologic, ca răspuns terapeutic și prognostic.

Tumorile epiteliale au punct de plecare epiteliul coelomic embrionar.

Tumorile stromale (sex-cord tumors) derivă din creasta gonadală și epiteliul cordoanelor sexuale, tipuri tranzitorii corespunzătoare celulelor stromale și foliculare adulte. În această categorie de tumori sunt incluse:

- tumori feminizante (tumori de granuloasă, tecom)
- tumori masculinizante (tumori cu celule Leydig-Sertoli, tumori cu celule Sertoli, tumori cu celule Leydig)
- tumori mixte (ginandroblastomul)
- tumori cu celule lipidice.

Tumorile germinale se dezvoltă pe baza celulelor germinale primitive (corespondentul adult fiind ovocitul). Aceste tumori sunt nediferențiate (disgerminom) și diferențiate (teratom, carcinom embrionar).

Tumorile epiteliale dețin cca 90% din toate cancerele ovariene.

Screening și detectare precoce

Se consideră că, deocamdată, nu există o tehnică optimă care să fie folosită curent în screening-ul ovarian și să contribuie la scăderea mortalității.

Este oarecum paradoxal faptul că în timp ce există o considerabilă experiență în screening-ul cervical, screening-ului pentru cancerul ovarian i se acordă un interes redus, deși această leziune determină de două ori mai multe decese decât cancerul colului uterin.

În stadiul I, diagnosticul este realizat în doar 25% din cazuri. În rest, în momentul diagnosticului cazurile au boala în afara ovarelor.

Accasta explică de ce cancerul ovarian deține cea mai înaltă mortalitate din toate procesele maligne ginecologice.

Examenul pelvin, ca instrument de screening, are o valoare limitată în detectarea cancerului ovarian.

Avantajele examenului bimanual pelvin constau în economicitate, ușurința realizării, lipsa obligativității echipamentelor speciale.

Sindromul ovarelor palpabile în postmenopauză, descris de H.R.K. Barber și E.A. Graber în 1971, argumentează recomandarea ca fiecare femeie cu ovare palpabile după instalarea menopauzei să fie evaluată chirurgical.

Acest sindrom este strict clinic și se bazează pe faptul că ovarul normal, palpabil în premenopauză, este tumoral în postmenopauză.

Ovarul premenopauzal are dimensiunile 3,5/2,0/1,1 cm. Ovarul menopauzal, afectat de atrofie, măsoară 1,5/0,75/0,5 cm, la 3-5 ani de la instalarea menopauzei, dimensiuni pe care palparea nu le poate identifica.

Teste biochimice. Markerul tumoral ideal trebuie să aibă specificitate în detectarea malignității și să nu fie prezent în țesuturile necanceroase. Deocamdată, nu deținem asemenea markeri.

Antigenul asociat cancerului ovarian, CA 125, este cel mai intens studiat.

CA 125 are valori mai mari de 35 U/ml în peste 85% din femeile cu cancer ovarian.

CA 125 se găsește în deciduă, amnios și în derivatele epiteliului coelomic (peritoneu, pleură, pericard). În țesuturile adulte a fost detectat în epitelul tubar, endometru, endocol.

Ca metodă de screening, testarea CA 125 este practică și mai economică decât sonograma. Cazurile cu valori mai mari sau egale cu 30-35 U/ml pot fi dirijate pentru explorarea ecografică.

Creșterea titrurilor serice ale CA 125 a fost observată cu perioade variind între 10 luni și peste 3 ani înainte ca să se instaleze semnele clinice ale cancerului ovarian. Sensibilitatea testării este redusă în stadiile precoce, mai ales în tumorile mucinoase, explicația ținând de valorile mari ale CA 125 în unele procese benigne. Cu toate acestea, determinările multiple pot fi utile, de asemenea, combinațiile de markeri.

În concluzie, utilitatea determinărilor CA 125 se verifică în:

- monitorizarea răspunsului la tratament;
- detectarea bolii reziduale înainte de practicarea „second look operation”;
- evaluările de tip prognostic;
- realizarea diagnosticului diferențial.

Ultrasonografia. Au fost studiate ambele metode, transabdominală și transvaginală, sonografia transvaginală (STV) fiind metoda preferată în mod curent.

Cel mai recent progres în evaluarea maselor ovariene este reprezentat de imaginile Doppler color. Cercetarea fluxurilor a fost propusă în același scop al diferențierii benign-malign, cunoscut fiind faptul că vasele de la nivelul tumorilor maligne au o impedanță scăzută la flux. Modificările rezistenței vasculare pot fi apreciate utilizând efectul Doppler.

Realizată în condiții bune, STV este cea mai bună metodă de screening.

În testarea populației au fost utilizate și alte metode de diagnostic (tomografia computerizată, rezonanța magnetică, tomografia cu pozitroni, radioimunoscintigrafia) dar rolul lor în screening are o valoare redusă.

Concluzii

- Dispunem de mijloace imperfecte de detectare și monitorizare a cancerului ovarian.
- Lipsa sensibilității și specificității fiecăruia dintre testele existente limitează eficiența screening-ului.
- Chiar dacă screening-ul cancerului ovarian are o valoare interpretabilă considerăm că el trebuie efectuat cel puțin pentru faptul că nu avem altă posibilitate de a descoperi boala în stadii mai puțin avansate.

Diagnostic

Ovarele sunt organe plasate în zonele pelvine bilaterale, în contact cu fața posterioară a ligamentului larg, în fosa ovariană.

Fiind localizate profund, chiar și creșterile moderate ale volumului ovarelor nu determină simptome caracteristice.

Tumorile voluminoase determină simptome care nu sunt cu totul proprii iar ascita devine manifestă în stadiile avansate.

Se consideră că educația medicală (atenționarea studenților și medicilor tineri în legătură cu simptomele abdominale și posibila relație cu neoplaziile ovariene) este mai utilă decât educația populației.

Diagnosticul precoce este mai mult o șansă decât rezultatul unui model științific eficient.

Manifestările precoce sunt insidioase și pot fi explicate de acțiunea bolii în afara pelvisului. Cele mai frecvente semne din această categorie sunt: disconfort abdominal, balonări, senzație de plenitudine, eructații, diminuarea apetitului.

Aceste manifestări nespecifice sunt totuși în măsură să sugereze cancerul ovarian atunci când ele nu au o altă explicație.

Stabilirea cauzei acestor manifestări este obligatorie iar la femeile trecute de 40 de ani nu trebuie exclusă relația cu neoplazia

ovariană. Medicul de familie sau specialistul în medicină internă au posibilitatea dirijării acestor cazuri pentru examene pelvine care să testeze eventuala relație cu cancerul ovarian.

Această dirijare se impune cu atât mai mult cu cât anamneza furnizează existența elementelor de risc precum vârsta peste 40 de ani, istoric de patologie ovariană organică sau funcțională, persistența simptomelor digestive „fără explicație”.

Durerea se poate înregistra în stadiile precoce complicate cu torsiuni sau rupturi și în cele tardive, urmare a infiltrării tecilor nervoase adiacente.

Sângerările pot fi prezente din motive diverse: tumori active endocrin, stromă ovariană funcțională, tumoră uterină concomitentă sau metastază uterină.

Ascita cu celule maligne este o manifestare tardivă. Prezența ascitei (30-40% din cazuri) sugerează tumora malignă dar poate fi constatată și în sindromul Meigs.

Ascita fără tumoră pelvină trebuie să pună problema afecțiunilor hepatice, cardiace sau a altor procese maligne primare (stomac, pancreas, colon).

În cazurile în care cauza ascitei nu este elucidată se poate recurge la puncție și examen citologic.

Examenul clinic

Examenul abdomenului. Examenul abdomenului poate evidenția deformări datorate prezenței tumorii, a metastazării în marcele epiploon, ascitei. Prin creșterea presiunii intraabdominale se explică hernierea regiunii ombilicale.

O formațiune abdominală centrală poate fi explicată de invazia masivă epiploică.

Tumorile benigne sunt mai frecvent chistice, elastice, unilaterale și mobile. O tumoră voluminoasă, ocupând pelvisul și abdomenul, reprezintă mai frecvent natura malignă sau borderline a tumorii.

Examenul clinic al pacientelor aflate în postmenopauză întâmpină unele dificultăți: obezitatea, diminuarea cooperării, eventualele aderențe produse prin antecedente chirurgicale.

Examenul pelvin. Cel mai important semn al cancerului ovarian este prezența formațiunii pelvine. Caracterele de tip soliditate, neregularitate, lipsă de mobilitate sunt sugestive pentru natura malignă.

Examenul vaginal digital combinat cu palparea abdominală este un moment esențial în orientarea diagnosticului. Acest examen furnizează informații diverse, unele deja semnalate:

- prezența unei formațiuni tumorale, probabil ovariană;
- formațiunea este neregulată, dură, relativ fixă;
- bilateralitatea (cca 70% din tumorile maligne sunt bilaterale și numai 5% din cele benigne);
- frecvent, fundurile de sac vaginale sunt „blocate”.

Diagnostic diferențial. Diagnosticul clinic diferențial este dificil în special în premenopauză, când o serie de procese benigne pot explica prezența unei formațiuni pelvine dezvoltate pe baza ovarului: chist funcțional, endometrioză, fibromiom, sarcină ectopică sau diferite forme clinice ale inflamațiilor cronice. Multe din formațiunile anexiale sunt benigne și în postmenopauză.

Cauzele „neginecologice” ale unei formațiuni pelvine se manifestă mai rar (inflamații sau neoplazii ale colonului, rinichiul ectopic).

O categorie patologică greu de diferențiat o constituie tumorile presacrate (teratoame, neurofibroame, neuroblastoame, leiomioame, fibroame, fibrosarcoame).

Examenе complementare

Sonografia. Se consideră că formațiuni cu dimensiuni mai mici de 5 cm, uniloculare, chistice, detectate în postmenopauză cu ajutorul STV au o incidență redusă ca procese maligne.

Sonografia și examenul clinic pelvin trebuie realizate de rutină în postmenopauză. Chiar dacă ecografia este utilă pentru diferențierea benign-malign intervenția chirurgicală se impune la toate cazurile în vârstă. Ne raliem acestei opinii.

În general, tumorile maligne sunt multiloculare, solide, cu volum mai mare de 5 cm, septuri groase și noduli solizi. Ascita este ușor decelabilă.

Alte semne ecografice de malignitate: metastazele epiploice, invazia ganglionilor paraaortici, hidronefroza, metastazele hepatice.

Tomografia axială computerizată. Avantajele TC constau în posibilitatea detectării diseminărilor în etajele abdominale superioare și retroperitoneal, detectarea formațiunilor exofitice.

Rezonanța magnetică nucleară. Este o tehnică (probabil) superioară TC sau ultrasonografiei în diagnosticul cancerului ovarian. Nu expune la iradiere și furnizează imagini în planurile transversal, sagital și frontal. Pelvisul este foarte adecvat pentru această metodă de explorare prin contrastele clare oferite.

Examenul citologic. Poate fi realizat pe materiale obținute prin puncția fundului de sac posterior, din ascită, prin aspirație-puncție cu ac fin per laparoscop sau per laparotomic, din spălătură peritoneală.

Examenul citologic al aspiratului realizat prin puncția fundului de sac vaginal posterior reprezintă o metodă de detectare a bolii oculte în cazurile în care tehnicile imagistice și markerii tumorali nu sunt metode fiabile datorită volumului tumoral redus.

Citologia peritoneală pozitivă este un element de prognostic nefavorabil.

Evaluarea fluidului peritoneal face parte din procesul stadializării și poate influența tactica terapeutică.

Markerii tumorali. CA-125. Concentrațiile mari de CA-125 probează eventualitatea cancerului ovarian într-un caz cu formațiune ovariană și elemente sonografice suspecte.

În postmenopauză, o formațiune anexială ce se însoțește de titruri foarte mari de CA-125 (> 95 U/ml) are probabilitatea naturii maligne de 96%. În premenopauză, specificitatea testului este mai redusă.

Laparotomia. Acest procedeu face parte din diagnostic și stadializare. Evaluarea pelvină și abdominală reprezintă cel mai important aspect al definirii chirurgicale a stadiului.

Laparotomia exploratorie face posibile o serie de manevre foarte utile pentru stabilirea naturii leziunilor și pentru stadializare:

- examenul citologic;
- examenul extemporaneu – important pentru diferențiere benign-malign și pentru luarea deciziei terapeutice, în special în stadiile precoce;
- explorarea sistematică a suprafețelor intraabdominale și viscerale;
- biopsii ganglionare;
- rezecția marelui epiploon.

Celioscopia poate asigura o serie de facilități:

- inspecția anexelor, peritoneului pelvin, suprafeței diafragmului, ficatului etc;
- prelevări pentru realizarea examenului citologic;
- biopsia leziunilor pelvine suspecte;
- eliberarea aderențelor, realizarea omentectomiei, apendicectomiei, ovaricctomiei.

Celioscopia poate fi un instrument util în realizarea diagnosticului precoce (sub ghidaj ecografic).

Utilizarea celioscopiei trebuie să revină persoanelor antrenate, instruite solid atât în practicarea laparoscopiei cât și în oncologia ginecologică.

Evaluarea preoperatorie

Examenle de sânge și urină comune fac parte din evaluarea preoperatorie de rutină. În același scop se evaluează funcțiile cardiacă, respiratorie, hepatică, renală.

Utilizarea metodelor **radiologice** aduce informații pentru diagnosticul pozitiv și diferențial. Radiografia abdominală simplă evidențiază teratoame chistice benigne cu calcificări asociate, opacități ce sunt explicate de psamoame, distensie intestinală, ascită.

Radiografia tractului digestiv cu substanță de contrast, în combinație cu proctosigmoidoscopia, contribuie la excluderea unor condiții precum cancerul colonului, bolile inflamatorii intestinale, diverticulita sau invazia segmentului rectosigmoidian prin cancerul ovarian.

Radiografia toracelui poate evidenția prezența lichidului pleural și, mai rar, metastazele pulmonare.

Urografia poate decela deplasările ureterului, obstrucții, eventualele modificări renale.

Tratament

A. Tratamentul chirurgical. Rolul chirurgiei în tratamentul cancerului ovarian poate fi sintetizat prin enunțarea celor 3 performanțe:

- stadializarea corectă;
- reducerea tumorală și planificarea terapiei ulterioare;
- definirea prognosticului.

Stadializarea este un element critic în selectarea tratamentului și determinarea prognosticului.

În 1985, Comitetul de Cancer al FIGO a recomandat un sistem de stadializare chirurgicală revizuit, sistem care reflectă explorarea chirurgicală și o mai precisă apreciere a diseminărilor.

Clasificarea FIGO a cancerului ovarian primitiv

STADIUL	SEMNIFICAȚIA
I	Tumora limitată la ovare.
I A	Tumora limitată la un ovar, fără ascită. Capsula intactă. Absența tumorii pe suprafața externă.
I B	Tumora limitată la ambele ovare, fără ascită. Capsula intactă. Absența tumorii pe suprafețele externe.
I C	Una din situațiile I A, I B cu: tumoră la suprafața unuia sau ambelor ovare sau capsula ruptă sau cu ascită ce conține celule maligne sau cu spălătură peritoneală pozitivă.
II	Tumora interesează unul sau ambele ovare cu extensie pelvină.
II A	Extensie și/sau metastaze la uter și/sau trompe.
II B	Extensie la țesuturile pelvine.
II C	Una din situațiile II A, II B cu: tumoră la suprafața unuia sau a ambelor ovare sau capsula ruptă sau cu ascită ce conține celule maligne sau cu spălătură peritoneală pozitivă.
III	Tumora afectează unul sau ambele ovare cu implante peritoneale în afara pelvisului și/sau ganglionii retroperitoneali sau inguinali pozitivi; metastaze hepatice superficiale; tumoră limitată la pelvis dar cu extensie malignă probată histologic la intestinul subțire sau marele epiploon.
III A	Tumora limitată la pelvis, ganglionii negativi dar diseminări pe suprafața peritoneului abdominal probate histologic.

STADIUL	SEMNIFICAȚIA
III B	Tumora a unui ovar sau a ambelor ovare cu implante peritoneale probate histologic, cu dimensiuni până la 2 cm diametru; ganglionii negativi.
III C	Implante abdominale cu diametre mai mari de 2 cm și/sau ganglionii retroperitoneali sau inguinali pozitivi.
IV	Tumora afectează unul sau ambele ovare cu metastaze la distanță; dacă este prezent, epanșamentul pleural trebuie să aibă citologie pozitivă; metastaze hepatice parenchimatoase.

Tratamentul chirurgical în stadiile precoce. Pentru stadiul I cea mai bună metodă este, fără dubii, histerectomia totală (abdominală) cu anexectomie bilaterală. Intervenția se completează cu omentectomie și apendicectomie.

În stadiul I A se pot conserva uterul și ovarul controlateral pentru prezervarea capacității fertile; aceste cazuri vor fi controlate periodic (examen pelvin, CA 125) și după completarea familiei se practică histerectomia totală și anexectomia; terapia adjuvantă nu este necesară.

În stadiile I A, I B, gradele 2 și 3 și stadiul I C terapia optimă nu este codificată; terapia adjuvantă este necesară.

Tratamentul chirurgical în stadiul II. Într-un număr de instituții, tratamentul indicat în stadiile II A și II B este histerectomia totală (abdominală), anexectomia bilaterală, omentectomia și instilarea ³²P.

Tratamentul chirurgical în stadiile avansate. În rândul unui mare număr de ginecologi oncologi este axiomatică orientarea realizării unei excizii tumorale cât mai mare posibilă în condițiile bolii diseminate în momentul operației primare.

Deși prin acest „efort chirurgical maxim” se realizează o paliativă semnificativă, există puține evidențe că s-ar realiza și o influență directă asupra prognosticului.

Chirurgia citoreductivă secundară

„*Second look operation*” (*laparotomy*) (SLL) este, prin definiție, o re-explorare chirurgicală a pacienților cărora li s-a aplicat CHT după un tratament chirurgical primar și care nu prezintă semne clinice sau radiologice de boală.

Accastă intervenție oferă chirurgului posibilitatea de a explora, a completa exereza sau cel puțin a reduce țesutul tumoral rezidual. În continuare, se poate revedea programul terapeutic.

În timp ce chirurgia citoreductivă primară este larg acceptată ca metodă terapeutică, rolul laparotomiei secundare este controversat.

Chirurgia paliativă. Simptomul predominant în cancerul ovarian avansat incurabil este obstrucția intestinală. În relație cu stadiul, această complicație poate surveni în 15-35% din cazuri.

Indicația chirurgicală trebuie foarte bine evaluată pentru că morbiditatea este crescută (64%) iar mortalitatea semnificativă.

Tipul operației depinde de sediul și numărul obstrucțiilor.

B. Chimioterapie

Chimioterapia (CHT) este un tratament standard al cancerului ovarian epitelial metastatic.

Cancerul ovarian este una dintre cele mai sensibile tumori la tratamentul chimic. Latura negativă a acestei sensibilități constă în aceea că după ratele mari de răspuns la CHT inițială majoritatea cazurilor manifestă semne de progresie a bolii.

Chimioterapia cu agent unic. Utilizarea monochimioterapiei în cancerul metastatic ovarian este rezervată, în general, cazurilor care, datorită condiției generale precare, nu tolerează regimuri cu o toxicitate mai mare. Administrarea orală este convenabilă persoanelor în vârstă, hipostenice și celor ce refuză tratamentul i.v.

Lista substanțelor utilizate ca agenți unici include: melphalan, cisplatin, carboplatin, ifosfamida, adriamicina, etoposide, taxani.

Taxanii reprezintă o clasă nouă de agenți anticanceroși. Paclitaxel (Taxol) este primul taxan utilizat în trialuri clinice.

- Taxolul este un element structural al extractului de *Taxus brevifolia*, specie vegetală din zona Pacificului.

Polichimioterapia. CHT combinată a fost considerată superioară terapiei cu agent unic.

- Regimul cisplatin/paclitaxel este superior celui standard cisplatin/ ciclofosfamidă. Combinația **carboplatin/paclitaxel** este mai puțin severă, mai ales prin incidența redusă a trombocitopeniei și poate ameliora prognosticul pacienților vârstnice.

Asocierea **Paclitaxel/Doxorubicină** a fost indicată în cazuri recidivate după tratamente de primă linie, bazate pe compuși platinați.

Chimioterapia intraperitoneală. Faptul că principalul mod de diseminare este implantarea peritoneală justifică plasarea directă, intracavitară, a agenților chimici prin mijloacele dializei sau prin sisteme subcutanate dispuse intraoperator în scopul expunerii tumorii la concentrații locale, ridicate, de substanțe anticanceroase.

Accesul peritoneal pentru administrarea repetată a agenților chimici este cel mai bine realizat prin plasarea de catetere peritoneale semipermanente. Complicațiile acestui sistem sunt obstrucția catetelui și peritonita (produsă prin infectare sau în urma iritației produse de substanțele administrate).

Chimioterapia în boala recurentă. Cazurile care sunt considerate clinic sensibile la terapia bazată pe platinium (recurențe survenite la mai mult de 12 luni) vor fi tratate cu același regim în momentul detectării recurențelor.

Cazurile considerate rezistente (cele în care recurențele survin la mai puțin de 6 luni) pot fi tratate cu paclitaxel (rata răspunsurilor 14% până la 30%).

C. Radioterapia

Dezvoltarea CHT a determinat o reevaluare a RT. Această formă de tratament include utilizarea ^{32}P radioactiv și iradierea externă a abdomenului și pelvisului.

Volumul tumoral este un factor decisiv pentru succesul RT. Leziunile microscopice sau de volum redus pot răspunde la acest tratament care, în aceste condiții, poate contribui la ameliorarea supraviețuirilor.

Importanța RT pentru cancerul ovarian avansat este raportată contradictoriu. Sunt studii care subliniază rolul pozitiv în consolidarea tratamentului cazurilor cu o reducere optimă. În cazurile cu tumori reziduale mari rolul poate fi doar paliativ.

D. Terapia genică

Progresele realizate în domeniile tehnicilor chirurgicale și CHT convenționale nu reprezintă un impact semnificativ asupra supraviețuirilor în cancerul ovarian.

Această situație incită în direcția descoperirii unor forme noi de tratament, terapia genică înseriindu-se în această categorie. Posibilitatea transferului de material genetic în celule în scopul înlocuirii unor gene nefuncționale sau cu funcții alterate sau pentru a conferi alte funcții a deschis un nou câmp de posibilități curative.

Prognostic. Cancerul ovarian reprezintă cea mai frecventă cauză de deces prin procese maligne ginecologice. Această stare este explicată de diseminarea extraovariană prezentă în momentul diagnosticului și de recurențe, care se pot produce chiar în cazurile cu un răspuns complet la tratamentul primar.

Factorii de prognostic pot fi grupați în 3 categorii:

- clinici;
- histopatologici;
- biologici.

Factorii clinici

Stadiul. Stadiul bolii este determinat de extensia procesului tumoral în momentul diagnosticului. Sunt cercetători care consideră stadiul ca fiind cel mai important factor de prognostic. Evident, stadiile avansate au cel mai rezervat prognostic.

Volumul tumoral inițial. Indiferent de efectul citoreducției, cu cât acest volum este mai mare cu atât prognosticul este mai rezervat.

Volumul tumoral rămas după efectuarea tratamentului chirurgical primar este considerat un factor de prognostic important.

Vârsta. Vârsta avansată este un factor de prognostic nefavorabil.

Prezența și volumul **ascitei**, chiar în absența datelor citologice, constituie factori de prognostic negativ.

Factorii histopatologici

Gradul diferențierii. În stadiul I, gradul diferențierii este cel mai important factor de evaluare a prognosticului. Cazurile cu tumori bine diferențiate (gradul 1) au un prognostic foarte bun (supraviețuiri la 5 ani de 95% sau mai mult). În același stadiu, gradul 2 are supraviețuiri de 75% - 80% iar gradul 3 de 50% - 60%.

Invazia ganglionară. Diseminarea cancerului ovarian se realizează prin implantare peritoneală și invazie locală. În ultima perioadă, se acordă o atenție crescândă invaziei ganglionare.

În general, se consideră că pacientele cu ganglioni negativi au prognostic mai bun.

Factorii biologici

Ploidia ADN exprimă conținutul nuclear în ADN, măsurat prin citometria în flux. Este un factor de prognostic independent și unul dintre cei mai semnificativi indicatori ai supraviețuirii.

Anomaliile ploidiei se observă, în general, în stadiile avansate, cu o diferențiere redusă. Aneuploidia este un factor prognostic independent, negativ în toate stadiile.

Relația **receptorilor steroidieni** cu prognosticul nu este clarificată.

CA 125 (carbohidrate antigen) este o glicoproteină prezentă în celulele ovariene tumorale și poate fi detectată cu ajutorul anticorpilor monoclonali murini.

Relevanța clinică a determinărilor preoperatorii sau înainte de CHT este controversată. Modificările CA 125 în primele etape ale CHT sunt în relație cu intensitatea răspunsului la tratament și cu supraviețuirile. CA 125 reprezintă un instrument de predicție și monitorizare a bolii.

Se consideră importantă comparația între titrurile existente înaintea tratamentului și cele din timpul CHT. Testarea concentrațiilor serice ale CA 125 orientează asupra diferențierii între cazurile care beneficiază de terapia ulterioară și cele care nu au acest avantaj.

CANCERUL TUBAR

Frecvența

Carcinomul tubar primar este o tumoră malignă rară ce reprezintă 0,18% până la 1,8 % din toate cancerele ginecologice.

A fost stabilită proporția de 1 caz cancer tubar la 150 cazuri cancer ovarian. Probabil că, în realitate, frecvența cancerului tubar este mai mare. În aprecierea incidenței ar trebui să se țină cont de posibilele confuzii de ordin microscopic cu tumorile ovariene.

Etiopatogenia

Etiologia este necunoscută.

Vârsta la care se descoperă cancerul tubar se înscrie frecvent în media 55-65 de ani.

Inflamația cronică a fost considerată ca factor predispozant. Această relație este cu totul discutabilă dată fiind discrepanța între frecvența mare a infecțiilor tubare și raritatea cancerului.

Nuliparitatea a fost considerată un factor de risc. Nu există predispoziție geografică privind această patologie.

Patogenia este puțin cunoscută. S-a emis ipoteza conform căreia cancerul tubar este asemănător celui ovarian (din punct de vedere biologic).

Leziunea debutează la nivelul epiteliului și tinde să rămână intraluminal perioade mari. Absența invaziei muscularei este foarte caracteristică.

Prognosticul este favorabil atât timp cât leziunea este localizată în mucoasă. Invazia muscularei agravează prognosticul chiar dacă leziunea este limitată la trompă.

Procesul diseminării se aseamănă celui din cancerul ovarian epitelial (creștere în contiguitate și implantare intraperitoneală).

Organele din vecinătate ce pot fi interesate sunt endometrul, peritoneul pelvin, intestinul, marcele epiploon.

Anatomia patologică

Forma histologică cea mai frecventă este adenocarcinomul.

În 70% din cazuri leziunea debutează în porțiunea ampulară, în rest, în porțiunea istmică.

Incidența bilateralității este cuprinsă între 5 și 31,1% și sugerează originea multicentrică sau metastazarea.

Macroscopic, trompa este voluminoasă, cu orificiul pavilionar obstruat, asemănător aspectelor furnizate de hidrosalpinx, hematosalpinx sau piosalpinx.

Diferențierea dintre localizarea primară ovariană sau tubară poate fi foarte dificilă. Cancerul secundar tubar se citează în 75-88% din cazuri. Este ușor de înțeles de ce în stadiile avansate diferențierea între leziunile primare și secundare este dificilă, chiar imposibilă.

Există unele similarități între carcinomul tubar primar și cancerul endometrial.

Pentru diferențierea cancerului tubar primar de cancerul tubar metastatic se folosesc criteriile histopatologice stabilite de C.Y. Hill (1950):

Cancerul tubar

- *macroscopic* - tumoră dezvoltată în endosalpinx;
- ovar, endometru normale sau cu tumori mai puțin extinse decât cele tubare;
- *microscopic* - epiteliul este invadat inițial, frecvent leziunile sunt papilare;
- tranziția de la epiteliul normal sau cu leziuni benigne la cel malign demonstrabilă.

Forma histologică cea mai frecventă este adenocarcinomul. Sarcoamele sunt foarte rare. A fost descris și rabdomiosarcomul. O altă varietate rară este teratomul malign.

Simptome. Diagnostic

Lipsa simptomelor specifice explică întârzierea diagnosticului și aplicarea tratamentului. Simptomele se instalează când boala este avansată. Triada simptomatică clasică include: scurgere vaginală sanguinolentă sau apoasă, durere, prezența formațiunii pelvine.

Triada simptomelor se înregistrează la mai puțin de 15% din cazuri iar frecvența simptomelor separate este, în medie, 40% sângere, 43% formațiune pelvină palpabilă, 37% durere, 34% scurgeri vaginale cu aspect apos.

Scurgerea vaginală, apoasă sau sanguinolentă, este cel mai comun simptom (prezent la mai mult de 50% din cazuri).

Scurgerea poate fi apoasă, seroasă, gălbuie, intermitentă, urmare a unei dureri pelvine colicative.

Durerea este explicată de distensia tubară, se manifestă în etajul abdominal inferior, sub formă de crampă și este urmată de scurgerea vaginală apoasă, profuză.

Formațiunea pelvină palpabilă este prezentă în aproximativ jumătate din cazuri. Ascita poate fi evidențiată în stadiile avansate.

Diagnosticul pozitiv preoperator se realizează rar. În literatură, această performanță este citată între 0% și 10%.

Diagnosticul clinic se sprijină pe prezența simptomelor descrise, prezente la paciente aflate în postmenopauză.

Citologia exfoliativă cervico-vaginală are valoare discutabilă în special prin rata mare a rezultatelor fals negative. Totuși, persistența citologiei pozitive în absența leziunilor cervicale și endometriale, crește gradul suspectării leziunii tubare.

Biopsia endometrului este utilă pentru excluderea adenocarcinomului endometrial, leziune care constituie de multe ori indicația operațiilor în urma cărora, uneori, se evidențiază cancerul tubar.

Ecografia transvaginală reprezintă unul dintre cele mai importante mijloace ale diagnosticului preoperator. Se consideră că diagnosticul proceselor tumorale tubare cu ajutorul ultrasunetelor este o probă de competență, cu atât mai mult cu cât în stadiile avansate diferențierea ecografică între procesele tubare și cele ovariene este mai dificilă.

Metoda Doppler furnizează relații suplimentare în legătură cu conținutul luminal și rapoartele cu celelalte structuri pelvine.

Histerosalpingografia trebuie evitată.

Diagnosticul diferențial se face cu procese care au fost semnalate mai sus.

Cancerul tubar este evidențiat în postmenopauză. În această perioadă, sângerarea este cel mai frecvent explicată de carcinomul endometrial.

Diferențierea de cancerul ovarian, uneori foarte dificilă, se realizează utilizând criteriile histologice descrise.

Diferențierea mai poate fi făcută cu boala inflamatorie pelvină, endometrioza, fibromul uterin pediculat subseros, hidrosalpinx, pio-salpinx.

Stadializarea

Stadializarea FIGO (1991) a carcinomului tubar

FIGO	Definiție
0	Carcinom in situ (limitat la mucoasa tubară)
IA	Tumora limitată la trompă
IIB	Tumora limitată la o trompă, cu extindere la submucoasă și/sau musculoasă, fără penetrarea seroasei, fără ascită
IC	Tumora limitată la ambele trompe, cu interesarea submucoasei și/sau musculoasei, fără penetrarea seroasei, fără ascită
IC	Primele două aspecte dar cu interesarea seroasei, sau cu ascită conținând celule maligne, sau cu lavaj peritoneal pozitiv
IIA	Tumora interesează una sau ambele trompe, extensie pelvină
IIB	Invazia uterului și/sau ovarelor
IIC	Invazia altor structuri pelvine
IIC	Primele două situații și ascită cu celule maligne sau lavaj pozitiv
IIIA	Tumora afectează una sau ambele trompe, implante peritoneale în afara pelvisului și/sau ganglioni pozitivi, metastaze hepatice superficiale, extensie la intestin sau marele epiploon confirmată histologic
IIIB	Tumora limitată la pelvis, ganglioni negativi, diseminări peritoneale abdominale confirmate histologic
IIIB	Tumora interesând una sau ambele trompe, implante peritoneale abdominale confirmate histologic < 2 cm, ganglioni negativi
IIIC	Implante abdominale > 2 cm și/sau ganglioni retroperitoneali sau inguinali pozitivi
IV	Tumora interesează una sau ambele trompe, cu metastaze la distanță, prezența lichidului pleural cu citologie pozitivă, metastaze în parenchimul hepatic

de celule mioepiteliale și țesut conjunctiv. Leziunea canceroasă se dezvoltă cel mai frecvent pornind de la arborele galactoforic.

Hormonodependența țesutului glandular mamar se află sub controlul următoarelor categorii hormonale:

- estradiolul, care induce sinteza receptorilor pentru estrogeni și progesteron, proliferarea canalelor galactofore, stimularea activității mitotice și, în absența balansului progesteronic, formarea de chisturi glandulare, fibroadenoame, leziuni de fibroză; crește permeabilitatea capilarelor și edemul conjunctiv; efectele estrogenice, necontracate de progesteron, constituie un factor favorizant în geneza cancerului de sân; prezența receptorilor estrogenici crește rata supraviețuirii, prin răspunsul la tratamentul endocrin;

- progesteronul are următoarele acțiuni: inactivarea estrogenilor la nivelul organului țintă, reducerea concentrațiilor receptorilor estrogenici; activitate antimitotică (pe fond anterior influențat estrogenic); acțiuni antiedematoase; absența receptorilor progesteronici este un element nefavorabil, mai semnificativ decât absența estrogen-receptorilor;

- prolactina influențează diferențierea acinilor și intervine în lactație stimulând activitatea secretorie a epiteliului glandular, creșterea celulelor epiteliale acinoase, sinteza receptorilor estrogenici;

- alți factori care intervin în mecanismele dependent hormonale la nivelul glandei mamare: glucocorticoizii, GH, T₃, T₄, EGF, TGF α , IGF I.

Istoria naturală a cancerului glandei mamare

Activitatea proliferativă a epiteliului mamar este în legătură cu gradul diferențierii. Lobulii sunt segmentele cele mai intens influențate de secreția ovariană.

Lobulii sunt de 4 tipuri; în raport cu vârsta femeii, cele mai mari rate ale proliferărilor este observată la lobulul de tip 1 al nulipa-

relor tinere (lobulul tip 4 fiind caracterizat prin diferențiere completă și caracteristic lactației).

Conținutul structurilor lobulare în ER α și PR este în raport direct cu intensitatea proliferărilor, fiind maxim în lobulul tip 1 și scăzând progresiv în lobulii de tipurile 2, 3, 4.

Celulele lobulului sau canalului galactofor pot fi puncte de plecare în succesiunea: hiperplazie simplă, hiperplazie atipică, cancer *in situ*, microcancer. Timpul de dublare mediu este de 3 luni (limite: o săptămână până la 1 an).

Pentru a deveni clinic palpabilă (cca 1 cm) sunt necesari 10 ani (limite 1,5-20 ani). S-a constatat că aproximativ 3 milioane celule canceroase sunt deversate în sânge sau limfă în 24 ore. În momentul diagnosticului clinic, metastazele sunt realități.

Extinderea procesului se poate produce pe mai multe căi:

- în lungul canalului galactofor;
- multicentric (țesut adipos, conjunctiv, piele);
- limfatic (când diametrul tumorii este mai mic de 3 cm, 1/3 din cazuri sunt cu ganglioni pozitivi; când același diametru este mai mare de 3 cm 1/2 din cazuri sunt cu ganglioni pozitivi; localizările din cadranele interne produc frecvent invazia ganglionilor mamari interni);
- metastazare la distanță, pe cale venoasă și/sau limfatică, în următoarele sedii: os (43%), pulmon și pleură (29%), ficat (17%), creier (5%).

Cancerul glandei mamare este o boală generală. Metastazele microscopice există în momentul tratamentului inițial. Se pun două probleme importante: cea a realizării diagnosticului precoce și cea a chimioterapiei.

Cancerul de sân este hormonodependent (75% din cazuri sunt estrogen-receptor pozitive, 30% sunt progesteron-receptor pozitive).

Dozarea receptorilor se poate face în tumora primitivă, ganglioni sau metastaze. Cazurile receptor-pozitive răspund la hormonoterapie și au un prognostic mai bun.

Factorii de risc

1. *Vârsta*. Este considerat cel mai important factor de risc. Cele mai afectate grupe sunt 45-50 și, mai ales, 55-65 de ani.

2. *Antecedente familiale*. Există două aspecte: ereditar și familial. Cancerul sânului transmis genetic are o frecvență de aproximativ 3%. Una din aceste forme este asociată unui defect genetic ce consistă într-o mutație sau pierdere a genei supresoare p53, defect ce caracterizează sindromul Li-Fraumeni (cromosomul 17). A fost emisă opinia (cronată) că factorii genetic și familial ar deteriora prognosticul. Genele BRCA 1 și 2, plasate pe cromozomii 17, respectiv 13, au potențial supresor tumoral. Injuriile BRCA 1 favorizează dezvoltarea cancerului mamar și/sau ovarian.

Inactivarea BRCA 1 ar putea afecta expresia altor gene implicate în reglarea creșterii sau diferențierii epitelilor mamar sau ovarian.

BRCA 2 poate fi considerată tot genă supresoare dar contribuția sa este mai redusă.

Acste gene sunt responsabile de predispoziția familială în cancerle mamar și ovarian.

3. *Riscul recidivei locale*. După tratamentul conservator al unui cancer de sân există riscul recidivei locale în apropierea patului tumoral și riscul unui nou cancer primitiv la distanță. Riscul crește, anual, cu 1%. Aceasta nu trebuie să proscribe intervențiile restrânse ci să mențină relevanța indicațiilor.

4. *Patologia mamară benignă* (mastoza fibrochistică, hiperplaziile galactoforice și lobulare etc). Biopsiile indicate pentru patologia

benignă dau indicațiile cele mai precise în legătură cu riscul cancerului. Numai cazurile în care sunt detectate proliferări celulare, hiperplazii atipice prezintă un risc real (în special după o perioadă de 10 ani de la practicarea biopsiei).

5. *Factorii endocrini endogeni*. În urma studiilor epidemiologice s-a ajuns la concluzia că următorii factori pot reprezenta riscuri:

- vârsta la care se instalează menstruațiile și menopauza;
- paritatea;
- vârsta la care a evoluat prima sarcină la termen;
- durata totală a menstruațiilor; femeile care au menstruații perioade mai mari de 30 de ani au un risc mai mare (acest element le combină, de fapt, pe primele, instalarea pubertății și menopauzei).

În legătură cu instalarea menstruațiilor, mai importantă este precizarea: momentul în care se stabilesc cicluri ovulatorii regulate. Numărul de cicluri ovulatorii până la prima sarcină determină riscul (sarcinile apărute după 35 de ani reprezintă un risc).

Prognosticul cancerului de sân descoperit în timpul sarcinii este, per total, mai puțin bun.

6. *Factorii endocrini exogeni*. S-au făcut numeroase studii privind tratamentul de substituție cu E în menopauză. Rezultatele sunt contradictorii:

- evidentă creștere a riscului;
- absența creșterii riscului;
- scăderea riscului.

Nu s-a constatat că asocierea estrogeni – progestative scade acest risc (așa cum se constată pentru cancerul endometrial). Nu există evidențe directe asupra faptului că E administrați femeilor cu istoric de cancer sân ar fi dăunători.

Folosirea îndelungată a contraceptivelor orale poate reprezenta un risc. Afirmția trebuie nuanțată, mai ales când această practică este

aplicată înainte de 25 de ani sau înaintea primei sarcini. De aceea, în aceste situații, este bine ca utilizarea prelungită a contraceptivelor orale (>10 ani) să fie evitată.

7. *Regimul alimentar.* Consumul exagerat de grăsimi, proteine animale, alcool crește riscul. Dieta bogată în grăsimi induce secreții mai mari de PRL. Vitamina A scade riscul. Acest efect protector este valabil și pentru vitamina C.

8. *Obezitatea.* Crește riscul, în special în postmenopauză.

9. *Hiperprolactinemia.* Prolactina a fost implicată în carcinogeneza și în stimularea creșterii tumorale.

10. *Hipotiroidia.* Favorizează dezvoltarea cancerelor și metastazarea. Insuficiența tiroidiană este frecventă la cazurile cu afecțiuni mamare benigne. Hormonii tiroidieni influențează creșterea și dezvoltarea țesuturilor și pot modifica metabolismul estrogenilor, PRL și concentrația carcinogenilor chimici.

Există ipoteza conform căreia hormonii tiroidieni antagonizează efectele estrogenice proliferative la nivelul țesuturilor mamare. Se consideră că hipertiroidismul ar avea un rol protector față de cancerul mamar.

11. *Traumatisme locale*

12. *Expuneri prelungite la razele solare*

13. *Stress-ul psihologic*

Diagnostic clinic pozitiv

Realizat corect, examenul clinic rămâne un timp esențial al diagnosticului.

Interogatoriul trebuie să analizeze următoarele elemente:

- factorii de risc: caracterele ciclului menstrual, căsătorie, antecedente obstetricale, antecedente familiale etc.;

- antecedente ginecologice: tratamente hormonale, tumori benigne, intervenții chirurgicale;

- motivele internării: descoperirea unei formațiuni la nivelul sânelor este cel mai frecvent motiv de prezentare la consultație; alte motive: deformare cutanată sau mamelonară; scurgeri mamelonare; dureri; fenomene inflamatorii;

- evoluția leziunii, intervalul scurs până la examen.

Principiile examenului clinic

Inspeția:

- poziție șezândă, brațe pe lângă corp, apoi ridicate, pe umeri, apoi în decubit dorsal;

- anomalii cutanate (edem, retracții, inflamații, eroziuni).

Palparea:

- se execută bilateral (10-15% din cancere sunt bilaterale) și va interesa spațiul delimitat de: stern, marginea anterioară a marelui dorsal, claviculă, șanțul submamar, prelungirea axilară;

- mâna care palpează are degetele apropiate (mâna plată) și examinează fiecare cadran și mamelonul (eventuale scurgeri);

- vor fi precizate următoarele caractere ale eventualei formațiuni (în mod obișnuit, nu pot fi detectate formațiuni cu dimensiuni mai mici de 1 cm): sediul, consistența, dimensiunea maximă, limite, mobilitate (manevra Tillaux);

- eventuala dispariție a paralelismului pliurilor cutanate;

- cercetarea ariilor ganglionare: axilar, supraclavicular, mamar extern, subclavicular.

Rezultatele examenului clinic se încadrează în **clasificarea TNM (UICC, 1997):**

Tx – Tumora primară nu poate fi apreciată

T0 – Nu există evidențe ale tumorii primare

Tis – Carcinom *in situ*: carcinom intraductal, carcinom lobular *in situ* sau boala Paget a mamelonului fără tumoră palpabilă

T1 – Tumoră până la 2 cm în diametrul cel mai mare

T1a – 0,5 cm sau mai mică

T1b – mai mult de 0,5 cm dar nu mai mare de 1 cm în dimensiunea cea mai mare

T1c – mai mult de 1 cm dar nu mai mare de 2 cm în dimensiunea cea mai mare

T2 – Tumoră mai mare de 2 cm dar nu mai mult de 5 cm în dimensiunea cea mai mare

T3 – Tumoră mai mare de 5 cm în dimensiunea cea mai mare

T4 – Tumoră de orice mărime cu extensie directă la peretele toracic sau piele

T4a – extensie la peretele toracic

T4b – edem (inclusiv „coaja de portocală”), ulcerarea pielii sânului sau noduli cutanați prezenți la același sân

T4c – ambele (T4a și T4b)

T4d – carcinom inflamator (mastita carcinomatoasă)

În cazul tumorilor existente simultan la același sân, tumora cu gradul T cel mai înalt va fi utilizată pentru clasificare. Cancerul de sân simultan *bilateral* va trebui clasificat independent.

Clasificarea anatomo-patologică (pT) este similară clasificării clinice.

Ganglionii limfatici sunt clasificați după cum urmează:

Nx – Ganglionii limfatici regionali nu pot fi apreciați (excrează anterioară, spre exemplu)

N0 – Fără metastaze în ganglionii limfatici regionali

N1 – Metastaze în unul sau mai mulți ganglioni axilari homolaterali mobili

N2 – Metastaze în ganglionii axilari homolaterali fixați între ei sau la alte structuri

N3 – Metastaze în ganglionii mamari interni homolaterali

Clasificarea anatomo-patologică a ganglionilor limfatici regionali este următoarea:

pNx – Metastazele în ganglionii limfatici regionali nu apot fi apreciate

pN0 – Fără metastaze în ganglionii limfatici regionali

pN1 – Metastaze în unul sau mai mulți ganglioni axilari homolaterali mobili

pN1a – numai micrometastaze (nici una mai mare de 0,2 cm)

pN1b – metastaze în unul sau mai mulți ganglioni limfatici, oricare din ele fiind mai mare de 0,2 cm

pN1bi – metastaze în unul până la trei ganglioni limfatici, oricare din ele fiind mai mare de 0,2 cm și mai mică de 2 cm în dimensiunea cea mai mare

pN1bii – metastaze în patru sau mai mulți ganglioni limfatici, oricare din ele fiind mai mare de 0,2 cm și mai mică de 2 cm în dimensiunea cea mai mare

pN1biii – extensie tumorală în afara capsulei unui ganglion invadat, mai mică de 2 cm în dimensiunea cea mai mare

pN1biv – metastază ganglionară de 2 cm sau mai mult în dimensiunea cea mai mare

pN2 – Metastază în ganglioni limfatici axilari homolaterali care sunt fixați între ei sau la alte structuri

pN3 – Metastază în unul sau mai mulți ganglioni mamari interni homolaterali.

Metastazele la distanță (M) sunt clasificate după cum urmează:

Mx – Prezența metastazelor la distanță nu poate fi apreciată,

M0 – Absența metastazelor la distanță

M1 – Metastaze la distanță prezente (inclusiv metastazele din unul sau mai mulți ganglioni supraclaviculari homolaterali).

În stadiile descrise se citează *mastita carcinomatoasă* (T4d). Această formă reprezintă 2-5% din toate cancerele sânului și se caracterizează prin:

- definiție esențial clinică (sân mărit, tensionat, dureros, cald, eritematos, mamelon retractat, tumoră greu de identificat sau neidentificabilă);

- absența febrei și leucocitozei;

- Pev 2 (semne inflamatorii prezente la o parte a sânului);

- Pev 1: dublarea volumului tumorii în 6 luni, fără alte semne (noțiune anamnetică);

- potențial metastatic remarcabil (această formă este considerată o boală diseminată de la început);

- evoluție fatală evasiconstantă.

Examenul clinic, realizat cu atenție și competență, trebuie să ne furnizeze convingerea că orice tumoră mamară poate fi cancer, că investigațiile trebuie continuate până la elucidarea naturii leziunii și că nu se aplică nici un tip de terapie fără un diagnostic precis.

Screening (detectarea cancerului de sân înainte ca să fie palpabil, la femei asimptomatice) este o tehnică ce salvează vieți putând determina 50-70% reduceri ale mortalității prin cancer de sân.

Este o metodă ce permite intervenții conservatoare.

Celebrul program din New York (Health Insurance Plan) a demonstrat o reducere cu 1/3 a mortalității prin cancer de sân la femeile

controlate prin examen fizic și mamografie în cadrul screening-ului (1971).

Metode de detectare

- Examenul fizic

- Autoexaminarea explică faptul că 60% din cancere sunt descoperite de femei dar că de regulă, decelarea se face tardiv;

- Mamografia (în screening)

- este cel mai important element de screening

- poate reduce mortalitatea și permite tratamente conservatoare

- interpretarea trebuie făcută de un mamografist antrenat.

- în afara semnelor radiologice uzuale în cancerul de sân (formațiuni cu spiculi și microcalcificări grupate) există semne mult mai subtile și importante:

- asimetrie ductală;

- dereglări arhitecturale focalizate;

- asimetrii ale densității.

Mamografia poate detecta cancerule minime (carcinoame ductale infiltrative cu diametrul de 0,5 cm sau mai mici; carcinoame lobulare *in situ*).

• Screening-ul mamografic efectuat în masele de populație asimptomatică face posibilă aplicarea tratamentelor conservatoare și ameliorarea prognosticului. După vârsta de 50 de ani, cazurile asimptomatice vor fi examinate mamografic anual.

În continuare, sunt prezentate metodele complementare examenului clinic, necesare realizării diagnosticului, etichetării sale definitive, orientării terapiei și evaluării prognosticului.

Mamografia. Reprezintă un important complement al examenului fizic. Valoarea sa în detectarea precoce este universal acceptată.

Este un studiu radiologic al glandei mamare (contur cutanat, densitatea glandei, opacități tumorale, microcalcificări) care trebuie efectuat în condiții calitative optime și interpretat de medici specializați. Se folosesc echipamente radiologice specifice imagisticii glandei mamare realizându-se două incidente (medio-laterală și cranio-caudală).

Mamografia poate detecta procese tumorale înainte ca ele să fie accesibile examenului clinic (sub 0,5-1 cm). Cele două indicații principale ale metodei sunt:

- evaluarea unei anomalii evidențiată clinic;
- depistarea în acțiunile de tip screening (populație asimptomatică).

În cazurile cu tumoră palpabilă, poate evita efectuarea biopsiei în leziunile tipic benigne. Alte avantaje:

- evaluarea sânului controlateral;
- detectarea eventualelor leziuni oculte la nivelul sânului unde se palpează tumora;
- evidențierea invaziei limfatice dermice, adesea detectabilă radiologic înainte de a deveni clinic manifestă.

Valoarea mamografiei este limitată în cazurile în care densitatea sânilor este crescută (femei sub 30 de ani, gravide sau femei care alăptează, cazuri iradiate) și în tumorile situate în vecinătatea grilajului costal.

Semnele radiologice uzuale pentru cancerul sânului sunt: formațiuni însoțite de spiculi și microcalcificări grupate. Diagnosticul formelor incipiente se bazează pe semne mai subtile (asimetrie ductală, modificări arhitecturale focalizate, diferențe ale densității glandei etc).

Examenu sonografic. Această investigație nu poate pune în evidență microcalcificările și nu este utilizată în screening. Principala

sa indicație este diferențierea leziunilor chistice de cele solide, la care se adaugă localizarea și ghidarea puncțiilor. Ecografia poate fi un adjuvant în evaluarea leziunilor detectate clinic sau mamografic.

Tomografia computerizată. Este utilă în special în detectarea proceselor dezvoltate în zonele din periferia țesutului mamar (median și lateral) și din imediata apropiere a peretelui toracic.

Rezonanța magnetică nucleară are următoarele avantaje:

- evitarea iradierilor;
- realizarea diferențierilor benign-malign în perspectiva reducerii frecvenței biopsiilor;
- posibilitatea unei încadrări stadiale preoperatorii mai precise.

Examenu citologic. Materialul poate fi prelevat prin puncție (când se suspectează o tumoră chistică) sau din scurgerea mamelelor. Frotiurile pot prezenta aspecte diverse: în galactoforițele ectaziate frotiul este „sărac”, cu numeroase hematii, rare polinucleare, foarte rare celule spumoase; în mastoze, apar celule spumoase caracteristice iar în papiloamele intracaniculare există celule epiteliale, izolate sau asociate, uneori greu de etichetat.

Frotiul negativ trebuie repetat. Citologia nu permite tranșarea diagnosticului, ea are doar valoare orientativă.

Examenu extemporaneu. Este foarte util în cazurile în care diagnosticul nu este cert în urma utilizării altor metode sau când posibilitățile de investigație nu sunt suficiente.

Această metodă furnizează informația majoră în legătură cu decizia chirurgicală imediată. Piesa excizată (tumoră și țesut peritumoral) este secționată cu un microtom special și secțiunile colorate cu hematoxină-cozină.

Interpretarea acestor secțiuni la gheață trebuie făcută de un anatomopatolog experimentat căruia îi sunt necesare și datele clinice

adeccvate. În majoritatea cazurilor diferențierea între natura benignă sau malignă a leziunilor se realizează rapid. Într-un număr redus de situații sunt necesare secțiuni la parafină. Biopsia excizională poate fi dirijată mamografic prin repere metalice sau prin injectarea de coloranți.

O serie de investigații utilizate în ultima perioadă furnizează rezultate care au valoare prognostică:

1. activitatea proliferativă (markerii proliferării);
2. catepsina D;
3. oncogenele celulare;
4. genele supresoare;
5. receptori.

Date generale legate de acești factori vor fi prezentate la subcapitolul „Prognostic”.

Diagnostic diferențial (alte forme de patologie mamară)

1. Hiperkeratoza mamelonului.
2. Eczema mamelonului.
3. Boala Fox-Fordyce (dilatția chistică a glandelor sudoripare), afecțiune pruriginoasă cu recrudescență menstruală.
4. Ectazia ductală (dilație și retenție în canalele regiunii periareolare și elemente inflamatorii). Sinonime: mastita cu plasmocite, comedomastita, mastita obliterantă. Elemente de însoțire: 80% tumoră retroareolară, 30% retracție mamelonară, 25% scurgere mamelonară. Argumente pentru benignitate: evoluția îndelungată și episoadele inflamatorii cu regresie spontană. Diagnosticul se realizează prin examen extemporaneu iar tratamentul este chirurgical.
5. Abcese periareolare recidivante.
6. Adenomul (papilomul) mamelonar caracterizat prin eritem și eroziune asemănătoare bolii Paget (la debut), apoi aspect de granulom. Tratamentul este chirurgical.

7. Papilomul intraductal se manifestă în 80% din cazuri prin scurgeri mamelonare, în 20% din cazuri prin tumoră retroareolară, greu de identificat. Tratamentul constă în exereză.

8. Scurgerile mamelonare (exclusiv galactoreea) pot fi: apoase, seroase, purulente, serosanguinolente, sanguinolente. În 85% din cazuri etiologia este benignă. Diagnosticul se realizează prin palpare, examen citologic, mamografie. Tratamentul constă în rezecție și examen anatomopatologic, care poate evidenția unul din următoarele aspecte: distrofii chistice benigne, papilom intraductal, infecție galactoforică, leziune malignă.

9. Fibroadenomul are următoarele caracteristici: formațiune dură, prezentă mai ales la tinere, bine delimitată, indoloră, mobilă; tratamentul constă în extirpare chirurgicală.

10. Distrofiile chistice (mastoze fibro-chistice) constituie cel mai frecvent aspect al patologiei benigne. Pot fi macro sau micropoli-chistice și se formează prin dilatarea și scleroza canalelor galactofore (pot exista și hiperplazii epiteliale în zonele terminale ale arborelui galactoforic). Originea, probabil, endocrină poate fi argumentată prin frecvența asociere cu distrofiile ovariene, hemoragiile disfuncționale, fibroamele uterine.

Caracteristici clinice: teren distonic, pauciparitate, bilateralitate, formațiuni chistice sau diseminări chistice în toată glanda. Aceste formațiuni pot fi punctuate, produsul recoltat fiind examinat citologic.

Tratamentul constă în administrare de sedative, progestative (între zilele 16-25 sau între 5-25, realizând și contracepția), Parlodel 5 mg/zi, 3 luni, Danazol, 200-400 mg/zi, 3-6 luni, Tamoxifen, 10 mg/zi; rezecția chirurgicală se practică în special la cazurile la care apar condensări în masa distrofică; examinările ulterioare (leziune distrofică confirmată) se vor face clinic, la 1 an și mamografic, la 2 ani.

11. Boala Paget (a sânului) se manifestă, în prima fază, prin colorație roșie a mamelonului, apoi ca o eroziune acoperită de cruste ce ocupă tot mamelonul, senzație de arsură, eventuala prezență a tumorii subiacente. Pentru diagnostic se folosesc frotiurile și biopsia.

12. Tumora filodă poate apărea la orice vârstă, este voluminoasă, multilobulată, cu proliferări conjunctive abundente, edem, necroză ischemică. Consistența poate fi dură sau inegală, fără aderențe la piele sau adenopatii. Tumorile filode pot fi bilaterale. Tratatamentul este chirurgical; exereza trebuie să fie completă pentru că există posibilitatea recidivei.

13. Chistul solitar are evoluție rapidă, dureroasă, frecvent în relație cu menstruația. Consistența poate fi elastică până la dură, prin puncție putându-se extrage lichid verzui sau maroniu. Mamografia este necesară pentru a elimina posibilitatea unei leziuni asociate.

14. Tbc mamară se poate manifesta sub formă de abces rece, schir sau galactoforită.

15. Citostatonceroza se manifestă sub forma unei tumori proeminente, dură, imprecis delimitată, aderentă la piele.

Anatomie patologică

Leziunea „in situ” poate evolua către invaziv. Există două categorii histologice diferite: forma ductală și forma lobulară.

Carcinomul ductal in situ se poate asocia unor formațiuni, bolii Paget sau scurgerilor mamelonare. În 15-30% din cazuri pot fi detectate (mamografic) microcalcificări grupate. Tratatamentul este chirurgical și poate avea următoarele variante: excizia simplă, excizie și radioterapie, mastectomia simplă.

Carcinomul lobular in situ este detectat mai ales în premenopauză, în țesuturi excizate din alte motive (chisturi, fibroadenoame).

Nu prezintă anomalii radiologice specifice. Tratatamentul constă în: mastectomia simplă asociată cu radioterapia, tumorectomia cu radioterapie și observarea ulterioară atentă.

Adenocarcinomul intragalactoforic (carcinomul intraductal) reprezintă transformarea malignă a celulelor cuboidale ce tapetează canalele. În 80% din cazuri sunt carcinoame diferențiate.

Adenocarcinomul lobular se dezvoltă la nivelul unităților secretorii și reprezintă, împreună cu cel ductal, cele mai frecvente forme anatomopatologice ale cancerului glandei mamare.

Forme rare ale cancerului mamar: adenocarcinom medular, cribriform, tubular, comedocarcinom infiltrant.

Factorii de prognostic în legătură cu tumora sunt: mărimea, topografia (cadranle interne și/sau central au prognostic mai grav datorită invaziei ganglionilor mamari interni), multicentricitatea (justificare pentru exerezele radicale), interesarea mamelonului.

Indicații terapeutice în cancerul glandei mamare

Indicațiile terapeutice sunt discutate. Un posibil criteriu ar fi gruparea cazurilor în două categorii:

A. cazuri ce pot fi operate de la început, considerate a avea un risc metastatic minim;

B. cazuri inoperabile (factori de prognostic nefavorabili).

Formele standardizate, în funcție de caracteristicile cazurilor, în terapia cancerului glandei mamare sunt: tratamentul chirurgical, radioterapia, chimioterapia, terapia hormonală.

Tratatamentul chirurgical

William S. Halsted, profesor de chirurgie la Johns Hopkins Medical School din Baltimore, este creditat cu perfecționarea mastectomiei radicale, operație pe care a practicat-o pentru prima dată în 1882.

Primii 75 ani ai secolului XX au fost dominați de operația Halsted. Apoi, au apărut elemente care au pus în discuție supremația mastectomiei radicale:

- mai buna cunoaștere a istoriei naturale a bolii și consecințele practice derivate (metastazare precoce, terapie sistemică, intervenții chirurgicale mai restrânse);
- dezvoltarea posibilităților realizării unui diagnostic precoce prin controale periodice active, mamografice, autoexaminare;
- realizarea unor statistici mari care a condus la concluzia că mastectomia radicală modificată și operațiile restrânse, completate cu alte forme de terapie, au rezultate comparabile.

Apresiasi indicației tratamentului chirurgical obligă la efectuarea unei anamneze complete, a examenului fizic și încadrării în stadializarea clinică. Vor fi notate cu atenție semnele ce constituie contraindicații ale chirurgiei: edem extins dincolo de limitele sânului, semne inflamatorii, tumori parasternale, metastaze supraclaviculare, edem al brațului, ulceratii ale pielii, fixarea tumorii la peretele toracic, adenopatii axilare fixe.

Mastectomia radicală Halsted rămâne un procedeu folosit foarte rar. Exemple de indicații:

- tumori mari care interesează marele pectoral;
- adenopatii axilare voluminoase sau adenopatii interpectorale;
- tumori diagnosticate la persoane în vârstă.

Marile avantaje ale mastectomiei radicale constau în expunere optimă pentru disecția axilară și posibilitatea ridicării în bloc a țesutului ganglionar interpectoral.

Mastectomia radicală modificată este tipul de intervenție ce combină, în diferite variante, mastectomia totală cu disecția axilară păstrând marele pectoral. Este indicată în procesele neaderente la

acest mușchi. În deceniul 8, mastectomia radicală modificată devine procedeul standard pentru tratamentul radical al cancerului de sân.

Mastectomia simplă (totală) ridică țesutul mamar în întregime împreună cu fascia marelui pectoral. Mușchii pectorali sunt păstrați. Nu se face disecție axilară. Indicațiile acestui tip de intervenție sunt: carcinomul in situ, așa numita mastectomie profilactică (sânul contralateral), recurențele după operațiile tip mastectomie parțială și disecție axilară, tumori mari, cu metastaze, ca procedeu paliativ pentru ameliorarea controlului local.

Mastectomiile parțiale grupează procedeele în care se extirpă porțiuni de țesut care conțin tumora. Obiectivul principal este cosmetic, bineînțeles, cu excizie completă a procesului malign. De regulă, se completează cu disecție axilară și radioterapie. Intervențiile cosmetice sunt indicate în tumorile cu volum redus, periferice, fără adenopatie clinic deosebită, la femei ce doresc să-și păstreze sânul.

Unul dintre principiile de bază ale tratamentului chirurgical este, fără discuție, realizarea disecției axilare și limfadenectomiei. Starea ganglionilor axilari rămâne cel mai important factor de prognostic.

Între complicațiile precoce ale chirurgiei sânului sunt citate infecția, necroza tegumentelor, seroamele. Edemul brațului poate apărea ca o complicație tardivă.

Radioterapia

Carcinomul sânului este moderat sensibil la acțiunea radiațiilor ionizante. Pentru distrugerea tumorală sunt necesare doze importante. Factorul limitativ în administrarea acestor doze este toleranța normală a țesuturilor (sensibilitățile tumorii și țesutului tumoral sunt foarte apropiate). Acesta este unul dintre motivele de bază pentru care chirurgia este folosită ca tratament primar.

În cancerul glandei mamare iradierea trebuie făcută asupra sânului și ariilor ganglionare regionale, protejând pe cât posibil țesuturile normale.

Masele tumorale voluminoase necesită doze de radiații mari. De câte ori este posibil, chirurgia va fi folosită pentru a ridica tumora în scopul facilitării eficienței iradierii.

În terapia curativă a carcinomului mamar local avansat se administrează doze de ordinul a 60-70 Gy, în 7-8 săptămâni, la sân și 50-60 Gy în 5-6 săptămâni, la ganglionii limfatici. În terapia cancerului de sân puțin avansat, după excizia tumorii, dozele necesare sunt ceva mai reduse.

În radioterapia sânului se folosesc: terapia fonică cu megavoltaj, terapia cu electroni de mare voltaj și iradierea interstițială. Megavoltajul cu Rx sau Co^{60} are avantajul unei penetrații puternice, dublat de protecția pielii și osului. Avantajul tratamentului cu radiații de mare energie constă în faptul că penetrația poate fi controlată prin varierea energiei. Implantul interstițial administrează radiația concentrată, cu doze mari în tumoră, protejând structurile normale din vecinătate.

Chirurgia conservatoare combinată cu radioterapia radicală constituie o metodă ce a câștigat teren în ultimii ani.

Logica administrării radiației adjuvante se bazează pe eficiența iradierii în distrugerea leziunilor oculte prezente în câmpul operator și în drenajul limfatic regional. Iradierea acestor arii oferă un control local și regional ameliorat.

Criteriile de administrare a radioterapiei postoperatorii pot fi realizate astfel:

- leziuni în cadranele interne sau centrale în special cele cu ganglioni pozitivi;
- tumori cu diametre mai mari de 5 cm;

- evidențe histologice ale permeației limfatice sau invaziei peretelui toracic;

- boala reziduală (posibilă în câmpul operator).

Radioterapia preoperatorie se aplică sânului tumoral și ariilor ganglionare. Postoperator, radioterapia se adresează, în mod obișnuit ariilor ganglionare și mai rar peretelui toracic.

Radioterapia este modalitatea principală de tratament în cancerul inoperabil local avansat. Această metoda este frecvent combinată cu chirurgia și/sau chimioterapia în scopul creșterii controlului local și ratei supraviețuirii.

Chimioterapia

Tratamentul citostatic este indicat formelor de boală cu metastaze la distanță cât și stadiilor precoce, operabile, permițând restrângerea intervențiilor mutilante și ameliorarea supraviețuirii.

Monochimioterapia

Cancerul mamar răspunde, în proporții variabile, la toate clasele majore de agenți citostatici: substanțe alkilante, antimetaboliți, inhibitori ai mitozei și antibiotice antitumorale. Rata de răspuns, în formele avansate, variază între 17% și 34% (în tratamentul ce folosește un singur agent citostatic). Monochimioterapia este o modalitate rar folosită în tratamentul cancerului mamar avansat datorită remisivelor de scurtă durată și favorizării instalării chimiorezistenței.

Polichimioterapia

Compararea eficienței monochimioterapiei cu cea a polichimioterapiei a demonstrat o rată de răspuns de aproximativ două ori mai mare în favoarea administrării combinațiilor de droguri. Indiferent de regimurile folosite, rezultatele sunt asemănătoare, fiind dificil a realiza diferențieri în favoarea unui regim sau a altuia.

Chimioterapia de linia I

Chimioterapia cancerului mamar utilizează două regimuri diferite: fără antraciclina (variante ale regimului clasic Cooper) și cu antraciclina. Regimul CMF reprezintă o variantă simplificată a regimului Cooper. Ciclofosfamidă se administrează în intervalul zilelor 1 până la 14, per os, 100 mg/m^2 ; Methotrexatul în zilele 1 și 8, i.v., $30 - 40 \text{ mg/m}^2$; 5-Fluorouracilul în zilele 1 și 8, i.v., $400 - 600 \text{ mg/m}^2$. În intervalul zilelor de la 15 la 28 nu se face tratament. Acesta se repetă în ziua 28-a. Se afirmă că Prednisonul, asociat regimului CMF, ar contribui la creșterea eficienței prin efecte directe antitumorale și prin scăderea efectelor secundare.

Regimurile ce conțin antraciclina ar avea o rată de răspuns ceva mai mare. Exemplificăm două asemenea regimuri: Adriamicina (40 mg/m^2 , i.v., ziua 1) și Ciclofosfamidă (200 mg/m^2 , per os, din ziua a 3-a până în ziua a 6-a); se repetă la 21 de zile; Ciclofosfamidă (100 mg/m^2 , per os, în zilele 1 până la 14), Adriamicina (25 mg/m^2 i.v., în zilele 1 și 8), 5-Fluorouracil (500 mg/m^2 i.v., în zilele 1 și 8); fără tratament în zilele 15 până la 28; se repetă la 28 de zile.

Chimioterapia de linia a II-a

Combinațiile de linia a II-a sunt utilizate atunci când regimurile considerate de linia I sunt ineficiente, sub tratament observându-se lipsa răspunsului sau progresia tumorală. Exemplu de regim de linia a II-a: Vinblastina (45 mg/m^2 , i.v., ziua 1) Adriamicina (45 mg/m^2 , i.v., ziua 1) Thiotepa (12 mg/m^2 , i.v., ziua 1) Halotestin (hormon androgen, 10 mg/zi , per os, continuu); regimul se repetă la 21 zile.

În ultima perioadă au fost introduse noi medicamente citostatice în combinațiile de linia a II-a. Un exemplu îl constituie Taxolul, alcaloid vegetal, acționând ca și alcaloizii extrași din Vinca, dar, marcat de o toxicitate hematologică ridicată. Este util în cancerul metastatic.

Efectele secundare pot fi contracarate prin asocierea factorilor de creștere hematopoietici.

În general, se consideră că pacientele cu ganglioni axilari neinvadați (N_0) au prognostic mai bun decât cele cu ganglioni axilari pozitivi. Au fost realizate numeroase studii care au avut drept scop ameliorarea rezultatelor prin aplicarea chimioterapiei adjuvante în stadiul I de boală și la cazurile cu ganglioni axilari neinvadați. Rezultatele acestor studii pledează în favoarea chimioterapiei aplicate cazurilor cu ganglioni axilari neinvadați dar generează problema definirii categoriilor cu risc evolutiv crescut.

Pentru izolarea pacientelor cu prognostic negativ au fost reținuți următorii factori: volumul tumorii, invazia vasculară, gradul diferențierii, receptorii hormonali, conținutul celular de ADN, intensitatea angiogenezei, gradul de amplificare a unor oncogene, sinteza de enzime proteolitice, factori de creștere etc.

Pacientele cu mastită carcinomatoasă au un prognostic grav, o evoluție extrem de rapidă a bolii și o supraviețuire foarte scăzută în cazurile în care se aplică doar tratamente loco-regionale. Utilizarea chimioterapiei primare a crescut rata de supraviețuire (la 5 ani) la 35-55%. Exemplificăm 3 modele de terapie în cazurile cu mastită carcinomatoasă:

- FAC (3 cicluri), radioterapie, FAC, CMF;
- FAC (3 cicluri), mastectomie, FAC (6 cicluri), radioterapie;
- FAC - VP (3 cicluri), mastectomie, FAC-VP (8 cicluri), radioterapie.

Toxicitatea chimioterapiei

Regimurile citostatice sunt grevate de o puternică toxicitate secundară. Depresia medulară, leucopenia, neutropenia reprezintă principalii factori limitativi în administrarea dozelor planificate.

Leucopenia și trombocitopenia severe se înregistrează la mai puțin din 10% din cazuri fără diferențe semnificative între premenopauză și postmenopauză sau între formele precoce sau avansate ale bolii.

Toxicitatea digestivă apare la cca. 25% din cazuri, iar alopecia la aproximativ jumătate din cazuri.

Cardiomiopatia reprezintă riscul major în regimurile cu Adriamicină care depășesc doza de 550-600 mg/m². Din acest punct de vedere, cardiotoxicitatea Epirubicinei este mai redusă. În situațiile în care chimioterapia este asociată cu Tamoxifenul pot surveni episoade tromboflebitice.

Durata optimă a chimioterapiei

Regimul CMF reprezintă combinația preferată în chimioterapia adjuvantă. În unele situații, inițierea tratamentului se poate face cu regimuri ce conțin antraciclone și continuată cu regimul CMF.

Durata optimă a chimioterapiei adjuvante nu este bine definită. Se pare că beneficiul terapeutic este asemănător la pacientele tratate cu 6 cicluri comparativ cu cele tratate cu 12 cicluri. În prezent, se preferă regimuri de durată mai scurtă, considerându-se că se previne instalarea chimiorezistenței. La persoanele cu un număr mai mare de 3 ganglioni pozitivi se recomandă un număr mai mare de cicluri chimioterapeutice.

Hormonoterapia

Dezvoltarea cancerului glandei mamare este influențată de o serie de hormoni și factori de creștere. Fiecare formă de terapie endocrină influențează, în manieră proprie, acest proces. O mai bună înțelegere a acestor mecanisme poate conduce la ameliorarea acestei forme de tratament.

Ovariectomia bilaterală, executată în cazurile aflate în premenopauză, realizată chirurgical sau radiologic, reprezintă cea mai veche modalitate de tratament endocrin. Hormonoterapia realizată prin mijloace farmacologice dispune de mai multe categorii de substanțe.

Antiestrogenii acționează prin blocarea efectelor estrogenilor endogeni, acțiune ce are drept substrat legarea competitivă la nivelul receptorilor. Indicația principală a acestei terapii o constituie cazurile diagnosticate în postmenopauză, estrogen-receptor pozitive și cu invazie ganglionară. Se consideră că și cazurile din premenopauză (cu receptori prezenți) ar beneficia de acest tratament. Tamoxifenul este considerat cel mai important agent al terapiei endocrine. Alegera sa, în balanță cu ovariectomia, în premenopauză, rămâne discutabilă (ovariectomia realizează o inhibiție estrogenică completă). Doza obișnuită este de 20 până la 40 mg/zi, în administrare continuă, 5 ani. Efectele secundare sunt reduse (greați, valuri de căldură, mai rar fenomene tromboembolice, cerebrale, oculare, osteoporoză).

Troxifenul, Toremifenul sunt antiestrogeni introduși recent în terapia endocrină a cancerului de sân.

Progestativele de sinteză manifestă acțiuni antiproliferative și antiestrogenice, realizate prin stimularea conversiei E₂ în E₁, diminuarea numărului estrogen-receptorilor, diminuarea secreției hipofizare de ACTH și reducerea precursorilor androgenici. Se consideră că au eficiența mai mare în formele avansate ale bolii. Cele mai frecvent utilizate sunt Medroprogesteron acetat (până la 500 mg/zi) și Megestrol (160 mg/zi). Au fost propuse doze mai mari fără a se observa diferențe în ce privește rezultatele.

O altă formă a hormonoterapiei este cea care include inhibitorii aromatazei. Aromataza este enzima ce realizează conversia androstendionului în estronă, reacție în care participă NADPH și citocromul

specific P_{450} . În premenopauză, sediul cel mai important al acțiunii aromatazei este ovarul. În postmenopauză, sinteza estrogenilor este influențată de aromataza extraglandulară (țesut adipos, ficat, mușchi). Aromataza se găsește și la nivelul tumorii.

Unul dintre cei mai frecvenți agenți utilizați este Aminoglutimid (Orimeten), preparat ce realizează o „adrenalectomie medicală”. Rezultatele acestei terapii sunt comparabile cu cele obținute prin administrarea progestativelor.

În terapia endocrină a cancerului glandei mamare au fost propuse și alte modalități:

- analogi ai GnRH (Buserelin, Goserelin, Leuprolid), preparate ce suprimă secrețiile de LH și FSH, realizând o „castrare medicală”;
- combinarea analogilor GnRH cu antiestrogenii;
- analogi ai Bromcriptinei și Somatostatinei, substanțe ce acționează prin inhibarea prolactinei și hormonului de creștere.

Alegerea diferitelor forme de tratament endocrin se face în funcție de ușurința administrării, efecte secundare, cost. Se folosesc combinații de tratamente endocrine sau de tratamente endocrine cu chimioterapie (agenții endocrini influențează chimiosensibilitatea tumorii).

Prognostic

Factorii de prognostic pot fi grupați în: clinici, histologici și biologici.

- În clasa factorilor clinici sunt incluse criteriile:

- vârsta și statusul hormonal;
- volumul tumoral, stadiul;
- starea ganglionilor;
- extensia la țesuturile peritumorale;

- prezența edemului sau semnelor inflamatorii.
- Factorii histologici grupează:
- gradul histologic;
- prezența emboliilor limfatice;
- existența focarelor de necroză intratumorală.
- Grupul factorilor biologici cuprinde:
- activitatea proliferativă (markerii proliferării);
- oncogenele celulare;
- genele supresoare;
- starea receptorilor;
- prezența proteazelor;
- angiogeneza.

Analizele multifactoriale au permis selecționarea parametrilor considerați a fi cei mai semnificativi:

- volumul tumoral;
- invazia ganglionară;
- gradul histologic;
- prezența invaziei vasculo-limfatice;
- proliferarea celulelor tumorale;
- starea receptorilor.

În practică, ansamblul acestor parametri trebuie să permită stabilirea unui prognostic precis pentru fiecare caz și să orienteze cea mai bună variantă de tratament.

Deoarece unii dintre factorii enumerați au fost explicați pe parcursul acestui capitol, în continuare se vor face scurte referiri la alte categorii de elemente cu semnificație prognostică.

Rata creșterii tumorale este determinată de diferența între numărul celulelor în proliferare și cel al celulelor moarte. Proliferarea celulară-tumorală intensă are, evident, o semnificație nefavorabilă.

Cea mai utilizată metodă pentru determinarea proliferării tumorale este citometria în flux. Prin aceasta se determină:

- conținutul în ADN al nucleului (ploidia);
- fracțiunea fazei S (sintetică, a ciclului de creștere).

Capacitatea proliferativă poate fi apreciată prin cercetarea procentului de celule aflate în faza S. Acest element este considerat a fi mai fiabil decât ploidia.

Faza S scăzută se corelează cu supraviețuirile de durată crescută. Această relație este evidentă în cazurile cu ganglioni negativi.

Sunt folosiți și alți markeri ai proliferării:

- proteina nucleară Ki67;
- antigenul nuclear al celulelor în proliferare;
- ciclina D1.

Proteina nucleară Ki67 este prezentă în toate fazele ciclului celular cu excepția fazei G₀. Conținutul mare al acestei proteine este asociat unui prognostic nefavorabil.

Ciclina D₁ este o proteină ce are un rol important în reglarea progresiei celulare în cursul fazei G₁. Nivelele ciclinei D₁ sunt dependente de prezența E și ER, dar se poate activa și fără prezența lor.

Ciclina D₁ este supraexprimată în tumorile cu prognostic rezervat.

Apoptoza (moartea celulară) este un proces natural diferit de necroza celulară și deține rolul reglării numărului de celule și al eliminării celulelor bolnave.

Fenomenul apoptozei este indus de gena bcl2.

Creșterea acestei gene determină blocarea apoptozei. Expresia genei bcl2 este stimulată de E.

Există preparate (exemplu: antiestrogenul pur ZM) care induc apoptoza prin reducerea expresiei genei bcl2.

O serie de agenți anticarcinomatoși își realizează acțiunea citotoxică prin inducerea apoptozei. CHT neoadjuvantă induce apoptoza dar aceasta este o acțiune variabilă.

Contrar opiniilor mai vechi, cancerul mamar cu ER pozitivi și ganglioni negativi reprezintă un grup heterogen de cazuri în care prognosticul nu este invariabil favorabil.

Selecția necesară diferențierii riscului în grupul cazurilor cu ganglioni negativi poate fi realizată cu ajutorul fracțiunii fazei S. Desigur, această selecție are implicații terapeutice.

În aceeași colecție au mai apărut:

Seria Medicină

- G. Bouvenot et al., *Patologie medicală*, vol. 1
G. Bouvenot et al., *Patologie medicală*, vol. 2
G. Bouvenot et al., *Patologie medicală*, vol. 3
G. Bouvenot et al., *Patologie medicală*, vol. 4
G. Bouvenot et al., *Patologie medicală*, vol. 5
G. Bouvenot et al., *Patologie medicală*, vol. 6
Marie-Jeanne Aldea et al., *Obstetrică fiziologică*
Rodica Petrovanu, *Medicină internă*
Mihai Pricop, *Curs de obstetrică și ginecologie*, vol. 1, *Obstetrică*

Seria Economie

- Tiberiu Brăilean, *Monetarismul în teoria și politica economică*
Tiberiu Brăilean, *O istorie a doctrinelor economice*

Seria Comunicare

- Ioan Drăgan et al., *Construcția simbolică a câmpului electoral*
Daniela Rovența-Frumușani, *Semiotică, societate, cultură*
Denis McQuail, *Comunicarea*
Gheorghe Schwartz, *Politica și presa*

Seria Drept

- Maria Gaiță, *Drept civil. Obligații*

Seria Filosofie

- Constantin Sălăvăstru, *Discursul puterii*

Seria *Istorie*

Victor Spinei, *Marile migrații din estul și sud-estul Europei în secolele IX-XIII*

Seria *Litere*

Ana Dorobăț, Mircea Fotea, *Limba română de bază*, vol. I

Ana Dorobăț, Mircea Fotea, *Limba română de bază*, vol. II

Corneliu Dimitriu, *Gramatica limbii române, vol. I, Morfologia*

Seria *Jurnalism*

Marian Petcu, *Tipologia presei românești*

Seria *Restituiri*

Ioan Petrovici, *Curs de logică*

Seria *Psiho-pedagogie*

Laurențiu Șoitu, Cornel Hăvîrceanu, *Agresivitatea în școală*