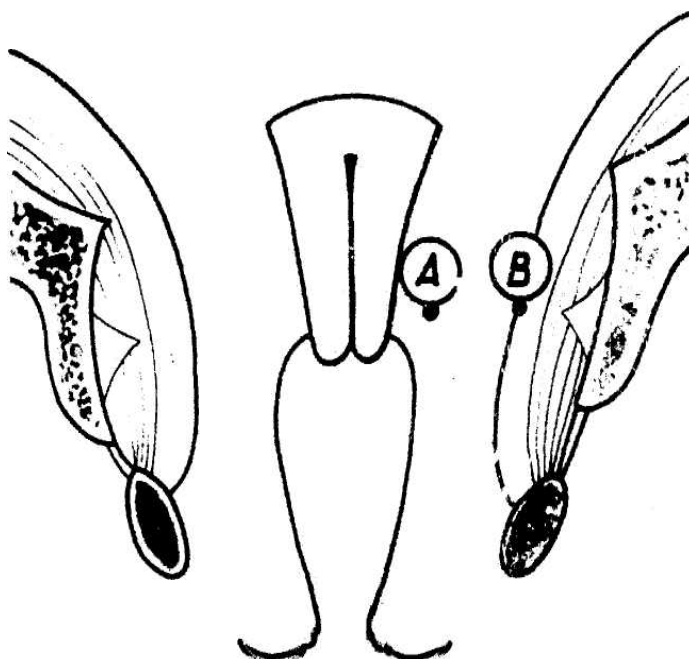


E. BILD

RADIO-ONCOLOGIA CANCERULUI GENITAL FEMININ

- NOTE DE CURS ȘI LUCRĂRI PRACTICE -
- PENTRU MEDICII REZIDENȚI OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE -



Iași

2007

Corectură: dr. Andreea Marinca
dr. Răzvan Guțu

Tehnoredactare
computerizată: dr. Răzvan Guțu

Editura PIM, Iași, acreditată CNCSIS

ISBN: 978-973-716-519-0

CUPRINS

LOCUL ȘI ROLUL METODELOR TERAPEUTICE ÎN CANCER.....	3
PRINCIPIILE TRATAMENTULUI MULTIMODAL.....	3
PRINCIPIILE GENERALE ALE RADIOTERAPIEI.....	5
LOCUL RADIOTERAPIEI ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI.....	10
COMPLICAȚII ȘI URGENȚE ONCOLOGICE ÎN GINECOLOGIE.....	14
TRATAMENTUL EFECTELOR ADVERSE CARE MODIFICĂ CALITATEA VIEȚII.....	18
CANCERUL COLULUI UTERIN.....	23
BRAHITERAPIA (CURIETERAPIA).....	31
CANCERUL CORPULUI UTERIN.....	48
CANCERUL VAGINAL.....	57
CANCERUL VULVAR.....	60
CANCERUL OVARIAN	64
CANCERUL TROMPELOR UTERINE	81
CANCERUL MAMAR.....	83

ANEXE:

1. FOAIA DE OBSEVAȚIE A BOLNAVULUI ONCOLOGIC (MODEL)	107
2. RECOMANDĂRILE AMERICAN CANCER SOCIETY PENTRU DETECȚIA PRECOCE A CANCERULUI ÎN POPULAȚIA CU RISC MEDIU, ASIMPTOMATICĂ	119
3. AUTOEXAMINAREA LUNARĂ A SÂNULUI	120
4. SCRISOARE METODOLOGICĂ PRIVIND CANCERUL DE COL UTERIN ȘI CANCERUL MAMAR	121

În formarea ginecologului, noțiunile de oncologie reprezintă un pilon de bază în ceea ce privește diagnosticul și tratamentul cancerelor ginecologice. În afara capacității de a efectua operații radicale în mod independent, ginecologul trebuie să fie instruit formal în metodele și tehnicile de radioterapie externă și brahiterapie. El trebuie să participe la tratamentul multimodal ca membru a echipei ce planifică locul și momentul radioterapiei. Pregătirea sa nu-i va permite să lucreze ca radioterapeut independent; atât ginecologul cât și radioterapeutul trebuie să-și recunoască dependența reciprocă, în tentativa de a maximiza beneficiile terapeutice pentru bolnav. Tratamentul corect al complicațiilor radioinduse, prin mijloace operatorii și neoperatorii implică de asemenea ginecologul.

În ceea ce privește chimioterapia citotoxică și hormonoterapia, formarea specialistului ginecolog trebuie să ofere noțiunile farmacologice de bază și modalitățile de asociere cu tratamentul chirurgical. În aplicarea regimurilor cu agenți multipli combinați cu radioterapie și / sau chirurgie, este necesară o colaborare activă cu oncologii medicali.

Considerăm util în a-l cita la debutul expunerii pe celebrul chirurg american J.V. Meigs, care spunea "Nu există și nu trebuie să existe nici o încercare de a pune în competiție tratamentul chirurgical cu cel radioterapeutic. Cele două metode sunt parteneri în atacul asupra bolii, dar fără îndoială unii pacienți vor fi vindecați de una din metode și nu de cealaltă".

LOCUL ȘI ROLUL METODELOR TERAPEUTICE ÎN CANCER

PRINCIPIILE TRATAMENTULUI MULTIMODAL

Cancerul este vindecabil, nu toate tipurile, nu toți pacienții și nu în orice moment, sarcina terapeutului fiind asigurarea unei vieți utile și productive, fără handicap major.

Cheia neoplaziei este reprezentată de mecanismele de reglare genică, fiind illogic să se aștepte un tratament unic. Mai eficace ar putea fi metodele de prevenire a apariției neoplaziei clinice prin diagnostic precoce și metodele de prevenire a progresiei spre boala metastatică.

Tratamentul trebuie ajustat în funcție de factorii prognostici și circumstanțele individuale ale pacientului.

Alegerea terapiei are ca scop creșterea calității vieții și a duratei acesteia. „Incurabil” nu înseamnă „netratabil” sau „necontrolabil”.

Supraviețuirea în cancerle localizate variază între 50 și 80%; Invazia ganglionilor regionali scade supraviețuirea sub 50%, iar metastazele sunt rar curabile, în proporție de 5-20%. Comparativ cu anii 1960 – 1970 s-au înregistrat progrese notabile în ceea ce privește supraviețuirea postoperatorie.

Vindecarea se poate defini ca absența bolii evidente, cu risc minim de recidivă și metastazare și cu reabilitarea completă a pacientului. Este posibil ca tratamentul să împiedice apariția recidivei fără a modifica durata vieții, nu întotdeauna apariția unui „răspuns” după tratament însoțindu-se de o supraviețuire mai lungă.

Înainte de începerea tratamentului este necesar:

1. Bilanțul preterapeutic: precizarea diagnosticului, a stadiului clinic și a gradului de malignitate;
2. Competența în specialitate privind cazul clinic individualizat;
3. Elaborarea individualizată a strategiei terapeutice;
4. Explicarea planului terapeutic și obținerea consimțământului informat;
5. Definirea efectului terapeutic - parametri de măsurare;
6. Modalitățile de supraveghere a evoluției, markeri, ritmul temporal;
7. Contraindicații generale, psiho-sociale, specific oncologice;
8. Interacțiuni cu medicația de bază;
9. Toxicitatea și sechelele terapiei;
10. Supraveghere - tratament de susținere înainte și în timpul tratamentului oncologic.

Analiza raportului risc / beneficiu trebuie făcută atât în ceea ce privește metodele de diagnostic, cât și cele terapeutice. Nu se va abandona un bolnav care nu este de acord cu tratamentul recomandat.

Terapia integrată multimodală (combined modality approach, interdisciplinary tumor therapy) urmărește atât controlul local, cât și cel sistemic.

Decizia terapeutică are ca scop vindecarea cu modificări funcționale și structurale minime. Radicalitatea unei intervenții terapeutice este determinată de o combinație de factori:

1. agresivitatea neoplaziei;
2. predictibilitatea privind extensia;
3. morbiditatea și mortalitatea procedeeleor terapeutice;
4. rata de "curabilitate" a procedeeleor terapeutice considerate.

Cu cât șansa de curabilitate este mai scăzută, avem tendința de a fi mai radicali. Alegerea, ca în multe probleme medicale, este relativă; singura soluție este de a trata fiecare

pacient cu o mare individualitate. Diversitatea modalităților practice de asociere corespunde variabilității biologice a evoluției bolii, impunând diferite modalități de asociere și o evaluare precisă.

La prezentare, aproximativ 30 % dintre pacienți au metastaze la distanță, 50 % având boală locoregională. 41 % din cazurile cu boala localizată pot fi vindecate după tratamentul inițial. Prin tratamentele standard se pot vindeca prin chirurgie 43,7 %, prin radioterapie 18 %, prin chimioterapie 2,4%. Din acestea 21% vor face recidive locale și 11% metastaze la distanță (cit. Rubin).

În concluzie:

- cancerele localizate sunt curabile în proporție de 50-80 % pentru multe localizări;
- invazia ganglionilor regionali indică o boală mai agresivă, fiind un factor de prognostic nefavorabil, care adesea reduce supraviețuirea la 50 % sau mai puțin;
- Metastazele la distanță sunt rar curabile, dar pot avea rate de supraviețuire la 5 ani cuprinse între 5 și 20 %;
- În cancerele cu localizări accesibile, care pot fi identificate în stadii localizate, supraviețuirea este mai bună decât în neoplaziile organelor interne, ceea ce reflectă importanța depistării precoce.

O altă problemă importantă o reprezintă situația bolnavilor deja tratați, care revin cu simptome ce necesită reevaluarea, în vederea unei noi terapii. Prezentăm un ghid pentru reevaluarea tratamentului și / sau a complicațiilor acestuia:

1. Revizuirea patologiei bolnavului

- 1.1. Dacă diagnosticul de cancer a fost precizat.
- 1.2. Care este tipul de cancer.
- 1.3. Dacă acesta poate fi tratat curativ sau paliativ.
- 1.4. Dacă simptomele pot fi produse de o boală asociată tratabilă.

2. Revizuirea tratamentului anterior

- 2.1. Chirurgie - modalitate, complicații.
- 2.2. Radioterapie - localizare, doză, complicații acute și cronice.
- 2.3. Chimioterapie:
 - 2.3.1. tip: citotoxic, biologic, hormonal;
 - 2.3.2. scop - curativ, adjuvant;
 - 2.3.3. dacă a fost corectă;
 - 2.3.4. răspuns – complet, parțial, progresiv;
 - 2.3.5. toxicitate – majoră, minoră.

3. Revizuirea gradului de înțelegere a pacientului și familiei

- 3.1. Dacă a fost informat asupra tratamentului și a urmărilor acestuia;
- 3.2. Dacă o terapie potențial activă a fost refuzată;
- 3.3. Nemulțumiri privind diagnosticul și tratamentul;
- 3.4. Cum privesc, realist sau nerealist, o terapie invazivă viitoare.

4. Revizuirea obiectivelor privind îngrijirea pacientului.

- 4.1. Simptomele locale pot fi controlate prin chirurgie, radioterapie sau chimioterapie.
- 4.2. Răspunsul anterior la terapie sugerează că o terapie invazivă ar avea efect.
- 4.3. Ar putea fi un cancer care să fie ameliorat prin tratament invaziv.
- 4.4. Dacă există o șansă de curabilitate sau control pe termen lung, dar cu risc de reacții adverse majore, care este poziția pacientelor în acest sens.

PRINCIPIILE GENERALE ALE RADIOTERAPIEI

1. PERSPECTIVĂ ISTORICĂ

După descoperirea, cu peste un secol în urmă, a radiațiilor X (W. Roentgen, 1895) și a radioactivității (H. Becquerel, 1896), iradierea așa-zis „caustică” a evoluat spre iradierea fracționată, capabilă să distrugă celulele tumorale, cu protejarea relativă a structurilor normale de vecinătate.

Scopul radioterapiei este acela de a produce moartea celulelor tumorale clonogene, cu efecte adverse acceptabile la nivelul țesuturilor normale adiacente (raport terapeutic favorabil). Acest deziderat este realizabil prin exploatarea diferențelor de sensibilitate și cinetică celulară existente între celulele tumorale și în cele normale, în termenii proliferării și reparației tisulare.

2. RADIAȚIILE IONIZANTE

Cuprind:

- a) **fotonii** – radiații X produse prin frânarea rapidă a electronilor accelerați;
- b) **radiațiile gamma** – emise spontan prin dezintegrarea nucleară a elementelor radioactive;
- c) **radiațiile corpusculare** – electroni, neutroni, protoni.

3. UNITĂȚILE DE MĂSURĂ ALE RADIAȚIILOR

a) Doza de radiații absorbită

- unitatea de măsură în Sistemul Internațional este Gray (Gy), echivalentul a 1 Joule / kg

b) Activitatea elementelor radioactive

- unitatea de măsură în Sistemul Internațional este Becquerel (Bq), definită ca 1 dezintegrare pe secundă

- 1 Curie (Ci) = $3,7 \times 10^{10}$ Bq

c) Unitatea de radioprotecție este Sievert (Sv)

4. MODALITĂȚI TEHNICE DE RADIOTERAPIE

a) **Teleterapie** (radioterapie externă) – utilizează fascicule externe de radiații ionizante;

b) **Brahiterapie** – dispozitivul de iradiere este plasat în apropierea volumului țintă, interstițial sau intracavitar;

c) **Tratamentul sistemic cu radioizotopi** (I^{131}).

5. APARATE DE RADIOTERAPIE

a) **Aparat de telecobaltoterapie** – bazat pe fotoni gamma emiși de o sursă radioactivă de Co^{60}

b) **Accelerator liniar de 6-10 MeV** – poate produce atât fotoni cu energii mari, cu penetrație profundă în țesuturi, cât și electroni utilizați pentru terapie superficială și semiprofundă

c) **Ciclotron** – pentru producerea particulelor, de exemplu protoni.

6. RADIOPROTECȚIA

Protecția împotriva riscurilor iradierii vizează pacienții, personalul expus profesional și populația generală.

Riscul biologic implică riscuri genetice, somatice (acute și cronice), precum și risc carcinogenetic.

Protecția fizică este legată de trei factori:

- distanța (mare) față de sursa de iradiere
- timpul (scurt) de expunere
- prezența unui ecran absorbant

Principiul de bază al radioprotecției este așa-numitul **principiu ALARA** (*As Low As Reasonably Achievable*).

7. INTERACȚIUNI RADIOBIOLOGICE

Radiațiile ionizante interacționează cu toate materialele biologice prin efecte directe și indirecte, care determină leziuni ale ADN-ului. Consecutiv acestora, se produc și alte răspunsuri moleculare, care induc mecanisme celulare cu alterarea reparației ADN, oprirea ciclului celular și apoptoză (Figura 1).

Celulele sunt capabile de a repara leziunile subletale și potențial letale postiradiere.

Efectul radiației este modulată pe măsură ce celulele progresează în ciclul celular.

Modelul experimental privind curbele de supraviețuire celulară este modelul liniar pătratic, care folosește raportul α/β (Gy). Raportul parametrilor α și β descrie susceptibilitatea relativă a țesuturilor la cele două mecanisme de ucidere, indicând și proporția relativă între leziunile letale nereparabile și cele reparabile.

Valoarea α/β este crescută în cazul iradierii țesuturilor cu răspuns acut la iradiere, în care mecanismul predominant este prin lovitură unică, și scăzută pentru cele cu răspuns tardiv la care mecanismul predominant sunt loviturile multiple.

Mecanismele care contribuie la diferențierea răspunsului la dozele fracționate între diferite tipuri de țesuturi sunt cunoscute sub forma celor „patru R” ai radiobiologiei:

- Repararea leziunilor subletale
- Repopularea
- Redistribuirea în ciclul celular
- Reoxigenarea - răspunsul celulelor la iradiere este intens dependent de oxigenare.

Doza de iradiere și debitul acesteia sunt importante pentru efectul tisular. Fraționarea dozei este utilizată pentru a obține răspunsuri tisulare diferite și raporturi terapeutice favorabile. Raportul terapeutic reprezintă intervalul favorabil între doza necesară sterilizării unei tumori și complicațiile acceptabile produse la nivelul țesuturilor sănătoase.

APLICAREA CLINICĂ A PRINCIPIILOR RADIOBIOLOGICE

Radioterapia are efecte adverse pe țesuturile normale din volumul iradiat; acestea pot fi precoce și tardive.

Planificarea radioterapiei este obligatorie pentru optimizarea efectului terapeutic, permițând creșterea dozei în tumoră și protecția țesuturilor normale.

Noile modalități tehnice de radioterapie, cum sunt IMRT (*Intensity Modulated Radiotherapy*), utilizarea de particule (protoni, neutroni), permit obținerea unor doze corespunzătoare de radiații, cu protecția concomitentă a structurilor normale învecinate.

Radioterapia se poate administra în adjuvanță (postoperator), neoadjuvanță (preoperator), ca modalitate terapeutică curativă (definitivă), sau paliativă. Se poate asocia (concomitent sau secvențial) cu chimioterapia.

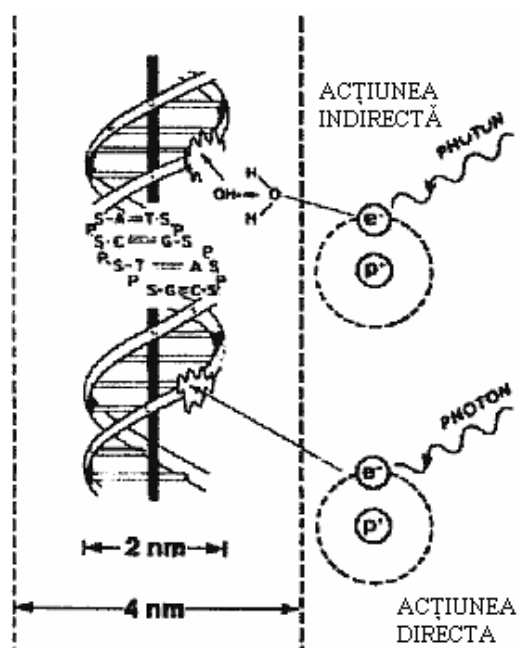
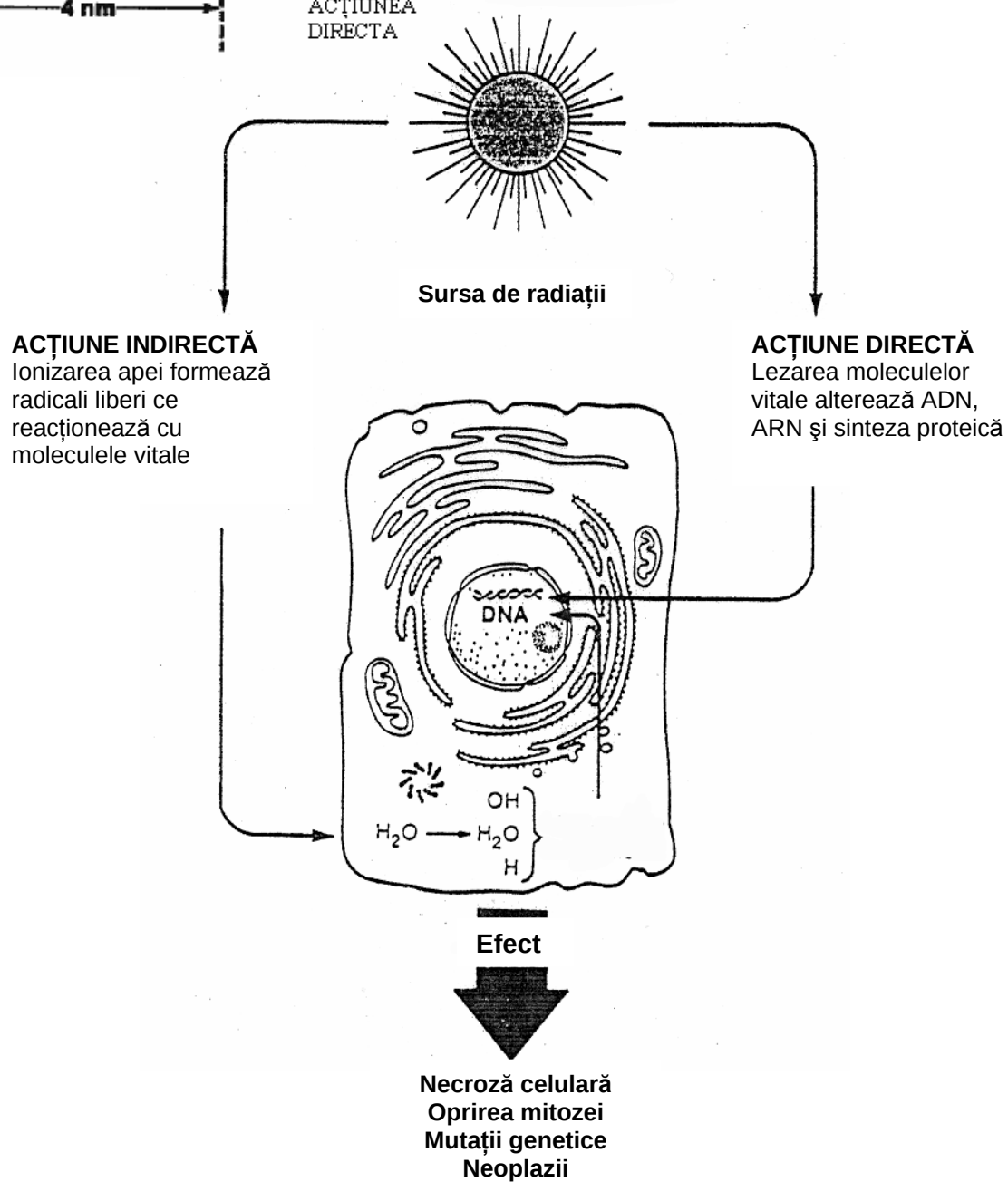


Figura 1. Efectele directe și indirecte ale radiațiilor ionizante.



8. BRAHITERAPIA

Reprezintă un mijloc de tratament ce utilizează aplicarea de surse radioactive în contact direct cu, sau implantate în volumul țintă tumoral (brahiterapie endocavitară sau interstițială). Volumul tumoral trebuie să aibă dimensiuni de până la 5 cm.

Brahiterapia permite suplimentarea dozei (*boost*) la nivelul tumorii după radioterapia externă sau poate fi utilizată ca modalitate terapeutică unică.

Ca surse radioactive se utilizează $^{137}\text{Cesiu}$ (brahiterapie LDR – *low dose-rate*) sau $^{192}\text{Iridiu}$ (brahiterapie HDR – *high dose-rate*).

Sistemele *after-loading* (Figurile 2, 3 și 4) permit pregătirea neradioactivă a aplicatorilor ginecologici și dozimetria, sursele radioactive fiind introduse ulterior în mod automat, permițând protejarea medicului.

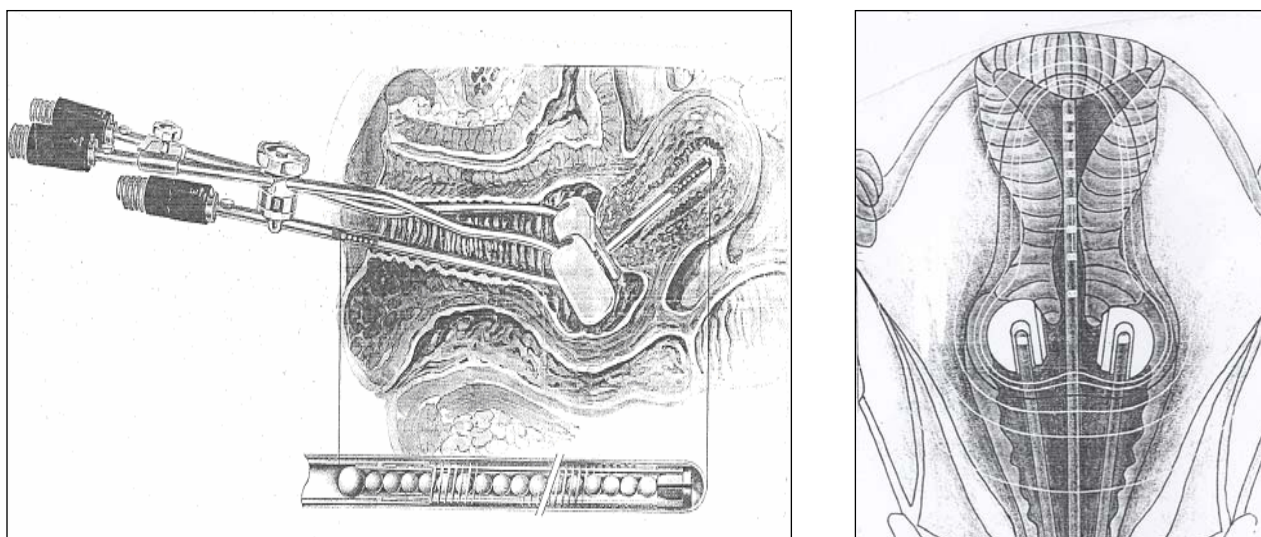


Figura 2. Aplicator tip Manchester pentru cancerul de col uterin

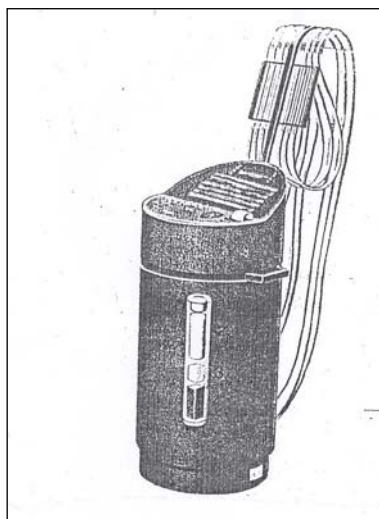


Figura 3. Instalație pentru brahiterapie tip „after-loading”

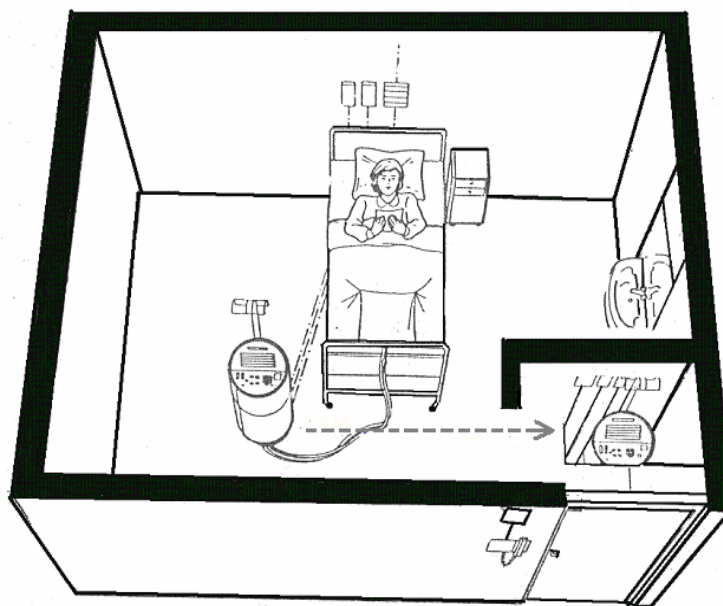


Figura 4. Cameră de brahiterapie

9. PLANIFICAREA RADIOTERAPIEI

Etape:

- Evaluarea extensiei bolii
 - Clinic } cTNM
 - Imagistic }
 - Postoperator – pTNM
- Definirea volumului de tratament
 - Localizare convențională
 - Localizare CT
- Localizarea câmpurilor
 - „whole organ”
 - volume reduse („boost”)
- Implementarea planului
- Prescripția dozei
 - Faza I
 - Faza II
 - Doza totală
- Organe cu risc
- Îngrijirea pacientului

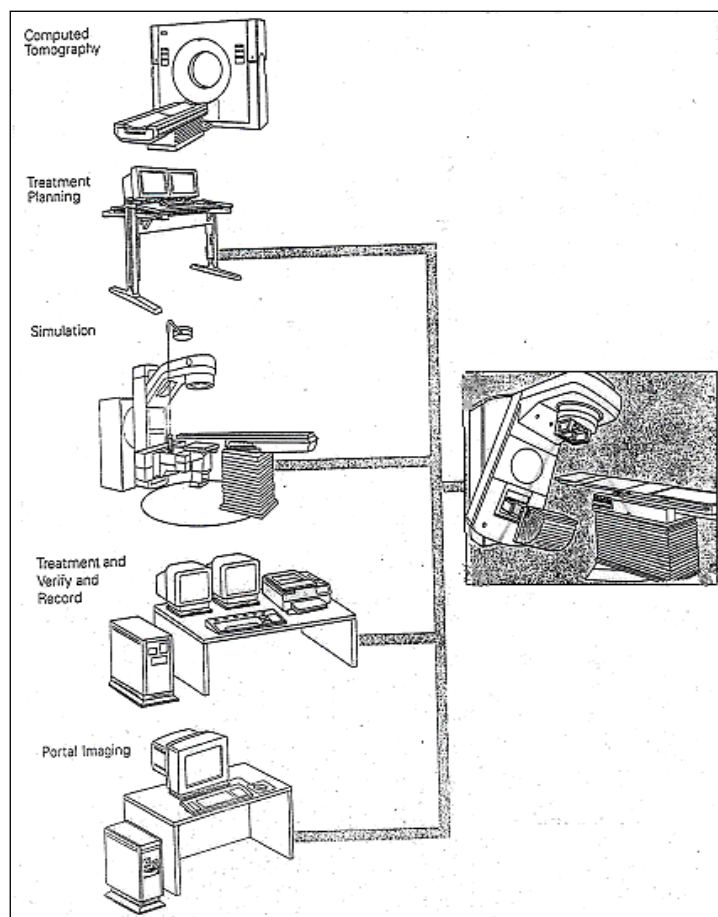


Figura 5. Etapele planificării radioterapiei

LOCUL RADIOTERAPIEI ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI

Radioterapia este una dintre principalele metode de tratament loco-regional al cancerului. Există o relație strânsă între controlul local și supraviețuire, deși nu întotdeauna controlul local duce la vindecare. La un număr important de pacienți se pot obține supraviețuiri de lungă durată. Asocierea radioterapiei cu chirurgia poate permite tratamente conservatoare, cu preservarea organului și a funcției sale.

Comparând chirurgia cu radioterapia, se poate observa că prin asocierea metodelor pot fi obținute efecte curative mai mari (tabel I).

RADIOTERAPIE			
Preoperator		Postoperator	
Avantaje	Dezavantaje	Avantaje	Dezavantaje
-crește curabilitatea -reduce extensia actului chirurgical -reduce riscul implantării celulelor tumorale în timpul intervenției chirurgicale -down-staging în leziunile inoperabile sau rezecabile la limită - controlează boala subclinică - reduce recidivele marginale	-falsifică clasificarea pTNM -nu este necesară la bolnavii cu boală limitată -amână actul chirurgical -întârzie cicatrizarea -crește riscul complicațiilor postoperatorii -maschează diferența intraoperatorie între țesuturile normale și neoplazice	-poate steriliza restanța micro / macroscopică -permite stabilirea precisă a extensiei tumorale -eradicarea masei tumorale hipoxice	-actul chirurgical schimbă cinetica proliferării și modifică vascularizația - metastazele au fost deja favorizate de actul chirurgical - dacă vindecarea chirurgicală a întârziat, se produce repopularea din restanța microscopică

Tabel I - Aspecte comparative privind radioterapia pre- și postoperatorie

Radioterapia este aplicată în 50-75 % din neoplazii, având ca avantaje faptul că este puțin influențată de problemele medicale ale bolnavului, are oarecum libertate, dar limitată, față de anatomia sa, face posibilă preservarea organului în cancerele de sân, laringe, buză, prostată, vezică, anus.

Principalele dezavantaje constau în durata lungă a tratamentului și posibilitatea apariției efectelor adverse acute sau cronice.

Radioterapia poate fi utilizată:

1. Ca tratament de elecție în scop curativ;
2. Radioterapia și chirurgia aplicabile în egală măsură;
3. Paleativă și simptomatică.

4. Asociată: - Preoperator (neoadjuvantă)
 - Postoperator (adjuvantă)
 - Pre- și postoperator
 - Complementară chimioterapiei, în scop:
 o citoreductiv;
 o preventiv;
 o sau de consolidare.
5. Definitivă în tumori mici, tumori radiosensibile, tumori inoperabile.
 Radioterapia paleativă are ca scop:

- Obținerea unei perioade fără simptome.
- O supraviețuire prelungită, confortabilă.
- Dispariția simptomelor (durere, obstrucție, hemoragii), chiar dacă supraviețuirea nu este prelungită.
- Evitarea apariției acestor simptome.

Radioterapia paleativă rămâne cel mai eficace tratament în metastazele osoase dureroase și cu risc de fractură.

Efectele radioterapiei pe țesuturile normale sau maligne depind de:

- doza totală,
- mărimea fracțiunii de doză,
- timpul total de administrare a dozei totale,
- volumul de țesut iradiat.

Indicele terapeutic reprezintă raportul dintre eficacitate și complicații, între controlul tumorii și complicațiile majore ale tratamentului. Creșterea dozei peste anumite limite nu îmbunătățește rata curabilității și crește numărul de complicații.

Carcinoamele spinocelulare limitate, în stadii precoce sunt radiosensibile și curabile. Cu cât gradul de diferențiere este mai crescut, cu atât doza necesară pentru vindecare este mai mare. Cancerele exofitice și cele bine oxigenate sunt mai radiosensibile decât cele profunde, ulcerative și infiltrative.

Tratamentul asociat, chirurgical și radioterapic, este superior în terapia ganglionilor regionali. Ganglionii cu metastaze de dimensiuni mari necesită însă doze foarte mari, care nu pot fi atinse fără un risc crescut de complicații.

Dozele necesare pentru sterilizarea tumorilor macroscopice sunt de 65-70 Gy, din care 50-60 Gy în 5-6 săptămâni, administrate prin radioterapie externă și 10-15 Gy prin brachiterapie. Boala ocultă microscopică poate fi sterilizată cu o doză de 50 Gy, administrată în 5 săptămâni.

Dozele necesare pentru sterilizarea anumitor tipuri de neoplazii particular radio-sensibile cum sunt seminoamele sau limfoame, sunt mai scăzute.

Radioterapia preoperatorie utilizează doze de 40-46 Gy, administrate în 4-5 săptămâni, cu intervenție chirurgicală la 4 săptămâni de la terminarea iradierii.

LIMITELE RADIOTERAPIEI

(Cf. Perez-Purdy cit. Levitt)

1. Factori clinici:

- aprecierea inadecvată a tumorii și a formelor sale de extensie - adenopatie regională și metastaze la distanță.

2. Factori fizico-tehnici:

- definirea inadecvată a volumului țintă de tratat și a marginilor de siguranță;

- planificarea inadecvată, cu distribuția neomogenă a dozei;
- erori de reproductibilitate prin tehnici inadecvate de poziționare și de imobilizare;
- lipsa tehnicilor adecvate de verificare dozimetrică

3. Factori biologici:

- tumori de dimensiuni mari;
- subpopulații celulare hipoxice;
- reparația leziunilor subletale și potențial letale între fracțiunile de doză;
- variația radio-sensibilității în cursul ciclului celular;
- lipsa cunoașterii cineticii celulare umane și a echivalenților biologici pentru scheme diferite de fracționare;
- toleranța limitată a țesuturilor normale la iradiere.

4. Alți factori:

- statusul de performanță fizică și nutrițional, boli asociate, tratamente anterioare.

Progresele tehnice ale metodelor de diagnostic imagistic, ce permit localizarea precisă a tumorii, ale radioterapiei cu radiații de mare energie, care ameliorează doza în profunzime și protejează tegumentul, au crescut indicațiile radioterapiei, fiind în unele cazuri în competiție cu chirurgia radicală (laringe, col uterin, vezică urinară, prostată). În același timp, radio-chimioterapia asociată devine ce în ce mai utilizată, atât în trialuri, cât și ca tratament standard.

Capcanele radioterapiei.

1. De vocabular.

- radioterapia ca termen "general", imprecis,
- confuzia volum și câmp (poartă),
- de specificarea dozei: în timp, pe fracțiune, totală.

2. Ce amenință radioterapeutul:

- bolnav neexaminat; în evoluție; deja tratat cu chimioterapie sau / și radioterapie;
- erorile de calcul ale dozei pe tot lanțul dozimetric;
- erori în folosirea tehnicilor:
 - dozimetria fasciculelor de electroni,
 - brahiterapia ca boost;
 - erorile de proiecție pe piele a porților de intrare și în reproductibilitatea tratamentului.

Rolul tratamentului chirurgical este deosebit de important în terapia majorității localizărilor neoplazice. Chirurgia oncologica are următoarele indicații:

1. Chirurgia ca formă terapeutică definitivă:

- Rezecție radicală (curativă) – lărgită, în bloc, a tumorii primare și limfaticelor regionale
- Radicală cu tratament asociat.
- Rezecție locală conservatoare:
 - cu radioterapie adjuvantă postoperatorie,
 - cu chimioterapie adjuvantă postoperatorie.
- Curativă a metastazelor și recidivelor.

2. Chirurgia paleativă:

- directă – citoreductivă
- indirectă – derivativă

3. Chirurgia urgențelor oncologice
4. Chirurgia diagnostică și pentru bilanțul extensiei
 - biopsie incizională
 - biopsie excizională.
5. Chirurgia preventivă în precancer, cancer
6. Chirurgie reconstructivă și reparatorie
7. Chirurgia durerii.

Rolul chimioterapiei citotoxice

Chimioterapia devine din ce în ce mai utilizată în cazurile când riscul de recidivă și metastazare este ridicat.

- Chimioterapia primară (neoadjuvantă), are ca scop reducerea tumorii și a formelor sale de extensie înainte de un tratament local, ameliorând condițiile operatorii și permitând procedee mai conservatoare.
- Chimioterapia adjuvantă postoperatorie a dobândit un rol deosebit de important, ameliorând rezultatele unei exereze incomplete din punct de vedere oncologic, prelungind intervalul liber de boală, reducând posibilitatea recidivei locale și a metastazelor la distanță.
- Chimioterapia paleativă.

Rezultatele chimioterapiei adjuvante cresc dacă numărul de celule reziduale este mai mic, dacă tratamentul este început imediat post-operator, iar intensitatea dozelor este corespunzătoare.

Asocierea chimioterapiei adjuvante postoperatorii cu radioterapia adjuvantă în neoplasmul mamar, la pacientele în premenopauză cu ganglioni pozitivi, reduce recidivele și metastazele.

Asocieri radiochimioterapice se utilizează în neoplasmele rectale, ale capului și gâtului vezică urinară, limfoame maligne cu mase "bulky", carcinoame pulmonare cu celule mici.

Cancerle curabile (>50%) prin chimioterapie sunt: coriocarcinomul, leucemia limfocitară a copilului, limfomul Burkitt, b. Hodgkin, leucemia acută promielocitară, carcinomul embrionar testicular.

Cancerle subcurabile (<50%) implică asocierea unei terapii locoregionale; ele cuprind: tumora Wilms, osteosarcomul, sarcomul Ewing, rabdomiosarcomul embrionar, carcinomul pulmonar cu celule mici, adenocarcinomul de ovar și sân, carcinoamele scuamoase ale tractului aerodigestiv superior.

Chimioterapia paleativă sistemică poate crește calitatea vieții, dar numai marginal supraviețuirea. Aceasta trebuie luată în considerare numai atunci când nu sunt posibile măsuri locale paleative, când se presupune că tumora este chimiosensibilă, iar vârsta și statusul de performanță al bolnavului sunt acceptabile. Dacă se obține un efect favorabil, se continuă până la apariția progresiei, dacă nu, se înlocuiește cu altă măsură paleativă.

Hormonoterapia cancerelor hormono-dependente, sub formă ablativă, aditivă, supresivă, prin competiție sau inhibiție, poate fi utilizată în asociere cu radioterapia, completând efectele locale și sistemice ale acesteia.

Considerăm util să cităm legile terapeutice de bază, enunțate de R.F. Loeb

1. If what you are doing is doing good, keep doing it.
2. If what you are doing is not doing good, stop doing it.
3. If you don't know what to do, do nothing.
4. Never make the treatment worse than the disease.

COMPLICAȚII ȘI URGENȚE ONCOLOGICE ÎN GINECOLOGIE

1. Hemoragii uterine
 - 1.1. Complicațiile locale ale neoplasmului
 - 1.2. Hemoragii asociate cu trombocitopenie și coagulopatii
2. Infecțiile genitale
 - 2.1. Salpingita acută (secundară – piosalpinx)
 - 2.2. Piometrita secundară
 - 2.3. Pelvipерitonita
 - 2.4. Celulita pelvină
 - 2.5. Vaginitele
 - 2.6. Complicațiile septice ale radioterapiei.
3. Ocluzia intestinală secundară
 - 3.1. Invazia tumorală recto-sigmoidiană
 - 3.2. Stenoza intestinală postradioterapică.
4. Obstrucția căilor urinare
5. Fistule urinare
6. Tulburările funcției sexuale și reproductive.
7. Probleme specifice.

1. Hemoragiile uterine în neoplazii

Hemoragiile tumorale se observă în:

- cancerul de endometru, sub formă de metroragii în cantitate medie, intermitente, ce pot apărea și în postmenopauză;
- în cancerul de col uterin ele sunt mici în stadiul incipient și abundente în stadiile avansate.
- sarcoamele uterine se manifestă mai mult prin scurgeri sero – sanguinolente, urmate apoi de sângerări masive;
- coriocarcinomul determină sângerări mari; pacientele au în antecedente o sarcină sau un avort.

Diagnosticul diferențial precizează alte cauze capabile de a produce hemoragii pe căile genitale:

- tulburările de coagulare secundare bolilor hematologice sau tratamentului citostatic;
- fibromatoza uterină;
- metroragii în hipertensiunile arteriale;
- hemoragii endocrine - din ciclul anovulator, ca urmare a unei hiperestrogenii cu carență luteinică; survin pe un endometru proliferativ;
- hemoragii din sarcină extrauterină, apar în primele săptămâni, fiind reduse cantitativ, fără cheaguri;
- în mola hidatiformă, sângerarea este mare și se asociază cu un uter mult mărit față de vârsta reală a sarcinii;
- avortul iminent sau în evoluție are semne clinice patognomonice;
- endometrioza se însoțește de dureri și menometroragii.

Tratament :

- tratamentul chirurgical al stadiilor precoce este eficace;
- în cancerul de col avansat, metastazele vaginale și recidivele regionale pe bont -

tratamentul de bază este radioterapia asociată cu brahiterapie.

Hemoragiile masive, ce nu pot fi controlate, cu tendință la șoc hemoragie, se tratează cu succes prin embolizare percutană bilaterală a arterelor hipogastrice. În caz că aceasta nu este posibilă, se începe radioterapia cu fracționare rapidă sau cu brahiterapie, dacă leziunile sunt localizate vaginal.

Hemoragiile din corioepiteliom răspund la tratamentul citotoxic.

Tratamentul cu progestative de sinteză în doze mari, se indică în adenocarcinomul de corp uterin.

Cele mai multe probleme, uneori insurmontabile, apar în hemoragiile uterine din trombocitopeniile induse medicamentos, în cursul tratamentului leucemiilor și limfoamelor.

2. Infecțiile genitale

Cuprind forme clinice multiple, unele "înalte" și unele "joase", de mai mică importanță. Deși nu sunt deosebit de frecvente, infecțiile asociate cu neoplaziile genitale pot avea evoluții grave dacă nu sunt recunoscute înainte, în timpul și după tratamentul chirurgical sau radioterapeutic al localizării neoplazice primitive.

2.1. Salpingita acută

Piosalpinxul poate fi secundar salpingitei acute. El se observă în cursul evoluției cancerului de endometru și col uterin, fiind determinate de germeni aerobi piogeni, anaerobi, micoplasme și chlamidii.

Diagnostic:

- clinic durerea anexială, febră, leucoree,
- semnele fizice pun în evidență durerea în resort, apărare abdominală, dureri la mișcarea colului și uterului, masă pelvină laterouterină ovoidă;
- ecografia - pune în evidență o imagine hipocogenă, localizată parauterin și leziunea tumorală uterină;

Diagnosticul diferențial se face cu: apendicita, pielonefrita acută, metritele acute.

Tratament:

- antibiotice, precoce și intensiv,
- chirurgical este indicat numai în formele complicate cu ruptură, care se extind sub tratament spre pelvipерitonită.

Se recomandă rezolvarea chirurgicală înainte de brahiterapia endocavitară.

2.2. Piometrita secundară

Apare în neoplazmele de col uterin avansate, cu obstrucție la nivelul colului.

La examenul local:

- uterul este mărit de volum, moale, dureros,
- ecografia pune în evidență colecție în cavitate.

Tratamentul constă în asocierea antibioterapiei cu radioterapie externă și deschiderea orificiului colului uterin, dacă este posibil.

2.3. Pelvipерitonită

Definiție: inflamația țesutului peritoneal pelvin ca urmare a inflamațiilor anexiale, sau după aplicația intracavitară.

Diagnostic:

- semnele clinice sunt grave cu dureri mari, balonare, tensiune vezicală și rectală, febră, contractură, localizată;
- examenul local este dificil din cauza apărării abdominale, se poate pune în evidență o împăstare difuză pelvină care cuprinde uterul și anexele, în cursul evoluției se pot observa și colecții fluctuante în fundul de sac Douglas sau o evoluție torpidă - pelviperitonită plastică cu bloc pelvin și aderențe.

2.4. Celulita pelvină:

Definiție: inflamațiile țesutului celular pelvi-subperitoneal care pot avea o evoluție acută (flegmon pelvian) sau cronică. Ele sunt secundare neoplasmelor uterine infectate, apar după aplicațiile radioactive, după chirurgia de mare exereză, după o intervenție septică.

Semnele clinice pot fi acute, asemănătoare cu cele ale pelviperitonitei, cu excepția faptului că fundul de sac Douglas este liber la început, colecția se poate deschide în peritoneu, se poate croniciza sau se poate vindeca sub tratament, cu formarea de bride scleroase laterale sau utero-sacrate.

Tromboflebita septică pelvină (supurativă) cu bacteriemie și embolii septice este rară; diagnosticul CT este posibil.

2.5. Vaginitele

Formele clinice includ vaginitele nespecifice cu asocieri de germeni, vaginita cu *Haemophilus vaginalis*, cu trichomonas, cu candida.

Vaginita atrofică prin lipsa suportului trofic hormonal al mucoasei se observă după intervențiile chirurgicale radicale pentru neoplasmele genitale, după radioterapia cancerului uterin.

Simptomele sunt supărătoare, mici sângerări ale unei mucoase fragilizate, stenoază, dispareunie, leucoree. Este necesar examenul bacteriologic. Întrucât vaginita nespecifică este cea mai frecvent întâlnită, antibiograma globală nu este utilă.

Este necesar un examen atent pentru a exclude recidive și leziuni ulcerative produse de virusul herpetic.

Formele atrofile beneficiază de tratament local cu estrogeni naturali, dacă nu există o contraindicație a acestora din punct de vedere a neoplaziei.

Orice medicație estrogenică este contraindicată în neoplasmul mamar, ovarian și în adenocarcinomul de corp uterin.

Candidoza genitală cu o evoluție gravă se observă după tratamentele de lungă durată cu antibiotice și după chimioterapice, necesitând tratament local și general: Ketoconazol 200 mg x 2 ori / zi, 7 zile și miconazol ovule 400 mg, 10 zile.

2.6. Complicațiile septice ale radioterapiei

Cancerle colului uterin și ale uterului sunt, în general, infectate. Procesele inflamatorii cronice se pot acutiza în cursul radioterapiei. Abscese tubo-ovariene și piometrita secundară necesită tratament concomitent cu iradierea sub supraveghere clinică, imagistică și bacteriologică.

Brahiterapia efectuată fără diagnosticul prealabil al infecțiilor genitale, fără supraveghere bacteriologică, poate declanșa complicații septice grave până la pelviperitonite și flegmon pelvin.

Aprecierea greșită a poziției uterului în momentul introducerii sondei, poate duce la perforații, urmate de peritonite.

Se recomandă ca aplicația radioactivă să se efectueze după radioterapie externă 40 Gy, care să readucă uterul într-o poziție anatomică apropiată de normal.

La bolnavele care se prezintă pentru radioterapie adjuvantă postoperatorie, se pot observa limfociste pelvine, sau celule tardive, care necesită tratament concomitent cu iradierea.

3. Ocluzia intestinală

Se produce prin invazia prin contiguitate a sigmoidului sau ileonului, prin metastazele și recidivele cancerelor genitale și după radioterapie pelvină.

Evoluția este lent progresivă, mai mult sub formă de sindrom subocluziv.

Diagnosticul poate fi pus prin CT și clismă baritată.

Rectoscopia pune în evidență stenoza postradică.

Tratamentul este chirurgical. Criteriile operatorii trebuie să fie similare cu cele ale bolnavilor cu boli benigne; prezumția de evolutivitate a cancerului nu contraindică intervenția decât în cazul că speranța de viață este redusă sub 2-3 luni. Surpriza operatorie poate fi descoperirea unei cauze neoncologice a obstrucției (aderențe, hernie internă).

Complicațiile acute ale tumorilor ovariene: ruptura, hemoperitoneul, infecțiile și torsiunea sunt sindroame clinice cu debut brusc, care creează confuzii și sunt rar întâlnite de medicul radioterapeut.

4. Obstrucția căilor urinare

Cancerle pelvine avansate duc la compresiune ureterală cu hidronefroza și insuficiență renală cronică, invazie vezicală cu hematurie și fistule.

Stenoza ureterului pelvin a fost observată după radioterapie (prin fibroză pelvină tardivă) și după disecția și denudarea ureterului la baza ligamentului larg în timpul intervenției chirurgicale, mai ales cea efectuată după radioterapie preoperatorie.

Pentru evitarea acestei complicații, în radioterapie preoperatorie nu se depășește o doză de 44 Gy, cu fracțiuni zilnice de 180—200 cGy.

Selecția încărcării radioactive în brahiterapie și dozimetria precisă în punctele de referință: vezică, rect, trapezoidul limfatic, peretele pelvin, reduce complicațiile locale. Acestea cresc cu stadiul de boală, când doza la întregul pelvis depășește 45 Gy; regiunile cu risc crescut sunt în funcție de doza cumulativă maximă la vezică și rect și doza totală prin radioterapia externă.

5. Fistulele urinare

Reprezintă o complicație tardivă a evoluției locale a cancerului de col uterin, o urmare a intervenției chirurgicale radicale sau a radioterapiei.

Clasificare:

- a) vezico-vaginale,
 - b) uretero-vaginale,
 - c) complexe vezico – recto – vaginale.
- a) În fistula vezico-vaginală se pierde o cantitate mare de urină prin vagin, micțiunea fiind foarte redusă; localizarea este trigono – retrotrigonală. La examenul vaginal cu valve se poate observa orificiul fistulos.
- b) În fistula uretero-vaginală, eliminarea este continuă, în cantitate mică; micțiunea este posibilă.

Explorarea endoscopică arată lipsa de eliminare a urinei prin orificiul ureteral respectiv.

Urografia i.v. arată ureterohidronefroză deasupra fistulei.

Tratamentul - chirurgical prin:

- restaurarea continuității ureterului prin reimplantare;
- ureterocistoneostomia cu mecanism antireflux;
- ureteroplastie.

Fistulele vezico-vaginale sau vezico-recto-vaginale se tratează chirurgical, cu tehnica epiploonoplastiei vezicale tip Chiricuță.

6. Tulburările funcției sexuale și reproductive

Funcția sexuală la bolnavii de cancer este neglijată în aprecierea planificării terapiei multimodale. Bolnavii se prezintă cu depresie psihică, fizică, senzație de vinovăție; la acestea se adaugă efectele adverse ale medicației și ale tratamentului.

Intervențiile chirurgicale: mastectomia, histerectomia, vulvectomia, intervențiile care necesită stome urinare, anus iliac produc modificări în imaginea corporeală la care se adaugă alterări specifice ale funcției sexuale și reproductive.

7. Probleme specifice:

Chimioterapia produce alopecie, insuficiență ovariană sau menopauză precocă, cu atrofia mucoasei genitale.

Radioterapia pelvină duce la menopauză precocă, stenoză vaginală, dispareunie.

Ooforopexia pe linia mediană reduce riscul de infertilitate la femeile tinere iradiate pentru boala Hodgkin.

Hormonoterapia cu tamoxifen poate avea efecte estrogenice cu sângerări uterine și complicații tromboembolice.

TRATAMENTUL EFECTELOR ADVERSE CARE MODIFICĂ CALITATEA VIEȚII

Durerea

- Pentru durerea ușoară până la moderată se administrează: aspirină, acetaminofen sau alte anti-inflamatoare nesteroidiene.
- Dacă durerea este persistentă sau se accentuează, se maximizează dozele de medicamente non-opioide și se adaugă opioide slabe (de exemplu: codeină, oxycodon, hydrocodon).
- Pentru durerea moderată până la severă, neresponsivă la doza maximă de opioid slab, se administrează opioid cu potență crescută (de exemplu: morfină, hidromorfon, fentanil).
- Se administrează terapie adjuvantă în funcție de caz: anti-inflamatoare nesteroidiene, corticoizi, antidepressive triciclice.
- Tratamentul efectelor secundare ale analgezicelor (constipație, greață, vărsături, gândire confuză) imediat cum acestea apar.
- Tratamente complementare: aplicații calde sau reci, stimulare electrică transcutanată a nervilor, hipnoză, consiliere, terapie ocupațională, terapii fizice.

Stresul emoțional:

- Stabilirea unei relații suportive, empatice cu pacienta
- Alocați suficient timp pentru ca pacienta să-și exprime temerile
- Luați în considerare scurte ședințe de consiliere sau casete audio pentru relaxare în

cazul pacienților anxioși

- Luați în considerare terapia medicamentoasă adecvată (antidepresive sau anxiolitice). Selecția medicamentelor se face în funcție de criteriile eficienței, interacțiilor medicamentoase cât și a impactului asupra calității vieții.

Chirurgie:

- Reducerea la minim a pierderilor sanguine (transfuzie sau eritropoietină dacă se impune)
- Tratamentul cancerului impune, în funcție de caz, chirurgie citoreductivă, chimioterapie, radioterapie sau combinații ale acestora.
- Când este cazul se pot folosi procedee conservatoare (ex: nodul santinelă, trahelectomie, conizație laser) care sunt eficiente, în același timp menținându-se integritatea anatomică și funcțională ale aparatelor reproducător, urinar sau gastrointestinal.
- Chirurgia în scop paleativ se indică în unele cazuri, de exemplu în obstrucția intestinală

Disfuncții sexuale:

- Tratament farmacologic pentru disfuncțiile sexuale secundare chirurgiei. Se pot folosi geluri cu rol lubrifiant, terapie de substituție hormonală, etc.
- Recomandați consiliere și educație sexuală relativ la aceste disfuncții; prezentarea metodelor disponibile pentru îmbunătățirea funcției sexuale în aceste situații.
- Terapie de substituție hormonală când este cazul. De asemenea puteți sugera terapii alternative pentru tratarea simptomelor menopauzei (de exemplu: medicație homeopatică, ceaiuri din diverse plante, vitamina E, alimentație bogată în soia).
- Pentru a combate uscăciunea mucoasei vaginale se recomandă folosirea lubrifianților (exemplu: cremă cu estrogeni, K-Y jelly)
- Vulvo-vaginitele post-iradiere
 - o Profilaxie: menținerea pielii și a mucoaselor uscate cu ajutorul pastelor sau pulberilor
 - o Tratamentul pruritului și a senzației de arsură se face cu antiinflamatoare (bendazac, clor-benzidamidă) și anestezice locale (lidocaină clorhidrat); tratamentul epidermolizei și al micozelor;
- Pentru prevenția stenozei vaginale, se recomandă contacte sexuale sau folosirea dilatoarelor vaginale în mod constant.
- Paciente trebuie educate și consiliate asupra implicațiilor sexuale ale bolii și ale tratamentului, precum și asupra metodelor utile în depășirea acestor dificultăți.
- Strategii de bază ale tratamentului non-farmacologic:
 - o Încurajarea stimulării și eliminarea rutinei sexuale (de exemplu: încurajarea utilizării de materiale erotice, a vibratoarelor, a comunicării în timpul activității sexuale; discutarea posibilității varierii pozițiilor, a momentului în cursul zilei, sau a locului)
 - o Oferiți metode de distragere (de exemplu: încurajarea fanteziilor erotice și non-erotice, muzică în fundal, materiale video)
 - o Încurajarea actelor sexuale fără penetrare (de exemplu: masaj senzual, exerciții care vizează senzualitatea)
 - o Diminuarea dispareuniei (lubrifianți vaginali, lidocaină topic; schimbarea poziției; baie caldă înainte actului sexual; exerciții Kegel)

Efecte toxice ale tratamentului:

- Monitorizați efectele toxice ireversibile și cumulative și ajustați dozele și regimurile terapeutice în consecință
- Aveți în vedere terapia cu factori de creștere pentru mielosupresie

Greața și vărsăturile:

- Imediate, secundare chimioterapiei
 - Pentru pacienți care primesc scheme de chimioterapie pe bază de cisplatin, puternic emetizante, se administrează antagoniști ai receptorilor 5-HT₃ asociat cu corticosteroizi
 - Pentru pacienți care primesc medicație cu potențial emetizant moderat, se administrează corticosteroizi
 - Pentru pacienți care primesc medicație cu potențial emetizant redus, se administrează antiemetice la nevoie
- Întârziate, secundare chimioterapiei
 - Pentru pacienți care primesc chimioterapie puternic emetizantă pe bază de cisplatin, se administrează corticosteroizi asociat fie cu antagoniști ai receptorilor 5-HT₃, fie cu metoclopramid
 - Pentru pacienți care primesc chimioterapie puternic emetizantă fără cisplatin, se administrează doar corticosteroizi, sau corticosteroizi asociat fie cu antagoniști ai receptorilor 5-HT₃, fie cu metoclopramid
 - Pentru pacienți care primesc medicație cu potențial emetizant moderat, se administrează antiemetice la nevoie
 - Considerați administrarea de antagoniști ai receptorului NK1 (neurokinină 1 sau substanța P)
- Profilaxia grețurilor și a vărsăturilor secundare chimioterapiei
 - Utilizați cea mai activă schemă de tratament antiemetic în concordanță cu regimul chimioterapic ce urmează a fi administrat și recomandați terapie comportamentală cu desensibilizare sistematică
- Secundare radioterapiei
 - Risc crescut: se administrează antagoniști ai receptorilor 5-HT₃ singuri, sau în asociere cu corticosteroizi
 - Risc intermediar: se administrează antagoniști ai receptorilor 5-HT₃, sau antagonist al receptorului de dopamină
 - Risc scăzut: antiemetice (antagoniști ai receptorilor 5-HT₃, sau ai receptorilor de dopamină), la nevoie
- Măsuri generale
 - Sfătuiți pacienta în ceea ce privește prevenția grețurilor și a vărsăturilor sau apariția lor ulterioară și subliniați importanța complianței în ceea ce privește automedicația antiemetică
 - Educați pacienta cu privire la schimbări comportamentale cu potențial benefic: imaginație, distragerea atenției, relaxare musculară progresivă, terapie prin muzică, acupunctura, modificarea dietei.

Neurotoxicitate:

- Reducerea dozelor de agenți neurotoxici, sau schimbarea schemei de tratament care

să includă agenți slab sau deloc neurotoxici

- În cazul neurotoxicității la pacitaxel, luați în considerare administrarea de glutamine sau venlafaxine

Alopecia:

- Oferiți pacientei informații cu privire la alopecie; de exemplu: când și cum apare pierderea părului, cum se poate reduce acest fenomen, dacă este o stare tranzitorie sau definitivă, posibile efecte negative asupra imaginii de sine sau a sexualității
- În situațiile când alopecia are un caracter tranzitoriu, asigurați pacienta de acest aspect; recomandați participarea ei la grupuri de suport pentru pacienții cu cancer
- Învățați-o strategii de auto-îngrijire, de exemplu: protecția pielii scalpului împotriva frigului, a razelor solare, a iritației mecanice; recomandați aplicarea de creme emoliente și masajul scalpului pentru a reduce pruritul
- Utilizarea perucilor sau a altor mijloace cosmetice
- Hipotermia scalpului, deși este controversată din punct de vedere al eficacității și al siguranței, ar putea fi utilă

Anemie și oboseală:

- Administrarea de eritropoietină umană recombinată (rHuEPO) când nivelul seric al hemoglobinei scade sub 10,5 g/dL; nivelul hemoglobinei trebuie menținut la cel puțin 12 g/dL
- Inițiați discuții care să ajute pacienta să înțeleagă cauzele și tratamentul acestui simptom
- Trebuie tratate fiecare din cauzele oboselii: de exemplu administrarea de antidepresive triciclice pentru depresie; analgezice pentru durere; rHuEPO pentru anemie; calciu, magneziu sau fosfor pentru dezechilibrele metabolice. Recomandați efort fizic de intensitate medie; sfătuiți pacienta să-și programeze efortul fizic și repausul astfel încât să reducă la minim oboseala.

Radiodermită:

- Poate apărea după 3 – 4 săptămâni de tratament
- Se manifestă cu eritem, apoi descuamare care poate evolua în cazuri rare cu dermită umedă
- Simptomele sunt: prurit și senzație de arsură
- Tratament:
 - eritem cu sau fără descuamare: crema cu corticoizi
 - dezepitelizare: creme trofice, cicatrizante
 - suprainfecție micotică: antimicotice topic

Edem al țesutului celular subcutanat

- este un efect acut al radiațiilor asupra țesutului conjunctiv care poate evolua până la fibroză persistentă.
- Tratament: heparină, hialuronidază, corticoizi topici (betametazonă)

Mastită:

- Complicație rară, se manifestă cu eritem, edem, căldură locală și durere a sânului

- Tratament: antibiotice și antiinflamatoare

Edem al brațului

- Dacă se prezintă la radioterapeut cu edem înainte de radioterapie, există risc de agravare post-iradiere
- Profilaxie: evitarea expunerii la soare, a gratajului, ulcerărilor; evitarea purtării greutăților protecția tegumentelor în timpul muncii;
 - Terapie: diuretice, fibrinolitice, vasoprotectoare, bandaje elastice

Limfangită

- În general apare ca o complicație al edemului. Se manifestă cu eritem, căldură locală sau febră generalizată și durere
- Tratament: antiinflamatoare și antibiotice

Cistite:

- Cistita acută postradioterapie apare după 2 – 3 săptămâni de iradiere a pelvisului folosind o fracționare convențională. Se manifestă cu disurie, polakiurie și în cazuri grave cu hematurie și incontinență vezicală.
 - o Profilaxia: examen sumar de urină și urocultură periodic în cursul radioterapiei, creșterea aportului hidric, acidifierea urinei.
 - o Tratament: antibiotice și spasmolitice
- Cistita hemoragică tardivă: apare la distanță de 1 – 2 ani de la iradierea cu o doză de 65 / 70 Gy. Este datorată formării de telangiectazii în mucoasa vezicală.
 - o Tratament: lavaj vezical cu permanganat de potasiu sau cu mercurcrom sau electrocoagulare.

Proctite:

- Proctita acută apare după 2 – 3 săptămâni de iradiere. Se manifestă cu tenesme rectale, scaun cu mucus, crize hemoroidale, eventual sângerare.
- Profilaxie: norme igienico-dietetice care să conducă la evitarea stazei venoase
 - o activitate fizică
 - o igienă locală folosind detergenți non-alkalini
 - o dietă adecvată - evitarea iritantelor mucoasei intestinale, a alcoolului
 - o agenți protectori ai mucoasei intestinale, laxative
- Tratament: vasoprotectoare, antiinflamatoare (acetat de hidroclorizol), anestezice locale (lidocaină clorhidrat)
- Proctita tardivă: se manifestă cu hemoragii, stenoze și fistule.

CANCERUL COLULUI UTERIN

ANAMNEZA

Sindroame actuale:

- sângerări atipice recidivante și la contact sexual;
- acuze imprecise cronice pelvine;
- anemie.

Anamneza cauzală:

- Raporturi sexuale precoce, igiena deficitară, parteneri multipli.
- Infecții virale genitale cu virusuri Papilloma (11,16, 18, 33, 35) purtătoare a oncogenelor E6-E7, herpes simplex 2.
- Displazie cervicală (CIN I-II) cu evoluție către carcinom (CIN III) in situ și invaziv.
 - o CIN 1 / displazie ușoară LG-SIL (Low grade - Squamous Intraepitelial lesion) după sistemul Bethesda;
 - o CIN 2 / displazie moderată. HG-SIL (High Grade Squamous Intraepitelial Lesion)
 - o CIN 3 / displazie severă. (Tabel II)

Sistemul Bethesda(TBS)*	Sistemul Displazie/CIN	Sistemul Papanicolau
Negativ pentru leziuni intraepiteliale sau malignitate		Clasa I—II
Anomalii celulare epiteliale Celule scuamoase ASC ASC-US ASC-H	Displazie moderată sau severă (CIN I, CIN II)	
LGSIL	Displazie ușoară (CIN I și Atipia condilomatoasă)	Clasa III
HGSIL	Displazie moderată (CIN II) Displazie severă (CIN III)	Clasa III Clasa IV
Carcinom scuamos invaziv	Carcinom scuamos invaziv	Clasa V
Celule glandulare AGC Adenocarcinom	Adenocarcinom	Clasa V

* New Bethesda 2001 Classification System

Legenda: ASC: Atypical Scumous Cells (celule scuamoase atipice), ASC-US: Atypical Scumous Cells of Undetermined Significance (celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată), ASC-H: High grade lesions must be excluded (leziunile de grad ridicat trebuie excluse), LGSIL: Low Grade Scumous Intraepithelial Lesion (leziune spinocelulară intraepitelială de grad redus). HGSIL: High Grade Scumous Intraepithelial Lesion (leziune spinocelulară intraepitelială de grad ridicat). AGC: Atypical Glandular Cells (celule glandulare atipice)

Tabel II. Sistemul Bethesda, Sistemul Displazie/CIN și Sistemul Papanicolau

Expunerea la Dietilstilbestrol in utero poate provoca adenoză și microcancer (Spray-typ).

Evoluția de la displazie ușoară la displazie severă se produce, în medie, în 5 ani, iar de la CIS la carcinom invaziv în 3 - 15 ani. 5 – 15 % din displaziile ușoare și moderate vor progresa către CIS, iar 30 % din CIS vor progresa către carcinomul invaziv.

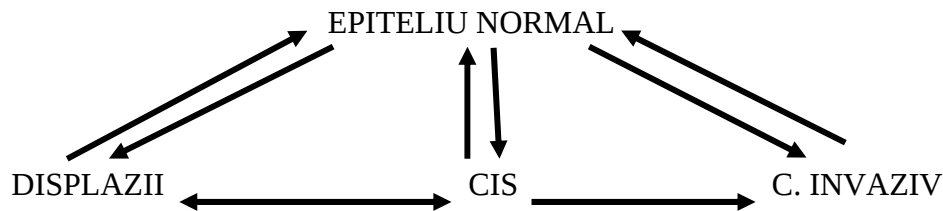


Figura 6 - Modalități de trecere de la displazie la carcinomul invaziv.

STARE PREZENTĂ

Predilecții:

- 20 % din cancerule genitale la femeie;
- cancer frecvent în România;
- frecvent între 40-60 ani.

Localizare:

- exocervix C53.1
- endocervix C53.0
- col FAI C53.9

Forme de prezentare:

- exofitice, conopidiforme,
- ulcerative;
- infiltrative, în butoiș.

Forme clinice speciale:

- cu creștere rapidă (la tinere),
- cu insuficiență renală obstructivă,
- cu sarcină;
- cu infecții: parametrite, piometrite, abces tubo-ovarian;
- pe bont cervical.

Modalități de extensie:

- directă;
- limfatică (fig. 7).

Histologie:

- 90 % au originea la jonțiunea pavimentos cilindrică; aceasta migrează spre canalul cervical în menopauză, când se mai numește zonă de transformare (metaplazie scuamoasă);
- CIS (intraepitelial preinvaziv st. O);
- microinvaziv (invazie stromală la 3 mm profunzime);
- epiteliom spinocelular 80-90 % (M 8071/3);
- adenocarcinom 5-10 % (M 8140/3);
- diferențiere histologică (grad de malignitate) G1 - G4.

Markeri: squamous cell carcinoma associated antigen; mutație pe protooncogenă C-ras determinată prin reacția PCR (Polymerase Chain Reaction). Pentru prognostic: amplificare genică C-myc și creșterea transcripției.

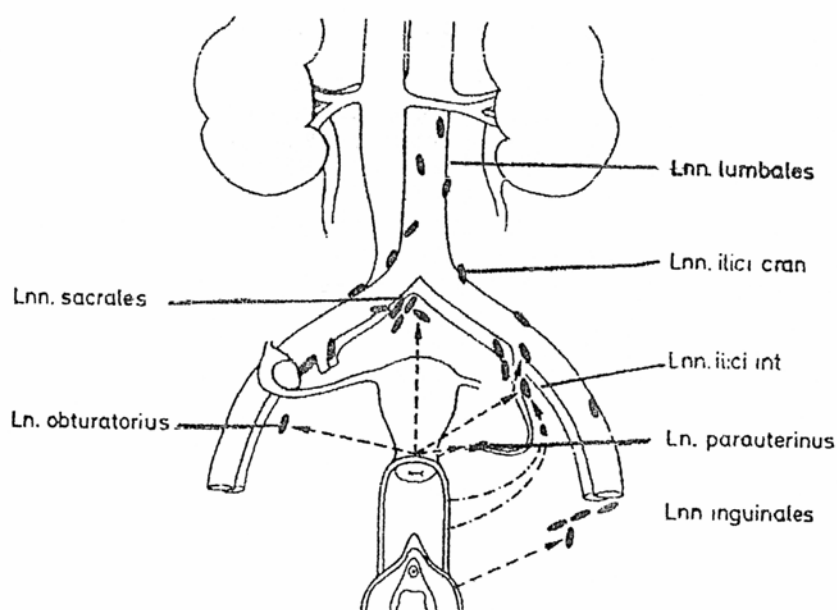


Figura 7 - Extensia limfatică a neoplaziilor ginecologice

DIAGNOSTIC

- anamneză;
- examen clinic ginecologic asociat cu:
 - o colposcopie,
 - o citodiagnostic: testul Papanicolau grupe IVb - V; recoltare cu Cervix Brush;
 - o biopsie țintită - Scorul Bethesda și indicele de diferențiere Koss;
 - o conizația este contraindicată în cazul tumorilor macroscopice vizibile;
 - o pot apare cancere invazive în intervalul dintre două recoltări, într-o proporție mai mare la femeile tinere.
- metode speciale de diagnostic pentru definirea extensiei:
 - o inspecție și palpare sub anestezie generală;
 - o metode imagistice (ecografie renală; ganglioni lomboaortici);
 - o cistoscopie și rectoscopie;
- metode biochimice de laborator standardizate.

STADIALIZARE COL UTERIN (ICD – O C 53)

Clasificarea clinică TNM

Categoria TNM	Stadiile FIGO	
T _x		Tumora primară nu poate fi evaluată
T ₀		Fără dovezi de tumoare primară
T _{is}	O	Carcinom in situ (preinvaziv)
T ₁	I	Tumora limitată la uter
T _{1a}	I A	Carcinom invaziv diagnosticat numai microscopic
T _{1a1}	I A ₁	Invazie stromală nu mai mare de 3 mm în profunzime și de maximum 7 mm în suprafață

T _{1a2}	I A ₂	Invazie stromală mai mare de 3 mm dar nu mai mare de 5 mm cu extensie orizontală de până la 7 mm*
T _{1b}	I B	Leziune vizibilă clinic limitată la col sau microscopică mai mare ca T _{1a2} (IA ₂)
T _{1b1}	I B ₁	Leziune vizibilă clinic de 4 cm sau mai puțin în dimensiunea maximă
T _{1b2}	I B ₂	Leziune vizibilă clinic mai mare de 4 cm în dimensiunea maximă
T ₂	II	Tumora invadează depășind uterul dar nu peretele pelvin sau 1/3 inferioară a vaginului
T _{2a}	II A	Fără invazia parametrelor
T _{2b}	II B	Cu invazia parametrelor
T ₃	III	Tumora extinsă până la peretele pelvin, implică 1/3 inferioară a vaginului sau cauzează hidronefroză sau rinichi nefuncțional
T _{3a}	III A	Tumora implică 1/3 inferioară a vaginului, fără extensie la peretele pelvin
T _{3b}	III B	Tumora se extinde la peretele pelvin sau cauzează hidronefroză sau rinichi nefuncțional
T ₄	IV A	Tumora invadează mucoasa vezicii urinare sau a rectului sau se extinde depășind pelvisul adevărat**
M ₁	IV B	Metastaze la distanță

* Adâncimea invaziei nu trebuie să depășească 5mm măsurată de la baza epiteliului de origine (fie de suprafață, fie glandular). Profunzimea invaziei este definită ca mărimea tumorii de la jonctiunea epitelial-stromală a celei mai superficiale papile epiteliale adiacente și până la punctul cel mai profund al invaziei. Implicarea spațiului vascular, venos sau limfatic nu afectează clasificarea.

** Prezența edemului bulos nu constituie o dovadă suficientă pentru a clasifica tumora în T4. leziunea ar trebui confirmată prin biopsie.

N - Ganglioni regionali = paracervicali, parametriali, iliaci interni, iliaci externi, iliaci comuni, presacrați și laterosacrați.

N_x - nu pot fi evaluați;

No - fără metastază ganglionară regională; (pentru ≥ 10 ganglioni examinați)

N1 - cu metastază ganglionară regională

M - metastaze la distanță: Mx Mo M1

G_x - Gradingul histopatologic nu poate fi apreciat

G₁ - bine diferențiat

G₂ - moderat diferențiat

G₃ - slab diferențiat

G₄ – nediferențiat

Clasificarea pTNM corespunde categoriilor T, N, M. În mod normal limfadenectomia trebuie să includă cel puțin 10 ganglioni. Dacă sunt examinați mai puțin de 10 ganglioni care sunt negativi, se clasifică pN₀.

Stadializare:			
0	Tis	No	Mo
I A	T _{1a}	No	Mo
I A ₁	T _{1a1}	No	Mo
I A ₂	T _{1a2}	No	Mo
I B	T _{1b}	N ₀	Mo
I B ₁	T _{1b1}	No	Mo
I B ₂	T _{1b2}	No	Mo
II A	T _{2a}	No	Mo
II B	T _{2b}	No	Mo
III A	T _{3a}	No	Mo
III B	T ₁	N ₁	Mo
	T ₂	N ₁	Mo
	T _{3a}	N ₁	Mo
	T _{3b}	orice N	Mo
IV A	T ₄	orice N	Mo
IV B	orice T	orice N	M ₁

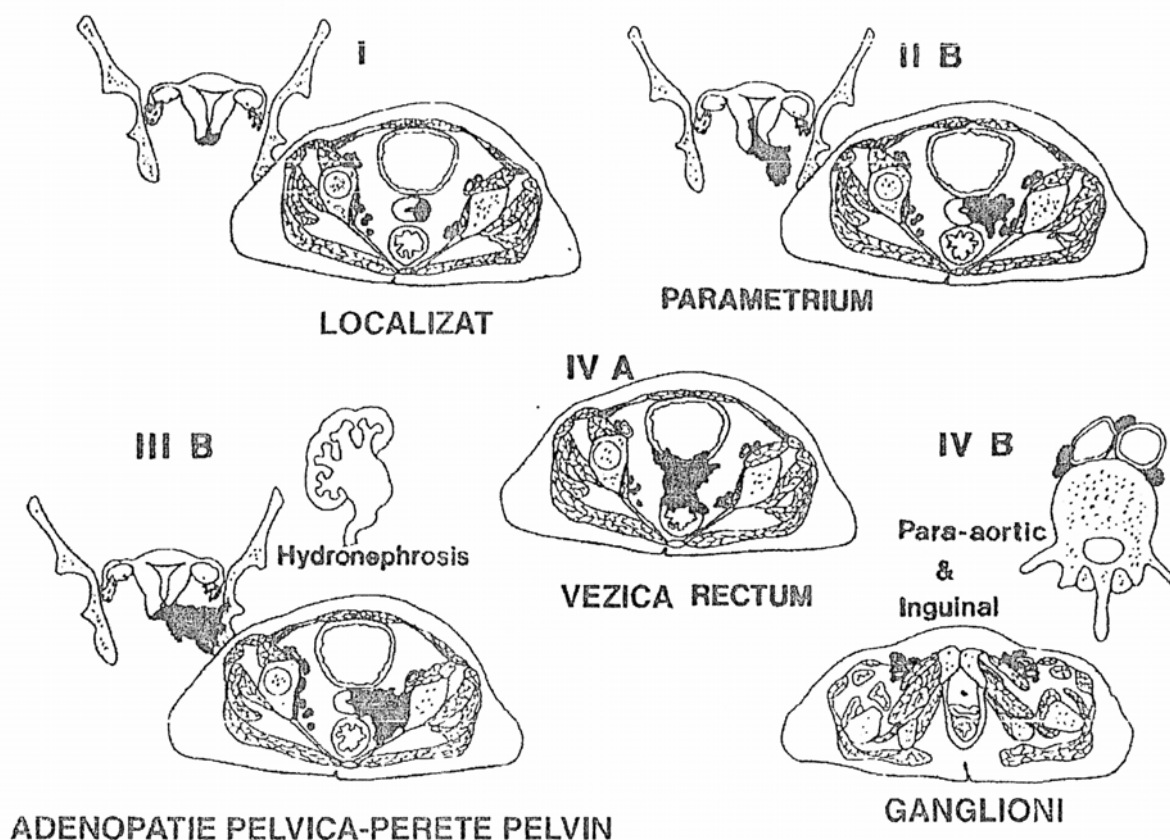


Figura 8. - Stadializarea CT a neoplasmului de col uterin (FIGO)

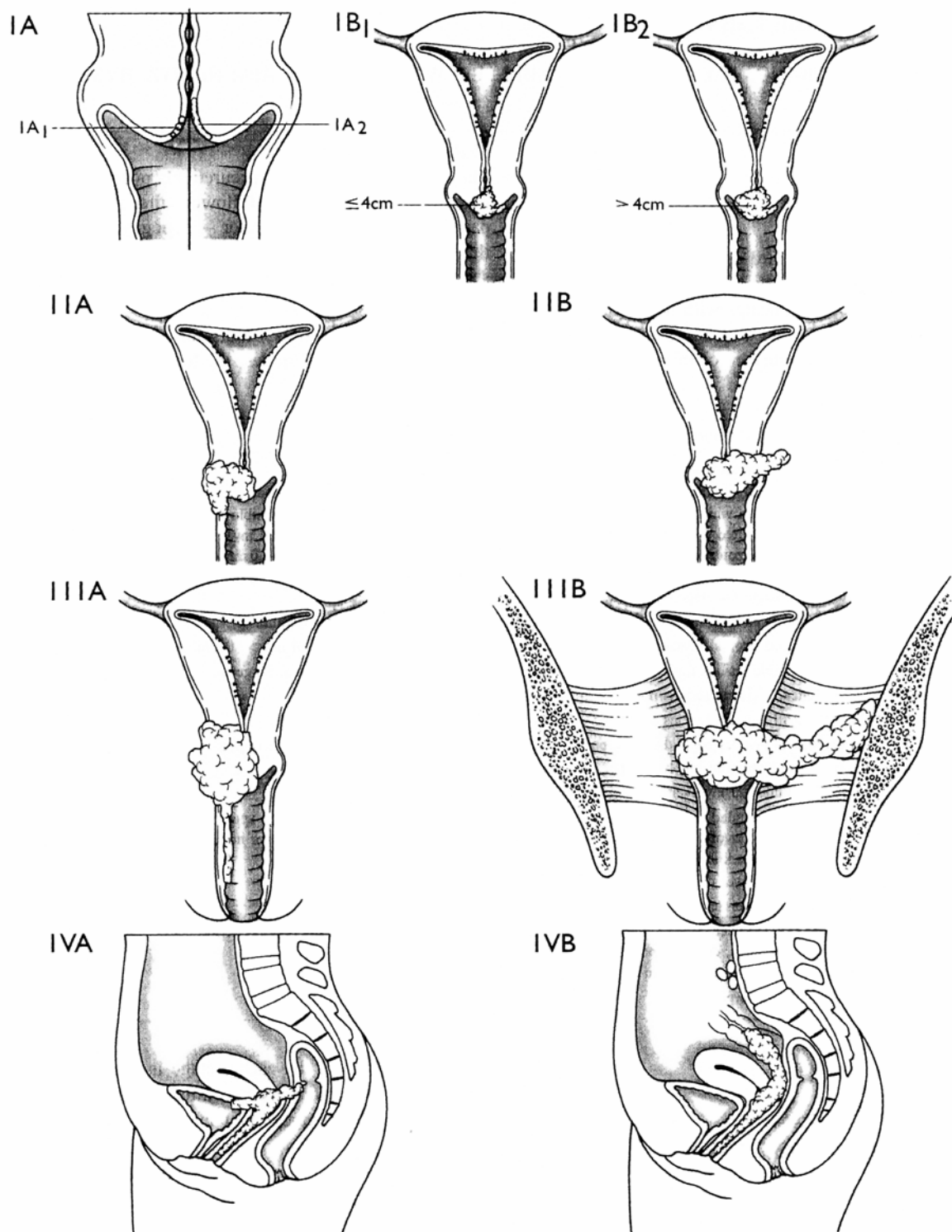


Figura 9. - Neoplasmul de col uterin. Stadializarea TNM.

SUPRAVIEȚUIRE: stadii FIGO

Stadiul I - 80 %
 Stadiul II - 59%
 Stadiul III - 31 %
 Stadiul IV - 8 %

Factori prognostici nefavorabili

- mărimea tumorii > 4 cm;
- extensia endometrială, parametrială, vaginală;
- invazia ganglionilor pelvini și lomboaortici;
- forma histologică de adenocarcinom;
- vârsta sub 30 ani;
- citometria în flux cu conținut ADN diploid sau tetraploid; rata de celule în fază S $\geq$ 20%.

SUPRAVEGHERE

Clinică, imagistică și de laborator la interval de 3 luni în primii 2 ani, apoi la interval de 6 luni până la 5 ani.

RECUNOAȘTEREA ȘI TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR

Postchirurgicale:

- tromboze;
- tulburări funcționale urinare 25 %;
- infecții urinare prin reziduu vezical;
- fistule vezicale, ureterale 0-5%;
- stenoza ureterală cu ureterohidronefroza.

Postradioterapeutice

- cistita hemoragică;
- rectite: proctosigmoidita apare la 10 % dintre paciente la doza de peste 70 Gy la peretele rectal;
- fistule rectovaginale;
- ocluzii intestinale (sigmoidiene);
- stenoze ureterale;
- menopauza precoce;
- edem venolinfatic;
- stenoza vaginală;
- dispareunie.

Iradieră preoperatorie urmată de chirurgie crește rata complicațiilor la 5 – 10%.

RECUNOAȘTEREA ȘI TRATAMENTUL RECIDIVELOR

Recidivele inoperabile se iradiază ținând cont de doza administrată anterior, iar recidivele postradioterapie se operează.

TRATAMENT

Metode terapeutice

Chirurgie radicală

Scop:

- evaluarea completă a neoplaziei primare și a formelor de extensie;
- extirparea leziunii primare și adiacente;

- disecția ganglionilor limfatici sateliți;
- permite efectuarea RT postoperatorii.

Tipurile de intervenție chirurgicală (Piver)

- histerectomie - extrafascială - clasa I;
- histerectomie lărgită cu manșetă vaginală (colpohisterectomie II) (Wertheim clasic);
- histerectomie radicală modificată III cu limfadenectomie pelvină bilaterală și evaluarea ganglionilor paraaortici.
- histerectomie tip IV cu cistectomie trigonală (sinonim pelvectomie anterioară conservatoare);
- exenterație pelvină anterioară și posterioară, totală.

Radioterapie

Scop:

- sterilizează leziunea primară și extensia locoregională;
- poate trata toți bolnavii indiferent de starea generală și vârstă;
- evită chirurgia mutilantă și complicațiile ei;
- permite chirurgia ulterioară după doze moderate.

RADIOTERAPIE EXTERNĂ

Volum țintă (fig. 10):

Ordin I: tumora primară;

Ordin II: pelvisul: tumoră primară și ganglionii pelvini;

Ordin III: ganglioni paraaortici.

A.- Radioterapie preoperatorie "whole pelvis", 40-50 Gy, urmată de brachyterapie 20-30 Gy în punctul A, și intervenție chirurgicală la 4-6 săptămâni. Câmpul anterior și posterior de formă hexagonală sau dreptunghiulară.

B.- Radioterapie postoperatorie cu bloc median 50 Gy.

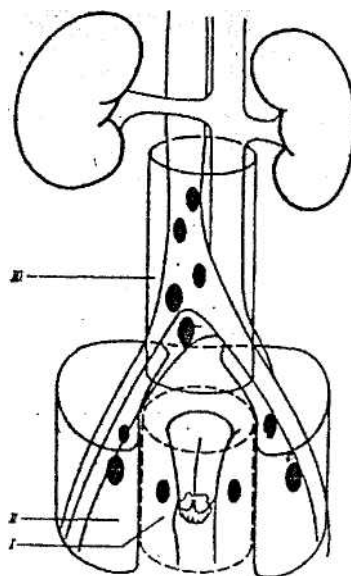


Figura 10. - Volumele de iradiere în cancerul de col uterin

C.- Radioterapie definitivă, "whole pelvis" 40-45 Gy urmată de brachyterapie 20 Gy în punctul A la 2 săptămâni, utilizată ca „booster” și apoi percutană a parametrilor cu protecție mediană 10 Gy. Suplimentar pe leziunea reziduală parametrială 10 Gy unilateral. Doza totală în punctul A prin radioterapie externă și brachyterapie 60-70 Gy.

D.- Radioterapia ganglionilor lomboaortici: 45 Gy; crește morbiditatea fără a crește supraviețuirea.

E.- Radioterapie paleativă cu modificarea fracționării:

a) fracțiuni mari - 750 cGy x 2 zile, repetat la 2-3 săptămâni; redus câmpul și încă 2 fracțiuni similar sau 370 cGy x 2/zi; două zile repetat la 3-6 săptămâni, doza totală 44 Gy;

b) "Concomitent boost" (schema Essen).

Tehnica de iradiere:

- whole pelvis: 2 câmpuri opuse antero-posterioare izocentrice sau 4 câmpuri izocentrice (box);
- parametre: bloc median de Pb;
- ganglionii paraaortici: câmpuri opuse AP izocentrice;
- delimitarea câmpurilor pe simulator;
- doze: 180-200 cGy în focar / fracțiune calculat la planul median 10 Gy / săptămână;
- ritm de iradiere: 2 câmpuri opuse cu pondere 0.5 și 4 câmpuri cu ritm 2/1.

BRAHITERAPIA (CURIETERAPIA)

GENERALITĂȚI

Brahiterapia poate fi utilizată în asociere cu radioterapia externă, permițând suplimentarea dozei ("boost") la nivelul tumorii, sau ca modalitate unică de tratament.

Brahiterapia are un efect biologic favorabil deoarece:

- iradierea este produsă de surse radioactive situate în apropierea tumorii, realizându-se distribuții bune ale dozei la nivelul tumorii cu scăderea rapidă a dozei la structurile normale vecine;
- radiația este produsă continuu în toată perioada aplicației, astfel încât repararea leziunilor subletale are loc în timpul tratamentului și repopularea se minimizează, maximalizându-se diferențele dintre țesuturile cu răspuns precoce și tardiv;
- timpul total de tratament este mai scurt decât în radioterapia externă, brahiterapia acționând ca un tratament cu fracționare accelerată;
- pentru o doză dată, creșterea ratei dozei va spori efectele tardive mai mult decât va crește controlul tumorii și scăderea ratei dozei va scădea efectele tardive mai mult decât va scădea controlul tumorii.

A. Scăderea debitului dozei crește raportul terapeutic (raportul dintre controlul tumorii și complicații), fiind limitat numai de repopularea celulelor tumorale.

B. Eficacitatea relativă a LDR va depinde de rata de repopulare a celulelor tumorale.

C. Schemele alternative de protraheare implicând număr mai mic de fracțiuni sau rate mai înalte de doză, trebuie stabilite pe considerații de izoeffect (formula liniar pătratică) pentru complicațiile tardive și nu pe controlul tumorii.

Definiția debitului-doză după raportul ICRU nr.38 din 1985

Debit - doză	cGy/h	cGy / min
Scăzut (LDR și PDR)	<200	<4
Mediu (MDR)	200 - 1200	4-20
Înalt (HDR)	>1200	>20

Definiția debitului-doză după Corbett (1990)

Debit doză scăzut (LDR)	0,4 - 2 Gy /h
Debit doză mediu (MDR)	2- 12Gy/h
Debit doză înalt (HDR)	>12 Gy /h, dar obișnuit în jur de 150 Gy/h

Avantajele HDR comparativ cu LDR în brahiterapia ginecologică.

Avantajele pentru pacient includ următoarele:

1. Nu rămâne imobilizat la pat ore - zile.
2. Nu sunt necesare catetere sau tamponamente vaginale.
3. Nu este necesară etichetarea "zonă cu risc de iradiere".
4. Sunt posibile tratamente ambulatorii.

Avantajele clinice includ următoarele:

1. Relațiile anatomice nu sunt modificate în timpul tratamentului.
2. Poziția aplicatorului este mai ușor menținută în timpul tratamentului.
3. Pregătirea pacientului pentru tratament este simplă.
4. Nu necesită îngrijire specializată.
5. Pot fi tratați mai mulți pacienți.

Avantajele fizice sunt următoarele:

1. Timpuri de tratament scurți.
2. Procedurile de iradiere sunt similare cu radioterapia externă.
3. Optimizarea distribuției dozei este relativ posibilă.

Concluzia generală este că partea de tratament intracavitar trebuie dată într-un mod fracționat de 2 sau mai multe aplicații.

În cazul sistemelor LDR doza de 60 Gy în punctul A în 2 aplicații, la o săptămână interval este acceptabilă.

Morbiditatea tratamentului este acceptabilă la o rată a complicațiilor de 5 %, mai ales în tratamentul bolii avansate, la care alternativa este inevitabilul deces al bolnavei.

Nu există o relație directă între recidivele acute și mai tardive în sensul că efecte tardive apar și la cei la care reacțiile acute au fost minime.

Iradierea peretelui anterior al rectului cu necroză avasculară și risc de fistulă, apar mai frecvent la doze rectale de peste 60 Gy.

Incidența necrozei este mai mare cu creșterea ratei dozei curbe de răspuns; este mai abruptă în cazul țesuturilor cu răspuns tardiv decât cea pentru țesuturile cu răspuns precoce, inclusiv cei tumoral.

Aparatul de brahiterapie afterloading - LDR

Utilizează ^{137}Cs , cu timp de înjumătățire 30 ani, energia fotonilor gamma: 0.66 MeV constanta de debit al dozei $0,0768 \mu\text{Gym}^2\text{h}$.

Activitatea per pelet: 518,740 MBq (14,20 mCi); 1110,1480 MBq (30,40 mCi).

Debitul dozei este de 110-125 cGy /h (150-200 cGy /h) în punctul A, astfel 15-20 Gy se obțin în 14-18 ore de tratament.

Se utilizează aplicatorul tip Manchester, format din tuburi intrauterine 2, 4, 6 cm lungime și ovoide vaginale 2; 2,5; 3 cm solidarizate între ele, formând aplicatorul propriu-zis.

GHID GENERAL DE TRATAMENT

Majoritatea bolnavelor sunt tratate prin combinarea iradierii externe și brahiterapiei intracavitare LDR sau HDR.

Radioterapia externă se face prin iradierea întregului pelvis folosind fie unități de cobaltoterapie, fie accelerator linear de particule, utilizând câmpuri opuse antero-posterior, doza medie 44 - 46 Gy în fracțiuni de 180 - 200 cGy, 5 zile pe săptămână. În brahiterapia intracavitara LDR doza se aplică în punctul A sau 0.5 cm profunzime postoperator. Doza este de 15-20 Gy în 1-2 fracțiuni, după 8-10 zile de la ultima ședință de radioterapie externă.

Doza totală în punctul A este 60-75 Gy. (fig. 11)

Observații: 60 Gy este mai corect pentru brahiterapia LDR; doza la rect este 50-60 % din cea în punctul A și la vezică 70 %.

Planificarea tratamentului implică stabilirea precisă a punctelor de referință: punctul A, punctul B, punctul vezical și punctul rectal.

După Sistemul Manchester, punctul A este localizat 2 cm superior de orificiul cervical extern (sau capătul cervical al tandemului intrauterin) și 2 cm lateral de orificiul canalul cervical și punctul B este 3 cm lateral de punctul A.

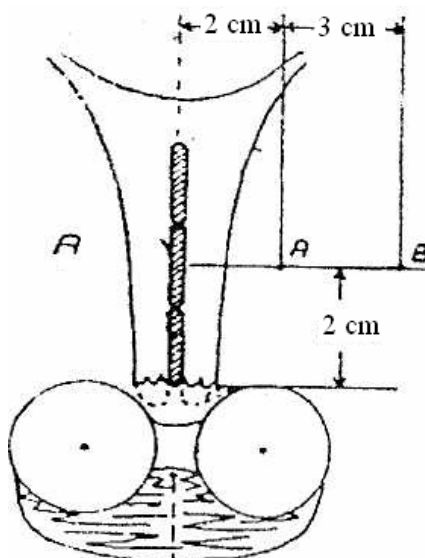


Figura 11. Definirea punctelor de calcul al dozei în sistemul Manchester

Critica acestui punct se bazează pe faptul că timpul aplicației este calculat în funcție de

poziția relativă a surselor radioactive și nu de debitul dozei în volumul țintă.

Astfel, ICRU 38-1985 recomandă ca specificarea distribuției dozei în volumul țintă să înlocuiască debitul dozei în punctele specificate; durata implantului se va determina pe baza debitului la suprafața izodozei ce cuprinde volumul țintă (de exemplu, suprafața izodozei în formă de pară, de 60 Gy este utilizată în sistemul Paris pentru a defini volumul de referință).

Izodoza de 60 Gy are formă de pară, cu baza în jos și definește volumul de referință în care: înălțimea (dh), profunzimea (dw) și grosimea (dy), volumul fiind produsul ($dh \times dw \times dt$) cm^3 .

Doza în punctele de referință se localizează pe radiografii ortogonale. Punctul vezical corespunde sondei Foley cu balonul cu substanță de contrast. Punctul rectal se localizează pe o linie anteroposterioară, prin ovoide, 5 mm în spatele peretelui posterior vaginal; se poate vizualiza și printr-o sondă opacă rectală. (fig. 12)

Punctele peretelui pelvin estimează doza la ganglionii obturatori și partea laterală a parametrelor.

Trapezoidul limfatic Fletcher (fig. 13) este utilizat pentru a suma doza din brahiterapie cu cea din radioterapia percutană; linia de bază pornește de la vârful pubisului la joncțiunea S1-S2, fiind intersectată pe linia mediană de o linie transversală pentru a forma baza trapezoidului 6 cm la dreapta și la stânga de la linia mediană la vârful trapezului la vertebra L₄ reprezintă doza la ganglionii periaortici inferiori, doza la ganglionii iliaci comuni se măsoară la jumătatea distanței dintre punctele iliace externe mijlocii și punctele periaortice inferioare.

Telecobaltoterapia care urmează brahiterapia se efectuează pe câmpuri anteroposterior cu bloc median de protecție.

Când se aplică numai brahiterapia în stadiile precoce, doza este de 60 Gy în punctul A, în 2-3 aplicații la 1-2 săptămâni interval.

În stadiile III B, după telecobaltoterapia întregului pelvis se administrează 40 Gy în punctul A în 2 aplicații.

În recidiva vaginală se administrează 50-60 Gy pe oră de la 0,5 cm în 2-3 aplicații, urmată la o săptămână de telecobaltoterapie 45 Gy (Obs.: 30 Gy când urmează telecobaltoterapiei).

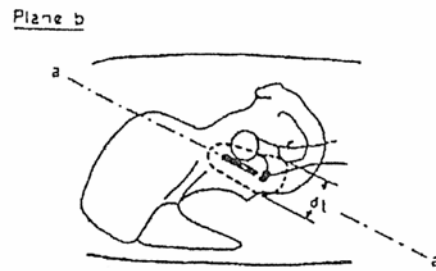
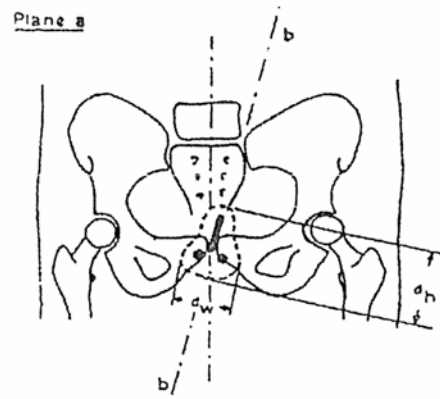
CONTRAINDICAȚII generale relative pentru brahiterapia intracavitară:

- leziuni infectate;
- leziuni masive cu infiltrarea vaginului;
- orificiul extern nu poate fi pus în evidență;
- fornix vaginal scleros îngustat;
- uter retroversat fixat;
- uter fibromatos;
- bont cervical mic;
- leziuni mari ce limitează posibilitatea unei aplicații simetrice.

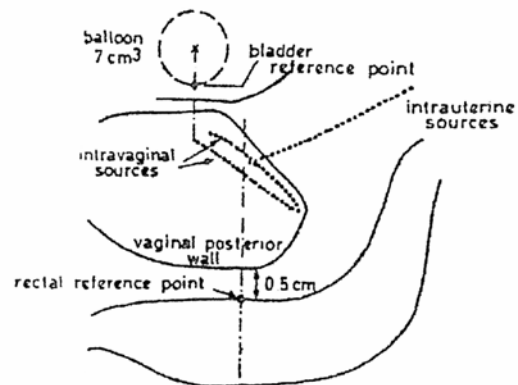
Scopul **tratamentului combinat radio-chirurgical**

- sterilizează leziunea cervicală și paracervicală;
- extirpă leziunile posibil nesterilizate;
- evacuează extensia locoregională;

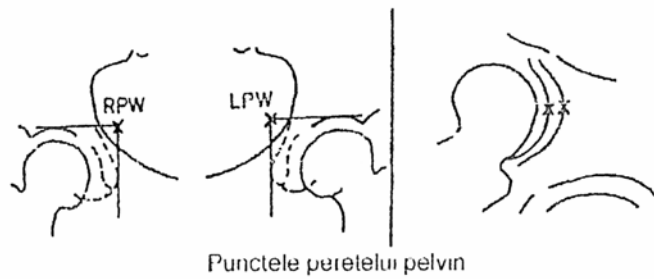
Obs.: crește numărul de complicații.



Definirea suprafeței izodozei de referință



Localizarea punctelor rectale și vezicale



Punctele peretelui pelvin

Figura 12. Definirea punctelor de referință.

PLANIFICAREA RADIOTERAPIEI CANCERULUI COLULUI UTERIN

ROLUL RADIOTERAPIEI

- Radioterapie ca modalitate unică în toate stadiile, inclusiv în cele precoce în care se obțin rezultate egale cu chirurgie radicală.
- Radioterapie preoperatorie recomandată în tumori de > 5 cm în stadiile operabile T₁b No Mo, T₂ No Mo.
- Radioterapie postoperatorie utilizată în cazul prezenței metastazelor ganglionare și a restanțelor tumorale. În cazul b, c, dozele sunt 46 - 50 Gy / 1,8 - 2 Gy / 6 săptămâni.

Principii ale asocierii brahiterapie-telecobaltoterapie:

- Telecobaltoterapia este primul act terapeutic, până la doze variabile de 20-44 Gy, ea reduce tumora, ameliorând oxigenarea și permite aplicația în condiții geometrice anatomice favorabile.

Brahiterapia intracavitară se administrează:

- prin tehnici LDR sau HDR;
- eficacitatea biologică în cazul unui debit al dozei de peste 0,5 Gy /minut crește la un factor de 1,6;
- în cazul LDR dozele se scad cu 20 % față de curieterapia convențională cu Ra²²⁶;
- cele mai favorabile condiții geometrice pentru brahiterapia intracavitară se obțin când aplicatorul este introdus în canalul cervical: tandem intrauterin și colpostat;
- sunt posibile complicații tardive vezicale și rectale prin modificări importante ale dozei în cazul calculului inadecvat și a deplasării aplicatorului.

Când se efectuează radioterapia ca modalitate unică, este necesară asocierea brahiterapiei cu radioterapia percutană.

- brahiterapia se începe după o pauză de 8-10 zile de la ultima ședință de telecobaltoterapie, administrându-se o doză de completare față de cea primită prin telecobaltoterapie până la o doză totală de 60-70 Gy în punctul A al pelvisului;
- telecobaltoterapia care precede brahiterapia se efectuează utilizând patru câmpuri paralele opuse (antero-posterior, postero-anterior, lateral stâng, lateral drept);
- telecobaltoterapia care urmează brahiterapiei endocavitare, se efectuează pe două câmpuri anteroposterioare, cu protecție prin bloc median pentru vezica urinară și rect, care începe de la marginea inferioară a câmpului până la marginea inferioară a articulațiilor sacro-iliace, având în medie o mărime de 6 x 8 cm;
- când telecobaltoterapia se continuă și după brahiterapie, nu este necesar să se păstreze o pauză între ele.

Indicațiile radioterapiei:

A. - Stadiul I

1. Stadiul I cu col mic sub 4 cm diametru

- brahiterapie endocavitară cu o doză totală de 60-70 Gy, doză calculată la nivelul punctului A al pelvisului;
- limfadenocolpohisterectomie, după 6-8 săptămâni;
- dacă ganglionii sau parametrele sunt pozitive microscopic, este indicată telecobaltoterapia postoperatorie pe 2 câmpuri pelvine anteroposterioare cu protecție mediană, doza totală 50 Gy;
- brahiterapia postoperatorie nu este indicată dacă pe piesa operatorie (col, funduri de sac) au fost sterilizate.

Punctul A a fost definit în 1938 (Todd-Meredith) în cadrul metodei Manchester. El se

definește radiografic în relație cu anatomia pacientului și geometria aplicatorului la 2 cm lateral de mijlocul canalului cervical și 2 cm cranial de vârful fornixului lateral vaginal (vezi fig. 11).

O definiție nouă: 2 cm distal și 2 cm lateral de linia mediană a celei mai joase surse radioactive cervicale. Deși nu poate fi privit ca un adevărat punct țintă a dozei, el reflectă indirect toleranța regiunii paracervicale ce conține structuri critice: ureterul și peretele rectal anterior. Raportul ICRU 38 (1985) specifică volumul de referință de 60 Gy și izodozele la acest volum, ca și doza în punctul de referință - vezică, rect, trapezoid limfatic, perete pelvin (vezi fig. 13).

Complicațiile radioterapiei:

- Stadiul I-II A: 3-5 %
- Stadiul II B-III: 10-15%.
- rectită cronică;
- ulcer rectal;
- stenoză rectală și rectosigmoidiană,
- cistită radică;
- fistulă urinară;
- fistulă rectală;
- strictură ureterală.

Cauze:

- Vârsta: sub 50 și peste 70 de ani.
- Boli asociate: diabet zaharat, hipertensiune, obezitate, operații anterioare.
- Stadiu avansat.
- Doza rectală > 66 Gy.
- Doza vezicală >70 Gy.

POZIȚIONAREA PACIENTEI (Simulator / sau radiografie)

- decubit dorsal (decubitul ventral "belly board" la obeze pentru reducerea dozei la intestinul subțire);
- marcarea vaginului, colului (marker metalic pe buza posterioară), vezicii și rectului;
- stabilirea și marcarea câmpurilor de iradiere prin fluoroscopie și radiografii AP și LL. În tehnica "Box" izocentrul este la planul median;
- planificarea pe secțiuni CT în cazul tumorilor avansate sau a volumelor mici restante eventual marcate cu clipsuri intraoperator. Acestea se efectuează la nivelul RC și la marginea superioară și inferioară a câmpului stabilit pe CT diagnostică.

A. - Stadiul I cu col mare (bulky) peste 3 cm diametru sau "barrel shaped":

- telecobaltoterapie pelvină 35 – 40 Gy prin două câmpuri opuse;
- după o pauză de 10 zile curieterapie endocavitară cu doze variabile, în funcție de doza administrată prin teleiradiere, până la cumularea unei doze totale la punctul A de 60 – 70 Gy;
- intervenție chirurgicală după 4-6 săptămâni;
- telecobaltoterapie postoperatorie, cu doze de 20 – 25 Gy, pe 2 câmpuri pelvine antero-posterioare, cu protecție mediană dacă ganglionii sau parametrele sunt pozitive microscopice.

B. - Stadiul II

Tratamentul este identic cu cel din stadiul I bulky:

- telecobaltoterapie 20-40 Gy în funcție de mărimea colului și a leziunii, pe patru câmpuri, anteroposterioare și laterale,
- după 10 zile brahiterapie intracavitară până la completarea dozei de 60-70 Gy, la punctul A;
- telecobaltoterapie pe 2 câmpuri anteroposterioare cu protecție mediană până la completarea dozei totale de 50 Gy;
- intervenție chirurgicală.

C. - Stadiul III

1. Stadiul III a: infiltrație a 1/3 inferioare a vaginului:

- telecobaltoterapie pe întregul pelvis, incluzând în câmpul de iradiere și 1/3 inferioară a vaginului, limita inferioară a câmpului fiind la tuberozitățile ischiatice, doza administrată totalizează 45 - 50 Gy;
- brahiterapie sub formă de mulaj, 20-30 Gy, doză calculată la 0,5 cm de suprafața mulajului;
- separat se poate administra o doză suplimentară (boost) pe tumora restantă de la nivelul colului de 10-20 Gy, prin brahiterapie endocervicală (doza primită de mucoasa rectală fiind în aplicațiile endocervicale de 50 % din doza administrată la punctul A);
- intervenție chirurgicală, dacă este posibilă: colpectomie joasă totală.

2. Stadiul III b: infiltrație uni sau bilaterală a parametrelor până la peretele pelvin, fără afectare renală:

- telecobaltoterapie cu doze de 20-40 Gy, pauză 10 zile, urmată de curieterapie până la doza totală de 60-70 Gy, la punctul A;
- telecobaltoterapie pe 2 câmpuri anteroposterioare, cu protecție mediană, până la completarea dozei de 50 Gy la nivelul pelvisului,
- dacă parametrele au devenit suple sau nu mai aderă la peretele pelvin se intervine chirurgical;
- când parametrele rămân infiltrate și aderente la peretele osos, se adaugă 10-15 Gy pe parametrul respectiv prin tehnica hemifasciculului.

3. Stadiul III b: blocaj ureteral uni sau bilateral (hidronefroză sau rinichi mut):

- telecobaltoterapie prin 4 câmpuri până la doza de 50-60 Gy;
- curieterapie suplimentară, 10-20 Gy, în punctul A.

Dacă blocajul este bilateral, iradierea se efectuează cu multă prudență, urmărindu-se la 2-3 zile valorile ureei și creatininei. Dacă după 30 Gy fenomenele de obstrucție ureterale se accentuează, se intervine chirurgical practicându-se ureterostomie percutană.

D. - Stadiul IV A

- telecobaltoterapie pe întregul pelvis, cu doze de 35-40 Gy;
- pelvectomie dacă este posibilă (în cazurile cu evoluție anteroposterioară);
- dacă intervenția chirurgicală nu poate fi efectuată, se continuă telecobaltoterapia până la doza totală de 50-60 Gy, urmată de brahiterapie endocavitară 10-20 Gy.

E. Carcinomul pe bontul cervical

Dacă nu este posibilă cateterizarea canalului cervical înainte sau după radioterapie externă, se administrează doza percutan, prin câmpuri reduse concentric (shrinking field).

VOLUMELE ȚINTĂ sunt împărțite în 3 ordine:

Ordinul I - colul și corpul uterin, 1/3 sau 2/3 superioare a vaginului sau vaginul în totalitate, în funcție de extensia procesului tumoral. Acesta va fi tratat cu brahiterapie ca boost.

Ordinul II - parametrele până la peretele pelvin, ganglionii pelvini până la bifurcația aortei (L4).

Ordinul III - ganglionii paraaortici.

Tehnica de iradiere:

- tehnica pe 4 câmpuri pelvine (2 anteroposterioare și 2 laterale),
- tehnica pe 2 câmpuri pelvine, anteroposterioare, folosită cu fotoni cu energii de peste 8 MeV sau cobaltoterapie, după brahiterapie cu protecție prin bloc median.

Volumele țintă de ordinul I și II.

Delimitarea câmpurilor de iradiere (fig. 14):

Câmpuri anteroposterioare:

- cranial - spațiul intervertebral L4 - L5,
- caudal - marginea inferioară a găurilor obturatorii sau tuberozitățile ischiatice în caz de extensie în 1/3 inferioară a vaginului;
- lateral - depășește strâmtoarea superioară cu 1-2 cm.

În general, câmpurile de 15/15 cm sunt acceptabile dacă centrarea este bună, dar este recomandabil ca dimensiunea câmpului să fie stabilită pentru fiecare bolnavă, utilizând radiografii de centraj cu grila centimetrică pe tegumente, radiografiile fiind executate la DSF egală cu DST + $\frac{1}{2}$ diametrul AP sau LL.

PTV (Planning Target Volume) conține CTV + IM (Internal Margins) + SM (Set-up Margins). SM pentru pelvis sunt de 10 mm.

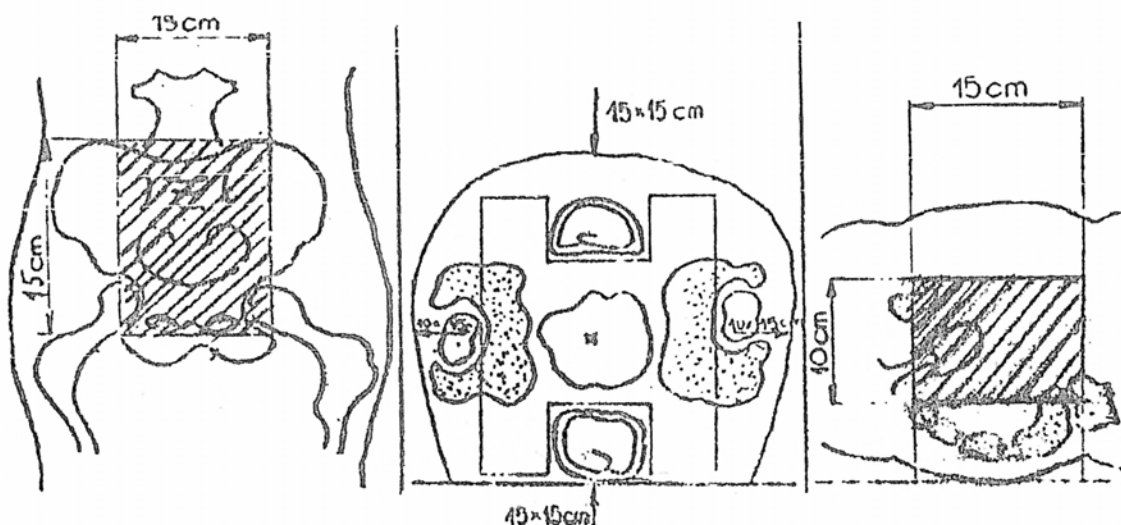


Figura 14. Localizarea câmpurilor “whole-pelvis”.

CTV (Clinical Target Volume) conține GTV (Gross Tumor Volume) care constă în tumora primară și diseminarea posibilă ganglionară metastatică sau alte metastaze. Nu este posibilă definirea GTV după intervenție chirurgicală.

Câmpuri laterale:

- lungimea lor este identică cu cea a câmpurilor anteroposterioare la mijlocul diametrului transvers; proiecția la piele va fi prin urmare, cu atât mai mică, cu cât acest diametru este mai mare.
- ventral: simfiza;
- dorsal: spina ischiatică.

Volumele țintă de ordinul III:

Delimitarea câmpurilor de iradiere:

- cranial: spațiul D 12 - L1
- caudal: spațiul L₄ - L5,
- lateral: include apofizele transverse.

Lățimea este în medie de 8 cm.

- ventral: 2 cm înaintea coloanei,
- dorsal: mijlocul corpilor vertebrali.

Atenție la zona de contact a câmpului lomboaortic cu cea a câmpului pelvin; limitele acestora trebuie calculate la planul median al corpului. Când se utilizează câmpuri AP opuse izocentric, se stabilește la început câmpul dorsal. Doza este de 44-50 Gy / 1,8-2 Gy / 4,5-6 săptămâni.

Telecobaltoterapia cu DST 75-80 cm se utilizează pentru pacienți cu diametre anteroposterioare până la 22 cm, peste acest diametru este necesară iradierea cu fotoni 5 - 8 MeV.

Ritm de iradiere:

- în iradierea pe 2 câmpuri anteroposterioare, ambele câmpuri se iradiază zilnic, cu pondere a dozei egală pe fiecare câmp (fig. 15);

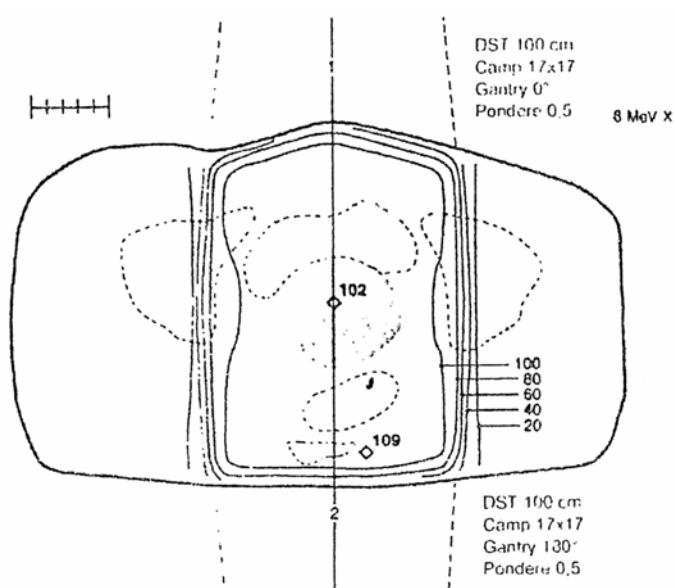


Figura 15. Câmpuri opuse A-P, izocentrice (Sack)

Câmpurile izocentrice opuse, cu bloc median de protecție, se utilizează după brahiterapie pentru suplimentare de doză pe parametre (fig. 16).

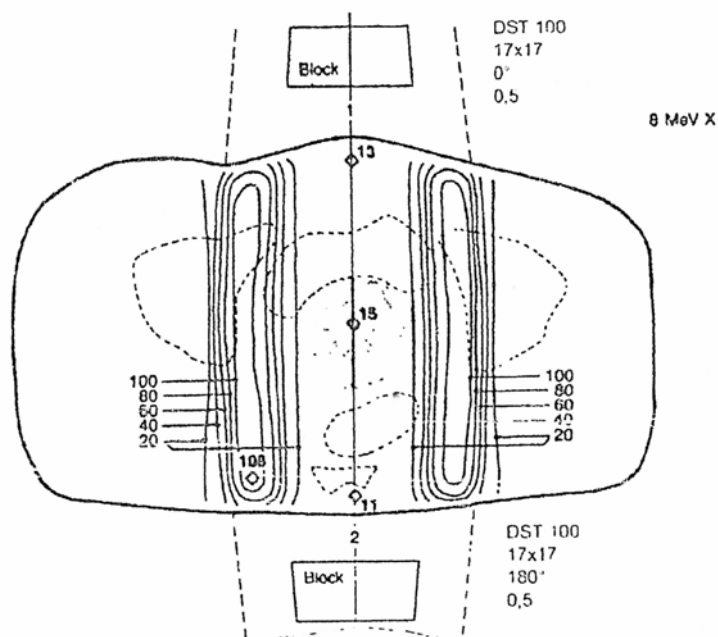


Figura 16. Câmpuri opuse A-P, izocentrice cu bloc median (Sack)

- în tehnica pe 4 câmpuri, ritmul de iradiere cel mai convenabil din punct de vedere al omogenității dozei în volumul țintă, al comodității în execuția tehnică și al valorii dozei nominale la nivelul părților de intrare, este ritmul de 2/1 în favoarea câmpurilor anteroposterioare, cu pondere egală, poate fi urmat de iradiere zilnică pe toate cele patru câmpuri, mai greoaie ca tehnică și ocupând un timp de iradiere prea mare (fig. 17) sau de iradiere zilnică a unui câmp anteroposterior și unul lateral, dar cu o valoare mare a dozei nominale la hemipelvisul lateral.

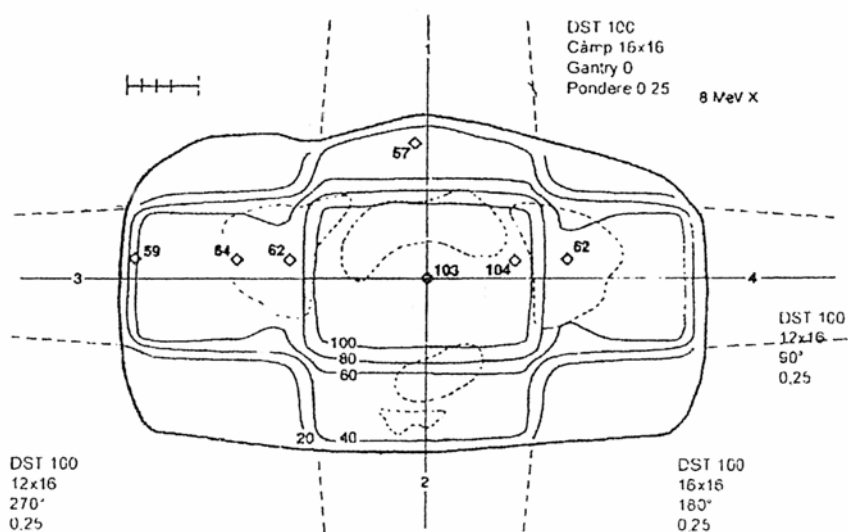


Figura 17. Iradierea izocentrică cu 4 câmpuri cu pondere egală (Sack)

Fracționarea dozei:

- la bolnavele cu diametru anteroposterior sub 22 cm și cel transvers sub 32 cm, doza de 10 Gy pe săptămână, cu 2 Gy /fracțiune este bine tolerată;
- la bolnavele cu diametre mai mari, doza săptămânală trebuie redusă la 8-8,5 Gy, cu excepția cazurilor când iradierea se face la accelerator.

Nivelul de calcul al dozei:

Doza se calculează pe izodoza de 90 % sau la jumătatea distanței anteroposterioare pe axa fascicolului.

- Cancerul corpului uterin:

Volumele țintă și tehnica de iradiere sunt asemănătoare celei de la cancerul uterin, cu excepția tehnicilor de brahiterapie.

- Cancerul avansat al colului și corpului uterin poate beneficia de paleație prin radioterapie cu doze mari.

INDICATII TERAPEUTICE STADIALE

- CIS: conizație sau histerectomie tip I sau brahiterapie 45 Gy în punctul A.
- Carcinom invaziv st I FIGO.
- Microcarcinom st. IA.
 - conizație la tinere;
 - histerectomie totală tip I,
 - brahiterapie 60 Gy în punctul A în 3 aplicații.

Stadiul IB:

- limfadenocolpohisterectomie Wertheim-Meigs;
- radioterapie postoperatorie externă pelvină 50 Gy în cazul restanțelor ganglionare, invazie ganglionară, invazie cervicală profundă, invazie parametrială;
- brahiterapie vaginală în prezența invaziei fundurilor de sac;
- radioterapie externă asociată cu brahiterapie la bolnavele cu contraindicații operatorii: 66 Gy în punctul A în 2 aplicații urmate de radioterapie externă cu protecție mediană. În I B și II A bulky (> 6 cm) se poate face brahiterapie 50 Gy în punctul A în 2 aplicații preoperator și / sau radioterapie externă 40 Gy / 20 fr /4 săptămâni la început când se scade doza la brahiterapie la 15-20 Gy în 2 inserții.

Stadiul II A - tratament identic cu I B.

În stadiile I B și IIA, chirurgia și radioterapia au rezultate egale.

Stadiul II B :

- radioterapie externă pelvină 40-46 Gy, 1,8-2 Gy / fr, timp de 14 săptămâni;
- brahiterapie;
- chirurgie radicală; dacă nu este posibilă, se completează radioterapia externă.

Stadiul III - Radioterapie externă combinată cu brahiterapie.

Stadiul IV A-B - radioterapie percutană asociată cu chimioterapie.

Forme clinice particulare

- cancerule cu creștere rapidă la tinere - chimioterapie neoadjuvantă, tratament asociat - St. I B și II A cu tumora peste 3 cm, tratament identic cu stadiul II B.
- adenocarcinom de endocol - tratament asociat radio-chirurgical;
- cancerul pe bont cervical: chirurgia radicală este preferată, tratament în funcție de stadiul

clinic identică cu tratamentul cancerului de col uterin pe uter intact.

- cancerul asociat cu sarcina.
 - trimestrul I:
 - operabil - chirurgie (histerectomie totală și limfadenectomie) + radioterapie adjuvantă (când ganglionii sau parametrele sunt pozitive);
 - inoperabil : avort chirurgical + radioterapie;
 - trimestrul II - decizia aparține mamei: procedură ca în trimestrul I, sau se așteaptă până în trimestrul III;
 - trimestrul III
 - operabil: cezariană la 32-34 săptămâni și chirurgie radicală + radioterapie postoperatorie în funcție de stadiul patologic;
 - inoperabil: cezariană la termen și radioterapie în funcție de stadiul clinic;
- adenocarcinomul de col necesită tratament combinat;
- cancerul hemoragic: radioterapie cu fracționare rapidă / brahiterapie cu 2 ovoide;
- cancerul asociat cu boala inflamatorie pelvină: explorare chirurgicală / radioterapie doză medie;
- cancer asociat cu obstrucția ureterală:
 - a) unilaterală, radioterapie + brahiterapie;
 - b) bilaterală, se începe radioterapia și în cazul agravării, derivație urinară;
- cancer persistent după radioterapie: tratament chirurgical radical în absența metastazelor;
- cancerul cu celule mici: se asociază chimioterapia;
- cancer descoperit accidental după histerectomie simplă: radioterapie externă și brahiterapie în cazul unei leziuni invazive.

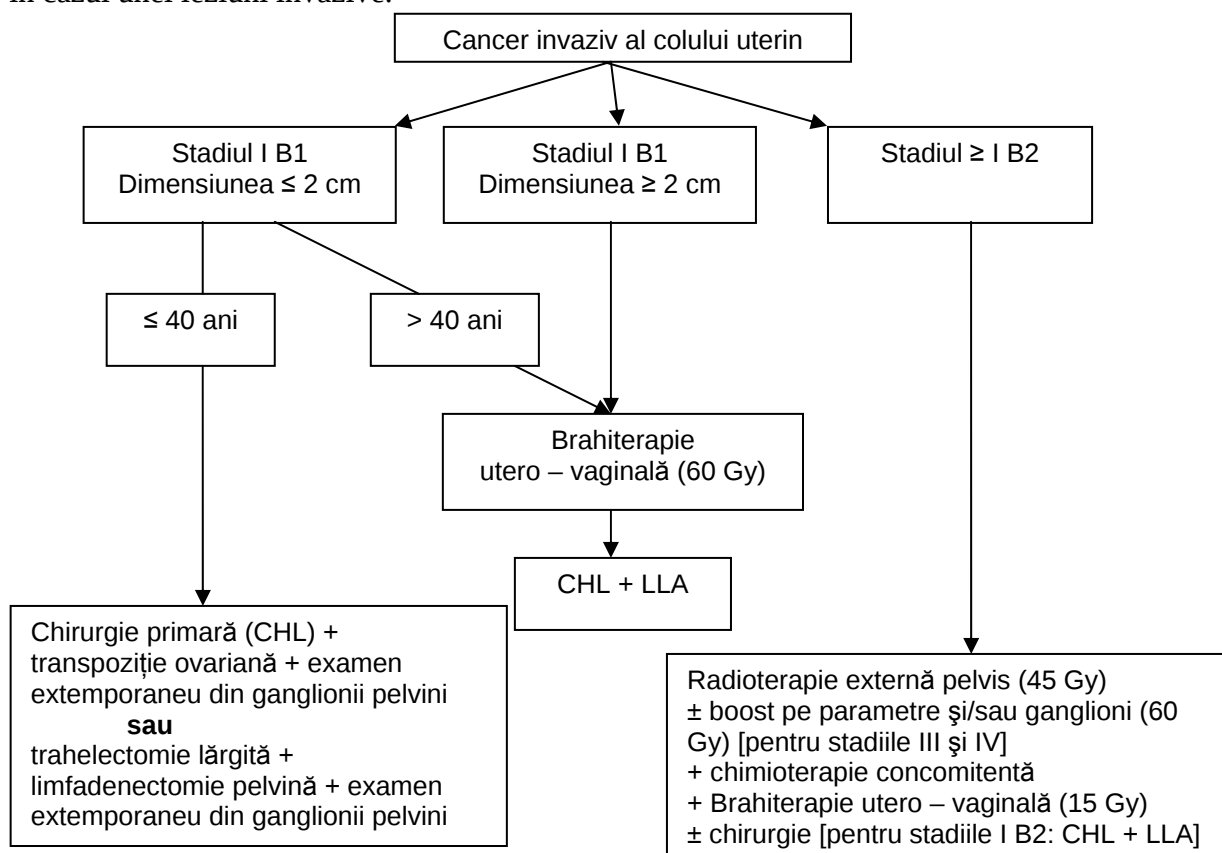


Figura 18. Protocolul terapeutic folosit la Institutul Gustave Roussy

CHL = colpohisterectomie lărgită + limfadenectomie pelvină; LLA = limfadenectomie lombo-aortică

TRATAMENTUL RECIDIVELOR

- Post-radioterapie: se preferă tratamentul chirurgical radical dacă este tehnic posibil.
- Post-chirurgical: se preferă radioterapia adaptată: externă 45 Gy și brahiterapie 20 Gy la 0,5 cm.

TRATAMENTUL METASTAZELOR

- complex: radioterapie + chimioterapie paleativă: paclitaxel + cisplatin sau cisplatin + gemcitabină

PROFILAXIE

- ◆ igiena sexuală: evitarea infecțiilor virale cu transmisie sexuală;
- ◆ diagnosticul și tratamentul infecțiilor virale;
- ◆ examen clinic ginecologic anual de la începerea activității sexuale;
- ◆ examen citologic anual, screening în masă la femeile asimptomatice, de la începerea activității sexuale. După 3 cito-teste PAP negative, examenul citologic se poate repeta la 3 ani interval pentru femeile cu risc scăzut și anual pentru cele cu risc crescut; se reduce semnificativ incidența cancerului invaziv;
- ◆ cito-testul grupa III se repetă după tratamentul antiinflamator;
- ◆ cito-testul grupa III D, displazie ușoară și medie (CIN I-II) se tratează și se controlează la 3 luni;
- ◆ grupa IV A și IV B displazie agravată (CIN III) sau carcinom in situ, se efectuează biopsia țintită și colposcopia. Conizația corectă în țesut sănătos este metoda de elecție sub 40 de ani și histerectomia totală peste 45 de ani;
- ◆ microcopolsopia pentru vizualizarea zonei de joncțiune scuamo-cilindrică și a limitei superioare a leziunii corelate cu CIN I–III (leucoplazie și baza de leucoplazie, epiteliu îngroșat alb, mozaic, zonă albă punctată roșu, vase atipice);
- ◆ leziuni subclinice produse de virusurile papiloma:
 - clinic: condilom papilar; la partener: pete albe acetonegative, macule, leziuni exofitice floride;
 - colposcopic: condilom plat, arii displazice, proiecții micropapilare (Spikes);
 - laborator: imunocitochimie – (antigene specifice de tip); citologie: diskeratoză, koilocitoză);

Metode de tratament local al cancerului preinvaziv:

- crioterapie;
- electroterapie: diatermocoagulare, electrozecție cu ansă fină diatermică;
- laser CO₂ vaporizare sau conizare,
- chimioterapie cu 5FLU, interferon, acid beta-transretinoic.

Dezavantaje:

- imprecizia diagnosticului histologic, carcinomul intraepitelial poate coexista cu cel invaziv,
- excizie chirurgicală
- conservator: conizație largă sub 45 ani,
- histerectomie totală peste 45 de ani.

Recomandări clinice minime necesare pentru diagnosticul, tratamentul și urmărirea pacienților cu cancer de col uterin

INCIDENTȚĂ: Este una din cele mai frecvente neoplazii. Actual se consideră că 1 din 4 femei sunt predispuse să dezvolte o astfel de formă de cancer. În Europa apar anual 22.000 de cazuri noi de cancer de col și se înregistrează 13.000 decese anual. În ultima perioadă s-a înregistrat o creștere a incidenței acestuia în populația tânără.

DIAGNOSTIC: Se face pe baza coroborării datelor obținute din:

- anamneză;
- examen clinic;
- examen genital cu valve, eventual test Lahm - Schiller sub colposcop pe cât posibil;
- tușeu vaginal care are o valoare mai restrânsă pentru depistarea precoce;
- tușeu rectal care în formele invazive este mai important decât cel vaginal;
- citologia exfoliativă este testul cu valoare de semnal și care are o precizie de 95%;
- colposcopia;
- biopsia cervicală cu examen histopatologic este unica metodă ce poate preciza etiologia malignă dar nu se practică decât în cazurile cu indicație strictă;
- chiuretajul uterin fracționat;
- cervico-termografia.

STADIALIZARE: Presupune efectuarea unor teste suplimentare pentru evaluarea categoriilor de T, N și M. Radiografia pulmonară, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, cistoscopia, rectoscopia, urografia, irigografia și testele biologice sangvine permit evaluarea extensiei reale a bolii.

TRATAMENT: Pentru CIN 1 se recomandă excizie prin electrocoagulare, conizație sau histerectomie. Pentru CIN 2-3 se poate efectua criochirurgie, laserterapie cu CO₂.

Pentru stadiul IA₁ este recomandată conizația cervicală sau histerectomia extrafascială tip 1. Pentru IA₂ se efectuează histerectomie radicală cu limfadenectomie sau radioterapie la paciențele inoperabile.

Pentru stadiul IB se va recomanda histerectomia cu limfadenectomie sau radioterapie 40-50 Gy în 4-5 săptămâni pentru parametre și pereții laterali pelvini, urmată de brahiterapie fie în doze scăzute (50-60 cGy /oră), sau în doze mari (200-300 cGy /min) la intervale de o săptămână.

În stadiul IB₂ recidivele locoregionale și la distanță sunt mai frecvente, ceea ce impune radioterapie externă, brahiterapie și chimioterapie (cisplatin 40 mg/mp) administrate preoperator, urmate de histerectomie cu limfadenectomie și biopsierea ganglionilor paraaortici, pentru ca postoperator să se continue radioterapia pelvină externă plus PCT (cisplatin 100 mg /mp/zi în ziua 1 și 5-FU 1000 mg/mp/zi zilele 1-5, repetate la 3 săptămâni cu rată de răspuns = 69 %).

Pentru stadiul II A se recomandă radioterapie externă preoperatorie, urmată de histerectomie lărgită cu limfadenectomie locoregională.

Stadiile IIB, III și IV A. Există trei modalități terapeutice:

- radioterapie externă asociată cu chimioterapie (cisplatin);
- externă asociată cu chimioterapie asociate cu brahiterapie;
- exenterație pelvină la paciențele cu parametre neinvadate, dar cu invazie vezicală și/sau

rectală.

Tratamentul pentru stadiul IV B și pentru boala recidivată loco-regional depinde de tratamentele anterioare. Astfel pentru tumorile neiradiate inițial și cu tumoră recidivată mai mică de 2-3 cm se recomandă radioterapie externă. Dacă recidiva apare după radioterapie se recomandă exenterația pelvină.

Pentru metastazele pulmonare unice se poate practica rezecția în limite oncologice. Metastazele cerebrale, limfatice, osoase și pulmonare multiple beneficiază de radioterapie în doză totală de 30 Gy administrată în 10 ședințe.

Polichimioterapia se administrează doar paleativ la un număr relativ restrâns de pacienți cu tumori chimio-sensibile.

PP Cisplatin 75 mg/mp/zi - ziua 1

 Paclitaxel 175 mg/mp/zi - ziua 1

 Repetat la 3 săptămâni cu rată de răspuns = 47%

URMĂRIREA: Se va face prin examen clinic, examen ginecologic, markeri tumorali și radioimagic.

CANCERUL CORPULUI UTERIN

ANAMNEZĂ

Simptome actuale:

- metroragii, leucoree perimenopauză și postmenopauză;
- hematometrie - piometrie;
- dureri pelvine - anemie hipocromă - tulburări urinare și de tranzit.

Anamneză cauzală:

- nulipare;
- menopauză tardivă - menarhă precoce;
- obezitate: crește riscul de 3-10 ori,
- diabet zaharat;
- hipertensiune arterială;
- hiperplazie adenomatoasă de endometru;
- administrare de estrogeni (sintetici) timp îndelungat, doză mare,
- radioterapie pelvină,
- infertilitate anovulatorie cu predominanță estrogenică (sd. Stein-Leventhal);
- antecedente personale de cancer mamar, sau de colon;
- tratament cu tamoxifen.

STARE PREZENTĂ

Predilecții:

- în creștere în țările dezvoltate;
- frecvență maximă: 50-60 ani.

Localizare:

- endometru, miometru, fundus C 54.3
- istm C 54.0.

FORME DE PREZENTARE:

- cu metroragii;
- cu infecții genitale;
- cu metastaze.

FORME CLINICE SPECIALE

- estrogeno-dependentă cu stigmat de hiperestrogenie;
- estrogeno-independentă.

MODALITĂȚI DE EXTENSIE

- directă locală: vagin, ovar, col, peritoneu;
- limfatică: ganglioni pelvini, lomboaortici în localizările fundice;
- hematogenă: pulmon.

HISTOLOGIE

- CIS
- Adenocarcinom

Gradul 1 – endometrial bine diferențiat;

Gradul 2 – moderat diferențiat;

Gradul 3 – slab diferențiat,

- adenoacantom; carcinom scuamos asociat cu adenocarcinom;
- tumori mezenchimale;

- sarcom stromal endometrial;
- leiomiosarcom;
- sarcom botrioid;
- tumori mixte mezodermice (mulleriene);
- metastaze și extensie directă locală.

MARKERI PROGNOSTICI

- receptori progesteronici: $G_1 > 100 \text{ fmol/ mg proteină tumorală}$,
 $G_2 50-100 \text{ ng fmol /mg}$,
- CA 125, CA50.

DIAGNOSTIC ȘI EVALUARE PRETERAPEUTICĂ

- Anamneză
- Examen clinic
- Prelevări intrauterine:
 - citologic - aspiratorie,
 - histologic - canula Nowak sau chiuretaj fracționat;
 - histeroscopie
- Ecografie pelvină și măsurarea grosimii mucoasei (sub 5 mm), invazia miometrului, dimensiunile cavității, localizare
- CT pelvină
- Radiografie torace.
- IRM pelvină – permite o apreciere preoperatorie mai exactă a invaziei miometrice.

STADIALIZARE CORP UTERIN (ICD-O C-54)

TUMORA PRIMARĂ – T

TNM	FIGO	
T _x		Tumora primară nu poate fi evaluată
T ₀		Absența tumorii primare
T _{is}	O	Carcinom in situ (carcinom preinvaziv)
T ₁	I	Tumoră limitată la corpul uterin
T _{1a}	IA	T limitată la endometru
T _{1b}	IB	T invadează mai puțin de jumătate din miometru
T _{1c}	IC	T invadează o jumătate sau mai mult din miometru
T ₂	II	T invadează colul uterin dar nu se extinde extrauterin
T _{2a}	II A	Invazia limitată la glandele endocervicale
T _{2b}	II B	Invazia stromei cervicale
T ₃ și / sau N ₁	III	Extensie locală și / sau regională este inclusă în T _{3a,b} , N ₁ și FIGO III A,B,C

T _{3a}	III A	T invadează seroasa și / sau anexele (extensie directă sau metastaze) și / sau prezența celulelor tumorale în lichidul de ascită sau de lavaj peritoneal
T _{3b}	III B	Invazia vaginului (extensie directă sau metastază)
N ₁	III C	Metastaze în ganglionii limfatici pelvini și / sau paraaortici
T ₄	IV A	T invadează mucoasa vezicii urinare și / sau mucoasa intestinală. NOTĂ: Prezența edemului bulos nu este suficientă pentru a clasifica o tumoră ca T ₄ . Leziunea trebuie confirmată prin biopsie.
M ₁	IV B	Metastaze la distanță (exclusiv metastaze vaginale, din seroasa pelvină sau anexele)

N - GANGLIONI LIMFATICI REGIONALI

N_x - Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați.

N₀ - Absența metastazelor în ganglionii limfatici regionali.

N₁ - Metastază în ganglionii limfatici regionali.

Definirea ganglionilor regionali: ggl pelvini (iliaci interni, iliaci externi, iliaci comuni, parametriali, sacrați) și paraaortici.

M - METASTAZE LA DISTANȚĂ

M_x - Metastazele la distanță nu pot fi evaluate.

M₀ - Absența metastazelor la distanță.

M₁ - Metastaze la distanță.

CLASIFICARE pTNM

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

Examenul histologic al specimenului de limfadenectomie pelvină trebuie să includă ≥ 10 ganglionii limfatici. Dacă numărul de ggl limfatici examinați este sub 10, atunci se clasifică pN₀.

STADIALIZARE TNM

STADIUL			
0	T _{is}	No	Mo
IA	T _{1a}	No	Mo
I B	T _{1b}	No	Mo
I C	T _{1c}	No	Mo
II A	T _{2a}	No	Mo
II B	T _{2b}	No	Mo
III A	T _{3a}	No	Mo

STADIUL			
III B	T _{3b}	No	Mo
III C	T ₁	N ₁	Mo
	T ₂	N ₁	Mo
	T _{3a,b}	N ₁	Mo
IV A	T ₄	Orice N	Mo
IV B	Orice T	Orice N	M ₁

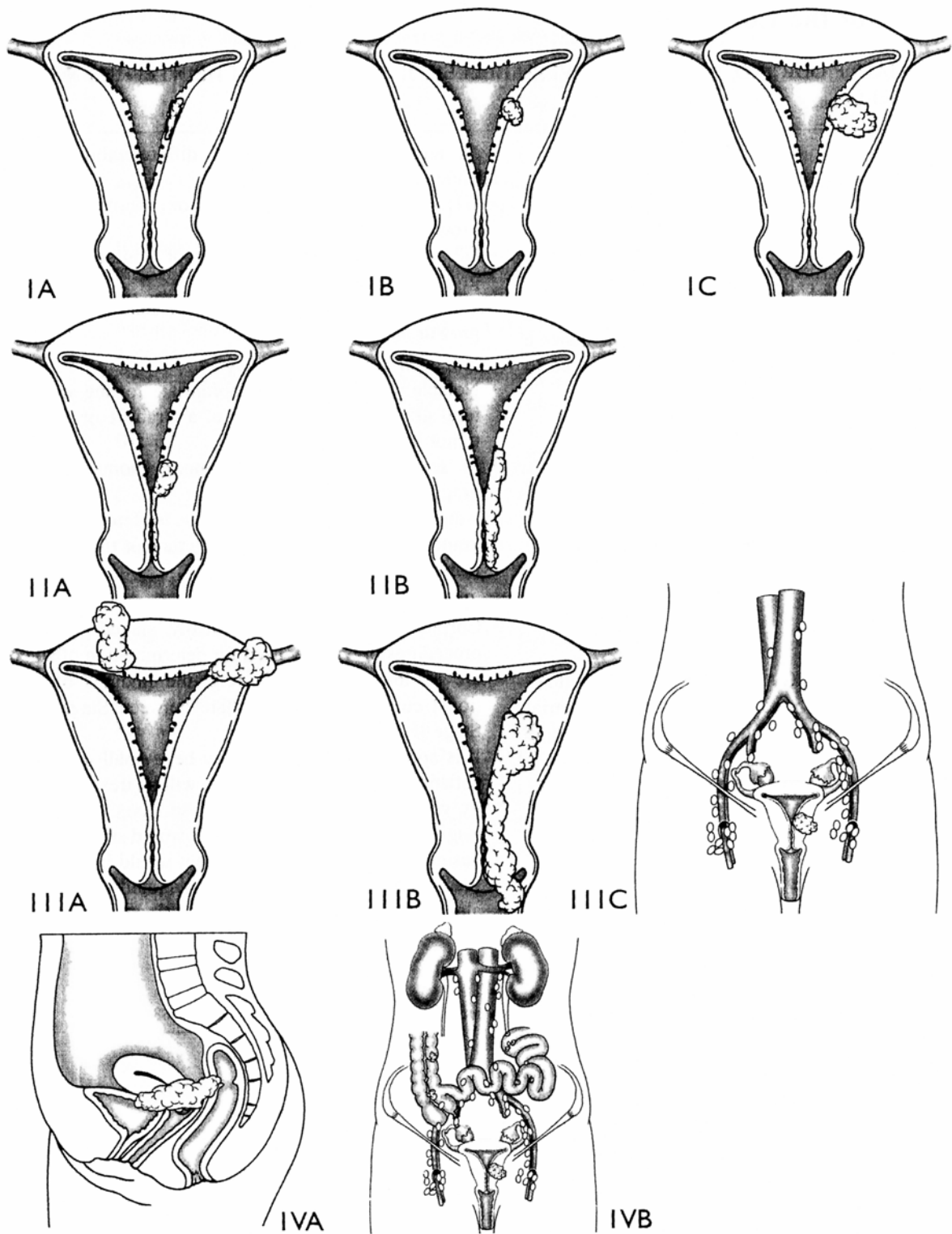


Figura 19. Neoplasmul de corp uterin. Stadializarea FIGO.

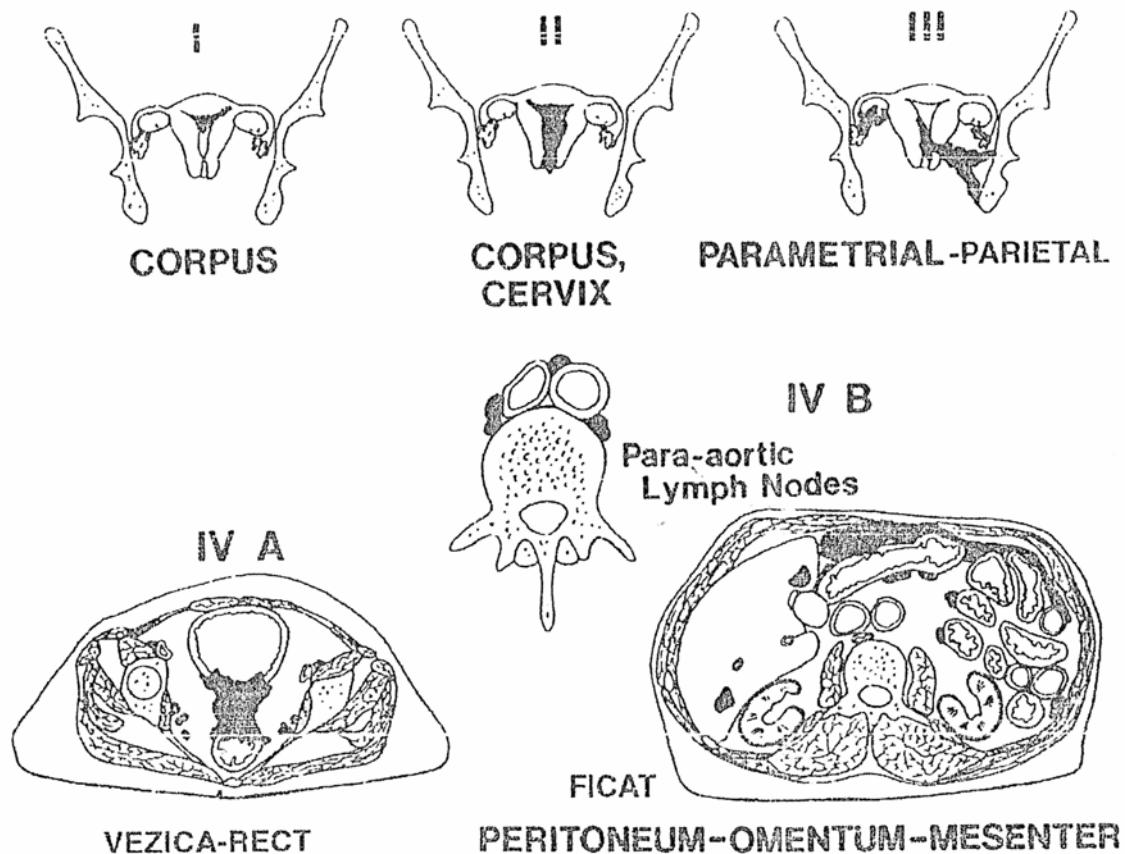


Figura 20. Stadializarea CT a cancerului de corp uterin.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

- fibrom,
- metrite,
- hemoragii disfuncționale.

LEZIUNI PRECANCEROASE

- Leziuni distrofice: hiperplazie simplă, glandulo-chistică, evoluție rară spre CIS;
- Leziuni displazice: - hiperplazie adenomatoasă cu atipii citologice;
 - carcinom in situ;
 - fibroid.

PROFILAXIE

- monitorizarea endometrului la femeile cu risc înalt;
- tratamentul hiperplaziilor tipice: progestative 12 - 20 zile pe lună sau continuu;
- după 6 luni - chiuretaj de control:

- **dispariția leziunii:**
 - premenopauză: estro-progestative și inductori ai ovulației;
 - menopauză: continuă progestative.
- **persistența leziunii:**
 - premenopauză: tratament încă 6 luni;
 - menopauză: histerectomie.

- **agravarea leziunii:**

- histerectomie;
- tratamentul hiperplaziilor atipice și CIS: histerectomie.

FACTORI PROGNOTICI NEFAVORABILI

- gradul de diferențiere: G3 - invazie limfatică 30 %;
- infiltrație tumorală > 1/3 din miometru: invazie limfatică - 40 %;
- mărimea uterului peste 8 cm;
- atingerea istmo-cervicală: invazie limfatică - 30 %;
- invazia spațiilor vasculare: în stadiul II - 80 %;
- carcinom cu celule clare și papilar seros;
- metastaze ganglionare, inclusiv ganglionii lateroaortici: în stadiul III - 5-30 %;
- invazia structurilor pelvine;
- vârsta peste 60 ani.

SUPRAVIEȚUIRE la 5 ani

- Stadiul I: - 80 % la pacientele sub 50 de ani; 56 % la pacientele peste 60 ani;
- Stadiul II: - 50 %
- Stadiul III: - 25 %
- Stadiul IV: - 10%.

TRATAMENT

- **CHIRURGIE RADICALĂ:** histerectomie totală cu salpingooforectomie bilaterală cu biopsia ganglionilor lomboaortici sau / și limfadenectomie pelvină. Este necesară stadializarea chirurgicală în: G3, carcinom papilar seros, cu celule clare, adenoscuamos, invazie de miometru peste 50 %, extensie cervicală.

- **RADIOTERAPIE**

- ❖ **INTRACAVITARĂ:** tehnica Manchester

- o **LDR:**

- 54 Gy în punctul A în două aplicații
- tandem intrauterin (t.+ovoide) 60 Gy în punctul A în 2 aplicații la o săptămână interval în tratamentul curativ;
- cilindru pe tranșă: 40-60 Gy la 0,5 cm profunzime.

- o **HDR:**

- 4 x 7 Gy în punctul A; asociat cu radioterapia externă 30 Gy;
- 70 Gy în 2 aplicații.

Modalități de aplicare:

- preoperatorie: cu 3 zile înainte de histerectomie;
- postoperatorie, pe tranșa vaginală: scade frecvența recidivei vaginale;
- definitivă curativă;
- ca tratament al recidivei vaginale.

- ❖ **RADIOTERAPIA EXTERNĂ**

- tratamentul bolii reziduale pelvine postoperatorii;
- tratamentul adjuvant (postoperator) al pacientelor cu factori prognostici nefavorabili;
- tratamentul paliativ al cancerelor avansate;

- tratamentul recidivei pelvine;
- tratamentul metastazelor osoase.

În sarcoamele uterine rolul radioterapiei rămâne controversat.

Tehnică:

- Whole pelvis : 45 - 50 Gy; 1,8 Gy / fracțiune;
- Ganglioni paraaortici 45 - 50 Gy/ 4 - 5 săptămâni.

COMPLICAȚII:

- rectită;
- piometrită;
- cistouretrită;
- fistule.

• TRATAMENTUL HORMONAL

Adjuvant: în profilaxia recidivelor în adenocarcinoame diferențiate și cu receptori progesteronici pozitivi.

Asociat: cu chimioterapie în recidive și metastaze.

Gestageni:

Provera 300 mg/zi, 1-2 ani;

Depo-Provera 400 mg x 3 /săptămână, 3 luni, apoi 400 mg x 2 /săptămână;

Farlutal 250 mg x 2-4 /zi;

Megestrol 160 mg /zi.

Antiestrogeni: Tamoxifen - în contraindicații sau progresie după progestative.

Hormonoterapie ciclică în adenocarcinoamele moderat diferențiate:

Provera 100 mg x 2/zi, 3 săptămâni, urmată de TMX 20 mg/zi, 3 săptămâni, timp de 1 an.

Blocanții de aromatază: letrozol, anastrozol, exemestane.

• CHIMIOTERAPIA

- Adjuvantă în citologie peritoneală pozitivă, grading 3.
- Paleativ, asociată cu hormonoterapia, în stadii avansate.
- Cisplatin asociat cu doxorubicin.

TRATAMENTUL STADIAL

Stadiul I și II operabil - chirurgie radicală, asociată sau nu cu radioterapie.

- în caz de diferențiere scăzută, invazie profundă miometrială – se asociază radioterapie externă și intracavitară a tranșei vaginale;
- în caz de invazie a istmului și a tranșei vaginale, grading G₁, fără invazie profundă – se asociază radioterapie intracavitară.

Stadiul I-II inoperabil:

Radioterapie radicală asociată intracavitară și externă. Se începe cu radioterapie percutană 30 Gy, aplicație intrauterină HDR 4 x 7 Gy (28 Gy în punctul A) și parametre cu protecție mediană până la 50-60 Gy în punctul B.

Stadiul III:

Ca în stadiul I-II inoperabil; unele stadii III sunt operabile și vor fi urmate de radioterapie.

Stadiul IV: tratament individualizat.

TRATAMENTUL RECIDIVELOR

- limitate la pelvis: chirurgie sau /și radioterapie externă;
- vaginale: radioterapie intracavitară.

TRATAMENTUL METASTAZELOR

- Radioterapie paleativă în metastazele osoase.
- Chimioterapie asociată cu progestative în doze mari 500-1000 mg/ zi.

SUPRAVEGHERE

- Clinică și ecografică – trimestrial în primii 3 ani; semestrial până la 5 ani.
- CA-125:

Recomandări clinice minime necesare pentru diagnosticul, tratamentul și urmărirea pacientului cu cancer al corpului uterin

INCIDENTĂ: Variaza de la 1,6 /100.000 / an în Japonia la 38,5 /100.000 / an în SUA în rândul populației albe.

DIAGNOSTIC: Presupune desfășurarea următoarei scheme de investigații

- Anamneză;
- Examen clinic general;
- Hemoleucogramă completă;
- Markeri tumorali CA 125;
- Examen ginecologic;
- Frotiuri endocavitare (obținute prin grataj sau aspirație);
- biopsia de endometru (efectuată de preferință cu micropipete Cornier);
- ecografia endouterină simplă;
- ecografia endouterină Doppler (stabilește diagnosticul în 99% din cazuri);
- histeroscopia diagnostică (este una din cele mai eficiente metode de diagnostic).

Indiferent de modul cum a fost obținut materialul biptic, examinarea histopatologică se va face în conformitate cu criteriile stabilite de OMS.

STADIALIZARE: Necesită unele explorări paraclinice suplimentare pentru stabilirea categoriilor de T,N,M și anume:

- cistoscopie
- urografie
- rectoscopie
- limfografie
- radiografie pulmonară
- IRM abdominal

TRATAMENT: Pentru stadiile 0 și I cu G₁ și G₂ se recomandă histerectomie totală cu anexectomie bilaterală, dar cu păstrarea vaginului superior. Dacă în câmpul operator există ganglioni suspecti clinic se poate adăuga și limfadenectomia pelvină. De asemenea se vor face prelevări din lichidul peritoneal, dacă acesta există. Pentru pacientele cu G₃ sau cu forme invazive se va face radioterapie adjuvantă postoperatorie 4500-5000 cGy sau polichimioterapie adjuvantă.

Stadiul II impune iradiere externă și internă preoperatorie și, la un interval de maxim 6

săptămâni, intervenție chirurgicală - histerectomie radicală abdominală cu anexectomie bilaterală și limfadenectomie radicală pelvină. În cazul pacientelor cu stare generală alterată ce nu pot suporta o intervenție chirurgicală se va face doar radioterapie.

Recomandări speciale:

- pacientele în std I fără adenopatii clinic evidente beneficiază de brahiterapie intravaginală;
- pacientele în std Ic și II cu G₃ beneficiază de radioterapie externă pelvină cu 50 Gy;
- pacientele cu metastaze anexiale clinic evidențiate și metastaze ganglionare paraaortice necesită o lărgire a câmpurilor de iradiere, cu administrarea unei doze de 45 Gy.

Pentru stadiile III și IV se întâlnesc următoarele situații:

- extensie la anexe, la seroasă sau lavaj peritoneal pozitiv impune: histerectomie radicală abdominală cu anexectomie bilaterală, urmată de radioterapie postoperatorie 45 - 50 Gy;
- extensia la ganglionii pelvini și paraaortici: histerectomie radicală abdominală cu anexectomie bilaterală, urmată de radioterapie pe câmpuri lărgite cu doza totală de 45 Gy;
- extensia la parametre și vagin impune radioterapie externă preoperatorie și polichimioterapie neoadjuvantă, urmate, în cazul unei remisiuni parțiale, de histerectomie lărgită cu anexectomie bilaterală;
- metastazele abdominale impun polichimioterapia ca primă intenție urmată de o eventuală intervenție chirurgicală citoreductivă.

Aceste paciente beneficiază de hormonoterapie asociată polichimioterapiei, care are un efect pozitiv asupra supraviețuirii.

Depo - Provera (Medroxiprogesteron acetat)	1g i.m. /săptămâni
Megace (Megestrol acetat)	40 mg x 2 ori/zi zilnic
Tamoxifen	10 mg x 2 ori/zi zilnic

Neoplasmul de corp uterin metastazat: Dacă recidiva apare la paciente care au fost operate dar nu au fost iradiate, se poate administra radioterapie externă, iar în cazul recidivelor de mici dimensiuni se poate folosi brahiterapia. În cazul în care recidiva apare după tratament chirurgical și radioterapie se poate tenta o exenterație pelvină, iar la pacientele la care s-au identificat receptori hormonali se pot administra megadoze de hormonoterapie (ex. Megace 80-320 mg/zi).

Cu toate aceste eforturi terapeutice, se obțin răspunsuri scurte de 4-6 luni.

Privind regimurile chimioterapice, cel mai eficient este Paclitaxelul în mono-chimioterapie sau asociat:

1. Paclitaxel 250 mg/mp - ziua 1
G-CSF 5 µg /Kgc/zi - ziua 2-13
2. PMF+MPA Carboplatin 300mg/mp/zi i.v. - ziua 1
Metotrexat 30 mg/mp/zi i.v. - ziua 1
5- Fluorouracil 500 mg/mp/zi i.v. - ziua 1

Repetat la 3 săptămâni. Asociat cu Medroxiprogesteron acetat 300 mg/zi p.o. zilnic.

3. Alte scheme terapeutice asociază Etoposid, 5-FU, Cisplatin și Doxorubicină cu o rată de răspuns de 45%.

MONITORIZAREA: se va face prin examen clinic general, examen ginecologic, markeri tumorali și examene radioimagistice – frecvent necaracteristice.

CANCERUL VAGINAL

ANAMNEZĂ

Simptome actuale:

- leucoree,
- sângerări;
- vulvovaginite recidivante.

Anamneză cauzală:

- pesar pentru prolaps genital;
- inflamații cronice;
- precancer cervical;
- VIN (vaginal intraepitelial neoplasia).

Anamneză familială:

- administrare de dietilstilbestrol la mamă;
- benzi transversale vaginale;
- adenoză vaginală;
- stenoză tubară;
- zonă de transformare atipică;
- adenocarcinom cu celule clare.

STARE PREZENTĂ

Predilecție: vârsta peste 60 ani.

Forme clinice la prezentare:

- nodulare,
- ulcerative;
- exofitice - verucos.

Extensie și metastazare

- contiguitate;
- limfatică: 1/3 superioară, similar cu neoplasmul de col; 1/3 inferioară, similar cu neoplasmul vulvar.

HISTOLOGIE

- Carcinom scuamos;
- Carcinom cu celule mari;
- Adenocarcinom: cu celule clare;
- Rbdomiosarcom (sarcom botrioid) la copil;
- Melanom.

DIAGNOSTIC

- clinic;
- citologic;
- biopsie.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL:

- extensie de la cancerul de col.

TRATAMENT

- chirurgical: histerectomie radicală pentru 1/3 superioară,
- radioterapie,
- brahiterapie intracavitară - implant interstițial 70-80 Gy la 0,5 cm,
- radioterapie externă individualizată:
 - postoperator 45-50 Gy,
 - definitivă 60 Gy.

Tratament stadial:

Stadiul 0 chirurgie sau implant interstițial;

I ≤ 2 cm - implant;

II > 2 cm - radioterapie externă și implant;

III – IV radioterapie externă 50 Gy asociată cu implant interstițial 20-30 Gy.

COMPLICAȚII

- fistule,
- stricturi uretrale,
- stricturi rectale.

REZULTATE- PROGNOSTIC – supraviețuire 35-50 % la 5 ani.

SUPRAVEGHERE

- clinică și citologică, semestrial.

PROFILAXIE

- a precancerului de col uterin și vulvar;
- ablație laser în leziuni unifocale;
- brahiterapie intracavitară cu cilindru în leziunile plurifocale.

STADIALIZARE VAGIN (1CD-O C-52)**Clasificare clinică - T - tumora primară**

TNM	FIGO	
T _x		Tumora primară nu poate fi evaluată
T ₀		Fără dovezi de tumoră primară
T _{is}	O	Carcinom in situ (preinvaziv)
T ₁	I	Tumoră limitată la vagin
T ₂	II	Tumora invadează țesuturile paravaginale, dar nu se extinde la peretele pelvin
T ₃	III	Tumora se extinde la peretele pelvin

T ₄	IV A	Tumora invadează mucoasa vezicii urinare sau a rectului și / sau extinde în afară de pelvisul adevărat. NOTĂ: prezența edemului bulos nu este suficientă pentru a clasifica tumora ca T ₄ .
M ₁	IV B	Metastaze la distanță

N - ganglioni limfatici regionali

N_x - ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați

N₀ - fără metastaze în ganglionii limfatici regionali

N₁ - metastaze în ganglionii limfatici regionali.

Ganglionii limfatici regionali sunt:

- 2/3 superioare ale vaginului: ggl pelvini (obturatori, iliaci interni, iliaci externi)
- 1/3 inferioară a vaginului: ggl inghinali și femurali.

M - metastaze la distanță

M_x – metastazele la distanță nu pot fi evaluate

M₀ – fără metastaze la distanță

M₁ – metastaze la distanță

STADIALIZARE TNM

STADIUL 0	T _{is}	N ₀	M ₀
STADIUL I	T ₁	N ₀	M ₀
STADIUL II	T ₂	N ₀	M ₀
STADIUL III	T ₁	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀ , N ₁	M ₀
STADIUL IV A	T ₁	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₂	M ₀
	T ₄	Orice N	M ₀
STADIUL IV B	Orice T	Orice N	M ₁

CANCERUL VULVAR

ANAMNEZĂ

Anamneză actuală:

- dureri;
- sângerări;
- prurit;
- menarhă tardivă-menopauză precoce.

Anamneză cauzală:

- Precancerul vulvar : poate coexista cu leziuni displazice cervicale și vaginale.
 VIN (vulvar intraepithelial neoplasia),
 VIN I - II: displazie cu evoluție spre CIS și cancer invaziv în 10-20 % din cazuri;
 VIN III : CIS - papilomatos, eritroplazia. b. Bowen, multicentric, cu extensie superficială - microcancerul invaziv; poate coexista cu CIS.
- Distrofia vulvară : poate fi asociată sau nu cu atipii epiteliale:
 VIN I - distrofie hipertrofică: leucoplazie cu evoluții în 2 stadii - hipertrofic și apoi atrof. Kraurozisul vulvar poate fi faza finală a leucoplaziei (50 %) sau poate evolua spre leucoplazie până la 10 ani,
 - distrofia atrofică: lichen scleros și atrofie, Kraurozis.
 VIN II - distrofie mixtă atrofică (lichen scleros cu focare de hiperplazie epitelială);
 - alte distrofii: - vulvita atrofică,
 - vulvita diabetică.
 Leziunile virotice: papilloma virusuri: condilomul plan, papuloza Bowenoidă, condiloma acuminata, tumora Buschke - Lowenstein (condilomul gigant).

STAREA PREZENTĂ

- Forme clinice de prezentare:

- uni- / multi-centric: local sau pe tractul genital extern; bilateral;
- exofitic papilar sau verucos;
- nodular - infiltrativ;
- ulcerat;
- cu adenopatii metastatice.

EXTENSIE ȘI METASTAZARE:

- regională: anus, vagin, paracolpos;
- limfatică ganglionară: la început în ganglionii inghinali superficiali, apoi penetrează fascia cribriformă spre ganglionii inghinali profunzi Cloquet și apoi în cei pelvini; zona anterioară poate duce direct în ganglionii profunzi.

HISTOLOGIE

- Carcinom spinocelular.
- Adenocarcinom sau carcinom adenoid-chistic al glandelor Bartholin sau Skene.
- Melanom malign nodular și cu extensie superficială.

DIAGNOSTIC:

- clinic;

- citodiagnostic - testul cu albastru de toluidină;
- biopsie țintită colposcopic cu test Lahm-Schiller.

DIAGNOSTIC DIFERENTIAL:

- eczeme,
- vulvita diabetică,
- vulvita candidozică.

Tratamentul recidivei postoperatorii:

- implant interstițial pentru recidivele de dimensiuni mici: 50 Gy în 7 zile la 0,5 cm profunzime;
- radioterapie externă: 45-50 Gy.

STADIALIZAREA CANCERULUI VULVAR (ICD-O C-51)

T = tumoră primară

T₀ fără dovezi de T primară.

T_{is} carcinom in situ (preinvaziv).

T₁ tumoră limitată la vulvă sau la vulvă și perineu, ≤ 2 cm în cea mai mare dimensiune.

T_{1a} tumoră limitată la vulvă sau la vulvă și perineu, ≤ 2 cm în cea mai mare dimensiune, cu invazie stromală, dar nu mai mult de 1 mm.

NOTĂ: profunzimea invaziei se definește prin măsurarea tumorii de la joncțiunea stromă-epiteliu până la cel mai profund punct al invaziei.

T_{1b} tumoră limitată la vulvă sau la vulvă și perineu, ≤ 2 cm în cea mai mare dimensiune și cu invazie stromală peste 1 mm.

T₂ tumoră limitată la vulvă sau la vulvă și perineu, > 2 cm în cea mai mare dimensiune.

T₃ tumora invadează oricare din următoarele organe: uretra inferioară, vaginul, anusul.

T₄ tumora invadează oricare din următoarele: mucoasa vezicală, rectală sau a uretrei superioare, sau este fixată la pubis.

N = ganglioni limfatici

N₀ - fără metastaze în ganglionii limfatici regionali

N₁ - adenopatie regională unilaterală

N₂ - adenopatie regională bilaterală.

Ganglionii limfatici regionali sunt: - ganglionii femurali;
- ganglionii inghinali

M = metastaze la distanță

M₀ - fără metastaze la distanță

M₁ - metastaze la distanță (incluzând metastazele în ganglionii limfatici pelvini)

STADIALIZARE TNM

STADIUL 0	T _{is}	No	Mo
STADIUL I	T ₁	No	Mo
STADIUL I A	T _{1a}	No	Mo
STADIUL I B	T _{1b}	No	Mo

STADIUL II	T ₂	N ₀	Mo
STADIUL III	T ₁	N1	M0
	T ₂	N1	Mo
	T ₃	No, N1	Mo
STADIUL IV A	T ₁	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₂	Mo
	T ₄	Orice N	M ₀
STADIUL IV B	Orice T	Orice N	M1

FACTORI PROGNOSTICI: mărime, profunzimea invaziei, tipul histologic, invazie ganglionară limfatică și numărul de ganglioni invadați.

TRATAMENT

- ❖ Precancer: Fotovaporizare, urmată de 5-FU cremă 5 % x 2 pe săptămână, 6 luni.
- ❖ Chirurgical
 - vulvectomie unilaterală cu limfadenectomie;
 - vulvectomie totală cu limfadenectomie inghinală bilaterală;
 - 20-30 % din pacientele cu ganglioni inghinali profunzi pozitivi au metastaze ganglionare pelvine.
- ❖ Radioterapie:
 - primară pentru tumori peste 4 cm cu electronoterapie 6 - 9 MeV cu 60 - 70 Gy pe regiunea vulvară și 45 - 50 Gy pe ariile ganglionare, urmată de implant interstițial într-un plan cu doza maximă cumulată 75 Gy. În cazul tumorilor mici, sub 2 cm, fără invazie clinică a ganglionarilor, se iradiază ariile ganglionare cu 45-50 Gy;
 - postoperatorie în cazul tumorectomiei, localizării anterioare sau posterioare și / sau a ganglionilor pozitivi: 45 - 50 Gy cu boost până la 55-60 Gy pe câmpuri reduse (fig. 21).
NOTĂ: Când ganglionii profunzi sunt invadați, se include și pelvisul.
- ❖ Chimioterapie
 - preoperatorie cu CIS-P / MITO-C / 5-FU asociată cu radioterapie;
 - adjuvantă postoperatorie.

TRATAMENTUL STADIAL:

- o pentru tumori sub 1 cm și sub 5 mm profunzime cu ganglioni negativi: excizie locală ± grefă.
- o Stadiul I - excizie largă sau vulvectomie simplă.
- o Stadiile II-III - chirurgie radicală, urmată de radioterapie.
- o Stadiul IV - radioterapie preoperatorie și chirurgie radicală.
- o Tratamentul recidivei postoperatorii:
 - implant interstițial pentru recidivele de dimensiuni mici: 50 Gy în 7 zile la 0,5 cm profunzime,
 - radioterapie externă - 45-50 Gy.

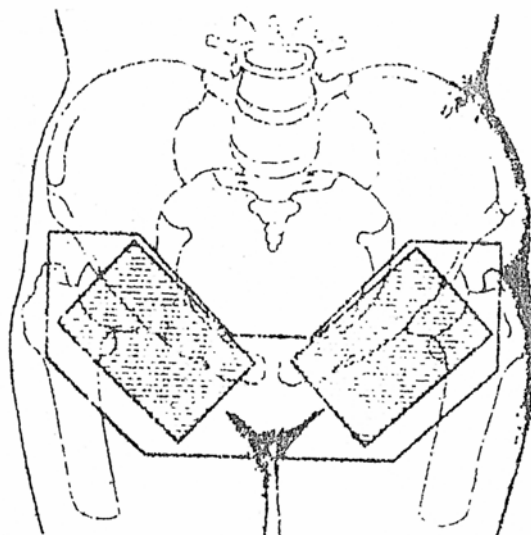


Figura 21. Localizarea câmpurilor pentru iradierea în cancerul vulvar – hașurat boost.

COMPLICAȚII

- fistule limfatice;
- edem cronic al membrelor inferioare;
- radionecroze;
- infecții.

REZULTATE ȘI PROGNOSTIC

Supraviețuirea generală este de 50 % la 5 ani.

SUPRAVEGHERE

Clinică, colposcopică și citologică trimestrială în primii 3 ani, ulterior semestrial până la 5 ani.

CANCERUL OVARIAN

ANAMNEZĂ

Simptome actuale:

- nu există simptome precoce,
- dismenoree,
- dureri pelvine;
- simptome urinare;
- simptome digestive necaracteristice;
- semne hormonale: hiperestrogenism, masculinizare;
- sindrom de ovar palpabil postmenopauză;
- scădere în greutate;
- ascită.

ANAMNEZĂ CAUZALĂ:

- subfertilitate, celibatate sterile, nuligeste, nulipare,
- iradiere pelvină
- ovare polichistice cu anovulație,
- numărul total de cicluri ovulatorii (incessant ovulation),

ANAMNEZĂ FAMILIALĂ:

- sindrom cancer familial tip Lynch I, prin genă BRCA 1,
- disgenezie gonadică: 46 XY, 46 XO;
- sindrom Peutz-Jeghers.

STARE PREZENTĂ

- masă ovariană nedureroasă, relativ imobilă, bilaterală în 15-30 % din cazuri;
- chisturi peste 5 cm.

PREDILECȚII

- cancer frecvent, în creștere la rasa albă;
- apare la orice vârstă, cu o frecvență crescută peste 40 de ani,
- tumorile germinale apar la 20-30 de ani

LOCALIZARE : ICD-0 C56 - bilateral 30 % seros, 15 % mucinos.

EXTENSIE ȘI METASTAZARE

- transcelomică - peritoneală prin (fig. 22).
 - implantare pe epiploon;
 - contiguitate;
- transdiafragmatică pleurală;
- limfatică: ganglionii iliaci interni, externi, lomboaortici;
- hematogenă: pulmon.

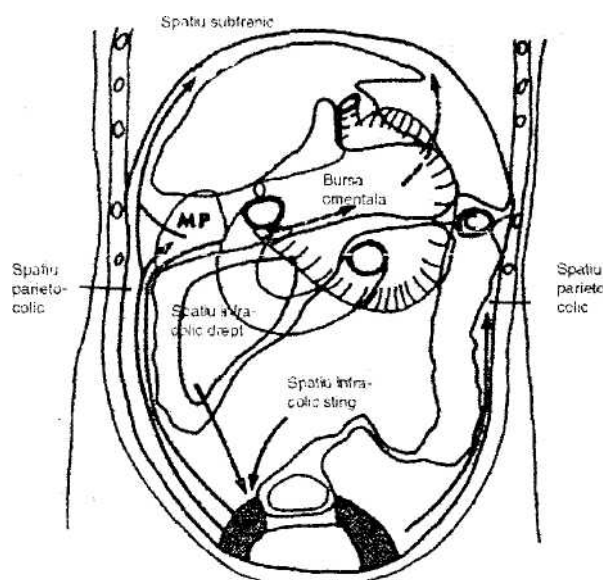


Figura 22. Diagrama fluxului fluidului intraperitoneal

HISTOPATOLOGIE:

1. Tumori epiteliale

1.1. Tumori seroase maligne

- adenocarcinom, chist adenocarcinom seros,
- adenofibrom malign, chistadenofibrom.

1.2. Tumori mucinoase maligne

- adenocarcinom, chistadenocarcinom mucinos,
- adenofibrom malign, chistadenofibrom.

1.3. Tumori endometriale maligne

- carcinoame;
- sarcoame;
- tumoră mixtă mezodermică (mulleriană);
- carcinom cu celule clare (mezonefroide),
- tumoră Brenner.

2. Tumori ale cordoanelor sexuale și stromale

2.1. Tumori ale celulelor granuloase și stromale.

2.2. Tumori cu celule Sertoli-Leydig (androblastoame).

3. Tumori cu celule lipidice (lipoidice)

3.1. Tumori cu celule germinale

- disgerminoame;
- teratoame:
 - imatur
 - matur: solid, chistic (chist dermoid) benign - malignizat;
 - monodermic și specializat:
 - carcinoid,
 - struma ovarii
- tumora sinusului endodermic (Yolk-sack);
- carcinomul embrionar

- coriocarcinom
- poliembrioame.

3.2. Gonadoblastomul.

Malignități de graniță (borderline) - 15 % cazuri, cu cel puțin două trăsături:

- stratificarea liniilor epiteliale ale papilelor;
- formarea de proiecții papilare;
- pleomorfism epitelial;
- atipii;
- activitate mitotică.

FORME CLINICE LA PREZENTARE:

- Tumori chistice cu suprafață papilară;
- Tumori solide
 - cu ascită;
 - ca urgențe: ruptură, torsiune, hemoragii;
 - cu semne hormonale.

DIAGNOSTIC:

1. clinic;
2. ecografic: (Doppler); chiste peste 5 cm cu CA 125 crescut;
3. celioscopie;
4. CT;
5. laparotomie diagnostică și de bilanț;
6. CA 125 > 60 – 200 u/ml.

Diagnostic diferențial:

Condiții asemănătoare tumorilor:

1. chiste foliculare;
2. chiste de corp galben: în sarcină, persistent;
3. chiste tecale luteinice asociate cu coriocarcinom, clomife;
4. chiste endometriale (chocolate-cyst);
5. abcese tuboovariene;
6. fibroame - ovare polichistice.

Metastaze ovariene de la cancer mamar, endometru, digestive (Krukenberg);

7. Carcinomul tubar;
8. Mezoteliomul peritoneal multifocal;
9. Tumori benigne: - chistadenom, chist dermoid;
10. chistul mucinos cu pseudomixoma peritonei;
11. carcinomatoză peritoneală primară papilară (sd. Kannerstein).

STADIALIZARE OVAR (ICD - O - C56)

TUMORA PRIMARĂ

TNM	FIGO	
T _x		Tumora primară nu poate fi evaluată.
T ₀		Fără dovezi ale tumorii primare.
T ₁	I	Tumură limitată la ovare.
T _{1a}	IA	Tumură limitată la un ovar; capsulă intactă, fără tumoră pe suprafața ovariană; absența celulelor maligne în lichidul de ascită sau de lavaj peritoneal.
T _{1b}	1B	Tumură limitată la ambele ovare; capsulă intactă, fără tumoră pe suprafața ovariană; absența celulelor maligne în lichidul de ascită sau de lavaj peritoneal.
T _{1c}	I C	Tumură limitată la unul sau ambele ovare, asociată cu oricare din următoarele: ruptura capsulei, tumoră pe suprafața ovariană, celule maligne în lichidul de ascită sau de lavaj peritoneal.
T ₂	II	Tumora localizată la unul sau ambele ovare, cu extensie pelvină.
T _{2a}	II A	Extensie și/sau implantare pe uter și/sau trompă(e). Absența celulelor maligne în lichidul de ascită sau de lavaj peritoneal.
T _{2b}	IIB	Extensie la alte țesuturi pelvine; absența celulelor maligne în lichidul de ascită sau de lavaj peritoneal.
T _{2c}	II C	Extensie pelvină (2a sau 2b), cu celule maligne în lichidul de ascită sau de lavaj peritoneal.
T ₃ sau / și N ₁	III	Tumură localizată la unul sau ambele ovare cu metastaze peritoneale, confirmate microscopic, în exteriorul pelvisului și / sau metastaze în ganglionii regionali.
T _{3a}	III A	Metastaze peritoneale microscopice în exteriorul pelvisului.
T _{3b}	III B	Metastaze peritoneale macroscopice în exteriorul pelvisului ≤ 2 cm în cea mai mare dimensiune.
T _{3c} și / sau N ₁	III C	Metastaze peritoneale în exteriorul pelvisului > 2 cm în cea mai mare dimensiune și /sau metastaze în ganglionii limfatici regionali.
M ₁	IV	Metastaze la distanță (excluzând metastazele peritoneale).

NOTĂ: Metastazele în capsula hepatică sunt T3/Stadiul III, metastazele în parenchimul hepatic sunt M₁/Stadiul IV. Pleurezia trebuie să aibă citologie pozitivă pentru a fi M₁/Stadiul IV.

N - ganglionii limfatici regionali

N_x ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați;

N₀ absența MTS în ganglionii limfatici regionali;

N₁ prezența MTS în ganglionii limfatici regionali.

pN₀ Examinarea histologică al unui specimen de limfadenectomie pelvină va include în mod normal 10 sau mai mulți ganglioni limfatici. Atunci când ganglionii limfatici sunt negativi, dar numărul care trebuie în mod normal examinat nu este îndeplinit se clasifică prin pN₀.

Ganglionii limfatici regionali sunt: hipogastrici, iliaci comuni, iliaci externi, sacrali, paraaortici și inghinali.

M - Metastaze la distanță

M_x - nu pot fi evaluate;

Mo - absente;

M₁ - prezente,

STADIALIZAREA TNM

IA	T1a	No	Mo
IB	T1b	No	Mo
IC	T1c	No	Mo
II A	T2a	No	Mo
II B	T2b	No	Mo
II C	T2c	No	Mo
III A	T3a	No	Mo
III B	T3b	No	Mo
III C	T3c	No	Mo
	Orice T	N1	Mo
IV	Orice T	Orice N	M1

Markeri prognostici:

- CA 125
- alfafetoproteina în teratoame cu componentă vitelină sau sinus endodermic;
- β -HCG în coriocarcinomul extraembrionar;
- P-110, glicoproteina marker a chimiorezistenței,
- Ploidie ADN și fracția de fază S.

Factori prognostici:

- Vârsta;
- gradul histologic, stadiul și volumul bolii reziduale după chirurgie citoreductivă;
- tumorile cu celule clare au un prognostic mai rău;
- subtipul histologic,
- capsula ruptă - ascită - citologic peritoneală pozitivă;
- markeri prognostici experimentali: ploidia, amplificarea protoncogenei Her-2/neu.

TRATAMENT

Principii generale: tratamentul multimodal a ameliorat supraviețuirea.

Tratamentul chirurgical:

- laparotomie exploratorie;
- histerectomie abdominală cu salpingoovariectomie bilaterală, omentectomie ± limfadenectomie; vezi anexele 1, 2 și 3 (V Ghilezan, G Peltecu, I Munteanu)
- chirurgie citoreductivă (debulking) după chimioterapia de inducție; laparotomie „second-look” pentru restadializare și citoreducție la 4-6 luni de la intervenția primară.

Rezultatul chirurgiei:

- fără restanță macroscopică;
- cu restanțe < 5 mm;
 < 2 cm, pelvin sau abdominal,
 >2 cm sau inoperabil.

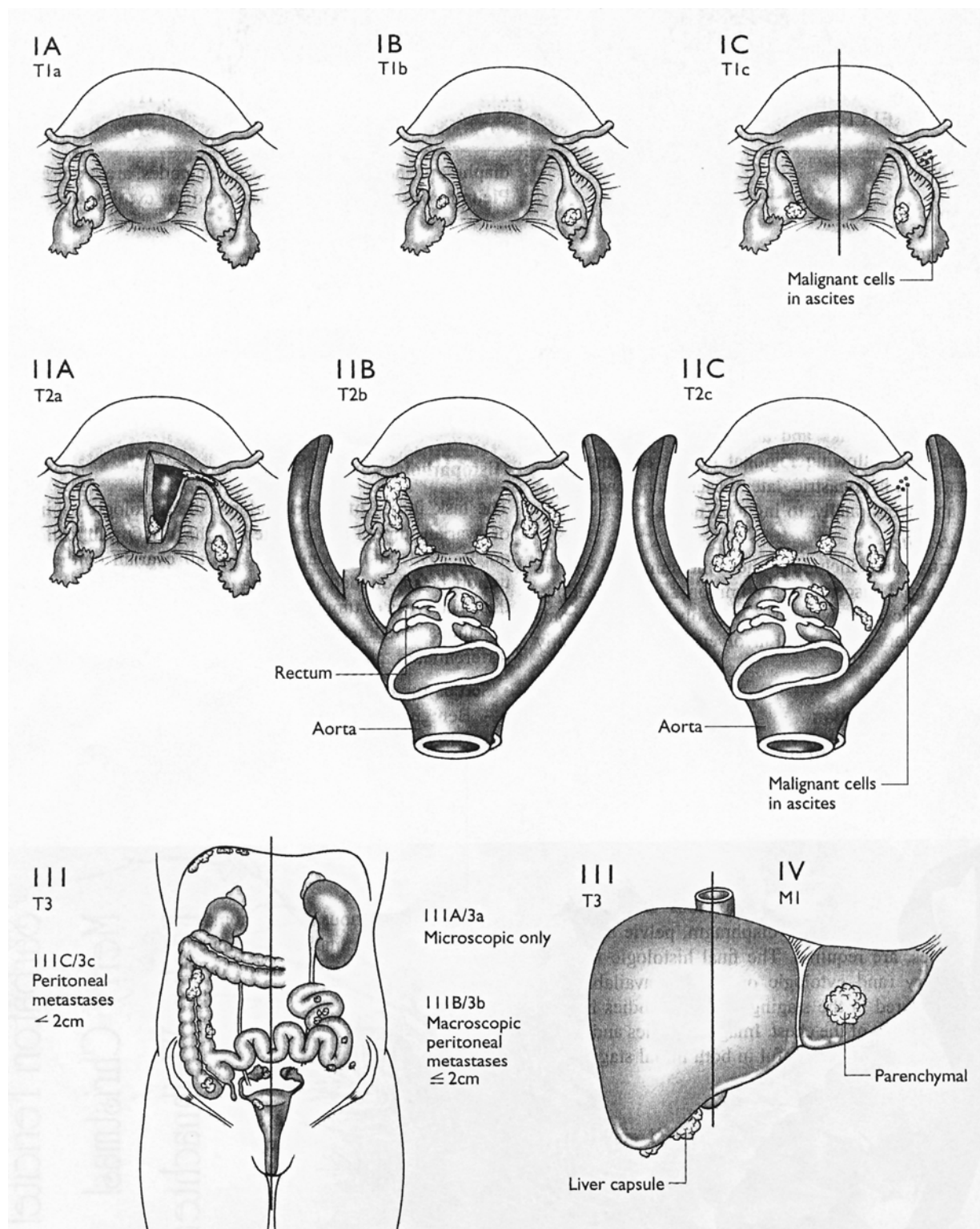


Figura 23. Neoplasm de ovar (APM Heintz, F Odicino et al). Stadializarea FIGO și TNM.

RADIOTERAPIA EXTERNĂ

Indicații reduse:

- boală localizată inoperabilă persistentă după chimioterapie;
- restanțe sub 2 cm;

Carcinomul mucinos este radiorezistent.

Tumori germinale și gonadele stromaie sunt sensibile.

Tehnică:

- open-field pelviabdominal: 26-28 Gy pe întreg abdomenul și 45-50 Gy pelvis, cu protecția rinichilor la 15 Gy și ficatului la 20 Gy;
- moving-strip.

Radioizotopi intraperitoneal: P^{32} în doză de 7-10 mCi.

Chimioterapie:

1. Compuși de platinum — Cisplatin, Carboplatin
2. Taxani — paclitaxel, docetaxel
3. Etoposid

Indicații:

- Chimioterapie adjuvantă — în stadiile I - G3, II, III.
- Chimioterapie neoadjuvantă în tumorile primare inoperabile.
- Chimioterapia intraperitoneală: CIS-P 200 mg /m² în 2l glucoză 5 %;
- Consolidarea remisiunii complete;
- Adjuvant în stadiul I G2 - G3;
- Boală minimă reziduală < 1 cm.

Chimioterapia recidivelor, de linia a II-a.

TRATAMENTUL STADIAL:

- Stadiile precoce:
 - I-A-B-G₁: chirurgical radical;
 - I C, I-G2-G3: chirurgical cu chimioterapie adjuvantă;
 - II-III : chirurgie citoreductivă și chimioterapie adjuvantă.
- Stadiile avansate:
 - III-IV: chirurgie citoreductivă și chimioterapie.

Tratamentul recidivei: chimioterapie de linia II și chirurgie.

COMPLICAȚII

- ocluzii;
- complicații chimioterapice: - sistemice;
 - intraperitoneale: aderențe, ileus, infecții,
- complicații radioterapice abdominale.

PROGNOSTIC:

Supraviețuire la 5 ani pentru toate stadiile - 30 %.

Stadiul II 45 %; G1 60 %, G3 20 %

Stadiul III 20 %.

PLANIFICAREA RADIOTERAPIEI CANCERULUI OVARIAN

ROLUL RADIOTERAPIEI

Datorită diseminării procesului neoplazic pe calea lichidului peritoneal, iradierea interesează întreaga cavitate abdominală, indiferent de extinderea macroscopică a leziunilor. Volumul foarte mare care trebuie iradiat scade toleranța pacienților și limitează dozele care pot fi administrate.

Indicația radioterapiei postoperator a fost când nu există leziuni reziduale, sau în cazul leziunilor reziduale cu diametru maxim de 2 cm. Peste aceste dimensiuni, dozele care pot fi administrate fără incidente sau complicații majore sunt insuficiente pentru obținerea controlului local. În prezent radioterapia în cancerul ovarian a fost aproape în întregime înlocuită de chimioterapie.

Primul pas terapeutic îl reprezintă laparotomia și stadializarea exactă.

În stadiul I A, în tumorile bine diferențiate, radioterapia este indicată numai în cazul prezenței factorilor prognostici nefavorabili.

În stadiul II - iradierea abdomenului și /sau a pelvisului.

În stadiul III se poate folosi țintit, pe restanțele după operație "Second-look".

În cazul disgerminoamelor, iradierea este asemănătoare cu cea din seminomul testicular, cu doze între 30-40 Gy / 1,8-2 Gy / 4-5 săptămâni, la nivelul pelvisului și a ganglionilor lomboaortici.

Complicațiile terapiei:

Stenoza intestinală: 3-5 %.

Hepatopatie radică: la doze peste 24 Gy.

Nefropatie radică: la doze peste 20 Gy sau 18 Gy când este asociată și chimioterapie.

POZIȚIONAREA PACIENTEI (Simulator)

- Decubit dorsal, decubitusul ventral, în cazul "open field" permite marcarea mai precisă a blocurilor de protecție renale.
- Marcarea rinichiului și ficatului urografic, ecografic, scintigrafic.
- Stabilirea și marcarea câmpurilor de iradiere sub fluoroscopie: vor fi tatuate: RC (raza centrală) și la fiecare 10 cm lateral, cranial și caudal de RC.
- Radiografii de simulare PA sau AP cu marcarea organelor de risc pentru stabilirea blocurilor de protecție. Sunt necesare stabilirea DFP, diametrul corpului la nivelul RC, 2 cm cranial de limita caudală a câmpului și 2 cm caudal de limita cranială a câmpului.

VOLUME ȚINTĂ

- Pelvisul:
 - cranial - discul intervertebral L4 – L5;
 - caudal - marginea inferioară a găurilor obturatorii
 - lateral - o linie pe marginea laterală a găurii obturatorii spre spina iliacă antero-superioară;
 - ventral - marginea anterioară a simfizei;
 - dorsal - sacral.
- Abdomenul: în totalitate:
 - cranial - de la 1 cm deasupra cupolei diafragmatice drepte superior în expir;
 - lateral - până la peretele abdominal;

- caudal - marginea inferioară a simfizei
- Ganglionii - ganglionii lomboaortici și iliaci.

Tehnici de iradiere:

1. Tehnica Moving-Strip. Este varianta de telecobaltoterapie inițiată la Princess Margaret Hospital din Toronto (fig. 24).

Tratamentul este început cu iradierea pelvisului pe 2 câmpuri anteroposterioare. Se iradiază zilnic ambele câmpuri cu o doză zilnică de 2,25 Gy, doza totală 22,5 Gy, administrată în 10 fracțiuni.

Se continuă iradierea pe benzi anteroposterioare de 2,5 cm lățime, mergând treptat de la limita superioară a abdomenului până la limita inferioară a pelvisului.

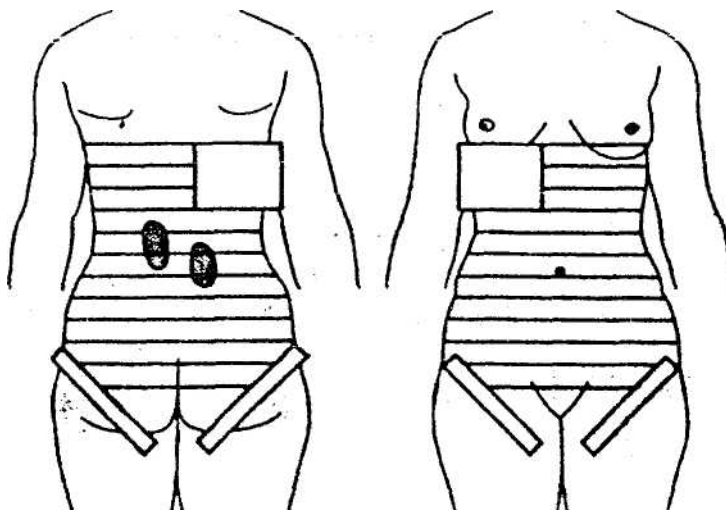


Figura 24. Tehnica "moving-strip"

Iradierea se începe cu prima bandă, în a doua zi adăugându-se banda a doua, în a treia zi banda a treia, în a patra zi a patra bandă.

Volumul de iradiat are astfel o lățime de 2,5 – 5 – 7,5 și 10 cm. După 10 fracțiuni administrate pe prima bandă, aceasta este scoasă din câmpul de iradiere, adăugându-se banda a cincea. Se repetă același lucru de fiecare dată când o bandă a fost iradiată cu 10 fracțiuni, adăugându-se una nouă, spre limita inferioară a pelvisului, lățimea volumului scăzând treptat de la 10 cm la 7-5 și 2,5 cm, ultima bandă.

Posterior se protejează rinichii cu blocuri de plumb.

Ritm de iradiere: ambele câmpuri se iradiază zilnic, ca în iradierea pelvisului.

Fracționarea dozei: doza zilnică 2,25 Gy.

Doza totală: - abdomen superior 22,5 Gy,

- pelvis 45,2 Gy.

2. Tehnica pe câmpuri extinse (open field) - "baia abdominală" (fig. 25)

Câmpuri opuse AP - izocentrice.

În prima etapă se iradiază pe câmpuri extinse anterior și posterior.

Ritm de iradiere :

- ambele câmpuri zilnic
- doza pe fracțiune 1,5 Gy
- doza totală 30 Gy
 - o abdomen superior 30-35 Gy
 - o pelvis 50-55 Gy.

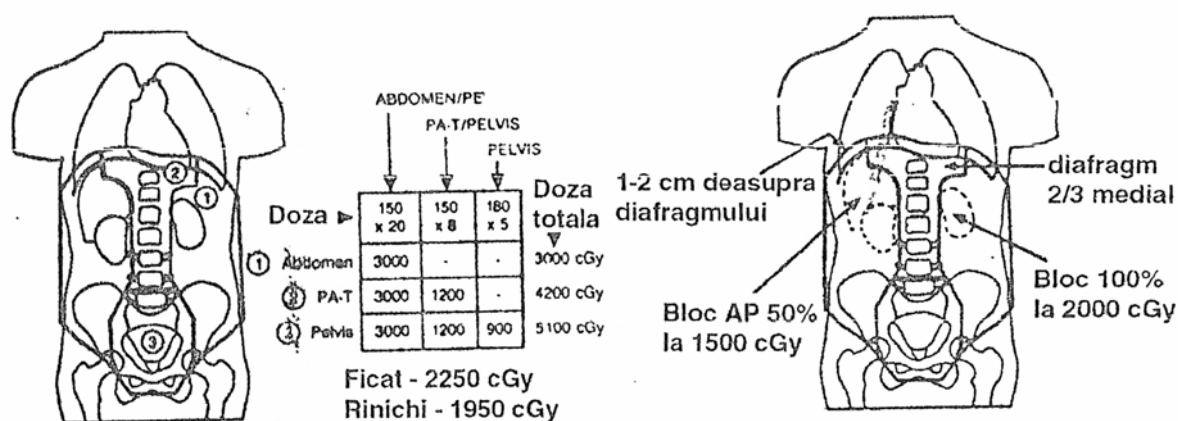


Figura 25. Tehnica "open field" de iradiere a întregului abdomen, cu boost pelvin și paraaortico-diafragmatic ("T").

În a doua etapă, se iradiază pelvisul prin 2 sau 4 câmpuri, cu doze zilnice de 2 Gy, care au pondere egală pe fiecare câmp, până la o doză totală de 20 Gy.

Protecția organelor critice: cu blocuri de plumb (5 straturi de semiînjumătățire).

- după 12 Gy pe câmpul posterior, se face protecția renală,
- după 20 Gy se face protecția regiunii hepatice pe ambele câmpuri ventral și dorsal.

3. Tehnica iradierii abdomenului prin "open field" cu "boost" pe regiunile pelvine, paraaortice și diafragmatice mediale (2/3).

- iradierea întregii cavități peritoneale - 150 cGy /fracțiune x 20, 30 Gy;
- iradierea paraaortică, 2/3 mediale diafragmatice și pelvis, câmpul are forme literei T 150 cGy /fracțiune x 8; doză totală = 12 Gy;
- iradierea pelvisului 180 cGy /fracțiune x 5, 900 cGy
 - DT abdomen : 30 Gy
 - Paraaortic : 42 Gy
 - Pelvis : 51 Gy

Această tehnică poate fi utilizată și în iradierea cancerului de endometru cu factori de risc; 10 % din bolnave prezintă toxicitate gastrointestinală acută, necesitând întrerupere. În acest caz în tehnica Martinez se iradiază suplimentar și vaginul.

4. Tehnica iradierii separate a pelvisului și etajului superior al abdomenului este rar folosită. Pelvisul se iradiază prin 4 câmpuri, iar abdomenul superior numai prin 2 câmpuri anteroposterioare.

Ritm de iradiere:

- abdomenul superior se iradiază zilnic pe ambele câmpuri;
- pelvisul se iradiază zilnic pe 2 câmpuri opuse în ritm 2/1 pentru câmpurile anteroposterioare.

Fracționarea dozei și doză totală:

- Doza zilnică - abdomen superior 1 - 1,4 Gy
 - pelvis 1,6 - 1,7 Gy
- Doza săptămânală:
 - abdomen superior 5 - 7 Gy
 - pelvis 8 - 8,5 Gy

- Doza totală:
 - abdomen superior 30 - 35 Gy
 - pelvis 50 - 55 Gy.

Recomandări ESMO clinice minime pentru diagnostic, tratament precum și în caz de recidivă în cancerul ovarian

INCIDENȚA: Rata incidenței cancerului ovarian în Uniunea Europeană este 17/100000
Rata mortalității - 12 cazuri/100000 femei/an .

- vîrsta medie în momentul diagnosticului - 63 ani
- incidența crește cu vîrsta și atinge punctul maximal în decada a 8-a
- între 70-74 ani incidența specifică vîrstei este de 57 cazuri/100000 /femei/an;

DIAGNOSTIC: Diagnosticul de certitudine al cancerului ovarian epitelial necesită actul chirurgical. Diagnosticul patologic trebuie făcut în concordanță cu clasificarea OMS.

Subtipurile stabilite:

- seros;
- mucinos;
- endometroid;
- cu celule clare;
- Brenner;
- mixt;
- carcinoame nediferențiate;

STADIALIZAREA: Necesită laparotomia cu examinarea întregii cavități abdominale.

Dacă boala pare să fie limitată la ovar, se impune, alături de lavajul peritoneal, biopsia peritoneului diafragmatic, a spațiilor paracolice, peritoneului pelvin, ganglionilor paraaortici și pelvini, omentului infracolic.

Dacă este posibil, chirurgia ar trebui efectuată de un ginecolog specializat în ginecologie oncologică.

Stadializarea - utilizează clasificarea Comitetului Asociat American pentru cancer (AJCC) și FIGO:

- Stadiul I - limitat la ovare
 - o I a - un ovar
 - o I b - ambele ovare
 - o I c - capsula nu mai este intactă, tumora pe suprafață sau lavaje pozitive
- Stadiul II – extensie în pelvis
 - o II a - uter, trompe
 - o II b - alte țesuturi pelvine
 - o II c - lavaje pozitive, ascită.
- Stadiul III - extensie abdominală și/sau la nivelul ganglionilor regionali
 - o III a - metastaze peritoneale microscopice
 - o III b - metastaze peritoneale < 2 cm și / sau ganglioni regionali invadați
- Stadiul IV - Metastaze la distanță în afara cavității peritoneale.

FACTORI DE PROGNOSTIC:

- volum tumoral mic;
- vârsta tânără;
- status de performanță bun;
- tip celular altul decât tipul mucinos sau cu celule clare;
- tumoră bine diferențiată;
- absența ascitei;
- grad scăzut de diferențiere 1-2;
- ascita minimală;
- subgrupe a / b versus c;
- tipul celular altul decât cu celule clare sunt considerate factori de prognostic bun pentru pacientele cu stadiul I de boală.

Anterior actului chirurgical și / sau chimioterapiei sunt indicate:

- tomografia computerizată abdomino – pelvină;
- radiografie pulmonară;
- antigen CA 125;
- hemoleucograma completă;
- biochimie pentru aprecierea funcției hepatice și renale.

PLAN TERAPEUTIC:

Selectarea tipului de intervenție chirurgicală și terapiei postoperatorii (chimioterapie și/sau radioterapie) depinde de stadiul bolii și de alți factori de pronostic clinico-patologici. Stadiile precoce sunt după FIGO I și II.

- Intervenția chirurgicală trebuie să includă: histerectomia cu salpingo-ooforectomie bilaterală, omentectomie, biopsii menționate anterior.

La pacientele tinere cu tumori unilaterale (stadiile Ia) și histologie favorabilă, pentru conservarea fertilității se indică salpingo-ooforectomie unilaterală, fără risc de recurență. Este necesară biopsia „în pană” a ovarului controlateral.

- Stadiul I a / b – pentru tumori bine diferențiate, histologie alta decât cu celule clare, chirurgia singură este tratamentul adecvat.
- Stadiul I a / b – pentru tumori slab diferențiate, tip histologie cu celule clare, precum și stadiul FIGO Ic: tratamentul adecvat este chirurgia optimală și chimioterapia adjuvantă.
- Stadiul II FIGO - chirurgia care să îndepărteze procesul tumoral în totalitate sau în cea mai mare parte urmată de chimioterapie.

Chimioterapie - opțiuni:

Cisplatin 100 mg/m^2 + Ciclofosfamida 1000 mg/m^2 x 4 cicluri

Combinatia Cisplatin 50 mg/m^2 sau 100 mg/m^2 + Epidoxorubicina 60 mg/m^2 + Ciclofosfamida 600 mg/m^2 are o toxicitate crescută fără beneficii asupra duratei de supraviețuire.

- Carboplatin AUC 5 sau 6 la 3 săptămâni x 6 cicluri.
- Carboplatin AUC-7,5 (sau Cisplatin 75 mg/m^2) + Paclitaxel 175 mg/m^2 , în 3 ore, repetat la 3 săptămâni x 6 cicluri
- Stadiul III FIGO - Boala avansată – chirurgia ar trebui să includă histerectomia totală și salpingo-ooforectomia bilaterală. Citoreducția maximală (să nu existe noduli tumorali > 1 cm restanți) este de dorit atunci când este posibilă. Postoperator este indicată chimioterapia. Opțiuni pentru chimioterapie:

o Carboplatin AUC 7,5 + Paclitaxel 175 mg/m^2 - în 3 ore x 6 cicluri;

- o Carboplatin AUC-6 (sau Cisplatin 75 mg/m^2 + Paclitaxel 185 mg/m^2) – în 3 ore x 6 cicluri;
- o Cisplatin 75 mg/m^2 + Paclitaxel 175 mg/m^2 – în 3 ore x 6 secvențe;
- o Paclitaxel 135 mg/m^2 – în 3 ore x 6 secvențe;
- o Cisplatin 75 mg/m^2 + Docetaxel 75 mg/m^2 x 6 secvențe,

O noua citoreducție este ideal a fi realizată după 3 secvențe de chimioterapie. După intervenție se vor administra încă 3 cicluri de chimioterapie.

Nu s-a constatat un beneficiu, în ceea ce privește supraviețuirea, în cazul intervenției „second-look” efectuată ca o completare a chimioterapiei la pacientele la care boala pare a fi în remisiune completă.

De asemenea, evaluarea reducăției tumorale secundare în momentul laparatomiei „second-look” este necesară.

- Stadiul IV - FIGO - Boala avansată.

Pacientele în stadiul IV obțin un avantaj în ceea ce privește supraviețuirea în cazul unei intervenții citoreductive maxime efectuate în cadrul laparatomiei inițiale.

La bolnavele tinere, cu status de performanță bun, pleurezia ca singură localizare secundară sau cu metastaze de dimensiuni mici și fără disfuncții organice majore se indică intervenția chirurgicală.

Dacă intervenția chirurgicală nu este oportună (pacientele nu se încadrează în criteriile menționate) diagnosticul poate fi confirmat prin biopsie și se va administra chimioterapie. Aceasta constă în regimuri similare stadiului III de boală.

EVALUAREA RĂSPUNSULUI:

Nivelele de antigen CA 125 se corelează clar cu răspunsul tumorii la chimioterapie și cu supraviețuirea înainte fiecărui ciclu de chimioterapie. CA 125 serie ar trebui determinat în cazul pacientelor cu modificări inițiale evidențiate la tomografia computerizată, aceasta se va repeta după ciclul 6 de tratament.

Pacientele cu aspect tomografie normal inițial nu necesită repetarea tomografiei dacă nu există indicii clinice și biochimice de progresie a bolii.

Trialurile randomizate nu au demonstrat un beneficiu în ceea ce privește răspunsul terapeutic la peste 6 cicluri de chimioterapie în cazul utilizării altor regimuri decât cele care includ taxani.

La pacientele cu răspuns parțial după 6 secvențe de chimioterapie dar cu răspuns și în continuare evidentiat prin CA 125 se consideră oportună administrarea în continuare a încă 3 secvențe de chimioterapie - aceeași continuare citostatică.

BOALA RECURENTĂ:

Pacientele cu cancer ovarian care prezintă reluare de evoluție după un interval liber de boală de peste 6 luni sunt considerate chimio-sensibile.

De obicei aceste paciente sunt retratate cu un singur agent: Carboplatin sau Paclitaxel.

Probabilitatea obținerii de răspuns secundar la fiecare din acești agenți este corelată cu lungimea intervalului liber de boală.

Ca unic agent – Carboplatinul - care are un profil de toxicitate favorabil superior Cisplatinului - rămâne compusul de platină preferat în tratamentul bolilor recurente.

Unele studii sugerează că administrarea săptămânală de Paclitaxel poate fi superioară administrării clasice la 3 săptămâni în cazul pacientelor cu boală recurentă.

Majoritatea pacienților dezvoltă recurență după un interval mediu de 9 luni.

Chimioterapia combinată pare să determine o rată de răspuns superioară față de monochimioterapie.

Pentru paciențele care dezvoltă rezistența la reluarea tratamentului cu Cisplatin sau Paclitaxel, ratele de răspuns la tratamentul cu agenți chimioterapeutici de linia a 2 a sunt semnificativ mai scăzute.

Citostaticele care s-au dovedit a fi active în cancerul ovarian rezistent la platină și Paclitaxel sunt:

- Topotecan;
- Etoposid oral;
- Gemcitabina;
- Doxorubicina lipozomală;
- Vinorelbina.

Terapia hormonală a fost mult timp utilizată la paciențele cu cancer ovarian refractar. Un studiu extins a raportat 18% rata de răspuns la Tamoxifen 20 mg x 2 p.o. incluzând 10% remisiune clinică completă.

Majoritatea pacienților cu răspuns terapeutic aveau nivele crescute de receptori estrogenici.

Terapia hormonală continuă să rămână o opțiune terapeutică viabilă la paciențele care nu pot tolera sau au făcut tratament citostatic îndelungat cu regimuri chimioterapice multiple care au devenit ineficiente.

Tamoxifenul se recomandă la bolnavele cu nivele crescute de CA 125 ca singură manifestare a bolii manifestare ce poate precede cu 4-6 luni modificabile, evidențiable la investigațiile imagistice și care sugerează recurența bolii.

URMĂRIREA BOLII:

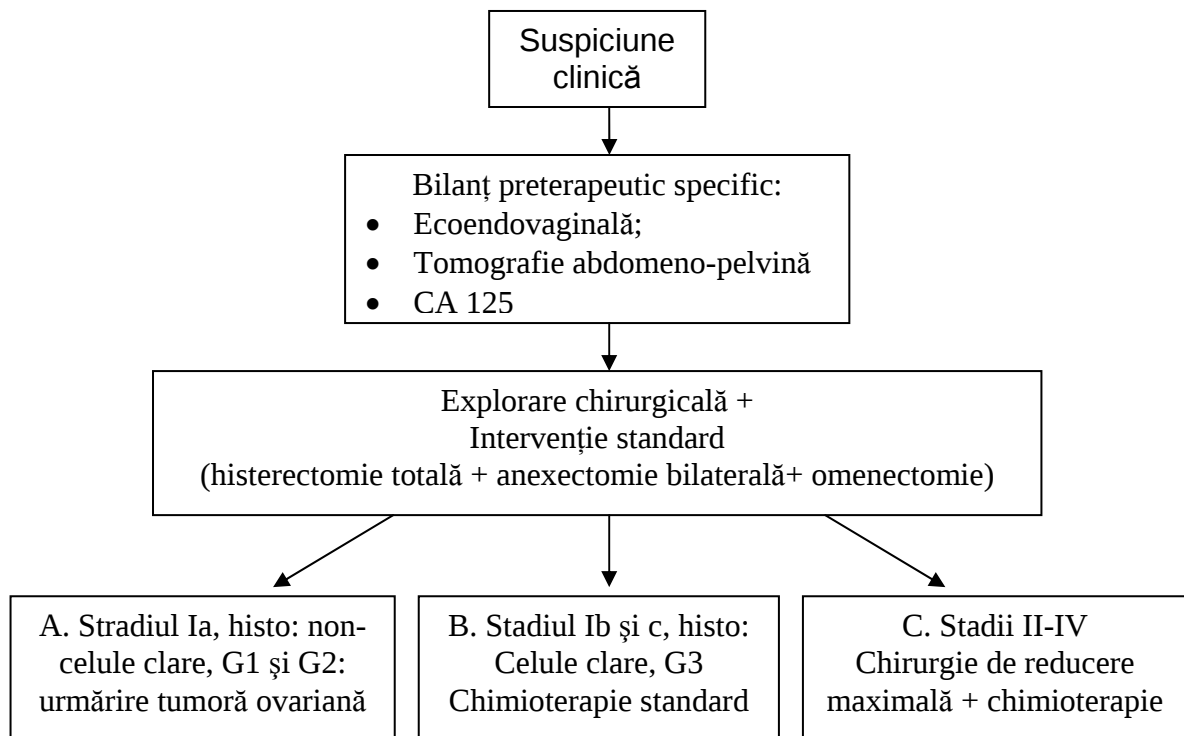
Examenul fizic - incluzând examinarea pelvină:

- la 3 luni – în primii 2 ani
- la 4 luni – în cursul celui de al 3-lea an
- la 6 luni – în al 4-lea și al 5-lea an

Dacă nu se evidențiază semnele de progresie după (sau în cursul) tratamentului citostatic efectuat timp de 2 ani, urmărirea se face prin controale la 3 luni în cel de al 3-lea an și la 4 luni în cel de al 4-lea an, după care paciențele vor fi controlate la fiecare 6 luni.

- o Antigenul CA 125 este necesar a fi determinat la fiecare control.
- o Ecografie endovaginală la 6 luni.
- o Tomografia computerizată este indicată numai dacă nivelul CA 125 indică boală progresivă.

Anexa 1: Bilanțul preterapeutic și intervenția chirurgicală inițială (V Ghilezan, G Peltecu. I Munteanu)



Excepție: în cazurile când se dorește o sarcină și se întrunesc condițiile pentru stadiul Ia (căsuța A), intervenția se poate rezuma la extirparea ovarului tumoral. după naștere este totuși prudent, să se completeze intervenția conform standardului.

- În stadiile II-IV, intervenția chirurgicală trebuie să reducă la maximum toate depozitele tumorale.

Anexa 2: Fișa pentru bilanțul chirurgical în cancerul de ovar (V Ghilezan, G Peltecu. I Munteanu)

Data intervenției:	Nume:
Operator:	Prenume:
Nr. condica operatorie:	Nr. FObs.:

Ascită: da: nu:

II. Peritoneu:

	Tumără	Exereză	Reziduu > 1 cm
• cupole diafragmatice			
• peritoneu parietal			
• peritoneu pelvian (Douglas)			
• peritoneu visceral			
• epiploon			

III. Etaj supra-mezocolic

	Tumără	Exereză	Reziduu > 1 cm
• ficat			
• vezicula biliară			
• pedicul hepatic			
• stomac			
• splină			
• duodeno-pancreas			

IV. Etajsub-mezocolic:

	Tumără	Exereză	Reziduu > 1 cm
•cadru colic:			
• colon drept			
• colon transvers			
• colon stâng			
• rectosigmoidian			
• intestin subțire			
• apendice			

V. Pelvis:

	Tumără	Exereză	Reziduu > 1 cm
• uter			
• anexe			
• vezică urinară			

VI. Retroperitoneu:

	Tumără	Exereză	Reziduu > 1 cm
• rinichi			
• uretere			
• ganglioni lombo-aortici			
• ganglioni pelvini			

Concluzii:

Stadiu: ____ Exereză completă: ____ Incompletă: ____ reziduu: < 1 cm: ____ ;>1cm: ____ Fără exereză: ____.

Anexa 3: Conduita terapeutică în recidive (V Ghilezan, G Peltecu. I Munteanu
/Radioter Oncol Med, 2003, 1 57-65)

Obiectiv:

- calitatea vieții prin controlul simptomelor bolii
- supraviețuire: secundar

Prognostic:

- foarte rezervat

Factori de prognostic:

- volum tumoral > 5 cm;
- intervalul liber de boală < 6 luni;
- grad ridicat de malignitate histologică;
- indice de performanță.

Situații clinice:

A Evoluția bolii, fără interval liber;

- fără chimioterapie adjuvantă: regim standard;
- sub chimioterapie: alternative la regimul inițial.

B. Interval liber > 6 luni:

- repetarea regimului inițial
sau
- monochimioterapie cu un agent de linia 1 sau 2.

C. Recidivă limitată, interval liber > 6 luni, G1&2:

- chirurgie de reducere și/sau chimioterapie și/sau iradiere abdominopelvină

D. Complicații intestinale:

- tratamentul chirurgical al complicațiilor acute
- chimioterapie: la cazurile fără chimioterapie adjuvantă sau cu interval liber > 6 luni.

CANCERUL TROMPELOR UTERINE

Cancerul trompelor este rar întâlnit, apărând în postmenopauză, fiind asociat cu infertilitate și nuliparitate, histologic sunt în special adenocarcinoame papilare seroase, endometrul și ovarele sunt normale sau invadate secundar, tuberculoza trebuie exclusă.

Diseminarea intraperitoneală este frecventă; citologia peritoneală este frecvent pozitivă și recoltarea este obligatorie.

Simptomele sunt mai rapide decât în cancerul ovarian și constau în sângerări, durere colicativă, hidroree.

Tratamentul chirurgical este asemănător cu cel din cancerul ovarian și constă în histerectomie totală, abdominală, salpingooforectomie bilaterală, omentectomie urmată de chimioterapie postoperatorie, similară cu cea din cancerul ovarian.

În cazul bolii reziduale pelvine, se indică și radioterapie pelvină 45-50 Gy.

Supraviețuirea variază în funcție de stadiu, gradul de diferențiere și prezența celulelor maligne în cavitatea peritoneală.

STADIALIZARE CANCERUL TROMPELOR UTERINE (ICD-O – C 57.0)

TNM	FIGO	TROMPE UTERINE
T _x		Tumora primară nu poate fi evaluată
T ₀		Fără tumoră primară
T _{is}	0	Carcinom in situ (carcinom preinvaziv)
T ₁	I	Limitată la trompă(e) uterin(e)
T _{1a}	IA	Tumora limitată la o trompă, fără penetrarea suprafeței seroase.
T _{1b}	IB	Tumora limitată la ambele trompe, fără penetrarea suprafeței seroase.
T _{1c}	IC	Tumora limitată la una sau ambele trompe, cu extensie la sau prin seroasa trompei, sau cu celule maligne în lichidul de ascită sau de spălătură peritoneală.
T ₂	II	Tumora cuprinde una sau ambele trompe uterine cu extensie pelvină.
T _{2a}	II A	Extensie și / sau metastaze în uter și / sau ovare.
T _{2b}	II B	Extensie în alte structuri pelvine.
T _{2c}	II C	Extensie pelvină (II A sau II B) cu celule maligne în lichidul de ascită sau de spălătură peritoneală.
T ₃ și / sau N1	III	Tumora implică una sau ambele trompe uterine, cu implanturi peritoneale în afara pelvisului și /sau ganglioni limfatici regionali pozitivi.
T _{3a}	III A	Metastaze peritoneale microscopice în afara pelvisului
T _{3b}	III B	Metastaze peritoneale macroscopice în afara pelvisului de 2 cm sau mai puțin în dimensiunea maximă.

T3 și/sau N1	III C	Metastaze peritoneale >2 cm și / sau metastaze în ganglionii regionali
M1	IV	Metastaze la distanță (excluzând metastazele peritoneale)

STADIALIZAREA TNM

STADIUL 0	T _{is}	No	Mo
STADIUL I A	T _{1a}	No	Mo
STADIUL I B	T _{1b}	No	Mo
STADIUL I C	T _{1c}	No	Mo
STADIUL II A	T _{2a}	No	Mo
STADIUL II B	T _{2b}	No	Mo
STADIUL II C	T _{2c}	No	Mo
STADIUL III A	T _{3a}	No	Mo
STADIUL III B	T _{3b}	No	Mo
STADIUL III C	T _{3c}	No	Mo
	Orice T	N ₁	Mo
STADIUL IV	Orice T	Orice N	M ₁

Carcinomul peritoneal extraovarian

Carcinomatoza peritoneală se poate prezenta ca localizare peritoneală a metastazelor de la adenocarcinoame cu punct de plecare necunoscut, chiar și în această situație se pot obține răspunsuri complete cu chimioterapie bazată pe Cisplatin.

Histologic sunt incluși termeni ca: mezoteliom peritoneal, carcinom papilar seros, adenocarcinom seros de tip mullerian.

Simptomele și semnele sunt asemănătoare neoplasmului ovarian avansat.

Chirurgia citoreductivă se asociază cu chimioterapie cu Cisplatin asociat cu taxani.

Se pot obține rezultate favorabile de durată la peste 50 % din pacienți.

CANCERUL MAMAR

Predilecție:

- cancer foarte frecvent (în creștere);
- vârsta 30-60 ani;
- mortalitate 15-25 ‰, 30-50 % din rata incidenței de 50-60 ‰ femei.

ANAMNEZĂ

Anamneză actuală,

- noduli mamari;
- scurgere (sângerândă) mamelonară;
- "eczemă" mamelonară;
- "inflamație" cutanată;
- adenopatii axilare.

Anamneză cauzală:

- factori de risc familiali - rude de gradul I pe linie maternă cu cancer mamar sau de colon, uter, ovar, purtători de genă BRCA-1 sau BRCA-2;
- mastopatie proliferativă;
- factori endocrini: nulipare, nuligeste, sarcină tardivă, contraceptive, estrogeni;
- dietă bogată în grăsimi și înalt energetică;
- iradierea regiunii mamare la vârste tinere.

LOCALIZARE.

- 50 % cadran supero-extern,
- 5-10 % infero-intern,
- 15 % central, șanț submamar.

FORME DE PREZENTARE

- nodul tumoral nedureros: izolat, fixat la piele, mamelon, mușchi pectoral;
- ulceratie,
- carcinom inflamator;
- noduli cutanați multipli, retracție: skir;
- leziune de culoare roșie, de aspect eczematos la nivelul mamelonului: boala Paget;
- asociat cu sarcina și lactația.

FORME EVOLUTIVE

1. noduli de permeație;
2. adenopatii axilare și supraclaviculare;
3. ulceratia tumorii;
4. metastaze la distanță.

EXTENSIE

1. LA DISTANȚĂ

- Limfatică – ganglioni axilari: 3 nivele (fig. 27);
 - ganglionii mamari interni, tumori mari, localizate intern sau central;
 - funcție de mărimea tumorii și caracterele biologice: timp de dublare 78-212 zile (Veronesi);

- hematogenă;
 - metastaze osoase, pulmonare, hepatice
 - bilateral: 15 % în cazul carcinomului lobular

2. LOCALĂ

- Intraductală: exemple: boala Paget, carcinom intraductal, multifocal,
- cu invazie vasculară intralimfatică și sanguină peritumorală;
- multicentricitate: 15 %, dar 70 % neinvazive;

HISTOLOGIE

Histogeneză: Leziuni precursoare:

- mastopatie proliferativă cu atipii;
- carcinom lobular in situ: multicentric în 50-60 % din cazuri și frecvent bilateral;
- intraductal multifocal în 30 % cu risc de evoluție spre invaziv de 15 % la 10 ani și 35 % la 20 ani.

Profilaxia cancerului invaziv clinic ocult este posibilă prin:

- Programe de screening
- Diagnostic mamografic de înaltă rezoluție cu doză redusă și biopsie excizională ghidată cu localizare preoperatorie a leziunilor clinic oculte (fig. 28).

FORME HISTOLOGICE:

- Tumori epiteliale
 - o Carcinom „in situ”: carcinom ductal „in situ”;
 - o Carcinom invaziv;
 - Ductal invaziv NOS;
 - Lobular invaziv;
 - o Carcinom tubular;
 - o Carcinom medular;
 - o Carcinom mucinos;
 - o Carcinom papilar.
- Tumori fibroepiteliale
 - o Tumoră filoidă: benignă, bordeline, malignă;
- Tumori mamelonare
 - o Boala Paget a mamelonului se asociază cu carcinom mamar intraductal / ductal invaziv;

GRADING

- histologic – diferențiere;
- celular;
- nuclear

FACTORI HISTOLOGICI DE PRONOSTIC:

- gradul de diferențiere tisulară (formare de tubi) Scarff - Bloom - Richardson (SBR): I, II, III
- anizonucleoză - anizocarie
- activitate mitotică

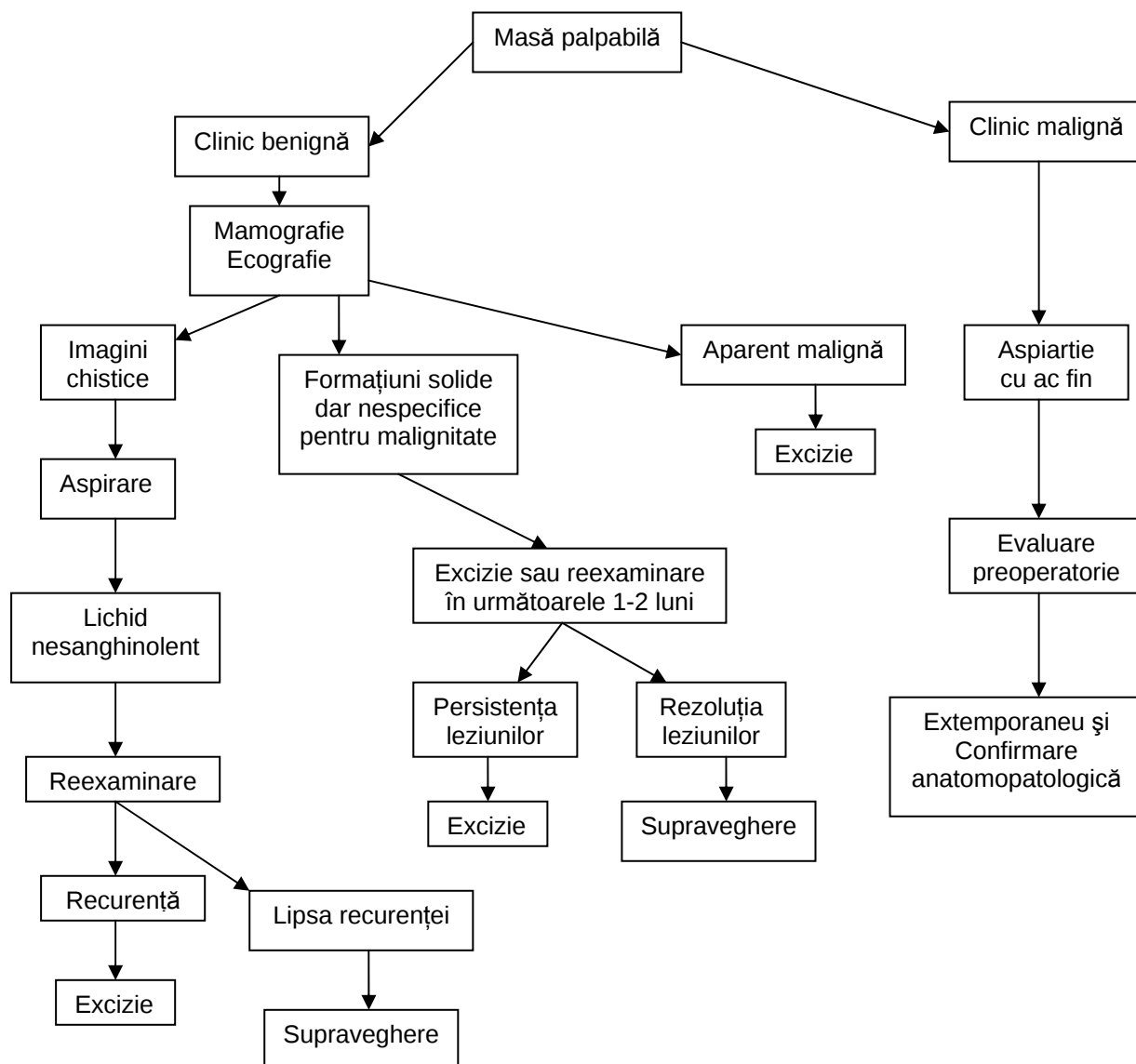


Figura 26. - Schema de evaluare a maselor tumorale la femeile cu menstră prezentă.

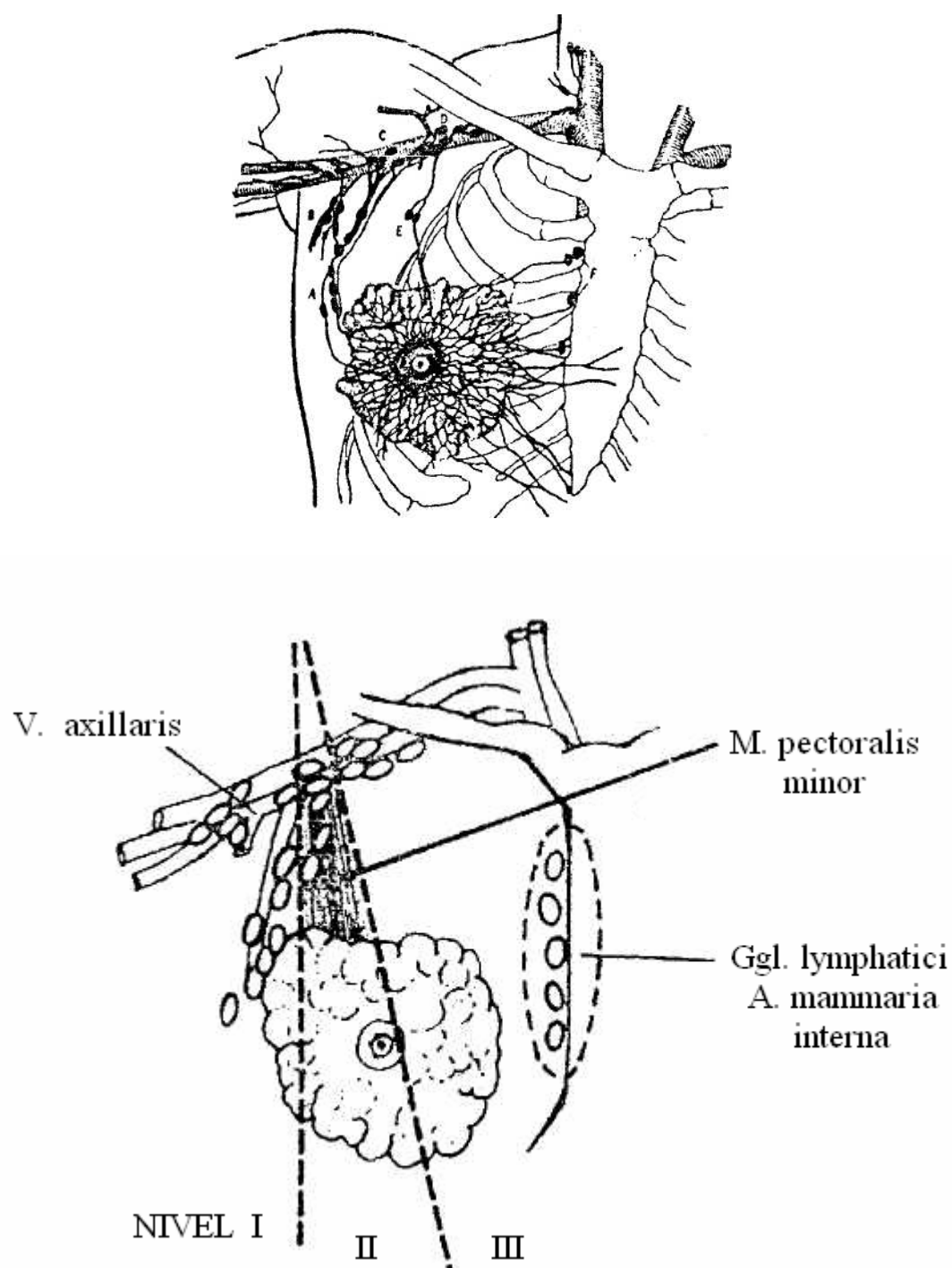


Figura 27. – Nivelele ganglionare mamare.

- A. Ggl. axilari ventrali
- B. Ggl. subscapulari
- C. Ggl. axilari centrali
- D. Ggl. infraclaviculari
- E. Ggl. interpectorali (Rotter)
- F. Ggl. mamari interni

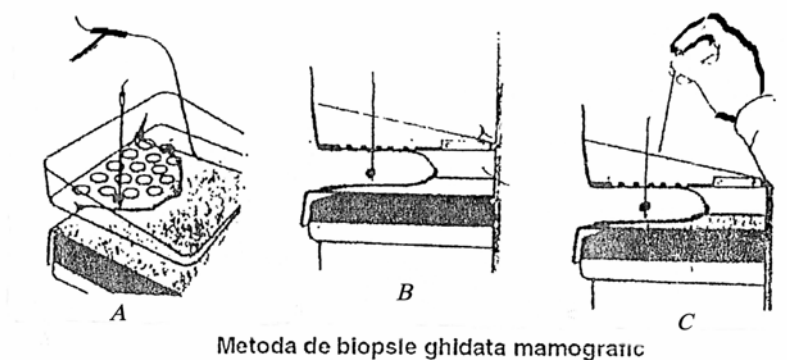


Figura 28. – Metoda biopsiei ghidată mamografic.

DIAGNOSTIC

- Clinic – examen fizic;
- Imagistic:
 - o mamografie: opacitate neomogenă cu margini nete sau neregulate, spiculate, microcalcificări fine;
 - o Ecografie: diagnosticul diferențial cu chistele;
- Citologic: puncție – aspirație cu ac fin. În cazul leziunilor nepalpabile se folosește ghidaj ecografic sau mamografic;
- Histologic: biopsie excizională, biopsie tru-cut;
- Evaluarea extensiei:
 - o Radiografie toracică;
 - o Ecografie hepatică;
 - o Scintigrafia întregului schelet – numai în caz de simptome.
- Marker: CA 15-3

Diagnostic diferențial:

- Mastopatie;
- Fibroadenom;
- galactoree endocrină;
- paramastite;
- mastoză cu plasmocite (secrete);
- inflamații specifice.

FACTORI PROGNOSTICI

- Histologie:

- o nefavorabilă – carcinom infiltrativ ductal și lobular;
- o favorabilă – carcinom medular, mucoid. papilar.
- Grading histologic și nuclear:
 - o favorabil 1;
 - o nefavorabil 2-3.
- Numărul de ganglioni axilari:
 - o favorabil: negativi;
 - o nefavorabil: > 3 pozitivi
- Mărimea tumorii: > 4 cm (nefavorabil).
- Localizarea tumorii: centrală (nefavorabil).
- Starea receptorilor hormonal estrogenici și progesteronici:
 - o nefavorabil: negativi;
 - o favorabil: pozitivi.
- Rata de creștere: rapidă (nefavorabilă).
- Cinetica celulară:
 - o ploidie ADN;
 - o fracție în faza S.
- Markerii moleculari: oncogenetici (c-erb), de diferențiere, invazivitate, proliferare, angiogeneză.

STADIALIZARE A TUMORILOR SÂNULUI (2002)

Localizări anatomice:

1. Mamelon (C50.0)
2. Central (C50.1)
3. Cadran supero-intern (C50.2)
4. Cadran infero-intern (C50.3)
5. Cadran supero-extern (C50.4)
6. Cadran infero-extern (C50.5)
7. Prelungire axilară (C50.6).

Noduli limfatici regionali:

Nodulii limfatici regionali sunt:

1. Axilari (ipsilaterali) - ganglioni interpectorali (Rotter) și ganglionii limfatici de-a lungul venei axilare și tributarelor sale, care pot fi împărțiți în următoarele nivele:

- Nivelul I (baza axilei): noduli limfatici situați lateral de marginea laterală a mușchiului mic pectoral;
 - Nivelul II : noduli limfatici între marginile medială și laterală ale mușchiului mic pectoral și nodulii limfatici interpectoral (Rotter);
 - Nivelul III: noduli limfatici situați medial de marginea medială a mușchiului mic pectoral;
2. Subclaviculari (ipsilaterali);
 3. Mamari interni (ipsilaterali) – noduli limfatici din spațiile intercostale, de-a lungul marginii sternului, în fascia endotoracică;
 4. Supraclaviculari (ipsilaterali).

Clasificarea TNM

T – tumora primară

T_x – tumora primară nu poate fi evaluată;

T_0 – absența tumorii primare;

T_{is} – carcinom in situ: carcinom intraductal in situ, sau carcinom lobular in situ, sau boală Paget a mamelonului fără tumoră.

NOTĂ: Boala Paget asociată cu tumoră se clasifică funcție de mărimea tumorii.

T_1 – tumoră ≤ 2 cm în cea mai mare dimensiune.

T_1 mic – microinvazie $\leq 0,1$ cm în cea mai mare dimensiune;

NOTĂ: Microinvazia reprezintă extensia celulelor canceroase în afara membranei bazale, fără ca nici un focar să depășească 0,1 cm în cea mai mare dimensiune. Când există focare multiple de microinvazie, pentru clasificare se utilizează dimensiunea celui mai mare focar (și nu suma dimensiunilor focarelor). Trebuie notată prezența focarelor multiple de microinvazie, ca și în cazul carcinoamelor invazive mai mari.

T_{1a} – tumoră $> 0,1$ cm dar $< 0,5$ cm (în cea mai mare dimensiune);

T_{1b} – tumoră $> 0,5$ cm dar < 1 cm (în cea mai mare dimensiune);

T_{1c} – tumoră > 1 cm dar < 2 cm (în cea mai mare dimensiune);

T_2 – tumoră > 2 cm dar < 5 cm (cea mai mare dimensiune);

T_3 – tumoră > 5 cm (cea mai mare dimensiune);

T_4 – tumoră de orice mărime cu extensie la peretele toracic sau piele.

NOTĂ: peretele toracic include: coastele, mușchii intercostali și mușchiul dințat anterior, dar nu și mușchiul pectoral.

T_{4a} – extensie la peretele toracic

T_{4b} – edem (inclusiv pielea cu aspect de "coajă de portocală") sau ulcerarea pielii sânului sau noduli cutanați limfatici limitați la același sân;

T_{4c} $T_{4a} + T_{4b}$

T_{4d} carcinom inflamator.

NOTĂ: carcinomul inflamator al sânului se caracterizează prin indurație difuză, aderentă a pielii, cu margine erizipeloidă, de regulă fără masă tumorală de susținere. Dacă biopsia pielii este negativă și nu există un cancer primar localizat măsurabil, atunci categoria T devine pTx a stadializării anatomopatologice a unui carcinom inflamator clinic (T_{4d}). În T_1 , T_2 sau T_3 pot surveni încrețirea pielii, retracția mamelonului sau alte modificări ale pielii, cu excepția celor din T_{4b} și T_{4d} , fără însă a afecta clasificarea.

N – ganglioni limfatici regionali

N_x – ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați (ex. îndepărtați anterior)

N_0 – fără metastaze în ganglionii limfatici regionali

N_1 – metastaze în ganglionii limfatici ipsilaterali mobili

N_2 – metastaze în ganglionii limfatici regionali ipsilaterali fixați sau metastaze clinic aparente în ganglioni limfatici regionali ipsilaterali în absența metastazei clinic aparente în ganglioni limfatici axilari.

N_{2a} – metastaze în ganglionii limfatici aderenți între ei sau la alte structuri

N_{2b} – metastaze doar în ganglionii limfatici mamari interni clinic aparenti, în absența metastazei clinic aparente în ganglion limfatici axilari

N_3 – metastaze în ganglionii limfatici infraclaviculari ipsilaterali cu sau fără implicarea ganglionilor limfatici axilari; sau ganglioni limfatici mamari interni ipsilaterali clinic aparenti în prezența metastazelor clinic aparente în ganglion limfatic axilari; metastaze în ganglioni limfatici supraclaviculari ipsilaterali cu sau fără implicarea ganglionilor limfatici axilari sau mamari interni

N_{3a} metastaze în ganglionii limfatici infraclaviculari

N_{3b} metastaze în ganglionii limfatici mamari interni sau axilari

N_{3c} metastaze în ganglionii limfatici supraclaviculari

NOTĂ: clinic aparent = depistat prin examen clinic sau prin investigații imagistice (exclusiv limfoscintigrafia)

M – Metastaze la distanță

N_x – metastazele la distanță nu pot fi evaluate

M₀ – fără metastaze la distanță

M₁ – metastaze la distanță

CLASIFICAREA pTNM

0	T _{is}	N ₀	M ₀
I	T ₁	N ₀	M ₀
IIA	T ₀	N ₁	M ₀
	T ₁	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₀	M ₀
IIB	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
IIIA	T ₀	N ₂	M ₀
	T ₁	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁ , N ₂	M ₀
IIIB	T ₄	N ₀ , N ₁ , N ₂	M ₀
IIIC	Orice T	N ₃	M ₀
IV	Orice T	Orice N	M ₁

Definirea categoriilor de risc la pacienți cu cancer mamar operat [Consensus St. Gallen, 2005]

Categoria de risc	Factori
Risc scăzut	<i>Ganglioni negativi ȘI toate din următoarele:</i> pT ≤ 2 cm ȘI Grad 1 ȘI Absența invaziei vasculare peritumorale ȘI Absența hiperexpresiei/amplificării HER2/neu ȘI Vârsta ≥ 35 ani
Risc intermediar	<i>Ganglioni negativi ȘI cel puțin una din următoarele:</i> pT > 2 cm SAU Grad 2-3 SAU Prezența invaziei vasculare peritumorale SAU Hiperexpresia/amplificarea HER2/neu SAU Vârsta < 35 ani <i>1-3 ganglioni pozitivi ȘI</i> Absența hiperexpresiei/amplificării HER2/neu

Risc înalt	<i>1-3 Ganglioni pozitivi ȘI</i> Hiperexpresie/amplificare HER2/neu <i>≥ 4 ganglioni pozitivi</i>
-------------------	---

Alegerea modalităților de tratament adjuvant sistemic [Consensus St. Gallen, 2005]

Categoria de risc	Endocrin responsive	Responsivitate endocrină incertă	Endocrin neresponsive
Risc scăzut	TE SAU Nimic	TE SAU Nimic	Nu se aplică
Risc intermediar	Numai TE SAU CHT → TE (CHT + TE)	CHT → TE (CHT + TE)	CHT
Risc înalt	CHT → TE (CHT + TE)	CHT → TE (CHT + TE)	CHT

TE – tratament endocrin

Definirea responsivității endocrine:

1. Tumori endocrin responsive

- celulele tumorale exprimă receptori estrogenici și progesteronici (>10% din celule)
- TE este probabil eficient pentru creșterea supraviețuirii fără boală și a supraviețuirii globale

2. Tumori cu responsivitate endocrină incertă

- nivele scăzute de receptori hormonali imunoreactivi (<10%)
- absența receptorilor progesteronici, indiferent de expresia receptorilor estrogenici

3. Tumori endocrin neresponsive

- celulele tumorale nu exprimă receptori hormonali detectabili

TRATAMENT

A. Ipoteza Halstediană: pune accentul pe tratamentul locoregional cu 2 obiective: controlul complet locoregional și evaluarea factorilor prognostici.

B. Ipoteza alternativă (Fisher): pune accentul pe tratamentul sistemic.

1. Chirurgical

1.1. Chirurgie limitată urmată de radioterapia sânului: QVART (cvadrentectomie, disecție axilară, radioterapie) - pentru tumori T₁ în cadranul extern, nefixate la piele sau mușchi.

1.2. Mastectomie radicală modificată în stadiile I - II, urmată de tratament adjuvant.

1.3. Chirurgie reconstructivă a sânului după chirurgie limitată.

2. Radioterapie

2.1. Postoperatorie a regiunii operate, peretelui toracic și regiunilor ganglionare scade frecvența recidivelor locale.

2.2. Radioterapie preoperatorie asociată cu chimiohormonoterapie.

2.3. Radioterapie definitivă.

2.4. Inhibiție ovariană (radiomenoliza).

2.5. Radioterapia recidivelor și metastazelor.

3. Chimioterapie policitostatică

3.1. Adjuvantă (postoperatorie) în cazul factorilor prognostici nefavorabili. Este considerată standard în cazul femeilor în premenopauză cu ganglioni pozitivi și/sau receptori negativi; 6 luni se administrează CMF (Ciclofosfamidă, metotrexat, 5-fluorouracil) sau FEC (5-Fluorouracil, Epirubicin, Ciclofosfamidă).

3.2. Neoadjuvantă primară (de inducție) în cazuri local avansate, carcinom inflamator sau cu factori prognostici nefavorabili.

3.3. Tratamentul bolii metastatice cu receptori hormoni negativi.

4. Hormonoterapie

4.1. Ovariectomia sau antagoniști de LH-RH în premenopauză.

4.2. Antiestrogeni (Tamoxifen 20 mg/zi, 2 ani) în cazul pacientelor operate în postmenopauză cu receptori hormoni pozitivi.

4.3. Tratamentul metastazelor în cazul prezenței receptorilor hormoni sau absența datelor referitoare la statutul acestora.

4.4. În caz de rezistență, se trece la următoarea etapă de manipulare hormonală; cei care răspund la prima treaptă vor răspunde în continuare la inhibitori de aromatază (letrozol, anastrozol, exemestane).

Tratamentul formelor clinice speciale:

- Carcinoamele neinvazive: excizie și urmărire.
- Carcinoame intraductale - mici: excizie și radioterapie,
- mari, multicentrice – mastectomie totală.
- Boala Paget: mastectomie totală modificată ± radioterapie în funcție de factorii prognostici.
- Cancer ocult cu metastaze axilare: mastectomie radicală modificată cu tratament adjuvant.
- Carcinomul inflamator: chimioterapie primară asociată cu radioterapie preoperatorie.
- Cancerul glandei mamare la bărbat: mastectomie radicală Halsted ± orhiectomie.

- Cancerul asociat cu sarcina:

- se tratează în funcție de stadiul clinic;
- mastectomia poate fi efectuată în trimestrul 2 și 3;
- radioterapia se utilizează după naștere:
 - a) în primele două trimestre cu autorizarea pacientei, evacuarea sarcinii și tratament în funcție de stadiu;
 - b) în ultimul trimestru pe făt viabil: naștere provocată și tratament în funcție de stadiu;
- nu există evidențe precise că avortul terapeutic îmbunătățește prognosticul;
- o sarcină este autorizată după 3 ani de la tratamentul unui cancer localizat cu ganglioni negativi și după 5 ani de la tratamentul unuia cu ganglioni pozitivi sau după chimioterapie citotoxică;
- diagnosticul se stabilește în general tardiv, în stadii mai avansate, astfel supraviețuirea fiind redusă.

- „Disturbed breast” după biopsie incizională, cu fenomene inflamatorii, necesită tratament multimodal cu chimioterapie inițială.

COMPLICAȚII

a) datorate extensiei bolii:

- hipercalcemie
- pleurezie.
- metastaze osoase dureroase cu fracturi, compresiune medulară.

b) datorate terapiei:

- edemul limfatic al brațului;
- pneumonită radioterapică;
- fibroză subcutanată;
- aplazie medulară.

PROGNOSTIC

- Recidivele apar în 85 % în primii 5 ani.
- Supraviețuiri la 5 ani;
 - Cu ganglionii negativi - 90 %,
 - Cu ganglionii pozitivi - 40 %, mai favorabil sub 3 ganglioni (70 %).
- Supraviețuirea în cancerul metastazat este de 10 % la 10 ani.

SUPRAVEGHERE – REABILITARE

1. Auto-examinarea lunară a sânului
2. Istoric + examenul fizic:
 - la 3 – 6 luni, în primii 3 ani;
 - la 6 – 12 luni, în următorii 2 ani;
 - anual, după 5 ani.
3. Mamografie anuală:
 - sân controlateral;
 - sân restant după sectorectomie.

4. Examen genital, FCD – la pacientele tratate cu Tamoxifen.

La pacientele asimptomatice nu se recomandă efectuarea de rutină a examenelor de laborator uzuale, imagistice și a scintigrafiei.

PLANIFICAREA RADIOTERAPIEI CANCERULUI MAMAR

ROLUL RADIOTERAPIEI

Complexitatea situațiilor clinice prezentate de bolnavele cu cancer mamar, justifică varietatea protocoalelor terapeutice în care radioterapia ocupă un loc important, având indicații variate, alături de chimioterapie, în funcție de stadiul clinic al bolii și de factorii prognostici, de mare risc: receptori hormonali negativi, grading Scarf-Bloom 2-3 , tumori peste 4 cm, centrale, peste 3 ganglioni pozitivi, tip histologic: ductal și lobular.

Radioterapia este un tratament cu acțiune locoregională.

1. Radioterapia sânelui restant în cadrul tratamentului QVART: cvadrantectomie cu disecție axilară, urmată de radioterapie (Figura 29).

2. Radioterapie adjuvantă a peretelui toracic și / sau a regiunilor ganglionare post-mastectomie în tumorile T3 - T4, cu fixare la fascie, cu metastaze ganglionare, în scopul reducerii recidivei locale, în asociere cu chimio-hormonoterapie.

3. Radioterapia preoperatorie în cazul tumorilor locale avansate inițial, inoperabile sau carcinomului inflamator, în asociere cu chimioterapia primară.

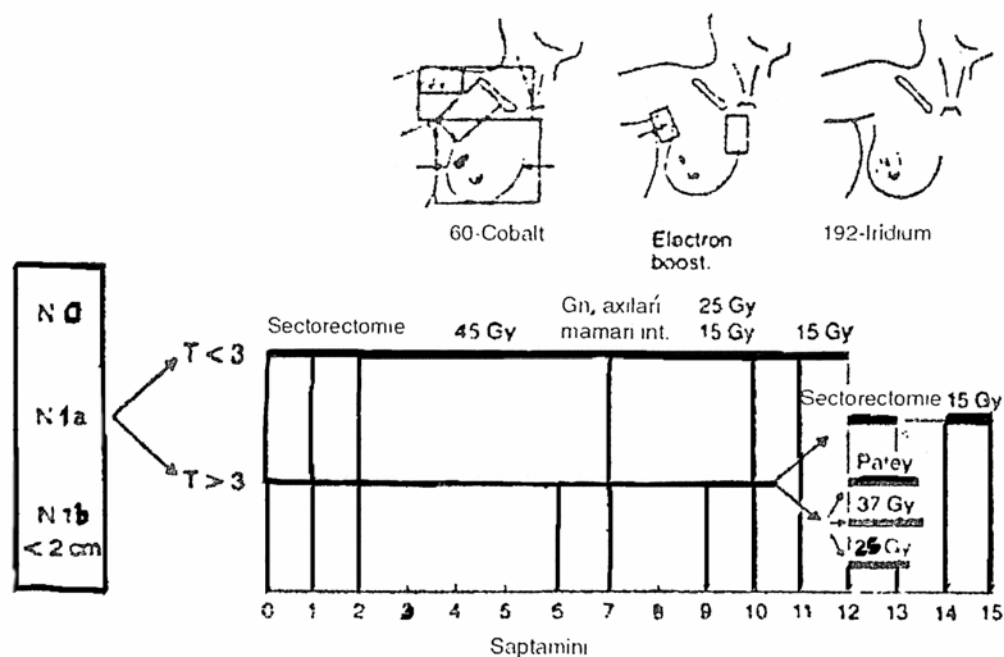


Figura 29. – Indicațiile radioterapiei adjuvante.

4. Radioterapie definitivă în cazuri particulare, în scop paleativ sau curativ, în cadrul tratamentului multimodal.

5. Radioterapia recidivelor și metastazelor.

ORGANE CU RISC:

- articulația umărului;
- esofagul;
- pulmonul;
- cordul (la iradiere pe stânga);
- măduva spinării;
- tiroida ;
- pielea.

VOLUME ȚINTĂ:

1. Sânul și peretele toracic sau cicatricea operatorie, tegumentele, peretele toracic și planul musculo-aponevrotic, în cazurile operate. Pot fi incluși ganglionii axilari de pe peretele toracic, grupul caudal și în cazul favorabil din punct de vedere dozimetric și ganglioni mamari interni. Cicatricea operatorie cu o margine de siguranță de 2 cm este inclusă în câmpul de iradiere, în cazul tehnicilor conservatoare, pentru suplimentare de doză.

Limitele câmpului:

1. Limitele glandei mamare sau ale cicatricei operatorii cu 1 cm zonă de siguranță și eventual includerea ganglionilor mamari interni.
2. Ganglionii axilari, grupa medială este la 4-8 cm profunzime.
3. Ganglionii supraclaviculari

3.1. Ganglionii supraclaviculari: se găsesc la o profunzime de 1,5 - 3 cm (punctul de referință al dozei).

Limitele câmpului: cranial: 1 cm caudal de limita cutanată;

caudal: coasta a 2-a, prelungind marginea inferioară a brațului;

medial: 1 cm în afara liniei mediane a sternului;

lateral: include vârful axilei (grupa apicală a ganglionilor axilari)

3.2. Ganglionii subclaviculari: se găsesc la 0,5-1 cm profunzime și sunt incluși în câmpul 3.1 sau în tangențiale.

4. Ganglionii mamari interni se găsesc la 3 cm lateral de linia mediană și 3 cm posterior (punctul de referință al dozei).

Limitele câmpului: cranial - limita câmpului supraclavicular;

caudal - marginea superioară a cartilajului coastei V,

medial - 1 cm în afara liniei mediane;

lateral - 6 cm de la linia mediană.

Ei vor fi iradiați în tumorile centrale sau interne cu axilă negativă sau în cazul tumorilor T₃ - T₄, ganglioni pozitivi, dubii asupra calității evidării axilare. În acest caz, câmpul are forma literei L inversat (fig. 30).

TEHNICA DE IRADIERE:

Tehnica de iradiere nu poate fi încadrată în standarde foarte precise, ea trebuie individualizată în funcție de scopul urmărit și de conformația bolnavei.

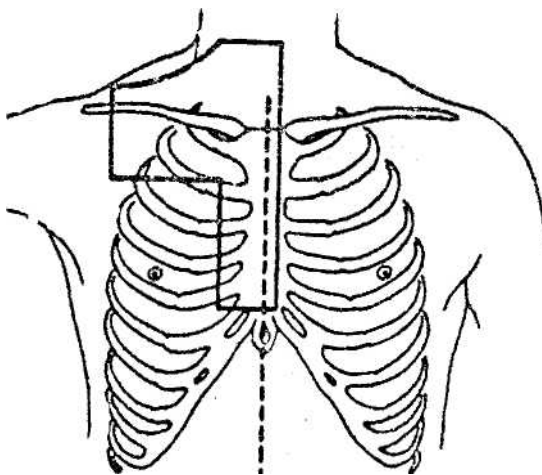


Figura 30. - Iradierea postoperatorie a ariilor ganglionare.

Pentru a se asigura o iradiere omogenă a întregului lanț ganglionar mamar intern, în cazurile în care acești ganglioni sunt iradiați prin câmpurile tangențiale la torace, și pentru a se evita iradierea unui volum important de țesut pulmonar, se folosește iradierea pe plan înclinat de 15-20°. În acest fel peretele anterior al toracelui este adus într-un plan paralel cu masa de iradiere (Figura 31). Pentru câmpul axilar posterior bolnava este așezată direct pe planul mesei.

POZIȚIONAREA PACIENTEI

- Decubit dorsal, cu sternul paralel cu suprafața mesei. Brațul în abducție 90° ținut sub cap sau fixat printr-un stativ care este înclinat lateral în partea opusă.
- Stabilirea conturului real al bolnavei pe imagine CT. Se marchează trei contururi: la nivelul median cel mai proeminent, cranial și caudal de acesta.
- Radiografii la simulator a volumelor de iradiat, cu dimensiunile câmpurilor, DST, RC, marcarea punctelor de referință.
- Planificarea computerizată și secțiuni CT:

- marcarea planului median al mesei cu reper plumbat;
 - secțiuni în axul razei, central și la limita cranială și caudală a câmpului;
 - simularea condițiilor de iradiere la sistemul de planificare.
- e) Radiografii de verificare a porților de intrare la aparatul de terapie.

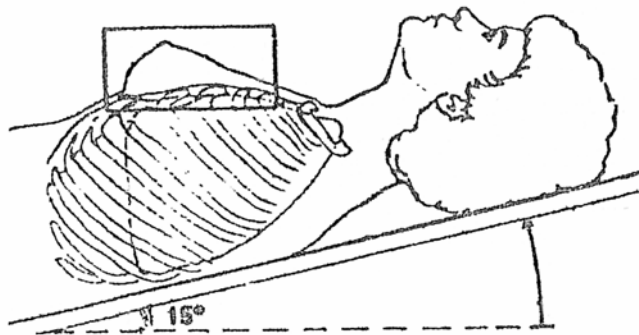


FIGURA 31. - Tehnica iradierii pe plan înclinat.

CÂMPURILE DE IRADIERE

Se folosesc cinci câmpuri de iradiere: 2 câmpuri tangențiale la sân sau torace, un câmp axilo-supraclavicular și un câmp mamar intern, la care se adaugă un câmp axilar posterior pentru echilibrarea dozei în axilă (Figura 32).

La bolnavele cu tumori localizate în jumătatea internă a sânelui sau cu torace îngust, lanțul ganglionar mamar intern se iradiază prin câmpurile tangențiale la sân.

Delimitarea câmpurilor se face cu ajutorul reperelor osoase pe fluoroscopie virtuală la CT simulator.

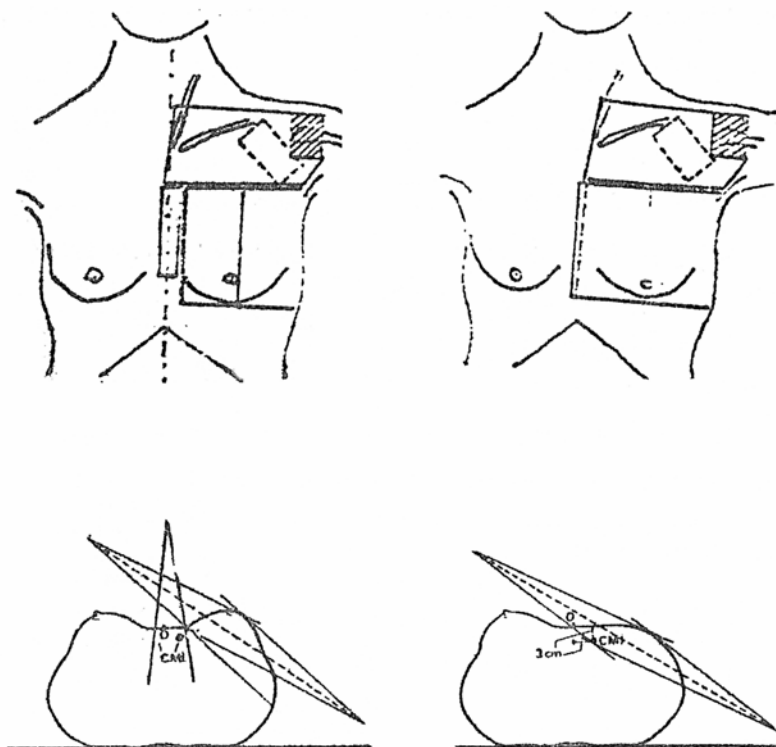


Figura 32. - Localizarea câmpurilor pentru iradierea glandei mamare și a regiunilor ganglionare.

1. Câmpul axilo-supraclavicular anterior

Prin acest câmp se iradiază ganglionii supraclaviculari, axilari și ganglionii mamari interni din primul spațiu intercostal.

Articulația scapulo-humerală, marginea cutanată și laringele, se protejează cu blocuri de plumb.

Dacă ganglionii mamari interni din primul spațiu intercostal se iradiază prin câmpul mamar intern, limita inferioară a câmpului axilo-supraclavicular este inițial paralelă cu câmpul mamar intern, apoi se frânge, mergând oblic în jos până la coasta a doua.

La locul de joncțiune câmpurile axilo-supraclavicular și tangențiale se evită supradozarea care apare frecvent la acest nivel, prin înclinare cranială cu 2-3° a fascicolului sau prin utilizarea tehnicii hemifascicolului, axul central al câmpului fiind localizat la linia de contact a câmpurilor. Primul spațiu este iradiat prin câmpul axilo-supraclavicular.

Iradierea vârfului pulmonar fiind parțial evitată prin înclinarea externă de 10-15°, care se dă fascicolului de iradiere, iar doza administrată la țesutul pulmonar este relativ redusă dacă calculul dozei se face la 1,5 cm profunzime la nivelul regiunii supraclaviculare.

2. Câmpul mamar intern se poate iradia și separat cu fascicul de electroni 12 MeV, 50 Gy, 200 cGy / fr x 5 pe săptămână.

Delimitarea câmpului:

Cranial - prima coastă;

Caudal - coasta a cincea; în localizările care interesează în întregime jumătatea internă sau jumătatea inferioară a sânului, limita inferioară se ia la apendicele xifoid până la doza de 35-30 Gy, după care limita se ridică la coasta a cincea.

Medial – linia medio-sternală;

Lateral – 4-6 cm de la linia medio-sternală.

3. Câmpurile tangențiale la sân sau la peretele toracic:

Lățimea și înclinarea fasciculelor de iradiere se stabilesc pe conturul bolnavei luat la mijlocul câmpului, la nivelul cel mai proeminent al sânului sau tumorii, la șanțul submamar și la spațiul doi intercostal dacă și lanțul mamar intern este iradiat prin câmpuri tangențiale.

Dacă iradierea se face pe plan înclinat, contururile se iau cu bolnava așezată pe acest plan, ca și delimitarea câmpului mamar intern și axilo-supraclavicular, pornind de la 1 cm în afară liniei medio-sternale până la linia axilară posterioară, marcându-se pe contur și liniile axilare medie și anterioară.

Prin suprapunerea contururilor, se obține o imagine fidelă a poziției diferitelor secțiuni din regiunea mamară.

Cu o radiografie laterală a toracelui sau ecografie, se stabilește cu exactitate grosimea peretelui toracic, care trebuie inclus în fascicolul de iradiere, se pot lua ca grosimi standard 2 cm pentru cazurile operate și 3 cm pentru cazurile neoperate.

Delimitarea câmpului:

- medial - 0,5 cm distanță de limita laterală a câmpului mamar intern sau 1 cm dincolo de linia mediosternală, când ganglionii mamari interni sunt incluși în câmpurile tangențiale;

- lateral - în funcție de conformația toracelui, limita externă este variabilă: pe linia axilară anterioară sau mijlocie, când se folosește câmp mamar intern, pe linia axilară posterioară, când se iradiază fără câmp mamar intern. Această limită se stabilește pe contur

după trasarea grosimii peretelui toracic, pornind de la limita internă, care rămâne fixă, incluzându-se în fascicol peretele toracic, iar lama de țesut pulmonar inclusă să fie sub 3 cm;

- cranial - 0,5 cm de limita inferioară a câmpului axilo-supraclavicular;
- caudal - șanțul submamar sau 2 cm mai jos, când tumora este localizată în cadranele inferioare sau /și tegumentele infiltrate.

4. Câmpul axilar posterior: este izocentric cu cel anterior.

Se stabilește anterior, având ca limite:

- cranial - marginea superioară a claviculei;
- caudal - marginea externă a mușchiului pe arc lateral al coastei a cincea;
- medial - 2 cm înăuntrul grilajului costal;
- lateral - marginea internă a capului humeral.

După chirurgia conservatoare, dacă ganglionii axilari sunt negativi și nivelele I și II au fost disecate, nu se mai iradiază axila mijlocie; tratamentul limitându-se la câmpurile tangențiale (Figura 33).

Câmpul axilar posterior nu se utilizează când s-a efectuat o disecție corectă cu excepția cazului când s-au extirpat puțini ganglioni și este extensie extracapsulară.

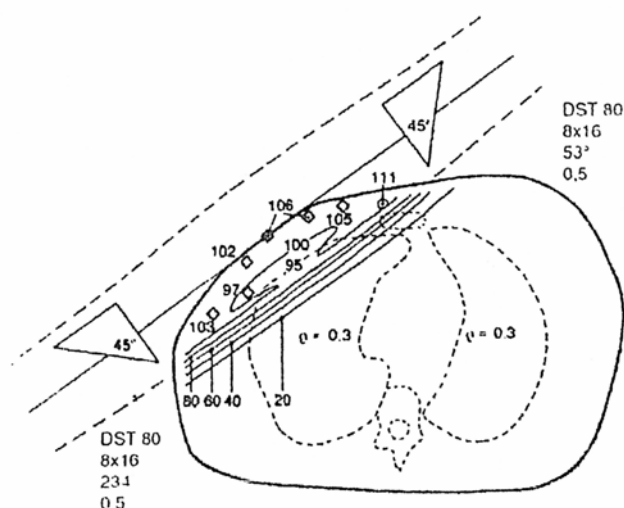


FIGURA 33. – Iradierea peretelui toracic după mastectomie. Se observă iradierea importantă a plămânului, câmpurile tangențiale nefiind înclinate una față de alta. (Sack).

5. Câmpul axilar direct

Se folosește pentru relicvatele ganglionară, în cazurile în care iradierea se face în scop curativ, dimensiunile câmpului variind între 4/4 - 6/6 cm.

- Înclinarea fascicolului: 10 – 45° extern pentru câmpul axilo-supraclavicular,
 180° pentru axilarul posterior;
 120 – 140° pentru tangențialul extern;
 40 – 60° pentru tangențialul intern.

Stabilirea înclinării se face pe contur sau cu înclinometrul (breast-bridge).

Perpendicular (0°) pentru câmpul mamar intern.

Nivelul de calcul al dozei:

- câmpul mamar intern - 3 cm profunzime,
- câmpul axilo-supraclavicular: doza se calculează pentru câmpul

supraclavicular la 1,5 cm profunzime, evaluându-se contribuția pentru ganglionii axilari la jumătatea distanței anteroposterioare;

- câmpul axilar posterior se iradiază cu 1-2 fracțiuni pe săptămână, cu diferența dintre doza prestabilită pentru axilă și doza primită prin câmpul axilo-supraclavicular, calculul făcându-se la jumătatea distanței;
- pentru câmpurile tangențiale la sân, calculul dozei se face la jumătatea distanței pe axa centrală. Izocentrul este la 1/2 distanței între punctele de intrare. Capul este rotat cu 0-15° pentru a face câmpul paralel cu peretele toracic dacă nu se utilizează plan înclinat.

Pentru a elimina divergența fasciculelor tangențiale, se poate da un unghi de 5° mesei de tratament și pentru a le face paralele cu marginea câmpului axilo-supraclavicular.

Când lanțul mamar intern este iradiat prin câmpurile tangențiale, doza la acest nivel se stabilește separat pentru fiecare câmp, cu corecția de pană de țesut sau cu ajutorul izodozei care îi încadrează pe sistemul computerizat de planificare; la terminarea iradierii este necesară o suplimentare pe un câmp mamar intern până la doza totală corespunzătoare.

Ritm de iradiere:

- fiecare volum se iradiază în fracțiuni zilnice, 4-5 zile pe săptămână;
- ambele câmpuri tangențiale este recomandabil să fie iradiate concomitent cu ponderi egale 0,5 pentru a se asigura zilnic o omogenitate perfectă în tot volumul și o doză nominală scăzută la nivelul porților de intrare.

Pentru asigurarea unei doze omogene în volumul țintă și să nu depășească 10 % ($\pm$ 5%) sunt necesare filtre pană sau compensatoare. În practică, după administrarea a 1/2 din doză, se introduc filtre pană de 45° (Figura 34).

Reducerea iradierii pulmonare prin includerea unui volum cât mai mic se face prin înclinarea suplimentară cu 5° a câmpurilor tangențiale opuse, unul față de celălalt. Când pielea regiunii este infiltrată sau se efectuează iradierea unei recidive, este necesară utilizarea unui bolus pentru 1/3 din doză, la fel și în cazul iradierii cu electroni 5-10 MeV.

Fracționarea dozei:

- toate volumele se iradiază cu 2 Gy pe fracțiune, 10 Gy pe săptămână;
- când diametrul transvers al sânelui depășește 14 cm și câmpurile mari, doza pe fracțiune va fi de 1,8 Gy.

Doza totală:

În tratamentul QUART:

- peretele toracic și sânul 50 Gy / 2 Gy /5 săptămâni;
- boost pe patul tumoral 10 Gy / 2 Gy /1 săptămână, percutan sau interstițial; se crește doza în caz de tumoră restantă;
- în iradierea pre- și post-operatorie se administrează 46 - 50 Gy pe fiecare volum;
- în iradierea curativă se administrează pe regiunile ganglionare o doză totală de 50 - 60 Gy, iar pe sân 60 Gy, reducându-se câmpurile după 60 Gy cu suplimentare de doză de 10 - 15 Gy pe tumoră administrată cu electroni 9 - 18 MeV sau brahiterapie interstițială.

COMPLICAȚII:

- pneumonită și fibroză radică,
- edem al brațului;
- fracturi costale (după electronoterapie).

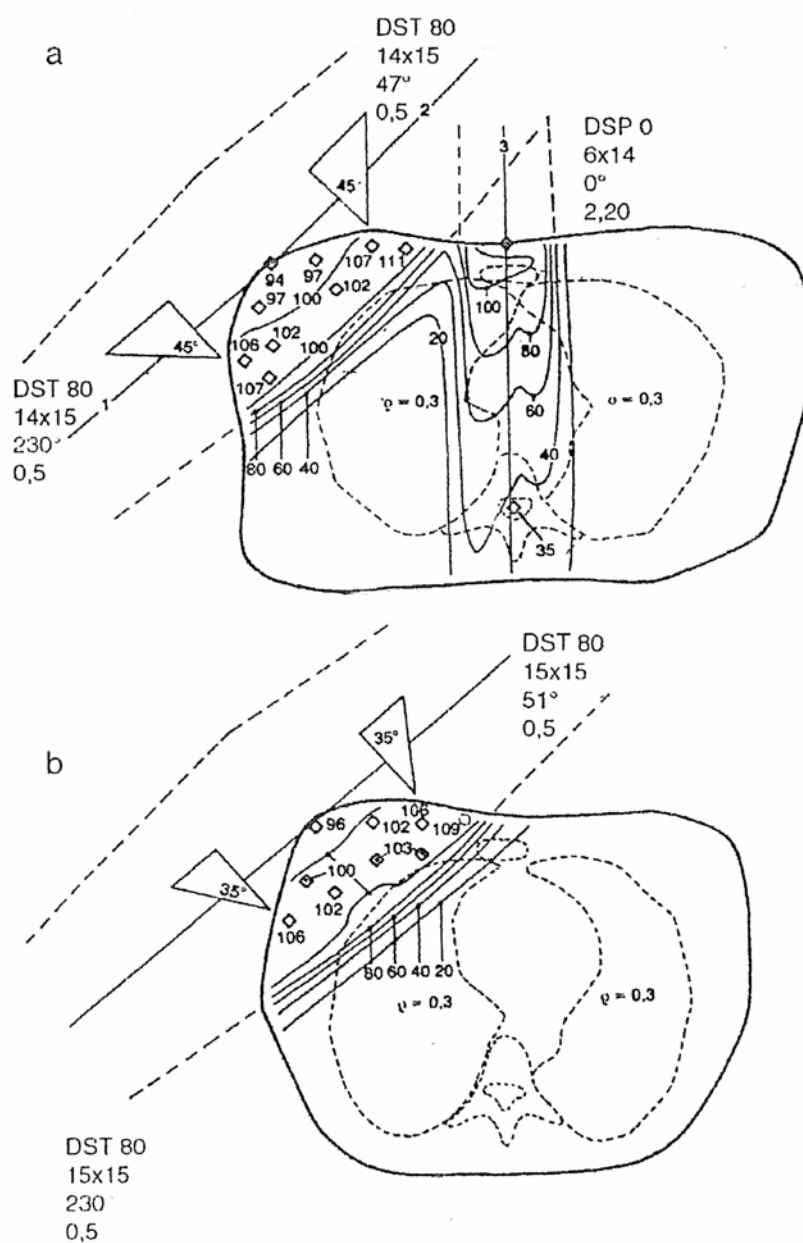


Figura 34. - Iradierea glandei mamare cu câmp suplimentar pentru ganglionii mamari interni (a) sau fără câmp suplimentar (b) (Sack).

Recomandări minime ale ESMO pentru diagnosticul, tratamentul adjuvant și urmărirea pacientelor cu cancer mamar primar

EPIDEMIOLOGIE

În Uniunea Europeană:

- incidență: 109,9 / 100.000 femei / 1 an
- mortalitate: 38,4 / 100.000 femei / 1 an.

DIAGNOSTIC

- Diagnosticul clinic se bazează pe: examen clinic, mamografie bilaterală, ecografie mamară.
- Diagnosticul citologic sau histologic (puncție-aspirație cu ac fin sau puncție-biopsie tru-cut) trebuie obținut înainte oricărei intervenții chirurgicale.
- Diagnosticul anatomo-patologic final trebuie realizat în conformitate cu clasificarea OMS și sistemul de stadializare TNM (2002), analizând întreaga piesă operatorie.

STADIALIZARE ȘI EVALUAREA RISCULUI

- Trebuie raportate: stadializarea TNM, gradul tumoral, tipul histologic și statusul marginilor de rezecție.
- Este obligatorie determinarea statusului receptorilor estrogenici (RE) și progesteronici (RP), de preferat prin metoda imunohistochimică (IHC). Raportarea rezultatelor IHC pentru RE și RP trebuie să includă procentul celulelor pozitive pentru RE și RP.
- Când este posibil, trebuie efectuată și determinarea IHC a expresiei receptorului HER2. Când rezultatele semicantitative ale IHC sunt ambigue (++) , trebuie determinată amplificarea genei HER2 prin tehnica de hibridizare *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization - FISH).
- Explorările de rutină necesare pentru stadializare includ:
 - examenul clinic
 - hemoleucograma
 - examene biochimice de rutină, inclusiv enzimele hepatice, fosfataza alcalină, calcemia
 - evaluarea statusului menopauzal.
- La pacientele cu risc înalt (N_2 cu ≥ 4 ganglioni axilari pozitivi sau tumori T_4 , cu simptome sau semne clinice sau rezultate ale analizelor de laborator care ridică suspiciunea prezenței metastazelor) se vor efectua:
 - radiografie toracică
 - ecografie abdominală
 - scintigrafie osoasă.

TRATAMENTUL LOCAL

Carcinom invaziv

- În general, tratamentul inițial al CM operabil este chirurgical, utilizând intervenții conservatoare sau mastectomie, ambele în asocieră cu disecția axilară.
- Contraindicațiile intervențiilor conservatoare:
 - tumori multicentrice
 - tumori $> 3-4$ cm

- margini pozitive după rezecție.

- Tehnica biopsiei ganglionului santinelă poate fi utilizată numai în centre cu experiență și acuratețe documentate.
- RT este obligatorie după intervențiile chirurgicale conservatoare (I,A).
- RT postmastectomie este recomandată pentru paciente cu ≥ 4 ganglioni axilari pozitivi (II,B) și este sugerată pentru tumorile T3 cu ganglioni axilari pozitivi (III,B).

Carcinom ductal in situ (CDIS)

- Când CDIS este tratat prin chirurgie conservatoare, toate subgrupele de paciente beneficiază de RT adjuvantă și de HT adjuvantă cu tamoxifen (I,B). HT adjuvantă cu tamoxifen reduce rata de recurență a CDIS și a carcinomului invaziv.

TRATAMENTUL SISTEMIC

Tratamentul sistemic primar

- Tratamentul sistemic primar este indicat în cancerul mamar local avansat inoperabil (stadiul III: T4, N2-3) (III,B). Dacă este posibil, acesta trebuie urmat de intervenție chirurgicală, radioterapie și tratament sistemic postoperator.
- Tratamentul sistemic primar reprezintă o alternativă în cancerul mamar cu dimensiuni mari operabil, pentru a permite o intervenție chirurgicală conservatoare (I,A).

Tratamentul sistemic adjuvant

- Decizia de administrare a tratamentului sistemic adjuvant trebuie precedată de evaluarea prognosticului.
- Tratamentul adjuvant trebuie individualizat, decizia terapeutică implicând evaluarea beneficiului potențial, a reacțiilor adverse posibile și a preferinței pacientului.

Tamoxifen

- Pacientele cu tumori pozitive pentru RE și/sau RP trebuie să primească tamoxifen 20 mg/zi, timp de 5 ani (I,A). Pacientele cu tumori RE și RP negative și/sau HER2 pozitive nu trebuie să primească tamoxifen (II,C).
- Tratamentul cu tamoxifen trebuie inițiat după terminarea CHT (II,A).
- Nu se recomandă administrarea de tamoxifen concomitent cu RT datorită potențialei creșteri a riscului de toxicitate pulmonară (III,C).

Inhibitorii de aromatază

- Utilizarea inhibitorilor de aromatază în loc de tamoxifen sau secvențial cu acesta reduce riscul de recurență, comparativ cu tamoxifen, dar până în prezent nu a demonstrat un avantaj de supraviețuire (I,A). Diferența absolută în supraviețuirea fără progresie este $< 5\%$. Se pare că anumite subgrupe de paciente (RE pozitiv / RP negativ, HER2 pozitiv) prezintă un beneficiu mai important prin utilizarea inhibitorilor de aromatază (III,B).

Ablația ovariană

- Inhibiția funcției ovariene reprezintă o alternativă la regimurile de CHT tip CMF la femeile în premenopauză, cu tumori endocrin-responsive (I,A). Ovarectomia bilaterală și radiomenoliza determină ablația ireversibilă a funcției ovariene. Analogii de LH-RH

determină, în general, o supresie ovariană reversibilă. Aceștia trebuie administrați timp de cel puțin 2 ani (III,D).

Chimioterapia

- CHT adjuvantă trebuie să utilizeze un protocol combinat (I,A).
- Regimurile pe bază de antracicline s-au dovedit a avea o eficacitate ușor superioară CMF intravenos (I,A). Totuși, se pare că există o doză prag pentru antraciclinele administrate în adjuvantă, sub care eficacitatea devine inferioară (I,A).
- 4 cicluri AC au o eficacitate comparabilă cu 6 cicluri CMF (I,A).
- 4 x AC sau 6 x CMF este considerat tratamentul adecvat pentru pacientele cu RE și/sau RP pozitivi, în timp ce pacientele cu RE și RP negativi sunt considerate candidate pentru o CHT mai prelungită. Adăugarea a 4 cicluri cu paclitaxel la cele 4 cicluri AC îmbunătățește rezultatele la pacientele cu ganglioni pozitivi (I,A.)

URMĂRIRE

- Anamneză și examen clinic la intervale de 3-6 luni în primii 3 ani, apoi la 6-12 luni în următorii 3 ani, apoi anual (A), cu atenție la reacțiile adverse pe termen lung (de exemplu osteoporoza).
- Mamografie ipsilaterală (după chirurgia conservatoare) și controlaterală la 1-2 ani (D).
- La pacientele **asimptomatice NU** se recomandă efectuarea **de rutină** a (I,A):
 - hemoleucogramei
 - analizelor biochimice
 - radiografiei toracice
 - scintigrafiei
 - ecografiei hepatice
 - CT toracice și abdominale
 - markerilor tumorali (CA 15-3 sau CEA).

Recomandări minime ale ESMO pentru diagnosticul, tratamentul și urmărirea pacienților cu cancer mamar recidivat sau metastatic

INCIDENȚĂ

- După tratamentul primar cu intenție curativă, ratele de recidivă sunt de 10-30% la 10 ani în stadiul I și de 40 - 50% la 5 ani în stadiul II.
- 85% dintre recidive survin în primii 5 ani de la diagnostic.
- După RT postoperatorie, recidivele loco-regionale survin în < 10% din cazuri.

DIAGNOSTIC

- Suspiciunea clinică trebuie obiectivată imagistic și/sau scintigrafic.
- Ori de câte ori este posibil trebuie obținută confirmarea histo- sau citopatologică.

STADIALIZARE ȘI EVALUAREA RISCULUI

- Anamneză completă, în special informații referitoare la tumora primară, tratamentul acesteia și statusul menopauzal.
- Examen clinic, status de performanță.
- Analize de sânge: hemoleucogramă, teste renale și hepatice, calcemie.

- Radiografie toracică, ecografie abdominală sau examen CT toracic și abdominal – pentru identificarea metastazelor viscerale.
- Scintigrafia osoasă sau CT și/sau IRM cerebrală se indică numai în caz de simptome.
- Determinarea statusului RE, RP și a expresiei HER2 în metastaze dacă nu sunt disponibile din tumora primară.
- Factori asociați cu un prognostic favorabil în cancerul mamar metastatic (CMM):
 - RE/RP pozitivi
 - interval lung fără boală (peste 1-2 ani)
 - absența afectării viscerale
 - număr redus al metastazelor
 - tumori HER2 negative

TRATAMENT

- Recidiva loco-regională izolată trebuie tratată ca un nou cancer primar, cu intenție curativă, inclusiv metode de tratament adjuvant.
- Tratamentul bolii sistemice este paliativ. Obiectivele tratamentului includ creșterea calității vieții și prelungirea supraviețuirii (I,A). Tratamentul CMM include HT și / sau CHT cu / fără trastuzumab. Radioterapia este o parte integrantă a tratamentului paliativ.
- Bisfosfonații sunt eficienți în hipercalcemie și paliția simptomelor determinate de metastazele osteolitice (I,A). Momentul și durata optimă a administrării bisfosfonaților nu sunt cunoscute.

Pacientele cu receptori hormonalți pozitivi

- Se începe cu tratament endocrin, cu excepția formelor biologice agresive, care impun un răspuns mai rapid.
- Terapii endocrine frecvent utilizate în CMM:
 - Modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici (SERM)
 - Tamoxifen
 - Inhibitori de aromatază de generația a 3-a
 - Non-steroideni: Anastrozol, Letrozol
 - Steroidieni: Exemestan
 - Androgeni
 - Fluoximesteron
 - Analogi LH-RH
 - Goserelin
 - Buserelin
 - Triptorelin
 - Progestative
 - Medroxiprogesteron acetat
 - Megestrol acetat
 - Antagoniști ai receptorilor estrogenici
 - Fulvestrant

Paciente în premenopauză

- Fără tratament adjuvant anterior cu tamoxifen sau care au întrerupt tamoxifenul de peste 12 luni: tamoxifen + ablație ovariană (analogi LH-RH sau chirurgie) (I,B).
- În caz contrar: inhibitori de aromatază de generația a 3-a după /concomitent cu ablația ovariană.

Paciente în postmenopauză

- Inhibitori de aromatază sau tamoxifen.
Inhibitorii de aromatază de generația a 3-a sunt superiori tamoxifen ca tratament de prima linie în ceea ce privește răspunsul și timpul până la progresia bolii, dar nu și în ceea ce privește supraviețuirea globală (II,A).
- HT de linia a 2-a:
 - inhibitori selectivi de aromatază (anastrozol, letrozol, exemestan)
 - megestrol acetat
 - androgeni.
- CHT la pacientele cu argumente de endocrino-rezistență.
- Nu se recomandă CHT și HT concomitentă.

Pacientele cu receptori hormonal negativi

- Pacientele cu receptori hormonal negativi și/sau care au prezentat progresie sub HT sunt candidate pentru CHT.
- Alegerea schemei terapeutice trebuie să țină cont de:
 - caracteristicile pacientei și ale tumorii (rata de progresie, prezența sau absența comorbidităților, tratamentul sistemic adjuvant anterior)
 - preferințele pacientei / medicului
- Nu există date care să susțină superioritatea unei anumite scheme terapeutice.
- Nu se cunoaște durată optimă a tratamentului pentru pacientele cu boală responsivă sau stabilă.
- Regimuri de CHT frecvent utilizate:
 - Fără antraciclone
Ciclofosamidă + Metotrexat + 5-Fluorouracil (CMF)
 - Cu antraciclone
Doxorubicină + Ciclofosamidă (AC)
5-Fluorouracil + Doxorubicină + Ciclofosamidă (FAC)
5-Fluorouracil + Epirubicină + Ciclofosamidă (FEC)
 - Cu taxani
Doxorubicină + taxani (AT) (paclitaxel sau docetaxel)
Epirubicină + taxani (ET) (paclitaxel sau docetaxel)
Docetaxel + capecitabină
- Pacientele cu CMM cu hiperexpresie importantă a HER2/*neu* (IHC +++, FISH +) sunt candidate pentru tratamentul combinat cu trastuzumab + CHT (**nu** cu antraciclone).

EVALUAREA RĂSPUNSULUI

- După 3 luni de HT sau 2-3 cicluri de CHT se recomandă evaluarea răspunsului prin:
 - examen clinic
 - evaluarea simptomelor
 - analize de sânge
 - repetarea investigațiilor imagistice cu anomalii inițiale.
- Markerii tumorali (CA 15.3) pot fi utili în monitorizarea răspunsului în boala mai dificil măsurabilă dar nu trebuie utilizați ca singurul determinant al deciziei terapeutice.

Bibliografie generală:

1. Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Michael BK, McKenna WG (Eds), Clinical Oncology, Third Edition, Elsevier Churchill Livingstone, 2004
2. Abraham J, Gulley JL, Allegra CJ (Eds), Bethesda Handbook of Clinical Oncology, Second Edition, Lippincott Williams Williams, 2005.
3. Bland KI, Daly JM, Karakousis CP (Eds), Surgical Oncology – Contemporary Principles & Practice, McGraw Hill, 2001
4. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds), Cancer: Principles & Practice of Oncology, ed 7 Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2005.
5. Dobbs J, Barret A, Ash D, Practical Radiotherapy planning, Third Edition, Arnold, 1999
6. Holland JF, Frei E, Bast Jr RC, Kufe DW, Morton DL, Weichselbaum RR (Eds), Cancer Medicine, Third Ed., Lea and Febiger, Philadelphia, London 1993
7. Harris RJ (Ed.), Diseases of the breast, 2-nd Ed, Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2000.
8. Lenhard RE, Osten RT, Gansler T (Eds), The American Cancer Society, Clinical Oncology, ACS 2001
9. Levitt HS, Khan MF, Potish AR (Eds), Technological Basis of Radiation Therapy: Practical Clinical Applications, Second Edition, Lea and Febiger, 1992
10. Liebel SA, Phillips TL (Eds), Textbook of Radiation Oncology, Philadelphia, WB Saunders Co, 1998
11. MacDonald`s J, Haller GD, Maer J.R, Manual of Oncologic Therapeutics, Third Ed. J.B. Lippincott Co.
12. Parker RG, Janjan NA, Selch MT, Palliative Radiation Oncology, Springer Verlag, 2003
13. Pazdur R, Lawrence RC, William JH, Lawrence DW (Eds), Cancer Management: A Multidisciplinary Approach, Sixth Edition, PRR, 2002
14. Perez C, Brady LW, Hopkins CE, Schidt-Ullrich KR (Eds), Principles and Practice of Radiation Oncology, 4-th Edition, Lippincott Williams Williams, 2004.
15. Rubin P. (Ed.) Clinical Oncology, 8-th Ed., W.B. Saunders Co . 2001.
16. Sack H - Thesen N, Bestrahlungsplanung - G. Thieme Verlag Stuttgart, 1993
17. Sobin LH, Wittekind C (Eds), TNM Classification of Malignant Tumours, sixth edition, Wiley-Liss, 2002
18. Twycross R, Wilcock A, Controlul simptomelor in cancerul avansat, Editia a III-a, 2003
19. Williams C (Ed), Evidence Based Oncology, B.M.J. Books, 2003
20. *** ESMO Minimal Clinical Recommendations, Annals of Oncology, 16 (Supplement 1), 2005