

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN
CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ**

***IMPLICAȚII CLINICE, COLPOSCOPICE, ECOGRAFICE ȘI
IMUNOHISTOHORMONALE ÎN ECTROPIONUL CONGENITAL AL
COLULUI UTERIN***

(REZUMAT)

Conducător de doctorat,
Prof. univ. dr Nicolae CERNEA

Student - doctorand,
Ștefănescu Doina Cristina

Craiova
2014

CUPRINS

I. PARTE GENERALĂ

Stadiul actual al cunoașterii

Capitolul 1 - Colul uterin (anatomie, embriologie, fiziopatologie, organogeneză).....	3
Capitolul 2 - Cervicitele. Implicațiile virozelor genitale în etiopatogenia carcinomului de col uterin.....	3
Capitolul 3 - Carcinomul de col uterin. Teorii etiologice. HPV, celula STEM, celula de rezervă.....	3
Capitolul 4 - Neoplazia intraepitelială cervicală (CIN)	4
Capitolul 5 - Colposcopie pe ectropion.....	4

II. PARTE SPECIALĂ

Contribuții personale

Capitolul 1 - Obiectivele tezei doctorale	4
Capitolul 2 - Material și metodă.....	5
Capitolul 3 – Rezultatele studiului ecografic.....	6
3.1 Volumetria cervicală în interdependență cu fazele ciclului menstrual.....	6
3.2 Variații volumetrice și axiale ale colului în funcție de gradul de ectropion.....	7
3.3 Indici de rezistență ai arterelor uterine în hormonoultrasonografie...8	
Capitolul 4 - Rezultatele examinărilor colposcopice.....	8
Capitolul 5 - Studiul histopatologic.....	9
5.1 Rezultatele studiului parametrilor morfologici.....	9
5.2 Aspectul micropolipos (ectropion papilar).....	10

Capitolul 6 - Rezultatele studiului imunohistochimic.....	11
6.1 Analiza imunomarcajului la Ki-67 și p16.....	11
6.2 Analiza imunomarcajului la ER și PR.....	11
Capitolul 7 - Terapia combinată a ectropionului congenital al colului uterin....	12
7.1. Terapie conservatoare: antibiotice, antivirale, progesteron local și sistemic.....	12
7.1.1. Tratatamentul antibiotic.....	12
7.1.2. Tratatament antiviral.....	12
7.1.2.1 Tratatamentul pentru HPV.....	13
7.1.2.2 Tratatamentul pentru HVS2.....	13
7.1.2.3 Tratatamentul pentru HVS2 pozitiv și HPV pozitiv.....	13
7.1.3 Tratatament hormonal sistemic și local.....	13
7.1.4. Tratatament topic local.....	14
7. 2 Terapia combinată a ectropionului de col uterin.....	14
7.2.1 Terapie conservatoare.....	14
7.2.2 Terapie intervențională.....	14
Capitolul 8 – Discuții și Concluzii.....	15
8.1. Discuții.....	15
8.2 Concluzii.....	15
Capitolul 9 – Bibliografie selectivă.....	18

Cuvinte cheie: ectropion congenital, progesteron seric, receptor progesteron, receptor de estrogeni, indici de rezistență, volumetrie col uterin.

I. PARTE GENERALĂ

Stadiul actual al cunoașterii

Capitolul 1 - Colul uterin (anatomie, embriologie, fiziopatologie, organogeneză)

Trece în revistă elemente de embriologie, anatomie, fiziopatologie ale colului uterin esențiale pentru înțelegerea patologiei cervicale premaligne și maligne. Folosind date din literatura de specialitate recentă, sunt expuse sistematic fazele organogenezei cervicale. Totodată definițiile actualizate ale metaplaziei și celulei de rezerva susțin premiza unei viziuni moderne asupra diagnosticului și regimului de follow-up la pacientele cu ectropion congenital.

Capitolul 2 - Cervicitele. Implicațiile virozelor genitale în etiopatogenia carcinomului de col uterin

În acest capitol sunt descrise fiziopatologia și etiopatogenia cervicitelor precum și principalii factori etiologici microbiologici sau fizico-chimici implicați în această patologie. Importanța acestui capitol rezidă din dovezile existente în literatura de specialitate, atât clasică cât și recentă, cu privire la implicațiile acestui tip de patologie în geneza leziunilor preneoplazice și neoplazice la nivelul colului uterin.

Capitolul 3 - Carcinomul de col uterin. Teorii etiologice. HPV, celula STEM, celula de rezervă

Capitolul aprofundează mecanismele fiziopatologice ale carcinogenezei și face o incursiune în cele mai populare și dezbătute teorii etiologice ale carcinomului de col uterin (carcinogeneza mediată HPV, implicațiile celulei STEM, rolul celulei de rezervă). Fiecare dintre aceste teorii este susținută de titluri recente de recunoaștere internațională din literatura de specialitate.

Capitolul 4 - Neoplazia intraepitelială cervicală (CIN)

Reprezintă elementul principal al acestui capitol. Sunt descrise caracteristicile generale, factori implicați în apariția CIN, histogeneza, metodele de diagnostic (examenul clinic și examene paraclinice) precum și rolul biopsiei în managementul pacientelor cu suspiciune de CIN. Clasificarea, evoluția și prognosticul CIN încheie un capitol care acoperă punctele principale necesare înțelegerii mecanismelor complexe care intervin în apariția acestei patologii.

Capitolul 5 - Colposcopie pe ectropion

Una dintre principalele unelte de diagnostic al modificărilor ce survin la nivel cervical, este reprezentată de examinarea colposcopică. În acest capitol se face o trecere în revistă a manevrei (indicații, timpi de realizare) precum și a modificărilor descoperite cu ocazia diagnosticării ectropionului cervical congenital și a neoplaziei intraepiteliale cervicale.

II. PARTE SPECIALĂ

Contribuții personale

Capitolul 1 - Obiectivele tezei doctorale

Lucrarea actuală și-a propus reactualizarea leziunilor cervicale cu potențial oncogen înalt și am încercat clarificarea contextului hormonal și infecțios precum și necesitatea creării unui algoritm diagnostic și terapeutic de succes, deoarece incidența cancerului de col uterin este la nivel mondial a treia cauza de malignitate la femeie și a 7-a la ambele sexe, ocupând locul 5 în topul bolilor ce cauzează mortalitatea la nivel mondial. România se află pe primul loc ca incidență a mortalității prin cancer la categoria de vârstă 15-44 ani în Europa. (Ministerul Sănătății). Incidența în Europa este de 13,4 la 100000 de femei, iar în România 34,9 cazuri la 100000 de femei. Din experiența clinică am constatat că administrarea de progestative la pacientele cu sindrom premenstrual ce prezentau și leziuni cervicale de col, tip ectropion, au condus, la reevaluarea de după tratament, la restrângerea zonei de transformare cu inducerea reepitelizării în epiteliul scuamos. Se știe că ectropionul de col uterin este leziunea cervicală cu cel mai înalt risc oncogen, dar studiile, la nivel mondial, sunt încă

insuficiente privind soluționarea acestor tipuri de leziuni . În ultimii ani, întâlnind din ce în ce mai des (studiile arată între 14-37% din femei la nivel mondial diagnosticate cu ectropion) ectropionarea cervicală de diferite dimensiuni.....

Am decis extinderea cercetării actuale spre standardizarea leziunii, prin crearea gradelor de ectropion și corelarea acestora cu interferențele hormonale sistemice și locale. Ca interferență sistemică hormonală am ales simpla dozare a progesteronului de fază luteală, dozare de referință în demonstrarea hiperestrogenismului relativ, componentă prețioasă în potențarea infecțiilor virale și “viral-like” la nivel local. Ca și noutate am stabilit extrapolarea studiului la nivel de receptori de estrogeni și progesteron din epiteliul ectropionat cu așteptarea unor implicări în soluționarea situațiilor de acest gen precum și corelarea acestora cu alți markeri tisulari studiați până acum în leziunile de col cum ar fi Ki 67 sau p16. Examinarea completă cervicală prin ultrasonografie volumetrică, liniară și pe măsurători de indici de rezistență ai arterelor uterine nefiind complet studiată am extins studiul și spre acest segment imagistic din curiozitate pentru rezultatele obținute.....

Capitolul 2 - *Material și metodă*

Studiul prospectiv efectuat a cuprins un lot de 126 de paciente care s-au prezentat în ambulatoriul de specialitate în perioada 2010-2014. Pe parcursul perioadei menționate, pacientele au fost introduse în studiu prin semnarea unui consimțământ informat (vezi fig), fiind supuse unui protocol de investigare prin stabilirea unui set de parametri cuantificabili, specifici, de urmărire a cazurilor.....

Pacientele au fost selecționate pe baza examenului clinic local (examen cu valve) efectuat cu ocazia prezentării la consultații de rutină în ambulatoriul de specialitate, urmând ca ulterior să fie supuse unor investigații suplimentare. La admisia în lotul de studiu s-au avut în vedere mai mulți factori....

Definirea și procedura de studiu

Am ales efectuarea unui studiu la pacientele diagnosticate cu ectropion congenital, pentru a investiga importanța diverșilor factori de risc și de prognostic în evoluția displaziilor cervicale la această categorie de paciente.

La aceste paciente care au fost identificate cu ectropion congenital la examenul clinic, următoarea investigație a fost reprezentată de recoltarea de culturi vaginale și sânge venos pentru stabilirea contextului infecțios (serologie pentru IgG, IgM HVS2 și ADN HPV).

Diagnosticarea de primă intenție a infecțiilor cu Chlamydia, Mycoplasma, Ureaplasma, HPV, HVS2, încadrează pacienta într-o grupă de risc oncogen de etiologie virală....

Pentru încadrarea în continuare a pacientelor în grupe de risc s-a procedat la recoltarea de probe de sânge venos în ziua 21 pentru stabilirea contextului hormonal de evoluție a ectropionului.

De foarte mare importanță a fost examinarea colposcopică a pacientelor diagnosticate cu ectropion în special pentru stabilirea *gradului de ectropion*, dar și pentru depistarea eventualelor leziuni preexistente includerii în grupul de studiu. Totodată, în momentul efectuării colposcopiei s-a practicat biopsie ghidată colposcopic din zonele reprezentative. Fragmentele prelevate au fost supuse examenului histopatologic și imunohistchimic (Ki 67, receptori progesteron și estrogeni)....

Supravegherea ecografică în dinamică :

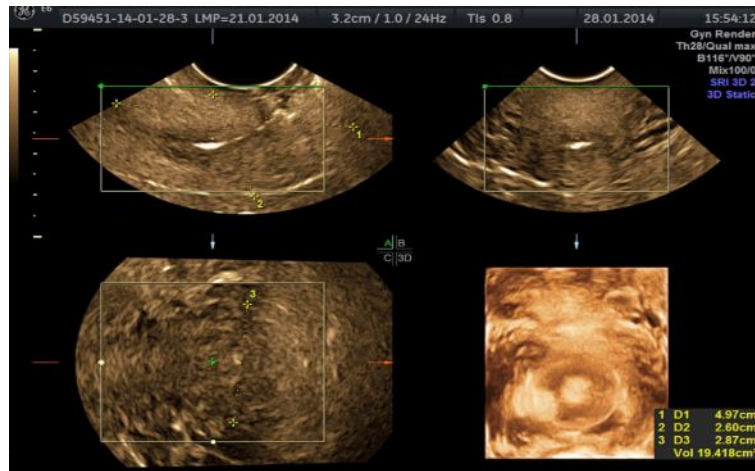
- calcularea volumelor organelor genitale interne pe segmente anatomice în zilele 5-7 cu stabilirea IR la nivelele arterelor uterine
- supravegherea modificării volumelor cervicale la 7 ,14 și 21 de zile după prima ecografie și modificării velocimetrice concomitent.
- După stabilirea gradului de ectropion, a deficitului progesteronic și a contextului infecțios a urmat prescrierea unui tratament hormonal, antiviral și antiinfecțios specific fiecărei paciente și reevaluarea la 3-6 luni în funcție de severitatea fiecărui caz....

Capitolul 3 – *Rezultatele studiului ecografic*

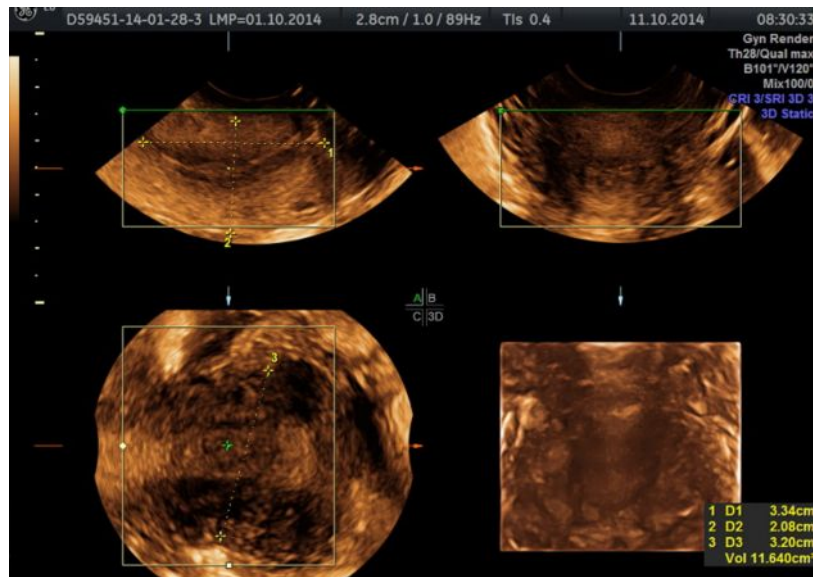
3.1 Volumetria cervicală în interdependență cu fazele ciclului menstrual

Examenul ecografic a fost efectuat conform protocolului descris în capitolul anterior. Măsurarea dimensiunilor colului uterin a fost realizată prin examen ecografic endovaginal.

Nu s-au constatat diferențe semnificative statistic între volumele de col uterin înainte de tratament sau după tratament, dar diferențe numerice da. Volumele de col au fost influențate de prezența sau absența coinjecțiilor studiate dar și de numărul de receptori de progesteron, dar nu și de rezultatele histopatologice sau de rezultatele virusologice.....



Ecografie 3D de col uterin. Pacientă cu Chlamydia, ziua 7-a a CM, înainte de tratament (volum 19,418cm³).

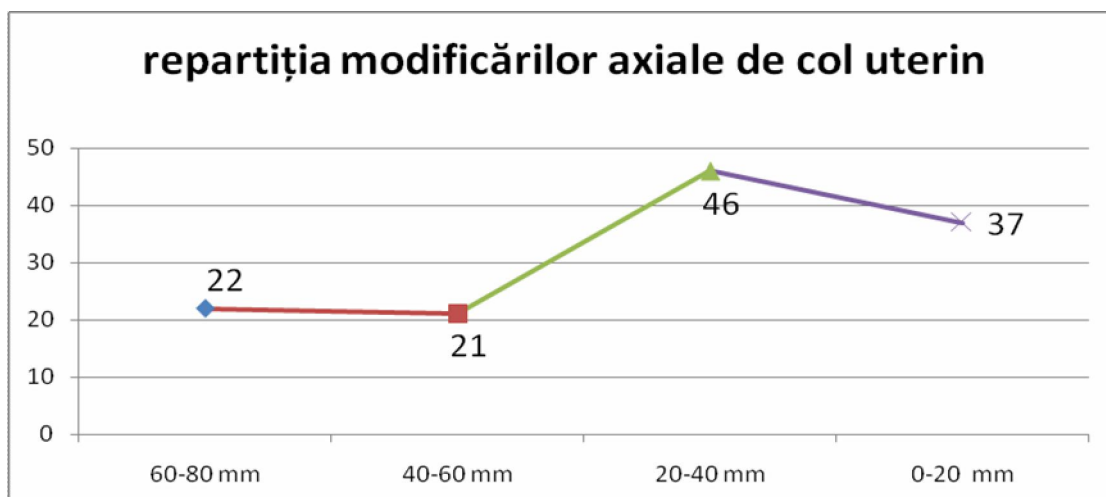


Ecografie 3D de col uterin. Aceeași pacientă cu Chlamydia, ziua 7-a a CM, după tratament (volum 11,640cm³)

3.2 Variații volumetrică și axiale ale colului în funcție de gradul de ectropion

În cadrul studiului au fost identificate 68 de paciente cu 7-9 cripte, 43 de paciente cu 4-6 cripte și 15 paciente cu 3 sau mai puține cripte la nivelul buzelor anterioare și posterioare ale colului uterin. Aceste paciente au fost încadrate în 3 grade de ectropion conform numărului de cripte.

Evaluarea ecografică a variațiilor volumetrică ale colului uterin nu a arătat diferențe semnificative statistic atunci când au fost comparate cu gradele de ectropion congenital (numărul de cripte).....



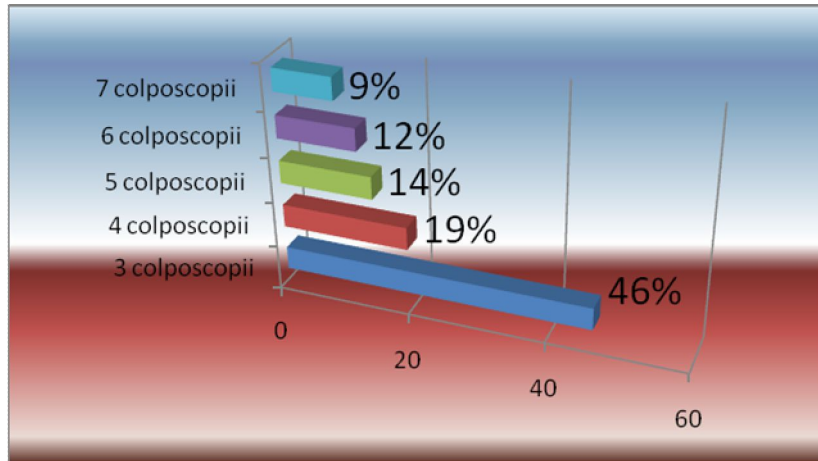
Repartiția modificărilor axiale de col uterin (diferențele postterapeutice)

3.3 Indici de rezistență ai arterelor uterine în hormonoultrasonografie.

Una dintre surprizele acestui studiu a fost reprezentată de evaluarea Doppler a indicilor de rezistență la nivelul arterelor uterine. De remarcat că acești indici au suferit cele mai importante modificări la examinarea ecografică din faza periovulatorie și la nivelul arterei uterine stângi. Implicațiile diagnostice și prognostice ale acestei descoperiri necesită un studiu de follow-up mai extins pe un lot de paciente selecționat, paciente care să fie selecționate în urma aplicării protocolului diagnostic și terapeutic descris în această lucrare. Indicii de rezistență în arterele uterine prezintă valori ameliorate după tratament în ambele artere dar, în cursul prelucrării statistice, variații semnificative au prezentat doar măsurătorile arterei uterine stângi.....

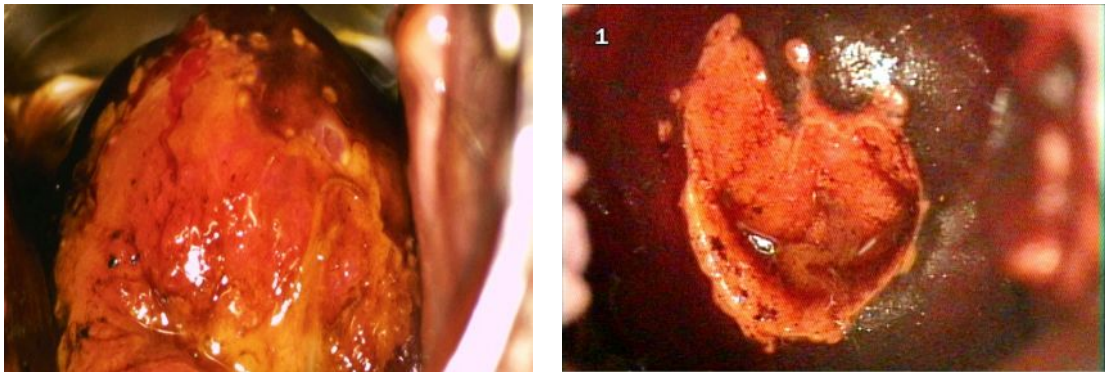
Capitolul 4 - Rezultatele examinărilor colposcopice

La cele 126 de paciente incluse inițial în studiu s-au efectuat, pe o perioadă de 5 ani, 426 de colposcopii, revenind fiecărei persoane aproximativ 4,5 colposcopii (din punct de vedere statistic). Concret, vorbim de 3 – 5 colposcopii, uneori chiar 7, dar între care nefiind diferențe majore, nu le-am luat în considerare în calculul statistic.....



Distribuția cazurilor în funcție de numărul colposcopiilor efectuate la lotul total

Colposcopiile s-au efectuat după protocolul descris anterior elaborându-se buletine videocolposcopice cu imaginea în evoluție a leziunii, ceea ce a avut un impact major pozitiv asupra pacientelor. Evaluarea colposcopică a cuprins interpretarea comparativă a imaginilor după aplicația de acid acetic și după testul Lugol.....



Aspect colposcopic pe test Lahm-Schiller înainte și după tratament – ectropion de buză anterioară

Capitolul 5 - Studiul histopatologic

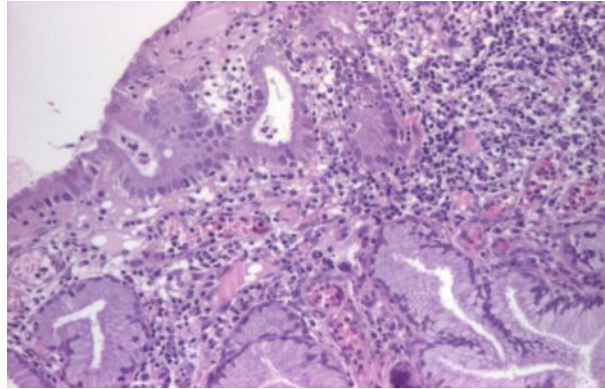
5.1 Rezultatele studiului parametrilor morfologici

Studiul histopatologic, pe colorația uzuală HE, a celor 126 de cazuri a evidențiat o serie de modificări ale zonei de ectropion. Precizăm că în unele cazuri au fost identificate două sau

mai multe dintre modificările microscopice de mai jos. Modificările microscopice observate pe colorația uzuală la nivelul zonelor de ectropion au fost grupate astfel:

<i>Modificarea histopatologică</i>	<i>Număr de cazuri</i>
Modificări inflamatorii limfocitare difuz	34
Modificări inflamatorii limfocitare nodulare	6
Inflamație cu PMN	11
Inflamator plasmocitar	14
Inflamator plasmocitar cu ulcerații	14
Ectropion papilar	73
Metaplazie columnară scuamoasă	50
Metaplazie ciliotubară	28
Hiperplazie pseudoepiteliomatoasă	8
Atipie reactivă	8
Displazie pe metaplazie LSIL	36
Displazie pe metaplazie HSIL	6

5.2 Aspectul micropolipos (ectropion papilar), al zonei de endocol eversate, a fost prezent microscopic la pacientele care au primit gestageni sintetici (121 cazuri). Acest aspect vizibil microscopic a corespuns macroscopic protruzionării mucoasei endocervicale către suprafața exocolului și poartă numele de ectropion papilar glandular. Histologic s-a observat prezența unor structuri pseudopapilare alcătuite din stromă endocervicală și acoperite de epitelium de tip columnar dar lipsite de axe conjunctivo-vasculare. Epiteliul de acoperire al acestor structuri a prezentat modificări histologice de tip ulcerative, exulcerative, exocitoza celulelor inflamatorii (ale inflamației acute sau cronice stromale subiacente), metaplazie sau hiperplazie a celulelor bazale (fig 41, fig 42).....

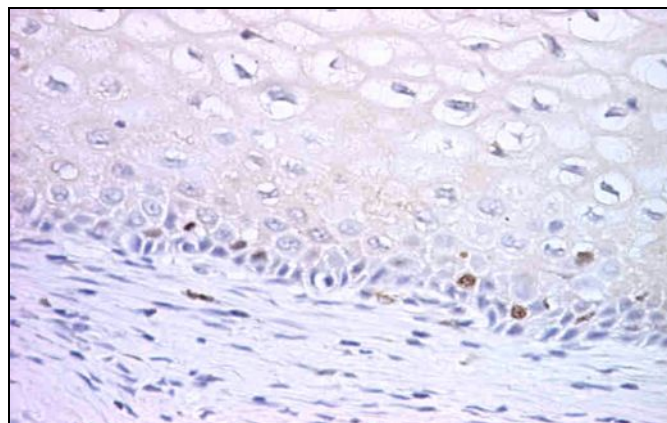


Metaplazie cilio-tubară și cervicită predominant cu plasmocite, asociate ectropionului,
col. HE, x100

Capitolul 6 - *Rezultatele studiului imunohistochimic*

6.1 Analiza imunomarcajului la Ki-67 și p16

Imunomarcajul cu anticorpii anti Ki67 și anti p16 a fost efectuat în scopul încadrării corecte a leziunilor de tip SIL și a celor de tip metaplazie scuamoasă apărute pe zonele de ectropion, precum și scopul gradării corecte a leziunilor scuamoase intraepiteliale. De asemenea, imunomarcajul la p16 a ajutat, în cazul leziunilor de tip SIL (în special cele de tip LSIL), la selectarea cazurilor care vor avea o evoluție nefavorabilă. Analiza a fost efectuată comparativ cu epiteliul scuamos matur al exocolului martor.....



Exocol normal – imunomarcaj Ki-67, x200

6.2 Analiza imunomarcajului la ER și PR

Analiza imunomarcajului la ER și PR a presupus, într-o primă instanță, detectarea cazurilor pozitive pentru receptorii hormonali. Imunomarcajul pentru ER a fost pozitiv la

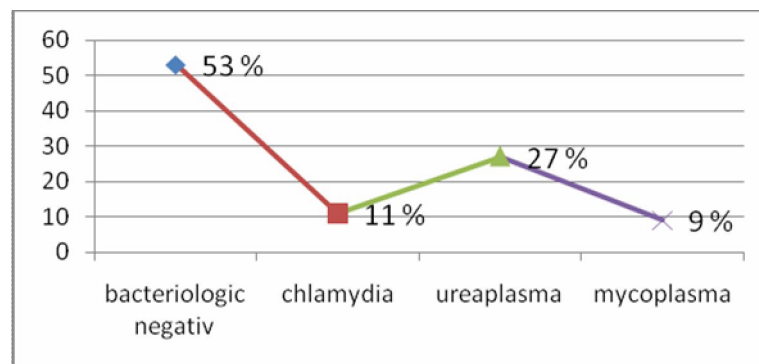
nivelul exocolului martor la 15 paciente (83,33%) (fig 16), la nivelul zonelor de metaplazie scuamoasă la 14 paciente (77,78%)(fig 18) și la nivelul zonelor de LSIL la 10 paciente (76,93%) (fig 20). Zonele de HSIL au fost negative în toate cazurile.....

Analiza statistică a evidențiat o corelație semnificativă statistic între pozitivitatea la ER în zonele de LSIL și cele de HSIL. Astfel, pacientele cu LSIL au fost semnificativ statistic mai frecvent pozitive la ER comparativ cu cele cu HSIL ($p=0,0316$), pozitivitatea la ER fiind semnificativ statistic asociată cu LSIL. Nu s-a observat nici o corelație între pozitivitatea la ER din zonele de metaplazie scuamoasă comparativ cu exocolul normal.....

Capitolul 7 - Terapia combinată a ectropionului congenital al colului uterin

7.1. Terapie conservatoare: antibiotice, antivirale, progesteron local și sistemic.

7.1.1. Tratamentul antibiotic a vizat sterilizarea infecțiilor bacteriene "viral like" și anume chlamydia, mychoplasma și ureaplasma consecutive primei linii de investigație. Din 126 paciente, 67 au fost cu rezultate negative, am identificat infecție cu chlamydia la 14 paciente, cu ureaplasma la 34 și cu mychoplasma la 11 paciente.....



Distribuția rezultatelor bacteriologice pe loturi.

7.1.2. Tratament antiviral

Terapia antivirală a fost inițializată specific pentru cele 2 tipuri de infecții identificate, HPV și HVS2, astfel:

- pentru HPV identificat în 36 cazuri s-a introdus în schemă isoprinosine
- pentru HVS2 identificat în 17 cazuri s-a introdus valaciclovir....

7.1.2.1 Tratamentul pentru HPV

Pacientele identificate cu HPV au fost împărțite statistic în cele 3 grupe principale ale HPV-ului: LR, IR, HR, însă în condițiile identificării mai multor tulpini la aceeași pacientă, am luat în considerare doar gradul cel mai înalt de risc oncogen în funcție de care am indus și schema terapeutică corespunzătoare. Deoarece un număr de 36 paciente au prezentat infecții cu HPV, schema a fost diferită pentru 3 cazuri HPV-LR, 11 cazuri HPV-IR și 22 de cazuri HPV-HR.....

7.1.2.2 Tratamentul pentru HVS2

Din pacientele studiului inițial 17 paciente au fost identificate cu infecție HVS2 . Terapia inițiată pentru acest lot a fost cu valaciclovir ,din motivele administrării dozei unice circadiene cu efecte adverse mai mici decât aciclovirul. La toate pacientele s-a inițiat varianta terapeutică cu 14 zile pe lună, între 2 și 6 luni, sub control serologic al HVS2 la un an. 3 cazuri au necesitat repetarea tratamentului la interval de 2 ani, pentru creșterea în dinamică a IgG.....

7.1.2.3 Tratamentul pentru HVS2 pozitiv și HPV pozitiv.

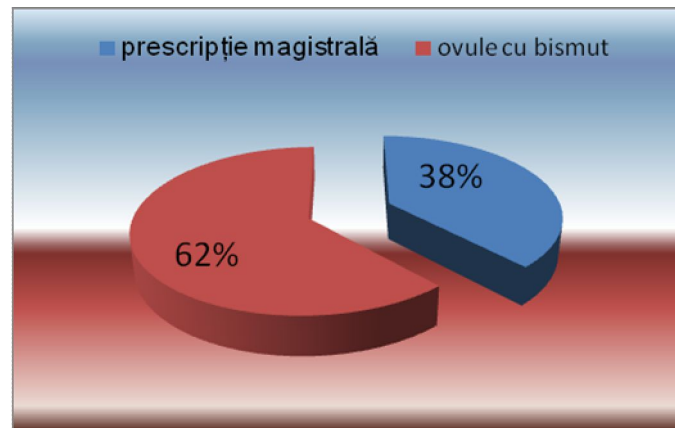
”Momentul de fericire al statisticii infecțioase” virale a fost oferit de concomitența infecțiilor HPV și HVS2 la doar 5 paciente, motiv pentru care au trebuit eşalonate curele de isoprinosine cu cele de valaciclovir în următoarea schemă: 10 zile pe lună isoprinosine, timp de 3 luni, apoi 3 luni valaciclovir, 10 zile pe lună, fără repetarea acestora pe parcursul următoarelor 6 luni.....

7.1.3 Tratament hormonal sistemic și local

Consecutiv dozării progesteronului de fază luteală s-a constatat că din lotul inițial de 126 de paciente, 38 paciente au prezentat valori serice ale progesteronului sub limita inferioară a intervalului de referință, 43 de cazuri au înregistrat valori serice de progesteron în 1/3 inferioară a intervalului de referință, 37 de paciente au fost încadrate în intervalul de mijloc al intervalului de referință și 8 cazuri în 1/3 superioară ale intervalului....

7.1.4. Tratament topic local

Din lotul inițial de 126 paciente, 48 au primit tratament cu topice locale, la 78 nu am considerat necesară acest tip de terapie, obținând rezultate favorabile după inițierea terapiei progesteronice și antivirale.....



Distribuția lotului cu tratament topic. 12 paciente au dorit prescripția magistrală și 36 ovulele cu bismut

7.2 Terapia combinată a ectropionului de col uterin

Pacientele incluse în studiu au fost selectate dintre pacientele prezentate pentru un consult de rutină sau pentru simptome ca sângerările de contact și hidrorea supărătoare legată de ciclul menstrual sau în vederea procreerii. Tratamentul pacientelor s-a efectuat pe o perioadă de 5 ani, în scheme de tratament secvențial sau combinat.....

7.2.1 Terapia conservatoare

Tratamentul inițial a vizat infecțiile locale decelate prin culturi, la care s-a adăugat progesteron local sau oral între zilele 16 – 25 ale ciclului menstrual (arefam, utrogestan, duphaston, în doze de până la 400 mg) timp de 3-6 luni.

Tratamentul s-a inițiat având în vedere rezultatele antibiogramei, iar alegerea antibioticului sugerat a vizat, în special, prezentarea acestuia sub formă de ovule, dar și prezentare comercială cu administrare „per os”.

7.2..2 Terapia intervențională

La nivelul exocolului, biopsia se va efectua cu biotomul, care rămâne cel mai utilizat instrument pentru biopsierea colului, permițând prelevarea ambulatorie nedureroasă și fără

sângerare semnificativă cu păstrarea marginilor lezionale intacte și evaluarea histopatologică optimă a piesei. Biopsiile fragmentare au interesat aspectele colposcopice cu cel mai înalt grad de severitate de la nivelul leziunilor vizibile pe exocol.....

În 76 de situații biopsiile secvențiale au dus la regresia leziunii folosindu-se biotomul și electrocauterul în caz de sângerare.....

Capitolul 8 – *Discuții și Concluzii*

8.1. *Discuții*

Gradualizarea leziunilor de ectropion este o propunere de mai bună gestionare a acestor tipuri de leziuni cervicale ce specifică restrângerea zonei cu caracter oncogen crescut și reevaluarea atitudinii terapeutice la minim intervențional.

Am dovedit clar că există o strânsă legătură între scăderea gradului de ectropion și involuția leziunilor de col după terapia progesteronică cu atât mai bine cu cât aceasta se instituie mai precoce, anterior suprainfecției virale. Cu cât cicatrizarea ectropionului este mai precoce cu atât zona de transformare scade și deci și gradul de ectropion. Negativarea spontană a infecțiilor virale are loc deci, cu cât epiteliul pavimentos este mai stabil.....

8.2 *Concluzii*

- În noutățile tezei, considerăm ca fiind primordială cercetarea privind studiul imunohistochimic pe receptorii de estrogen și progesteron la nivelul zonei de transformare din ectropionul congenital de col uterin, fapt discutat numai pe șoareci și în acest context doar pe hiperestrogenism absolut prin administrare de estrogeni și constatarea creșterii zonei de transformare . Administrarea de progesteron este inovatoare în corelație cu restrângerea zonei de transformare supravegheată prin receptorii de progesteron precum și demonstrarea acestui fenomen prin colposcopie.

- Negativarea infecțiilor “viral-like” și virale cât mai preceoce după infectare prin informarea la scară largă a unui screening infecțios la debutul vieții sexuale scade mult riscul de a dezvolta ulterior un grad de displazie și deci blocarea oncogenezei.

- S-au notat diferențe semnificativ statistice în cadrul măsurătorilor volumetrice de col de ziua a 7-a și ziua 21-a înainte și după tratamentul pacientelor infectate cu chlamydia în sensul scăderii volumului de col după tratament și în special după tratamentul cu cefalosporine, dar studiul trebuie extins pe un număr mai mare de paciente.

- De asemenea, volumetria cervicală a fost semnificativă, dar mai puțin notabilă în infecțiile cu ureaplasma și mycoplasma.

- Imunomarcajul cu Ki-67 și p16 arată că ciclul celular al celulelor din epiteliul imatur al leziunilor scuamoase preinvazive se abate de la normal, fiind marcat amplificat, comparativ cu exocolul normal.

- Disfuncția progresivă a activității proliferative a celulelor epiteliale cervicale se corelează cu gradul leziunilor preinvazive, expresia Ki-67 sugerând independent prognosticul nefavorabil al leziunilor scuamoase cu grad înalt ale colului uterin.

- Ki67 ca marker al proliferării celulare prezintă deosebită utilitate în aprecierea corectitudinii încadrării leziunilor scuamoase preinvazive și diferențierea lor de alte leziuni non-neoplazice cu aspecte similare în colorațiile uzuale (inflamatorii, atrofie, metaplazie scuamoasă), și poate orienta diagnosticul diferențial dintre leziunile de grad scăzut (LSIL) și cele de grad înalt (HSIL).

- Asocierea dintre proteina p16 și Ki67 în cazurile cu leziuni displazice apărute pe zonele de ectropion realizează încadrarea corectă a acestora în leziuni de grad scăzut și leziuni de grad înalt și delimitează net aceste leziuni de cele care le mimează pe colorația uzuală.

- Imunomarcajul la p16 are un rol deosebit în selectarea pacientelor cu ectropion congenital și leziuni de tip LSIL asociate care vor progresa spre leziuni de grad mai înalt și permite astfel un management corespunzător.

- Pozitivitatea la p16 se corelează semnificativ statistic în leziunile scuamoase intraepiteliale de grad înalt (HSIL) ($p < 0,05$) și selectează pacientele cu risc de progresie rapidă spre un carcinom invaziv.

- Pozitivitatea la ambii receptori hormonalți (ER și PR) la pacientele cu ectropion congenital a fost mai mare pe zonele de metaplazie scuamoasă comparativ cu exocolul normal adiacent, fără diferențe semnificative statistic.

- Pozitivitatea la ER și PR scade abrupt în leziunile scuamoase intraepiteliale de grad înalt comparativ cu cele de grad scăzut, cu diferențe semnificative statistic ($p < 0,05$) în cazul ER.

- Scăderea pozitivității la ER și PR în cazurile cu HSIL pe ectropion congenital, comparativ cu LSIL, devine înalt semnificativă statistic când se analizează numărul efectiv de celule pozitive la acești markeri în leziunile de tip SIL.

- Pierderea receptorilor hormonal ER și PR în cursul evoluției leziunilor scuamoase intraepiteliale de la LSIL la HSIL crește riscul apariției unei leziuni de tip invaziv la pacientele cu ectropion congenital, acest fenomen nefiind prezent în etapele inițiale ale carcinogenezei cervicale (receptorii hormonal fiind prezenți în cantitate mai mare în cazul metaplaziei scuamoase comparativ cu exocolul normal).

- Prezența receptorilor hormonal în cazurile cu HSIL la pacientele cu ectropion congenital poate inhiba potențialul invaziv al acestor leziuni și apariția carcinoamelor scuamose cervicale. Terapia hormonală a ectropionului în funcție de valorile serologice ale progesteronului de fază luteală și de numărul de receptori pentru progesteron .De asemenea, terapia combinată antiviro-hormonală reprezintă o altă noutate derivată din componența majoră hormonală a ectropionului pe care s-au suprapus infecții virale genitale cu potențial displazic și deci oncogen important. Inducerea precoce a tratamentului de substituție hormonală precoce poate scădea riscul evolutiv al ectropionului înspre displazie.

- Tratamentul progesteronic are caracter intermitent fiind administrată din perioada ovulatorie spre luteală între 10 și 14 zile cu doze variabile în funcție de deficiență demonstrată serologic. Nu am constatat diferențe semnificativ statistice între terapia cu ovule de bismut și cele din prescripția magistrală însă toate cazurile au răspuns la terapia indusă .

- Măsurătorile volumetrice de col uterin au fost statistic semnificative pentru ziua 7 în cazul pacientelor cu Clamydia și Ureaplasma pozitive, înainte și după tratament.

- Măsurătorile volumetrice de col uterin pentru ziua a 14-a a ciclului menstrual au fost semnificativ statistice pentru pacientele HPVHR+ și Chlamydia absent, în corelație cu valorile serologice ale progesteronului în 1/3 inferioară a intervalului și în mod surprinzător cu prezența markerului Ki67. Deasemenea în același interval au intrat având semnificație statistică ridicată pacientele care au prezentat cicluri menstruale mai frecvente(21-25 zile) și într-o măsură mai mică pacientele cu rezultate histopatologice de tip inflamator nespecific.

- Măsurătorile volumetrice din ziua 21 nu sunt semnificativ statistic implicate în nici un fel de corelație.

- Măsurătorile indicilor de rezistență la nivelul arterelor uterine au avut rezultate cel puțin surprinzătoare: artera uterină dreaptă prezintă modificări relativ importante statistic numai pe ziua a 14-a în cazul pacientelor cu receptori de estrogeni între 25-50%, receptori de progesteron peste 50%, progesteronemie sub limita intervalului de referință și, nu în ultimul rând, al rezultatelor histopatologice de tip inflamator specific. Spre deosebire de artera uterină dreaptă, indicele de rezistență pe artera uterină stângă este mult mai sensibil influențat de

terapia progesterică, înregistrând diferențe semnificativ statistice, prin ameliorarea valorilor în special în cazul pacientelor cu chlamydia, mychoplasma și HPV absent dar ureaplasma prezent și HVS2 IgG prezent; semnificativ statistic același indice de rezistență s-a ameliorat după tratament și în cazul pacientelor cu p16 absent, Ki67 prezent, receptori de estrogen 25-50% prezent, receptori de progesteron peste 50% prezenți, la pacientele cu sindrom premenstrual prezent și rezultate histopatologice de tip inflamator specific sau nespecific.

- Necesitând un studiu mult mai extins ca număr de paciente, putem lansa ipoteza, dar nu și explicația sensibilității IR artera uterină stângă la terapia progesterică la pacientele cu fenomene de hiperestrogenism relativ (influențele lipsei de progesteron circulant pot afecta și tractul digestiv, generând edem și distensie colică, fapt ce poate fi una din explicațiile posibile în răspunsul post-terapeutic surprinzător din studiul nostru).

- De asemenea ultrasonografia volumetrică are importanță și în funcție de tratamentul antiviral administrat mai ales în ziua a 14 a a ciclului menstrual unde, semnificația statistică importantă a demonstrat ca o are isoprinosine. Pentru ameliorarea valorilor indicilor de rezistență artera uterină stângă este mai sensibilă în special la pacientele ce nu au urmat tratament antibiotic și antiviral. Se poate afirma că terapia progesterică este cu atât mai eficientă cu cât ectropionul este mai “curat” bacteriologic și viral iar ameliorarea hiperestrogenismului influențează și indicele de rezistență al arterei uterine drepte pe ziua 21-a. Deci, hiperestrogenismul are efecte ecografice, iar pacientele necesită o amplă supraveghere.....

Capitolul 9 - Bibliografie

Bibliografie selectivă

1. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. No 61, April 2005. Human Papillomavirus. . Obstet Gynecol 2005; 105:905.
2. Anton AC, Peltecu G. Leziunile precursorare ale cancerului de col uterin. In: Irinel Popescu, editor. Tratat de chirurgie, vol. V A, editor Peltecu G, editura Academiei Române, București 2008;
3. Belfiore P, Costa E, De Cantis S, et al. Effectiveness and persistence of a topical treatment for cervical ectropion with deoxyribonucleic acid. Minerva Ginecol 2005; 57:461.

4. Benacerraf BR, Shipp TD, Bromley B. Improving the efficiency of gynecologic sonography with 3-dimensional volumes. *J Ultrasound Med* 2006; 25:165.
5. Berek JS. Berek & Novak's Gynecology, Thirteenth Ed. Benign Diseases of the female reproductive tract. Pag 438, Ippincott, Philadelphia, 2002
- 81 Wright TC. Management of woman with high-grade squamous intraepithelial lesions and atypical glandular cells cervical cytology. In Monsonego J (ed): *Emerging issues on HPV infections: from science to practice*. Basel, Karger, 2006, pag.140-146;
- 82 Wright TC Jr, et al. 2001 Consensus guidelines for the Management of Woman with Cervical Cytological Abnormalities. *J Am Med Assoc* 2002; 287:2120-2129;