

UNIVERSITATEA DE MEDICINA SI FARMACIE CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ

TEZA DE DOCTORAT

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL
DISPLAZIILOR CERVICALE SEVERE

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT

PROF. UNIV. DR. MIHAI B. BRĂILA

STUDENT-DOCTORAND

DR. BOGDAN MARIAN PUCĂ

CRAIOVA

2019

CUPRINS

PARTEA GENERALA - STADIUL ACTUAL AL CUNOASTERII	
CAPITOLUL I	3
OBIECTIVELE LUCRARI. IMPORTANTA TEMEI CERCETATE	
CAPITOLUL II	3
DISPLAZII CERVICALE. DEFINITIE. INCIDENTA. FACTORI DE RISC.	
CAPITOLUL III	3
INVESTIGATII SPECIFICE	
CAPITOLUL IV	4
MANAGEMENTUL NEOPLAZIEI CERVICALE INTRAEPITELIALE	
PARTEA SPECIALA - CERCETARI PERSONALE	
CAPITOLUL V	5
MATERIAL SI METODA	
CAPITOLUL VI	5
REZULTATE	
CAPITOLUL VII	6
DISCUTII	
CAPITOLUL VIII	9
CONCLUZII	

PARTEA GENERALA

STADIUL ACTUAL AL CUNOASTERII

CAPITOLUL I

IMPORTANȚA TEMEI CERCETATE. OBIECTIVELE LUCRĂRII

Cancerul de col reprezinta a doua cauza de cancer feminin la nivel mondial. Aparitia acestui cancer este precedata de anomalii ale epiteliului malpighian, denumite neoplazii cervicale intraepiteliale (CIN), displazii sau leziuni scuamoase intraepiteliale (SIL).

Obiectivul studiului a constat in reevaluarea clinico-paraclinica si terapeutica a neoplaziei cervicale intraepiteliale tinand cont de gradul leziunii cervicale, de extinderea in suprafata, de varsta pacientelor si dorinta de maternitate, precum si de patologia asociata leziunilor cervicale.

CAPITOLUL II

DISPLAZII CERVICALE. DEFINIȚIE. INCIDENTĂ. FACTORI DE RISC.

Notiunea de displazie cervicala sau neoplazie intraepiteliala cervicala reprezinta leziuni ale epiteliului scuamos la nivelul colului uterin, care sunt considerate precursori ai cancerului cervical invaziv.

Virusul papilloma uman (HPV) genital este cea mai comuna infectie transmisa sexual. Tipurile de HPV sunt clasificate ca high-risc (HR) sau low-risc (LR) pe baza oncogenitatii si a asocierii cu cancerul cervical.

CAPITOLUL III

INVESTIGAȚII SPECIFICE

CITOLOGIA CERVICALA

Screeningul citologic Babes-Papanicolau detecteaza majoritatea neoplaziilor cervicale in fazele premaligne sau maligne precoce, oculate, atunci cand evolutia sub tratament este optima.

În urma prelucrării și examinării probei, rezultatul se elaborează conform **Sistemului de raportare a citologiei colului uterin Bethesda 2001** [96], elementele raportate fiind caracerul adecvat al specimenelor si anomaliiile celulelor epiteliale.

TESTAREA HPV

Un diagnostic sigur de infectie cu HPV, poate fi stabilit numai prin detectarea directa a ADN-ului HPV. Aceasta poate fi realizata histologic prin PCR (testul de amplificare al acizilor nucleici), prin hibridizare sau prin alte tehnici [114].

COLPOSCOPIA

Scopul colposcopiei este identificarea leziunilor cervicale neoplazice invazive si preinvazive si biopsierea lor.

BIOPSIA

Biopsia exocolului se realizeaza sub ghidaj colposcopic, prin vizualizarea leziunilor suspecte ale exocolului si recoltarea de fragmente cu un instrument special. **Chiuretajul endocervical** se practica in situatiile in care canalul endocervical nu se vizualizeaza prin colposcopie si desigur pacientele nu sunt gravide. Fragmentele obtinute prin biopsierea exocolului sau prin chiuretajul endocervical se trimit pentru examen histopatologic, examenul de certitudine pentru diagnostic.

CAPITOLUL IV

MANAGEMENTUL NEOPLAZIEI CERVICALE INTRAEPITELIALE

Obiectivul tratamentului este de a suprima zona de jonctiune incluzand tesuturile anormale prin excizia tesutului cu ansa electrica si conizatie cu laser sau bisturiul rece, sau prin ablatia tesutului, distrugandu-l prin criochirurgie sau cu laser.

Procedurile ablative sunt electro-fulguratia, criochirurgia, laserul dioxid de carbon. **Terapia excizionala** – consta in excizia chirurgicala cu ansa electrica, conizatia cu bisturiul rece, conizatia cu laser CO₂. **Histerectomia** este o procedura terapeutica neacceptata in cazul leziunilor CIN 1, CIN 2 sau CIN 3 [133].

PARTEA SPECIALA

CERCETARI PERSONALE

CAPITOLUL V

MATERIAL SI METODA

Studiul efectuat a cuprins un numar de 328 paciente cu displazii cervicale, in perioada 2014 – 2018. Pe perioada celor 5 ani, pacientele au fost investigate, diagnosticate si tratate chirurgical in Clinica II Obstetrica-Ginecologie, Clinica II Chirurgie Generala ale Spitalului Clinic Judetean de Urgenta Craiova si Centrul Medical Parc Craiova.

Investigatiile de tipul: citologie cervico-vaginala, testare si genotipare HPV, colposcopie si biopsie fragmentara sau conizatie au fost efectuate pentru a stabili gradul leziunilor la nivelul cervixului, chiuretajul biopsic fractionat pentru identificarea leziunilor asociate.

Testarea HPV s-a efectuat la 242 de paciente, excluzand 86 de paciente cu varsta sub 30 de ani. Genotiparea HPV a evidentiat 110 cazuri cu tipuri HPV cu risc scazut (LR-HPV), in care predominante au fost tipurile 61, 6, 81, alaturi de tulpinile 11, 54, 42, 70 si 132 cazuri cu tipuri HPV cu risc crescut (HR-HPV), in care predominante au fost tipurile 16, 18, 45, alaturi de tulpinile 52, 53, 68, 58, 31.

Examenul colposcopic a cuprins descrierea colului examinat, posibilitatea de examinare a zonei de jonctiune, descrierea aspectelor colposcopice normale si patologice, aprecierea posibilitatii de a examina intreaga zona lezionala.

Diagnosticul histo-patologic s-a stabilit pe baza fragmentelor tisulare obtinute prin biopsie sau conizatie cervicala, chiuretaj fractionat endouterin si piesa operatorie extipata.

Tratamentul chirurgical al neoplaziei cervicale intraepiteliale s-a stabilit in functie de conditii, indicatii si contraindicatii si a constat in: conizatie, amputatie, histerectomie si tripla operatie de la Manchester.

CAPITOLUL VI

REZULTATE

In perioada de 5 ani, 2014-2018, cele 328 de paciente luate in studiu au fost repartizate astfel: 39 de cazuri (12%) in 2014, 53 cazuri (16%) in 2015, 64 paciente (19,5%) in 2016, 80 paciente (24,5%) in 2017 si 92 paciente (28%) in 2018.

Examenul citologic cervico-vaginal a fost raportat in sistem Bethesda. Astfel, au fost constatate: ASC-US (cellule scuamoase atipice fara a se cunoaste semnificatia lor exacta) la 97 cazuri (29,58%), ASC-H (cellule scuamoase atipice fara a exclude o leziune scuamoasa

de grad inalt) la 14 cazuri (4,27%), L-SIL (leziune intraepiteliala de grad redus) la 83 cazuri (25,30%) si H-SIL (leziune intraepiteliala de grad inalt) la 134 cazuri (40,85%).

Testarea HPV s-a efectuat la 242 paciente, excluzand din studiu 86 paciente cu varsta sub 30 de ani. Genotiparea HPV a evidentiat 110 cazuri (45,45%) cu tipuri HPV cu risc scazut (LR-HPV), in care predominante au fost tipurile 61, 6, 81, alaturi de tulpinile 11, 54, 42, 70. Genotiparea HPV a evidentiat 132 cazuri (54,55%) cu tipuri HPV cu risc crescut (HR-HPV), in care predominante au fost tipurile 16, 18, 45, alaturi de tulpinile 52, 53, 68, 58, 31.

Indexul colposcopic Reid, calculat pe cei patru parametrii (conturul leziunii, culoarea leziunii, vascularizatia, impregnarea cu iod) a fost de 1 – 2 la 94 de paciente (28,65%), 3 – 4 la 126 de paciente (38,40%), 5 – 6 la 72 de paciente (21,95%) si 7 – 8 la 36 de paciente (11%).

Diagnosticul histo-patologic, s-a stabilit pe baza fragmentelor tisulare obtinute prin biopsie sau conizatie cervicala. Rezultatele examenelor histopatologice ale pieselor extirpate, au fost: 168 cazuri (51,22%) de CIN 1 incluzand si leziunile datorate infectiei HPV, 93 cazuri (28,35%) de CIN 2, 67 cazuri (20,43%) CIN 3.

Tratamentul chirurgical al neoplaziei cervicale intraepiteliale s-a stabilit la 236 de paciente, in functie de conditii, indicatiile si contraindicatiile si a constat in conizatie, amputatie, histerectomie si tripla operatie de la Manchester. Restul de 92 de paciente au beneficiat de alte tipuri de tratament: electrocauterizare, excizie cu ansa diatermica. Tratamentul chirurgical a fost conservator la 192 de paciente (81,35 %) – conizatie (93 cazuri, 39,49 %), amputatie (85 cazuri, 36 %), in 14 cazuri (5,95 %) s-a practicat tripla operatie de la Manchester si radical la 44 de paciente (18,65 %) – histerectomie totala. In functie de gradul neoplaziei intraepiteliale cervicale obtinut prin examen histopatologic si tipul interventiei chirurgicale, s-a constatat: cele 93 de paciente la care s-a practicat conizatie au avut rezultatul HP de CIN 1 (56 de cazuri), CIN 2 (34 de cazuri), CIN 3 (3 cazuri), cele 85 de paciente cu amputatie au fost: 36 de cazuri cu CIN 2 si 49 de cazuri cu CIN 3. Pacientele cu patologie asociate leziunilor cervicale au prezentat CIN 1 (20 cazuri), CIN 2 (23 cazuri) si CIN 3 (15 cazuri).

CAPITOLUL VII

DISCUTII

Concordanta trepidului diagnostic: citologie – colposcopie – examen histopatologic, se transeaza diagnosticul pozitiv de leziune displazica cervicala, gradul acesteia si conduita terapeutica.

Leziunile de col uterin au, in general, un aspect polimorf. Depistarea sistematica si tratamentul leziunilor precanceroase, reprezinta mijlocul cel mai eficient, perfect demonstrat in profilaxia efectiva a cancerului de col uterin.

Genotiparea HPV permite identificarea femeilor cu cel mai mare risc si detectia tulpinilor de HPV devine un instrument de evaluare a riscului pacientelor.

Colposcopia are un interes diagnostic si precizeaza stadiul leziunilor preclinice. Colposcopia permite o biopsie dirijata a zonelor caracteristice, in particular zonele cele mai apropiate de jonctiunea scuamo-cilindrica, epicentrul si punctul de plecare al leziunilor displazice. Colposcopia recunoaste zonele de remaniere patologica sau de transformare atipica. Evalueaza contururile acestora si gravitatea leziunilor [156]. Colposcopia prezinta un interes terapeutic, permitand, in acelasi timp, efectuarea tratamentului leziunilor plurifocale, a fiecareia din zonele interesate, reducand considerabil riscul de recidiva.

Intr-un anumit numar de cazuri, colposcopia permite, in acelasi timp, tratamentul leziunilor observate. Avantajul conizatiei diagnostice cu bisturiul la rece este acela de a avea analiza histopatologica completa a leziunii, singurul examen care precizeaza existenta si gradul displaziei, de a trata cu un pret de cost redus in conditii simple si rapide, fara implicatii psihologice majore pentru paciente. Aceste tratamente sub colposcp sunt rezectii adaptate la leziuni permitand o cicatrizare de buna calitate, cu un prognostic bun in 95-98% din cazuri. Conizatia se aplica si atunci cand jonctiunea scuamo-cilindrica este situata total in endocol, existand riscul scaparii ei la o biopsie dirijata convenabila.

Biopsia cu examen histopatologic ramane standardul de aur in stabilirea diagnosticului, chiar daca biopsia este neplacuta pentru paciente si asteptarea rezultatului este stresanta.

Conizatia a fost interventia chirurgicala cea mai frecvent efectuata (39,40%), urmata de amputatie (36%), tinand cont de varsta pacientelor si dorinta de maternitate.

In cazul patologiei genitale asociate, s-a practicat histerectomia totala (18,65%) si tripla operatie de la Manchester (5,95%).

Conizatia cu rol diagnostic si therapeutic s-a practicat la 77 de paciente, al caror rezultat histopatologic a fost CIN 1, CIN 2 si CIN 3.

La 16 cazuri s-a practicat biopsia fractionata a colului uterin, anterior conizatiei. Am constatat ca a existat concordanta numai la 9 cazuri, la 4 paciente diagnosticul histopatologic stabilit la biopsie fractionata a fost supraevaluat, iar in 3 cazuri leziunile au fost subevaluate.

La pacientele la care s-a practicat amputatia portiunii endovaginale a colului, examenul histopatologic, initial, s-a stabilit pe baza biopsiei tintite.

In cele 44 de cazuri de histerectomie totala, extra sau intracapsulara, examenul histopatologic initial s-a stabilit pe baza biopsiei tintite.

Prin acelasi procedeu de biopsie tintita s-a pus diagnosticul in cele 14 cazuri in care s-a practicat tripla operatie de la Manchester.

Desi au fost observate modificari celulare epiteliale la 111 cazuri (33,84%) nu s-au putut stabili cu precizie tipul acestora si frotiul a fost incadrat in clasa atipiilor celulare

epiteliale (ASC): 97 cazuri cu atipii celulare ale celulelor scuamoase cu semnificatie nedeterminata (ASC-US) si 14 cazuri cu atipii celulare ale celulelor scuamoase unde nu se poate exclude o leziune de grad inalt (ASC-H).

Concordanta dintre examenul citologic cervico-vaginal si diagnosticul histopatologic stabilit prin examinarea pieselor de conizatie a fost partiala, fiind prezenta la 86 de paciente (77,48%), ceea ce confirma studiile din literatura conform carora examenul citologic este un test cu sensibilitate si specificitate mare in depistarea neoplaziilor cervicale intraepiteliale si a cancerului de col uterin in faze infraclinice, dar cu valoare mica in ceea ce priveste gradul leziunii scuamoase sau a invaziei.

In privinta amputatiei, indicatia a fost mai larga decat in cazul conizatiei, semnificand o excizie cat mai larga a epiteliului exocervical pana la nivelul epiteliului sanatos, dar si a celui endocervical, pana aproape de orificiul cervical intern.

Amputatia s-a practicat la 85 de paciente, 36% din cazuri. Rezultatele histopatologice au fost: la 36 de paciente CIN 2 si la 49 de paciente CIN 3.

Conizatia s-a practicat in 59 de cazuri cu bisturiul la rece si in 34 de cazuri cu bisturiul electric. Este de preferat conizatia cu bisturiul la rece, deoarece marginile sanatoase ale epiteliului exocervical sunt nete, fara alte modificari anormale si se pot examina histopatologic foarte corect [162].

Conizatia cu bisturiul electric, chiar daca este preferata de anumiti operatori, pentru ca asigura o hemostaza concomitenta foarte buna, pentru epiteliu exocervical ramas, examenul histopatologic este mai dificil din cauza artefactelor consecutive electrocauterizarii.

Histerectomia simpla presupune indepartarea uterului si colului uterin, dar nu presupune excizia parametrelor si paracolposului.

Este o procedura chirurgicala ce poate fi indicata pentru patologia ginecologica benigna, neoplazia cervicala preinvaziva si stadiul IA1 al cancerului de col uterin.

Cu toate ca histerectomia este o procedura neacceptata in cazul leziunilor de tip CIN 1, 2, 3 [163], tratamentul chirurgical al pacientelor peste 40 de ani, care au prezentat polifibromatoza uterina, hiperplazie de endometru, adenomioza si care au avut incheiata planificarea sarcinilor, dupa efectuarea biopsiilor si stabilirea diagnosticului au beneficiat de histerectomie totala.

Rezultatul histopatologic al pieselor operatorii rezultate dupa histerectomie a evidentiat leiomiobromatoza uterina, adenomioza, hiperplazie simpla de endometru cu sau fara atipii asociata leziunilor de col de tipul CIN 1 (11 paciente), CIN 2 (18 paciente), CIN 3/CIS (15 paciente). Din cele 44 de histerectomii totale, in 36 de cazuri s-a practicat histerectomia totala extracapsulara (81,82 %) si la 8 de paciente s-a practicat histerectomia totala intracapsulara (18,18 %).

Postoperator, ca prognostic indepartat, multi operatori prefera histerectomia totala intracapsulara deoarece conserva sistemul de suspensie si sustinere a planseului endopelvin, conservandu-se prin pastrarea capsulei cervicale, ligamentele laterale parametriale, ligamentele pubocapsulare si sacrocapsulare, evitandu-se astfel prolapsul de bont vaginal.

In general, se practica electrocauterizarea in displaziile cervicale usoare, in cele severe practicand conizatia, amputatia, histerectomia totala.

Tripla operatie de la Manchester este tipul de interventie in care se rezolva cel putin 3 patologii concomitante: descensul uterin, incontinenta de urina la efort, prezenta displaziilor exo- si endocervicale severe [165].

Interventia s-a practicat intr-un numar relativ redus de cazuri (14 paciente, 5,95 %), mai ales atunci cand pacientele au solicitat rezolvarea in acelasi timp operator a celor trei afectiuni asociate, iar investigatiile preoperatorii au aratat ca este posibila efectuarea acestui tip de interventii.

CAPITOLUL VIII

CONCLUZII

1. Diagnosticarea precoce si tratarea displaziilor reprezinta un real progres, fiind cea mai eficienta metoda pentru evitarea cancerului de col uterin.
2. Ponderea cea mai mare a pacientelor luate in studiu, pe grupe de varsta, a fost aceea de 31-40 de ani (47,6%).
3. Diferentele sunt semnificative intre pacientele din mediul urban (64,3%) si mediul rural (35,7%), avand in vedere mult mai larga accesibilitate a pacientelor din mediul urban la consultul de specialitate, la efectuarea investigatiilor paraclinice de tipul: citologie, colposcopie si biopsie tintita sub colposcop.
4. Din punct de vedere al antecedentelor obstetricale, am constatat o incidenta mai mare a displaziilor cervicale la multigeste (81,1%) si la multipare (87,5%).
5. Screeningul citologic este un test de depistare a leziunilor precanceroase si a cancerelor de col uterin incipiente, la femeile asimptomatice. Examenul citologic a evidentiat o predominanta a pacientelor cu H-SIL (40,85%), urmate de ASC-US (29,58%) si L-SIL (25,30%).
6. Testarea HPV pune in evidenta o pondere aproximativ egala a tulpinilor HPV cu grad inalt (54,55%) si cu grad redus de risc (45,45%). Genotiparea HPV permite identificarea femeilor cu cel mai mare risc si detectia tulpinilor de HPV devine un instrument de evaluare a riscului pacientelor.
7. Explorarea colposcopica permite identificarea leziunilor suspecte in urma citologiei cervico-vaginale, putand preciza localizarea, intinderea si gravitatea, orienteaza biopsiile si este un element essential in cadrul triadei cito-colpo-histologice. Categoria de paciente a caror colposcopie a primit un index Reid de 3 – 4 a fost cea mai

frecventa (38,40%), cea mai redusa categorie a fost cea cu un index Reid de 7 – 8 (11%).

8. Biopsia cu examen histopatologic ramane standardul de aur in stabilirea diagnosticului. Examenul histopatologic, efectuat pe fragmentele prelevate prin biopsie tintita si conizatie, releva pe lotul cercetat prezenta neoplaziei intraepiteliale cervicale de grad redus (CIN 1) in proportie de 51,22% si a neoplaziei intraepiteliale cervicale de grad inalt (CIN 2 si CIN 3) in proportie de 48.78% (CIN 2 – 28,35%, CIN 3 – 20,43%).
9. Decizia privind managementul displaziei cervicale a tinut cont de gradul leziunii cervicale, de extinderea in suprafata, de varsta pacientelor si pastrarea functiilor reproductive, menstruala si sexuala, precum si de patologia asociata leziunilor cervicale.
10. Conizatia a fost terapia chirurgicala de electie in cazul pacientelor (39,40%) cu neoplazie cervicala intraepiteliala, sub 40 de ani, care au dorit conservarea fertilitatii si nu au avut alte leziuni ginecologice.
11. Conizatia cu bisturiul rece este o metoda sigura de diagnostic si tratament in neoplazia intraepiteliala cervicala. Comparativ cu biopsia fractionata, conizatia asigura avantajul unei certitudini diagnostice prin excizia in totalitate a leziunii si examen histopatologic amanuntit.
12. Conizatia este o metoda necesara mai ales in discordanta citologie, colposcopie, biopsie fractionata si in situatiile care presupun o urmarire indelungata si investigatii suplimentare. Este o metoda ce stabileste diagnosticul histopatologic al leziunilor endocervicale asociate sau concomitente cu CIN datorita faptului ca piesa extirpata contine atat leziunea, cat si zona adiacenta.
13. In timp ce folosirea curentului electric pentru excizia chirurgicala poate determina artefacte histologice prin compromiterea termica partiala a marginilor de resectie, conizatia cu bisturiul rece este de preferat pentru ca ofera esantioane tisulare fara margini compromise pentru examen histopatologic, aplicandu-se cu succes mai ales in cazul pacientelor cu risc crescut de cancer invaziv, CIS, CIN 3, AIS, leziuni extinse si cu grad ridicat de malignizare.
14. Amputatia s-a practicat in 36% din cazuri, dupa efectuarea biopsiei tintite fractionate care a evidentiat leziuni tip CIN 2 si CIN 3.
15. Histerectomia a fost tratamentul chirurgical in cazul pacientelor (18,65%) peste 40 de ani, cu planificarea sarcinilor incheiata si patologie genituala asociata (polifibromatoza uterine, adenomioza, hiperplazii severe de endometru) neoplaziei cervicale intraepiteliale.
16. Tripla operatie de la Manchester este un procedeu chirurgical conservator, eficient la femeile sub 45 de ani, multipare, cu activitate genituala prezenta, cu leziuni displazice cervicale si cistorectocel (5,95%). Rezolva in acelasi timp, cistorectocelul, displaziile cervicale, alungirea hipertrofica de col uterin si descensul uterin gradul I, II.
17. Desi conduita chirurgicala este modalitatea cea mai eficienta pentru tratamentul leziunilor displazice severe de col uterin, un important rol in profilaxia leziunilor displazice si a cancerului de col il reprezinta vaccinarea impotriva HPV, vaccinul cel mai eficient in prezent fiind cel cu 9 serotipuri (16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 6, 11).